目次

1. 医薬品への曝露 5
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 5
1.1.2 有害事象の定義及び収集方法 10
1.1.3 判定基準 10
1.1.4 検討を要する有害事象の評価 11
1.1.5 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目 12
1.1.6 統計解析 12
1.2 全般的な曝露状況 12
1.2.1 安全性解析対象集団 12
1.2.1.1 J201 試験 12
1.2.1.2 J101 試験 13
1.2.2 曝露状況 15
1.2.2.1 J201 試験 15
1.2.2.2 J101 試験 16
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
1.3.1 J201 試験 18
1.3.2 J101 試験 20
2. 有害事象 23
2.1 有害事象の解析 23
2.1.1 有害事象の要約 23
2.1.1.1 J201 試験 23
2.1.1.2 J101 試験 24
2.1.2 比較的よく見られる有害事象 26
2.1.2.1 有害事象 26
2.1.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 31
2.1.2.3 CTCAE Grade 3 以上の有害事象 35
2.1.3 死亡 38
2.1.3.1 J201 試験 38
2.1.3.2 J101 試験 38
2.1.4 その他の重篤な有害事象 38
2.1.4.1 J201 試験 38
2.1.4.2 J101 試験 39
2.1.5 その他の重要な有害事象 42
2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 42

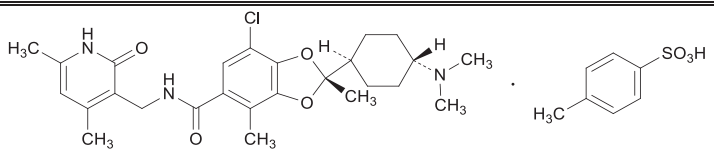
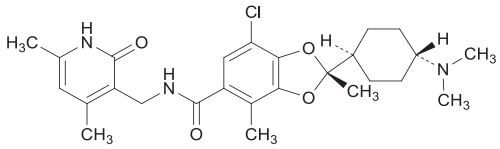
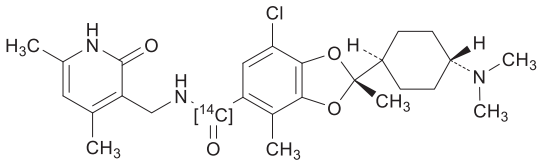
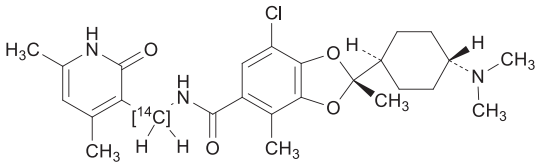
2.1.5.2　治験薬の減量に至った有害事象 43
2.1.5.3　治験薬の休薬に至った有害事象 45
2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 48
2.1.6.1　血液毒性 48
2.1.6.2　二次性悪性腫瘍 61
2.1.6.3　感染症 62
2.1.7　副作用の要約 65
2.2　個別有害事象の文章による説明 65
3.　臨床検査値の評価 65
3.1　血液学的検査 65
3.2　血液生化学検査 66
4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 68
4.1　バイタルサイン 68
4.2　心電図 68
4.3　ECOG PS 69
4.4　血漿中ヒスタミン値 70
5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 70
5.1　内因性要因 70
5.1.1　年齢 70
5.1.2　性別 70
5.1.3　ベースラインの BMI 72
5.1.4　造血幹細胞移植歴 73
5.1.5　肝機能 74
5.2　外因性要因 74
5.2.1　食事 74
5.2.2　CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用 74
5.2.3　CYP3A 誘導剤の併用 76
5.3　妊娠及び授乳時の使用 76
5.4　過量投与 77
5.5　薬物乱用 77
5.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 78
5.7　離脱症状及び反跳現象 78
6.　市販後データ 78
7.　付録 79

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数＝体重（kg）／（身長［m］）^{2}
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMML	chronic myelomonocytic leukaemia	慢性骨髄単球性白血病
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Moga-CHOP	mogamulizumab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	－
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NA	not applicable	該当せず
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PS	performance status	－
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL, NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫
QD	once daily	1 日 1 回
QT	interval between the start of the Q wave and the end of the T wave	QT 間隔
QTcF	QT corrected for heart rate using Fridericia’s method	Fridericia 式により補正された QT 間隔
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	－
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
ULN	upper limit of normal	基準値上限

－: 該当する表記なし

化合物一覧

化合物名	定義	構造式
バレメトスタットトシル酸塩（DS-3201b）	原薬	
バレメトスタット（DS-3201a）	原薬のフリー体	
^{14}C 標識バレメトスタット	バレメトスタットの ^{14}C 標識体	 又は 

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

本申請の安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL）患者に対するバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）の安全性は、主に、再発又は難治性の ATL 患者を対象とした第 II 相試験（DS3201-A-J201、以下 J201 試験）、及び再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma: NHL）患者を対象とした第 I 相試験（DS3201-A-J101、以下 J101 試験）の安全性データに基づき評価した。さらに、相対的バイオアベイラビリティ及び高脂肪食の影響などを評価した臨床薬理試験（DS3201-A-J103、以下 J103 試験）、イトラコナゾール又はフルコナゾールとの薬物相互作用試験（DS3201-A-J104、以下 J104 試験）、放射能標識体を用いた吸収・排泄・代謝の評価試験（DS3201-A-U105、以下 U105 試験）、肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（DS3201-A-U106、以下 U106 試験）、リファンピシンとの薬物相互作用試験（DS3201-A-J107、以下 J107 試験）、低脂肪食の影響を評価した臨床薬理試験（DS3201-A-J109、以下 J109 試験）の計 6 つの臨床薬理試験も安全性の評価資料に含めた。

本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。

J201 試験は、日本で実施した、多施設共同、非盲検、単群試験である。モガムリズマブ投与歴のある、あるいはモガムリズマブ不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した再発又は難治性 ATL 患者を対象に、本薬 200 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与した。

J101 試験は、日本及び米国で実施した、用量漸増、用量拡大、及び薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）の 3 つのパートからなる多施設共同、非盲検試験である。なお、本申請のデータパッケージには、用量漸増パート及び用量拡大パートのみを含める。用量漸増パートでは、再発又は難治性の NHL 患者（ATL 患者を含む）を対象に複数用量を用いて次相以降の推奨用量を検討することとし、本薬 150 mg、200 mg、250 mg、又は 300 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与した。用量拡大パートでは、末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）コホート及び ATL コホートを設定し、いずれのコホートでも本薬 200 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与した。

なお、J201 試験及び J101 試験では、強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤又は P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）阻害剤などの併用注意薬を使用している被験者の用量は、表 2.7.4.7-1 に従い減量した。また、各被験者の忍容性に応じて、治験薬の減量又は休薬を許容した。各試験での治験薬の用量調節基準は 7.1 項に示した。

J201 試験及び J101 試験はいずれも継続中の試験であるが、J201 試験は 2021 年 4 月 24 日、J101 試験は 2020 年 11 月 2 日をデータカットオフ日とし、これらのカットオフデータに基づいて評価した。J201 試験及び J101 試験は、試験デザイン、登録被験者数などを考慮し、データを併合することなく個々の試験ごとに評価することが適切であると判断した。な

お、J101 試験の結果は用量ごとにすべて示すが、推奨用量である 200 mg を投与された被験者の結果を主に評価し、250 mg 及び 300 mg を投与された被験者の安全性は、「5.4 過量投与」の項で評価した。また、日本の実施医療機関で登録された被験者を日本人として評価した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験の一覧（1/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号 （試験略名）	相 実施地域	試験タイトル	試験デザイン	対象被験者	用法・用量	安全性解析対象被験者数	資料区分
DS3201-A-J201 5.3.5.2-1 （J201）	第 II 相 日本	A Phase 2, multicenter, open-label, single-arm study of valemetostat tosylate (DS-3201b) in patients with relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma	多施設共同、非盲検、単群試験	再発又は難治性の ATL 患者	28 日間を 1 cycle として 1 日 1 回 200 mg を経口投与	25 名 [a]	評価
DS3201-A-J101 5.3.3.2-1 （J101）	第 I 相 日本及び米国	A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas	多施設共同、非盲検試験	用量漸増パート: 再発又は難治性の NHL 患者 用量拡大パート: ATL コホート: 再発又は難治性の ATL 患者 PTCL コホート: 再発又は難治性の PTCL 患者 DDI コホート: 再発又は難治性の NHL 患者	用量漸増パート: 28 日間を 1 cycle として 1 日 1 回経口投与。150 mg から投与を開始し用量を漸増。 用量拡大パート: 用量漸増パートで決定した次相以降の推奨用量（200 mg）にて 28 日間を 1 cycle として 1 日 1 回経口投与。 DDI コホート: Day −4 及び Day 15 にミダゾラム及びジゴキシンを単回投与し、Cycle 1 を通して本薬を 1 日 1 回経口投与する。 Cycle 1 Day 28 を完了した場合のみ、Cycle 2 Day 1 からそれ以降の cycle で本薬の単剤投与を継続することができる。	計 77 名 [a] （用量漸増パート: 25 名、用量拡大パート: 52 名［ATL コホート: 12 名、PTCL コホート: 40 名］、DDI コホート: 0 名）	評価

a: データカットオフ日時点で安全性解析対象集団に含まれた被験者数

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験の一覧（2/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号 （試験略名）	相 実施地域	試験タイトル	試験デザイン	対象被験者	用法・用量	安全性解析対象被験者数	資料区分
DS3201-A-J103 5.3.1.1-1 （J103）	第 I 相 日本	Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety after Single Oral Administration, the Relative Bioavailability after Administration of Tablet and Capsule Formulations, and the Effect of Food on the Pharmacokinetics in Healthy Japanese Subjects	Part 1: 単一施設、非盲検、単回群間用量漸増試験 Part 2: 単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験	健康成人男性	Part 1: 50、100、又は 200 mg を単回経口投与 Part 2: Group 1: 200 mg をカプセル剤又は錠剤で単回経口投与 Group 2: 200 mg を高脂肪食摂取後又は空腹時に単回経口投与	計 50 名 （Part 1: 18 名［6 名× 3 コホート］、Part 2: 32 名［Group 1: 16 名、Group 2: 16 名］）	評価
DS3201-A-J104 5.3.3.4-1 （J104）	第 I 相 日本	Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Itraconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー試験	健康成人男性	Group 1: Day 1 に 25 mg を単回経口投与、Day 11 にイトラコナゾール併用下で 25 mg を単回経口投与（イトラコナゾールは Day 6 に 200 mg を 1 日 2 回投与、Day 7～20 に 200 mg を 1 日 1 回投与） Group 2: Day 1 に 25 mg を単回経口投与、Day 12 にフルコナゾール併用下で 25 mg を単回経口投与（フルコナゾールは Day 6 に 400 mg を 1 日 1 回投与、Day 7～18 に 200 mg を 1 日 1 回投与）	計 32 名 （Group 1: 16 名、Group 2: 16 名）	評価

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験の一覧（3/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号 （試験略名）	相 実施地域	試験タイトル	試験デザイン	対象被験者	用法・用量	安全性解析対象被験者数	資料区分
DS3201-A-U105 5.3.3.1-1 （U105）	第 I 相 米国	An Open-Label, Single-Dose, Phase 1 Study to Evaluate the Absorption, Excretion, Metabolic Profile, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of [^{14}C]-Labeled DS-3201b in Healthy Male Subjects	単一施設、非盲検、単群、単回投与試験	健康成人男性	^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（フリー体［バレメトスタット］として約 200 mg/150 μCi に相当）を単回経口投与	8 名	評価
DS3201-A-U106 5.3.3.3-1 （U106）	第 I 相 米国	An Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics of DS-3201b in Subjects with Hepatic Impairment	多施設共同、非盲検、単回投与、並行試験	肝機能障害を有する成人及び健康成人	50 mg を単回経口投与	計 24 名（軽度肝機能低下: 8 名、中等度肝機能低下: 8 名、肝機能正常: 8 名）	評価
DS3201-A-J107 5.3.3.4-2 （J107）	第 I 相 日本	Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Multiple Oral Administration of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー試験	健康成人	Day 1 に 200 mg を単回経口投与、Day 16 にリファンピシン併用下で 200 mg を単回経口投与（リファンピシンは Day 8～22 に 600 mg を 1 日 1 回投与）	20 名	評価
DS3201-A-J109 5.3.1.1-2 （J109）	第 I 相 日本	Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Effect of Food (Low-fat Meal) on the Pharmacokinetics of DS-3201a in Healthy Subjects	単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験	健康成人	200 mg を低脂肪食摂取後又は空腹時に単回経口投与	28 名	評価

1.1.2　有害事象の定義及び収集方法

いずれの試験でも、有害事象は、治験薬投与開始以降に発現又は悪化した、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾病と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。治験薬投与開始前から発現していた症状や疾病は、有害事象とせず、既往歴又は合併症として扱った。ただし、治験薬投与開始後に重症度が悪化した場合は有害事象として取り扱った。有害事象は、治験薬投与開始時から、投与期間及び後観察期間を通して収集した。有害事象を収集するにあたり、症状を特定した質問は行わなかった。同一被験者に同一基本語の有害事象が複数発現した場合は、最も重症の事象で 1 回のみ計上した。

J201 試験及び J101 試験の後観察期間は、治験薬の最終投与後 30（±5）日間としたが、当該期間終了以前に新たな治療を開始する場合は、新たな治療開始前に後観察検査を実施することとした。ただし、治験薬投与中止時検査から 7 日以内の場合には、治験薬投与中止時検査で評価された結果を代用することとした。また、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した重篤な有害事象については、後観察期間後の発現であっても収集することとした。

また、J101 試験の用量漸増パートでは、治験薬初回投与日以降の 28 日間を用量制限毒性（dose-limiting toxicity: DLT）評価期間とし、発現した有害事象が DLT 定義（7.2）に該当するか否かを検討した。

J201 試験及び J101 試験の有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）日本語版（MedDRA/J）Ver.23.1 を用いた。

1.1.3　判定基準

有害事象の重症度は、J201 試験及び J101 試験でそれぞれ、米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Ver.5.0 及び Ver.4.0 に従って治験責任医師又は治験分担医師が判定した。なお、CTCAE Ver.5.0 では、表 2.7.4.1-2 の一般原則に従い、各有害事象について重症度ごと（Grade 1～5）の臨床的定義を記載している。

表 2.7.4.1-2　CTCAE における有害事象の重症度の定義

Grade	定義
Grade 1	軽症; 症状がないまたは軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限／局所的／非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

J201 試験では、有害事象と治験薬との因果関係は、表 2.7.4.1-3 に示す基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した（J101 試験の基準は 5.3.3.2-1 参照）。

表 2.7.4.1-3　有害事象の因果関係判定基準

因果関係区分	判定基準
関連あり	• 治験薬投与と有害事象発現の時間的経緯が合理的であり、被験者の臨床状態や他の要因（例: 原疾患、合併症、併用薬）から有害事象の発現を合理的に説明できない。 • 治験薬投与と有害事象発現の時間的経緯が合理的であり、治験薬又は類似化合物で既知の反応であるか、既知の薬理作用で予測される。
関連なし	• 治験薬投与と有害事象発現の時間的経緯が合理的でないか、被験者の臨床状態や他の要因（例: 原疾患、合併症、併用薬）から有害事象の発現が合理的に説明できる。

J201 試験では、有害事象の転帰は、表 2.7.4.1-4 に示す基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した（J101 試験の基準は 5.3.3.2-1 参照）。

表 2.7.4.1-4　有害事象の転帰判定基準

転帰区分	判定基準
回復	被験者は有害事象から完全に回復し、作用の残存は認められない
軽快	有害事象は改善したが、完全には回復していない
未回復	有害事象自体がまだ存在し、確認できる
回復したが後遺症あり	有害事象の残存作用が認められる、又は後遺症／残存作用がある
死亡	死亡が有害事象の直接の転帰である
不明	情報がなく、不明

1.1.4　検討を要する有害事象の評価

本薬の非臨床試験及び臨床試験データ、疫学情報、並びに類薬の文献情報に基づき、血液毒性（血小板数減少、貧血、好中球数減少、リンパ球数減少、及び白血球数減少）、二次性悪性腫瘍、及び感染症を、検討を要する有害事象として評価した（2.1.6）。その際、関連する有害事象を包括的に評価する目的で、表 2.7.4.1-5 に示す MedDRA（MedDRA/J）の基本語を用いてグループ化して評価した。

本概要でグループ化した有害事象としての結果を示す際、事象名に「」を付与して記載した。なお、同一被験者に同一分類のグループ化した有害事象が複数発現した場合は、最も重症の事象で 1 回のみ計上した。

表 2.7.4.1-5　グループ化した有害事象

検討を要する有害事象	MedDRA（MedDRA/J）基本語
血小板数減少	血小板減少症
	血小板数減少
貧血	貧血
	ヘモグロビン減少
	ヘマトクリット減少
	赤血球数減少
好中球数減少	好中球減少症
	好中球数減少
リンパ球数減少	リンパ球減少症
	リンパ球数減少
白血球数減少	白血球減少症
	白血球数減少
二次性悪性腫瘍	悪性腫瘍（SMQ）の狭域用語に含まれる基本語
感染症	感染症および寄生虫症（MedDRA 器官別大分類）に含まれる基本語

SMQ: MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries）

1.1.5　臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査として、血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査を実施した。バイタルサインの測定項目は、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体温とした。12 誘導心電図検査を実施し、異常所見の有無を評価した。身体所見として体重などを測定し、J201 試験及び J101 試験では米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）performance status（PS）も評価した。J101 試験及び J103 試験では、血漿中ヒスタミン値も安全性評価の対象とした。

1.1.6　統計解析

いずれの試験でも、治験薬が 1 回以上投与された被験者集団を安全性解析対象集団とした。なお、DLT は、最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）評価解析対象集団（7.3）を対象に評価した（DLT 評価は J101 試験のみ）。

1.2　全般的な曝露状況

以降の項では、特に言及しない限り、J201 試験及び J101 試験の結果を記載する。その他の J103 試験、J104 試験、U105 試験、U106 試験、J107 試験、及び J109 試験の結果はそれぞれ、2.7.6.1、2.7.6.6、2.7.6.3、2.7.6.5、2.7.6.7、及び 2.7.6.2 を参照のこと。

1.2.1　安全性解析対象集団

1.2.1.1　J201 試験

J201 試験の登録被験者の内訳を表 2.7.4.1-6 に示す。

J201 試験に登録された被験者 25 名のうち、治験薬の投与が中止された被験者は 17 名

（68.0%）であり、中止理由は、病勢進行が 14 名、有害事象が 2 名、医師判断が 1 名であった。25 名全員が安全性解析対象集団に含まれた。

表 2.7.4.1-6　登録被験者の内訳と安全性解析対象集団: J201 試験

	J201 200 mg/day
Subjects registered	25
Ongoing on the study treatments	8 (32.0)
Discontinued from study treatment	17 (68.0)
Progressive Disease	14 (56.0)
Adverse Event	2 (8.0)
Physician Decision	1 (4.0)
Subjects who were included in Safety Analysis Set	25 (100.0)
Subjects who were excluded from Safety Analysis Set	0 (0.0)

n (%)
Percentage is calculated using the number of subjects registered as the denominator.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.1、Table 14.1.3

1.2.1.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体の登録被験者の内訳を表 2.7.4.1-7 に示す。

J101 試験に登録された被験者は 78 名（150 mg 7 名、200 mg 62 名、250 mg 7 名、300 mg 2 名）であった。

J101 試験の 200 mg 投与に登録された被験者 62 名のうち、治験薬の投与が中止された被験者は 43 名（69.4%）であった。主な中止理由は、病勢進行が 19 名（30.6%）、臨床的増悪が 11 名（17.7%）、被験者からの申し出が 4 名（6.5%）であった。J101 試験の 200 mg 投与では、GCP 違反に該当した 1 名（同意取得前に試験固有の検査を実施）を除く 61 名が安全性解析対象集団に含まれた。

MTD 評価解析対象集団には、登録された被験者から用量拡大パートの 53 名を除く 25 名（150 mg 7 名、200 mg 9 名、250 mg 7 名、300 mg 2 名）が含まれた。

表 2.7.4.1-7　登録被験者の内訳と安全性解析対象集団: J101 試験

	J101				
	150 mg/day	200 mg/day	250 mg/day	300 mg/day	Total
Subjects registered	7	62	7	2	78
Ongoing on the study treatments	0 (0.0)	19 (30.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	21 (26.9)
Discontinued from study treatment	7 (100.0)	43 (69.4)	5 (71.4)	2 (100.0)	57 (73.1)
Progressive Disease	4 (57.1)	19 (30.6)	2 (28.6)	2 (100.0)	27 (34.6)
Clinical Progression	1 (14.3)	11 (17.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	14 (17.9)
Withdrawal by Subject	1 (14.3)	4 (6.5)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (7.7)
Physician Decision	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)
Adverse event	1 (14.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Other	0 (0.0)	5 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.4)
Subjects who were included in Safety Analysis Set	7 (100.0)	61 (98.4)	7 (100.0)	2 (100.0)	77 (98.7)
Subjects who were excluded from Safety Analysis Set	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
GCP violation	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Subjects who were included in MTD Analysis Set	7 (100.0)	9 (14.5)	7 (100.0)	2 (100.0)	25 (32.1)
Subjects who were excluded from MTD Analysis Set	0 (0.0)	53 (85.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (67.9)
Not enrolled in dose escalation	0 (0.0)	53 (85.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (67.9)

n (%)
Percentage is calculated using the number of subjects registered as the denominator.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.1.1、Table 14.1.3

2)　日本人集団

J101 試験の日本人集団及び非日本人集団での登録被験者の内訳を表 2.7.4.1-8 に示す。

J101 試験に登録された日本人は 46 名（150 mg 7 名、200 mg 30 名、250 mg 7 名、300 mg 2 名）であった。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）のうち、治験薬の投与が中止された被験者は 23 名（76.7%）であり、主な中止理由は、病勢進行が 10 名（33.3%）、臨床的増悪が 5 名（16.7%）、被験者からの申し出が 4 名（13.3%）であった。中止理由のうち、被験者からの申し出による中止は日本人集団のみに認められた。

MTD 評価解析対象集団に含まれた被験者は、全員日本人であった。

表 2.7.4.1-8　登録被験者の内訳と安全性解析対象集団: J101 試験
（日本人集団／非日本人集団）

	J101					
	日本人					非日本人
	150 mg/day	200 mg/day	250 mg/day	300 mg/day	Total	200 mg/day
Subjects registered	7	30	7	2	46	32
Ongoing on the study treatments	0 (0.0)	7 (23.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	9 (19.6)	12 (37.5)
Discontinued from study treatment	7 (100.0)	23 (76.7)	5 (71.4)	2 (100.0)	37 (80.4)	20 (62.5)
Progressive Disease	4 (57.1)	10 (33.3)	2 (28.6)	2 (100.0)	18 (39.1)	9 (28.1)
Clinical Progression	1 (14.3)	5 (16.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	8 (17.4)	6 (18.8)
Withdrawal by Subject	1 (14.3)	4 (13.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (13.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (3.1)
Adverse event	1 (14.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	4 (12.5)
Subjects who were included in Safety Analysis Set	7 (100.0)	30 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	46 (100.0)	31 (96.9)
Subjects who were excluded from Safety Analysis Set	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
GCP violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
Subjects who were included in MTD Analysis Set	7 (100.0)	9 (30.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	25 (54.3)	0 (0.0)
Subjects who were excluded from MTD Analysis Set	0 (0.0)	21 (70.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (45.7)	32 (100.0)
Not enrolled in dose escalation	0 (0.0)	21 (70.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (45.7)	32 (100.0)

Percentage is calculated using the number of subjects registered as the denominator.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.1.1-SG1、Table 14.1.2-SG1

1.2.2　曝露状況

1.2.2.1　J201 試験

J201 試験での本薬の曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示す。

J201 試験の投与期間の中央値（範囲）は 130.0（24～453）日、相対用量強度の中央値（範囲）は 99.67（11.0～100.0）%であった。

表 2.7.4.1-9　曝露状況: J201 試験（安全性解析対象集団）

Parameter Variable	J201 200 mg/day N = 25
Total treatment duration (day)	
Mean (Standard Deviation)	164.8 (121.72)
Median	130.0
Minimum, Maximum	24, 453
Total dose administered (mg)	
Mean (Standard Deviation)	29786.0 (22396.86)
Median	23900.0
Minimum, Maximum	1100, 89900
Dose intensity (mg/day)	
Mean (Standard Deviation)	177.25 (42.313)
Median	199.33
Minimum, Maximum	22.0, 200.0
Relative dose intensity (%)	
Mean (Standard Deviation)	88.63 (21.157)
Median	99.67
Minimum, Maximum	11.0, 100.0

Total dose administered (mg) = Sum of Dose × (Stop date − Start date + 1)
Dose intensity (mg/day) = Total dose administered (mg) / Total treatment duration (day)
Relative dose intensity (%) = Dose intensity / 200 × 100
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.8

1.2.2.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体集団での本薬の曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す。

200 mg 投与（61 名）での投与期間の中央値（範囲）は 118.0（1～1336）日であり、各被験者の平均投与量（累積投与量［mg］／全投与日数［日］）の平均値（標準偏差）は 198.28（7.553）mg／日、相対用量強度の中央値（範囲）は 100.00（71.0～100.0）%であった。

表 2.7.4.1-10　曝露状況: J101 試験（安全性解析対象集団）

Parameter Variable	J101 150 mg/day N = 7	 200 mg/day N = 61	 250 mg/day N = 7	 300 mg/day N = 2	 Total N = 77
Total treatment duration (day)					
Mean (Standard Deviation)	251.3 (172.09)	209.9 (249.07)	432.7 (361.82)	139.0 (110.31)	232.1 (257.24)
Median	210.0	118.0	231.0	139.0	126.0
Minimum, Maximum	56, 518	1, 1336	56, 923	61, 217	1, 1336
Total dose administered (mg)					
Mean (Standard Deviation)	37671.4 (25775.05)	38626.2 (43739.54)	92114.3 (69209.22)	20400.0 (17394.83)	42928.6 (46888.63)
Median	31500.0	23200.0	57750.0	20400.0	25000.0
Minimum, Maximum	8400, 77550	200, 214000	14000, 168500	8100, 32700	200, 214000
Average dose administered (mg/day)					
Mean (Standard Deviation)	150.00 (0.000)	198.28 (7.553)	240.44 (16.338)	190.43 (32.149)	197.52 (21.429)
Median	150.00	200.00	250.00	190.43	200.00
Minimum, Maximum	150.0, 150.0	153.9, 200.0	215.2, 250.0	167.7, 213.2	150.0, 250.0
Dose intensity (mg/day)					
Mean (Standard Deviation)	149.96 (0.109)	191.46 (15.279)	230.71 (27.735)	141.74 (12.660)	189.97 (24.708)
Median	150.00	200.00	245.97	141.74	200.00
Minimum, Maximum	149.7, 150.0	142.1, 200.0	179.9, 250.0	132.8, 150.7	132.8, 250.0
Relative dose intensity (%)					
Mean (Standard Deviation)	99.97 (0.073)	95.73 (7.640)	92.29 (11.094)	47.25 (4.220)	94.54 (10.919)
Median	100.00	100.00	98.39	47.25	100.00
Minimum, Maximum	99.8, 100.0	71.0, 100.0	72.0, 100.0	44.3, 50.2	44.3, 100.0

Total dose administered (mg) = Sum of Dose × (Stop date − Start date + 1)
Average dose administered (mg/day) = Total dose administered (mg) / Total administration day (days)
Dose intensity (mg/day) = Total dose administered (mg) / Total treatment duration (days)
Relative dose intensity (%) = Dose intensity (mg/day) / Assigned initial dose level (mg/day)
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.1.8

2)　日本人集団

J101 試験の日本人集団及び非日本人集団での本薬の曝露状況を表 2.7.4.1-11 に示す。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）での投与期間の中央値（範囲）は 150.5（1～1336）日であり、各被験者の平均投与量（累積投与量［mg］／全投与日数［日］）の平均値（標準偏差）は 196.71（10.596）mg／日、相対用量強度の中央値（範囲）は 99.87（71.0～100.0）%であった。非日本人集団の 200 mg 投与と比較して日本人集団の 200 mg 投与の方が投与期間が長く、累積投与量が多かったが、各被験者の平均投与量（累積投与量［mg］／全投与日数［日］）、用量強度、相対用量強度に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-11　曝露状況: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）

	J101					
	日本人					非日本人
Parameter Variable	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
Total treatment duration (day)						
Mean (Standard Deviation)	251.3 (172.09)	285.0 (322.66)	432.7 (361.82)	139.0 (110.31)	296.0 (305.22)	137.2 (111.04)
Median	210.0	150.5	231.0	139.0	198.0	111.0
Minimum, Maximum	56, 518	1, 1336	56, 923	61, 217	1, 1336	14, 447
Total dose administered (mg)						
Mean (Standard Deviation)	37671.4 (25775.05)	50985.0 (56286.23)	92114.3 (69209.22)	20400.0 (17394.83)	53888.0 (55671.56)	26666.1 (21522.27)
Median	31500.0	28100.0	57750.0	20400.0	33025.0	21800.0
Minimum, Maximum	8400, 77550	200, 214000	14000, 168500	8100, 32700	200, 214000	2800, 81600
Average dose administered (mg/day)						
Mean (Standard Deviation)	150.00 (0.000)	196.71 (10.596)	240.44 (16.338)	190.43 (32.149)	195.99 (27.732)	199.79 (0.860)
Median	150.00	200.00	250.00	190.43	200.00	200.00
Minimum, Maximum	150.0, 150.0	153.9, 200.0	215.2, 250.0	167.7, 213.2	150.0, 250.0	195.5, 200.0
Dose intensity (mg/day)						
Mean (Standard Deviation)	149.96 (0.109)	188.01 (18.497)	230.71 (27.735)	141.74 (12.660)	186.70 (30.478)	194.81 (10.616)
Median	150.00	199.75	245.97	141.74	194.96	200.00
Minimum, Maximum	149.7, 150.0	142.1, 200.0	179.9, 250.0	132.8, 150.7	132.8, 250.0	162.5, 200.0
Relative dose intensity (%)						
Mean (Standard Deviation)	99.97 (0.073)	94.00 (9.248)	92.29 (11.094)	47.25 (4.220)	92.62 (13.158)	97.40 (5.308)
Median	100.00	99.87	98.39	47.25	99.90	100.00
Minimum, Maximum	99.8, 100.0	71.0, 100.0	72.0, 100.0	44.3, 50.2	44.3, 100.0	81.3, 100.0

Total dose administered (mg) = Sum of Dose × (Stop date − Start date + 1)
Average dose administered (mg/day) = Total dose administered (mg) / Total administration day (days)
Dose intensity (mg/day) = Total dose administered (mg) / Total treatment duration (days)
Relative dose intensity (%) = Dose intensity (mg/day) / Assigned initial dose level (mg/day)
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.1.7-SG1

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　J201 試験

J201 試験の安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.4.1-12 に示す。

J201 試験では、年齢の中央値（範囲）は 69.0（59～84）歳であり、65 歳以上が 24 名（96.0%）であった。男性は 12 名（48.0%）であった。ECOG PS は、0 が 13 名（52.0%）、1 が 10 名（40.0%）、2 が 1 名（4.0%）、3 が 1 名（4.0%）であった（ECOG PS が 3 であった 1 名は、スクリーニング時点での ECOG PS が 2 であり試験への参加が適格と判断されたが、ベースラインデータ取得時点［Cycle 1 Day 1］での ECOG PS が 3 となった）。全員日本人の ATL 患者であり、ATL の病型は、急性型が 16 名（64.0%）、リンパ腫型が 6 名（24.0%）、予後不良因子を有する慢性型が 3 名（12.0%）であった。ATL に対する前治療レジメン数の中

央値（範囲）は 3.0（1～8）であり、25 名中モガムリズマブ前治療歴がある被験者は 24 名（96.0%）、レナリドミド前治療歴がある被験者は 8 名（32.0%）であった。ベースラインのクレアチニンクリアランスは、25 名中 24 名が 30 mL/min 以上であり、17 名が 60 mL/min 以上であった。

表 2.7.4.1-12　被験者背景: J201 試験（安全性解析対象集団）（1/2）

Parameter Statistic/Category	J201 200 mg/day N = 25
Age at informed consent (years)	
Mean (Standard Deviation)	70.1 (5.08)
Median	69.0
Minimum, Maximum	59, 84
Age group (n, %)	
< 65 years	1 (4.0)
≥ 65 years	24 (96.0)
Sex (n, %)	
Male	12 (48.0)
Female	13 (52.0)
Race (n, %)	
Asian	25 (100.0)
Weight (kg)	
Mean (Standard Deviation)	60.42 (13.826)
Median	57.70
Minimum, Maximum	34.5, 82.9
Body Mass Index (BMI) (n, %)	
<25	15 (60.0)
≥25	10 (40.0)
ECOG PS (n, %)	
0	13 (52.0)
1	10 (40.0)
2	1 (4.0)
3	1 (4.0)
ATL subtype (n, %)	
Acute	16 (64.0)
Lymphomatous	6 (24.0)
Unfavorable chronic	3 (12.0)
Number of prior ATL regimens	
Mean (Standard Deviation)	3.0 (1.70)
Median	3.0
Minimum, Maximum	1, 8
Prior Lenalidomide (n, %)	
Yes	8 (32.0)
No	17 (68.0)
Prior Mogamulizumab (n, %)	
Yes	24 (96.0)
No	1 (4.0)

表 2.7.4.1-12　被験者背景: J201 試験（安全性解析対象集団）（2/2）

Parameter Statistic/Category	J201 200 mg/day N = 25
Baseline CLcr (mL/min) (n, %)	
< 30	1 (4.0)
≥ 30 < 60	7 (28.0)
≥ 60 < 90	12 (48.0)
≥ 90	5 (20.0)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.4-1

1.3.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体集団での被験者背景を表 2.7.4.1-13 に示す。

200 mg 投与（61 名）では、年齢の中央値（範囲）は 69.0（37～82）歳であり、65 歳以上は 37 名（60.7%）であった。男性は 36 名（59.0%）であった。ECOG PS は、4 であった 1 名を除き 0（30 名［49.2%］）又は 1（30 名［49.2%］）であった（ECOG PS が 4 であった 1 名は、スクリーニング時点での ECOG PS が 0 であり試験への参加が適格と判断されたが、ベースラインデータ取得時点［Cycle 1 Day 1］での ECOG PS が 4 となった）。試験実施国が日本である被験者は 30 名（49.2%）、米国である被験者は 31 名（50.8%）であり、人種はアジア人が 33 名（54.1%）、白人が 22 名（36.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6 名（9.8%）であった。リンパ腫の細胞型の内訳は、T 細胞リンパ腫が 54 名（88.5%）、B 細胞リンパ腫が 7 名（11.5%）であり、T 細胞リンパ腫のうち、42 名（68.9%）が PTCL、12 名（19.7%）が ATL であった。前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～8）であった。ベースラインのクレアチニンクリアランスは、61 名全員が 30 mL/min 以上であり、42 名（68.9%）が 60 mL/min 以上であった。

表 2.7.4.1-13　被験者背景: J101 試験（安全性解析対象集団）（1/2）

	J101				
Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
Age at informed consent (years)					
Mean (Standard Deviation)	64.7 (8.71)	65.6 (10.47)	66.7 (13.15)	67.5 (2.12)	65.6 (10.32)
Median	61.0	69.0	66.0	67.5	68.0
Minimum, Maximum	54, 75	37, 82	54, 88	66, 69	37, 88
Age group (n, %)					
< 65 years	4 (57.1)	24 (39.3)	3 (42.9)	0 (0.0)	31 (40.3)
≥ 65 years	3 (42.9)	37 (60.7)	4 (57.1)	2 (100.0)	46 (59.7)
Sex (n, %)					
Male	2 (28.6)	36 (59.0)	6 (85.7)	1 (50.0)	45 (58.4)
Female	5 (71.4)	25 (41.0)	1 (14.3)	1 (50.0)	32 (41.6)

表 2.7.4.1-13　被験者背景: J101 試験（安全性解析対象集団）（2/2）

	J101				
Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
Region/country of enrollment (n, %)					
Japan	7 (100.0)	30 (49.2)	7 (100.0)	2 (100.0)	46 (59.7)
United States	0 (0.0)	31 (50.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (40.3)
Race (n, %)					
Asian	7 (100.0)	33 (54.1)	7 (100.0)	2 (100.0)	49 (63.6)
White	0 (0.0)	22 (36.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (28.6)
Black or African American	0 (0.0)	6 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
Weight (kg)					
Mean (Standard Deviation)	57.81 (10.667)	70.92 (20.080)	56.46 (8.458)	52.90 (16.122)	67.95 (19.263)
Median	60.00	66.90	57.70	52.90	64.30
Minimum, Maximum	41.0, 72.2	38.6, 114.1	40.3, 64.4	41.5, 64.3	38.6, 114.1
Body Mass Index (BMI) (n, %)					
<25	6 (85.7)	29 (47.5)	7 (100.0)	2 (100.0)	44 (57.1)
≥25	1 (14.3)	31 (50.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (41.6)
Missing	0	1	0	0	1
ECOG PS (n, %)					
0	4 (57.1)	30 (49.2)	5 (71.4)	1 (50.0)	40 (51.9)
1	3 (42.9)	30 (49.2)	2 (28.6)	1 (50.0)	36 (46.8)
4	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Cell type (n, %)					
T-cell lymphoma	4 (57.1)	54 (88.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	58 (75.3)
PTCL	2 (28.6)	42 (68.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (57.1)
ATL	2 (28.6)	12 (19.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (18.2)
B-cell lymphoma	3 (42.9)	7 (11.5)	7 (100.0)	2 (100.0)	19 (24.7)
ATL subtype[a] (n, %)					
Acute	1 (50.0)	6 (50.0)	− (−)	− (−)	7 (50.0)
Lymphomatous	1 (50.0)	6 (50.0)	− (−)	− (−)	7 (50.0)
Unfavorable chronic	0 (0.0)	0 (0.0)	− (−)	− (−)	0 (0.0)
Prior lines of therapy					
Mean (Standard Deviation)	3.1 (2.67)	3.0 (2.09)	2.4 (1.99)	2.0 (1.41)	2.9 (2.09)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Minimum, Maximum	1, 8	1, 8	0[b], 6	1, 3	0[b], 8
Baseline CLcr (mL/min) (n, %)					
<30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥30 <60	2 (28.6)	19 (31.1)	2 (28.6)	1 (50.0)	24 (31.2)
≥60 <90	2 (28.6)	21 (34.4)	3 (42.9)	1 (50.0)	27 (35.1)
≥90	3 (42.9)	21 (34.4)	2 (28.6)	0 (0.0)	26 (33.8)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
a: Percentage is calculated using the number of subjects with ATL as the denominator.
b: One subject in the 250 mg/day cohort had B-cell derived lymphoma before the diagnosis as DLBCL. This subject was treated with R-CHOP and a subsequent combination therapy of rituximab and bendamustine for B-cell derived lymphoma, but received no antilymphoma therapy after the initial histological diagnosis as DLBCL and before enrollment.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1

2)　日本人集団

J101 試験の日本人集団及び非日本人集団での被験者背景を表 2.7.4.1-14 に示す。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）の年齢の中央値（範囲）は 71.0（40～82）歳であり、65 歳以上は 24 名（80.0%）であった。男性は 18 名（60.0%）であった。ECOG PS は、0 が 22 名（73.3%）、1 が 8 名（26.7%）であった。リンパ腫の細胞型の内訳は、T 細胞リンパ腫が 23 名（76.7%）、B 細胞リンパ腫が 7 名（23.3%）であり、T 細胞リンパ腫のうち、16 名（53.3%）が PTCL、7 名（23.3%）が ATL であった。前治療レジメン数の中央値（範囲）は 1.5（1～8）であった。ベースラインのクレアチニンクリアランスは、30 名全員が 30 mL/min 以上であり、18 名が 60 mL/min 以上であった。

J101 試験で 200 mg 投与の安全性解析対象集団 30 名に含まれた日本人の主な人口統計学的特性は、リンパ腫の種類を除いて J201 試験の安全性解析対象集団と概ね類似していた。

表 2.7.4.1-14　被験者背景: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

	J101					
	日本人					非日本人
	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
Age at informed consent (years)						
Mean (Standard Deviation)	64.7 (8.71)	69.0 (8.94)	66.7 (13.15)	67.5 (2.12)	67.9 (9.35)	62.3 (10.90)
Median	61.0	71.0	66.0	67.5	70.0	63.0
Minimum, Maximum	54, 75	40, 82	54, 88	66, 69	40, 88	37, 81
Age group (n, %)						
< 65 years	4 (57.1)	6 (20.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	13 (28.3)	18 (58.1)
≥ 65 years	3 (42.9)	24 (80.0)	4 (57.1)	2 (100.0)	33 (71.7)	13 (41.9)
Sex (n, %)						
Male	2 (28.6)	18 (60.0)	6 (85.7)	1 (50.0)	27 (58.7)	18 (58.1)
Female	5 (71.4)	12 (40.0)	1 (14.3)	1 (50.0)	19 (41.3)	13 (41.9)
Race (n, %)						
Asian	7 (100.0)	30 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	46 (100.0)	3 (9.7)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (71.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)
Weight (kg)						
Mean (Standard Deviation)	57.81 (10.667)	57.89 (11.787)	56.46 (8.458)	52.90 (16.122)	57.44 (11.011)	83.54 (18.380)
Median	60.00	59.05	57.70	52.90	59.05	83.00
Minimum, Maximum	41.0, 72.2	38.6, 85.1	40.3, 64.4	41.5, 64.3	38.6, 85.1	42.2, 114.1
Body Mass Index (BMI) (n, %)						
<25	6 (85.7)	23 (76.7)	7 (100.0)	2 (100.0)	38 (82.6)	6 (19.4)
≥25	1 (14.3)	7 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (17.4)	24 (77.4)
Missing	0	0	0	0	0	1
ECOG PS (n, %)						
0	4 (57.1)	22 (73.3)	5 (71.4)	1 (50.0)	32 (69.6)	8 (25.8)
1	3 (42.9)	8 (26.7)	2 (28.6)	1 (50.0)	14 (30.4)	22 (71.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)

表 2.7.4.1-14　被験者背景: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）
（安全性解析対象集団）（2/2）

	J101					
	日本人					非日本人
	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
Cell type						
T-cell lymphoma	4 (57.1)	23 (76.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (58.7)	31 (100.0)
PTCL	2 (28.6)	16 (53.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (39.1)	26 (83.9)
ATL	2 (28.6)	7 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (19.6)	5 (16.1)
B-cell lymphoma	3 (42.9)	7 (23.3)	7 (100.0)	2 (100.0)	19 (41.3)	0 (0.0)
ATL subtype[a] (n, %)						
Acute	1 (50.0)	5 (71.4)	− (−)	− (−)	6 (66.7)	1 (20.0)
Lymphomatous	1 (50.0)	2 (28.6)	− (−)	− (−)	3 (33.3)	4 (80.0)
Unfavorable chronic	0 (0.0)	0 (0.0)	− (−)	− (−)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior lines of therapy						
Mean (Standard Deviation)	3.1 (2.67)	2.5 (2.06)	2.4 (1.99)	2.0 (1.41)	2.5 (2.08)	3.4 (2.03)
Median	2.0	1.5	2.0	2.0	2.0	3.0
Minimum, Maximum	1, 8	1, 8	0[b], 6	1, 3	0[b], 8	1, 8
Baseline CLcr (mL/min) (n, %)						
<30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥30 <60	2 (28.6)	12 (40.0)	2 (28.6)	1 (50.0)	17 (37.0)	7 (22.6)
≥60 <90	2 (28.6)	14 (46.7)	3 (42.9)	1 (50.0)	20 (43.5)	7 (22.6)
≥90	3 (42.9)	4 (13.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	9 (19.6)	17 (54.8)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
a: Percentage is calculated using the number of subjects with ATL as the denominator.
b: One subject in the 250 mg/day cohort had B-cell derived lymphoma before the diagnosis as DLBCL. This subject was treated with R-CHOP and a subsequent combination therapy of rituximab and bendamustine for B-cell derived lymphoma, but received no antilymphoma therapy after the initial histological diagnosis as DLBCL and before enrollment.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.1.3-SG1

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　有害事象の要約

2.1.1.1　J201 試験

J201 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

J201 試験では、有害事象は安全性解析対象集団 25 名全員（100.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 24 名（96.0%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 15 名（60.0%）、重篤な有害事象は 8 名（32.0%）に発現し、死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名（8.0%）、治験薬の休薬に至った有害事象は 5 名（20.0%）、治験薬の減量に至った有害事象は 2 名（8.0%）に認められた。

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約: J201 試験（安全性解析対象集団）

	治験薬との因果関係	J201 200 mg/day N = 25
有害事象	すべて	25 (100.0)
	関連あり	24 (96.0)
Grade 3 以上の事象	すべて	15 (60.0)
	関連あり	14 (56.0)
重篤な事象	すべて	8 (32.0)
	関連あり	7 (28.0)
死亡に至った事象	すべて	0 (0.0)
	関連あり	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	すべて	2 (8.0)
	関連あり	2 (8.0)
治験薬の休薬に至った事象	すべて	5 (20.0)
	関連あり	4 (16.0)
治験薬の減量に至った事象	すべて	2 (8.0)
	関連あり	2 (8.0)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2

2.1.1.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体での有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

200 mg 投与では、有害事象は安全性解析対象集団 61 名全員（100.0%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 51 名（83.6%）、Grade 3 以上の有害事象は 41 名（67.2%）、重篤な有害事象は 20 名（32.8%）に発現し、死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（1.6%）、治験薬の休薬に至った有害事象は 27 名（44.3%）、治験薬の減量に至った有害事象は 4 名（6.6%）に認められた。

J101 試験の用量漸増パートで認められた DLT

J101 試験の用量漸増パートの MTD 評価解析対象集団 25 名では、DLT 評価期間に DLT が 200 mg 投与の 9 名中 1 名、300 mg 投与の 2 名中 2 名に認められ、150 mg 投与及び 250 mg 投与の被験者では認められなかった。認められた DLT の内訳は、200 mg 投与の 1 名に認められた Grade 4 の血小板数減少、300 mg 投与の 1 名で認められた Grade 3 の貧血及び Grade 4 の血小板数減少、並びに 300 mg 投与の 1 名で認められた Grade 4 の血小板数減少であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されず、非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の要約: J101 試験（安全性解析対象集団）

	治験薬との因果関係	J101				
		150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
有害事象	すべて	7 (100.0)	61 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	77 (100.0)
	関連あり	7 (100.0)	51 (83.6)	7 (100.0)	2 (100.0)	67 (87.0)
Grade 3 以上の事象	すべて	4 (57.1)	41 (67.2)	7 (100.0)	2 (100.0)	54 (70.1)
	関連あり	3 (42.9)	28 (45.9)	7 (100.0)	2 (100.0)	40 (51.9)
重篤な事象	すべて	3 (42.9)	20 (32.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (29.9)
	関連あり	1 (14.3)	6 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.1)
死亡に至った事象	すべて	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関連あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	すべて	1 (14.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
	関連あり	1 (14.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
治験薬の休薬に至った事象	すべて	1 (14.3)	27 (44.3)	4 (57.1)	0 (0.0)	32 (41.6)
	関連あり	1 (14.3)	20 (32.8)	4 (57.1)	0 (0.0)	25 (32.5)
治験薬の減量に至った事象	すべて	0 (0.0)	4 (6.6)	2 (28.6)	2 (100.0)	8 (10.4)
	関連あり	0 (0.0)	4 (6.6)	2 (28.6)	2 (100.0)	8 (10.4)

n (%)
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2

2)　日本人集団

J101 試験の日本人集団及び非日本人集団での有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

日本人集団の 200 mg 投与では、有害事象は安全性解析対象集団 30 名全員（100.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 29 名（96.7%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 21 名（70.0%）、重篤な有害事象は 10 名（33.3%）に発現し、死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（3.3%）、治験薬の休薬に至った有害事象は 16 名（53.3%）、治験薬の減量に至った有害事象は 3 名（10.0%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、非日本人集団の 200 mg 投与と比較して日本人集団の 200 mg 投与で高かった。

表 2.7.4.2-3　有害事象の要約: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）
（安全性解析対象集団）

	治験薬との因果関係	J101					
		日本人					非日本人
		150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
有害事象	すべて	7 (100.0)	30 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	46 (100.0)	31 (100.0)
	関連あり	7 (100.0)	29 (96.7)	7 (100.0)	2 (100.0)	45 (97.8)	22 (71.0)
Grade 3 以上の事象	すべて	4 (57.1)	21 (70.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	34 (73.9)	20 (64.5)
	関連あり	3 (42.9)	19 (63.3)	7 (100.0)	2 (100.0)	31 (67.4)	9 (29.0)
重篤な事象	すべて	3 (42.9)	10 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (28.3)	10 (32.3)
	関連あり	1 (14.3)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.0)	1 (3.2)
死亡に至った事象	すべて	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関連あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	すべて	1 (14.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
	関連あり	1 (14.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	すべて	1 (14.3)	16 (53.3)	4 (57.1)	0 (0.0)	21 (45.7)	11 (35.5)
	関連あり	1 (14.3)	15 (50.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	20 (43.5)	5 (16.1)
治験薬の減量に至った事象	すべて	0 (0.0)	3 (10.0)	2 (28.6)	2 (100.0)	7 (15.2)	1 (3.2)
	関連あり	0 (0.0)	3 (10.0)	2 (28.6)	2 (100.0)	7 (15.2)	1 (3.2)

n (%)
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-1.SG1

2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1　有害事象

2.1.2.1.1　J201 試験

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名で比較的よく見られた有害事象（2 名以上に発現）を表 2.7.4.2-4 に、器官別大分類、基本語、及び Grade 別の集計を付録表 2.7.6.8-1 に示す。

器官別大分類で発現割合が 20%以上（5 名以上に発現）であった有害事象は、臨床検査（20 名［80.0%］）、皮膚および皮下組織障害（16 名［64.0%］）、血液およびリンパ系障害（12 名［48.0%］）、代謝および栄養障害（12 名［48.0%］）、胃腸障害（12 名［48.0%］）、神経系障害（10 名［40.0%］）、感染症および寄生虫症（9 名［36.0%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（9 名［36.0%］）であった。

基本語で発現割合が 20%以上（5 名以上に発現）であった有害事象は、血小板数減少（20 名［80.0%］）、貧血（12 名［48.0%］）、脱毛症（10 名［40.0%］）、味覚不全（9 名［36.0%］）、好中球数減少（7 名［28.0%］）、リンパ球数減少（6 名［24.0%］）、食欲減退、発熱、及び白血球数減少（各 5 名［20.0%］）であった。

表 2.7.4.2-4　比較的よく見られた有害事象（2 名以上に発現）: J201 試験
（安全性解析対象集団）

基本語	J201 200 mg/day N = 25
有害事象発現被験者	25 (100.0)
血小板数減少	20 (80.0)
貧血	12 (48.0)
脱毛症	10 (40.0)
味覚不全	9 (36.0)
好中球数減少	7 (28.0)
リンパ球数減少	6 (24.0)
食欲減退	5 (20.0)
発熱	5 (20.0)
白血球数減少	5 (20.0)
皮膚乾燥	4 (16.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	3 (12.0)
口内炎	3 (12.0)
倦怠感	3 (12.0)
サイトメガロウイルス血症	2 (8.0)
癌疼痛	2 (8.0)
発熱性好中球減少症	2 (8.0)
高カルシウム血症	2 (8.0)
低亜鉛血症	2 (8.0)
不眠症	2 (8.0)
高血圧	2 (8.0)
下痢	2 (8.0)
悪心	2 (8.0)
発疹	2 (8.0)
疲労	2 (8.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.4.1

2.1.2.1.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体の安全性解析対象集団 77 名で比較的よく見られた有害事象（試験全体で 5 名以上に発現）を表 2.7.4.2-5 に、器官別大分類、基本語、及び Grade 別の集計を付録表 2.7.6.4-1 に示す。

200 mg 投与（61 名）で、器官別大分類で発現割合が 40%以上（25 名以上に発現）であった有害事象は、臨床検査（42 名［68.9%］）、神経系障害（36 名［59.0%］）、皮膚および皮下組織障害（35 名［57.4%］）、胃腸障害（30 名［49.2%］）、血液およびリンパ系障害（28 名［45.9%］）、代謝および栄養障害（26 名［42.6%］）、感染症および寄生虫症（25 名

［41.0%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（25 名［41.0%］）であった。

200 mg 投与（61 名）で、基本語で発現割合が 20%以上（13 名以上に発現）であった有害事象は、血小板数減少（33 名［54.1%］）、味覚不全（29 名［47.5%］）、貧血（23 名［37.7%］）、好中球数減少（20 名［32.8%］）、脱毛症（19 名［31.1%］）、下痢（17 名［27.9%］）、白血球数減少（16 名［26.2%］）、及び悪心（14 名［23.0%］）であった。

表 2.7.4.2-5　比較的よく見られた有害事象（試験全体で 5 名以上に発現）: J101 試験（安全性解析対象集団）（1/2）

	J101				
基本語	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
有害事象発現被験者	7 (100.0)	61 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	77 (100.0)
血小板数減少	5 (71.4)	33 (54.1)	7 (100.0)	2 (100.0)	47 (61.0)
味覚不全	4 (57.1)	29 (47.5)	6 (85.7)	1 (50.0)	40 (51.9)
貧血	3 (42.9)	23 (37.7)	3 (42.9)	2 (100.0)	31 (40.3)
好中球数減少	2 (28.6)	20 (32.8)	3 (42.9)	2 (100.0)	27 (35.1)
脱毛症	3 (42.9)	19 (31.1)	4 (57.1)	0 (0.0)	26 (33.8)
白血球数減少	1 (14.3)	16 (26.2)	4 (57.1)	2 (100.0)	23 (29.9)
下痢	2 (28.6)	17 (27.9)	3 (42.9)	0 (0.0)	22 (28.6)
リンパ球数減少	3 (42.9)	11 (18.0)	6 (85.7)	2 (100.0)	22 (28.6)
悪心	2 (28.6)	14 (23.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (28.6)	12 (19.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	16 (20.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	10 (16.4)	1 (14.3)	0 (0.0)	12 (15.6)
上咽頭炎	4 (57.1)	6 (9.8)	1 (14.3)	0 (0.0)	11 (14.3)
関節痛	1 (14.3)	8 (13.1)	2 (28.6)	0 (0.0)	11 (14.3)
食欲減退	2 (28.6)	8 (13.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (13.0)
そう痒症	0 (0.0)	9 (14.8)	0 (0.0)	1 (50.0)	10 (13.0)
発疹	1 (14.3)	6 (9.8)	3 (42.9)	0 (0.0)	10 (13.0)
疲労	2 (28.6)	6 (9.8)	2 (28.6)	0 (0.0)	10 (13.0)
不眠症	1 (14.3)	8 (13.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.7)
咳嗽	0 (0.0)	9 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.7)
皮膚乾燥	2 (28.6)	5 (8.2)	1 (14.3)	1 (50.0)	9 (11.7)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	8 (13.1)	0 (0.0)	1 (50.0)	9 (11.7)
発熱	0 (0.0)	8 (13.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	9 (11.7)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	8 (13.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	9 (11.7)
呼吸困難	1 (14.3)	7 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	7 (11.5)	1 (14.3)	0 (0.0)	8 (10.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	7 (11.5)	1 (14.3)	0 (0.0)	8 (10.4)
倦怠感	0 (0.0)	5 (8.2)	2 (28.6)	0 (0.0)	7 (9.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	5 (8.2)	1 (14.3)	0 (0.0)	7 (9.1)
高尿酸血症	0 (0.0)	5 (8.2)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (7.8)
低アルブミン血症	2 (28.6)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
低リン酸血症	0 (0.0)	5 (8.2)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (7.8)

表 2.7.4.2-5　比較的よく見られた有害事象（試験全体で 5 名以上に発現）: J101 試験（安全性解析対象集団）（2/2）

基本語	J101				
	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
頭痛	1 (14.3)	5 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
嘔吐	1 (14.3)	5 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
心電図 QT 延長	1 (14.3)	4 (6.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (7.8)
体重減少	1 (14.3)	5 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (14.3)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)
上気道感染	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (6.5)
高血糖	0 (0.0)	5 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (14.3)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)
高血圧	1 (14.3)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)
便秘	0 (0.0)	4 (6.6)	0 (0.0)	1 (50.0)	5 (6.5)
背部痛	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (6.5)
四肢痛	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (6.5)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.3.1、Table 14.3.1.2

2)　日本人集団

J101 試験全体で比較的よく見られた有害事象（試験全体で 5 名以上に発現）の、日本人集団と非日本人集団の発現割合の比較を表 2.7.4.2-6 に示す。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）での発現割合が 30%以上（9 名以上に発現）であった有害事象は、血小板数減少（25 名［83.3%］）、味覚不全（16 名［53.3%］）、貧血、好中球数減少、及び白血球数減少（各 14 名［46.7%］）、脱毛症（12 名［40.0%］）、リンパ球数減少及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 10 名［33.3%］）であった。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）と非日本人集団の 200 mg 投与（31 名）で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、血小板数減少（83.3% vs. 25.8%）、白血球数減少（46.7% vs. 6.5%）、リンパ球数減少（33.3% vs. 3.2%）、好中球数減少（46.7% vs. 19.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（33.3% vs. 6.5%）、呼吸困難（0.0% vs. 22.6%）、末梢性浮腫（0.0% vs. 22.6%）、下痢（16.7% vs. 38.7%）、上咽頭炎（20.0% vs. 0.0%）、及び発疹（20.0% vs. 0.0%）であった。

表 2.7.4.2-6　比較的よく見られた有害事象（試験全体で 5 名以上に発現）: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

	J101					
	日本人					非日本人
基本語	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
有害事象発現被験者	7 (100.0)	30 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	46 (100.0)	31 (100.0)
血小板数減少	5 (71.4)	25 (83.3)	7 (100.0)	2 (100.0)	39 (84.8)	8 (25.8)
味覚不全	4 (57.1)	16 (53.3)	6 (85.7)	1 (50.0)	27 (58.7)	13 (41.9)
貧血	3 (42.9)	14 (46.7)	3 (42.9)	2 (100.0)	22 (47.8)	9 (29.0)
好中球数減少	2 (28.6)	14 (46.7)	3 (42.9)	2 (100.0)	21 (45.7)	6 (19.4)
脱毛症	3 (42.9)	12 (40.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	19 (41.3)	7 (22.6)
白血球数減少	1 (14.3)	14 (46.7)	4 (57.1)	2 (100.0)	21 (45.7)	2 (6.5)
下痢	2 (28.6)	5 (16.7)	3 (42.9)	0 (0.0)	10 (21.7)	12 (38.7)
リンパ球数減少	3 (42.9)	10 (33.3)	6 (85.7)	2 (100.0)	21 (45.7)	1 (3.2)
悪心	2 (28.6)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.2)	9 (29.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (28.6)	10 (33.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	14 (30.4)	2 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	7 (23.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	9 (19.6)	3 (9.7)
上咽頭炎	4 (57.1)	6 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	11 (23.9)	0 (0.0)
関節痛	1 (14.3)	4 (13.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	7 (15.2)	4 (12.9)
食欲減退	2 (28.6)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.2)	3 (9.7)
そう痒症	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	4 (8.7)	6 (19.4)
発疹	1 (14.3)	6 (20.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	10 (21.7)	0 (0.0)
疲労	2 (28.6)	1 (3.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	5 (10.9)	5 (16.1)
不眠症	1 (14.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	6 (19.4)
咳嗽	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	7 (22.6)
皮膚乾燥	2 (28.6)	4 (13.3)	1 (14.3)	1 (50.0)	8 (17.4)	1 (3.2)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	4 (8.7)	5 (16.1)
発熱	0 (0.0)	6 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	7 (15.2)	2 (6.5)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	6 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	7 (15.2)	2 (6.5)
呼吸困難	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	7 (22.6)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	7 (22.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	5 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (13.0)	2 (6.5)
倦怠感	0 (0.0)	4 (13.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	6 (13.0)	1 (3.2)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	5 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	7 (15.2)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (6.5)	3 (9.7)
低アルブミン血症	2 (28.6)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)	1 (3.2)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	5 (16.1)
頭痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	5 (16.1)
嘔吐	1 (14.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	4 (12.9)
心電図 QT 延長	1 (14.3)	4 (13.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (13.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (14.3)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (14.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-6　比較的よく見られた有害事象（試験全体で 5 名以上に発現）: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

	J101					
	日本人					非日本人
基本語	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
上気道感染	0 (0.0)	3 (10.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (8.7)	1 (3.2)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.1)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (14.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (9.7)
高血圧	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	4 (12.9)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (2.2)	4 (12.9)
背部痛	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (9.7)
四肢痛	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (9.7)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-27.SG1.J

2.1.2.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2.1.2.2.1　J201 試験

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名で比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2 名以上に発現）を表 2.7.4.2-7 に、器官別大分類、基本語、及び Grade 別の集計を付録表 2.7.6.8-2 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、25 名中 24 名（96.0%）に認められた。

器官別大分類で発現割合が 20%以上（5 名以上に発現）であった、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、臨床検査（20 名［80.0%］）、皮膚および皮下組織障害（13 名［52.0%］）、血液およびリンパ系障害（12 名［48.0%］）、神経系障害（9 名［36.0%］）、胃腸障害（8 名［32.0%］）、代謝および栄養障害（7 名［28.0%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（6 名［24.0%］）、感染症および寄生虫症（5 名［20.0%］）であった。

基本語で発現割合が 20%以上（5 名以上に発現）であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血小板数減少（20 名［80.0%］）、貧血（11 名［44.0%］）、脱毛症（10 名［40.0%］）、味覚不全（9 名［36.0%］）、リンパ球数減少、好中球数減少、及び白血球数減少（各 5 名［20.0%］）であった。

表 2.7.4.2-7　比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（2 名以上に発現）：J201 試験（安全性解析対象集団）

基本語	J201 200 mg/day N = 25
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現被験者	24 (96.0)
血小板数減少	20 (80.0)
貧血	11 (44.0)
脱毛症	10 (40.0)
味覚不全	9 (36.0)
リンパ球数減少	5 (20.0)
好中球数減少	5 (20.0)
白血球数減少	5 (20.0)
食欲減退	4 (16.0)
口内炎	3 (12.0)
倦怠感	3 (12.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	2 (8.0)
サイトメガロウイルス血症	2 (8.0)
発熱性好中球減少症	2 (8.0)
低亜鉛血症	2 (8.0)
悪心	2 (8.0)
皮膚乾燥	2 (8.0)
疲労	2 (8.0)
発熱	2 (8.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.3.2

2.1.2.2.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体の安全性解析対象集団 77 名で比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（試験全体で 5 名以上に発現）を表 2.7.4.2-8 に、器官別大分類、基本語、及び Grade 別の集計を付録表 2.7.6.4-2 に示す。

200 mg 投与では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 61 名中 51 名（83.6%）に認められた。

200 mg 投与（61 名）で、器官別大分類で発現割合が 20%以上（13 名以上に発現）であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、臨床検査（36 名［59.0%］）、神経系障害（29 名［47.5%］）、皮膚および皮下組織障害（25 名［41.0%］）、胃腸障害（23 名［37.7%］）、血液およびリンパ系障害（21 名［34.4%］）、感染症および寄生虫症（15 名［24.6%］）、代謝および栄養障害（13 名［21.3%］）であった。

200 mg 投与（61 名）で、基本語で発現割合が 20%以上（13 名以上に発現）であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血小板数減少（29 名［47.5%］）、味覚不全（28 名［45.9%］）、貧血及び脱毛症（各 19 名［31.1%］）、好中球数減少（18 名［29.5%］）、白血

球数減少（14 名［23.0%］）、下痢及び悪心（各 13 名［21.3%］）であった。

表 2.7.4.2-8　比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（試験全体で 5 名以上に発現）: J101 試験（安全性解析対象集団）

	J101				
基本語	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現被験者	7 (100.0)	51 (83.6)	7 (100.0)	2 (100.0)	67 (87.0)
血小板数減少	5 (71.4)	29 (47.5)	7 (100.0)	2 (100.0)	43 (55.8)
味覚不全	4 (57.1)	28 (45.9)	6 (85.7)	1 (50.0)	39 (50.6)
貧血	3 (42.9)	19 (31.1)	3 (42.9)	2 (100.0)	27 (35.1)
脱毛症	3 (42.9)	19 (31.1)	4 (57.1)	0 (0.0)	26 (33.8)
好中球数減少	2 (28.6)	18 (29.5)	3 (42.9)	2 (100.0)	25 (32.5)
リンパ球数減少	3 (42.9)	11 (18.0)	6 (85.7)	2 (100.0)	22 (28.6)
白血球数減少	1 (14.3)	14 (23.0)	4 (57.1)	2 (100.0)	21 (27.3)
下痢	1 (14.3)	13 (21.3)	3 (42.9)	0 (0.0)	17 (22.1)
悪心	1 (14.3)	13 (21.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (18.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (28.6)	9 (14.8)	1 (14.3)	0 (0.0)	12 (15.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	8 (13.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	10 (13.0)
発疹	0 (0.0)	5 (8.2)	3 (42.9)	0 (0.0)	8 (10.4)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	6 (9.8)	0 (0.0)	1 (50.0)	7 (9.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	5 (8.2)	1 (14.3)	0 (0.0)	7 (9.1)
上咽頭炎	1 (14.3)	4 (6.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (7.8)
食欲減退	2 (28.6)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
疲労	2 (28.6)	2 (3.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	6 (7.8)
倦怠感	0 (0.0)	4 (6.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	6 (7.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	6 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (14.3)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)
皮膚乾燥	2 (28.6)	2 (3.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (6.5)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (6.5)
心電図 QT 延長	1 (14.3)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)
体重減少	1 (14.3)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.4.1、Table 14.3.1.2

2)　日本人集団

J101 試験全体で比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（試験全体で 5 名以上に発現）の、日本人集団と非日本人集団の発現割合の比較を表 2.7.4.2-9 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、日本人集団の 200 mg 投与で 96.7%（29/30）、非日本人集団の 200 mg 投与で 100.0%（31/31）であった。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）での発現割合が 30%以上（9 名以上に発現）であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血小板数減少（25 名［83.3%］）、味覚不全（16 名［53.3%］）、貧血及び好中球数減少（各 14 名［46.7%］）、白血球数減少（13 名［43.3%］）、脱毛症（12 名［40.0%］）、及びリンパ球数減少（10 名［33.3%］）であった。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）と非日本人集団の 200 mg 投与（31 名）で発現割合に 20%以上の差があった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血小板数減少（83.3% vs. 12.9%）、白血球数減少（43.3% vs. 3.2%）、好中球数減少（46.7% vs. 12.9%）、貧血（46.7% vs. 16.1%）、リンパ球数減少（33.3% vs. 3.2%）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（26.7% vs. 3.2%）であった。

表 2.7.4.2-9　比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（試験全体で 5 名以上に発現）: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）

（1/2）

	J101					
	日本人					非日本人
基本語	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現被験者	7 (100.0)	29 (96.7)	7 (100.0)	2 (100.0)	45 (97.8)	22 (71.0)
血小板数減少	5 (71.4)	25 (83.3)	7 (100.0)	2 (100.0)	39 (84.8)	4 (12.9)
味覚不全	4 (57.1)	16 (53.3)	6 (85.7)	1 (50.0)	27 (58.7)	12 (38.7)
貧血	3 (42.9)	14 (46.7)	3 (42.9)	2 (100.0)	22 (47.8)	5 (16.1)
脱毛症	3 (42.9)	12 (40.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	19 (41.3)	7 (22.6)
好中球数減少	2 (28.6)	14 (46.7)	3 (42.9)	2 (100.0)	21 (45.7)	4 (12.9)
リンパ球数減少	3 (42.9)	10 (33.3)	6 (85.7)	2 (100.0)	21 (45.7)	1 (3.2)
白血球数減少	1 (14.3)	13 (43.3)	4 (57.1)	2 (100.0)	20 (43.5)	1 (3.2)
下痢	1 (14.3)	4 (13.3)	3 (42.9)	0 (0.0)	8 (17.4)	9 (29.0)
悪心	1 (14.3)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.0)	8 (25.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (28.6)	8 (26.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	11 (23.9)	1 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	6 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	8 (17.4)	2 (6.5)
発疹	0 (0.0)	5 (16.7)	3 (42.9)	0 (0.0)	8 (17.4)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	4 (8.7)	3 (9.7)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	5 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	7 (15.2)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (14.3)	4 (13.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (13.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (28.6)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)	1 (3.2)
疲労	2 (28.6)	1 (3.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	5 (10.9)	1 (3.2)
倦怠感	0 (0.0)	3 (10.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	5 (10.9)	1 (3.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)	1 (3.2)

表 2.7.4.2-9　比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（試験全体で 5 名以上に発現）: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

	J101					
	日本人					非日本人
基本語	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (14.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (28.6)	2 (6.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (10.9)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	4 (13.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (10.9)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (14.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)	0 (0.0)
体重減少	1 (14.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-28.SG1.J

2.1.2.3　CTCAE Grade 3 以上の有害事象

2.1.2.3.1　J201 試験

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名で比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（2 名以上に発現）を表 2.7.4.2-10 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は、25 名中 15 名（60.0%）に認められた。

器官別大分類で発現割合が 10%以上（3 名以上に発現）であった Grade 3 以上の有害事象は、臨床検査（12 名［48.0%］）、血液およびリンパ系障害（8 名［32.0%］）、代謝および栄養障害（4 名［16.0%］）、感染症および寄生虫症（3 名［12.0%］）であった。

基本語で発現割合が 10%以上（3 名以上に発現）であった Grade 3 以上の有害事象は、貧血及び血小板数減少（各 8 名［32.0%］）、リンパ球数減少（4 名［16.0%］）、並びに好中球数減少及び白血球数減少（各 3 名［12.0%］）であった。

表 2.7.4.2-10　比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（2 名以上に発現）: J201 試験（安全性解析対象集団）

基本語	J201 200 mg/day N = 25
Grade 3 以上の有害事象発現被験者	15 (60.0)
貧血	8 (32.0)
血小板数減少	8 (32.0)
リンパ球数減少	4 (16.0)
好中球数減少	3 (12.0)
白血球数減少	3 (12.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	2 (8.0)
発熱性好中球減少症	2 (8.0)
食欲減退	2 (8.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.3-13、Table 14.3.1.2

2.1.2.3.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体の安全性解析対象集団 77 名で比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（試験全体で 2 名以上に発現）を表 2.7.4.2-11 に示す。

200 mg 投与では、Grade 3 以上の有害事象は 61 名中 41 名（67.2%）に認められた。

200 mg 投与（61 名）で、器官別大分類で発現割合が 10%以上（7 名以上に発現）であった Grade 3 以上の有害事象は、臨床検査（30 名［49.2%］）、感染症および寄生虫症（8 名［13.1%］）、血液およびリンパ系障害（8 名［13.1%］）であった。

200 mg 投与（61 名）で、基本語で発現割合が 10%以上（7 名以上に発現）であった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（14 名［23.0%］）、リンパ球数減少（10 名［16.4%］）、白血球数減少（9 名［14.8%］）、及び血小板数減少（8 名［13.1%］）であった。

表 2.7.4.2-11　比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（試験全体で 2 名以上に発現）：J101 試験（安全性解析対象集団）

基本語	J101				
	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
Grade 3 以上の有害事象発現被験者	4 (57.1)	41 (67.2)	7 (100.0)	2 (100.0)	54 (70.1)
好中球数減少	0 (0.0)	14 (23.0)	2 (28.6)	2 (100.0)	18 (23.4)
リンパ球数減少	2 (28.6)	10 (16.4)	5 (71.4)	0 (0.0)	17 (22.1)
血小板数減少	2 (28.6)	8 (13.1)	1 (14.3)	2 (100.0)	13 (16.9)
白血球数減少	1 (14.3)	9 (14.8)	1 (14.3)	1 (50.0)	12 (15.6)
貧血	2 (28.6)	6 (9.8)	0 (0.0)	1 (50.0)	9 (11.7)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	3 (4.9)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (6.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (14.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
低リン酸血症	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
高血圧	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
汎血球減少症	1 (14.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
血小板減少症	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.1.2

2)　日本人集団

J101 試験全体で比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（試験全体で 2 名以上に発現）の、日本人集団と非日本人集団の発現割合の比較を表 2.7.4.2-12 に示す。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、日本人集団の 200 mg 投与で 70.0%（21/30）、非日

本人集団の 200 mg 投与で 64.5%（20/31）であった。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）での発現割合が 10%以上（3 名以上に発現）であった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少及びリンパ球数減少（各 9 名［30.0%］）、白血球数減少（7 名［23.3%］）、血小板数減少（4 名［13.3%］）、及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 名［10.0%］）であった。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）と非日本人集団の 200 mg 投与（31 名）で発現割合に 10%以上の差があった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少（30.0% vs. 3.2%）、白血球数減少（23.3% vs. 6.5%）、好中球数減少（30.0% vs. 16.1%）、貧血（3.3% vs. 16.1%）、及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（10.0% vs. 0.0%）であった。

表 2.7.4.2-12　比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（試験全体で 2 名以上に発現）: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）

	J101					
	日本人					非日本人
基本語	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
Grade 3 以上の有害事象発現被験者	4 (57.1)	21 (70.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	34 (73.9)	20 (64.5)
好中球数減少	0 (0.0)	9 (30.0)	2 (28.6)	2 (100.0)	13 (28.3)	5 (16.1)
リンパ球数減少	2 (28.6)	9 (30.0)	5 (71.4)	0 (0.0)	16 (34.8)	1 (3.2)
血小板数減少	2 (28.6)	4 (13.3)	1 (14.3)	2 (100.0)	9 (19.6)	4 (12.9)
白血球数減少	1 (14.3)	7 (23.3)	1 (14.3)	1 (50.0)	10 (21.7)	2 (6.5)
貧血	2 (28.6)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (50.0)	4 (8.7)	5 (16.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	3 (10.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (10.9)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (14.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (3.2)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (3.2)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-10.SG1、Table 14.3.1.2-1.SG1

2.1.3　死亡

2.1.3.1　J201 試験

J201 試験での死亡の要約を表 2.7.4.7-6 に示す。

J201 試験に登録された被験者 25 名では、データカットオフ日までに 9 名の死亡が確認され、いずれも死因は疾患進行であった。J201 試験では治験薬投与開始後、最終投与日から 35 日後までに認められた死亡を治験治療中の死亡と定義したが、治験治療中の死亡に該当する死亡はなかった。

2.1.3.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体（登録被験者）での死亡の要約を表 2.7.4.7-7、治験治療中に死亡した被験者の一覧（登録被験者）を表 2.7.4.7-8 に示す。J101 試験では治験薬投与開始後、最終投与日から 35 日後までに認められた死亡を治験治療中の死亡と定義した。

なお、J101 試験では、死亡までの生存調査を治験実施計画書第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）への改訂以降行うこととしたため、データカットオフ時点で生存情報が得られた被験者は限られる。

J101 試験に登録された被験者 78 名では、データカットオフ日までに試験全体で 2 名（いずれも 200 mg 投与）の死亡が確認された。2 名とも死因は疾患進行であった。なお、2 名のうち 1 名は、GCP 違反（同意取得前に検査を実施）のため、すべての解析対象集団に含められなかった被験者（被験者 ID:[redacted]、5[redacted]歳の非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫患者）である。本被験者は、治験薬の最終投与から 22 日後に死亡したため、治験治療中の死亡の定義に該当した。本薬の投与期間は 14 日間であった。疾患進行は死亡に至った有害事象としても報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。もう 1 名（被験者 ID:[redacted]、3[redacted]歳の ATL 患者）は、治験薬の最終投与から 47 日後に死亡した。本薬の投与期間は 42 日間であった。

2)　日本人集団

データカットオフ日までに死亡が確認された 2 名は、いずれも非日本人（米国で登録された被験者）であった。

その他の安全性評価資料である臨床薬理試験 6 試験（J103 試験、J104 試験、U105 試験、U106 試験、J107 試験、及び J109 試験）では、死亡は報告されなかった。

2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.1.4.1　J201 試験

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名で認められた重篤な有害事象（すべて）を表 2.7.4.2-13、重篤な有害事象発現被験者一覧を表 2.7.4.7-9 に示す。

重篤な有害事象は、25 名中 8 名（32.0%）に認められた。

J201 試験では、8 名に 12 件の重篤な有害事象が認められ、2 名以上に発現した事象はなかった（肝機能異常及び急性腎障害は同一被験者 1 名、発熱性好中球減少症及び下部消化管出血は同一被験者 1 名、肺炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、及び高カルシウム血症は同一被験者 1 名に発現）。重症度は、過量投与（Grade 判定なし）及び四肢静脈血栓症（Grade 2）以外はすべて Grade 3 以上であり、Grade 4 であった事象は、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、高カルシウム血症、及び血小板数減少（各 1 名）であった。高カルシウム血症及び過量投与の各 1 件を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な事象 12 件のうち、7 件が治験薬に対する措置を必要とした（治験薬の投与中止: 心不全、減量: 肝機能異常及び急性腎障害、休薬: 下部消化管出血、発熱性好中球減少症、血小板数減少、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎）。重篤な事象 12 件の転帰はいずれも回復又は軽快であった（サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎は後遺症ありで回復）。

表 2.7.4.2-13　重篤な有害事象（すべて）: J201 試験（安全性解析対象集団）

基本語	J201 200 mg/day N = 25
重篤な有害事象発現被験者	8 (32.0)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.0)
肺炎	1 (4.0)
発熱性好中球減少症	1 (4.0)
高カルシウム血症	1 (4.0)
心不全	1 (4.0)
四肢静脈血栓症	1 (4.0)
下部消化管出血	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)
急性腎障害	1 (4.0)
血小板数減少	1 (4.0)
過量投与	1 (4.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.3-15、Table 14.3.1.2

2.1.4.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体の安全性解析対象集団 77 名で認められた重篤な有害事象（すべて）を表 2.7.4.2-14、重篤な有害事象発現被験者一覧を表 2.7.4.7-10 に示す。

200 mg 投与では、重篤な有害事象は 61 名中 20 名（32.8%）に認められた。

200 mg 投与（61 名）で、器官別大分類で発現割合が 3%以上（2 名以上に発現）であった重篤な有害事象は、感染症および寄生虫症（6 名［9.8%］）、血液およびリンパ系障害（4 名［6.6%］）、代謝および栄養障害（3 名［4.9%］）、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）（2 名［3.3%］）、心臓障害（2 名［3.3%］）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（2 名［3.3%］）、腎および尿路障害（2 名［3.3%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（2 名［3.3%］）であった。

200 mg 投与（61 名）で、基本語で発現割合が 3%以上（2 名以上に発現）であった重篤な有害事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、サイトメガロウイルス感染、腫瘍熱、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、及び発熱（各 2 名［3.3%］）であった。Grade 3 以上の重篤な有害事象は 13 名（21.3%）に発現し、重症度が Grade 4 であった事象は、凝血異常、血小板減少症、低カリウム血症、乳酸アシドーシス、神経系障害、心房細動、及び呼吸不全（各 1 名）であった。

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象（すべて）: J101 試験（安全性解析対象集団）

	J101				
基本語	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
重篤な有害事象発現被験者	3 (42.9)	20 (32.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (29.9)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (14.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
腫瘍熱	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
肝障害	1 (14.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
発熱	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
喉頭蓋炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
感染	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
凝血異常	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
汎血球減少症	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
乳酸アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
腫瘍崩壊症候群	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
心房細動	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
急性心不全	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
心筋症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
胸水	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
尿閉	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.7.1、Table 14.3.1.2

2)　日本人集団

J101 試験全体で認められた重篤な有害事象（すべて）の、日本人集団と非日本人集団の発現割合の比較を表 2.7.4.2-15 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団の 200 mg 投与で 33.3%（10/30）、非日本人集団の 200 mg 投与で 32.3%（10/31）であった。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、サイトメガロウイルス感染、腫瘍熱、及び発熱（各 2 名［6.7%］）であった。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）と非日本人集団の 200 mg 投与（31 名）で発現割合に 5%以上の差があった重篤な有害事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（6.7% vs. 0.0%）、サイトメガロウイルス感染（6.7% vs. 0.0%）、腫瘍熱（6.7% vs. 0.0%）、発熱（6.7% vs. 0.0%）、発熱性好中球減少症（0.0% vs. 6.5%）、及び高カルシウム血症（0.0% vs. 6.5%）であった。

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象（すべて）: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

	J101					
	日本人					非日本人
基本語	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
重篤な有害事象発現被験者	3 (42.9)	10 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (28.3)	10 (32.3)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (14.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
腫瘍熱	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
肝障害	1 (14.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
喉頭蓋炎	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
凝血異常	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
乳酸アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
腫瘍崩壊症候群	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象（すべて）: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

基本語	J101					
	日本人					非日本人
	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
急性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
尿閉	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-12.SG1.J、Table 14.3.1.2-1.SG1

その他の安全性評価資料である臨床薬理試験 6 試験（J103 試験、J104 試験、U105 試験、U106 試験、J107 試験、及び J109 試験）では、重篤な有害事象は報告されなかった。

2.1.5　その他の重要な有害事象

2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.5.1.1　J201 試験

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて）を表 2.7.4.2-16 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、25 名中 2 名（8.0%）に発現した。内訳は、心不全及び血小板数減少各 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。心不全は Grade 3 の重篤事象であり、投薬などの処置により転帰は軽快となった。血小板数減少は Grade 4 の非重篤事象であり、発現した被験者は血小板数減少の既往があった。血小板輸血などの処置を受け、転帰は未回復であった。

表 2.7.4.2-16　治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて）: J201 試験（安全性解析対象集団）

基本語	J201 200 mg/day N = 25
治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者	2 (8.0)
心不全	1 (4.0)
血小板数減少	1 (4.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.3-7

2.1.5.1.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体の安全性解析対象集団 77 名で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて）を表 2.7.4.2-17 に示す。

200 mg 投与（61 名）では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 名に認められた大腸炎（Grade 1、非重篤）であった。治験薬との因果関係は否定されず、転帰は未回復であった。

また、150 mg 投与の 1 名で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Grade 3、重篤）であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。投薬などの処置により転帰は回復となった。

表 2.7.4.2-17　治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて）: J101 試験
（安全性解析対象集団）

基本語	J101				
	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者	1 (14.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
大腸炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.9

2)　日本人集団

J101 試験全体で認められた、治験薬の投与中止に至った有害事象（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び大腸炎）を発現した被験者はいずれも日本人であった。

2.1.5.2　治験薬の減量に至った有害事象

2.1.5.2.1　J201 試験

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名で認められた治験薬の減量に至った有害事象（すべて）を表 2.7.4.2-18 に示す。

治験薬の減量に至った有害事象は、25 名中 2 名（8.0%）に発現した。内訳は、食欲減退、肝機能異常、及び急性腎障害が各 1 名（肝機能異常及び急性腎障害は同一被験者 1 名に発現）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。食欲減退は Grade 2（非重篤）であり、データカットオフ日時点での転帰は未回復であった。肝機能異常及び急性腎障害はいずれも Grade 3 の重篤事象であり、投薬などの処置によりいずれも転帰は回復となった。

表 2.7.4.2-18　治験薬の減量に至った有害事象（すべて）: J201 試験
（安全性解析対象集団）

基本語	J201 200 mg/day N = 25
治験薬の減量に至った有害事象発現被験者	2 (8.0)
食欲減退	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)
急性腎障害	1 (4.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.3-11

2.1.5.2.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体の安全性解析対象集団 77 名で認められた治験薬の減量に至った有害事象（すべて）を表 2.7.4.2-19 に示す。

200 mg 投与では、治験薬の減量に至った有害事象は 61 名中 4 名（6.6%）に認められた。内訳は、血小板数減少 2 名、貧血及び下痢各 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれの事象も非重篤であり、転帰はいずれも回復であった。

表 2.7.4.2-19　治験薬の減量に至った有害事象（すべて）: J101 試験
（安全性解析対象集団）

基本語	J101				
	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
治験薬の減量に至った有害事象発現被験者	0 (0.0)	4 (6.6)	2 (28.6)	2 (100.0)	8 (10.4)
血小板数減少	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (100.0)	4 (5.2)
貧血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (2.6)
下痢	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
粘膜の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (1.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.11

2)　日本人集団

J101 試験の日本人集団 46 名で認められた治験薬の減量に至った有害事象（すべて）の非日本人集団 31 名との比較を表 2.7.4.2-20 に示す。

治験薬の減量に至った有害事象を発現した被験者は、日本人集団の 200 mg 投与（30 名）で 3 名（血小板数減少 2 名、下痢 1 名）、非日本人集団の 200 mg 投与（31 名）で 1 名（貧血）であった。

表 2.7.4.2-20　治験薬の減量に至った有害事象（すべて）: J101 試験
（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）

基本語	J101					
	日本人					非日本人
	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
治験薬の減量に至った有害事象発現被験者	0 (0.0)	3 (10.0)	2 (28.6)	2 (100.0)	7 (15.2)	1 (3.2)
血小板数減少	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (100.0)	4 (8.7)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (2.2)	1 (3.2)
下痢	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
粘膜の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-2.SG1.J

2.1.5.3　治験薬の休薬に至った有害事象

2.1.5.3.1　J201 試験

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名で認められた治験薬の休薬に至った有害事象（すべて）を表 2.7.4.2-21 に示す。

治験薬の休薬に至った有害事象は、25 名中 5 名（20.0%）に 10 件発現した（下部消化管出血及び発熱性好中球減少症が同一被験者 1 名、肺出血、発熱性好中球減少症、貧血、及びサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎が同一被験者 1 名、血小板数減少及び好中球数減少が同一被験者 1 名に発現）。2 名以上に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症及び血小板数減少（各 2 名）であった。光線過敏性反応を除き、すべての治験薬の休薬に至った有害事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。転帰は、いずれも回復又は軽快であった（サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎のみ後遺症ありで回復）。

なお、治験薬の休薬に至った有害事象としては集計されていないが、治験薬の減量に至った有害事象を発現した 2 名の被験者は、休薬を経て再開後に治験薬を減量した（治験薬の休薬を経て再開時に減量となった場合、減量に至った有害事象としてのみ集計）。

表 2.7.4.2-21　治験薬の休薬に至った有害事象（すべて）: J201 試験
（安全性解析対象集団）

基本語	J201 200 mg/day N = 25
治験薬の休薬に至った有害事象発現被験者	5 (20.0)
発熱性好中球減少症	2 (8.0)
血小板数減少	2 (8.0)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (4.0)
貧血	1 (4.0)
肺出血	1 (4.0)
下部消化管出血	1 (4.0)
光線過敏性反応	1 (4.0)
好中球数減少	1 (4.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.3-9

2.1.5.3.2　J101 試験

1)　全体（日本人 + 非日本人）

J101 試験全体の安全性解析対象集団 77 名で比較的よく見られた治験薬の休薬に至った有害事象（試験全体で 2 名以上に発現）を表 2.7.4.2-22 に示す。

200 mg 投与（61 名）では、治験薬の休薬に至った有害事象は、61 名中 27 名（44.3%）に認められた。

200 mg 投与（61 名）で 2 名以上に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は、味覚不全（4 名［6.6%］）、サイトメガロウイルス感染、好中球数減少、及び血小板数減少（各 3 名［4.9%］）、疲労、食欲減退、肺臓炎、及び倦怠感（各 2 名［3.3%］）であった。このうち、味覚不全 4 名、サイトメガロウイルス感染及び血小板数減少各 3 名、肺臓炎、好中球数減少、及び倦怠感各 2 名、疲労、食欲減退、腹部不快感、及び下痢各 1 名は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

なお、200 mg 投与（61 名）で治験薬の減量に至った有害事象を発現した 4 名の被験者は、休薬を経て再開後に治験薬を減量した（治験薬の休薬を経て再開時に減量となった場合、減量に至った有害事象としてのみ集計）。

表 2.7.4.2-22　治験薬の休薬に至った有害事象（試験全体で 2 名以上に発現）: J101 試験（安全性解析対象集団）

基本語	J101				
	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
治験薬の休薬に至った有害事象発現被験者	1 (14.3)	27 (44.3)	4 (57.1)	0 (0.0)	32 (41.6)
味覚不全	0 (0.0)	4 (6.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	6 (7.8)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
疲労	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (3.9)
好中球数減少	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
血小板数減少	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
腫瘍熱	1 (14.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
食欲減退	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
肺臓炎	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
下痢	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
倦怠感	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.13

2)　日本人集団

J101 試験全体で比較的よく見られた治験薬の休薬に至った有害事象（試験全体で 2 名以上に発現）の、日本人集団と非日本人集団の発現割合の比較を表 2.7.4.2-23 に示す。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、日本人集団の 200 mg 投与で 53.3%（16/30）、非日本人集団の 200 mg 投与で 35.5%（11/31）であった。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）で 2 名以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、味覚不全及びサイトメガロウイルス感染（各 3 名［10.0%］）、食欲減退、肺臓炎、及び倦怠感（各 2 名［6.7%］）であった。

日本人集団の 200 mg 投与（30 名）と非日本人集団の 200 mg 投与（31 名）で発現割合に 5%以上の差があった治験薬の休薬に至った有害事象は、サイトメガロウイルス感染（10.0% vs. 0.0%）、味覚不全（10.0% vs. 3.2%）、食欲減退（6.7% vs. 0.0%）、肺臓炎（6.7% vs. 0.0%）、及び倦怠感（6.7% vs. 0.0%）であった。

表 2.7.4.2-23　治験薬の休薬に至った有害事象（試験全体で 2 名以上に発現）: J101 試験（日本人集団／非日本人集団）（安全性解析対象集団）

	J101					
	日本人					非日本人
基本語	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 30	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 46	200 mg/day N = 31
治験薬の休薬に至った有害事象発現被験者	1 (14.3)	16 (53.3)	4 (57.1)	0 (0.0)	21 (45.7)	11 (35.5)
味覚不全	0 (0.0)	3 (10.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	5 (10.9)	1 (3.2)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (3.2)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (6.5)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (6.5)
腫瘍熱	1 (14.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-4.SG1.J

2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、検討を要する有害事象として、血液毒性（血小板数減少、貧血、好中球数減少、リンパ球数減少、及び白血球数減少）、二次性悪性腫瘍、及び感染症を評価した。グループ化の定義は表 2.7.4.1-5 に示した。グループ化した有害事象としての結果を示す際、事象名に「」を付与して記載した。必要に応じて、臨床検査の結果も踏まえて包括的に評価した。

2.1.6.1　血液毒性

2.1.6.1.1　血小板数減少

1)　グループ化した有害事象の評価

J201 試験及び J101 試験での「血小板数減少」の内訳を表 2.7.4.2-24、「血小板数減少」の要約を表 2.7.4.2-25 に示す。J201 試験及び J101 試験での輸血の実施状況をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示す。

J201 試験では、25 名中 20 名（80.0%）が「血小板数減少」を発現した。20 名の基本語は、すべて血小板数減少であり、血小板減少症の発現はなかった。

発現した「血小板数減少」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1 が 9 名（36.0%）、Grade 2 が 3 名（12.0%）、Grade 3 が 5 名（20.0%）、Grade 4 が 3

名（12.0%）であり、Grade 3 以上の「血小板数減少」を発現した被験者は 8 名（32.0%）であった。重篤な「血小板数減少」を発現した被験者は 1 名（4.0%）であった。重篤となった事象は Grade 4 の血小板数減少であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤事象を発現した被験者（被験者 ID: [redacted]）は、本薬の投与開始から 15 日目に本事象を発現し、本事象により休薬に至り、無処置で回復した。回復後に休薬前と同じ投与量で治験薬の投与を再開した。「血小板数減少」により治験薬の投与中止に至った被験者は 1 名（4.0%）であった。本被験者（被験者 ID: [redacted]）には血小板数減少の既往があり、本薬の投与開始から 22 日目に、治験薬との因果関係が否定されない Grade 4 の血小板数減少（非重篤）を発現し、治験薬の投与中止に至った。血小板輸血などの処置を受け、転帰は未回復であった。治験薬の休薬に至った被験者は 2 名（8.0%）であり、1 名（被験者 ID: [redacted]）は Grade 4 の重篤事象、1 名（被験者 ID: [redacted]）は Grade 4 の非重篤事象であった。いずれも転帰は回復であり、回復後に休薬前と同じ投与量で治験薬の投与を再開した。治験薬の減量に至った被験者はいなかった。「血小板数減少」と同時期に出血に関連する事象を発現した被験者は 2 名であった。1 名（被験者 ID: [redacted]）は、本薬の投与開始から 31 日目に病勢進行のため治験薬の投与を中止し、32 日目に Grade 3 の血小板数減少、36 日目に Grade 3 の胃腸出血（非重篤）を発現した。本被験者は血漿及び血小板輸血などの処置を受け、胃腸出血は本薬の投与開始から 42 日目に、血小板数減少は 48 日目にいずれも消失した。胃腸出血は治験薬との因果関係が否定され、血小板数減少は治験薬との因果関係が否定されなかった。もう 1 名（被験者 ID: [redacted]）は、本薬の投与開始から 23 日目に Grade 3 の下部消化管出血（重篤）を発現し、本事象によって休薬に至った。翌 24 日目に病勢進行のため治験薬の投与を中止し、28 日目に下部消化管出血から回復したものの、同日に Grade 3 の血小板数減少を発現した。血小板数減少の転帰は未回復であった。下部消化管出血及び血小板数減少はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

また、J201 試験で血小板輸血による治療を受けた被験者は 25 名中 5 名（20.0%）であった（表 2.7.4.7-11）。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 35 名（57.4%）が「血小板数減少」を発現した。35 名の基本語の内訳は、血小板数減少が 33 名（54.1%）、血小板減少症は 2 名（3.3%）であった。

発現した「血小板数減少」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1 が 17 名（27.9%）、Grade 2 が 8 名（13.1%）、Grade 3 が 3 名（4.9%）、Grade 4 が 7 名（11.5%）であり、Grade 3 以上の「血小板数減少」を発現した被験者は 10 名（16.4%）であった。重篤な「血小板数減少」を発現した被験者は 1 名（1.6%）であった。重篤となった事象は Grade 4 の血小板減少症であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤事象を発現した被験者（被験者 ID: [redacted]、血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫［angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL］患者）は、本薬の投与開始から 190 日目に本事象を発現し、197 日目に本事象のために入院を要したため重篤と判断された。本事象により休薬に至り、血小板輸

血なしで回復後、休薬前と同じ投与量で治験薬の投与を再開し、データカットオフ日時点で「血小板数減少」の再発はなかった。また、表 2.7.4.2-25 には計上されていないが、J101 試験の 200 mg 投与では、GCP 違反（同意取得前に検査を実施）のため、すべての解析対象集団に含められなかった 1 名（被験者 ID: [redacted]、非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫患者）も、重篤な血小板減少症を発現した。当該被験者は血小板減少症の既往があり、本薬の投与開始から 5 日目に、治験薬との因果関係が否定されない Grade 4 の重篤な血小板減少症を発現した。本被験者は投与開始から 15 日目に本事象により休薬に至り、投与開始から 29 日目に原疾患の臨床的増悪のため治験薬の投与を中止した。その後、投与開始から 36 日目（治験薬の最終投与から 22 日後）に疾患進行のため死亡に至るまで Grade 1 から 4 の血小板減少症（非重篤を含む）を発現し、複数回血小板輸血の処置を受けた。本被験者は、血小板減少症と同時期に出血に関連する事象（Grade 2 の鼻出血、Grade 1 の紫斑、Grade 1 の挫傷）を発現しており、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。これらの事象の転帰は、鼻出血（回復）を除いて未回復であった。J101 試験で Grade 3 以上の血小板数減少と同時期に出血に関連する事象を発現した被験者は、上記の 1 名のみであった。

J101 試験の 200 mg 投与で「血小板数減少」により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。「血小板数減少」により治験薬の休薬に至った被験者は 4 名（6.6%）であり、いずれも Grade 4 で、1 名（被験者 ID: [redacted]）以外は非重篤であった。転帰は、回復が 1 名、軽快が 1 名、未回復が 2 名であり、転帰が軽快及び回復の各 1 名は休薬前と同じ投与量で治験薬の投与を再開した。なお、転帰が未回復の 2 名のうち 1 名は休薬後に原疾患の臨床的増悪のため治験薬の投与を中止し、もう 1 名は休薬後に病勢進行のため治験薬の投与を中止した。「血小板数減少」により治験薬の減量に至った被験者は 2 名（3.3%）であり、Grade 3 及び Grade 4 が各 1 名であった。いずれも非重篤で、治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれも休薬、回復後に減量して治験薬の投与を再開した。

また、J101 試験の 200 mg 投与で血小板輸血による治療を受けた被験者は 61 名中 6 名（9.8%）であった（表 2.7.4.7-12）。

表 2.7.4.2-24　「血小板数減少」の発現割合と内訳: J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

基本語	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
「血小板数減少」[a]	20 (80.0)	5 (71.4)	35 (57.4)	7 (100.0)	2 (100.0)	49 (63.6)
血小板数減少	20 (80.0)	5 (71.4)	33 (54.1)	7 (100.0)	2 (100.0)	47 (61.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-11.J、Table 14.3.2.1-2.J

表 2.7.4.2-25　「血小板数減少」の要約: J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
「血小板数減少」[a]	20 (80.0)	5 (71.4)	35 (57.4)	7 (100.0)	2 (100.0)	49 (63.6)
治験薬との因果関係が否定できない事象	20 (80.0)	5 (71.4)	30 (49.2)	7 (100.0)	2 (100.0)	44 (57.1)
Grade 3 以上の事象	8 (32.0)	2 (28.6)	10 (16.4)	1 (14.3)	2 (100.0)	15 (19.5)
重篤な事象	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.2)
治験薬の減量に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (100.0)	4 (5.2)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-10、Table 14.3.2.1-1

J201 試験及び J101 試験での「血小板数減少」の発現時期及び持続期間の要約を表 2.7.4.2-26 に示す。

J201 試験で「血小板数減少」を発現した 20 名での「血小板数減少」の発現時期の中央値（範囲）は、治験薬投与開始後 15.0（8～22）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 40.0（14～184）日であった。

J101 試験の 200 mg 投与で「血小板数減少」を発現した 35 名での「血小板数減少」の発現時期の中央値（範囲）は、治験薬投与開始後 15.0（2～190）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 41.0（8～1247）日であった。

表 2.7.4.2-26　「血小板数減少」の発現時期及び持続期間の要約: J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

Parameter Variable	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
First dose of study drug to first “platelet count decreased” (days)						
n	20	5	35	7	2	49
Mean (Standard Deviation)	14.3 (3.82)	8.8 (5.26)	24.4 (32.87)	65.9 (131.49)	13.0 (2.83)	28.2 (56.53)
Median	15.0	8.0	15.0	15.0	13.0	15.0
Minimum, Maximum	8, 22	2, 15	2, 190	15, 364	11, 15	2, 364
Duration (first onset date to resolved date of last event) of “platelet count decreased” (days)						
n	16	4	25	7	2	38
Mean (Standard Deviation)	57.4 (46.15)	264.0 (71.31)	197.0 (313.69)	192.0 (281.59)	46.5 (16.26)	195.2 (280.74)
Median	40.0	248.5	41.0	57.0	46.5	44.5
Minimum, Maximum	14, 184	195, 364	8, 1247	15, 798	35, 58	8, 1247

Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-19、Table 14.3.2.1-20

2)　臨床検査値の評価

J201 試験及び J101 試験での血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）をそれぞれ表 2.7.4.2-27 及び表 2.7.4.2-28 に示す。

J201 試験（25 名）で、血小板数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化

（血小板数の減少を表す、以降同様）した被験者は 10 名（40.0%）、2 Grade 悪化した被験者は 4 名（16.0%）、3 Grade 悪化した被験者は 7 名（28.0%）、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、血小板数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 23 名（92.0%）、Grade 3 以上であった被験者は 8 名（32.0%）（Grade 3 が 5 名、Grade 4 が 3 名）であった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で、血小板数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 28 名（45.9%）、2 Grade 悪化した被験者は 7 名（11.5%）、3 Grade 悪化した被験者は 7 名（11.5%）、4 Grade 悪化した被験者は 2 名（3.3%）であった。また、血小板数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 48 名（78.7%）、Grade 3 以上であった被験者は 11 名（18.0%）（Grade 3 が 4 名、Grade 4 が 7 名）であった。

表 2.7.4.2-27　血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）: J201 試験（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Platelet count decreased N = 25	Grade 0	2 (8.0)	10 (40.0)	3 (12.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	19 (76.0)
	Grade 1	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	6 (24.0)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	2 (8.0)	12 (48.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	3 (12.0)	25 (100.0)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.5

表 2.7.4.2-28　血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）: J101 試験の 200 mg 投与（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Platelet count decreased N = 61	Grade 0	12 (19.7)	23 (37.7)	6 (9.8)	2 (3.3)	2 (3.3)	45 (73.8)
	Grade 1	0 (0.0)	3 (4.9)	4 (6.6)	1 (1.6)	5 (8.2)	13 (21.3)
	Grade 2	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	12 (19.7)	27 (44.3)	10 (16.4)	4 (6.6)	7 (11.5)	60 (98.4)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.5

J201 試験及び J101 試験で、治験薬投与開始後に血小板数（臨床検査値）が減少した被験者での、血小板数（臨床検査値）が減少するまでの期間、及び改善するまでの期間を表 2.7.4.2-29 に示す。

J201 試験で、治験薬投与開始後に血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上）に減少した被験者 8 名での、血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上）に減少するまでの日数の中央値（範囲）は 23.0（10～58）日であり、そのうち回復した 7 名の被験者で、初めて血小板数が 50×10^9/L 未満になった日から 50×10^9/L 以上（Grade 2 以下）に改善するまでの日数

の中央値（範囲）は、4.0（2～20）日であった。

J101 試験の 200 mg 投与で、治験薬投与開始後に血小板数が 50 × 10^9/L 未満（Grade 3 以上）に減少した被験者 11 名での、血小板数が 50 × 10^9/L 未満（Grade 3 以上）に減少するまでの日数の中央値（範囲）は 15.0（8～190）日であり、そのうち回復した 7 名の被験者で、初めて血小板数が 50 × 10^9/L 未満になった日から 50 × 10^9/L 以上（Grade 2 以下）に改善するまでの日数の中央値（範囲）は、12.0（2～23）日であった。

表 2.7.4.2-29　治験薬投与開始後に血小板数が減少するまでの期間、及び改善するまでの期間: J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

Parameter Variable	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
Time to first onset of platelet reduction to < 50 × 10^9/L at post-baseline period from administration of study drug (days)						
n	8	3	11	1	2	17
Mean (Standard Deviation)	26.3 (15.72)	162.3 (255.24)	42.3 (63.01)	18.0 (−)	17.0 (2.83)	59.1 (114.65)
Median	23.0	20.0	15.0	18.0	17.0	15.0
Minimum, Maximum	10, 58	10, 457	8, 190	18, 18	15, 19	8, 457
Time to recovery of platelets to ≥ 50 × 10^9/L[a] (days)						
n	7	2	7	1	2	12
Mean (Standard Deviation)	7.3 (6.99)	18.5 (17.68)	12.7 (7.54)	12.0 (−)	17.5 (3.54)	14.4 (8.23)
Median	4.0	18.5	12.0	12.0	17.5	13.5
Minimum, Maximum	2, 20	6, 31	2, 23	12, 12	15, 20	2, 31
Time to first onset of platelet reduction to < 25 × 10^9/L at post-baseline period from administration of study drug (days)						
n	3	0	7	0	2	9
Mean (Standard Deviation)	18.7 (4.93)	− (−)	80.0 (92.86)	− (−)	22.5 (2.12)	67.2 (84.33)
Median	21.0	−	26.0	−	22.5	24.0
Minimum, Maximum	13, 22	−	15, 232	−	21, 24	15, 232
Time to recovery of platelets to ≥ 25 × 10^9/L[b] (days)						
n	3	0	5	0	2	7
Mean (Standard Deviation)	3.7 (2.08)	− (−)	4.8 (2.39)	− (−)	6.0 (0.00)	5.1 (2.04)
Median	3.0	−	5.0	−	6.0	6.0
Minimum, Maximum	2, 6	−	2, 8	−	6, 6	2, 8

a: Time to recovery of platelets to ≥ 50 × 10^9/L (days) = first date of platelets recovered to ≥ 50 × 10^9/L - first date of platelet reduction to < 50 × 10^9/L + 1.
Time to recovery of platelets is calculated only for subjects who had platelet reduction of < 50 × 10^9/L and recover to ≥ 50 × 10^9/L.
b: Time to recovery of platelets to ≥ 25 × 10^9/L (days) = first date of platelets recovered to ≥ 25 × 10^9/L - first date of platelet reduction to < 25 × 10^9/L + 1.
Time to recovery of platelets is calculated only for subjects who had platelet reduction of < 25 × 10^9/L and recover to ≥ 25 × 10^9/L.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.7, 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.8

2.1.6.1.2　貧血

1)　グループ化した有害事象の評価

J201 試験及び J101 試験での「貧血」の内訳を表 2.7.4.2-30、「貧血」の要約を表 2.7.4.2-31 に示す。J201 試験及び J101 試験での輸血の実施状況をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示す。

J201 試験では、25 名中 13 名（52.0%）が「貧血」を発現した。13 名の基本語の内訳は、貧血が 12 名、ヘモグロビン減少が 1 名であった。

発現した「貧血」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1 が 2 名（8.0%）、Grade 2 が 3 名（12.0%）、Grade 3 が 8 名（32.0%）、Grade 4 が 0 名であり、Grade 3 以上の「貧血」を発現した被験者は 8 名（32.0%）であった。治験薬の休薬に

至った被験者は 1 名（4.0%）であり、重篤となった被験者、あるいは治験薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。

また、J201 試験で赤血球輸血による治療を受けた被験者は 25 名中 3 名（12.0%）であった（表 2.7.4.7-11）。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 24 名（39.3%）が「貧血」を発現した。24 名の基本語の内訳は、貧血が 23 名、ヘモグロビン減少が 1 名、赤血球数減少が 1 名であった。

発現した「貧血」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1 が 7 名（11.5%）、Grade 2 が 10 名（16.4%）、Grade 3 が 7 名（11.5%）、Grade 4 が 0 名であり、Grade 3 以上の「貧血」を発現した被験者は 7 名（11.5%）であった。重篤となった被験者、あるいは治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。治験薬の休薬に至った被験者及び減量に至った被験者は各 1 名（1.6%）であった。

また、J101 試験の 200 mg 投与で赤血球輸血による治療を受けた被験者は 61 名中 9 名（14.8%）であった（表 2.7.4.7-12）。

表 2.7.4.2-30　「貧血」の発現割合と内訳: J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

	J201	J101				
基本語	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
「貧血」[a]	13 (52.0)	3 (42.9)	24 (39.3)	3 (42.9)	2 (100.0)	32 (41.6)
貧血	12 (48.0)	3 (42.9)	23 (37.7)	3 (42.9)	2 (100.0)	31 (40.3)
ヘモグロビン減少	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-11.J、Table 14.3.2.1-2.J

表 2.7.4.2-31　「貧血」の要約: J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
「貧血」[a]	13 (52.0)	3 (42.9)	24 (39.3)	3 (42.9)	2 (100.0)	32 (41.6)
治験薬との因果関係が否定できない事象	12 (48.0)	3 (42.9)	19 (31.1)	3 (42.9)	2 (100.0)	27 (35.1)
Grade 3 以上の事象	8 (32.0)	2 (28.6)	7 (11.5)	0 (0.0)	1 (50.0)	10 (13.0)
重篤な事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
治験薬の減量に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (2.6)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-10、Table 14.3.2.1-1

2)　臨床検査値の評価

J201 試験及び J101 試験でのヘモグロビン値（貧血）のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）をそれぞれ表 2.7.4.2-32 及び表 2.7.4.2-33 に示す。

J201 試験（25 名）で、ヘモグロビン値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（ヘモグロビン値の減少を表す、以降同様）した被験者は 15 名（60.0%）、2 Grade 悪化した被験者は 3 名（12.0%）、3 Grade 又は 4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、ヘモグロビン値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 24 名（96.0%）、Grade 3 以上であった被験者は 8 名（32.0%）（全員 Grade 3）であった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で、ヘモグロビン値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 26 名（42.6%）、2 Grade 悪化した被験者は 9 名（14.8%）、3 Grade 又は 4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、ヘモグロビン値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 53 名（86.9%）、Grade 3 以上であった被験者は 14 名（23.0%）（全員 Grade 3）であった。

表 2.7.4.2-32　ヘモグロビン値のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）: J201 試験（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Anemia N = 25	Grade 0	1 (4.0)	8 (32.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (36.0)
	Grade 1	0 (0.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	10 (40.0)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (4.0)	12 (48.0)	4 (16.0)	8 (32.0)	0 (0.0)	25 (100.0)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.5

表 2.7.4.2-33　ヘモグロビン値のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）: J101 試験の 200 mg 投与（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Anemia N = 61	Grade 0	7 (11.5)	11 (18.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (34.4)
	Grade 1	0 (0.0)	11 (18.0)	11 (18.0)	6 (9.8)	0 (0.0)	28 (45.9)
	Grade 2	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.3)	4 (6.6)	0 (0.0)	7 (11.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (6.6)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	7 (11.5)	23 (37.7)	16 (26.2)	14 (23.0)	0 (0.0)	60 (98.4)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.5

2.1.6.1.3　好中球数減少

1)　グループ化した有害事象の評価

J201 試験及び J101 試験での「好中球数減少」の要約を表 2.7.4.2-34 に示す。J201 試験及

び J101 試験での顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte colony stimulating factor: G-CSF）の投与状況をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示す。

J201 試験及び J101 試験で発現した「好中球数減少」に含まれた基本語は、好中球数減少のみであった（5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-11.J、Table 14.3.2.1-2.J）。

J201 試験では、25 名中 7 名（28.0%）が「好中球数減少」を発現した。発現した「好中球数減少」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 4 名（16.0%）、Grade 3 が 2 名（8.0%）、Grade 4 が 1 名（4.0%）であり、Grade 3 以上の「好中球数減少」を発現した被験者は 3 名（12.0%）であった。治験薬の休薬に至った被験者は 1 名（4.0%）であり、重篤となった被験者、あるいは治験薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。

また、J201 試験で G-CSF の投与を受けた被験者は 25 名中 5 名（20.0%）であった（表 2.7.4.7-11）。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 20 名（32.8%）が「好中球数減少」を発現した。

発現した「好中球数減少」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 6 名（9.8%）、Grade 3 が 9 名（14.8%）、Grade 4 が 5 名（8.2%）であり、Grade 3 以上の「好中球数減少」を発現した被験者は 14 名（23.0%）であった。治験薬の休薬に至った被験者は 3 名（4.9%）であり、重篤となった被験者、あるいは治験薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。

また、J101 試験の 200 mg 投与で、G-CSF の投与を受けた被験者は 4 名（6.6%）であった（表 2.7.4.7-12）。

表 2.7.4.2-34　「好中球数減少」の要約: J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
「好中球数減少」[a]	7 (28.0)	2 (28.6)	20 (32.8)	3 (42.9)	2 (100.0)	27 (35.1)
治験薬との因果関係が否定できない事象	5 (20.0)	2 (28.6)	18 (29.5)	3 (42.9)	2 (100.0)	25 (32.5)
Grade 3 以上の事象	3 (12.0)	0 (0.0)	14 (23.0)	2 (28.6)	2 (100.0)	18 (23.4)
重篤な事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
治験薬の減量に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-10、Table 14.3.2.1-1

2)　臨床検査値の評価

J201 試験及び J101 試験での好中球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与

開始後の CTCAE 最大 Grade）をそれぞれ表 2.7.4.2-35 及び表 2.7.4.2-36 に示す。

J201 試験（25 名）で、好中球数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（好中球数の減少を表す、以降同様）した被験者は 1 名（4.0%）、2 Grade 悪化した被験者は 5 名（20.0%）、3 Grade 悪化した被験者は 3 名（12.0%）、4 Grade 悪化した被験者は 1 名（4.0%）であった。また、好中球数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 10 名（40.0%）、Grade 3 以上であった被験者は 5 名（20.0%）（Grade 3 が 4 名、Grade 4 が 1 名）であった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で、好中球数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 8 名（13.1%）、2 Grade 悪化した被験者は 8 名（13.1%）、3 Grade 悪化した被験者は 8 名（13.1%）、4 Grade 悪化した被験者は 5 名（8.2%）であった。また、好中球数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 31 名（50.8%）、Grade 3 以上であった被験者は 22 名（36.1%）（Grade 3 が 15 名、Grade 4 が 7 名）であった。

表 2.7.4.2-35　好中球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）: J201 試験（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Neutrophil count decreased N = 25	Grade 0	14 (56.0)	0 (0.0)	5 (20.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	23 (92.0)
	Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
	Grade 3	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	15 (60.0)	0 (0.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	25 (100.0)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.5

表 2.7.4.2-36　好中球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）: J101 試験の 200 mg 投与（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Neutrophil count decreased N = 61	Grade 0	29 (47.5)	1 (1.6)	6 (9.8)	8 (13.1)	5 (8.2)	49 (80.3)
	Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	6 (9.8)	1 (1.6)	9 (14.8)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	29 (47.5)	1 (1.6)	8 (13.1)	15 (24.6)	7 (11.5)	60 (98.4)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.5

2.1.6.1.4　リンパ球数減少

1)　グループ化した有害事象の評価

J201 試験及び J101 試験での「リンパ球数減少」の要約を表 2.7.4.2-37 に示す。

J201 試験及び J101 試験で発現した「リンパ球数減少」に含まれた基本語は、リンパ球数

減少のみであった（5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-11.J、Table 14.3.2.1-2.J）。

J201 試験では、25 名中 6 名（24.0%）が「リンパ球数減少」を発現した。発現した「リンパ球数減少」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 2 名（8.0%）、Grade 3 が 3 名（12.0%）、Grade 4 が 1 名（4.0%）であり、Grade 3 以上の「リンパ球数減少」を発現した被験者は 4 名（16.0%）であった。重篤となった被験者、あるいは治験薬の投与中止、休薬、又は減量に至った被験者はいなかった。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 11 名（18.0%）が「リンパ球数減少」を発現した。発現した「リンパ球数減少」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1 が 1 名（1.6%）、Grade 2 が 0 名、Grade 3 が 9 名（14.8%）、Grade 4 が 1 名（1.6%）であり、Grade 3 以上の「リンパ球数減少」を発現した被験者は 10 名（16.4%）であった。重篤となった被験者、あるいは治験薬の投与中止、休薬、又は減量に至った被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-37　「リンパ球数減少」の要約: J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
「リンパ球数減少」[a]	6 (24.0)	3 (42.9)	11 (18.0)	6 (85.7)	2 (100.0)	22 (28.6)
治験薬との因果関係が否定できない事象	5 (20.0)	3 (42.9)	11 (18.0)	6 (85.7)	2 (100.0)	22 (28.6)
Grade 3 以上の事象	4 (16.0)	2 (28.6)	10 (16.4)	5 (71.4)	0 (0.0)	17 (22.1)
重篤な事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の減量に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-10、Table 14.3.2.1-1

2)　臨床検査値の評価

J201 試験及び J101 試験でのリンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）をそれぞれ表 2.7.4.2-38 及び表 2.7.4.2-39 に示す。

J201 試験（25 名）で、リンパ球数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（リンパ球数の減少を表す、以降同様）した被験者は 8 名（32.0%）名、2 Grade 悪化した被験者は 8 名（32.0%）、3 Grade 悪化した被験者は 5 名（20.0%）、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、リンパ球数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 24 名（96.0%）、Grade 3 以上であった被験者は 15 名（60.0%）（Grade 3 が 11 名、Grade 4 が 4 名）であった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で、リンパ球数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 15 名（24.6%）、2 Grade 悪化した被験者は 9 名（14.8%）、3 Grade 悪化した被験者は 9 名（14.8%）、4 Grade 悪化した被験者は 1 名（1.6%）であった。また、リンパ球数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 49 名（80.3%）、Grade 3 以上であった被験者は 31 名（50.8%）（Grade 3 が 27 名、Grade 4 が 4 名）であった。

表 2.7.4.2-38　リンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）: J201 試験（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Lymphocyte count decreased N = 25	Grade 0	1 (4.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	14 (56.0)
	Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	7 (28.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
	Total	1 (4.0)	3 (12.0)	6 (24.0)	11 (44.0)	4 (16.0)	25 (100.0)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.5

表 2.7.4.2-39　リンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）: J101 試験の 200 mg 投与（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Lymphocyte count decreased N = 61	Grade 0	11 (18.0)	3 (4.9)	8 (13.1)	9 (14.8)	1 (1.6)	32 (52.5)
	Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	10 (16.4)	1 (1.6)	15 (24.6)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	6 (9.8)	1 (1.6)	9 (14.8)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.6)	3 (4.9)
	Total	11 (18.0)	3 (4.9)	15 (24.6)	27 (44.3)	4 (6.6)	60 (98.4)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.5

2.1.6.1.5　白血球数減少

1)　グループ化した有害事象の評価

J201 試験及び J101 試験での「白血球数減少」の要約を表 2.7.4.2-40 に示す。

J201 試験及び J101 試験で発現した「白血球数減少」に含まれた基本語は、白血球数減少のみであった（5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-11.J、Table 14.3.2.1-2.J）。

J201 試験では、25 名中 5 名（20.0%）が「白血球数減少」を発現した。発現した「白血球数減少」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 2 名（8.0%）、Grade 3 が 3 名（12.0%）、Grade 4 が 0 名であり、Grade 3 以上の「白血球数減少」を発現した被験者は 3 名（12.0%）であった。重篤となった被験者、あるいは治験薬の投与中止、休薬、又は減量に至った被験者はいなかった。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 16 名（26.2%）が「白血球数減少」を発現した。発現した「白血球数減少」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、

Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 7 名（11.5%）、Grade 3 が 9 名（14.8%）、Grade 4 が 0 名であり、Grade 3 以上の「白血球数減少」を発現した被験者は 9 名（14.8%）であった。治験薬の休薬に至った被験者は 1 名（1.6%）であり、重篤となった被験者、あるいは治験薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-40　「白血球数減少」の要約: J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
「白血球数減少」[a]	5 (20.0)	1 (14.3)	16 (26.2)	4 (57.1)	2 (100.0)	23 (29.9)
治験薬との因果関係が否定できない事象	5 (20.0)	1 (14.3)	14 (23.0)	4 (57.1)	2 (100.0)	21 (27.3)
Grade 3 以上の事象	3 (12.0)	1 (14.3)	9 (14.8)	1 (14.3)	1 (50.0)	12 (15.6)
重篤な事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
治験薬の減量に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-10、Table 14.3.2.1-1

2)　臨床検査値の評価

J201 試験及び J101 試験での白血球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）をそれぞれ表 2.7.4.2-41 及び表 2.7.4.2-42 に示す。

J201 試験（25 名）で、白血球数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（白血球数の減少を表す、以降同様）した被験者は 3 名（12.0%）、2 Grade 悪化した被験者は 3 名（12.0%）、3 Grade 悪化した被験者は 3 名（12.0%）、4 Grade 悪化した被験者は 2 名（8.0%）であった。また、白血球数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 13 名（52.0%）、Grade 3 以上であった被験者は 6 名（24.0%）（Grade 3 が 4 名、Grade 4 が 2 名）であった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で、白血球数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 20 名（32.8%）、2 Grade 悪化した被験者は 8 名（13.1%）、3 Grade 悪化した被験者は 7 名（11.5%）であり、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、白血球数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 38 名（62.3%）、Grade 3 以上であった被験者は 17 名（27.9%）（全員 Grade 3）であった。

表 2.7.4.2-41　白血球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）: J201 試験（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
White blood cell count decreased N = 25	Grade 0	12 (48.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	22 (88.0)
	Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
	Grade 2	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	12 (48.0)	3 (12.0)	4 (16.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	25 (100.0)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.5

表 2.7.4.2-42　白血球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）: J101 試験の 200 mg 投与（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
White blood cell count decreased N = 61	Grade 0	22 (36.1)	11 (18.0)	5 (8.2)	7 (11.5)	0 (0.0)	45 (73.8)
	Grade 1	0 (0.0)	2 (3.3)	3 (4.9)	3 (4.9)	0 (0.0)	8 (13.1)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (9.8)	0 (0.0)	6 (9.8)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	22 (36.1)	13 (21.3)	8 (13.1)	17 (27.9)	0 (0.0)	60 (98.4)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.5

2.1.6.2　二次性悪性腫瘍

J201 試験及び J101 試験での「二次性悪性腫瘍」の要約を表 2.7.4.2-43 に示す。

J201 試験及び J101 試験で発現した「二次性悪性腫瘍」に含まれた基本語は、扁平上皮癌のみであった（5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-11.J、Table 14.3.2.1-2.J）。

「二次性悪性腫瘍」を発現した被験者は、J101 試験の 1 名（1.3%）（被験者 ID: [redacted]、200 mg 投与の ATL 患者）のみで、J201 試験ではいなかった。発現した事象は Grade 2 の扁平上皮癌（非重篤）であり、発現日は治験薬の投与開始から 701 日目であった。本事象は治験薬に対する措置を必要とせず回復した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

また、データカットオフ日以降に発現した事象であるが、J101 試験の 1 名（被験者 ID: [redacted]、200 mg 投与の ATL 患者）で慢性骨髄単球性白血病（chronic myelomonocytic leukaemia: CMML）の発現が報告された。本被験者は、組み入れ前に 5 サイクルの Moga-CHOP 治療歴を有し、病勢進行のため治験薬の投与を中止するまでに本薬を 986 日間投与されていた。治験薬の最終投与から 34 日後に CMML と診断され、本事象は重大な医学的事象に該当する重篤事象と判断された。本被験者は治験薬の最終投与から 50 日後に呼吸不全のため死亡し、本事象は死亡に至った有害事象に該当した。治験責任医師により、CMML は Moga-CHOP 前治療歴による可能性も考えられたが、時間的経過から治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2-43　「二次性悪性腫瘍」の要約: J201 試験及び J101 試験
（安全性解析対象集団）

	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
「二次性悪性腫瘍」[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
治験薬との因果関係が否定できない事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Grade 3 以上の事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の減量に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%). Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-10、Table 14.3.2.1-1

医師主導治験で認められた二次性悪性腫瘍

本申請データパッケージに含まれない試験であるものの、小児・AYA 悪性固形腫瘍患者に対する医師主導治験で、前駆 B 細胞型急性白血病が報告された。被験者は、原疾患として神経芽細胞腫を有する[redacted]歳の被験者であり、約 6 ヵ月間本薬 50 mg／日の投与を受けた後、前駆 B 細胞型急性白血病を発現した。被験者は前治療歴として、複数の化学療法（アルキル化剤、白金製剤、トポイソメラーゼ II 阻害薬、及びアントラサイクリン系薬剤を含む）、放射線治療、及び大量化学療法を前処置とする自家末梢血幹細胞移植を有していた。また、本被験者は発がんに関連する生殖細胞系列の変異を有していた。治験責任医師により、本事象は治験薬との因果関係を完全には否定できないものの、過去の治療歴や被験者の遺伝的素因による可能性が高いと考えられた。

2.1.6.3　感染症

J201 試験及び J101 試験での「感染症」の内訳を表 2.7.4.2-44、「感染症」の要約を表 2.7.4.2-45 に示す。なお、J201 試験では試験開始時から、J101 試験では治験実施計画書第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）から、感染症予防のため、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤などの薬剤の予防投与を行うことを推奨した。

J201 試験では、25 名中 9 名（36.0%）が「感染症」を発現した。9 名の基本語の内訳は、サイトメガロウイルス感染再燃が 3 名、サイトメガロウイルス血症が 2 名、結膜炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、せつ、上咽頭炎、口腔ヘルペス、肺炎、及び股部白癬が各 1 名であった。

発現した「感染症」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1

が 3 名（12.0%）、Grade 2 が 3 名（12.0%）、Grade 3 が 2 名（8.0%）、Grade 4 が 1 名（4.0%）であり、Grade 3 以上の「感染症」を発現した被験者は 3 名（12.0%）であった。3 名はいずれも、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤などの薬剤の予防投与を受けていた。Grade 3 以上の「感染症」の内訳は、サイトメガロウイルス感染再燃 2 名、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎及び肺炎各 1 名（サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎と肺炎は同一被験者 1 名に発現）であった。サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎は Grade 4、肺炎は Grade 3、サイトメガロウイルス感染再燃は 2 名とも Grade 3 であった。いずれの事象も投薬などの処置により転帰は回復であった（サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎は後遺症ありで回復）。サイトメガロウイルス感染再燃の 1 名を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な事象は 2 名（8.0%）に 3 件発現し、内訳は 1 名（被験者 ID: [redacted]）に認められたサイトメガロウイルス感染再燃（Grade 3）、別の 1 名（被験者 ID: [redacted]）に認められたサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎（Grade 4）及び肺炎（Grade 3）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。「感染症」により治験薬の休薬に至った被験者は 1 名（被験者 ID: [redacted]）であり、事象は Grade 4（重篤）のサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎であった。「感染症」により治験薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 25 名（41.0%）が「感染症」を発現した。2 名以上に認められた基本語は、上咽頭炎（6 名［9.8%］）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び上気道感染（各 4 名［6.6%］）、サイトメガロウイルス感染（3 名［4.9%］）、口腔ヘルペス、副鼻腔炎、気管支炎、膀胱炎、口唇感染、及び皮膚感染（各 2 名［3.3%］）であった。

発現した「感染症」の重症度（複数の Grade で発現した場合は、最大 Grade）は、Grade 1 が 3 名（4.9%）、Grade 2 が 14 名（23.0%）、Grade 3 が 7 名（11.5%）、Grade 4 が 1 名（1.6%）であり、Grade 3 以上の「感染症」を発現した被験者は 8 名（13.1%）であった。Grade 3 以上の「感染症」の内訳は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びサイトメガロウイルス感染が各 2 名（3.3%）、感染、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、喉頭蓋炎、敗血症、及びレンサ球菌性菌血症各 1 名（1.6%）であった。Grade 4 の敗血症の 1 名を除き、いずれも Grade 3 であった。重篤な事象は 6 名（9.8%）に 7 件発現し、内訳はニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びサイトメガロウイルス感染が各 2 名（3.3%）、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、喉頭蓋炎、及び感染が各 1 名（1.6%）であった（サイトメガロウイルス感染及び感染は同一被験者 1 名に発現）。「感染症」により治験薬の休薬に至った被験者は 8 名（13.1%）であり、内訳はサイトメガロウイルス感染 3 名、気管支炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、喉頭蓋炎、感染、上咽頭炎、及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 1 名）であった。「感染症」により治験薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-44　「感染症」の発現割合と内訳: J201 試験及び J101 試験
（安全性解析対象集団）

基本語	J201 200 mg/day N = 25	J101 150 mg/day N = 7	J101 200 mg/day N = 61	J101 250 mg/day N = 7	J101 300 mg/day N = 2	J101 Total N = 77
「感染症」[a]	9 (36.0)	4 (57.1)	25 (41.0)	3 (42.9)	1 (50.0)	33 (42.9)
サイトメガロウイルス感染再燃	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス血症	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
せつ	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (4.0)	4 (57.1)	6 (9.8)	1 (14.3)	0 (0.0)	11 (14.3)
口腔ヘルペス	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (3.9)
肺炎	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
股部白癬	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (14.3)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (6.5)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (2.6)
口唇感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
感染性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
喉頭蓋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
粘膜感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
爪感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
レンサ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
MedDRA/J Ver.23.1
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-11.J、Table 14.3.2.1-2.J

表 2.7.4.2-45　「感染症」の要約: J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
「感染症」[a]	9 (36.0)	4 (57.1)	25 (41.0)	3 (42.9)	1 (50.0)	33 (42.9)
治験薬との因果関係が否定できない事象	5 (20.0)	1 (14.3)	15 (24.6)	3 (42.9)	1 (50.0)	20 (26.0)
Grade 3 以上の事象	3 (12.0)	1 (14.3)	8 (13.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.7)
重篤な事象	2 (8.0)	1 (14.3)	6 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.1)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
治験薬の休薬に至った事象	1 (4.0)	0 (0.0)	8 (13.1)	2 (28.6)	0 (0.0)	10 (13.0)
治験薬の減量に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.2.1-10、Table 14.3.2.1-1

2.1.7　副作用の要約

J201 試験及び J101 試験の結果をもとに、本薬の副作用を同定した。結果は「Valemetostat ADR Selection Justification Document」としてまとめた（5.3.5.3-2）。副作用の一覧を表 2.7.4.7-13 に示す。

2.2　個別有害事象の文章による説明

J201 試験及び J101 試験では、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びその他の臨床的に重要な有害事象の叙述を作成した。J201 試験及び J101 試験の総括報告書中の叙述の記載箇所を表 2.7.4.2-46 に示す。

表 2.7.4.2-46　総括報告書中の叙述の記載箇所: J201 試験及び J101 試験

試験略名	添付資料番号	総括報告書中の記載箇所
J201	5.3.5.2-1	14.3.3 項
J101	5.3.3.2-1	14.3.3 項

3.　臨床検査値の評価

3.1　血液学的検査

J201 試験及び J101 試験での血液学的検査の要約統計量の変化を、それぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.1 及び 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.1 に示す。J201 試験及び J101 試験での血液学的検査のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を、それぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.5 及び 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.5 に示す。J201 試験及び J101 試験での血液学的検査のスパゲティプロットをそれぞれ 5.3.5.2-1 Figure 14.3.4.1 及び 5.3.3.2-1 Figure 14.3.4.1 に示す。J201 試験及び J101 試験での血小板数、ヘモグロビン値、好中球数、リン

パ球数、及び白血球数については、2.1.6.1 で検討した。その他、治験薬投与前後で検査値の変動が比較的よく認められた血液学的検査項目はなかった。

3.2　血液生化学検査

J201 試験及び J101 試験での血液生化学検査の要約統計量の変化を、それぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.2 及び 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.2 に示す。また、J201 試験及び J101 試験での血液生化学検査のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）をそれぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.6 及び 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.6 に、J201 試験及び J101 試験での血液生化学検査のスパゲティプロットをそれぞれ 5.3.5.2-1 Figure 14.3.4.2 及び 5.3.3.2-1 Figure 14.3.4.2 に示す。

本項では、肝機能検査値について検討した結果を示す。その他の項目では、治験薬投与前後で検査値の変動が比較的よく認められた血液生化学検査項目はなかった。

肝機能検査値

J201 試験及び J101 試験での肝機能検査値異常の発現割合を表 2.7.4.3-1 に示す。

J201 試験及び J101 試験で、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上に増加し、その同時期（30 日以内）に血中ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、かつ ALP の増加がない（基準値上限の 2 倍未満）肝機能検査値異常が認められた被験者は、J101 試験の 1 名（200 mg 投与）のみであった。本被験者（被験者 ID: [redacted]、ATL 患者）は、治験薬の最終投与 14 日後に、血中ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上かつ ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍以上を示し（血中ビリルビン: 56.4432 µmol/L［基準値上限: 15.3936 µmol/L］、ALT: 212 U/L［基準値上限: 30 U/L］、AST: 1152 U/L［基準値上限: 35 U/L］、ALP: 555 U/L［基準値上限: 92 U/L］）、同日に Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が有害事象として報告された。有害事象としての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は、治験薬との因果関係は否定され、発現から 5 日後に消失した。本被験者で認められた肝機能検査値異常の併発は、敗血症の徴候、乳酸アシドーシス、及び病勢進行の状況下で認められ、それらが要因である可能性が高いと考えられたため、Hy's law に合致するとは判断されなかった。なお、最終投与 14 日後時点での ALP は基準値上限の 2 倍以上であるが、その 30 日以内にあたる 2 時点で基準値上限の 2 倍未満の値を示していた。

表 2.7.4.3-1　肝機能検査値異常の発現割合: J201 試験及び J101 試験
（安全性解析対象集団）

	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
ALT						
≥ 3 × ULN	2 (8.0)	3 (42.9)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.1)
≥ 5 × ULN	1 (4.0)	1 (14.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
≥ 8 × ULN	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 10 × ULN	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 20 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST						
≥ 3 × ULN	2 (8.0)	3 (42.9)	5 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.4)
≥ 5 × ULN	1 (4.0)	1 (14.3)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.2)
≥ 8 × ULN	1 (4.0)	1 (14.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
≥ 10 × ULN	1 (4.0)	1 (14.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
≥ 20 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
ALT 又は AST						
≥ 3 × ULN	2 (8.0)	3 (42.9)	5 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.4)
≥ 5 × ULN	1 (4.0)	2 (28.6)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)
≥ 8 × ULN	1 (4.0)	1 (14.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
≥ 10 × ULN	1 (4.0)	1 (14.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
≥ 20 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
TBL						
≥ 1.5 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
≥ 2 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
ALP						
≥ 1.5 × ULN	5 (20.0)	3 (42.9)	11 (18.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (18.2)
≥ 2 × ULN	4 (16.0)	3 (42.9)	7 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (13.0)
Concurrent TBL elevation with ALT and/or AST elevation and ALP <2 × ULN[a]						
(ALT ≥ 3 × ULN and/or AST ≥ 3 × ULN) and (TBL ≥ 2 × ULN) and (ALP < 2 × ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: Concurrent TBL elevation with ALT and/or AST elevation and ALP <2 × ULN was defined as any post-dose TBL ≥2 × ULN with an incidence of ALT ≥3 × ULN and/or AST ≥3 × ULN, and ALP <2 × ULN within 30 days of ALT or AST elevation.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.9, 5.3.3.2-1 Table 14.3.4.7

J201 試験（25 名）で発現した肝機能関連の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名［8.0%］）並びに肝機能異常（1 名［4.0%］）であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 1 名を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。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はいずれも Grade 1 の非重篤事象であり、これらの事象で治験薬の投与中止、減量、又は休薬に至った被験者はいなかった。肝機能異常は Grade 3 の重篤事象であり、発現した被験者は本事象によって治験薬の減量に至った。これらの事象の転帰は、データカットオフ時点で不明であったアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 1 件を除き、いずれも回復であった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で発現した肝機能関連の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（12 名［19.7%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10 名［16.4%］）、血中アルカリホスファターゼ増加（7 名［11.5%］）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（5 名［8.2%］）、血中乳酸脱水素酵素増加（2 名［3.3%］）、血中ビリル

ビン増加、肝機能異常、及び肝障害（各 1 名［1.6%］）であった。肝障害を除いていずれも非重篤であり、重症度はほとんどが Grade 1 又は 2 であった。これらの事象のうち、治験薬の休薬に至った事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件であり、治験薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

J201 試験及び J101 試験でのバイタルサインの要約統計量の変化を、それぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.3.5.1 及び 5.3.3.2-1 Table 14.3.5.1 に示す。J201 試験及び J101 試験でのバイタルサインのスパゲティプロットをそれぞれ 5.3.5.2-1 Figure 14.3.5.1 及び 5.3.3.2-1 Figure 14.3.4.4 に示す。

J201 試験及び J101 試験では、治験薬投与前後で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、及び体温に顕著な変動は認められなかった。

4.2 心電図

J201 試験及び J101 試験での心電図パラメータの要約統計量の変化を、それぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.3.5.5 及び 5.3.3.2-1 Table 14.3.5.5 に示す。J201 試験及び J101 試験での心電図パラメータのスパゲティプロットを 5.3.5.2-1 Figure 14.3.5.2 及び 5.3.3.2-1 Figure 14.3.4.5 に示す。

治験薬投与前後で、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、及び QRS 間隔に臨床的に重要な変化は認められなかった。

J201 試験及び J101 試験での Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF）のカテゴリカル解析結果を表 2.7.4.4-1 に示す。

J201 試験で治験薬投与開始後に QTcF の最大値が 480 ms を超えた被験者はいなかった。QTcF がベースライン値から 30 ms を超えて延長した被験者は 3 名（12.0%）であり、60 ms を超えて延長した被験者はいなかった。

J101 試験の 200 mg 投与で治験薬投与開始後に QTcF の最大値が 480 ms を超えた被験者は 1 名であった。本被験者の QTcF の最大値は 481.7 ms であったが、有害事象として報告されることはなく、その後正常化した。ベースライン値から 30 ms を超えて延長した被験者は 10 名（16.4%）であり、60 ms を超えて延長した被験者は 2 名（3.3%）であった。

表 2.7.4.4-1　心電図パラメータ（QTcF）のカテゴリカル解析結果:
J201 試験及び J101 試験（安全性解析対象集団）

	J201	J101				
	200 mg/day N = 25	150 mg/day N = 7	200 mg/day N = 61	250 mg/day N = 7	300 mg/day N = 2	Total N = 77
Maximum Absolute QTcF (msec)						
≤ 450 ms	19 (76.0)	5 (71.4)	46 (75.4)	5 (71.4)	2 (100.0)	58 (75.3)
> 450 ms to ≤ 480 ms	6 (24.0)	2 (28.6)	14 (23.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	18 (23.4)
> 480 ms to ≤ 500 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
> 500 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
New > 450 ms	4 (16.0)	2 (28.6)	8 (13.1)	2 (28.6)	0 (0.0)	12 (15.6)
New > 480 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
New > 500 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Maximum Change from Baseline in QTcF (msec)						
> 30 ms	3 (12.0)	1 (14.3)	10 (16.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (14.3)
> 60 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
"New" implies a newly occurring ECG abnormality. It is defined as an abnormal ECG finding at post-baseline that is not present at baseline.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.5.6、5.3.3.2-1 Table 14.3.5.6

J201 試験及び J101 試験では、QT 延長に関連する有害事象として、心電図 QT 延長が J201 試験で 25 名中 1 名（4.0%）、J101 試験の 200 mg 投与で 61 名中 4 名（6.6%）に認められた。いずれの試験でもトルサード ド ポアント、心室性頻脈、失神、及び心室性不整脈は報告されなかった。

J201 試験の 1 名に認められた心電図 QT 延長は、Grade 1（非重篤）であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬投与への影響はなく、転帰は未回復であった。

J101 試験の 200 mg 投与で発現した心電図 QT 延長は、いずれも Grade 1 又は 2 の非重篤事象であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。治験薬の投与中止、減量、又は休薬に至った事象はなかった。

4.3　ECOG PS

J201 試験及び J101 試験での ECOG PS のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最悪値）を、それぞれ表 2.7.4.4-2 及び表 2.7.4.7-14 に示す。

いずれの試験でも、治験薬投与前後で、ECOG PS に臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.4.4-2　ECOG PS のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最悪値）: J201 試験（安全性解析対象集団）

		Worst on-treatment ECOG Performance Status					
	Baseline	0	1	2	3	4	Total
N = 25	0	8 (32.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (52.0)
	1	0 (0.0)	9 (36.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (40.0)
	2	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	8 (32.0)	14 (56.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	25 (100.0)

n (%), N is the number of subjects with values at both baseline and at least one post-baseline visit when values of change from baseline are summarized.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.5.3

4.4　血漿中ヒスタミン値

J101 試験及び J103 試験では、本薬の投与後、血漿中ヒスタミン値を測定した。J101 試験の血漿中ヒスタミン値の要約統計量の変化を表 2.7.4.7-15、スパゲティプロットを 5.3.3.2-1 Figure 14.3.4.6 に示す。J103 試験の血漿中ヒスタミン値の要約統計量の変化を 5.3.1.1-1 Table 14.3.5-7～Table 14.3.5-10、経時変化の図を 5.3.1.1-1 Figure 14.3.5-3～Figure 14.3.5-6 に示す。

いずれの試験でも、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

5.1.1　年齢

J201 試験での年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の有害事象の要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.1、有害事象の集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.6.1 に示す。

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名の年齢の内訳は、65 歳未満が 1 名、65 歳以上が 24 名であり、被験者数が偏っていたため、十分なサブグループ解析の結果は得られなかった。

J101 試験での年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の有害事象の要約を 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2-1、有害事象の Grade 別集計を 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.3.1-1、有害事象の要約の一部を表 2.7.4.5-1 に示す。

J101 試験の 200 mg 投与の安全性解析対象集団 61 名の年齢の内訳は、65 歳未満が 24 名、65 歳以上が 37 名であった。有害事象はいずれの集団でも全員に発現した。また、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、年齢別の発現割合に大きな差はみられなかった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、血小板数減少（65 歳未満 33.3% vs. 65 歳以上 67.6%、以下同順）及び白血球数減少（12.5% vs. 35.1%）であり、いずれも 65 歳以上の方が 65 歳未満より発現割合が高かった。

表 2.7.4.5-1　年齢別での有害事象の発現状況: J101 試験の 200 mg 投与（安全性解析対象集団）

	J101 200 mg/day	
	65 才未満 N = 24	65 才以上 N = 37
全有害事象	24 (100.0)	37 (100.0)
Grade 3 以上の事象	17 (70.8)	24 (64.9)
重篤な事象	8 (33.3)	12 (32.4)

n (%)
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2-1

5.1.2　性別

J201 試験での男女別の有害事象の要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.2、有害事象の集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.7.1、有害事象の Grade 別集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.7.13、有害事象の

要約の一部を表 2.7.4.5-2 に示す。

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名の性別の内訳は、男性が 12 名、女性が 13 名であった。有害事象は性別にかかわらず、全員に発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、男性で 41.7%（5/12）、女性で 76.9%（10/13）であり、女性の方が高かった。重篤な有害事象の発現割合に、性別による明らかな違いは認められなかった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、貧血（男性 33.3% vs. 女性 61.5%、以下同順）、血小板数減少（66.7% vs. 92.3%）、発熱（8.3% vs. 30.8%）、白血球数減少（8.3% vs. 30.8%）、好中球数減少（16.7% vs. 38.5%）であり、いずれも女性の方が男性より発現割合が高かった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少（16.7% vs. 46.2%）及び白血球数減少（0.0% vs. 23.1%）であり、いずれも女性の方が男性より発現割合が高かった。

表 2.7.4.5-2　男女別での有害事象の発現状況: J201 試験（安全性解析対象集団）

	J201 200 mg/day	
	Male N = 12	Female N = 13
全有害事象	12 (100.0)	13 (100.0)
Grade 3 以上の事象	5 (41.7)	10 (76.9)
重篤な事象	4 (33.3)	4 (30.8)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.2

J101 試験での男女別の有害事象の要約を 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2-2、有害事象の Grade 別集計を 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.3.1-2、有害事象の要約の一部を表 2.7.4.5-3 に示す。

J101 試験の 200 mg 投与の安全性解析対象集団 61 名の性別の内訳は、男性が 36 名、女性が 25 名であった。有害事象は性別にかかわらず、全員に発現した。また、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、性別により発現割合に大きな差はみられなかった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、脱毛症（男性 11.1% vs. 女性 60.0%、以下同順）、悪心（8.3% vs. 44.0%）、好中球数減少（19.4% vs. 52.0%）、貧血（27.8% vs. 52.0%）、白血球数減少（16.7% vs. 40.0%）、下痢（19.4% vs. 40.0%）であり、いずれも女性の方が男性より発現割合が高かった。

表 2.7.4.5-3　男女別での有害事象の発現状況: J101 試験の 200 mg 投与
（安全性解析対象集団）

	J101 200 mg/day	
	Male N = 36	Female N = 25
全有害事象	36 (100.0)	25 (100.0)
Grade 3 以上の事象	24 (66.7)	17 (68.0)
重篤な事象	13 (36.1)	7 (28.0)

n (%)
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2-2

5.1.3　ベースラインの BMI

J201 試験でのベースラインの BMI 別（25 未満／25 以上）の有害事象の要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.3、有害事象の集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.8.1、有害事象の要約の一部を表 2.7.4.5-4 に示す。

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名の BMI の内訳は、25 未満が 15 名、25 以上が 10 名であった。有害事象は BMI 25 未満、25 以上いずれの集団でも全員に発現した。また、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、BMI 別の発現割合に大きな差はみられなかった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、貧血（BMI 25 未満 66.7% vs. BMI 25 以上 20.0%、以下同順）、癌疼痛（0.0% vs. 20.0%）、低亜鉛血症（0.0% vs. 20.0%）、高血圧（0.0% vs. 20.0%）であり、貧血は BMI 25 未満の方が BMI 25 以上より発現割合が高く、それ以外はいずれも BMI 25 以上の方が BMI 25 未満より発現割合が高かった。

表 2.7.4.5-4　ベースラインの BMI 別での有害事象の発現状況: J201 試験
（安全性解析対象集団）

	J201 200 mg/day	
	< 25 N = 15	≥ 25 N = 10
全有害事象	15 (100.0)	10 (100.0)
Grade 3 以上の事象	10 (66.7)	5 (50.0)
重篤な事象	5 (33.3)	3 (30.0)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.3

J101 試験でのベースラインの BMI 別（25 未満／25 以上）の有害事象の要約を 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2-3、有害事象の Grade 別集計を 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.3.1-3、有害事象の要約の一部を表 2.7.4.5-5 に示す。

J101 試験の 200 mg 投与の安全性解析対象集団 61 名の BMI の内訳は、25 未満が 29 名、25 以上が 31 名、欠測が 1 名であった。有害事象は BMI 25 未満、25 以上いずれの集団でも

全員に発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現割合に、BMI 別で大きな差はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は、BMI 25 未満、25 以上でそれぞれ 44.8%（13/29）、22.6%（7/31）であり、BMI 25 未満の方が BMI 25 以上より発現割合が高かった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、血小板数減少（BMI 25 未満 72.4% vs. BMI 25 以上 38.7%、以下同順）、白血球数減少（41.4% vs. 12.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（31.0% vs. 9.7%）、発疹（20.7% vs. 0.0%）であり、いずれも BMI 25 未満の方が BMI 25 以上より発現割合が高かった。

表 2.7.4.5-5　ベースラインの BMI 別での有害事象の発現状況: J101 試験の 200 mg 投与（安全性解析対象集団）

	J101 200 mg/day	
	< 25 N = 29	≥ 25 N = 31
全有害事象	29 (100.0)	31 (100.0)
Grade 3 以上の事象	19 (65.5)	21 (67.7)
重篤な事象	13 (44.8)	7 (22.6)

n (%)
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2-3

5.1.4　造血幹細胞移植歴

J101 試験での造血幹細胞移植歴別（同種造血幹細胞移植歴あり／自家造血幹細胞移植歴あり／造血幹細胞移植歴なし）の有害事象の要約を 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-14.SG5、有害事象の Grade 別集計を 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-23.SG5、有害事象の要約の一部を表 2.7.4.5-6 に示す。なお、J201 試験での造血幹細胞移植歴ありの被験者はおらず、造血幹細胞移植歴の有無別のサブグループ解析結果は得られなかった。

J101 試験の 200 mg 投与の安全性解析対象集団 61 名の造血幹細胞移植歴の内訳は、同種造血幹細胞移植歴ありが 3 名、自家造血幹細胞移植歴ありが 8 名、造血幹細胞移植歴なしが 50 名であった。

被験者数が造血幹細胞移植歴なしに偏っていたため、結果の解釈には限界があるものの、造血幹細胞移植歴別の有害事象の発現状況に明確な傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-6　造血幹細胞移植歴別の有害事象の発現割合: J101 試験の 200 mg 投与（安全性解析対象集団）

	J101 200 mg/day		
	同種造血幹細胞移植歴あり N = 3	自家造血幹細胞移植歴あり N = 8	造血幹細胞移植歴なし N = 50
全有害事象	3 (100.0)	8 (100.0)	50 (100.0)
Grade 3 以上の事象	3 (100.0)	5 (62.5)	33 (66.0)
重篤な事象	1 (33.3)	1 (12.5)	18 (36.0)

n (%)
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-14.SG5

5.1.5　肝機能

肝機能障害を有する ATL 患者を対象に本薬の安全性を検討した臨床試験は実施していない。

J201 試験及び J101 試験では、すべての被験者は投与開始時点で正常肝機能又は軽度肝機能障害を有していた。

米国で実施した U106 試験では、軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象として本薬 50 mg を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討した。軽度肝機能障害を有する被験者では、正常肝機能を有する被験者に比べてバレメトスタットの Cmax 及び AUCinf がそれぞれ約 29%及び約 23%低下し、中等度肝機能障害を有する被験者では、それぞれ約 29%及び約 35%低下した。肝機能障害の程度によらず、特に安全性上の懸念は認められなかった。

5.2　外因性要因

5.2.1　食事

J103 試験の Part 2 では、本薬を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を検討した。高脂肪食の摂取により、空腹時に服薬した場合と比較してバレメトスタットの Cmax は約 50%、AUC は約 30%減少した。本薬 200 mg を空腹時又は食後に単回投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった（2.7.6.1）。

J109 試験では本薬を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす低脂肪食の影響を検討した。低脂肪食の摂取により、空腹時に服薬した場合と比較してバレメトスタットの Cmax は約 60%、AUC は約 50%減少した。本薬 200 mg を空腹時又は食後に単回投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった（2.7.6.2）。

なお、J201 試験及び J101 試験では、本薬は空腹時経口投与とし、服薬 2 時間前から服薬 1 時間後まで食事を避けることとした。

5.2.2　CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用

J104 試験では、イトラコナゾール又はフルコナゾールとの併用による薬物相互作用を検討した。本薬を P-gp 阻害作用を併せ持つ強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用することによって、単独投与時と比較してバレメトスタットの Cmax は約 3 倍、AUC は約 4 倍に増加した。また、本薬を中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールと併用することにより、単独投与時と比較してバレメトスタットの Cmax、AUC はいずれも約 1.6 倍に増加した。本薬単回投与時にイトラコナゾール又はフルコナゾールを併用することによって、単独投与時と比較して有害事象発現割合や特定の有害事象の発現割合が著しく上昇することはなかった（2.7.6.6）。

J201 試験及び J101 試験では、強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、中程度の CYP3A 阻害剤（J201 試験のみ）を併用注意薬とし、これらを併用するとき、7.1.1 項に示す減量基準に従って投与を実施した。以下に、併

用注意薬の種類別で実施したサブグループ解析の結果を示す。

J201 試験での併用注意薬の種類別（強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤併用／強い CYP3A 阻害剤併用／P-gp 阻害剤併用／中程度の CYP3A 阻害剤併用／併用注意薬の併用なし）の有害事象の要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.5、有害事象の集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.10.1、重篤な有害事象の集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.10.3、有害事象の要約の一部を表 2.7.4.5-7 に示す。

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名のうち、強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、及び中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者はそれぞれ 1 名、0 名、1 名、11 名であり、併用注意薬を併用しなかった被験者は 12 名であった。有害事象は併用注意薬の併用有無にかかわらず、全員に発現した。

中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者と併用注意薬を併用しなかった被験者での重篤な有害事象の発現割合を比較すると、45.5%（5/11）と 8.3%（1/12）であり、中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありの方が高かった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合に、中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありと併用注意薬の併用なしによる明らかな違いは認められなかった。

中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありと併用注意薬の併用なしのサブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、貧血（中程度の CYP3A 阻害剤の併用あり 63.6% vs. 併用注意薬の併用なし 33.3%）のみであった。

サブグループ別で認められた重篤な有害事象は、中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありで 5 名に発現したサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、肺炎、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、心不全、四肢静脈血栓症、下部消化管出血、肝機能異常、及び急性腎障害の 9 件（各 1 名、ただし肝機能異常及び急性腎障害は同一被験者 1 名、発熱性好中球減少症及び下部消化管出血は同一被験者 1 名、肺炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、及び高カルシウム血症は同一被験者 1 名に発現）、併用注意薬の併用なしで 1 名に発現した血小板数減少であった。これらの重篤な有害事象のうち治験薬の投与中止に至った事象は中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありで認められた心不全のみであり、すべての事象の転帰は回復又は軽快であった（サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎は後遺症ありで回復）。また、中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありで認められた重篤な有害事象 9 件は、ほとんどが被験者の合併症、原疾患、あるいは併用薬等の本薬以外の要因もあり発現したと考えられた。

表 2.7.4.5-7　併用注意薬の種類別での有害事象の発現状況: J201 試験
（安全性解析対象集団）

	J201			
	以下の併用注意薬を併用			併用注意薬の併用なし
	強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤 50 mg/day N = 1	P-gp 阻害剤 100 mg/day N = 1	中程度の CYP3A 阻害剤 200 mg/day N = 11	200 mg/day N = 12
全有害事象	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)
Grade 3 以上の事象	1 (100.0)	0 (0.0)	7 (63.6)	7 (58.3)
重篤な事象	1 (100.0)	1 (100.0)	5 (45.5)	1 (8.3)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.5

J101 試験での併用注意薬の種類別（強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤併用／強い CYP3A 阻害剤併用／P-gp 阻害剤併用／中程度の CYP3A 阻害剤併用／併用注意薬の併用なし）の有害事象の要約を 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2-7、有害事象の Grade 別集計を 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.3.1-7 に示す。

J101 試験の 200 mg 投与の安全性解析対象集団 61 名のうち、強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、及び中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者はそれぞれ 1 名、0 名、4 名、2 名であり、併用注意薬を併用しなかった被験者が 54 名であった。被験者数が偏っていたため、十分なサブグループ解析の結果は得られなかった。

5.2.3　CYP3A 誘導剤の併用

J107 試験では、リファンピシンとの併用による薬物相互作用を検討した。本薬を強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用することにより、単独投与時と比較してバレメトスタットの Cmax は約 60%、AUC は約 70%減少した。併用によって有害事象発現割合や特定の有害事象の発現割合が著しく上昇することはなかった（2.7.6.7）。

なお、J201 試験では、治験薬初回投与日の 14 日前から投与中止時まで、治験薬投与後の支持療法として医療上不可欠である場合を除き、中程度及び強い CYP3A 誘導剤の併用を禁止し、J101 試験では、同意取得日（治験薬初回投与日の 21 日前）から投与中止時まで、中程度及び強い CYP3A 誘導剤の併用を禁止した。

5.3　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。現在までに、本薬を投与された患者での妊娠は報告されていない。また、現時点では、本薬の乳汁移行性に関する情報はない。

ラットの予備的な胚・胎児発生試験では、全用量群で母動物毒性、胚・胎児死亡、及び胎

児催奇形性が認められ、本薬には催奇形性があると判断された。ICH S9 ガイドラインに基づき、さらなる生殖発生毒性試験は実施していない。

本薬の非臨床試験データ、作用機序、及び類薬のデータを踏まえると、本薬の生殖毒性及び胎児毒性の可能性、並びに本薬がヒトで催奇形性を有する可能性は否定できない。

5.4　過量投与

本薬の過量投与を評価する試験は実施していない。

J201 試験では、1 名の被験者に偶発的な過量投与が報告された。本被験者（被験者 ID: [redacted]）は、200 mg 1 日 1 回の投与開始から約 4 ヵ月後に、本薬 200 mg 1 日 1 回投与が規定投与量超過であることが判明し、過量投与が重篤有害事象（重大な医学的事象に該当）として報告された。本被験者はカルベジロール（プロトコルで併用注意薬に規定されている）を本薬の初回投与前から服薬しており、本薬の適正用量は 100 mg であった。過量投与に該当する期間に有害事象は認められず、心電図、血圧、脈拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった。安全性に問題がないと判断され、カルベジロールの投与を中止し、本薬の投与を継続した。

また、J101 試験の用量漸増パートでは、推奨用量より多い用量として、本薬 250 mg を B 細胞リンパ腫患者 7 名に、300 mg を B 細胞リンパ腫患者 2 名に 1 日 1 回反復投与した経験がある。被験者数が少ないため、得られたデータの解釈には限界があるものの、これらの被験者の安全性の結果を以下に示す。

J101 試験で 250 mg を投与された 7 名及び 300 mg を投与された 2 名は、全員 Grade 3 以上の非重篤有害事象を発現した。治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。250 mg 投与（7 名）で認められた主な有害事象（3 名以上に発現）は、血小板数減少（7 名［100.0%］）、味覚不全及びリンパ球数減少（各 6 名［85.7%］）、脱毛症及び白血球数減少（各 4 名［57.1%］）、貧血、好中球数減少、下痢、及び発疹（各 3 名［42.9%］）であった。300 mg 投与（2 名）で認められた主な有害事象（2 名以上に発現）は、血小板数減少、貧血、好中球数減少、白血球数減少、及びリンパ球数減少であった。

また、J101 試験の用量漸増パートで、治験薬初回投与日以降の 28 日間、DLT 定義に該当する有害事象を収集したところ、300 mg 投与の 2 名中 2 名に DLT が認められた（1 名に Grade 3 の貧血及び Grade 4 の血小板数減少、1 名に Grade 4 の血小板数減少）。いずれも治験薬との因果関係は否定されず、非重篤であり、転帰は回復であった。なお、250 mg 投与の被験者 7 名では DLT は認められなかった。

5.5　薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していない。しかし、本薬の作用機序、対象疾患の特性を踏まえると、薬物乱用の可能性はないと考えられる。

5.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施していない。得られている安全性データからは、自動車運転及び機械操作に対する本薬の影響又は精神機能の障害に関連する問題は特定されていない。

5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。しかし、本薬の作用機序、対象疾患の特性を踏まえると、離脱症状及び反跳現象に対する懸念はないと考えられる。

6.　市販後データ

該当なし。

7. 付録

別添

参考文献

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 で引用した参考文献

2.7.2.5 参考文献 参照

2.7.3 で引用した参考文献

2.7.3.6 参考文献 参照

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし

目次

1. DS3201-A-J103 試験—Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety after Single Oral Administration, the Relative Bioavailability after Administration of Tablet and Capsule Formulations, and the Effect of Food on the Pharmacokinetics in Healthy Japanese Subjects— 10
1.1 試験方法 10
1.1.1 被験者数の設定根拠 14
1.1.1.1 Part 1 14
1.1.1.2 Part 2 14
1.1.2 用法・用量の設定根拠 15
1.1.2.1 Part 1 15
1.1.2.2 Part 2 15
1.2 被験者の内訳 15
1.3 解析対象 15
1.4 被験者背景 16
1.4.1 Part 1 16
1.4.2 Part 2 16
1.5 薬物動態の結果 16
1.5.1 Part 1 16
1.5.2 Part 2 17
1.5.2.1 Group 1 17
1.5.2.2 Group 2 19
1.6 安全性の結果 20
1.6.1 有害事象の発現状況 20
1.6.1.1 Part 1 20
1.6.1.2 Part 2 20
1.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象 20
1.6.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 20
1.6.4 臨床検査値の評価 21
1.6.5 バイタルサイン及び心電図の評価 21
1.7 結論 21
1.7.1 Part 1 21
1.7.2 Part 2 21
1.7.2.1 Group 1 21
1.7.2.2 Group 2 21

2. DS3201-A-J109 試験—Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Effect of Food (Low-fat Meal) on the Pharmacokinetics of DS-3201a in Healthy Subjects— 22
2.1 試験方法 22
2.1.1 被験者数の設定根拠 25
2.1.2 用法・用量の設定根拠 25
2.2 被験者の内訳 25
2.3 解析対象 26
2.4 被験者背景 26
2.5 薬物動態の結果 26
2.5.1 バレメトスタットの薬物動態 26
2.5.2 非結合型バレメトスタットの薬物動態 27
2.6 安全性の結果 29
2.6.1 有害事象の発現状況 29
2.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象 30
2.6.3 臨床検査値の評価 30
2.6.4 バイタルサイン及び心電図の評価 30
2.7 結論 30
3. DS3201-A-U105 試験—An Open-Label, Single-Dose, Phase 1 Study to Evaluate the Absorption, Excretion, Metabolic Profile, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of [^{14}C] Labeled DS-3201b In Healthy Male Subjects— 31
3.1 試験方法 31
3.1.1 被験者数の設定根拠 34
3.1.2 用法・用量の設定根拠 34
3.2 被験者の内訳 34
3.3 解析対象 34
3.4 被験者背景 35
3.5 薬物動態の結果 35
3.5.1 尿及び糞中の総放射能 35
3.5.2 血漿中のバレメトスタット、並びに血漿及び全血中の総放射能の薬物動態 36
3.5.3 血漿中のバレメトスタット及び CALZ-1809a の薬物動態 38
3.6 安全性の結果 40
3.6.1 有害事象の発現状況 40
3.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象 41
3.6.3 臨床検査値の評価 41
3.6.4 バイタルサイン及び心電図の評価 41
3.7 結論 41

4. DS3201-A-J101 試験—A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas— 42
4.1 試験方法 42
4.1.1 被験者数の設定根拠 49
4.1.2 用法・用量の設定根拠 49
4.2 被験者の内訳 50
4.3 解析対象 50
4.4 被験者背景 51
4.5 有効性の結果 51
4.6 薬物動態の結果 54
4.6.1 用量漸増パート 54
4.6.2 用量拡大パート 57
4.6.3 200 mg 投与被験者 59
4.6.4 尿中薬物動態パラメータ 60
4.6.5 薬力学及びバイオマーカーの結果 60
4.7 安全性の結果 60
4.7.1 投与状況 60
4.7.2 有害事象の分析 60
4.7.2.1 比較的よく見られる有害事象 60
4.7.2.2 副作用 61
4.7.3 死亡 61
4.7.4 重篤な有害事象 62
4.7.5 治験薬の投与中止、減量、休薬に至った有害事象 62
4.7.6 その他の臨床的に重要な有害事象 62
4.7.7 用量制限毒性 63
4.7.8 臨床検査値の評価 63
4.7.9 バイタルサイン及び心電図の評価 64
4.8 結論 64
5. DS3201-A-U106 試験—An Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics of DS-3201b In Subjects with Hepatic Impairment— 66
5.1 治験方法 66
5.1.1 被験者数の設定根拠 70
5.1.2 用法・用量の設定根拠 70
5.2 被験者の内訳 71
5.3 解析対象 71
5.4 被験者背景 71
5.5 薬物動態の結果 71

5.5.1 バレメトスタットの薬物動態 71
5.5.2 非結合型バレメトスタットの薬物動態 73
5.5.3 CALZ-1809a の薬物動態 75
5.5.4 非結合型 CALZ-1809a の薬物動態 77
5.6 安全性の結果 78
5.6.1 有害事象の発現状況 78
5.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象 79
5.6.3 臨床検査値の評価 79
5.6.4 バイタルサイン及び心電図の評価 79
5.7 結論 79
6. DS3201-A-J104 試験—Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Itraconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects— 81
6.1 試験方法 81
6.1.1 被験者数の設定根拠 85
6.1.2 用法・用量の設定根拠 85
6.2 被験者の内訳 85
6.3 解析対象 86
6.4 被験者背景 86
6.4.1 Group 1 86
6.4.2 Group 2 86
6.5 薬物動態の結果 86
6.5.1 Group 1 86
6.5.2 Group 2 88
6.6 安全性の結果 90
6.6.1 有害事象の発現状況 90
6.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象 90
6.6.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 90
6.6.4 臨床検査値の評価 90
6.6.5 バイタルサイン及び心電図の評価 91
6.7 結論 91
7. DS3201-A-J107 試験—Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Multiple Oral Administration of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects— 92
7.1 試験方法 92
7.1.1 被験者数の設定根拠 95
7.1.2 用法・用量の設定根拠 96

7.2 被験者の内訳 96
7.3 解析対象 96
7.4 被験者背景 96
7.5 薬物動態の結果 96
7.5.1 バレメトスタットの薬物動態 96
7.5.2 非結合型バレメトスタットの薬物動態 98
7.5.3 CALZ-1809a の薬物動態 99
7.6 安全性の結果 101
7.6.1 有害事象の発現状況 101
7.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象 102
7.6.3 臨床検査値の評価 102
7.6.4 バイタルサイン及び心電図の評価 102
7.7 結論 102
8. DS3201-A-J201 試験—A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of Valemetostat Tosylate (DS-3201b) in Patients with Relapsed or Refractory Adult T-cell Leukemia/Lymphoma— 103
8.1 試験方法 103
8.1.1 被験者数の設定根拠 108
8.1.2 用法・用量の設定根拠 108
8.1.3 減量基準の設定根拠 108
8.2 被験者の内訳 109
8.3 解析対象 109
8.4 被験者背景 109
8.5 有効性の結果 110
8.5.1 主要評価項目 110
8.5.1.1 主解析 110
8.5.1.2 副次解析 110
8.5.1.3 サブグループ解析 110
8.5.2 副次評価項目 111
8.5.2.1 治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率 111
8.5.2.2 病変部位別の最良効果 111
8.5.2.3 完全寛解率 112
8.5.2.4 病勢コントロール率 112
8.5.2.5 奏効までの期間 113
8.5.2.6 奏効期間 113
8.5.2.7 無増悪生存期間 114
8.5.2.8 全生存期間 115

8.6　薬物動態の結果 116
8.6.1　バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの血漿中濃度 116
8.6.2　血漿中バレメトスタットの薬物動態パラメータ 117
8.6.3　血漿中非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータ 121
8.6.4　血漿中バレメトスタットの蛋白結合率 124
8.7　安全性の結果 124
8.7.1　曝露状況 124
8.7.2　有害事象の分析 124
8.7.2.1　比較的よく見られる有害事象 124
8.7.2.2　副作用 124
8.7.2.3　死亡 125
8.7.2.4　重篤な有害事象 125
8.7.2.5　治験薬の投与中止、減量、休薬に至った有害事象 125
8.7.2.6　注目すべき有害事象 126
8.7.2.7　その他の検討を要する有害事象 126
8.7.3　臨床検査値の評価 126
8.7.4　バイタルサイン及び心電図の評価 127
8.8　結論 127

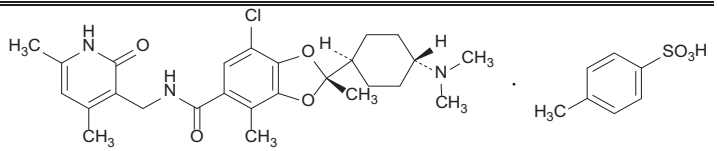
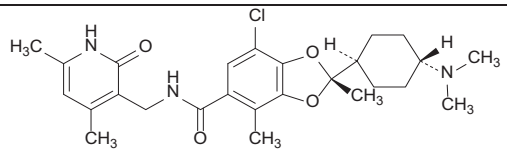
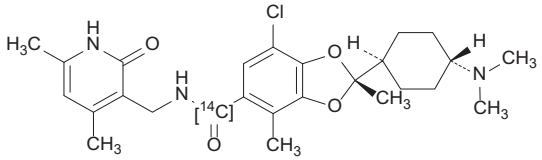
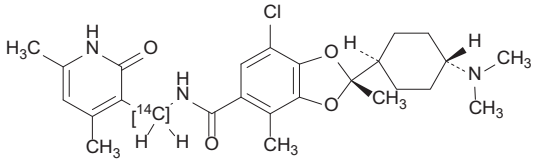
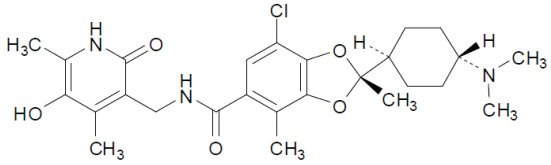
略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AAG	alpha1-acid glycoprotein	α1-酸性糖蛋白
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	acute lymphocytic leukemia	急性リンパ球性白血病
ALT	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AST	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATL	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC24h	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCextr	percentage of extrapolated portion of AUCinf	AUC 外挿部分の比率
AUCinf	area under the plasma (blood) concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿（血液）中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度−時間曲線下面積
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
BMI	body mass index	体格指数
Cavg	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLss/F	apparent total body clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response/complete remission	完全寛解（ATL）、完全奏効（ATL 以外）
CRu	uncertified complete remission	不確定完全寛解
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Ctrough	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DCO	data cut-off	データカットオフ
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EZH	enhancer of zeste homolog	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
fu	unbound fraction	非結合型分率
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
H3K27	histone H3 lysine 27	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HF	hepatic function	肝機能

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
HI	hepatic impairment	肝機能障害
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
IC_{90}	concentration causing 90% inhibition	90%阻害濃度
IRF	immature reticulocyte fraction	網赤血球幼若指数
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
Kel	elimination rate constant associated with the terminal phase	終末相における消失速度定数
LS	least squares	最小二乗
mCRM	modified continual reassessment method	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRTinf	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NA	not applicable	該当せず
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	－
ND	not done	未評価
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	病勢進行
PDy	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
PS	performance status	－
PT	preferred term	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QT	interval between the start of the Q wave and the end of the T wave	QT 間隔
QTc	corrected QT	補正された QT 間隔
QTcF	QT corrected for heart rate using Fridericia’s method	Fridericia 式により補正された QT 間隔
RD	relapsed disease	再発
Robs	observed accumulation ratio	累積係数
SD	stable disease:	病勢安定
SOC	system organ class	器官別大分類
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
t1/2	terminal elimination half-life	消失半減期
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	－
Tlag	absorption lag time	吸収ラグタイム
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

－：該当する表記なし

化合物一覧

化合物名	定義	構造式
バレメトスタットトシル酸塩（DS-3201b）	原薬	
バレメトスタット（DS-3201a）	原薬のフリー体	
^{14}C 標識バレメトスタット	バレメトスタットの ^{14}C 標識体	 又は 
CALZ-1809a	バレメトスタットの酸化代謝物	

1. DS3201-A-J103 試験—Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety after Single Oral Administration, the Relative Bioavailability after Administration of Tablet and Capsule Formulations, and the Effect of Food on the Pharmacokinetics in Healthy Japanese Subjects—

……5.3.1.1-1

1.1 試験方法

表 2.7.6.1-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J103 試験（1/5）

試験の目的	主目的 • 健康成人男性を対象として、バレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）錠剤を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 • 健康成人男性を対象として、本薬カプセル剤と本薬錠剤のバイオアベイラビリティを比較検討する。 • 健康成人男性を対象として、本薬錠剤を単回経口投与したときのバレメトスタットの薬物動態（pharmacokinetics: PK）に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を検討する。 副次目的 • 健康成人男性を対象として、本薬錠剤を単回経口投与したときの PK を評価する。 • 健康成人男性を対象として、本薬カプセル剤及び本薬錠剤を単回経口投与したときの安全性を評価する。 • 健康成人男性を対象として、本薬錠剤を空腹時又は食後に単回経口投与したときの安全性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
選択基準・除外基準	選択基準 • 日本人男性 • 年齢: 20 歳以上 45 歳以下の者（同意取得時） • 体格指数（body mass index: BMI）: 18.5 以上 25.0 未満の者（スクリーニング検査時） 除外基準 <スクリーニング検査時の除外基準> • 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 • アレルギー性疾患（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎、膠原病など）の既往歴又は現病歴を有する者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 出血素因（鼻粘膜又は口腔粘膜から出血しやすいなど）を有する者、出血性疾患（消化管出血、痔疾患など）を認めるもしくはその既往歴を有する者、又は重篤な出血性疾患の家族歴を有する者 • 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者 • アルコール又は薬物依存者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J103 試験（2/5）

選択基準・除外基準（続き）	• 感染症検査（B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、梅毒検査［梅毒脂質抗原使用検査、梅毒トレポネーマ抗体］、ヒト免疫不全ウイルス抗原抗体）の結果、異常が認められた者 • スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者 • スクリーニング検査の血小板数及びヘモグロビン値の臨床検査結果が実施医療機関の臨床検査基準値の下限値未満である者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • スクリーニング検査のリンパ球数が 1000/μL 未満の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • スクリーニング検査の心電図検査で、Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF）が 450 msec を超える者（被験者を 5 分間以上臥位安静にさせた後、自動心電計を用いて 3 回測定を行い、その平均値で評価する） • QT 延長症候群の家族歴又は先天性 QT 延長症候群の既往歴のある者、並びにスクリーニング検査で QT 間隔の測定が困難となる異常波形が見られた者 • 入院時検査前 14 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、治験薬を除く何らかの薬剤（サプリメント類、薬物代謝酵素チトクロム P450［cytochrome P450: CYP］3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は使用予定のある者 • 入院時検査前 14 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、他の医師からの医療行為を受けた者、又は受ける予定のある者 • スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し、プラセボを除く治験薬の投与を受けた者 • 過去に本薬の治験に参加し、プラセボを除く治験薬の投与を受けた者 • スクリーニング検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛・めまい等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 治験期間中にコンドーム等を用いた適切な避妊を行う意思のない者 • その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など） <入院時検査時の除外基準> • スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、本治験で計画された検査及び分析のための採血、再検査による採血、及び治験薬を投与されなかった予備被験者に行った採血は除く） • 入院時検査の血小板数及びヘモグロビン値の臨床検査結果が実施医療機関の臨床検査基準値の下限値未満である者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 入院時検査のリンパ球数が 1000/μL 未満の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 入院時検査で QT 間隔の測定が困難となる異常波形が見られた者 • 入院時検査前 14 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、治験薬を除く何らかの薬剤（サプリメント類、薬物代謝酵素 CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は使用予定のある者 • 入院時検査前 7 日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J103 試験（3/5）

選択基準・除外基準（続き）	• スクリーニング検査以降に他の治験に参加し、プラセボを除く治験薬の投与を受けた者 • スクリーニング検査以降に本薬の治験に参加し、プラセボを除く治験薬の投与を受けた者（ただし、本治験で計画された治験薬としての投与を除く） • スクリーニング検査以降から事後検査又は追跡調査／検査までに、他の医師からの医療行為を受けた者、又は受ける予定のある者 • 入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛・めまい等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）
試験デザイン	本試験は以下に示す 2 つのパートから構成される。Part 1 を実施した後に Part 2 の実施可否判断及び用量設定を行った。 【Part 1】本薬錠剤の群間用量漸増試験 • 単一施設、非盲検、単回群間用量漸増投与 • 試験期間（各コホート共通） 入院期間: 8 泊 9 日 事後検査: 投与 7 日後（退院日） 【Part 2】本薬カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティの比較試験（Group 1）及び本薬錠剤の PK に及ぼす食事の影響試験（Group 2） • 単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー • 試験期間（各グループ各期共通） 入院期間: 5 泊 6 日 休薬期間: 8～10 日間（投与日を含む） 退院期間: 2～4 日間（退院日と入院日を除く） 事後検査: 第 2 期の投与 7～9 日後
目標被験者数	【Part 1】 計 18 名（6 名／コホート ×3 コホート） 【Part 2】 計 32 名（16 名／グループ ×2 グループ）
治験薬	バレメトスタット錠 25 mg（ロット番号 CN17033S01） バレメトスタット錠 100 mg（ロット番号 CN17033S02） バレメトスタットカプセル 100 mg（ロット番号 CN16348S02）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J103 試験（4/5）

用法・用量[a]
投与期間

【Part 1】

- 治験薬投与前日より 10 時間以上絶食させた被験者に、各コホートで指定した投与量の本薬錠剤を 240 mL の水とともに単回経口投与した。

各コホートの被験者数、投与量及び使用製剤

コホート	被験者数	投与量	使用製剤
1	6	50 mg	本薬錠剤 25 mg　2 錠
2	6	100 mg	本薬錠剤 100 mg　1 錠
3	6	200 mg	本薬錠剤 100 mg　2 錠

【Part 2】

- すべての群の投与量は Part 1 で健康成人男性での安全性が確認された最高用量である 200 mg とした。
- 食後投与の場合を除き、治験薬投与前日より 10 時間以上絶食させた被験者に、本薬カプセル剤又は本薬錠剤を以下の投与計画に従って、240 mL の水とともに単回経口投与した。
- 食後投与の朝食は、高脂肪食とし、治験薬投与 30 分前に朝食の摂取を開始し、20 分以内に完了した。

各グループの被験者数、製剤及び投与方法

グループ	被験者数	群	第 1 期	第 2 期
1	8	A	本薬カプセル剤 空腹時投与	本薬錠剤 空腹時投与
	8	B	本薬錠剤 空腹時投与	本薬カプセル剤 空腹時投与
2	8	C	本薬錠剤 空腹時投与	本薬錠剤 食後投与
	8	D	本薬錠剤 食後投与	本薬錠剤 空腹時投与

a: 本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J103 試験（5/5）

評価項目	【Part 1】	主要評価項目 安全性 • 有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図、血中ヒスタミン値 副次評価項目 薬物動態 • 血漿中バレメトスタットの PK パラメータ（Cmax、AUClast、AUCinf、Tmax、MRTinf、Kel、t1/2、CL/F、Vz/F）
	【Part 2】	主要評価項目 薬物動態 • 血漿中バレメトスタットの PK パラメータ（Cmax、AUClast） 副次評価項目 薬物動態 • 血漿中バレメトスタットの PK パラメータ（AUCinf、Tmax、MRTinf、Kel、t1/2、CL/F、Vz/F） 安全性 • 有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図、血中ヒスタミン値
評価スケジュール		5.3.1.1-1 Table 6.7、Table 6.8、Table 6.9 参照。
主な統計解析手法		薬物動態解析 • 血漿中バレメトスタット濃度及び PK パラメータについて、Part 1 ではコホートごとに、Part 2 の Group 1 では製剤別に、Part 2 の Group 2 では食事条件別に要約統計量を算出した。また、Part 1 では投与量と PK パラメータとの関係も併せて検討した。 • Part 2 では PK パラメータの自然対数変換値（Tmax 以外）について、クロスオーバー法に応じた線形混合効果モデル（割付群、時期、剤形［Group 1］、食事条件［Group 2］を固定効果、被験者を変量効果とする）を用いて、Group 1 では製剤間、Group 2 では食事条件間の幾何最小二乗平均値の比及びその両側 90% CI を算出した。Tmax はノンパラメトリック解析を行い、Group 1 では製剤間、Group 2 では食事条件間の差の Hodges-Lehmann 推定量の点推定値及びその両側 90% CI を算出した。

1.1.1　被験者数の設定根拠

1.1.1.1　Part 1

本薬の投与量ごとの安全性及び PK の評価に十分な被験者数として、各コホートの被験者を 6 名、計 18 名と設定した。

1.1.1.2　Part 2

製剤間のバイオアベイラビリティ評価、及び食事の影響を評価するには 12 名以上を被験者数として確保することが文献又は米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）ガイダンス等で推奨されていること、試験途中での中止脱落、並びに推定精度を確保するのに十分な被験者数を考慮して、各グループの被験者を 16 名、計 32 名と設定した。

1.1.2　用法・用量の設定根拠

1.1.2.1　Part 1

Part 1 での開始用量は、本薬の拡張型単回投与毒性試験でのラット及びイヌの無毒性量を体表面積で補正したヒト等価用量をもとに、FDA ガイダンスで定義されている安全係数 10 を考慮した場合に、推奨される最大臨床開始用量が 50.0 mg（より低用量のイヌに基づく）となることから設定した。次コホートの投与量は公比 2 で増量した。Part 1 での本薬の最高用量は、J101 試験（5.3.3.2-1）で日本人非ホジキンリンパ腫患者に本薬を投与したときの安全性データに基づき 200 mg と設定した。

本試験では本薬を単回投与したときの安全性及び PK を評価すること、及びこれまでに食事が PK に及ぼす影響は検討されていないことを考慮し、投与前 10 時間以上絶食させて空腹時に投与することとした。

1.1.2.2　Part 2

FDA ガイダンスを参考にして、Part 2 での本薬の投与量は Part 1 で健康成人に本薬を単回経口投与したときに安全性が確認された最高用量に設定した。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び FDA ガイダンスを参考に、「空腹時投与」は投与前 10 時間以上絶食した状態で投与することとし、「食後投与」は朝食を 20 分以内に摂り、朝食開始 30 分後に投与することとした。「食後投与」の食事は FDA ガイダンスを参考に、高脂肪食（総カロリー: 約 800～1000 kcal、蛋白質: 約 150 kcal、炭水化物: 約 250 kcal、脂肪: 約 500～600 kcal）とした。

1.2　被験者の内訳

本試験に登録された被験者数は計 50 名であった。

Part 1 では各コホートに 6 名ずつ、計 18 名が登録された。全員が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

Part 2 では Group 1 の A, B 両群、及び Group 2 の C, D 両群にそれぞれ 8 名ずつ、計 32 名が登録された。登録された 32 名のうち 30 名は第 1 期及び第 2 期で治験薬の投与を受け、試験を完了した。Group 1 の A 群の 1 名は第 1 期の投与終了後、被験者からの申し出により試験を中止した。Group 2 の C 群の 1 名は第 1 期の投与終了後に有害事象が認められたため試験を中止した。

1.3　解析対象

安全性解析対象集団には登録されたすべての被験者 50 名（Part 1: 18 名、Part 2: 32 名）が含まれた。薬物動態解析対象集団には被験者 48 名（Part 1: 18 名、Part 2: 30 名）が含まれた。Part 2 の第 2 期の治験薬が未投与であった 2 名（Group 1 の A 群、及び Group 2 の C 群の各 1 名）は薬物動態解析対象集団から除外された。

1.4　被験者背景

1.4.1　Part 1

被験者はすべて日本人健康成人男性であり、年齢の平均値（範囲）は 28.4（21～40）歳、平均体重（標準偏差）は 62.47（5.947）kg、平均 BMI（標準偏差）は 21.37（1.788）kg/m^2 であった。コホート間で被験者背景に明らかな差は認められなかった。薬物動態解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。

1.4.2　Part 2

被験者はすべて日本人健康成人男性であり、安全性解析対象集団での年齢の平均値（範囲）は Group 1 で 24.0（20～38）歳、Group 2 で 23.8（20～39）歳であった。安全性解析対象集団での平均体重（標準偏差）は Group 1 で 65.41（5.444）kg、Group 2 で 63.59（8.365）kg であり、平均 BMI（標準偏差）は Group 1 で 21.61（1.847）kg/m^2、Group 2 で 21.61（2.010）kg/m^2 であった。Group 1 の A 群と B 群、Group 2 の C 群と D 群の間に被験者背景の明らかな差は認められなかった。薬物動態解析対象集団の被験者背景は安全性解析対象集団の被験者背景と同様であった。

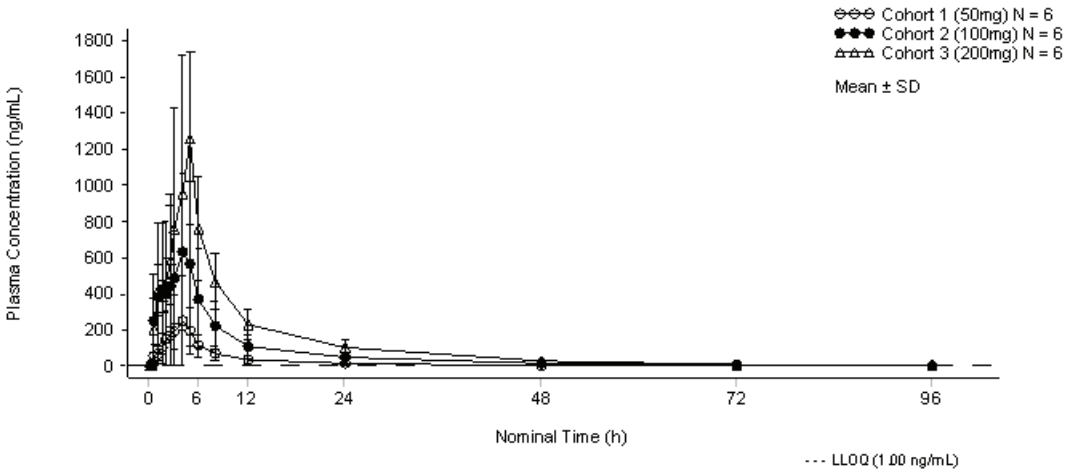
1.5　薬物動態の結果

1.5.1　Part 1

Part 1 のコホートごとのバレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1、PK パラメータを表 2.7.6.1-2 に示す。

バレメトスタットの Cmax、AUClast、AUCinf の算術平均値は本薬の投与量の増加とともに増加した。バレメトスタットの Tmax はすべてのコホートでほぼ一定であり、その中央値（最小値～最大値）は Cohort 1 で 3.50（1.50～5.00）h、Cohort 2 で 4.00（2.50～5.00）h、Cohort 3 で 4.50（2.50～5.00）h であった。バレメトスタットの t1/2 はすべてのコホートでほぼ一定であり、その算術平均値（標準偏差）は Cohort 1 で 23.1（10.1）h、Cohort 2 で 20.8（3.56）h、Cohort 3 で 20.4（2.23）h であった。

図 2.7.6.1-1　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Part 1）（Linear scale）: J103 試験



Source: 5.3.1.1-1 Figure 8.1

表 2.7.6.1-2　バレメトスタットの薬物動態パラメータ（Part 1）: J103 試験

PK Parameter	Cohort 1 (50 mg) N = 6	Cohort 2 (100 mg) N = 6	Cohort 3 (200 mg) N = 6
Cmax (ng/mL)	386 (236)	873 (486)	1500 (615)
AUClast (ng·h/mL)	1860 (971)	5770 (3200)	10,600 (3690)
AUCinf (ng·h/mL)	1900 (968)	5870 (3220)	10,800 (3740)
Tmax (h)[a]	3.50 (1.50, 5.00)	4.00 (2.50, 5.00)	4.50 (2.50, 5.00)
t1/2 (h)	23.1 (10.1)	20.8 (3.56)	20.4 (2.23)
MRTinf (h)	18.1 (9.57)	17.4 (5.10)	16.9 (2.17)
CL/F (L/h)	35.8 (25.4)	45.7 (74.5)	20.5 (7.41)
Vz/F (L)	1410 (1760)	1110 (1520)	592 (172)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.1.1-1 Table 8.1

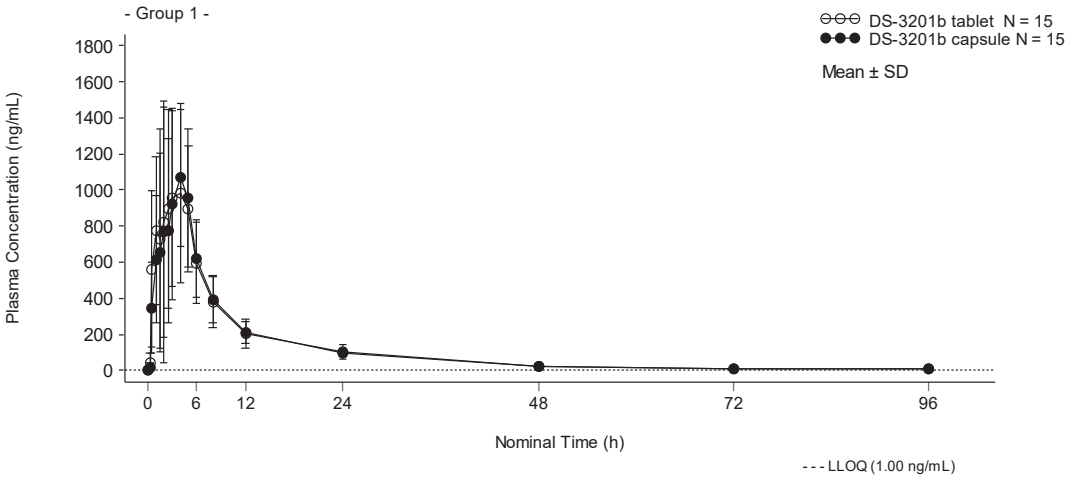
1.5.2　Part 2

1.5.2.1　Group 1

Part 2 の Group 1 での剤形ごとのバレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-2、PK パラメータを表 2.7.6.1-3 に示す。バレメトスタットの PK に対する剤形の影響を分散分析によって解析した結果を表 2.7.6.1-4 に示す。

カプセル剤投与時に対する錠剤投与時のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は、Cmax では 0.956（0.832～1.100）、AUClast では 0.994（0.884～1.119）、AUCinf では 0.988（0.874～1.117）であった。

図 2.7.6.1-2　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Part 2、Group 1）（Linear scale）: J103 試験



DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.1.1-1 Figure 8.4

表 2.7.6.1-3　バレメトスタットの薬物動態パラメータ （Part 2、Group 1）: J103 試験

PK Parameter	Dosage Form	
	Capsule N = 15	Tablet N = 15
Cmax (ng/mL)	1410 (578)	1340 (513)
AUClast (ng·h/mL)	10,400 (3210)	10,400 (4110)
AUCinf (ng·h/mL)	10,600 (3280)	10,600 (4160)
Tmax (h)[a]	4.00 (1.50, 5.00)	3.00 (0.50, 5.00)
t1/2 (h)	20.5 (2.55)	20.8 (1.95)
MRTinf (h)	17.2 (4.80)	16.2 (2.07)
CL/F (L/h)	20.3 (5.41)	20.9 (6.34)
Vz/F (L)	589 (142)	628 (185)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.1.1-1 Table 8.2

表 2.7.6.1-4　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果（Part 2、Group 1）: J103 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	Tablet	Capsule	Tablet/Capsule Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	1276.622	1334.766	0.956 (0.832, 1.100)	21.8
AUClast (ng·h/mL)	9891.845	9947.861	0.994 (0.884, 1.119)	18.3
AUCinf (ng·h/mL)	10077.964	10197.796	0.988 (0.874, 1.117)	19.1

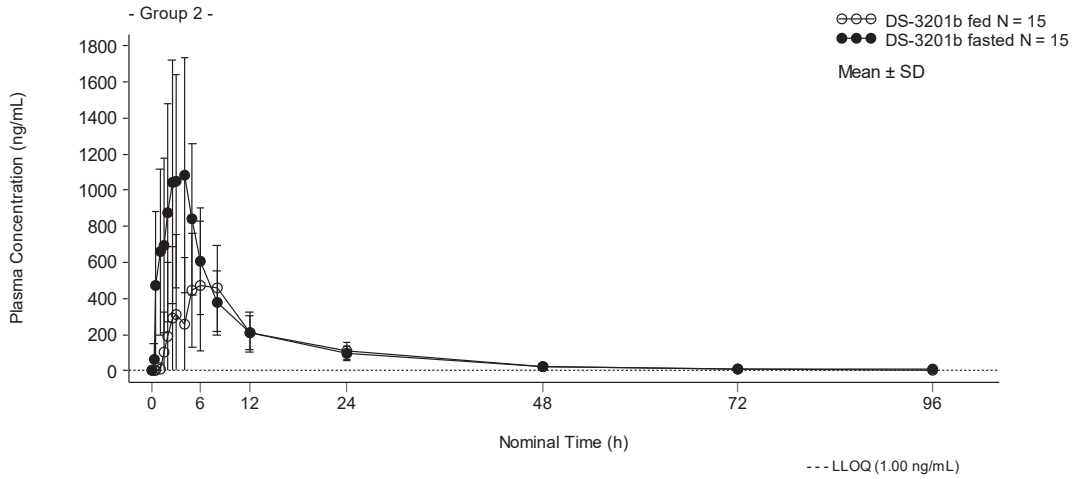
Source: 5.3.1.1-1 Table 8.3

1.5.2.2　Group 2

Part 2 の Group 2 で空腹時又は食後に本薬錠剤を単回投与したときのバレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-3、PK パラメータを表 2.7.6.1-5 に示す。

空腹時及び食後に本薬錠剤を単回投与したときの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax ではそれぞれ 1520（643）ng/mL 及び 732（441）ng/mL、AUClast ではそれぞれ 10,400（4260）ng·h/mL 及び 7220（3300）ng·h/mL であり、いずれも食後投与の方が低かった。空腹時及び食後に本薬錠剤を単回投与したときの Tmax の中央値（範囲）はそれぞれ 3.00（1.50～5.00）h 及び 6.00（2.00～8.00）h であり、食事の摂取による遅延が認められたが、t1/2 の算術平均値（標準偏差）はそれぞれ 19.5（5.67）h 及び 20.1（3.49）h であり、食事の影響を受けなかった。

図 2.7.6.1-3　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Part 2、Group 2）（Linear scale）: J103 試験



DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.1.1-1 Figure 8.6

表 2.7.6.1-5　バレメトスタットの薬物動態パラメータ　（Part 2、Group 2）: J103 試験

PK Parameter	Meal Condition	
	Fasted N = 15	Fed N = 15
Cmax (ng/mL)	1520 (643)	732 (441)
AUClast (ng·h/mL)	10,400 (4260)	7220 (3300)
AUCinf (ng·h/mL)	10,600 (4350)	7360 (3400)
Tmax (h)[a]	3.00 (1.50, 5.00)	6.00 (2.00, 8.00)
t1/2 (h)	19.5 (5.67)	20.1 (3.49)
MRTinf (h)	15.8 (3.80)	20.2 (3.47)
CL/F (L/h)	28.0 (28.7)	38.7 (35.3)
Vz/F (L)	757 (796)	1060 (849)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.1.1-1 Table 8.4

Part 2 の Group 2 で空腹時又は食後に本薬錠剤を単回投与したときのバレメトスタットの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.1-6 に示す。

空腹時投与に対する食後投与のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 0.487（0.297～0.800）、AUClast が 0.702（0.493～1.000）、AUCinf が 0.703（0.495～1.000）であった。

表 2.7.6.1-6　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果
（Part 2、Group 2）: J103 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	Fed condition	Fasted condition	Fed/Fasted Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	603.207	1237.986	0.487 (0.297, 0.800)	89.3
AUClast (ng·h/mL)	6291.005	8963.884	0.702 (0.493, 1.000)	59.0
AUCinf (ng·h/mL)	6406.799	9107.424	0.703 (0.495, 1.000)	58.6

Source: 5.3.1.1-1 Table 8.5

1.6　安全性の結果

1.6.1　有害事象の発現状況

1.6.1.1　Part 1

Part 1 の試験期間を通して、いずれのコホートでも有害事象は認められなかった。

1.6.1.2　Part 2

Part 2 の試験期間を通して、Group 1 の被験者に有害事象は認められなかった。一方 Group 2 では被験者のうち 12.5%（2/16）に有害事象が認められた。このうち C 群の 1 名は第 1 期の空腹時投与終了後に血中フィブリノゲン増加及び C－反応性蛋白増加（いずれも Grade 1）が認められ、それぞれ無処置で回復及び軽快した。本薬との因果関係はいずれも否定されず、本被験者ではこれらの有害事象により第 2 期の治験薬投与が中止された。別の D 群の 1 名では第 1 期の食後投与終了後に靭帯捻挫（Grade 1）、第 2 期の空腹時投与終了後に挫傷（Grade 1）がそれぞれ認められた。いずれも無処置で回復し、本薬との因果関係は否定された。

1.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

Part 1 と Part 2 のいずれでも死亡、その他の重篤な有害事象、及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

1.6.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象として、Part 2、Group 2 の C 群の被験者 1 名に、第 1 期の空腹時投与終了後に発現した血中フィブリノゲン増加及び C－反応性蛋白増加（いずれも Grade 1）が報告された。それぞれ無処置で回復及び軽快したが、治験薬との因果関係はい

ずれも否定されず、第 2 期での治験薬投与は中止された。

1.6.4　臨床検査値の評価

Part 1 と Part 2 のいずれでも臨床検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。

1.6.5　バイタルサイン及び心電図の評価

Part 1 と Part 2 のいずれでもバイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。また、心電図に臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

1.7　結論

1.7.1　Part 1

日本人健康成人男性を対象として、本薬錠剤を空腹時に単回経口投与したときの安全性及びバレメトスタットの PK を検討した。

被験者 6 名に対して本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。バレメトスタットの曝露量は 50 mg から 200 mg まで投与量の増加とともに増加した。

1.7.2　Part 2

1.7.2.1　Group 1

日本人健康成人男性を対象として、本薬 200 mg を錠剤又はカプセル剤で空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び安全性を検討した。

カプセル剤投与時に対する錠剤投与時のバレメトスタットの Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比はいずれも約 1 であった。また両側 90% CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲に含まれており、錠剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティは類似していた。本薬 200 mg を錠剤又はカプセル剤で空腹時に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。

1.7.2.2　Group 2

日本人健康成人男性を対象として、本薬錠剤 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの、食事（高脂肪食）がバレメトスタットの PK に及ぼす影響及び安全性を検討した。

食事（高脂肪食）の摂取により、空腹時に服薬した場合と比較してバレメトスタットの Cmax は約 50%、AUC は約 30%減少した。本薬 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。

2. DS3201-A-J109 試験—Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Effect of Food (Low-fat Meal) on the Pharmacokinetics of DS-3201a in Healthy Subjects—

……5.3.1.1-2

2.1　試験方法

表 2.7.6.2-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS3201-A-J109 試験（1/4）

試験の目的	主目的 • 健康成人を対象として、バレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）錠剤を単回経口投与したときのバレメトスタットの薬物動態（pharmacokinetics: PK）に及ぼす食事（低脂肪食）の影響を検討する。 副次目的 • 健康成人を対象として、本薬錠剤を空腹時又は食後に単回経口投与したときの安全性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted] [redacted]
試験実施期間	2020 年 10 月 31 日～2021 年 1 月 12 日
選択基準・除外基準	選択基準 • 男性もしくは女性 • 年齢: 20 歳以上 45 歳以下の者（同意取得時） • 体格指数（body mass index: BMI）: 18.5 以上 25.0 未満の者（スクリーニング検査時） 除外基準 <スクリーニング検査時の除外基準> • 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 • アレルギー性疾患（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎、膠原病など）の既往歴又は現病歴を有する者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 出血素因（鼻粘膜又は口腔粘膜から出血しやすいなど）を有する者、又は出血性疾患（消化管出血、痔疾患など）を認める又はその既往歴を有する者、又は重篤な出血性疾患の家族歴を有する者 • 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者 • アルコール又は薬物依存者 • 感染症検査（B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、梅毒検査［梅毒脂質抗原使用検査、梅毒トレポネーマ抗体］、ヒト免疫不全ウイルス抗原抗体）の結果、異常が認められた者 • 新型コロナウイルス感染症検査の結果、陽性が認められた者 • スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1000 mL 以上の全血採血を行った男性もしくは合計 600 mL 以上の全血採血を行った女性、又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った男性もしくは 112 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った女性、又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS3201-A-J109 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	• スクリーニング検査の血小板数及びヘモグロビン値の臨床検査結果が実施医療機関の臨床検査基準値の下限値未満である者（治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く。ただし、血小板数 7.5×10^4/μL 以上、ヘモグロビン値 10.0 g/dL 以上の被験者とする） • スクリーニング検査のリンパ球数が 1000/μL 未満の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • スクリーニング検査の心電図検査で、Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF）が男女ともに 450 msec を超える者（被験者を 5 分間以上臥位安静にさせた後、自動心電計を用いて 3 回測定を行い、その平均値で評価する） • QT 延長症候群の家族歴又は先天性 QT 延長症候群の既往歴のある者、並びにスクリーニング検査で QT 間隔の測定が困難となる異常波形が見られた者 • 第 1 期治験薬投与前日検査前 14 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、治験薬を除く何らかの薬剤（サプリメント類、薬物代謝酵素チトクロム P450［cytochrome P450: CYP］3A の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は使用予定のある者 • 第 1 期治験薬投与前日検査前 14 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、他の医師からの医療行為を受けた者、又は受ける予定のある者 • スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 • 過去に本薬の治験に参加し、本薬の投与を受けた者 • 第 1 期治験薬投与前日検査前 7 日以内にグレープフルーツ等の CYP3A を阻害する可能性のある食品又は飲料を摂取した者、又は摂取予定のある者 • スクリーニング検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 妊婦又は授乳婦、スクリーニング検査時の妊娠検査が陽性の女性、最終月経からの期間が 12 ヵ月未満であり 妊娠の可能性のある閉経前女性で妊娠検査を受ける意思がない者、本薬投与後 90 日までにパートナーも含めて妊娠を計画している者、本薬投与後 90 日まで効果的な避妊法（男性向け避妊用コンドーム、避妊用ペッサリー、経口避妊薬、子宮内避妊具、子宮内ホルモン放出システム、両側卵管結紮術、及び精管切断術）で避妊を講じることができない者、又は本薬投与後 90 日までに精子を提供する意思がある男性及び卵子を提供する意思がある女性 • その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など） <第 1 期・第 2 期治験薬投与前日検査時の除外基準> • スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、本治験で計画された検査及び分析のための採血、並びに再検査による採血、及び治験薬を投与されなかった予備被験者に行った採血は含まない） • 治験薬投与前日検査の血小板数及びヘモグロビン値の臨床検査結果が実施医療機関の臨床検査基準値の下限値未満である者（治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く。ただし、血小板数 7.5×10^4/μL 以上、ヘモグロビン値 10.0 g/dL 以上の被験者とする） • 治験薬投与前日検査のリンパ球数が 1000/μL 未満の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 治験薬投与前日検査で QT 間隔の測定が困難となる異常波形が見られた者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS3201-A-J109 試験（3/4）

選択基準・除外基準（続き）	• 第 1 期治験薬投与前日検査前 14 日以内から事後検査又は追跡調査／検査が終了するまでに、治験薬を除く何らかの薬剤（サプリメント類、薬物代謝酵素 CYP3A の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は使用予定のある者 • 第 1 期治験薬投与前日検査前 7 日以内にグレープフルーツ等の CYP3A を阻害する可能性のある食品又は飲料を摂取した者、又は摂取予定のある者 • スクリーニング検査以降に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 • スクリーニング検査以降に本薬の治験に参加し、本薬の投与を受けた者 • スクリーニング検査から事後検査又は追跡調査／検査までに、他の医師からの医療行為を受けた者、又は受ける予定のある者 • 治験薬投与前日検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 第 1 期治験薬投与前日検査で妊娠検査が陽性の女性 • その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）
試験デザイン	• 単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験 • 試験期間 入院期間: 13 泊 14 日 第 1 期・第 2 期各期間: 6 日間（投与前日～投与 4 日後まで） 休薬期間: 8 日間（投与日を含む） 事後検査: 第 2 期治験薬投与 7～9 日後（第 1 期事後検査は第 2 期の治験薬投与前日検査を兼ねる）
目標被験者数	計 28 名
治験薬	バレメトスタット錠 100 mg（ロット番号 CN17033S02）
用法・用量 [a] 投与期間	以下の投与計画及び投与方法に従って、各投与期に本薬 200 mg（バレメトスタット錠 100 mg を 2 錠）を 240 mL の水とともに単回経口投与した。

各群の被験者数及び投与方法

群	被験者数	第 1 期	第 2 期
A	14	空腹時投与	食後投与
B	14	食後投与	空腹時投与

- 空腹時投与：10 時間以上絶食後に単回経口投与した。
- 食後投与：低脂肪食（総カロリー: 約 400～500 kcal、脂質: 約 100～125 kcal）とし、治験薬投与 30 分前に朝食の摂取を開始し、20 分以内に完了した。

a: 本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS3201-A-J109 試験（4/4）

評価項目	薬物動態評価項目 • バレメトスタットの血漿中濃度（総濃度及び非結合型） • 血漿中バレメトスタットの PK パラメータ <主要評価項目> • 血漿中総濃度の PK パラメータ（Cmax、AUClast、AUCinf） <副次評価項目> • 血漿中総濃度の PK パラメータ（Tmax、Kel、t1/2、CL/F、Vz/F、Tlag） • 血漿中非結合型濃度の PK パラメータ（Cmax、AUClast、AUCinf、Tmax、Kel、t1/2、Tlag） 安全性評価項目 • 有害事象、臨床検査、体重、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、及び標準 12 誘導心電図
評価スケジュール	5.3.1.1-2 Table 6.5、Table 6.6 参照。
主な統計解析手法	薬物動態解析 薬物動態解析対象集団を対象として、血漿中バレメトスタット（総濃度及び非結合型）について PK パラメータの一覧表を作成し、食事条件別に要約統計量を算出した。Tmax 及び Tlag を除く血漿中バレメトスタット（総濃度及び非結合型）の PK パラメータの自然対数変換値について、クロスオーバー法に応じた線形混合効果モデル（割付群、時期、食事条件を固定効果、被験者を変量効果とする）を用いて、空腹時と食後の幾何最小二乗平均値の比及びその両側 90% CI を算出した。Tmax 及び Tlag ではノンパラメトリック解析を行い、空腹時と食後の差の中央値及びその両側 90% CI を算出した。

2.1.1　被験者数の設定根拠

食事の影響を評価するには 12 名以上を被験者数として確保することが米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）ガイダンスで推奨されていること、試験途中での中止・脱落、及び推定精度を確保するのに十分な被験者数を考慮して、各群の被験者を 14 名、計 28 名と設定した。

2.1.2　用法・用量の設定根拠

本試験での本薬の投与量は、成人 T 細胞白血病リンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本薬の臨床推奨用量である 200 mg とした。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」、FDA ガイダンス、及び欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）ガイダンスを参考に、「空腹時投与」は投与前 10 時間以上絶食した状態で投与することとし、「食後投与」は朝食を 20 分以内に摂り、朝食開始 30 分後に投与することとした。「食後投与」の食事は FDA ガイダンスを参考に、低脂肪食（総カロリー: 約 400～500 kcal、脂質: 約 100～125 kcal）とした。

2.2　被験者の内訳

無作為化された被験者数は計 28 名であった。全員が治験薬の投与を受け、試験を終了した。

2.3　解析対象

薬物動態解析対象集団、及び安全性解析対象集団には無作為化されたすべての被験者 28 名が含まれた。薬物動態解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。

2.4　被験者背景

すべての被験者は日本人であり、男性の被験者（20 名［71.4%］）が過半数を占めた。年齢の平均値（範囲）は 25.4（20～44）歳、平均体重（標準偏差）は 61.06（8.674）kg、平均 BMI（標準偏差）は 21.45（1.867）kg/m^2 であった。群間で被験者背景に明らかな差は認められなかった。

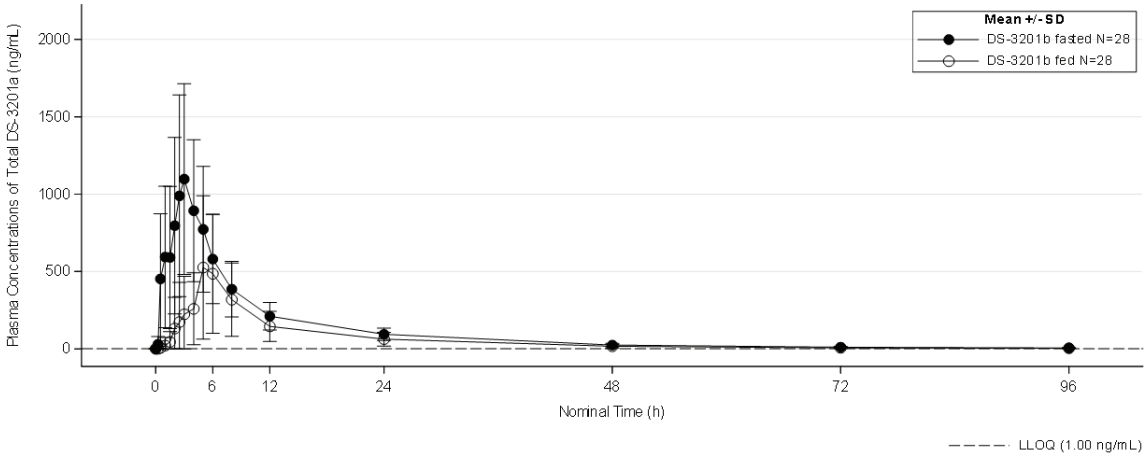
2.5　薬物動態の結果

2.5.1　バレメトスタットの薬物動態

空腹時又は食後に本薬錠剤を単回投与したときのバレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1、PK パラメータを表 2.7.6.2-2 に示す。

空腹時及び食後に本薬錠剤を単回投与したときのバレメトスタットの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax ではそれぞれ 1370（576）ng/mL 及び 644（451）ng/mL、AUClast ではそれぞれ 10,100（4270）ng·h/mL 及び 5410（3730）ng·h/mL であり、いずれも食後投与の方が低かった。空腹時及び食後に本薬錠剤を単回投与したときの Tmax の中央値（範囲）はそれぞれ 3.00（0.50～5.00）h 及び 5.50（2.50～8.00）h であり、食事の摂取による遅延が認められたが、t1/2 の算術平均値（標準偏差）はそれぞれ 21.4（3.56）h 及び 20.8（4.74）h であり、食事の影響を受けなかった。

図 2.7.6.2-1　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Linear scale）: J109 試験



DS-3201a: バレメトスタット
DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.1.1-2 Figure 8.1

表 2.7.6.2-2　バレメトスタットの薬物動態パラメータ: J109 試験

PK Parameter	Meal Condition	
	Fasted N = 28	Fed N = 28
Cmax (ng/mL)	1370 (576)	644 (451)
AUClast (ng·h/mL)	10,100 (4270)	5410 (3730)
AUCinf (ng·h/mL)	10,300 (4350)	5520 (3790)
Tmax (h)[a]	3.00 (0.50, 5.00)	5.50 (2.50, 8.00)
t1/2 (h)	21.4 (3.56)	20.8 (4.74)
Kel (h^{-1})	0.0334 (0.00649)	0.0349 (0.00768)
MRTinf (h)	16.2 (1.83)	20.4 (3.41)
CL/F (L/h)	29.5 (32.5)	74.4 (91.6)
Vz/F (L)	854 (761)	2040 (2230)
Tlag (h)	0.0714 (0.134)	0.286 (0.345)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.1.1-2 Table 8.1

バレメトスタットの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.2-3 に示す。

空腹時投与に対する食後投与のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 0.375（0.246～0.571）、AUClast が 0.462（0.323～0.660）、AUCinf が 0.466（0.327～0.663）であった。

表 2.7.6.2-3　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果: J109 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	Fed condition	Fasted condition	Fed/Fasted Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	448.780	1196.993	0.375 (0.246, 0.571)	116.1
AUClast (ng·h/mL)	4037.743	8742.138	0.462 (0.323, 0.660)	92.2
AUCinf (ng·h/mL)	4142.870	8897.627	0.466 (0.327, 0.663)	91.0

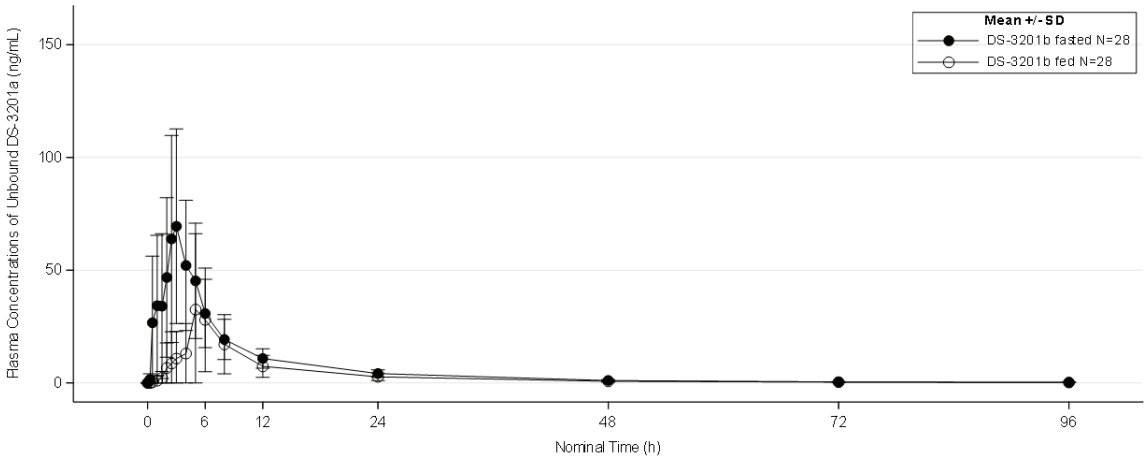
Source: 5.3.1.1-2 Table 8.3

2.5.2　非結合型バレメトスタットの薬物動態

空腹時又は食後に本薬錠剤を単回投与したときの非結合型バレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2、PK パラメータを表 2.7.6.2-4 に示す。

空腹時及び食後に本薬錠剤を単回投与したときの非結合型バレメトスタットの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax ではそれぞれ 92.0（41.2）ng/mL 及び 39.5（32.7）ng/mL、AUClast ではそれぞれ 533（220）ng·h/mL 及び 271（184）ng·h/mL であり、いずれも食後投与の方が低かった。空腹時及び食後に本薬錠剤を単回投与したときの Tmax の中央値（範囲）はそれぞれ 3.00（0.50～5.00）h 及び 5.50（2.50～8.00）h であり、食事の摂取による遅延が認められたが、t1/2 の算術平均値（標準偏差）はそれぞれ 19.5（4.34）h 及び 18.8（5.75）h であり、食事の影響を受けなかった。

図 2.7.6.2-2　非結合型バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Linear scale）: J109 試験



DS-3201a: バレメトスタット
DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.1.1-2 Figure 8.3

表 2.7.6.2-4　非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータ: J109 試験

PK Parameter	Meal Condition	
	Fasted N = 28	Fed N = 28
Cmax (ng/mL)	92.0 (41.2)	39.5 (32.7)
AUClast (ng·h/mL)	533 (220)	271 (184)
AUCinf (ng·h/mL)	540 (224)	283 (186)[b]
Tmax (h)[a]	3.00 (0.50, 5.00)	5.50 (2.50, 8.00)
t1/2 (h)	19.5 (4.34)	18.8 (5.75)[b]
Kel (h^{-1})	0.0380 (0.0115)	0.0407 (0.0140)[b]
MRTinf (h)	14.2 (1.55)	18.2 (3.28)[b]

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: One subject was excluded from calculation of summary statistics.
Source: 5.3.1.1-2 Table 8.2

非結合型バレメトスタットの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.2-5 に示す。

空腹時投与に対する食後投与の非結合型バレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 0.325（0.200～0.529）、AUClast が 0.425（0.284～0.635）、AUCinf が 0.450（0.306～0.662）であった。

表 2.7.6.2-5　非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果: J109 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	Fed condition	Fasted condition	Fed/Fasted Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	25.273	77.662	0.325 (0.200, 0.529)	145.3
AUClast (ng·h/mL)	195.522	460.397	0.425 (0.284, 0.635)	108.7
AUCinf (ng·h/mL)	210.328	467.282	0.450 (0.306, 0.662)	100.7

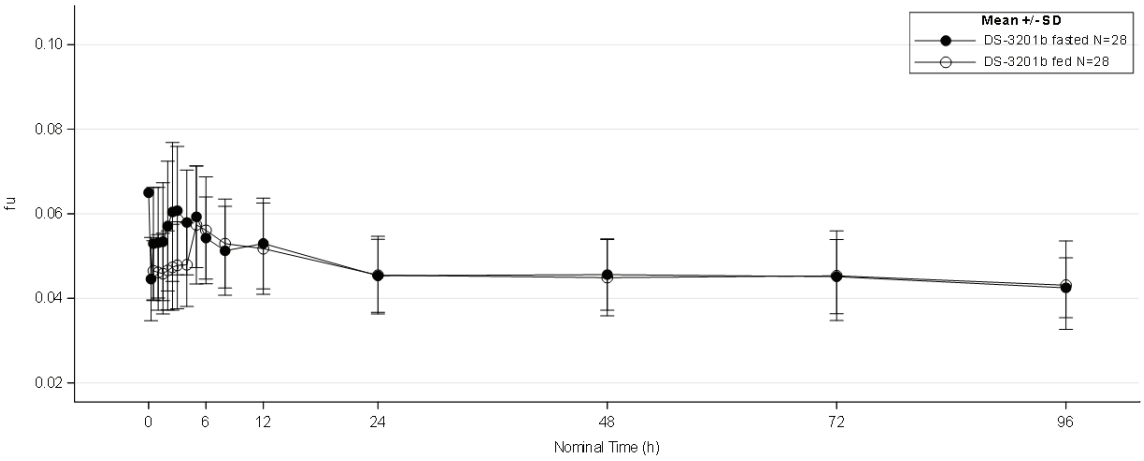
Source: 5.3.1.1-2 Table 8.4

空腹時又は食後に本薬錠剤を単回投与したときのバレメトスタットの平均非結合型分率の

時間経過を図 2.7.6.2-3 に示す。

非結合型分率の算術平均値（標準偏差）は投与直後から 96 h 後までの間に、空腹時投与の場合は 0.0425（0.00708）（最小値）から 0.0607（0.0152）（最大値）、食後投与の場合は 0.0431（0.0105）（最小値）から 0.0574（0.0140）（最大値）の範囲で変動した。

図 2.7.6.2-3　バレメトスタットの平均非結合型分率の時間経過（Linear scale）: J109 試験



fu: 非結合型分率
DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.1.1-2 Figure 8.5

2.6　安全性の結果

2.6.1　有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-6 に示す。

空腹時投与では有害事象は認められなかった。食後投与では、A 群の 3 名に退院後に有害事象が認められた。うち 1 名の被験者では上咽頭炎（Grade 1）が認められ、薬物による治療で回復した。別の 1 名の被験者では下痢（Grade 1）が認められ、無処置で回復した。また、別の 1 名では腰部捻挫及び頚部捻挫（いずれも Grade 2）が認められた。頚部捻挫は無処置で、腰部捻挫は薬物による治療で回復した。本試験期間を通して認められたいずれの有害事象も本薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2-6　有害事象の発現状況: J109 試験

SOC	PT	fasted N = 28 n (%)	fed N = 28 n (%)	Total N = 28 n (%)
何らかの有害事象が発現した被験者		0 (0.0)	3 (10.7)	3 (10.7)
感染症および寄生虫症		0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
	上咽頭炎	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
胃腸障害		0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
	下痢	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
	靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)

MedDRA/J version 23.1.
Source: 5.3.1.1-2 Table 10.1

2.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

2.6.3　臨床検査値の評価

臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.6.4　バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。また、心電図に臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

2.7　結論

食事（低脂肪食）の摂取により、空腹時に服薬した場合と比較してバレメトスタットの Cmax は約 60%、AUC は約 50%減少した。本薬 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

3. DS3201-A-U105 試験—An Open-Label, Single-Dose, Phase 1 Study to Evaluate the Absorption, Excretion, Metabolic Profile, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of [^{14}C] Labeled DS-3201b In Healthy Male Subjects —

……5.3.3.1-1

3.1　試験方法

表 2.7.6.3-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: DS3201-A-U105 試験（1/4）

試験の目的	主目的 • 健康男性被験者を対象として ^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（フリー体［バレメトスタット］として約 200 mg/150 µCi に相当）を単回経口投与したときの尿及び糞中の総放射能を測定し、^{14}C 標識バレメトスタットの回収率を検討する。 • 健康男性被験者を対象として ^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（フリー体［バレメトスタット］として約 200 mg/150 µCi に相当）を単回経口投与したときの全血及び血漿中の総放射能の薬物動態（pharmacokinetics: PK）を検討する。 副次目的 • 健康男性被験者を対象として ^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（フリー体［バレメトスタット］として約 200 mg/150 µCi に相当）を単回経口投与したときの血漿中のバレメトスタット及びその酸化代謝物である CALZ-1809a の PK を検討する。 • 健康男性被験者を対象として ^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（フリー体［バレメトスタット］として約 200 mg/150 µCi に相当）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的 • 血漿、尿及び糞中のバレメトスタットの代謝物を同定し特性を明らかにする。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
選択基準・除外基準	選択基準 • 年齢 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性 • 体格指数（body mass index: BMI）: 19.0 以上 30.0 未満の者 • スクリーニング時及び入院時の病歴、12 誘導心電図、臨床検査値、及び入院時の身体検査に基づいて健康であると判断される者 • 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、凝固パラメータ検査、及び尿検査）が基準値範囲内である者（治験責任医師によって臨床的に重要でないと判断された検査値を除く）。スクリーニング時の α1-酸性糖蛋白（alpha1-acid glycoprotein: AAG）濃度は被験者の安全性に影響しないため、スクリーニング時の AAG 濃度の測定結果が治験薬投与前に得られない者も、治験責任医師の判断で試験への参加を可能とした。肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン［総ビリルビン及び直接ビリルビン］）は基準値上限の 1.25 倍以下、血清カリウム値及びプロトロンビン時間国際標準化比は基準値範囲内であることとした。上記の検査値が基準値上限を超えていた場合、治験責任医師が臨床的な重要性を評価し、被験者の登録についてメディカルモニターと協議することとした。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: DS3201-A-U105 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	• スクリーニング時及び入院時の乱用薬物検査（コチニン及びアルコール呼気検査を含む）で陰性の者 • 肝炎のパネル検査（B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎ウイルス）で陰性、かつヒト免疫不全ウイルス抗体検査で陰性の者 • 処置 90 日後に無精子であることが文書で確認できる不妊男性。それ以外の男性でパートナーが妊娠可能もしくは妊娠中である場合には、入院から治験薬投与 90 日後までコンドームと殺精子剤を併用することに同意する者。禁欲しているとみなされる男性でも、上記の期間に女性パートナーを得た場合には同様の避妊法を実施することとした。日常の嗜好が同性パートナーに限定される男性では避妊は不要とした。 • 治験薬投与後 90 日間は精子の提供を行わないことに同意する者 • 少なくとも 1 日 1 回の便通がある者 • 文書による同意が可能で、本試験の手順及び規定に従う意志のある者 除外基準 • 悪性腫瘍（完治した非メラノーマ性皮膚癌を除く）の病歴を有する者 • 臨床的に重要な心疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患、内分泌系疾患、神経疾患、感染症、消化器系疾患、血液疾患、又は癌の病歴を有する、あるいは現在上記の疾患に罹患していると、過去の検査履歴、入院時の身体検査、臨床検査値、及び 12 誘導心電図から治験責任医師が判断した者 • 胃又は腸の手術歴又は切除歴を有し、経口投与された薬剤の吸収・排泄に影響があるおそれのある者（虫垂切除及び幽門狭窄症手術を除く） • 過敏性腸症候群の病歴、消化管系の愁訴、又は肝胆道系の症状を有し、治験薬の吸収・代謝が妨げられると治験責任医師が判断した者 • 治験薬投与前 6 ヵ月以内に慢性的な腸管運動障害（下痢、便秘等）の病歴を有すると治験責任医師が判断した者 • スクリーニング時及び入院時に Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia’s method: QTcF）が複数回の測定で 450 msec を超える者（被験者を 10 分間仰臥位安静にさせた後で測定） • クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式による）が 90 mL/min 未満の者 • Gilbert 症候群の病歴を有する者 • 薬物、食物、又はその他の物質に対して重大な過敏性、不耐性、又はアレルギーの病歴がある者（治験責任医師又はその被指名者に適格と認められた者を除く） • スクリーニング前 56 日以内に献血、スクリーニング前 2 週間以内に血漿成分献血、又はスクリーニング前 6 週間以内に血小板成分献血をした者。被験者には試験終了後 56 日間は献血させないこととする。 • 入院前 14 日以内まで効果が持続すると考えられる徐放性薬物を使用している、又は使用が計画されている者（治験責任医師又はその被指名者に適格と認められた者を除く） • 治験薬投与前 14 日以内に処方薬、一般用医薬品、全身作用薬、ハーブ薬（セントジョーンズワートを含む）、又は局所作用薬を使用した者、あるいは試験期間中に上記の薬物を使用する可能性がある者（薬物が試験の手順を妨げず、安全性及び試験データの科学的な整合性を損なわないと治験責任医師が判断した場合を除く）。アセトアミノフェンは 2 g／日、3 日間連用まで許可することとした。便通促進のためのプルーンジュースは併用薬とはみなさないこととした。 • 薬物代謝酵素チトクロム P450［cytochrome P450: CYP］3A4 及び 3A5 の中程度～強い阻害剤もしくは誘導剤、又は P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）の中程度～強い阻害剤もしくは誘導剤を、治験薬投与前 14 日以内（又は上記阻害剤もしくは誘導剤の半減期が既知であれば半減期の 5 倍の期間以内のいずれか長い方）に使用した者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: DS3201-A-U105 試験（3/4）

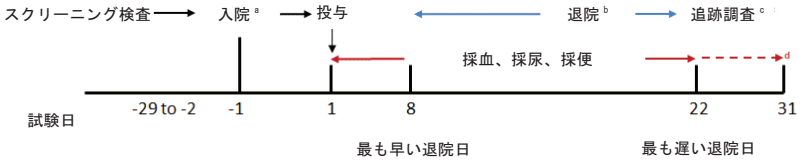
選択基準・除外基準（続き）	• 治験薬投与前 7 日以内及び試験期間中に、グレープフルーツ／グレープフルーツジュース又はセビリアオレンジ（ダイダイ）を摂取した者 • 入院前 48 時間以内にカフェインを含む食物又は飲料を摂取した者。被験者は退院まで（放射能回収率の基準を満たさない被験者は追跡調査の最終来院日まで）カフェインを含む食物又は飲料を摂取しないこととした。 • 入院前 48 時間以内にアルコールを摂取した者。被験者は退院まで（放射能回収率の基準を満たさない被験者は追跡調査の最終来院日まで）アルコールを摂取しないこととした。 • 1 週間あたり 28 単位を超えるアルコールを摂取している者（アルコール 1 単位は、ビールなら 1/2 パイント［約 250 mL］、ワインなら 4 オンス［約 120 mL］、蒸留酒なら 1 オンス［約 30 mL］）、又は過去 2 年以内に顕著なアルコール依存又は薬物／化学物質依存の病歴を有する者 • 他の治験薬の投与を、本試験での治験薬投与前 30 日以内（又は他の治験薬の半減期が既知であれば半減期の 5 倍の期間以内のいずれか長い方）に受けた者 • 治験薬投与前 12 ヵ月以内に、診察、治療、又は職業関連で相当量の被曝（例えば連続 X 線撮影又は CT スキャン、バリウムミール、個人線量計の使用を要する職業上の被曝）をした者 • 本試験前 12 ヵ月以内に、放射性同位体標識物質を使用した 2 件以上の試験（過去の試験での被曝線量が不明な場合）又は 3 件以上の試験（過去の試験での被曝線量が明らかな場合）に参加した者。これまでの試験（本試験を含む）での年間全身被曝線量が Code of Federal Regulations（Title 21, Part 361, Section 361.1）で推奨された安全なレベルの範囲内、すなわち 5000 mrem／年未満となるようにすることとした。 • バレメトスタットトシル酸塩の過去の試験に参加したことがある者 • 入院前 3 ヵ月以内に煙草又はニコチン含有物（紙巻き煙草、パイプ煙草、電子タバコ、葉巻、噛み煙草、ニコチンパッチ、ニコチンドロップ、ニコチンガムなど）を使用した者。被験者は退院まで（放射能回収率の基準を満たさない被験者は追跡調査の最終来院日まで）煙草及びニコチン含有物を使用しないこととした。 • 末梢静脈からの採血が困難な者
試験デザイン	単一施設、非盲検、単群、単回投与 試験デザインの概要を下図に示す。 試験デザインの概要: U105 試験  a: 入院は投与の 24 時間前とした。 b: 退院の基準: Day 8（最も早い退院日）: 放射能回収率の基準（投与量の 90%以上が既に排泄されており、3 日連続で 24 時間の排泄量が投与量の 1%未満）を満たしている被験者はこの日に退院とした。 Day 9～Day 21: 被験者が放射能回収率の基準を満たし次第退院とした。 Day 22（最も遅い退院日）: 放射能回収率の基準を満たしていない被験者もこの日に退院とした。 c: 追跡調査: Day 22 に排泄物及び血漿中に放射能が検出される場合、被験者を退院から約 48 時間後又は約 72 時間後、それ以降は 48 時間又は 72 時間ごとに、放射能が検出されなくなるか又は Day 31 のいずれか早い日まで来院させ、血漿中放射能を測定した。 d: 採血のみ（血漿中放射能測定のため）。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: DS3201-A-U105 試験（4/4）

目標被験者数	計 8 名
治験薬	^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（ロット番号 60281APR19-01）
用法・用量 投与期間	^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（フリー体［バレメトスタット］として約 200 mg/150 μCi に相当）水溶液を空腹時に単回経口投与した。
評価項目	薬物動態評価項目 主要評価項目 • 尿及び糞中の総放射能（尿中排泄量、糞中排泄量、尿中排泄率、糞中排泄率、累積尿中排泄率、及び累積糞中排泄率） • 全血及び血漿中の総放射能の PK パラメータ（Cmax、Tmax、AUC24h、AUClast、AUCinf） • 総放射能の PK パラメータ（Cmax、AUClast、AUCinf）の全血/血漿比 副次評価項目 • 血漿中のバレメトスタット及び代謝物 CALZ-1809a の PK パラメータ（Cmax、Tmax、AUC24h、AUClast、可能であれば AUCinf、t1/2、CL/F、及び Vz/F［CL/F 及び Vz/F はバレメトスタットのみ評価する］） • 代謝物 CALZ-1809a のバレメトスタットに対する血漿中 PK パラメータ（Cmax、AUClast、AUCinf）の比 • バレメトスタットの総放射能に対する血漿中 PK パラメータ（Cmax、AUClast、AUCinf）の比 探索的評価項目 • ヒト血漿、尿、及び糞中の代謝物の同定、定量を行い、特性を明らかにする。 安全性評価項目 • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体検査
評価スケジュール	5.3.3.1-1 Table 1 参照。
主な統計解析手法	薬物動態解析 • 解析対象は薬物動態解析対象集団とし、各被験者の PK パラメータは、血漿中のバレメトスタット及び CALZ-1809a の濃度、全血及び血漿中の総放射能濃度をもとに、Phoenix WinNonlin (Certara USA, Inc.) version 8.1 による非コンパートメント分析を用いて算出した。 • 尿及び糞中の総放射能の PK パラメータの算出方法は 5.3.3.1-1 付録 16.1.13 に記載した。 • 推測統計学による分析は行っていない。

3.1.1　被験者数の設定根拠

本試験の被験者数は統計学的な考察に基づいて算出したものではなく、バレメトスタットのマスバランスの評価が十分可能な被験者数として 8 名に設定した。

3.1.2　用法・用量の設定根拠

本試験の用法及び用量は J103 試験（5.3.1.1-1）での安全性データに基づき、200 mg を空腹時に単回経口投与することとした。

3.2　被験者の内訳

登録された被験者数は計 8 名であった。全員が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

3.3　解析対象

薬物動態解析対象集団、及び安全性解析対象集団には登録されたすべての被験者 8 名が含

まれた。

3.4　被験者背景

被験者の背景を表 2.7.6.3-2 に示す。すべての被験者は男性であり、年齢の平均値は 38.3 歳であった。

表 2.7.6.3-2　被験者背景: U105 試験

		Overall (N = 8)
Age (years)	Mean (standard deviation)	38.3 (9.97)
Sex n (%)	Male	8 (100.0)
	Female	0 (0.0)
Race n (%)	White	5 (62.5)
	Black or African American	2 (25.0)
	Other	1 (12.5)
Ethnicity n (%)	Hispanic or Latino	0 (0.0)
	Not Hispanic or Latino	8 (100.0)
Height (cm)	Mean (standard deviation)	174.68 (5.888)
Weight (kg)	Mean (standard deviation)	86.08 (10.855)
BMI (kg/m^2)	Mean (standard deviation)	27.94 (2.377)

Source: 5.3.3.1-1 Table 3

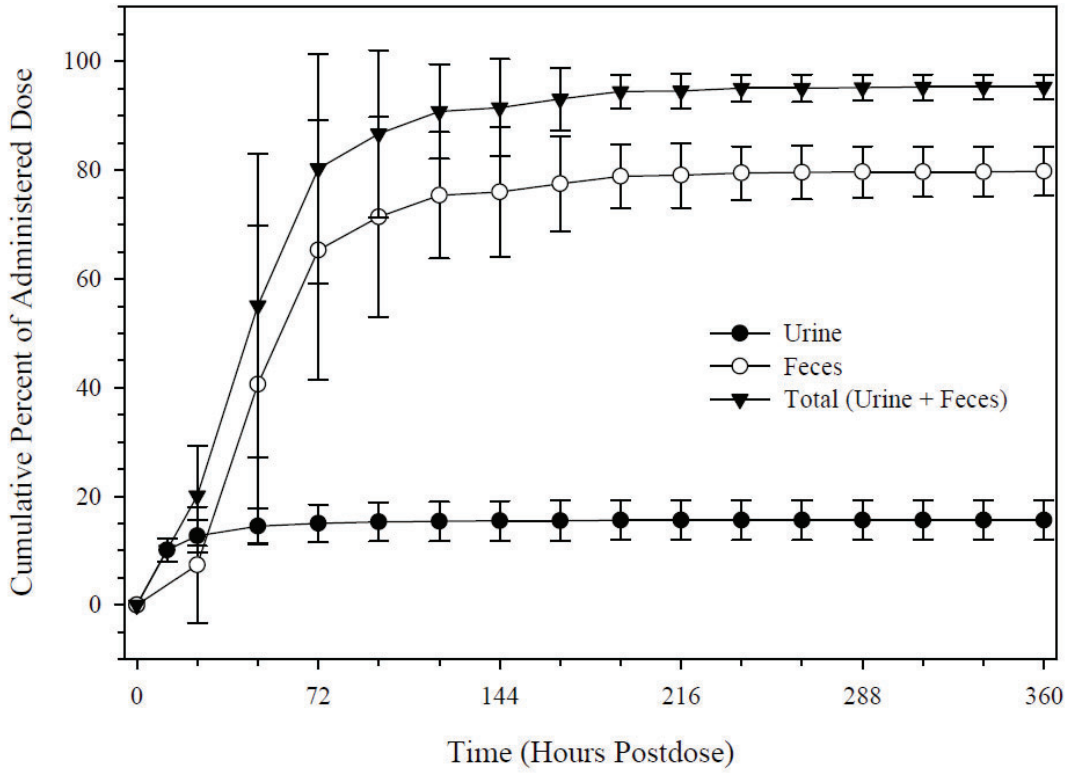
3.5　薬物動態の結果

3.5.1　尿及び糞中の総放射能

^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩投与後の放射能の尿及び糞中排泄率の推移（投与量に対する累積回収率）を図 2.7.6.3-1 に示す。

^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩投与後、360 h 以内に尿及び糞中から回収された総放射能は、投与した放射能の約 95%であった。糞中への排泄がバレメトスタットの主消失経路であり、尿及び糞中での総放射能の平均回収率は 360 h 時点でそれぞれ 15.6%、79.8%であった。投与された放射能のほとんどが投与後 96 h 以内に回収（尿及び糞中を合計した平均回収率 86.7%）され、投与後 120 h 以内の平均回収率は 90%を超えた。

図 2.7.6.3-1　総放射能の尿中、糞中及び合計の累積排泄率の算術平均値（標準偏差）：U105 試験



Source: 5.3.3.1-1 Figure 2

3.5.2　血漿中のバレメトスタット、並びに血漿及び全血中の総放射能の薬物動態

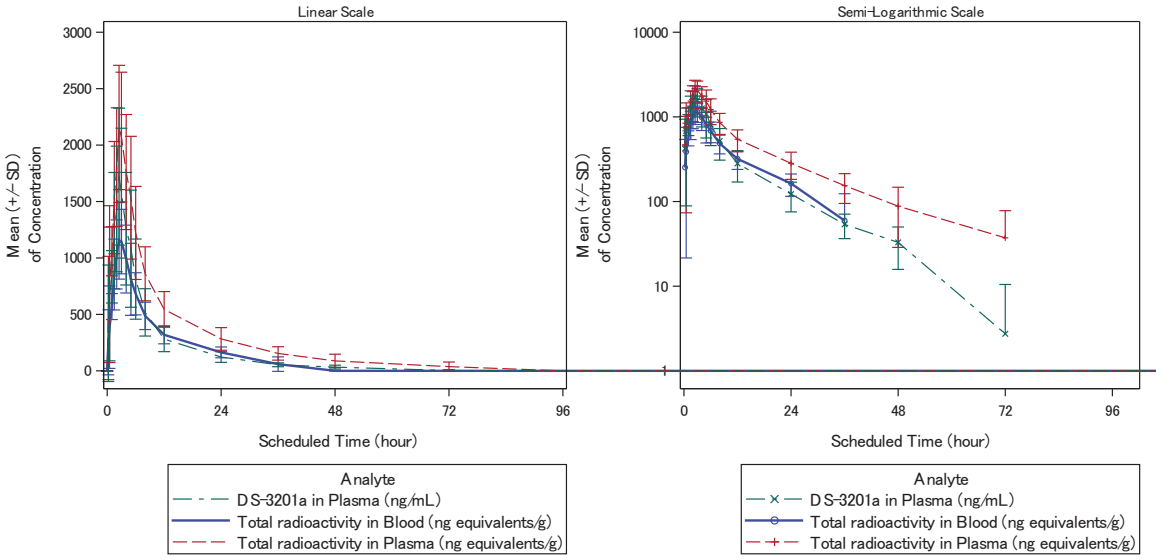
血漿中のバレメトスタット、並びに血漿及び全血中の総放射能の濃度推移を図 2.7.6.3-2 に示す。バレメトスタットの血漿中 PK パラメータ、及び総放射能の血漿及び全血中 PK パラメータを表 2.7.6.3-3 に示す。

^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩投与後、バレメトスタットは速やかに吸収され、Tmax の中央値（最小値～最大値）は 2.50（1.50～5.00）h であった。t1/2 の平均値は約 13 h であった。

血漿及び全血中の総放射能の Tmax はいずれもバレメトスタットの Tmax と類似しており、Tmax の中央値（最小値～最大値）は血漿中で 2.50（1.50～5.00）h、全血中で 2.75（2.00～5.00）h であった。血漿及び全血中の総放射能の t1/2 の平均値はそれぞれ約 17 h、約 12 h であった。

血漿中放射能に対する全血中放射能の AUCinf の比は約 54%であった。血漿中放射能は、バレメトスタットの血漿中濃度推移に類似して推移し、血漿中放射能に対するバレメトスタットの Cmax、AUClast、及び AUCinf の比の幾何平均値はそれぞれ 79.3%、56.5%、及び 54.6%であった。

図 2.7.6.3-2　血漿中バレメトスタット、並びに血漿及び全血中総放射能の濃度推移: U105 試験



Notes: Values of BLQ are set to 0 per PK guidance specifications and displayed as 0 in linear scale display; as results of 0 are not calculable in a semi-log scale, these data are not displayed in the semi-log figure at the associated time points.
DS-3201a: フリー体（バレメトスタット）
Source: 5.3.3.1-1 Figure 3

表 2.7.6.3-3　血漿中バレメトスタット、並びに血漿及び全血中総放射能の薬物動態パラメータ: U105 試験

	Plasma DS-3201a (N = 8)	Plasma Total Radioactivity (N = 8)	Whole Blood Total Radioactivity (N = 8)
Cmax (ng/mL or ng eq/g)[a]	1860 (29.3) *1944 (569)*	2345 (22.2) *2404 (534)*	1329 (21.7) *1361 (295)*
Tmax (h)[b]	2.50 (1.50, 5.00)	2.50 (1.50, 5.00)	2.75 (2.00, 5.00)
t1/2 (h)	12.5 (21.4) *12.7 (2.71)*	16.0 (40.1) *17.2 (6.90)*	11.4 (23.9) *11.8 (2.81)*
AUC24h (h·ng/mL or h·ng eq/g)[a]	11,419 (32.4) *12,017 (3888)*	18,280 (23.3) *18,730 (4363)*	10,361 (19.6) *10,540 (2068)*
AUClast (h·ng/mL or h·ng eq/g)[a]	12,874 (34.2) *13,617 (4657)*	22,805 (30.4) *23,800 (7241)*	11,127 (26.5) *11,485 (3045)*
AUCinf (h·ng/mL or h·ng eq/g)[a]	13,473 (33.2) *14,200 (4717)*	24,659 (30.9) *25,761 (7963)*	13,562 (24.4) *13,932 (3394)*
CL/F (L/h)	15.7 (39.6) *16.6 (6.58)*	N/A	N/A
Vz/F (L)	282 (36.5) *296 (108)*	N/A	N/A
Cmax Plasma DS-3201a / Total Radioactivity Ratio	0.793 (9.36) *0.796 (0.075)*	N/A	N/A
AUClast Plasma DS-3201a / Total Radioactivity Ratio	0.565 (18.9) *0.573 (0.108)*	N/A	N/A
AUCinf Plasma DS-3201a / Total Radioactivity Ratio	0.546 (17.7) *0.553 (0.098)*	N/A	N/A
Cmax Total [^{14}C] Radioactivity Blood/Plasma Ratio	N/A	N/A	0.567 (7.70) *0.568 (0.044)*
AUClast Total [^{14}C] Radioactivity Blood/Plasma Ratio	N/A	N/A	0.488 (9.49) *0.490 (0.046)*
AUCinf Total [^{14}C] Radioactivity Blood/Plasma Ratio	N/A	N/A	0.535 (11.3) *0.538 (0.061)*

幾何平均値（変動係数）、及び斜体で算術平均値（標準偏差）を記載した。
a: 血漿中バレメトスタットの AUC 及び Cmax はそれぞれ h·ng/mL 及び ng/mL として、総放射能の AUC 及び Cmax はそれぞれ h·ng eq/g 及び ng eq/g として表記した。
b: 中央値（最小値、最大値）
DS-3201a: フリー体（バレメトスタット）
Source: 5.3.3.1-1 Table 5

3.5.3　血漿中のバレメトスタット及び CALZ-1809a の薬物動態

^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩投与後のバレメトスタット及び代謝物 CALZ-1809a の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-3 に示す。バレメトスタット及び CALZ-1809a の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.3-4 に示す。

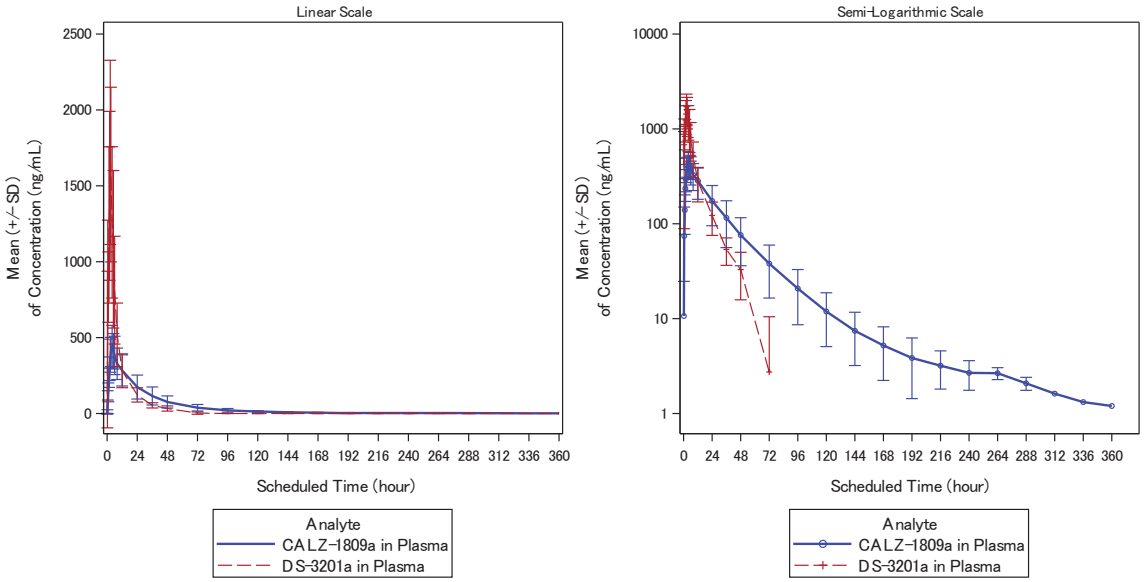
^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩投与後、CALZ-1809a が血漿中に速やかに出現した。CALZ-1809a の Tmax の中央値（最小値～最大値）は 4.00（2.00～5.00）h であり、バレメトスタットの Tmax のおよそ 1.5 h 後であった。CALZ-1809a の t1/2 の平均値は約 61 h であった。

ほぼすべての時点で血漿中のバレメトスタットと CALZ-1809a の合計モル濃度は血漿中総放射能の 80%を超えていた。したがって CALZ-1809a がバレメトスタットの主代謝物であり、また血漿中の総放射能の大部分がバレメトスタット及び CALZ-1809a に由来していた。

CALZ-1809a の血漿からの消失はバレメトスタットに比べて緩徐であり、退院時まで低濃

度の CALZ-1809a が検出された。バレメトスタットに対する CALZ-1809a の Cmax、AUClast、及び AUCinf の比の幾何平均値はそれぞれ 23.9%、85.6%、及び 83.0%であった。

図 2.7.6.3-3　バレメトスタット及び CALZ-1809a の血漿中濃度推移: U105 試験



Notes: Values of BLQ are set to 0 per PK guidance specifications and displayed as 0 in linear scale display; as results of 0 are not calculable in a semi-log scale, these data are not displayed in the semi-log figure at the associated time points.
DS-3201a: フリー体（バレメトスタット）
Source: 5.3.3.1-1 Figure 4

表 2.7.6.3-4　バレメトスタット及び CALZ-1809a の血漿中薬物動態パラメータ: U105 試験

	Plasma DS-3201a (N = 8)	Plasma CALZ-1809a (N = 8)
Cmax (ng/mL)	1860 (29.3) *1944 (569)*	459 (25.7) *471 (121)*
Tmax (h)[a]	2.50 (1.50, 5.00)	4.00 (2.00, 5.00)
t1/2 (h)	12.5 (21.4) *12.7 (2.71)*	58.1 (31.4) *61.2 (19.2)*
AUC24h (ng·h/mL)	11,419 (32.4) *12,017 (3888)*	6235 (31.7) *6521 (2065)*
AUClast (ng·h/mL)	12,874 (34.2) *13,617 (4657)*	11,377 (41.3) *12,404 (5119)*
AUCinf (ng·h/mL)	13,473 (33.2) *14,200 (4717)*	11,546 (41.2) *12,590 (5181)*
CL/F (L/h)	15.7 (39.6) *16.6 (6.58)*	N/A
Vz/F (L)	282 (36.5) *296 (108)*	N/A
Cmax Plasma CALZ-1809a/ DS-3201a Ratio[b]	N/A	0.239 (39.5) *0.257 (0.102)*
AUClast Plasma CALZ-1809a/ DS-3201a Ratio[b]	N/A	0.856 (31.7) *0.908 (0.288)*
AUCinf Plasma CALZ-1809a/ DS-3201a Ratio[b]	N/A	0.830 (30.8) *0.878 (0.271)*

幾何平均値（変動係数）、及び斜体で算術平均値（標準偏差）を記載した。
a: 中央値（最小値、最大値）
b: バレメトスタット及び CALZ-1809a の血漿中モル濃度を用いて算出した。
DS-3201a: フリー体（バレメトスタット）
Source: 5.3.3.1-1 Table 6

3.6　安全性の結果

3.6.1　有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-5 に示す。被験者のうち 50.0%（4/8）に有害事象（いずれも Grade 1）が認められ、いずれも回復した。2 名以上に認められた有害事象は下痢のみであり、そのうちの 1 名で発現した下痢は治験薬との因果関係が否定されなかった。他の有害事象では治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-5　有害事象の発現状況: U105 試験

SOC	PT	Overall (N = 8) n (%)
何らかの有害事象が発現した被験者		4 (50.0)
胃腸障害		3 (37.5)
	下痢	2 (25.0)
	直腸出血	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (12.5)
	血管穿刺部位出血	1 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症		1 (12.5)
	皮膚裂傷	1 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害		1 (12.5)
	四肢痛	1 (12.5)

MedDRA/J version 22.0
Source: 5.3.3.1-1 Table 8

3.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

3.6.3　臨床検査値の評価

臨床的に重要な変動は認められなかった。

3.6.4　バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。また、心電図に臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

3.7　結論

- ^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩投与後、バレメトスタットと総放射能は速やかに吸収され血中に検出された。主消失経路は糞中への排泄であった。
- 投与した ^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩の総放射能は投与 360 時間後までに約 95%が回収され、糞中には 79.8%、尿中には 15.6%が排泄された。
- 総放射能は主に血漿中に存在し、赤血球への分配はわずかであった。
- バレメトスタットは速やかに CALZ-1809a へと代謝された。代謝物 CALZ-1809a は長い消失半減期を有し、投与 360 時間後の血漿中でも検出可能であった。
- 血漿中総放射能に対する血漿中バレメトスタットと CALZ-1809a の合計モル濃度から、血漿中の総放射能は大部分がバレメトスタット及び CALZ-1809a に由来した。また、CALZ-1809a はバレメトスタットの主代謝物であった。
- ^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（フリー体［バレメトスタット］として約 200 mg に相当）を健康男性被験者に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。

4. DS3201-A-J101 試験—A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas—

……5.3.3.2-1

4.1 試験方法

表 2.7.6.4-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（1/8）

試験の目的	主目的 • 非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma: NHL）患者（成人 T 細胞白血病リンパ腫［adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL］及び末梢性 T 細胞リンパ腫［peripheral T-cell lymphoma: PTCL］を含む）でのバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）単剤の反復投与時の安全性及び薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価し、次相以降の推奨用量を検討する。 • 薬物間相互作用（drug-drug interaction: DDI）コホートのみ: NHL 患者（B 細胞及び T 細胞のサブタイプを含む）に本薬と併用投与したときのミダゾラム（チトクロム P450 3A［cytochrome P450 3A: CYP3A］の指標基質）及びジゴキシン（P 糖蛋白［P-glycoprotein: P-gp］基質）の単回投与の PK に対する本薬の反復投与の潜在的影響を評価する。 副次目的 • 最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）を検討する。 • DDI コホートのみ: NHL 患者を対象として、本薬の単剤投与時又はミダゾラムもしくはジゴキシンの単回投与との併用時の本薬の安全性及び忍容性を評価する。 • 本薬の抗腫瘍効果を評価する。 探索的目的 • 本薬の効果及び機序に関連するバイオマーカーを検討する探索的研究を行う。 • 全生存期間（overall survival: OS）を評価する。 • 無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、他 13 名 [redacted]、他 13 施設（日本: 9 施設、米国: 5 施設）
試験実施期間	2016 年 3 月 31 日（最初の被験者の同意取得日）～2020 年 11 月 2 日（データカットオフ日）
選択基準・除外基準	選択基準 1) 世界保健機関分類（2016 年）で定義される以下のいずれかのサブタイプの原発性の NHL と血液細胞学的又は病理学的に診断された患者 • ATL コホート（選択基準 13) ～15) 参照） • PTCL コホート（以下に挙げる組織型のいずれか）: • 節外性ナチュラルキラー（natural killer: NK）／T 細胞リンパ腫・鼻型 • 腸症関連 T 細胞リンパ腫 • 単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫 • 肝脾 T 細胞リンパ腫 • 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫 • 原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫 • 原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫 • 末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型 • 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 • 濾胞 T 細胞リンパ腫 • 濾胞ヘルパーT 細胞形質を伴う節性末梢性 T 細胞リンパ腫 • 未分化大細胞リンパ腫・未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase: ALK）陽性型

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（2/8）

選択基準・除外基準（続き）	• 未分化大細胞リンパ腫・ALK 陰性型 • 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 • 乳房インプラント関連未分化大細胞リンパ腫 • DDI コホート（選択基準 16) ～18) 参照） 2) 標準的治療法がない、又は標準的治療法に不応もしくは不耐となった患者 3) 米国の場合、同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者。日本の場合、同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 4) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）performance status（PS）が 0 か 1 の患者 5) 少なくとも 1 つの評価可能な病変部位（皮膚病変等も含める）を有する患者（注: この基準は、DDI コホートに登録する患者には適用しない） 6) スクリーニング検査時に、以下の臨床検査値に基づく臓器機能を有する患者 • ALT 及び AST が 3.0 × 基準値上限（upper limit of normal: ULN）以下 • 総ビリルビンが 1.5 × ULN 以下 • 好中球数が 1.0×10^9/L 以上 • 血小板数が 75×10^9/L 以上 • 血清クレアチニンが 1.5 × ULN 以下、又はクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上（modified Cockcroft-Gault 式で測定） 7) 生殖能力／妊娠の可能性があり、性的パートナーが男性である女性患者又は男性患者の女性パートナーは、試験期間中、試験終了時、及び治験薬最終投与から 3 ヵ月間が経過するまで効果の高い避妊法を用いるか、性交を避けることに同意した患者 男性の場合、登録時、試験期間中、及び治験薬最終投与から 3 ヵ月間にわたり、避妊手術を受けているか、効果の高い避妊法のうちいずれか 1 つを用いる意思がある患者。 8) 文書によって試験参加の同意が得られた患者 9) 規定の来院、治験薬投与計画、臨床検査、その他の手順、試験の制限事項を遵守する意思及び能力がある患者 10) 3 ヵ月を超える生存が期待される患者 11) 脱毛症を除く、前治療の急性毒性が以下のとおり回復している患者。なお、毒性は米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Version 4.0 により判定した。 • 末梢性ニューロパチー: Grade 2 以下 • 疲労: Grade 2 以下 • その他すべて: Grade 1 以下 12) 腫瘍生検の検体採取（注: この基準は、DDI コホートに登録する患者には適用しない） • ベースラインの保存腫瘍組織検体又は新たな腫瘍生検: 広範なゲノム解析及び／又はプロテオーム解析のため生検を受けるか又は保存腫瘍組織検体を提供する意思があり、パラフィン包埋切片など、既存の診断用の腫瘍検体あるいは切除済みの腫瘍検体を利用できることが確認されていること。 • 治験薬投与中の腫瘍生検: 米国のみ：Cycle 1 の投与が完了した後（Cycle 2 Day 1［+7 日］）に生検を受ける意思があること。生検が実施不可能又は合併症のリスクが許容できないと治験責任医師が判断した場合、治験責任医師と治験依頼者又は代理者が協議の上で生検を延期するか、実施しないこととすることができる。 日本のみ：原則として、Cycle 1 の投与が完了した後（Cycle 2 Day 1［+7 日］）に生検を実施できること。生検が実施不可能又は合併症のリスクが許容できないと治験責任医師が判断した場合、治験責任医師と治験依頼者又は代理者が協議の上で生検を延期するか、実施しないこととすることができる。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（3/8）

選択基準・除外基準（続き）	• 投与終了時の任意の新たな腫瘍生検: 治験薬に対する耐性獲得のメカニズムの探索に用いる生検を受ける意思があること。治験薬最終投与から 30 日以内（望ましくは後治療を開始する前）に任意の腫瘍生検を再度実施することがある。 ATL 患者の場合: 13) 抗ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1）抗体が陽性である患者 14) ATL のサブタイプにて、急性型、リンパ腫型、又は予後不良因子を有する慢性型の患者 15) 1 種類以上の薬物療法*で前治療を受け、同意取得時点で再発（部分寛解［partial remission: PR］後の再発［relapsed disease: RD］も含む）又は治療抵抗性と診断されている患者 *インターフェロン α 及びジドブジン併用療法、CC chemokine receptor 4 抗体製剤、殺細胞性抗がん剤等 DDI コホートのみ: 16) 選択基準 1) の PTCL コホートで規定した PTCL の組織型に該当する T 細胞リンパ腫患者 17) 選択基準 13) 〜15) に該当する ATL 患者 18) 以下に挙げる B 細胞リンパ腫のいずれかの組織型の患者 • 脾辺縁帯リンパ腫 • 脾 B 細胞リンパ腫／白血病・分類不能型（脾びまん性赤脾髄小型 B 細胞リンパ腫、有毛細胞白血病・バリアント型を含む） • リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症を含む） • 粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 • 節性辺縁帯リンパ腫（小児節性辺縁帯リンパ腫を除く） • 濾胞性リンパ腫（in situ 濾胞性腫瘍及び十二指腸型濾胞性リンパ腫を除く） • 網赤血球幼若指数（immature reticulocyte fraction: IRF）4 再構成を伴う大細胞型 B 細胞リンパ腫 • マントル細胞リンパ腫（in situ マントル細胞悪性腫瘍を除く） • びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL）・非特定型（胚中心 B 細胞型及び活性化 B 細胞型を含む） • T 細胞／組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫 • 原発性皮膚 DLBCL・下肢型 • Epstein-Barr ウイルス 1 陽性 DLBCL・非特定型 • 慢性炎症関連 DLBCL • 原発性縦隔（胸腺）大細胞型 B 細胞リンパ腫 • ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫 • 形質芽球性リンパ腫 • ヒトヘルペスウイルス 8 陽性 DLBCL・非特異型 • バーキットリンパ腫 • 11q 異常を伴うバーキット様リンパ腫 • MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫 • 高悪性度 B 細胞リンパ腫・非特異型 • DLBCL と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う B 細胞リンパ腫・分類不能型 除外基準 1) 選択基準に示していない T 細胞リンパ系悪性腫瘍（例: 選択基準に示す組織型以外の皮膚 T 細胞リンパ腫）又は T 細胞白血病（前駆 T 細胞性リンパ芽球性白血病、T 細胞前リンパ球性白血病、T 細胞性急性リンパ芽球性白血病、T 細胞大顆粒リンパ球性白血病）と診断された患者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（4/8）

選択基準・除外基準（続き）	2) 中枢神経浸潤の既往症又は合併症を有する患者 3) 以下のいずれかの既往症（登録前 6 ヵ月以内）又は合併症を有する患者 • コントロール不良の糖尿病（標準治療を行ってもヘモグロビン A1c が 1 年以上継続的に 8.0%を超えていることと定義する） • 慢性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会［New York Heart Association: NYHA］心機能分類のクラス III 以上） • 不安定狭心症、血管形成術、ステント・グラフト留置術、又は心筋梗塞 • 初発又は症候性で治療を要する不整脈（ただし無症候性のコントロール可能な心房細動は除く）又は無症候性の持続性心室性頻拍 • その他、治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された疾患 4) Grade 3 又は 4 の末梢性ニューロパチーを有する患者 5) 登録前に QT／補正された QT 間隔（corrected QT: QTc）の延長がある患者（例: Fridericia 式により補正された QT 間隔［QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF］>450 ms が繰り返し認められる患者） 6) 抗菌剤・抗ウイルス剤・抗真菌剤の静脈内投与が必要なコントロール不良の感染症を有する患者 7) 登録前 90 日以内に実施した検査の結果、B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、又はヒト免疫不全ウイルス抗体が陽性の患者 8) 登録前 90 日以内に実施した検査の結果、HBs 抗原が陰性であっても、B 型肝炎コア（hepatitis B core: HBc）抗体又は HBs 抗体が陽性で、B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）-デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid: DNA）量が 2.1 log copies/mL 以上の患者（HBs 抗原が陰性で、HBc 抗体又は HBs 抗体が陽性であっても、HBV-DNA 量が 2.1 log copies/mL 未満の患者は組み入れ可能とする） 9) 本試験参加に不適切と判断される既往歴又は合併症、本試験参加によってリスクが高まると考えられる重篤な疾患又は精神疾患を有する患者 10) 治験薬初回投与（Cycle 1 Day 1）前 90 日以内に造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）歴のある患者（免疫抑制剤投与が終了している場合を除く） 11) 治験薬投与開始前 12 週間（84 日）以内に自家 HSCT を実施している患者 12) 治験薬投与開始前 3 週間（21 日）又は半減期の 5 倍（分かる場合）以内のいずれか短い方の期間に他の治験薬（日本及び米国で未承認の薬剤）、NHL に対する化学療法、免疫調節剤、モノクローナル抗体療法などの抗がん治療を実施している患者。ただし、治験薬投与開始の少なくとも 2 週間（14 日）前までに、それらの治療を終了していることとする。また、直前の治療に生物学的製剤が含まれている場合、被験者の適格性について、登録前にメディカルモニター又は代理者に相談する。 13) 治験薬投与開始前 4 週間以内に根治的放射線治療あるいは大手術を受けているか、治験薬投与開始前 2 週間以内に緩和的放射線治療を受けている患者 14) NHL 以外の悪性腫瘍（以下の悪性腫瘍を除く）の既往歴又は合併症を有する患者（ただし、無病生存期間が 5 年以上の場合、組み入れ可能とする）: • 皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌 • 子宮頸部上皮内癌 • 膀胱上皮内癌 • 前立腺癌の偶発性組織学的所見（原発腫瘍・所属リンパ節・遠隔転移病期分類 T1a 又は T1b） • 切除済みの甲状腺癌 15) CYP3A の中程度以上の阻害剤又は誘導剤を服用している患者 DDI コホートのみ: 弱い CYP3A 阻害剤／誘導剤を含む CYP3A 阻害剤／誘導剤、P-gp 阻害剤、ミダゾラム、ジゴキシンを治験薬投与の 14 日以上前に中止していない患者は不適格とする。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（5/8）

選択基準・除外基準（続き）	16) ATL 又は PTCL の用量拡大パートのみ、別の原発性腫瘍（NHL 以外）に対して全身療法を受けている患者 • 複数の種類の NHL を有する患者については、治験責任医師又は治験分担医師との協議の上、組み入れを認める。 • 他の悪性腫瘍の再発リスクを抑制するための術後補助療法又は維持療法（試験前に受けていたリンパ腫の治療以外）は、治験責任医師又は治験分担医師、及び治験依頼者のメディカルモニターとの協議の上、組み入れを認める。 17) 治験薬初回投与（Cycle 1 Day 1）前 21 日以内に実施した妊娠検査によって妊娠していることが判明した女性又は授乳中（一時的に授乳を中断する場合も含む）の女性 18) 以前に enhancer of zeste homolog（EZH）阻害剤の治療を受けた患者 19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者 20) 病勢コントロールのためステロイド剤を使用している患者（短期間の全身投与又はがん以外の適応症を除く）。当該患者は、治験薬初回投与（Cycle 1 Day 1）の 6 日前までにステロイド剤を中止しなければならない。病勢コントロールのためのプレドニゾロン換算量 20 mg／日以下の安定した継続的なステロイド剤の使用（30 日以上）は認める。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、3 パート（用量漸増、用量拡大、及び DDI） • 用量漸増パートは、複数の用量コホートからなり、初回コホートの開始用量は 150 mg／日とした。次のコホートの用量は、原則として、各コホート 3 名（評価可能な被験者）の用量制限毒性（dose-limiting toxicity: DLT）評価期間（1 サイクル 28 日間）が完了した後に、modified continual reassessment method（mCRM）から推奨される用量、本薬の毒性プロファイルの臨床的評価及び PK／薬力学の情報をもとに決定した。MTD は、DLT データを使用したベイズ流ロジスティック回帰モデルの結果に加え、その他の安全性データ及び PK データに基づき決定することとした。本パートでのデータに基づき、用量拡大パートの推奨用量を 200 mg と決定した。 • 用量拡大パートは、複数のコホートからなり、特定のタイプの NHL 患者（ATL 及び PTCL のサブタイプを含む）を対象として、用量拡大パートの推奨用量である 200 mg をさらに評価した。 • DDI コホートは、NHL 患者を最大で約 14 名登録した。1 シークエンスコホートであり、NHL 患者に併用投与したときのミダゾラム及びジゴキシンの PK に対する本薬の影響を評価した。本薬投与開始 4 日前及び投与開始 15 日目にミダゾラム及びジゴキシンを単回経口投与し、本薬は Cycle 1 の期間を通して投与した。
目標被験者数	最大で約 100 名 用量漸増パート: 最大約 27 名 用量拡大パート: • ATL コホート: 約 10 名 • PTCL コホート: 約 50 名（日本: 約 13 名、米国: 約 37 名） DDI コホート: 約 14 名
治験薬	バレメトスタットカプセル 25 mg（ロット番号 CN15305S03、CN16214S01、及び CN16348S01） バレメトスタットカプセル 100 mg（ロット番号 CN15305S02、CN16214S02、及び CN16348S02） バレメトスタット錠 25 mg（ロット番号 18E01） バレメトスタット錠 100 mg（ロット番号 18E02）

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（6/8）

用法・用量[a] 投与期間	本薬は 1 日 1 回、空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に経口投与し、投与は 12 時間以上間隔を空けた。28 日間を 1 サイクルとし、事前に定義した投与中止基準に該当するまで本薬の投与を継続した。 用量漸増パート: 初回コホートの本薬開始用量を 150 mg／日とした。実際には 150、200、250、及び 300 mg／日を投与した。 用量拡大パート: 用量拡大パートの推奨用量として本薬 200 mg／日を投与した。 DDI コホート: 本薬 200 mg／日が投与された。また、ミダゾラム 2 mg 及びジゴキシン 0.25 mg を本薬投与開始 4 日前及び投与開始 15 日目に単回経口投与した。
評価項目	主要評価項目 安全性: • 有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン、及び心電図異常の種類、頻度、重症度、発現時期、治験薬との因果関係、並びに有害事象又は重篤な有害事象のための治験薬投与中止を基に評価する総合的な安全性プロファイル • 各用量レベルの DLT の発現割合 • 体重及び ECOG PS の変化 • ヒスタミン値の上昇 薬物動態: 用量漸増パート及び用量拡大パートの ATL コホート及び PTCL コホート • バレメトスタットの血漿中濃度及び PK パラメータ • Cycle 1 Day 1: Cmax、Tmax、AUClast、AUCtau、AUCinf*、Kel*、t1/2*、CL/F*、Vz/F* • Cycle 1 Day 15: Cmax、Ctrough、Cavg、Tmax、AUCtau、Kel*、t1/2*、CLss/F、Vz/F* • バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの血漿中濃度から算出したタンパク結合率（Cycle 1 Day 1 の Cmax 時及び Cycle 1 Day 2 の投与前） • 該当する場合*、バレメトスタットの尿中排泄率 *: 可能な場合のみ算出 DDI コホートのみで評価する PK パラメータ • バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの血漿中濃度、並びに PK パラメータ • Cycle 1 Day 1: Cmax、Tmax、AUClast、AUCtau、AUCinf*、Kel*、t1/2*、CL/F*、Vz/F* • Cycle 1 Day 15: Cmax、Ctrough、Cavg、Tmax、AUCtau、Kel*、t1/2*、CLss/F、Vz/F* • タンパク結合率 *: 可能な場合のみ算出 • ミダゾラム及びジゴキシンの血漿中濃度及び PK パラメータ • 本薬投与開始前 4 日及び Cycle 1 Day 15: Cmax、Tmax、AUClast、AUCinf*、Kel*、t1/2*、CL/F*、Vz/F* *: 可能な場合のみ算出 その他: • NHL（ATL 及び PTCL を含む）患者を対象とした本薬の次相以降の推奨用量の決定

a: 本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（7/8）

評価項目（続き）	副次評価項目 安全性: • 本試験で検討した用量範囲内での本薬の MTD • DDI コホートのみ: 有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン、及び心電図異常の種類、頻度、重症度、発現時期、及び治験薬との因果関係、本薬の単剤投与時及びミダゾラム又はジゴキシン単回投与との併用時の本薬による有害事象又は重篤な有害事象のための治験薬投与中止 有効性: • 「国際ワーキンググループ（International Working Group: IWG）の悪性リンパ腫効果判定規準」（2007 年改訂版）、又は一部改変した ATL 効果判定基準（2009 年）に基づく本薬の抗腫瘍効果 探索的評価項目 薬力学及びバイオマーカー（DDI コホートを除く）: • 血液及び皮膚生検組織のヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（histone H3 lysine 27: H3K27）のトリメチル化（日本のみ） • 血液パネル検査及び T 細胞機能検査による免疫細胞の表現型及び免疫細胞の機能評価 • 本薬の治療効果及び効果の欠如を予測するための腫瘍組織中での疾患特異的なバイオマーカーの評価 有効性: • OS: 本薬の初回投与日から死亡日までの期間 • PFS: 本薬の初回投与日から、治験責任医師の判定により「IWG の悪性リンパ腫効果判定規準」（2007 年改訂版）を用いて進行と原資料に最初に記載された日又は死因を問わず死亡した日のいずれか早い日までの期間。ATL の進行の判定には一部改変した ATL 効果判定基準（2009 年）を用いた。
評価スケジュール	5.3.3.2-1 6.5 項参照。
主な統計解析手法	本中間報告では、DDI コホートの解析は実施しなかった。DDI コホートの解析は、次回の報告時のデータ固定前に定義し、用量漸増及び用量拡大パートとは別に実施することとした。 有効性: 解析対象は、有効性解析対象集団とした。有効性の主解析は、後治療の HSCT 開始までに得られたデータに基づいて実施した（OS を除く）。最良効果の各判定の頻度と割合、奏効率、及び病勢コントロール率、並びに各割合の 95%信頼区間（confidence interval: CI）を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。Waterfall プロットを用いて、各被験者の主な腫瘍病変の二方向積和のベースラインからの最良の変化率を提示し、抗腫瘍効果を示した。奏効までの期間について、PR 以上が認められた被験者を対象に、要約統計量を算出した。奏効期間、PFS、及び OS について、Kaplan-Meier 曲線を作成し、生存期間の中央値とその 95% CI を算出した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（8/8）

主な統計解析手法（続き）	薬物動態: 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの各時点の血漿中濃度の要約統計量を用量漸増パートの用量別、並びに用量拡大パートの ATL 及び PTCL コホート別に算出した。バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの PK パラメータの要約統計量を用量漸増パートの用量別、並びに用量拡大パートの ATL 及び PTCL コホート別に算出した。また、用量漸増及び用量拡大パートの 200 mg を併合した PK パラメータの要約も示した。バレメトスタットの蛋白結合に関するパラメータ（非結合型分率［unbound fraction: fu］及び fu,avg［Cycle 1 Day 1 の Cmax 時及び Cycle 1 Day 2 の投与前の fu の平均値］）の要約統計量を各コホート別に算出した。バレメトスタットの累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率の要約統計量を算出した。血漿中バレメトスタット濃度-QTc 解析も実施した。 安全性: 解析対象は、安全性解析対象集団とした。有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）Ver. 23.1 で読み替えた。有害事象及び臨床検査値の重症度分類には NCI CTCAE Ver. 4.0 を用いた。注目すべき有害事象は、Hy's law が疑われるアミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上で、同時に血中ビリルビンが ULN の 2 倍以上に上昇）とした。

4.1.1　被験者数の設定根拠

本薬の投与量の増量は、各コホートに少なくとも 3 名の DLT 評価対象者を組み入れ、過量投与制御を伴う用量漸増原則に基づく mCRM 法に従うこととした。次相以降の推奨用量を精度よく推定するための必要最小限の被験者数として評価可能な被験者 18 名を設定した。最大被験者数は、DLT 発現状況や各コホートの被験者の組み入れ状況等によって変更し得るため、評価可能な被験者を約 100 名と設定した。

用量拡大パートには、用量漸増パートのデータに基づいて提案された次相以降の推奨用量で追加の被験者を登録することとした。

PTCL コホートでは、用量漸増パートに組み入れられた PTCL 被験者に加え、評価可能な PTCL 被験者を最大で約 50 名、用量拡大パートに組み入れることとした。PTCL 被験者 50 名という被験者数は、安全性及び忍容性、予備的な臨床的抗腫瘍効果を評価し、統計学的に奏効率を推定するために十分であると考えられた。

ATL コホートでは、用量拡大パートに評価可能な ATL 被験者を約 10 名組み入れることとし、これには用量漸増パートに組み入れられた ATL 被験者を含めた。ATL が極めてまれなタイプのリンパ腫であることを考慮すると、ATL 被験者 12 名という被験者数により、予備的な安全性及び忍容性、予備的な臨床的抗腫瘍効果を評価できるだけの妥当なデータが得られると考えられた。

DDI コホートでは、評価可能な被験者を最大で約 14 名組み入れることとした。本コホートの被験者数は統計学的考察ではなく、実施可能性に関する考察に基づいて決定した。

4.1.2　用法・用量の設定根拠

用量漸増パートは、複数の用量コホートからなり、本薬の初回コホートの開始用量は

150 mg／日とした。4 週間反復投与毒性試験で、ラットの 10%に重篤な毒性が発現する用量は 200 mg/kg／日、イヌで重篤な毒性が発現しない最大投与量（highest non-severely toxic dose: HNSTD）は 30 mg/kg／日と判断された。この結果から、本試験での初回投与量はイヌ HNSTD に基づき設定した。ヒト等価用量を算出すると 16.7 mg/kg となり、6 倍の安全係数を設定することで、150 mg／日（体重 60 kg と設定）を、本薬の初回投与量と設定した。これは、薬理作用を確認した非臨床試験から推定される薬効用量を考慮しても妥当な投与量と考えた。

本薬の投与量の増量は、各コホートに少なくとも 3 名の DLT 評価対象者を組み入れ、過量投与制御を伴う用量漸増原則に基づく mCRM 法に従うこととした。

用量拡大パートの推奨用量及び DDI コホートでの用量は、用量漸増パートのデータに基づき決定することとした。

4.2　被験者の内訳

本報告はデータカットオフ時点で得られたデータに基づいた。DDI コホートの結果は、データカットオフ時点で本コホートに組み入れられた被験者がいなかったことから、提示しない。

計 78 名が登録され、治験薬を投与された。このうち 57 名（73.1%）が治験薬の投与を中止した。最も多かった中止理由は、病勢進行（27 名）であり、次いで臨床的増悪（14 名）、被験者による中止（6 名）であった。21 名（26.9%）がデータカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた。データカットオフ時点までに、計 2 名（200 mg 投与）が疾患進行のため死亡した（1 名の死亡理由は「その他」に分類された）。このうち 1 名は最終投与 22 日後に疾患進行のため死亡し、治験治療中の死亡（治験薬投与開始後から最終投与日後 35 日までに認められた死亡と定義）と判断された。ただし、本被験者は同意取得に関する医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice: GCP）違反のため、すべての解析対象集団から除外された。なお、長期生存追跡調査は、治験実施計画書 Version 5.0 の改訂後に開始された。

4.3　解析対象

登録された 78 名のうち、77 名が安全性解析対象集団、有効性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。1 名（200 mg 投与、用量拡大パート）が GCP 違反のため、これらの集団からは除外された。MTD 解析対象集団には 25 名が含まれ、53 名（すべて 200 mg 投与）は用量漸増パートに組み入れられた被験者ではなかったことから、除外された。バイオマーカー解析対象集団には 45 名が含まれ、33 名（すべて 200 mg 投与）はバイオマーカーのデータがなかったことから除外された（うち 1 名の除外理由は、バイオマーカーのデータがないこと及び GCP 違反）。

4.4　被験者背景

安全性解析対象集団では、同意取得時の年齢の中央値（範囲）は 68.0（37～88）歳であった。男性は 58.4%（45/77 名）、女性は 41.6%（32/77 名）であった。200 mg 以外の用量ではすべての被験者がアジア人で、日本で組み入れられた。200 mg 投与の 61 名の内訳は、アジア人が 33 名、白人が 22 名、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6 名であり、組み入れ国別では米国が 31 名、日本が 30 名であった。

Cycle 1 Day 1 投与開始時の ECOG PS は、1 名（ECOG PS は 4）を除くすべての被験者で 0 又は 1 であった。ECOG PS が 4 の被験者は、スクリーニング時には 0 であり本試験の組み入れ基準に適格であったが、Cycle 1 Day 1 に 4 に悪化した。ATL 以外のリンパ腫タイプを有する被験者（63 名）の NHL ステージは、19 名（30.2%）が IVA、15 名（23.8%）が IIIA であった。T 細胞リンパ腫が 58 名（75.3%）、B 細胞リンパ腫が 19 名（24.7%）であった。T 細胞リンパ腫を有する被験者 58 名のうち、PTCL は 44 名、ATL は 14 名であった。ATL を有する 14 名のうち、4 名に皮膚病変が認められた。

全 77 名がリンパ腫に対する前治療を受けていた。本試験への登録時に有した原疾患の初回組織学的診断日以降に受けた治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（0～8）であり、23 名（29.9%）が 4 レジメン以上の治療を受けていた。11 名（14.3%）が過去に HSCT を受けており、内訳は自家移植が 8 名、同種移植が 3 名であった。

α1-酸性糖蛋白値の中央値（範囲）は、106（52～249）mg/dL であった。ただし、本測定は治験実施計画書 Version 3.0 の改訂後に追加されたことから、200 mg 投与の 34 名のみがデータを有していた。ベースラインの推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate: eGFR）は、60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満が 46 名（59.7%）、30 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満が 24 名（31.2%）であった。ベースラインのクレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）は、30 以上 60 mL/min 未満が 24 名（31.2%）、60 以上 90 mL/min 未満が 27 名（35.1%）、90 mL/min 以上が 26 名（33.8%）であった。eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満又は CLcr が 30 mL/min 未満の被験者はいなかった。

治験薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は、初回組織学的診断から 725.0（71～7898）日、最後の NHL 治療から 255.5（21～3605）日、RD 又は病勢進行（progressive disease: PD）から 29.0（8～624）日であった。

4.5　有効性の結果

最良総合効果、奏効率、及び病勢コントロール率を表 2.7.6.4-2 に示す。

150 mg 投与（7 名）での最良総合効果は、完全寛解（ATL の場合）又は完全奏効（ATL 以外の場合）（complete response/complete remission: CR）／不確定完全寛解（uncertified complete remission: CRu）が 1 名（14.3%）、PR が 3 名（42.9%）、病勢安定（stable disease: SD）が 2 名（28.6%）であった。250 mg 投与（7 名）での最良総合効果は、CR/CRu 及び PR が各 2 名（28.6%）、SD が 3 名（42.9%）であった。300 mg 投与（2 名）での最良総合効果は、PR が 1 名（50.0%）であった。

200 mg 投与（61 名）での最良総合効果は、CR/CRu が 15 名（24.6%）、PR が 17 名（27.9%）、SD が 10 名（16.4%）であった。奏効率（95% CI）は 52.5（39.3～65.4）%、病勢コントロール率（95% CI）は 68.9（55.7～80.1）%であった。

表 2.7.6.4-2　最良総合効果、奏効率、及び病勢コントロール率（有効性解析対象集団）：J101 試験

Parameter Statistic/Category	150 mg/day (N = 7)	200 mg/day (N = 61)	250 mg/day (N = 7)	300 mg/day (N = 2)	Total (N = 77)
Best overall response (n, %)					
CR	1 (14.3)	15 (24.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	18 (23.4)
PR	3 (42.9)	17 (27.9)	2 (28.6)	1 (50.0)	23 (29.9)
SD	2 (28.6)	10 (16.4)	3 (42.9)	0 (0.0)	15 (19.5)
PD	1 (14.3)	11 (18.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	13 (16.9)
NE	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
ND	0 (0.0)	7 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.1)
ORR (CR + PR) (n, %) [a]	4 (57.1)	32 (52.5)	4 (57.1)	1 (50.0)	41 (53.2)
95% CI [b]	(18.4, 90.1)	(39.3, 65.4)	(18.4, 90.1)	(1.3, 98.7)	(41.5, 64.7)
DCR (CR + PR + SD) (n, %) [c]	6 (85.7)	42 (68.9)	7 (100.0)	1 (50.0)	56 (72.7)
95% CI [b]	(42.1, 99.6)	(55.7, 80.1)	(59.0, 100.0)	(1.3, 98.7)	(61.4, 82.3)

ATL: adult T-cell leukemia-lymphoma, CI: confidence interval, CR: complete remission, DCR: disease control rate, ND: Not done, NE: Not evaluable, ORR: overall response rate, PD: progressive disease, PR: partial remission, SD: stable disease
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
CR was including uncertified CR (CRu) for ATL.
a: Responders for overall response were defined as subjects whose best response was assessed as CR or PR (including uncertified CR [CRu] for ATL).
b: 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method.
c: DCR was calculated as the proportion of subjects demonstrating CR, PR, or SD (including uncertified CR [CRu] for ATL).
DCO: 02 Nov 2020
Source: 5.3.3.2-1 Table 8.1

ベースラインで測定可能病変を有し、投与後に 1 時点以上で適正に評価された被験者 64 名（全コホートの合計）のうち、54 名で標的病変の二方向積和がベースラインから減少し、多くの被験者で最大減少量が 50%を超えていた（5.3.3.2-1 Figure 8.1）。

200 mg 投与での細胞タイプ別の奏効率を表 2.7.6.4-3 に示す。細胞タイプ別では、200 mg 以外の用量を投与された被験者数は少なかったことから、200 mg 投与の結果を記載する。

T 細胞リンパ腫の被験者（54 名）での最良総合効果は、CR/CRu が 15 名（27.8%）、PR が 14 名（25.9%）、SD が 7 名（13.0%）であった。奏効率（95% CI）は 53.7（39.6～67.4）%、病勢コントロール率（95% CI）は 66.7（52.5～78.9）%であった。

B 細胞リンパ腫の被験者（7 名）での最良総合効果は、PR 及び SD が各 3 名（42.9%）であった。奏効率（95% CI）は 42.9（9.9～81.6）%、病勢コントロール率（95% CI）は 85.7（42.1～99.6）%であった。

表 2.7.6.4-3　200 mg 投与での細胞タイプ別の奏効率（有効性解析対象集団）：J101 試験

Parameter Statistic/Category	T-cell Lymphoma (N = 54)	B-cell Lymphoma (N = 7)
ORR (CR + PR) (n, %) [a]	29 (53.7)	3 (42.9)
95% CI [b]	(39.6, 67.4)	(9.9, 81.6)

ATL: adult T-cell leukemia-lymphoma, CI: confidence interval, CR: complete remission, ORR: overall response rate, PR: partial remission
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
CR was including uncertified CR (CRu) for ATL.
a: Responders for overall response were defined as subjects whose best response was assessed as CR or PR (including uncertified CR [CRu] for ATL).
b: 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method.
DCO: 02 Nov 2020
Source: 5.3.3.2-1 Table 8.2

200 mg 投与での T 細胞リンパ腫のサブタイプ別の奏効率を表 2.7.6.4-4 に示す。B 細胞リンパ腫のサブタイプ及び 200 mg 投与以外の用量での T 細胞リンパ腫のサブタイプは、被験者数が少なかったことから、200 mg 投与での T 細胞リンパ腫のサブタイプ別の結果を記載する。

ATL の被験者（12 名）での最良総合効果は、CR/CRu が 4 名（33.3%）、PR が 3 名（25.0%）、SD が 2 名（16.7%）であった。奏効率（95% CI）は 58.3（27.7～84.8）%、病勢コントロール率（95% CI）は 75.0（42.8～94.5）%であった。

PTCL の被験者（42 名）での最良総合効果は、CR 及び PR が各 11 名（26.2%）、SD が 5 名（11.9%）であった。奏効率（95% CI）は 52.4（36.4～68.0）%、病勢コントロール率（95% CI）は 64.3（48.0～78.4）%であった。

表 2.7.6.4-4　200 mg 投与での T 細胞リンパ腫のサブタイプ別の奏効率（有効性解析対象集団）：J101 試験

Parameter Statistic/Category	ATL (N = 12)	PTCL (N = 42)
ORR (CR + PR) (n, %)[a]	7 (58.3)	22 (52.4)
95% CI[b]	(27.7, 84.8)	(36.4, 68.0)

ATL: adult T-cell leukemia-lymphoma, CI: confidence interval, CR: complete remission, ORR: overall response rate, PR: partial remission, PTCL: peripheral T-cell lymphoma
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
CR was including uncertified CR (CRu) for ATL.
a: Responders for overall response were defined as subjects whose best response was assessed as CR or PR (including uncertified CR [CRu] for ATL).
b: 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method.
DCO: 02 Nov 2020
Source: 5.3.3.2-1 Table 8.3

200 mg 投与での奏効期間の中央値は推定不能であった。データカットオフ時点では、奏効が認められた被験者 32 名中 16 名で奏効期間が 24 週を超えており、うち 5 名は 52 週を超えていた。

200 mg 投与での奏効までの期間の中央値（範囲）は、8.14（4.1～84.1）週であった。

200 mg 投与では、21 名（34.4%）に PFS イベントが発生し、うち 1 名は死亡であった。PFS の中央値（95% CI）は、64.00（16.14～推定不能）週であった。

4.6　薬物動態の結果

PK の結果は、主に用量別（用量漸増パート）、リンパ腫のサブタイプ別（用量拡大パート）、及び 200 mg 投与被験者（すなわち、用量漸増及び用量拡大パートで本薬 200 mg / 日を投与された被験者）で提示する。なお、用量漸増パートで各用量に割り付けられた被験者数が少なかったことから、用量別の結果の解釈には留意する必要がある。

4.6.1　用量漸増パート

用量漸増パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.4-5 に、非結合型バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.4-6 に要約する。

用量漸増パートの被験者に本薬 150、200、250、又は 300 mg を 1 日 1 回投与したとき、バレメトスタットの曝露に被験者間で比較的大きな差が認められた。バレメトスタットの Cmax 及び AUCtau の平均値は、Cycle 1 Day 1 及び 15 ともに 150～250 mg の用量範囲では同程度であり、用量依存的な曝露の増加は認められなかった。Tmax の中央値は、Cycle 1 Day 1 及び 15 ともに約 2～4 h であった。AUCtau での Robs の平均値は、0.906（150 mg）～1.45（200 mg）であった。

非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCtau の平均値は、Cycle 1 Day 1 及び 15 ともに 150～300 mg の用量範囲では同程度であり、用量依存的な曝露の増加は認められなかった。Cycle 1 Day 2 投与前の非結合型バレメトスタットの濃度の平均値は、用量増加に伴い上昇した。

表 2.7.6.4-5 用量漸増パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

Parameters	Day 1 of Cycle 1				Day 15 of Cycle 1			
	150 mg/day (N = 7)	200 mg/day (N = 9)	250 mg/day (N = 7)	300 mg/day (N = 2)	150 mg/day (N = 7)	200 mg/day (N = 9)	250 mg/day (N = 7)	300 mg/day (N = 2)
n	7	9	7	2	7	9	7	2
Cmax (ng/mL)	2170 (1290)	2070 (1250)	1920 (1030)	5420 (4070)	1570 (581)	2360 (1900)	1650 (692)	4330 (3210)
Ctrough (ng/mL)	229 (233) [a]	236 (133) [a]	179 (93.4) [a]	1140 (-) [a, b]	219 (154)	401 (316)	290 (185)	631 (431)
Cavg (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	447 (111) [c]	895 (788)	632 (301)	1920 (1580)
Tmax (h)	2.07 (1.00, 3.95)	3.83 (1.00, 4.03)	3.92 (1.02, 4.07)	3.01 (2.03, 3.98)	2.00 (0.58, 6.02)	3.92 (1.05, 4.05)	3.90 (1.03, 4.03)	4.07 (3.97, 4.17)
AUClast (ng·h/mL)	16300 (11800)	15000 (7790)	13600 (6750)	43500 (49100)	NA	NA	NA	NA
AUCtau (ng·h/mL)	16300 (12000)	15100 (7840)	13600 (6760)	44700 (47800)	10700 (2670) [c]	21500 (18900)	15200 (7230)	46100 (38000)
Robs (AUCtau)	NA	NA	NA	NA	0.906 (0.427) [c]	1.45 (0.788)	1.29 (0.659)	1.34 (0.585)
Cmax/Dose (ng/mg/mL)	14.5 (8.59)	10.4 (6.26)	7.67 (4.11)	18.1 (13.6)	10.5 (3.87)	11.8 (9.48)	6.62 (2.77)	14.4 (10.7)
Ctrough/Dose (ng/mg/mL)	NA	NA	NA	NA	1.46 (1.03)	2.01 (1.58)	1.16 (0.741)	2.10 (1.44)
AUCtau/Dose (ng·h/mg/mL)	109 (79.7)	75.4 (39.2)	54.4 (27.0)	149 (159)	71.5 (17.8) [c]	107 (94.6)	60.7 (28.9)	154 (127)

NA: not applicable, Robs: observed accumulation ratio
Mean (standard deviation) for parameters except Tmax and median (minimum, maximum) for Tmax
a: Values at predose on Day 2 of Cycle 1 are presented.
b: n = 1, c: n = 6
DCO: 02 Nov 2020
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.1

表 2.7.6.4-6 用量漸増パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 の非結合型バレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）
: J101 試験

Parameters	Day 1 of Cycle 1				Day 15 of Cycle 1			
	150 mg/day (N = 7)	200 mg/day (N = 9)	250 mg/day (N = 7)	300 mg/day (N = 2)	150 mg/day (N = 7)	200 mg/day (N = 9)	250 mg/day (N = 7)	300 mg/day (N = 2)
n	3	8	7	1	3	8	7	1
Cmax,unbound (ng/mL)	40.2 (20.3)	22.8 (12.5)	43.1 (26.9)	31.9 (-)	34.2 (28.7)	25.5 (17.6)	35.8 (14.9)	25.4 (-)
Ctrough,unbound (ng/mL)	1.62 (2.06) [a, b]	2.03 (1.43) [a, c]	3.07 (1.54) [a]	3.34 (-) [a]	6.28 (4.71)	3.71 (2.05)	5.98 (3.16)	3.60 (-)
Cavg,unbound (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	6.85 (6.06) [d]	9.29 (6.28)	13.4 (5.10)	11.7 (-)
AUClast,unbound (ng·h/mL)	334 (126)	174 (100)	303 (166)	301 (-)	NA	NA	NA	NA
AUCtau,unbound (ng·h/mL)	335 (126)	174 (100)	304 (166)	302 (-)	164 (145) [d]	223 (151)	323 (122)	281 (-)
Cmax,unbound/Dose (ng/mg/mL)	0.268 (0.135)	0.114 (0.0624)	0.172 (0.107)	0.106 (-)	0.228 (0.191)	0.128 (0.0881)	0.143 (0.0597)	0.0846 (-)
Ctrough,unbound/Dose (ng/mg/mL)	NA	NA	NA	NA	0.0419 (0.0314)	0.0185 (0.0102)	0.0239 (0.0126)	0.0120 (-)
AUCtau,unbound/Dose (ng·h/mg/mL)	2.24 (0.840)	0.871 (0.502)	1.22 (0.665)	1.01 (-)	1.10 (0.970) [d]	1.11 (0.754)	1.29 (0.489)	0.935 (-)

NA: not applicable
Mean (standard deviation)
a: Values at predose on Day 2 of Cycle 1 are presented.
b: n = 7, c: n = 9, d: n = 2
DCO: 02 Nov 2020
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.2

4.6.2　用量拡大パート

用量拡大パート（ATL 及び PTCL コホート）での Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.4-7 に、非結合型バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.4-8 に要約する。

ATL コホートでは、1 名で外れ値の可能性があり、AUC での外挿の割合が 95.1%であった。以下に示す結果は外れ値を含んでおり、平均値及び中央値を提示する。

ATL を有する被験者に Cycle 1 で本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、Day 1 及び 15 でのバレメトスタットの Cmax の平均値（中央値）はそれぞれ 2120（1630）ng/mL 及び 3210（2010）ng/mL であり、AUCtau の平均値（中央値）はそれぞれ 19,600（15,900） ng·h/mL 及び 28,300（15,800）ng·h/mL であった。Tmax の中央値は Day 1 及び 15 ともに約 4 h であった。AUCtau での Robs の平均値（中央値）は、1.90（1.20）であった。

ATL コホートでは、非結合型バレメトスタットの Cmax の平均値（中央値）は、Cycle 1 Day 1 及び 15 でそれぞれ 23.6（23.7）ng/mL 及び 31.5（32.9）ng/mL、AUCtau の平均値（中央値）はそれぞれ 195（233）ng·h/mL 及び 289（327）ng·h/mL であった。

PTCL を有する被験者に Cycle 1 で本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、Day 1 及び 15 でのバレメトスタットの Cmax の平均値はそれぞれ 1980 ng/mL 及び 2010 ng/mL であり、AUCtau の平均値はそれぞれ 14,400 ng·h/mL 及び 16,300 ng·h/mL であった。Tmax の中央値は Day 1 及び 15 ともに約 4 h であった。AUCtau での Robs の平均値は 1.71 であった。

PTCL コホートでは、非結合型バレメトスタットの Cmax の平均値は、Cycle 1 Day 1 及び 15 でそれぞれ 33.3 ng/mL 及び 28.7 ng/mL、AUCtau の平均値はそれぞれ 234 ng·h/mL 及び 249 ng·h/mL であった。

表 2.7.6.4-7　用量拡大パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

	200 mg/day			
	ATL (N = 12)		PTCL (N = 40)	
Parameters	Day 1 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1	Day 1 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1
n	12	11	40	37
Cmax (ng/mL)	2120 (1350) 1630 (648, 5350)	3210 (2830) 2010 (809, 10800)	1980 (1010) 2120 (29.6, 4020)	2010 (1160) 1740 (168, 5840)
Ctrough (ng/mL)	327 (334) [a] 219 (60.4, 1140)	544 (871) 229 (97.8, 3050)	220 (183) [a, b] 160 (5.65, 755)	252 (199) [c] 232 (31.1, 1010)
Cavg (ng/mL)	NA	1180 (1590) [d] 658 (194, 5640)	NA	678 (388) [e] 606 (144, 2070)
Tmax (h)	3.81 (0.50, 6.00)	3.95 (1.00, 6.05)	3.95 (0.17, 22.90)	3.70 (0.00, 5.95)
AUClast (ng·h/mL)	18400 (15500) 15100 (5160, 58400)	NA	14200 (9880) 12000 (334, 41600)	NA
AUCtau (ng·h/mL)	19600 (15400) [f] 15900 (5280, 56600)	28300 (38100) [d] 15800 (4650, 135000)	14400 (9590) [g] 13600 (308, 40600)	16300 (9300) [e] 14500 (3450, 49600)
Robs (AUCtau)	NA	1.90 (2.24) [d] 1.20 (0.639, 8.13)	NA	1.71 (2.11) [h] 1.02 (0.518, 11.2)

NA: not applicable; Robs: observed accumulation ratio
Mean (standard deviation) in the first line and median (minimum, maximum) in the second line for parameters except Tmax and median (minimum, maximum) for Tmax
a: Values at predose on Day 2 of Cycle 1 are presented.
b: n = 34, c: n = 36, d: n = 10, e: n = 31, f: n = 11, g: n = 33, h: n = 26
DCO: 02 Nov 2020
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.3

表 2.7.6.4-8　用量拡大パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 の非結合型バレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

	200 mg/day			
	ATL (N = 12)		PTCL (N = 40)	
Parameters	Day 1 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1	Day 1 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1
n	11	10	26	26
Cmax,unbound (ng/mL)	23.6 (12.6) 23.7 (3.42, 47.3)	31.5 (14.5) 32.9 (9.53, 55.4)	33.3 (17.4) 30.4 (7.33, 85.3)	28.7 (16.4) 25.1 (4.79, 73.4)
Ctrough,unbound (ng/mL)	2.11 (1.01) [a, b] 2.29 (0.000, 3.62)	4.22 (2.69) 4.22 (0.526, 9.84)	1.88 (1.56) [a, c] 1.71 (0.000, 5.77)	3.86 (3.24) [d] 3.67 (0.354, 16.2)
Cavg,unbound (ng/mL)	NA	12.0 (6.13) [e] 13.6 (2.79, 20.8)	NA	10.4 (6.55) [f] 8.70 (2.19, 26.2)
AUClast,unbound (ng·h/mL)	188 (85.1) 234 (53.0, 282)	NA	228 (113) 201 (67.1, 515)	NA
AUCtau,unbound (ng·h/mL)	195 (84.7) [g] 233 (53.8, 285)	289 (147) [e] 327 (66.9, 499)	234 (109) [h] 198 (88.7, 517)	249 (157) [f] 209 (52.6, 629)

NA: not applicable
Mean (standard deviation) in the first line and median (minimum, maximum) in the second line
a: Values at predose on Day 2 of Cycle 1 are presented.
b: n = 12, c: n = 34, d: n = 25, e: n = 9, f: n = 22, g: n = 10, h: n = 23
DCO: 02 Nov 2020
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.4

4.6.3　200 mg 投与被験者

200 mg 投与被験者での Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.4-9 に、非結合型バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.4-10 に要約する。

200 mg 投与被験者では、1 名で外れ値の可能性があり、AUC での外挿の割合が 95.1%であった。以下に示す結果は外れ値を含んでおり、平均値及び中央値を提示する。

Cycle 1 で本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、Day 1 及び 15 でのバレメトスタットの Cmax の平均値（中央値）はそれぞれ 2020（1880）ng/mL 及び 2300（1880）ng/mL であり、AUCtau の平均値（中央値）はそれぞれ 15,600（14,100）ng·h/mL 及び 19,600（15,100） ng·h/mL であった。Tmax の中央値は Day 1 及び 15 ともに約 4 h であった。AUCtau での Robs の平均値（中央値）は、1.70（1.16）であった。

非結合型バレメトスタットの Cmax の平均値（中央値）は、Cycle 1 Day 1 及び 15 でそれぞれ 29.1（26.1）ng/mL 及び 28.7（27.4）ng/mL、AUCtau の平均値（中央値）はそれぞれ 213（199）ng·h/mL 及び 253（241）ng·h/mL であった。

表 2.7.6.4-9　200 mg 投与被験者での Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

Parameters	Day 1 of Cycle 1 (N = 61)	Day 15 of Cycle 1 (N = 61)
n	61	57
Cmax (ng/mL)	2020 (1100) 1880 (29.6, 5350)	2300 (1740) 1880 (168, 10800)
Ctrough (ng/mL)	NA	333 (438) [a] 234 (31.1, 3050)
Cavg (ng/mL)	NA	817 (834) [b] 630 (144, 5640)
Tmax (h)	3.93 (0.17, 22.90)	3.78 (0.00, 6.05)
AUClast (ng·h/mL)	15200 (10900) 13600 (334, 58400)	NA
AUCtau (ng·h/mL)	15600 (10800) [c] 14100 (308, 56600)	19600 (20000) [b] 15100 (3450, 135000)
Robs (AUCtau)	NA	1.70 (1.92) [d] 1.16 (0.315, 11.2)

NA: not applicable, Robs: observed accumulation ratio
Mean (standard deviation) in the first line and median (minimum, maximum) in the second line for parameters except Tmax and median (minimum, maximum) for Tmax
a: n = 56, b: n = 50, c: n = 53, d: n = 45
DCO: 02 Nov 2020
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.5

表 2.7.6.4-10　200 mg 投与被験者での Cycle 1 Day 1 及び 15 の非結合型バレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

Parameters	Day 1 of Cycle 1 (N = 61)	Day 15 of Cycle 1 (N = 61)
n	45	44
Cmax,unbound (ng/mL)	29.1 (16.1) 26.1 (3.42, 85.3)	28.7 (16.0) 27.4 (4.61, 73.4)
Ctrough,unbound (ng/mL)	NA	3.91 (2.88) [a] 3.98 (0.354, 16.2)
Cavg,unbound (ng/mL)	NA	10.5 (6.30) [b] 10.0 (1.72, 26.2)
AUClast,unbound (ng·h/mL)	208 (105) 200 (50.9, 515)	NA
AUCtau,unbound (ng·h/mL)	213 (103) [c] 199 (51.1, 517)	253 (151) [b] 241 (41.2, 629)

NA: not applicable
Mean (standard deviation) in the first line and median (minimum, maximum) in the second line
a: n = 43, b: n = 39, c: n = 41
DCO: 02 Nov 2020
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.6

4.6.4　尿中薬物動態パラメータ

Cycle 1 Day 8（投与後）でのバレメトスタットの累積尿中排泄率の平均値は、本薬 250 mg までの用量範囲では 4.87%～5.93%であった。

4.6.5　薬力学及びバイオマーカーの結果

バイオマーカー解析対象集団では、皮膚中及び血中顆粒球のトリメチル化された H3K27 の量は、投与後にベースラインから減少した。

4.7　安全性の結果

安全性の結果は、主に本薬 200 mg／日（用量拡大パートの推奨用量として決定した用量）での結果を提示する。

4.7.1　投与状況

計 77 名が本薬 150、200、250、又は 300 mg を 1 日 1 回（1 サイクル 28 日）投与された。データカットオフ時点での治療期間の中央値（範囲）は、150 mg 投与で 210.0（56～518）日、200 mg 投与で 118.0（1～1336）日、250 mg 投与で 231.0（56～923）日、300 mg 投与で 139.0（61～217）日であった。相対用量強度の平均値は、150 mg 投与で 99.97%、200 mg 投与で 95.73%、250 mg 投与で 92.29%、300 mg 投与で 47.25%であった。

4.7.2　有害事象の分析

4.7.2.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象は全 77 名（100.0%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は、150 mg 投与の 4

名（57.1%）、200 mg 投与の 41 名（67.2%）、250 mg 投与の 7 名（100.0%）、300 mg 投与の 2 名（100.0%）に発現した。

200 mg 投与（61 名）では、比較的よく見られた有害事象の器官別大分類（system organ class: SOC）は、「臨床検査」（42 名［68.9%］）、「神経系障害」（36 名［59.0%］）、及び「皮膚および皮下組織障害」（35 名［57.4%］）であった。比較的よく見られた有害事象は、血小板数減少（33 名［54.1%］）、味覚不全（29 名［47.5%］）、貧血（23 名［37.7%］）、好中球数減少（20 名［32.8%］）、脱毛症（19 名［31.1%］）、下痢（17 名［27.9%］）、白血球数減少（16 名［26.2%］）、及び悪心（14 名［23.0%］）であった。Grade 3 以上の比較的よく見られた有害事象は、好中球数減少（14 名［23.0%］）、リンパ球数減少（10 名［16.4%］）、白血球数減少（9 名［14.8%］）、及び血小板数減少（8 名［13.1%］）であった。

150 mg 投与、250 mg 投与、及び 300 mg 投与で認められた有害事象は、200 mg 投与と類似していた。

すべての有害事象一覧を付録表 2.7.6.4-1 に示す。

4.7.2.2　副作用

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、150 mg 投与、250 mg 投与、及び 300 mg 投与の全被験者と 200 mg 投与の 51 名（83.6%）に発現した。Grade 3 以上の副作用は、150 mg 投与の 3 名（42.9%）、200 mg 投与の 28 名（45.9%）、250 mg 投与の 7 名（100.0%）、300 mg 投与の 2 名（100.0%）に発現した。

200 mg 投与（61 名）では、比較的よく見られた副作用の SOC は、「臨床検査」（36 名［59.0%］）、「神経系障害」（29 名［47.5%］）、及び「皮膚および皮下組織障害」（25 名［41.0%］）であった。

比較的よく見られた副作用は、血小板数減少（29 名［47.5%］）、味覚不全（28 名［45.9%］）、貧血及び脱毛症（各 19 名［31.1%］）、好中球数減少（18 名［29.5%］）、白血球数減少（14 名［23.0%］）、下痢及び悪心（各 13 名［21.3%］）であった。Grade 3 以上の比較的よく見られた副作用は、好中球数減少（12 名［19.7%］）、リンパ球数減少（10 名［16.4%］）、及び白血球数減少（7 名［11.5%］）であった。

すべての副作用一覧を付録表 2.7.6.4-2 に示す。

4.7.3　死亡

治験治療中の死亡は、治験薬投与開始後から最終投与日後 35 日までに認められた死亡と定義した。

2 名（いずれも 200 mg 投与）が最終投与 22 日後（治験治療中の死亡）及び 47 日に疾患進行のため死亡した。治験治療中の死亡が認められた 1 名は GCP 違反のためすべての解析対象集団から除外された。安全性解析対象集団では、データカットオフ時点までに死亡に至った有害事象は発現しなかった。

治験治療中の死亡の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

なお、データカットオフ後、1 名（200 mg 投与）が慢性骨髄単球性白血病と診断され、最終投与 50 日後に死亡した。

4.7.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、150 mg 投与（3/7 名［42.9%］）及び 200 mg 投与（20/61 名［32.8%］）で発現した。

150 mg 投与で発現した重篤な有害事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1 名）、腫瘍崩壊症候群（1 名）、汎血球減少症及び肝障害（1 名）であった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発現した被験者は、この事象によって治験薬の投与を中止した。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び腫瘍崩壊症候群は回復が確認された。

200 mg 投与で比較的よく見られた重篤な有害事象はサイトメガロウイルス感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、腫瘍熱、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、及び発熱（各 2 名［3.3%］）であった。多くの事象は回復又は軽快が確認された。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はなかった。

重篤な有害事象の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

なお、データカットオフ後、1 名に重篤な有害事象として慢性骨髄単球性白血病が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰は死亡と報告された。

4.7.5　治験薬の投与中止、減量、休薬に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、Grade 3 のニューモシスチス・イロベチイ肺炎（150 mg 投与の 1 名）及び Grade 1 の大腸炎（200 mg 投与の 1 名）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は重篤であり、治験薬の投与中止後に回復が確認された。

治験薬の減量に至った有害事象は、200 mg 投与の 4 名（6.6%）、250 mg 投与の 2 名（28.6%）、300 mg 投与の 2 名（100.0%）に発現した。多くの事象は回復が確認された。

治験薬の休薬に至った有害事象は、150 mg 投与の 1 名（14.3%）、200 mg 投与の 27 名（44.3%）、250 mg 投与の 4 名（57.1%）に発現した。多くの事象は回復又は軽快が確認された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

4.7.6　その他の臨床的に重要な有害事象

注目すべき有害事象として、アミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発が 1 名（200 mg 投与）に発現した。本被験者では、ALT 及び AST がともに ULN の 3 倍以上で、同時に血中ビリルビンが ULN の 2 倍以上であり、治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の基準に合致した。ただし、本事象が発現したのは最終投与 14 日後であり、同時期に病勢進行が認められていた。報告された有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4）であり、

いずれも治験薬との因果関係は否定され、回復が確認された。これらの肝機能検査値の上昇は、病勢進行など他の原因が考えられることから、Hy's law には該当しないと判断された。

その他の検討を要する有害事象として、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 5 名、サイトメガロウイルス感染が 3 名、肺臓炎が 2 名、及び扁平上皮癌が 1 名に発現した。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の 1 名（150 mg 投与）を除き、いずれも 200 mg 投与での発現であった。すべての事象で治験薬との因果関係が否定されなかった。また、肺臓炎の 1 件（軽快）を除き、すべての事象で回復が確認された。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は、Grade 2 が 2 名（200 mg 投与）、Grade 3 が 3 名（150 mg 投与の 1 名と 200 mg 投与の 2 名）に認められた。Grade 2 の 1 名と Grade 3 の 2 名（150 mg 投与の 1 名と 200 mg 投与の 1 名）に発現したニューモシスチス・イロベチイ肺炎は重篤であった。サイトメガロウイルス感染は、Grade 2 が 1 名、Grade 3 が 2 名に認められており、Grade 3 の事象はいずれも重篤であった。肺臓炎（2 名）はいずれも Grade 2 であり、非重篤であった。扁平上皮癌（1 名）は Grade 2 であり、非重篤であった。なお、データカットオフ後、1 名（200 mg 投与）に Grade 3 の慢性骨髄単球性白血病が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰は死亡と報告された。

注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

4.7.7　用量制限毒性

MTD 解析対象集団では、DLT が 200 mg 投与の 9 名中 1 名（Grade 4 の血小板数減少）、300 mg 投与の 2 名中 2 名（Grade 3 の貧血及び Grade 4 の血小板数減少が 1 名、Grade 4 の血小板数減少が 1 名）に発現した。いずれの事象も、治験薬との因果関係は否定されず、非重篤であり、回復又は軽快が確認された。本試験では、300 mg までの用量範囲で MTD は特定されなかった。次相以降の推奨用量は、mCRM、予備的な有効性、本試験を通しての毒性プロファイルの臨床的評価、及び PK／薬力学の情報等に基づき、200 mg に決定した。

4.7.8　臨床検査値の評価

血小板数以外の臨床検査値パラメータ（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び血清学的検査）の平均値に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

血小板数の平均値は、すべての用量で Cycle 1 Day 15 に顕著な減少を示し、急激な減少の傾向は Cycle 1 Day 22 まで持続した。200 mg 投与では、Cycle 1 Day 22 の血小板数のベースライン値（218.8×10^9/L）からの平均変化量は、-93.0×10^9/L であった。

試験全体で 10 名に 25×10^9/L 未満（Grade 4 以上）の血小板数減少が認められた。内訳は、200 mg 投与の 8 名（GCP 違反の 1 名を含む）及び 300 mg 投与の 2 名であった。10 名全員が有害事象として Grade 4 の血小板数減少又は血小板減少症を発現しており、その叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

200 mg 投与後、11 名（18.0%）に 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上）の血小板数減少が認め

られており、投与開始から初回発現（Grade 3 以上）までの期間の中央値は 15.0 日であった。11 名中 7 名は血小板数 50×10^9/L 以上（Grade 2 以下）まで回復し、回復までの期間の中央値は 12.0 日であった。出血事象（MedDRA 標準検索式「出血」［狭域］）発現の前後 2 週間以内に 50×10^9/L 未満の血小板数減少が発現した被験者は 1 名であった（ただし、本被験者は GCP 違反のためすべての解析対象集団から除外されており、上述の 11 名には含まれていない）。本被験者は、鼻出血（Grade 2）、紫斑（Grade 1）、挫傷（Grade 1）の発現前 2 週間以内に、Grade 4 の重篤な血小板減少症を発現した。

200 mg 投与では、ALT 上昇（ULN の 3 倍以上）が 4 名（6.6%）に認められ、うち 2 名は ULN の 5 倍以上であった。AST 上昇（ULN の 3 倍以上）は 5 名（8.2%）に認められ、うち ULN の 5 倍以上、10 倍以上、及び 20 倍以上が各 1 名であった。1 名にアミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発が認められ（ALT 及び AST ともに ULN の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上）、治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象の基準に合致した。

4.7.9　バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインの平均値に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

心電図パラメータの平均値に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。トルサード ド ポアント、心室性頻脈、失神、及び心室性不整脈の有害事象は報告されなかった。

200 mg 投与では、QTcF のベースラインからの最大延長が 30 ms を超えた被験者は 10 名（16.4%）であり、うち 2 名（3.3%）は 60 ms を超えた。治験薬投与後に QTcF が新たに 450 ms を超えた被験者は 8 名（13.1%）であった。QTcF が 480 ms を超えた被験者は 1 名であった。本被験者の QTcF の最大値は 481.7 ms であり、その後基準範囲に回復し、QT 延長に関する臨床的事象は認められなかった。

本試験では、血漿中バレメトスタット濃度-QTc 解析を実施した。Cycle 1 Day 1 及び 15 での QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の平均値の推移に、ΔQTcF の用量反応は認められなかった。ΔQTcF と血漿中バレメトスタット濃度の散布図及び回帰直線には、わずかに正の関係が認められ、傾きは 0.001477 ms/(ng/mL)（$P = 0.0013$）であった。この結果から、血漿中バレメトスタット濃度の上昇に伴う ΔQTcF の増加はわずかであることが示唆された。また、解析の結果、Cycle 1 Day 15 のバレメトスタットの Cmax（幾何平均値）で予測された QTcF 延長の 90% CI は、300 mg までの用量範囲では 10 ms 未満であり、200 mg での上限は 5.472 ms であった。これらの結果から、本薬の臨床用量では臨床的に重要な QTcF の延長（10 ms 超の延長）を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

4.8　結論

本試験では、標準的治療法がない、又は標準的治療法に不応もしくは不耐となった NHL

被験者に、本薬 150、200、250、又は 300 mg を 1 日 1 回（1 サイクル 28 日）経口投与した。300 mg を投与されたすべての被験者で DLT が発現した。バレメトスタットの PK パラメータ（Cmax 及び AUC）は、250 mg までの用量範囲では用量依存的な上昇は認められなかった。MTD は、300 mg までの用量範囲では特定されなかった。用量拡大パートの推奨用量及び次相以降の推奨用量は 200 mg に決定した。本薬 200 mg の 1 日 1 回投与（1 サイクル 28 日）の忍容性は良好であり、また細胞タイプ及びリンパ腫のサブタイプに関係なく、NHL 被験者に高い抗腫瘍効果を示し、その効果も持続的であった。

5. DS3201-A-U106 試験—An Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics of DS-3201b In Subjects with Hepatic Impairment— ……5.3.3.3-1

5.1 治験方法

表 2.7.6.5-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略: DS3201-A-U106 試験（1/5）

試験の目的	主目的 • 軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者を対象としてバレメトスタット（総濃度及び非結合型）の血漿中薬物動態（pharmacokinetics: PK）を健康被験者と比較する。 副次目的 • 健康被験者及び軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者を対象としてバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）の安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的 • 軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者を対象として代謝物 CALZ-1809a（総濃度及び非結合型）の血漿中 PK を健康被験者と比較する。
治験責任医師名	[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]
実施医療機関	アメリカ合衆国内の 3 施設
試験実施期間	2020 年 1 月 9 日～2021 年 2 月 22 日

選択基準・除外基準	選択基準
	• スクリーニング時に 18 歳以上 75 歳以下で、体格指数（body mass index: BMI）が 18 以上 40 以下、体重が 50 kg 以上 120 kg 以下の男女
	• 以下のいずれかに該当する妊娠の可能性のない女性
	  • 避妊手術を受けた女性（治験薬投与 6 ヵ月以上前の両側卵管結紮、両側卵巣摘出、もしくは子宮摘出、又は子宮卵管造影検査により手技 12 週後の卵管閉塞が確認された Essure®）
	  • 自然閉経後の状態（月経の自然停止）が治験薬投与前 24 ヵ月以上継続している女性（卵胞刺激ホルモン又はエストラジオールの検査により確認）
	• ホルモン性の避妊法、及び非ホルモン性の避妊法又はバリア法により、適切な避妊を行っている妊娠可能な女性。スクリーニング時及び入院時の妊娠検査が陰性の女性。スクリーニング前 1 ヵ月以上適切な避妊法を使用している女性。許容可能な避妊法には、性的禁欲、男性パートナーの精管切除、子宮内避妊具、バリア法（女性用コンドーム、避妊用ペッサリー、子宮頸部キャップなど）、殺精子剤、ホルモン避妊薬、又はこれらの併用などがある。通常は性的禁欲を保っている女性が、治験中及び治験薬投与後 90 日以内に男性パートナーを得た場合には、コンドーム及び殺精子剤を使用すること。パートナーの男性にも同期間中はコンドームが必要であると伝えること。
	  • 肝機能障害を有する女性は経口避妊薬の使用（ホルモン性の避妊法とバリア法の併用が認められるかなど）について主治医に相談すること。使用中の避妊法が実施医療機関の治験責任医師により禁じられた場合は、治験から除外となる可能性がある。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: DS3201-A-U106 試験（2/5）

選択基準・除外基準（続き）	• 治験薬投与 90 日後までコンドーム及び殺精子剤を使用することに同意するか、精管切除術を受けており、治験薬投与 90 日後まで精子提供を行わないことに同意した男性。パートナーの女性にも同期間中は追加のバリア法が必要であると伝え、下記の条件に従ってバリア法、ホルモン性の避妊法、又はその両方を使用させること。
	  • 肝機能障害を有する女性パートナーはホルモン性の避妊法について主治医に相談すること。使用中の避妊法が主治医により禁じられた場合は、男性が治験から除外となる可能性がある。
	  • 女性パートナーが健康な場合は、ホルモン性の避妊法とバリア法の両方を男性と共同で使用すること
	• スクリーニング前 56 日以内の献血、スクリーニング前 2 週間以内の血漿成分献血、及びスクリーニング前 6 週間以内の血小板成分献血をしないことに同意した者。なお被験者には試験終了後 56 日間は献血させないこととする。
	• 治験薬投与（Day 1）の 10 日前から試験終了時まで、グレープフルーツ／グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ（ダイダイ）、及びザクロ／ザクロジュースを摂取しないことに同意した者
	• 以下に該当する肝機能障害者
	  a. 超音波検査、CT スキャン、肝生検、もしくは核磁気共鳴画像法により診断された慢性肝疾患の既往、又は B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）もしくは C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）の慢性感染（6 ヵ月超）の既往を有する者
	  b. National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）分類で肝機能障害者に該当する者
	  軽度肝機能障害の判定基準
	  • 総ビリルビン ≤ 基準値上限（upper limit of normal: ULN）かつ AST > ULN
	  又は
	  • 総ビリルビン > ULN かつ ≤1.5 × ULN（ジルベール症候群による場合を除く）
	  中等度肝機能障害の判定基準
	  • 総ビリルビン >1.5 × ULN かつ ≤3 × ULN（ジルベール症候群による場合を除く）
	  c. 身体検査の結果が正常、又は臨床的に重要な所見がなく、臨床検査値が基準値範囲内、又は臨床的に重要な逸脱がない者（治験責任医師が肝機能障害によると判断した所見を除く）
	  d. 臨床的に安定していると治験責任医師が判断した者。過去 6 ヵ月以内に活動性の HBV 感染、又は新規もしくは急性の HCV 感染が認められない者。
	• スクリーニング時及び入院時の Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上の者
	
	除外基準
	• スクリーニング時の既往、身体所見、心電図、又は臨床検査値に臨床的に重要な異常が認められ、治験の目的又は本人の安全に影響が及ぶ可能性がある者
	• 原発性胆汁性肝硬変又は原発性硬化性胆管炎を有する者
	• ジルベール症候群の既往を有する者
	• チトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A4 及び 3A5 の中程度～強い阻害剤もしくは誘導剤、又は P 糖蛋白の阻害剤を、治験薬投与前 14 日以内（又は上記阻害剤もしくは誘導剤の半減期が既知であれば半減期の 5 倍の期間以内のいずれか長い方）に使用した者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: DS3201-A-U106 試験（3/5）

選択基準・除外基準（続き）	• 治験薬投与前 14 日以内に処方薬又は一般用医薬品の全身作用薬、ハーブ薬（セントジョーンズワートを含む）、又は局所作用薬を使用した者、あるいは試験期間中に上記の薬物を使用する可能性がある者 • 薬剤による臨床的に重度の有害反応又はその既往を有する者 • 胃又は腸の手術歴又は切除歴を有し、経口投与された薬剤の吸収・排泄に影響があるおそれのある者（虫垂切除、ヘルニア修復、胆嚢摘出術を除く） • がんの既往を有する者。ただし、非メラノーマ性皮膚癌、又は非転移性のがんで切除後に再発を認めず、治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが許容可能とした場合を除く。 • スクリーニング時又は入院時（Day −2）の尿中エタノール検査又はアルコール呼気検査による乱用薬物検査で陽性の者（尿中エタノール検査については、資格を有する医療従事者から処方された薬物により陽性となった場合を除く）。スクリーニング時から入院時までの喫煙量を 1 日あたり紙巻きタバコ 10 本以下（又は相当量）とすることに同意できない者。実施医療機関に入院中の喫煙量を 1 日あたり紙巻きタバコ 5 本以下とし、治験薬投与後 6 時間は喫煙しないようにすることができない者。 • 血清クレアチニンの消失に影響を及ぼすことが知られている薬剤（トリメトプリム、シメチジンなど）及び腎尿細管分泌を阻害する薬剤（プロベネシドなど）を治験薬投与前 14 日以内（又は上記薬剤の半減期が既知であれば半減期の 5 倍の期間以内のいずれか長い方）に併用した者 • スクリーニング時に治験責任医師により臨床的に重要と判断される心電図異常またはその既往を有する者。スクリーニング時に Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia’s method: QTcF）が 450 msec 以上の健康な男性、470 msec 以上の健康な女性、又は 500 msec を超える肝機能障害者。 • 入院前 72 時間以内及び入院中にアルコール又はカフェインを含む飲料を摂取した者 • 中程度～大量のアルコール摂取歴を有する者（1 週間あたり男性で 28 単位、女性で 14 単位を超えるアルコール摂取と定義し、1 単位はビールなら 1/2 パイント［約 250 mL］、ワインなら 4 オンス［約 120 mL］、蒸留酒なら 1 オンス［約 30 mL］）。過去 2 年以内に顕著なアルコール依存又は薬物／化学物質乱用の既往を有する者。 • B 型肝炎表面抗原又は HCV の血清学的検査で陽性の健康被験者。A 型肝炎ウイルス免疫グロブリン M、又は抗ヒト免疫不全ウイルス 1 型もしくは 2 型の血清学的検査で陽性の全被験者。 • 治験薬投与前 3 ヵ月以内の失血量が 450 mL を超える者（献血を含む） • 他の治験に組み入れられているか、治験機器の使用又は治験薬の投与から 30 日（又は治験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方）以上経っていない者。本薬投与前 30 日以内に他の治験薬を投与された者。 • 臨床的に重要な疾患の病歴を治験薬投与前 4 週間以内に有すると治験責任医師が判断する者 • 適切な非ホルモン性の避妊法又はバリア法を使用していない妊娠可能な女性、及び妊娠中又は授乳中の女性 • 治験薬投与前 14 日以内に新たな薬剤の使用を開始したか、使用中の薬剤の用法・用量を変更した者（既承認の経口避妊薬を除く）

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: DS3201-A-U106 試験（4/5）

選択基準・除外基準（続き）	マッチングされる健康成人の除外基準 • スクリーニング時の身体検査所見、心電図、バイタルサイン、又は臨床検査値に臨床的に重要な異常が認められる者 • スクリーニング時及び入院時（Day -2）の肝機能検査値（AST、ALT、肝由来 ALP、γ-GTP、及び総ビリルビン）が ULN を超える者。スクリーニング時の AST、ALT、又は γ-GTP が ULN の 2 倍を超える者は再スクリーニングからも除外する。 肝機能障害者の除外基準 • Stage 3 又は 4 の脳症を示す者 • 最近の既往、又は肝機能障害の臨床的徴候もしくは臨床検査値の悪化から、肝機能の変動または急激な悪化が示唆されると治験責任医師が判断する者 • 門脈圧亢進症又はシャント手術歴を有する者
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単回投与、並行群間試験
目標被験者数	計 24 名 • 肝機能障害の状態に基づいて被験者を下記の 3 群に組み入れた。 　• 軽度肝機能障害群: 8 名 　• 中等度肝機能障害群: 8 名 　• 正常肝機能群: 8 名 • なお、正常肝機能群の被験者は性別、年齢（±10 歳）、及び体重（±20%）を軽度及び中等度肝機能障害群の被験者とマッチングさせた。
治験薬	バレメトスタット錠 25 mg（ロット番号 CN17288P01）
用法・用量 [a] 投与期間	治験薬投与前日より一晩（10 時間）絶食した被験者に、本薬 50 mg（バレメトスタット錠 25 mg を 2 錠）を 240 mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間はさらに絶食とした。
評価項目	主要評価項目 • バレメトスタット（総濃度及び非結合型）の血漿中 PK パラメータ（Cmax、AUCinf、AUClast、CL/F、Vz/F、Tmax、及び t1/2） • バレメトスタット（総濃度及び非結合型）の Cmax、AUCinf、及び AUClast の肝機能障害群と正常肝機能群での比較 副次評価項目 • 有害事象（有害事象共通用語規準［Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE］の Grade、重篤な有害事象など）、臨床検査値（血清 ALT/AST、ALP、γ-GTP、総ビリルビンなど）、バイタルサイン、12 誘導心電図（3 回測定）、身体検査 探索的評価項目 • CALZ-1809a（総濃度及び非結合型）の血漿中 PK パラメータ（Cmax、AUCinf、AUClast、Tmax、及び t1/2） • 分子量で補正した Cmax、AUCinf、及び AUClast の CALZ-1809a／バレメトスタット比

a: 本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: DS3201-A-U106 試験（5/5）

評価スケジュール	5.3.3.3-1 Table 6.2 参照。
主な統計解析手法	薬物動態解析 • 解析対象は薬物動態解析対象集団とし、バレメトスタット及び CALZ-1809a の血漿中総濃度及び非結合型濃度の推移をノンコンパートメント法で解析した。総濃度及び非結合型濃度に対する Cmax、AUClast、AUCinf、Tmax、及び t1/2 を算出し、バレメトスタットについては CL/F 及び Vz/F も算出した。Cmax、AUClast、及び AUCinf について、分子量で補正した CALZ-1809a／バレメトスタット比を算出した。 • 主解析は NCI-ODWG 分類による肝機能障害群で実施した。肝機能障害の各群と正常肝機能群の間で、バレメトスタット及び CALZ-1809a の Cmax、AUClast、及び AUCinf を比較した。各 PK パラメータを対数変換し、肝機能別の群を固定効果とした分散分析モデルを用いて、肝機能障害の各群を正常肝機能群と比較した。正常肝機能群と肝機能障害群の間の PK パラメータの点推定値（最小二乗平均値）の差とその 90% CI を算出し、それらを指数変換することによって正常肝機能群に対する肝機能障害群の比とその 90% CI を算出した。得られた結果を肝機能障害の各群について示した。Child-Pugh 分類により再分類した肝機能障害群についても、必要に応じて同様の比較を実施した。 • 肝機能別の群及び性別を因子、年齢及び体重を共変量とした共分散分析でも対数変換した Cmax、AUClast、及び AUCinf の比較を実施し、正常肝機能群に対する肝機能障害群の代表値の比の推定値とその 90% CI を求めた。

5.1.1　被験者数の設定根拠

本試験の被験者数は統計学的な考察に基づいて算出したものではない。米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）ガイダンスを参考にし、各肝機能障害群にそれぞれ 8 名、正常肝機能群に 8 名の計 24 名の被験者が確保できれば、試験の目的を達成するのに十分であると判断した。

5.1.2　用法・用量の設定根拠

健康被験者で検討された最高用量は 200 mg であり、安全で忍容性も良好であることが示されている（DS3201-A-J103 試験［5.3.1.1-1］）。リンパ腫の被験者での第 I 相試験でも、200 mg は臨床的に有効かつ安全な用量であることが示されている（DS3201-A-J101 試験［5.3.3.2-1］）。本試験で 200 mg ではなく 50 mg を選択したのは、本薬の生理学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetics: PBPK）モデルから、重度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 C）では非結合型バレメトスタットの AUC が、マッチングされた肝機能が正常な対照者に比べて 4 倍に増加すると予測されたためである。同 PBPK モデルに基づき、NCI-ODWG 分類に基づく肝機能障害者でも、50 mg の投与量であれば曝露量に十分な安全域を確保できると考えた。バレメトスタットは 50～300 mg の用量範囲で線形の PK を示すため、本試験の 50 mg での曝露量に基づいて臨床有効用量である 200 mg での曝露量を推定できる。反復投与試験で本薬の PK に時間依存性は認められなかったことから、本試験の目的を達するには単回投与が適切であると考えた。

本薬の投与対象は癌患者であるため、本試験の選択基準では肝機能障害の程度（軽度、中

等度）を判定するのに NCI-ODWG 分類を使用した。ただし比較のために、標準的な Child-Pugh 分類による判定も入院時に実施した。統計的な解析及び要約は NCI-ODWG 分類及び Child-Pugh 分類の両方を用いて実施し、主解析には NCI-ODWG 分類を用いた。

5.2　被験者の内訳

本試験に登録された被験者数は計 24 名であった。軽度肝機能障害群、中等度肝機能障害群、及び正常肝機能群にそれぞれ 8 名ずつ登録した。登録された全員が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

5.3　解析対象

薬物動態解析対象集団、及び安全性解析対象集団には登録されたすべての被験者 24 名が含まれた。薬物動態解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。

5.4　被験者背景

各肝機能群の被験者背景を表 2.7.6.5-2 に示す。

24 名の登録被験者のうち、男性の被験者（15 名［62.5%］）が過半数を占めた。年齢の算術平均値（範囲）は 59.9（41～71）歳、平均体重（標準偏差）は 81.93（11.993）kg、平均 BMI（標準偏差）は 28.68（3.323）kg/m^2 であった。群間で被験者背景に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.5-2　被験者背景: U106 試験

項目		軽度肝機能障害群 (n = 8)	中等度肝機能障害群 (n = 8)	正常肝機能群 (n = 8)	Overall (n = 24)
年齢（歳）[a]		61.0 (52～70)	59.0 (41～68)	59.8 (52～71)	59.9 (41～71)
性別	男性	5 (62.5)	6 (75.0)	4 (50.0)	15 (62.5)
	女性	3 (37.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	9 (37.5)
体重（kg）		87.29 (14.787)	78.88 (11.458)	79.64 (8.554)	81.93 (11.993)
BMI（kg/m^2）		30.38 (4.354)	27.70 (2.628)	27.95 (2.329)	28.68 (3.323)

算術平均値（標準偏差）又は被験者数（%）
a: 算術平均値（最小値～最大値）
Source: 5.3.3.3-1 Table 7.1

5.5　薬物動態の結果

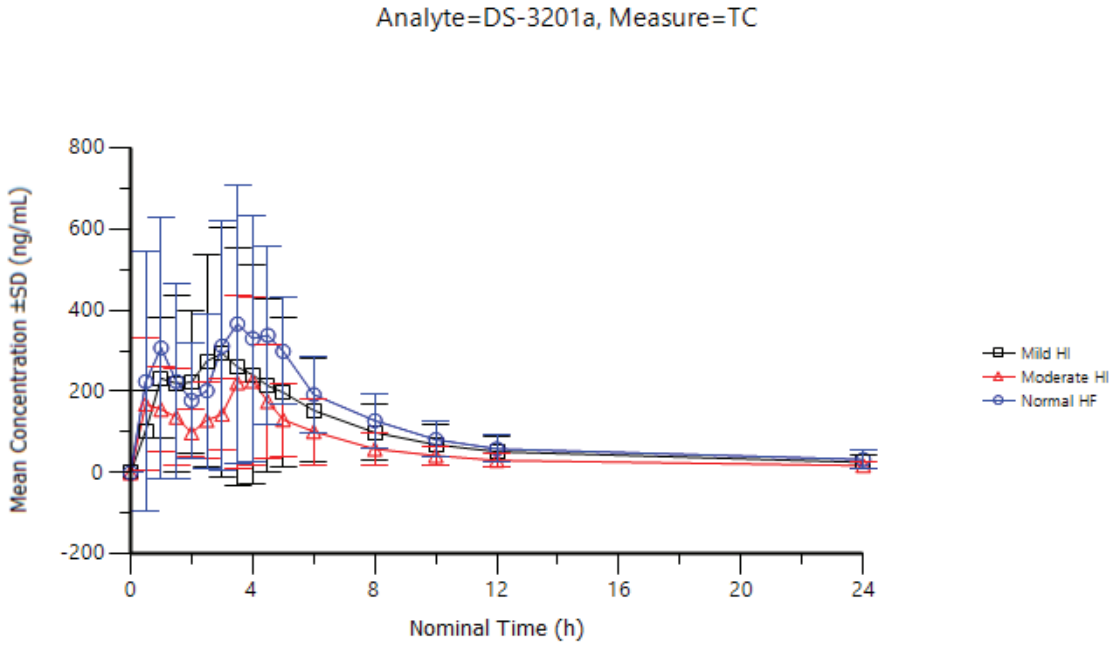
5.5.1　バレメトスタットの薬物動態

各肝機能群の被験者に本薬錠剤を単回投与したときのバレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-1、PK パラメータを表 2.7.6.5-3 に示す。

Tmax の中央値（範囲）は軽度肝機能障害群で 1.00（0.50～4.00）h、中等度肝機能障害群で 2.25（0.50～3.50）h、正常肝機能群で 3.50（1.00～5.00）h であった。軽度及び中等度肝機能障害群のバレメトスタットの Cmax、AUC の算術平均値は、正常肝機能群と比べていずれも低かった。t1/2 の算術平均値（標準偏差）は軽度肝機能障害群で 34.0（8.7）h、中等度

肝機能障害群で 33.9（14.7）h、正常肝機能群で 30.4（7.0）h であり、各肝機能群で同程度であった。

図 2.7.6.5-1　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Linear scale）: U106 試験



DS-3201a: バレメトスタット、HF: hepatic function、HI: hepatic impairment、SD: standard deviation
Source: 5.3.3.3-1 Figure 8.1

表 2.7.6.5-3　バレメトスタットの薬物動態パラメータ: U106 試験

PK parameter	軽度肝機能障害群		中等度肝機能障害群		正常肝機能群	
	n	value	n	value	n	value
Cmax (ng/mL)	8	387 (271)	8	340 (182)	8	494 (292)
Tmax (h)[a]	8	1.00 (0.50, 4.00)	8	2.25 (0.50, 3.50)	8	3.50 (1.00, 5.00)
AUClast (ng·h/mL)	8	2960 (2060)	8	2020 (1020)	8	3650 (2330)
AUCinf (ng·h/mL)	8	3020 (2060)	7[b]	2230 (1010)	8	3700 (2340)
t1/2 (h)	8	34.0 (8.7)	7[b]	33.9 (14.7)	8	30.4 (7.0)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: Criteria for terminal elimination rate constant not met for 1 subject (adjusted $R^2 < 0.9$).
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.1

バレメトスタットの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.5-4 に示す。

軽度肝機能障害群の Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%、24%、及び 23%低かった。中等度肝機能障害群の Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%、42%、及び 35%低かった。外れ値を示した 1 名の被験者（中等度肝機能障害群）も含めたときの中等度肝機能障害群のバレメトスタットの AUCinf は、正常肝機能群に比べて約 41%低かった。

表 2.7.6.5-4　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果: U106 試験

Parameter	Geometric LS Means				
	Hepatic Impairment		Normal		Hepatic Impairment/Normal Ratio (90% CI)
	n	Value	n	Value	
軽度肝機能障害群 vs 正常肝機能群					
Cmax (ng/mL)	8	303	8	429	0.707 (0.388, 1.29)
AUClast (ng·h/mL)	8	2380	8	3120	0.761 (0.428, 1.35)
AUCinf (ng·h/mL)	8	2460	8	3180	0.772 (0.440, 1.35)
中等度肝機能障害群 vs 正常肝機能群					
Cmax (ng/mL)	8	305	8	429	0.710 (0.449, 1.12)
AUClast (ng·h/mL)	8	1820	8	3120	0.582 (0.363, 0.933)
AUCinf (ng·h/mL)	8	1870	8	3180	0.588 (0.370, 0.936)
AUCinf (ng·h/mL)	7[a]	2060	8	3180	0.648 (0.406, 1.03)

a: Criteria for terminal elimination rate constant not met for 1 subject (adjusted $R^2 < 0.9$).
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.2

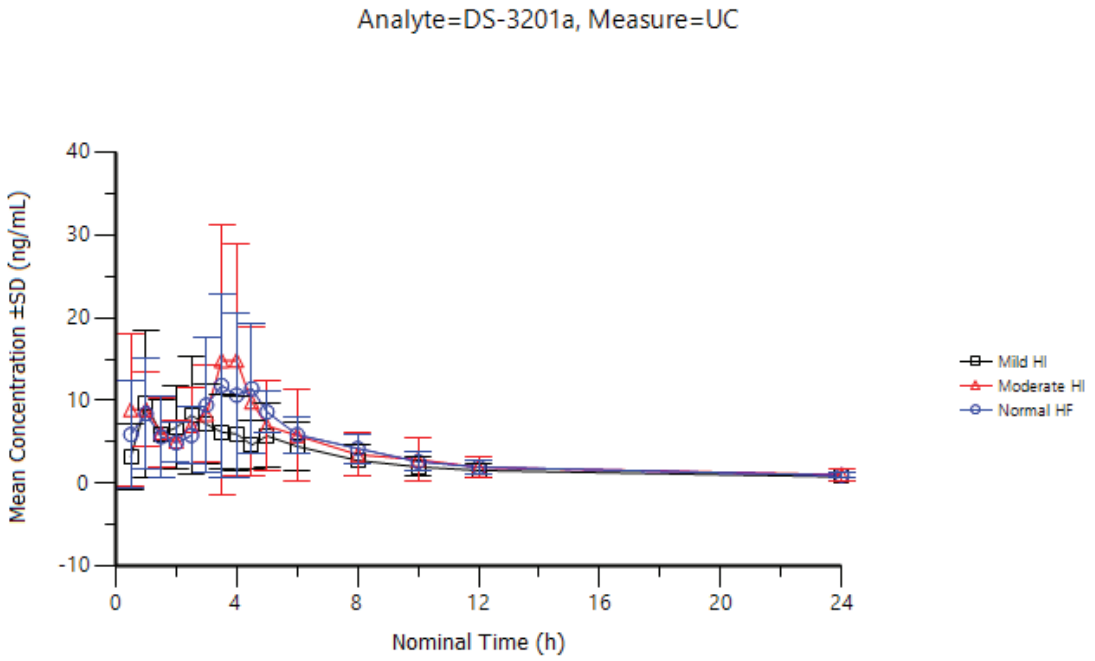
5.5.2　非結合型バレメトスタットの薬物動態

各肝機能群の被験者に本薬錠剤を単回投与したときの非結合型バレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-2、PK パラメータを表 2.7.6.5-5 に示す。

Tmax の中央値（範囲）は軽度肝機能障害群で 1.00（1.00～4.00）h、中等度肝機能障害群で 3.00（0.50～4.00）h、正常肝機能群で 3.50（0.50～5.00）h であった。非結合型バレメトスタットの Cmax、AUC の算術平均値は、各肝機能群でいずれも同程度であった。t1/2 の算術平均値（標準偏差）は軽度肝機能障害群で 22.3（10.1）h、中等度肝機能障害群で 24.5（9.9）h、正常肝機能群で 20.4（4.6）h であり、各肝機能群で同程度であった。

バレメトスタットの非結合型分率の算術平均値は、投与直後から 24 h 後までの間に中等度肝機能障害群で 0.0600（最小値）から 0.0813（最大値）の値をとり、軽度肝機能障害群（0.0373～0.0535）及び正常肝機能群（0.0365～0.0433）と比べ高かった。

図 2.7.6.5-2　非結合型バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Linear scale）：U106 試験



DS-3201a: バレメトスタット、HF: hepatic function、HI: hepatic impairment、SD: standard deviation
Source: 5.3.3.3-1 Figure 8.4

表 2.7.6.5-5　非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータ: U106 試験

PK parameter	軽度肝機能障害群		中等度肝機能障害群		正常肝機能群	
	n	value	n	value	n	value
Cmax (ng/mL)	8	13.0 (8.47)	8	20.5 (13.8)	8	16.5 (8.25)
Tmax (h)[a]	8	1.00 (1.00, 4.00)	8	3.00 (0.50, 4.00)	8	3.50 (0.50, 5.00)
AUClast (ng·h/mL)	8	86.0 (56.8)	8	114 (76.2)	8	110 (55.1)
AUCinf (ng·h/mL)	8	90.9 (57.2)	7[b]	131 (74.3)	7[c]	98.4 (33.5)
t1/2 (h)	8	22.3 (10.1)	7[c]	24.5 (9.9)	7[c]	20.4 (4.6)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: Criteria for terminal elimination rate constant not met (adjusted $R^2 < 0.9$) and AUCextr was >20% for 1 subject.
c: Criteria for terminal elimination rate constant not met for 1 subject (adjusted $R^2 < 0.9$).
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.4

非結合型バレメトスタットの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.5-6 に示す。

軽度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%、29%、及び 19%低かった。外れ値を示した 1 名の被験者（正常肝機能群）も含めたとき、軽度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの AUCinf は、正常肝機能群に比べて約 27%低かった。中等度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、正常肝機能群に比べてそれぞれ約 19%及び 25%高かった。中等度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの AUClast は、正常肝機能群と同程度であった。外れ値を示した 2 名の被験者（中等度肝機能障害群及び正常肝機能群の各 1 名）も含め

たとき、中等度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの AUCinf は、正常肝機能群と同程度であった。

表 2.7.6.5-6　非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果: U106 試験

Parameter	Geometric LS Means				
	Hepatic Impairment		Normal		Hepatic Impairment/Normal Ratio (90% CI)
	n	Value	n	Value	
軽度肝機能障害群 vs 正常肝機能群					
Cmax (ng/mL)	8	10.6	8	15.1	0.706 (0.422, 1.18)
AUClast (ng·h/mL)	8	70.5	8	99.4	0.709 (0.420, 1.20)
AUCinf (ng·h/mL)	8	76.1	8	105	0.727 (0.444, 1.19)
AUCinf (ng·h/mL)	8	76.1	7[a]	93.7	0.813 (0.499, 1.33)
中等度肝機能障害群 vs 正常肝機能群					
Cmax (ng/mL)	8	17.9	8	15.1	1.19 (0.780, 1.81)
AUClast (ng·h/mL)	8	94.6	8	99.4	0.952 (0.571, 1.59)
AUCinf (ng·h/mL)	8	102	8	105	0.972 (0.609, 1.55)
AUCinf (ng·h/mL)	7[b]	118	7[a]	93.7	1.25 (0.843, 1.87)

a: Data for 1 subject (adjusted $R^2 < 0.9$) were excluded.
b: Data for 1 subject (adjusted $R^2 < 0.9$; AUCextr > 20%) were excluded.
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.5

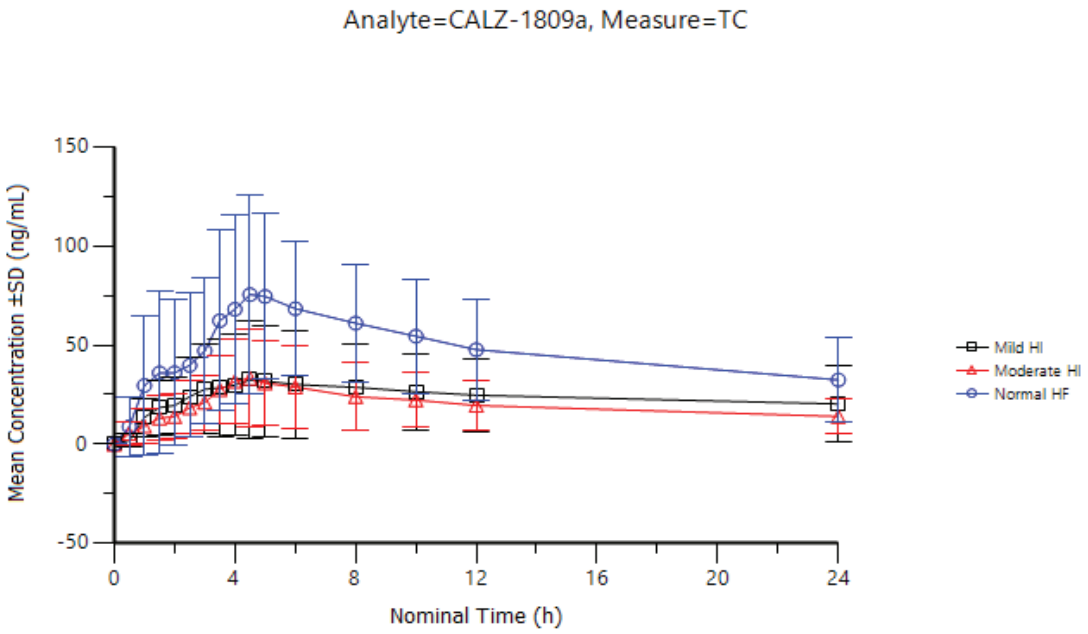
5.5.3　CALZ-1809a の薬物動態

各肝機能群の被験者に本薬錠剤を単回投与したときの CALZ-1809a の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-3、PK パラメータを表 2.7.6.5-7 に示す。

Tmax の中央値（範囲）は軽度肝機能障害群で 4.25（1.00～6.00）h、中等度肝機能障害群で 4.25（0.50～10.00）h、正常肝機能群で 4.75（4.00～8.00）h であった。軽度及び中等度肝機能障害群の CALZ-1809a の Cmax、AUC の算術平均値は、正常肝機能群と比べていずれも低かった。t1/2 の算術平均値（標準偏差）は軽度肝機能障害群で 40.5（5.7）h、中等度肝機能障害群で 37.0（11.0）h、正常肝機能群で 34.2（8.0）h であり、各肝機能群で同程度であった。

分子量で補正された、バレメトスタットに対する CALZ-1809a の PK パラメータ（Cmax、AUClast、及び AUCinf）の比の算術平均値は、正常肝機能群と比べていずれの肝機能障害群でも低かった。

図 2.7.6.5-3　CALZ-1809a の平均血漿中濃度推移（Linear scale）: U106 試験



HF: hepatic function、HI: hepatic impairment、SD: standard deviation
Source: 5.3.3.3-1 Figure 8.5

表 2.7.6.5-7　CALZ-1809a の薬物動態パラメータ: U106 試験

PK parameter	軽度肝機能障害群		中等度肝機能障害群		正常肝機能群	
	n	value	n	value	n	value
Cmax (ng/mL)	8	36.7 (28.6)	8	34.7 (24.2)	8	83.9 (44.4)
Tmax (h)[a]	8	4.25 (1.00, 6.00)	8	4.25 (0.50, 10.00)	8	4.75 (4.00, 8.00)
AUClast (ng·h/mL)	8	1640 (1560)	8	1040 (645)	8	2420 (1560)
AUCinf (ng·h/mL)	8	1730 (1610)	8	1100 (649)	8	2490 (1600)
t1/2 (h)	8	40.5 (5.7)	8	37.0 (11.0)	8	34.2 (8.0)
MPR Cmax	8	0.0977 (0.0332)	8	0.0998 (0.0575)	8	0.174 (0.0620)
MPR AUClast	8	0.492 (0.158)	8	0.490 (0.169)	8	0.637 (0.127)
MPR AUCinf	8	0.516 (0.162)	7[b]	0.503 (0.176)	8	0.645 (0.124)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: Total valemetostat AUCinf for 1 subject with moderate hepatic impairment was not reported (adjusted $R^2 < 0.9$).
MPR: 分子量で補正された、バレメトスタットに対する CALZ-1809a の PK パラメータの比
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.7

CALZ-1809a の PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.5-8 に示す。

軽度肝機能障害群の CALZ-1809a の Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能群に比べてそれぞれ約 61%、43%、及び 40%低かった。中等度肝機能障害群の CALZ-1809a の Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能群に比べてそれぞれ約 64%、57%、及び 55%低かった。

表 2.7.6.5-8　CALZ-1809a の薬物動態パラメータの分散分析結果: U106 試験

Parameter	Geometric LS Means				
	Hepatic Impairment		Normal		Hepatic Impairment/Normal Ratio (90% CI)
	n	Value	n	Value	
軽度肝機能障害群 vs 正常肝機能群					
Cmax (ng/mL)	8	28.9	8	73.9	0.391 (0.220, 0.694)
AUClast (ng·h/mL)	8	1160	8	2020	0.575 (0.288, 1.15)
AUCinf (ng·h/mL)	8	1260	8	2090	0.604 (0.312, 1.17)
中等度肝機能障害群 vs 正常肝機能群					
Cmax (ng/mL)	8	27.0	8	73.9	0.365 (0.201, 0.664)
AUClast (ng·h/mL)	8	869	8	2020	0.431 (0.243, 0.762)
AUCinf (ng·h/mL)	8	944	8	2090	0.453 (0.262, 0.783)

Source: 5.3.3.3-1 Table 8.8

5.5.4　非結合型 CALZ-1809a の薬物動態

各肝機能群の被験者に本薬錠剤を単回投与したときの非結合型 CALZ-1809a の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-4、PK パラメータを表 2.7.6.5-9 に示す。

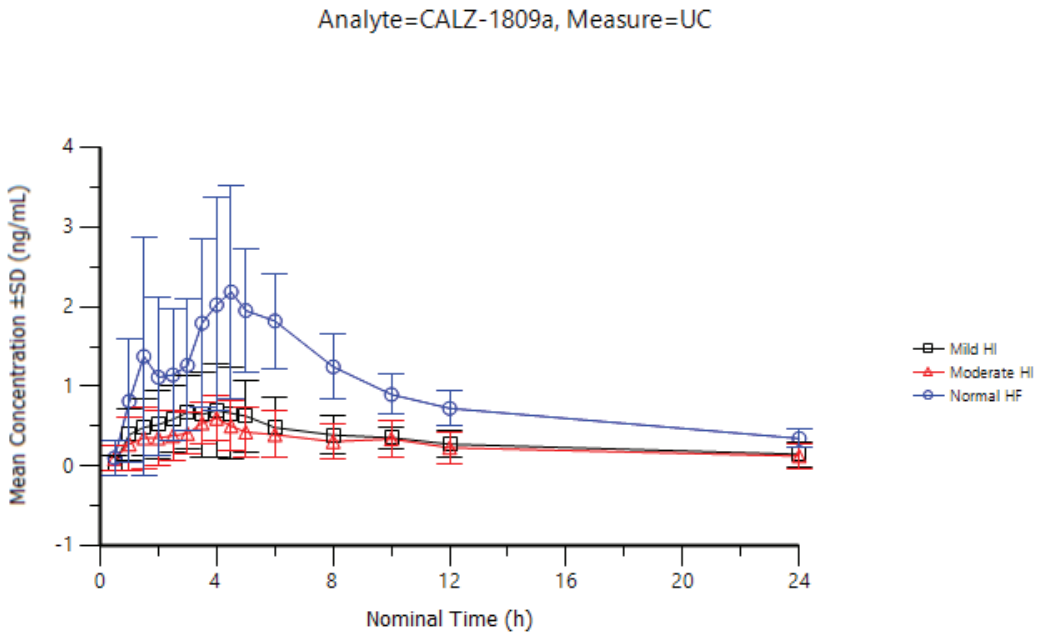
Tmax の中央値（範囲）は軽度肝機能障害群で 3.75（1.00～5.00）h、中等度肝機能障害群で 3.75（1.50～4.50）h、正常肝機能群で 4.50（1.50～8.00）h であった。軽度及び中等度肝機能障害群の非結合型 CALZ-1809a の Cmax、AUC の算術平均値は、正常肝機能群と比べていずれも低かった。t1/2 の算術平均値（標準偏差）は軽度肝機能障害群で 14.1（6.0）h、中等度肝機能障害群で 16.0（10.5）h、正常肝機能群で 15.0（2.5）h であり、各肝機能群で同程度であった。

分子量で補正された、非結合型バレメトスタットに対する非結合型 CALZ-1809a の PK パラメータ（Cmax 及び AUClast）の比の算術平均値は、正常肝機能群と比べていずれの肝機能障害群でも低かった。

CALZ-1809a の非結合型分率の算術平均値は、投与直後から 24 h 後までの間に正常肝機能群で 0.0156（最小値）から 0.0613（最大値）の値をとり、軽度肝機能障害群（0.0134～0.0379）及び中等度肝機能障害群（0.0165～0.0384）と比べ高かった。

非結合型 CALZ-1809a の PK パラメータの統計分析は外れ値を示した被験者が多かったために評価できなかった。

図 2.7.6.5-4　非結合型 CALZ-1809a の平均血漿中濃度推移（Linear scale）: U106 試験



HF: hepatic function、HI: hepatic impairment、SD: standard deviation
Source: 5.3.3.3-1 Figure 8.8

表 2.7.6.5-9　非結合型 CALZ-1809a の薬物動態パラメータ: U106 試験

PK parameter	軽度肝機能障害群		中等度肝機能障害群		正常肝機能群	
	n	value	n	value	n	value
Cmax (ng/mL)	8	0.874 (0.492)	8	0.709 (0.290)	8	2.66 (1.21)
Tmax (h)[a]	8	3.75 (1.00, 5.00)	8	3.75 (1.50, 4.50)	8	4.50 (1.50, 8.00)
AUClast (ng·h/mL)	8	9.49 (8.58)	8	6.79 (5.84)	8	29.9 (15.4)
AUCinf (ng·h/mL)[b,d]	5	12.4 (7.49)	7	9.75 (8.21)	6	31.0 (11.6)
AUCinf (ng·h/mL)[c]	2	18.3 (8.31)	0	-	6	31.0 (11.6)
t1/2 (h)[b]	5	14.1 (6.0)	7	16.0 (10.5)	6	15.0 (2.5)
MPR Cmax	8	0.0778 (0.0351)	8	0.0385 (0.0147)	8	0.160 (0.0333)
MPR AUClast	8	0.0999 (0.0552)	8	0.0542 (0.0263)	8	0.266 (0.0420)
MPR AUCinf [d]	7	0.179 (0.106)	7	0.0852 (0.0404)	7	0.285 (0.0429)
MPR AUCinf [c]	2	0.200 (0.0176)	0	-	6	0.281 (0.0450)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: Criteria for terminal elimination rate constant not met (adjusted $R^2 < 0.9$) for 2 subjects (mild hepatic impairment); 1 subject (moderate hepatic impairment); and 2 subjects (normal hepatic function). The terminal elimination rate constant was not calculable for 1 subject (mild hepatic impairment).
c: In addition to the subjects mentioned in footnote b, subjects with AUCextr >20% were excluded.
d: Subjects with AUCextr > 20% were included.
MPR: 分子量で補正された、非結合型バレメトスタットに対する非結合型 CALZ-1809a の PK パラメータの比
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.10

5.6　安全性の結果

5.6.1　有害事象の発現状況

軽度肝機能障害群の 1 名の被験者に歯痛（Grade 1）が認められた。薬物による治療で回復し、本薬との因果関係は否定された。他の肝機能群では有害事象は認められなかった。

5.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

5.6.3　臨床検査値の評価

臨床的に重要な変動は認められなかった。

5.6.4　バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。また、心電図に臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

5.7　結論

- 本薬 50 mg を単回経口投与したときのバレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群では正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%及び 23%低かった。中等度肝機能障害群では、バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%及び 35%低かった。バレメトスタットの t1/2 の算術平均値は肝機能の程度によらず 30.4～34.0 h で同程度であった。
- 本薬 50 mg を単回経口投与したときの非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群では正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%及び 19%低かった。中等度肝機能障害群では、非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は正常肝機能群に比べてそれぞれ約 19%及び 25%高かった。非結合型バレメトスタットの t1/2 の算術平均値は肝機能の程度によらず 20.4～24.5 h で同程度であった。
- バレメトスタットの非結合型分率の算術平均値は、本薬投与直後から 24 h 後までの間に中等度肝機能障害群で 0.0600（最小値）から 0.0813（最大値）の値をとり、軽度肝機能障害群（0.0373～0.0535）及び正常肝機能群（0.0365～0.0433）と比べ高かった。
- 本薬 50 mg を単回経口投与したときの CALZ-1809a の Cmax 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群では正常肝機能群に比べてそれぞれ約 61%及び 40%低かった。中等度肝機能障害群では、CALZ-1809a の Cmax 及び AUCinf は正常肝機能群に比べてそれぞれ約 64%及び 55%低かった。CALZ-1809a の t1/2 の算術平均値は肝機能の程度によらず 34.2～40.5 h で同程度であった。
- 分子量で補正された、バレメトスタットに対する CALZ-1809a の PK パラメータ（Cmax、AUClast、及び AUCinf）の比の算術平均値は、正常肝機能群と比べていずれの肝機能障害群でも低かった。
- 非結合型 CALZ-1809a の PK パラメータの統計分析は評価可能なデータが少なく、結論は出せなかった。
- 正常肝機能被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害被験者に本薬 50 mg を絶食下単回

経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

6. DS3201-A-J104 試験—Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Itraconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects—

……5.3.3.4-1

6.1　試験方法

表 2.7.6.6-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: DS3201-A-J104 試験（1/5）

試験の目的	主目的 • 健康成人男性を対象として、イトラコナゾールの反復経口投与がバレメトスタットの薬物動態（pharmacokinetics: PK）に及ぼす影響を検討する。 • 健康成人男性を対象として、フルコナゾールの反復経口投与がバレメトスタットの PK に及ぼす影響を検討する。 副次目的 • 健康成人男性を対象として、バレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）とイトラコナゾール又はフルコナゾールを併用投与したときの安全性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
選択基準・除外基準	選択基準 • 日本人男性 • 年齢: 20 歳以上 45 歳以下の者（同意取得時） • 体格指数（body mass index: BMI）: 18.5 以上 25.0 未満の者（スクリーニング検査時） 除外基準 <スクリーニング検査時の除外基準> • 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 • アレルギー性疾患（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎、膠原病など）の既往歴又は現病歴を有する者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 出血素因（鼻粘膜又は口腔粘膜から出血しやすいなど）を有する者、出血性疾患（消化管出血、痔疾患など）を認めるもしくはその既往歴を有する者、又は重篤な出血性疾患の家族歴を有する者 • イトラコナゾール及びフルコナゾールを含む、すべての薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者 • アルコール又は薬物依存者 • 感染症検査（B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、梅毒検査［梅毒脂質抗原使用検査、梅毒トレポネーマ抗体］、ヒト免疫不全ウイルス抗原抗体）の結果、異常が認められた者 • スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: DS3201-A-J104 試験（2/5）

選択基準・除外基準（続き）	• スクリーニング検査の血小板数及びヘモグロビン値の臨床検査結果が実施医療機関の臨床検査基準値の下限値未満である者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • スクリーニング検査のリンパ球数が 1000/μL 未満の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • スクリーニング検査の心電図検査で、Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF）が 450 msec を超える者（被験者を 5 分間以上臥位安静にさせた後、自動心電計を用いて 3 回測定を行い、その平均値で評価する） • QT 延長症候群の家族歴又は先天性 QT 延長症候群の既往歴のある者、並びにスクリーニング検査で QT 間隔の測定が困難となる異常波形が見られた者 • 投与期 A 投与前 30 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、治験薬及び併用薬（イトラコナゾール及びフルコナゾール）を除く何らかの薬剤（サプリメント類、薬物代謝酵素チトクロム P450［cytochrome P450: CYP］3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は使用予定のある者 • 入院時検査前 14 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、他の医師からの医療行為を受けた者、又は受ける予定のある者 • スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 • 過去に本薬の治験に参加し、本薬の投与を受けた者 • スクリーニング検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛・めまい等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 投与期 A 投与から事後検査実施日又は追跡調査／検査日までコンドーム等を用いた適切な避妊を行う意思のない者 • その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など） <入院時検査時の除外基準> • スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、再検査による採血は除く） • 入院時検査の血小板数及びヘモグロビン値の臨床検査結果が実施医療機関の臨床検査基準値の下限値未満である者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 入院時検査のリンパ球数が 1000/μL 未満の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 入院時検査で QT 間隔の測定が困難となる異常波形が見られた者 • 入院時検査前 30 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、治験薬及び併用薬（イトラコナゾール及びフルコナゾール）を除く何らかの薬剤（サプリメント類、薬物代謝酵素 CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は使用予定のある者 • 入院時検査前 7 日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者 • スクリーニング検査以降に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 • スクリーニング検査以降に本薬の治験に参加し、本薬の投与を受けた者 • スクリーニング検査以降から事後検査又は追跡調査／検査までに、他の医師からの医療行為を受けた者、又は受ける予定のある者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: DS3201-A-J104 試験（3/5）

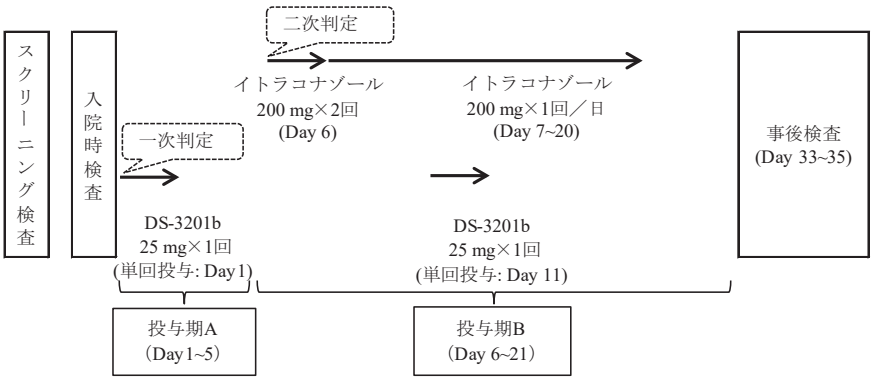
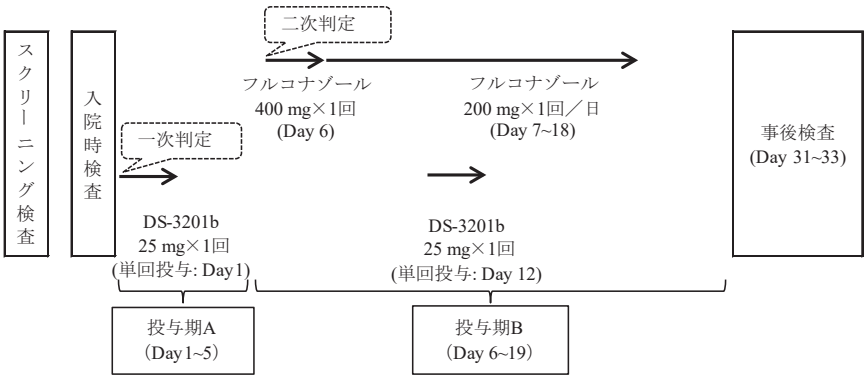
選択基準・除外基準（続き）	• 入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛・めまい等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 投与期 A 投与から事後検査実施日又は追跡調査／検査日までコンドーム等を用いた適切な避妊を行う意思のない者 • その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など） <投与期 B 投与前最終検査時の除外基準> • 投与期 B 投与前最終検査の血小板数及びヘモグロビン値の臨床検査結果が実施医療機関の臨床検査基準値の下限値未満である者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 投与期 B 投与前最終検査のリンパ球数が 1000/μL 未満の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 投与期 B 投与前最終検査で QT 間隔の測定が困難となる異常波形が見られた者 • 投与期 A で有害事象が発現し、消失しなかった者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 投与期 B 投与前最終検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛・めまい等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く） • その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）
試験デザイン	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー Group 1 ではイトラコナゾール（P 糖蛋白［P-glycoprotein: P-gp］阻害作用を併せ持つ強い CYP3A 阻害剤）の併用、また Group 2 ではフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）の併用がバレメトスタットの PK に及ぼす影響をそれぞれ検討した。試験デザインの概要をそれぞれ下図に示す。 Group 1 の試験デザイン: J104 試験  一次判定: 投与期 A 投与前最終検査で投与期 A 投与の可否を判定した。 二次判定: 投与期 A で投与した被験者に対し、投与期 B 投与前最終検査で投与期 B 投与の可否を判定した。 DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: DS3201-A-J104 試験（4/5）

試験デザイン（続き）	Group 2 の試験デザイン: J104 試験  一次判定: 投与期 A 投与前最終検査で投与期 A 投与の可否を判定した。 二次判定: 投与期 A で投与した被験者に対し、投与期 B 投与前最終検査で投与期 B 投与の可否を判定した。 DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
目標被験者数	計 32 名（16 名／グループ ×2 グループ）
治験薬	被検薬 バレメトスタット錠 25 mg（ロット番号 CN17033S01） 併用薬 イトラコナゾールカプセル 50 mg（市販薬イトリゾール®カプセル 50） フルコナゾールカプセル 50 mg（市販薬ジフルカン®カプセル 50 mg）
用法・用量 [a] 投与期間	Group 1 【投与期 A】 本薬 25 mg を 1 日目（Day 1）の空腹時に単回経口投与した。 【投与期 B】 1 日目（Day 6）はイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与し、2～15 日目（Day 7～20）はイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。ただし 6 日目（Day 11）は、本薬 25 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を空腹時に併用で経口投与した。Day 11 以外は、朝食後（Day 6 のみ朝夕食後）にイトラコナゾール 200 mg を投与した。 Group 2 【投与期 A】 本薬 25 mg を 1 日目（Day 1）の空腹時に単回経口投与した。 【投与期 B】 1 日目（Day 6）はフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与し、2～13 日目（Day 7～18）はフルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。ただし 7 日目（Day 12）は、本薬 25 mg 及びフルコナゾール 200 mg を空腹時に併用で経口投与した。Day 12 以外は、朝食後にフルコナゾール 200 mg（Day 6 のみフルコナゾール 400 mg）を投与した。
評価項目	薬物動態評価項目 • 血漿中薬物濃度 イトラコナゾール（Group 1）、フルコナゾール（Group 2）、及びバレメトスタットの血漿中濃度 • 血漿中バレメトスタットの PK パラメータ <主要評価項目> Cmax、AUClast、AUCinf <副次評価項目> Tmax、Kel、t1/2、CL/F、Vz/F 安全性評価項目 • 有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図

a: 本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: DS3201-A-J104 試験（5/5）

評価スケジュール	5.3.3.4-1 Table 6.4 参照。
主な統計解析手法	薬物動態解析（Group 1，2 共通） • 血漿中バレメトスタット濃度及び PK パラメータについて、グループ別に投与期 A、B ごとの要約統計量を算出した。 • 血漿中バレメトスタットの主要評価パラメータに関しては、自然対数変換値を反応変数とし、投与期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルによる解析を行った。算出される変化量の最小二乗平均値を逆対数変換して、投与期 B の投与期 A に対する幾何最小二乗平均値の比及びその両側 90% CI を算出した。 • Tmax では、投与期 B の反応変数と投与期 A の反応変数との差の Hodges-Lehmann 推定量の点推定値及びその両側 90% CI を算出した。

6.1.1　被験者数の設定根拠

実施可能性の観点から、また十分な精度で薬物相互作用を検討できる被験者数として、Group 1 及び Group 2 の目標被験者数はいずれも 16 名と設定した。

6.1.2　用法・用量の設定根拠

J101 試験（5.3.3.2-1）及び J103 試験（5.3.1.1-1）でのデータ、並びに in vitro 試験から予測されたイトラコナゾール、又はフルコナゾール併用時の AUC 増加率を踏まえ、Group 1 及び Group 2 での本薬の投与量をいずれも 25 mg に設定した。本薬の投与方法は薬物相互作用に関する米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）のガイダンスをはじめとする各種ガイドラインに従い単回投与とした。また、食事がバレメトスタットの PK に及ぼす影響について検討されていなかったことを考慮し、投与前に 10 時間以上絶食させて空腹時に投与することとした。

Group 1 でのイトラコナゾールの投与量は日本で承認されている投与量の範囲に従い、投与初日のみ 200 mg 1 日 2 回投与とし、2 日目以降は 200 mg 1 日 1 回投与とした。投与方法は日本で承認されているイトラコナゾールの用法に合わせ、食後に経口投与することとした。

Group 2 でのフルコナゾールの投与量は日本で承認されている投与量の範囲に従い、投与初日のみ 400 mg 1 日 1 回投与とし、2 日目以降は 200 mg 1 日 1 回投与とした。投与方法はフルコナゾールの PK が食事の影響をほとんど受けないことを踏まえ、Group 1 と同様に食後に経口投与することとした。

6.2　被験者の内訳

登録された被験者数は計 32 名（Group 1: 16 名、Group 2: 16 名）であった。

Group 1 に登録された 16 名は全員が治験薬及び併用薬の投与を受け、試験を完了した。

Group 2 に登録された 16 名のうち 13 名は治験薬及び併用薬の投与を受け、試験を完了した。残る 3 名のうち 2 名は投与期 B 投与前最終検査時の除外基準に抵触したため、また 1 名は投与期 B に被験者からの申し出により試験を中止した。

6.3　解析対象

安全性解析対象集団には登録されたすべての被験者 32 名（Group 1: 16 名、Group 2: 16 名）が含まれた。薬物動態解析対象集団には被験者 29 名（Group 1: 16 名、Group 2: 13 名）が含まれた。薬物動態解析対象集団から Group 2 の 3 名が除外された理由は治験薬及び併用薬の投与が未実施のためであった。

6.4　被験者背景

6.4.1　Group 1

被験者はすべて日本人健康成人男性であり、年齢の平均値（範囲）は 28.3（20～38）歳、平均体重（標準偏差）は 62.26（6.970）kg、平均 BMI（標準偏差）は 21.44（1.766）kg/m^2 であった。薬物動態解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。

6.4.2　Group 2

被験者はすべて日本人健康成人男性であり、安全性解析対象集団での年齢の平均値（範囲）は 30.6（21～38）歳、平均体重（標準偏差）は 63.14（5.827）kg、平均 BMI（標準偏差）は 21.17（1.626）kg/m^2 であった。薬物動態解析対象集団の被験者背景は安全性解析対象集団の被験者背景と同様であった。

6.5　薬物動態の結果

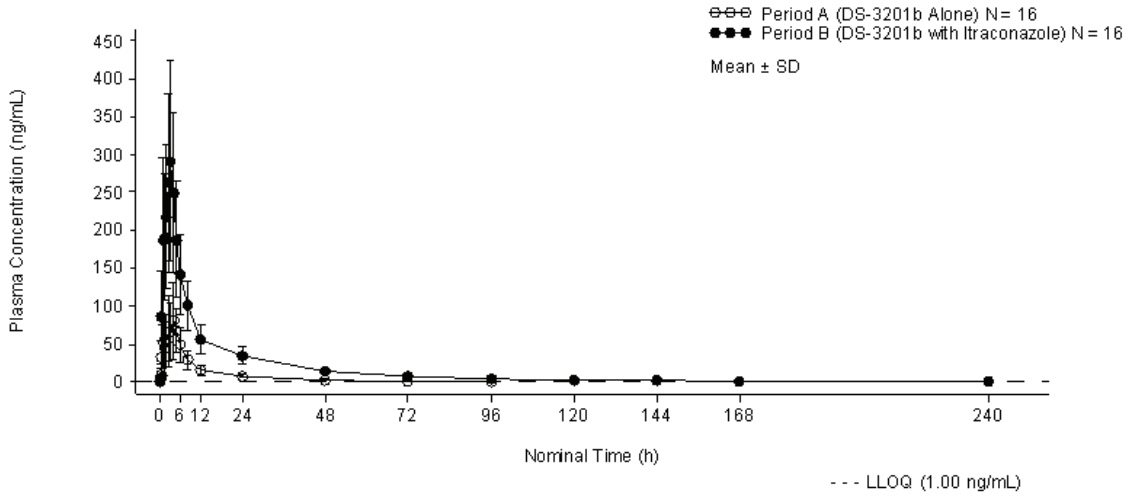
6.5.1　Group 1

Group 1 でのバレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-1 に示す。バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.6-2 に示す。

バレメトスタットの血漿中濃度は本薬単独投与時及びイトラコナゾール併用時ともに投与後速やかに増加し、Tmax の中央値（最小値～最大値）は、単独投与時 3.50（1.00～5.00）h 及びイトラコナゾール併用時 3.00（1.00～4.00）h であった。

本薬単独投与時及びイトラコナゾール併用時の主要評価項目の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax が単独投与時 115（50.0）ng/mL 及びイトラコナゾール併用時 336（125）ng/mL であり、単独投与時に比べてイトラコナゾール併用時で増加した。また、AUClast は単独投与時 768（263）ng·h/mL 及びイトラコナゾール併用時 3270（992）ng·h/mL、AUCinf は単独投与時 804（267）ng·h/mL 及びイトラコナゾール併用時 3340（1000）ng·h/mL であり、単独投与時に比べてイトラコナゾール併用時で増加した。副次評価項目である t1/2 は単独投与時 17.5（8.17）h 及びイトラコナゾール併用時 39.2（8.87）h であり、単独投与時に比べて併用時に延長した。

図 2.7.6.6-1　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（本薬単独投与時［投与期 A］及びイトラコナゾール併用時［投与期 B］）（Group 1）（Linear scale）: J104 試験



DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.3.4-1 Figure 8.1

表 2.7.6.6-2　バレメトスタットの薬物動態パラメータ（Group 1）: J104 試験

PK Parameter	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax[a] (h)	t1/2 (h)	MRTinf (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Period A (DS-3201b Alone) N = 16								
mean	115	768	804	3.50	17.5	16.6	35.0	836
SD	50.0	263	267	1.00, 5.00	8.17	4.21	13.3	333
Period B (DS-3201b with Itraconazole) N = 16								
mean	336	3270	3340	3.00	39.2	27.7	8.34	449
SD	125	992	1000	1.00, 4.00	8.87	4.29	3.38	124

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.4-1 Table 8.1

Group 1 でのバレメトスタットの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.6-3 に示す。

本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用時のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 2.924（2.261～3.782）、AUClast が 4.301（3.531～5.238）、及び AUCinf が 4.191（3.447～5.094）であった。

表 2.7.6.6-3　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果
（Group 1）: J104 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	DS-3201b with Itraconazole	DS-3201b Alone	Geometric LS Mean Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	307.345	105.094	2.924 (2.261, 3.782)	43.4
AUClast (ng·h/mL)	3111.691	723.554	4.301 (3.531, 5.238)	32.7
AUCinf (ng·h/mL)	3184.123	759.789	4.191 (3.447, 5.094)	32.3

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
分散分析の反応変数として PK パラメータの自然対数変換値を用いた。
Source: 5.3.3.4-1 Table 8.2

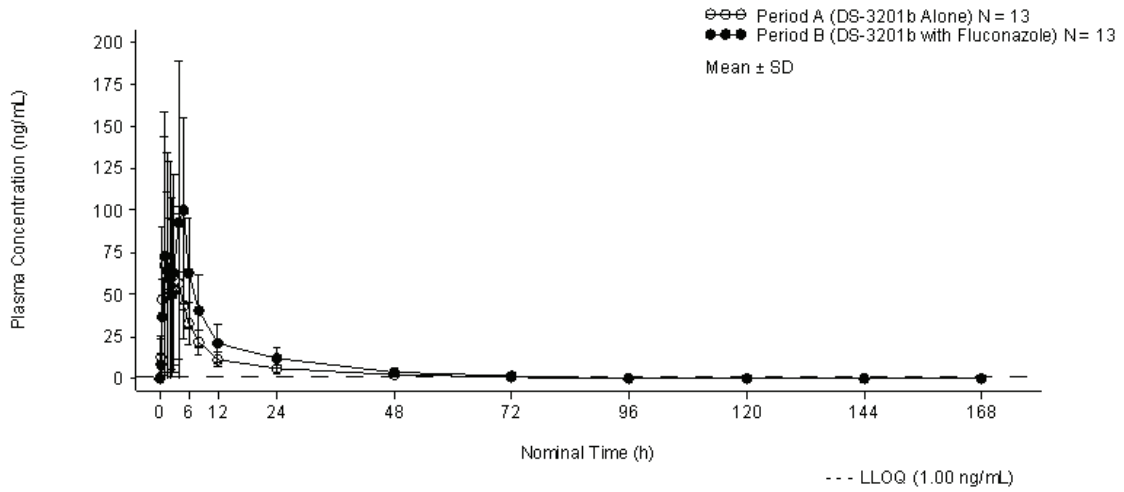
6.5.2　Group 2

Group 2 でのバレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-2 に示す。バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.6-4 に示す。

バレメトスタットの血漿中濃度は本薬単独投与時及びフルコナゾール併用時ともに投与後速やかに増加し、Tmax の中央値（最小値～最大値）は、単独投与時 3.00（0.50～6.00）h 及びフルコナゾール併用時 4.00（1.00～5.00）h であった。

本薬単独投与時及びフルコナゾール併用時の主要評価項目の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax が単独投与時 113（88.0）ng/mL 及びフルコナゾール併用時 158（88.1）ng/mL であり、単独投与時に比べてフルコナゾール併用時で増加した。また、AUClast は単独投与時 641（324）ng·h/mL 及びフルコナゾール併用時 1070（569）ng·h/mL、AUCinf は単独投与時 686（335）ng·h/mL 及びフルコナゾール併用時 1110（570）ng·h/mL であり、単独投与時に比べてフルコナゾール併用時で増加した。副次評価項目である t1/2 は単独投与時 21.7（9.66）h 及びフルコナゾール併用時 19.2（4.41）h であり、単独投与時とフルコナゾール併用時でほぼ同等であった。

図 2.7.6.6-2　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（本薬単独投与時［投与期 A］及びフルコナゾール併用時［投与期 B］）（Group 2）（Linear scale）: J104 試験



DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.3.4-1 Figure 8.3

表 2.7.6.6-4　バレメトスタットの薬物動態パラメータ（Group 2）: J104 試験

PK Parameter	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax[a] (h)	t1/2 (h)	MRTinf (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Period A (DS-3201b Alone) N = 13								
mean	113	641	686	3.00	21.7	21.2	46.4	1310
SD	88.0	324	335	0.50, 6.00	9.66	8.17	24.9	768
Period B (DS-3201b with Fluconazole) N = 13								
mean	158	1070	1110	4.00	19.2	19.9	30.4	806
SD	88.1	569	570	1.00, 5.00	4.41	3.50	19.3	442

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.4-1 Table 8.3

Group 2 でのバレメトスタットの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.6-5 に示す。

本薬単独投与時に対するフルコナゾール併用時のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 1.612（1.121～2.318）、AUClast が 1.629（1.252～2.120）、及び AUCinf が 1.584（1.233～2.035）であった。

表 2.7.6.6-5　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果（Group 2）：J104 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	DS-3201b with Fluconazole	DS-3201b Alone	Geometric LS Mean Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	131.684	81.694	1.612 (1.121, 2.318)	55.6
AUClast (ng·h/mL)	917.482	563.299	1.629 (1.252, 2.120)	39.1
AUCinf (ng·h/mL)	967.047	610.472	1.584 (1.233, 2.035)	37.0

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
分散分析の反応変数として PK パラメータの自然対数変換値を用いた。
Source: 5.3.3.4-1 Table 8.4

6.6　安全性の結果

6.6.1　有害事象の発現状況

Group 1 の試験期間を通して認められた有害事象は 12.5%（2/16）に発現した上気道感染（いずれも Grade 1）のみであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本事象を発現した被験者は投与期 A 及び投与期 B でそれぞれ 1 名ずつであり、いずれも無処置で回復した。

Group 2 の試験期間を通して認められた有害事象は 50.0%（8/16）に発現した上気道感染（7 名が Grade 1、1 名が Grade 2）のみであり、治験薬との因果関係はいずれも否定された。本事象を発現した被験者は投与期 A で 7 名、投与期 B で 1 名であった。投与期 A に本事象を発現した被験者のうち 2 名は試験を中止し、このうちの 1 名は薬物による治療を必要とした。

6.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

Group 1 及び Group 2 のいずれでも、試験期間を通して死亡、その他の重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

6.6.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象として Group 2、投与期 A での本薬投与後、被験者 2 名に発現した上気道感染（Grade 1、Grade 2 がそれぞれ 1 名ずつ）が報告された。この被験者 2 名は投与期 B 投与前最終検査時に有害事象が消失しておらず、投与期 B の除外基準に抵触したため試験参加が中止となり、うち 1 名は薬物による治療を必要とした。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

6.6.4　臨床検査値の評価

臨床検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。

6.6.5　バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。また、心電図に臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

6.7　結論

本薬を P-gp 阻害作用を併せ持つ強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用することにより、単独投与時と比較してバレメトスタットの Cmax は約 3 倍、AUC は約 4 倍に増加した。

また、本薬を中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールと併用することにより、単独投与時と比較してバレメトスタットの Cmax、AUC はいずれも約 1.6 倍に増加した。

本薬単回投与時にイトラコナゾール又はフルコナゾールを併用することによる有害事象の増加は認められなかった。

7. DS3201-A-J107 試験—Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Multiple Oral Administration of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects—

……5.3.3.4-2

7.1 試験方法

表 2.7.6.7 -1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.7 -1 試験方法の概略: DS3201-A-J107 試験（1/4）

試験の目的	主目的 • 日本人健康成人を対象として、リファンピシンの反復経口投与がバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）を単回投与したときのバレメトスタットの薬物動態（pharmacokinetics: PK）に及ぼす影響を検討する。 副次目的 • 日本人健康成人を対象として、本薬とリファンピシンを併用したときの安全性を評価する。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	2020 年 7 月 3 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
選択基準・除外基準	選択基準 • 性別: 男性もしくは女性（日本人） • 年齢: 20 歳以上 45 歳以下の者（同意取得時） • 体格指数（body mass index: BMI）: 18.5 以上 25.0 未満の者（スクリーニング検査時） 除外基準 <スクリーニング検査時の除外基準> • 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 • アレルギー性疾患（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎、膠原病など）の既往歴又は現病歴を有する者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 出血素因（鼻粘膜又は口腔粘膜から出血しやすいなど）を有する者、又は出血性疾患（消化管出血、痔疾患など）を認める又はその既往歴を有する者、又は重篤な出血性疾患の家族歴を有する者 • リファンピシンを含む、すべての薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者 • アルコール又は薬物依存者 • 感染症検査（B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、梅毒検査［梅毒脂質抗原使用検査、梅毒トレポネーマ抗体］、ヒト免疫不全ウイルス抗原抗体）の結果、異常が認められた者 • スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1000 mL 以上の全血採血を行った男性もしくは合計 600 mL 以上の全血採血を行った女性、又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った男性もしくは 112 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った女性、又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者 • スクリーニング検査の血小板数及びヘモグロビン値の臨床検査結果が実施医療機関の臨床検査基準値の下限値未満である者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く）

表 2.7.6.7 -1　試験方法の概略: DS3201-A-J107 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	• スクリーニング検査のリンパ球数が 1000/μL 未満の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • スクリーニング検査の心電図検査で、Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF）が男性は 450 msec、女性は 460 msec を超える者（被験者を 5 分間以上臥位安静にさせた後、自動心電計を用いて 3 回測定を行い、その平均値で評価する） • QT 延長症候群の家族歴又は先天性 QT 延長症候群の既往歴のある者、並びにスクリーニング検査で QT 間隔の測定が困難となる異常波形が見られた者 • 入院時検査前 30 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、治験薬及び併用薬（リファンピシン）を除く何らかの薬剤（サプリメント類、薬物代謝酵素チトクロム P450［cytochrome P450: CYP］3A の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は使用予定のある者 • 入院時検査前 14 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、他の医師からの医療行為を受けた者、又は受ける予定のある者 • スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 • 過去に本薬の治験に参加し、本薬の投与を受けた者 • 入院時検査前 7 日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者、又は摂取予定のある者 • スクリーニング検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 妊婦又は授乳婦、スクリーニング検査時の妊娠検査が陽性の女性、最終月経からの期間が 12 ヵ月未満であり妊娠の可能性のある閉経前女性で妊娠検査を受ける意思がない者、本薬投与後 90 日までにパートナーも含めて妊娠を計画している者、本薬投与後 90 日まで効果的な避妊法（男性向け避妊用コンドーム、避妊用ペッサリー、経口避妊薬、子宮内避妊具、子宮内ホルモン放出システム、両側卵管結紮術、及び精管切断術）で避妊を講じることができない者、又は本薬投与後 90 日までに精子を提供する意思がある男性及び卵子を提供する意思がある女性 • その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など） <入院時の除外基準> • スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、本治験で計画された検査及び分析のための採血、並びに再検査による採血、及び治験薬を投与されなかった予備被験者に行った採血は含まない） • 入院時検査の血小板数及びヘモグロビン値の臨床検査結果が実施医療機関の臨床検査基準値の下限値未満である者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 入院時検査のリンパ球数が 1000/μL 未満の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 入院時検査で QT 間隔の測定が困難となる異常波形が見られた者 • 入院時検査前 30 日以内から事後検査又は追跡調査／検査までに、治験薬及び併用薬（リファンピシン）を除く何らかの薬剤（サプリメント類、薬物代謝酵素 CYP3A の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は使用予定のある者 • 入院時検査前 7 日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者

表 2.7.6.7 -1　試験方法の概略: DS3201-A-J107 試験（3/4）

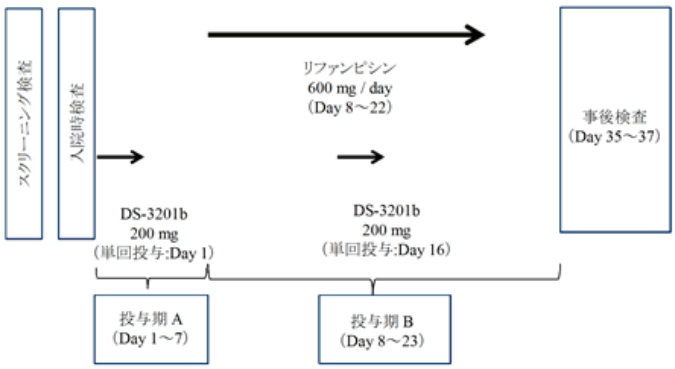
選択基準・除外基準（続き）	• スクリーニング検査以降に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 • スクリーニング検査以降に本薬の治験に参加し、本薬の投与を受けた者 • スクリーニング検査から事後検査又は追跡調査／検査までに、他の医師からの医療行為を受けた者、又は受ける予定のある者 • 入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 入院時検査で妊娠検査が陽性の女性 • その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など） <投与期 B 投与前最終検査時の除外基準> • 投与期 B 投与前最終検査の血小板数及びヘモグロビン値の臨床検査結果が実施医療機関の臨床検査基準値の下限値未満である者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 投与期 B 投与前最終検査のリンパ球数が 1000/μL 未満の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 投与期 B 投与前最終検査で QT 間隔の測定が困難となる異常波形が見られた者 • 投与期 A で有害事象が発現し、消失しなかった者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く） • 投与期 B 投与前最終検査から事後検査又は追跡調査／検査までに、治験薬及び併用薬（リファンピシン）を除く何らかの薬剤（サプリメント類、薬物代謝酵素 CYP3A の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用する予定のある者 • 投与期 B 投与前最終検査から事後検査又は追跡調査／検査までに、他の医師からの医療行為を受ける予定のある者 • 投与期 B 投与前最終検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く） • その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）
試験デザイン	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー 試験デザインの概要を下図に示す。 試験デザインの概要: J107 試験 

表 2.7.6.7 -1　試験方法の概略: DS3201-A-J107 試験（4/4）

目標被験者数	計 20 名
治験薬	被験薬 バレメトスタット錠 100 mg（ロット番号 CN17033S02） 併用薬 リファンピシン 150 mg（リファジン®カプセル 150 mg）
用法・用量 [a] 投与期間	【投与期 A】（Day 1～Day 7） 1 日目（Day 1）の空腹時に本薬 200 mg を 240 mL の水とともに単回経口投与した。 【投与期 B】（Day 8～Day 23） 9 日目（Day 16）を除く 1～15 日目（Day 8～Day 22）は朝食前にリファンピシン 600 mg を 240 mL の水とともに 1 日 1 回反復経口投与した。9 日目（Day 16）は、リファンピシン投与 2 時間後に 10 時間以上絶食条件下で本薬 200 mg を 240 mL の水とともに単回経口投与した。
評価項目	薬物動態評価項目 • 血漿中薬物濃度 バレメトスタットの血漿中濃度（総濃度及び非結合型）及び CALZ-1809a の血漿中濃度 • 血漿中薬物の PK パラメータ <主要評価項目> • バレメトスタットの血漿中総濃度の PK パラメータ（Cmax、AUClast、AUCinf） <副次評価項目> • バレメトスタットの血漿中総濃度の PK パラメータ（Tmax、Kel、t1/2、CL/F、Vz/F） • バレメトスタットの血漿中非結合型濃度の PK パラメータ（Cmax、AUClast、AUCinf、Tmax、Kel、t1/2） • CALZ-1809a の PK パラメータ（Cmax、AUClast、AUCinf、Tmax、Kel、t1/2） 安全性評価項目 • 有害事象、臨床検査、体重、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、及び 12 誘導心電図
評価スケジュール	5.3.3.4-2 Table 6.4、Table 6.5 参照。
主な統計解析手法	薬物動態解析 • バレメトスタット（総濃度及び非結合型）並びに代謝物 CALZ-1809a の血漿中濃度について測定時点ごとに要約統計量を算出し、推移図を作成した。 • 血漿中バレメトスタット（総濃度及び非結合型）並びに代謝物 CALZ-1809a の PK パラメータの一覧表を作成し、投与期 A、B ごとの要約統計量を算出した。 • 主要評価項目であるバレメトスタットの血漿中総濃度の Cmax、AUClast、AUCinf については自然対数変換値を反応変数とし、投与期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルによる解析を行った。算出される反応変数の変化量の最小二乗平均値を逆対数変換して、投与期 B の投与期 A に対する幾何最小二乗平均値の比及びその両側 90% CI を算出した。

a: 本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。

7.1.1　被験者数の設定根拠

本試験の被験者数は統計学的な考察に基づいて算出したものではない。J104 試験（5.3.3.4-1）の Group 1（イトラコナゾールとの薬物相互作用試験）で認められた血漿中バレメトスタットの Cmax 及び AUC の個体内変動を考慮した場合、被験者数を 16 名としたときにリファンピシンとの薬物相互作用の評価をある程度の精度をもって実施することができると考えられた。さらに中止・脱落を考慮して本試験の被験者数を 20 名と設定した。

7.1.2　用法・用量の設定根拠

本試験での本薬の投与量は、リファンピシンとの併用によってバレメトスタットの曝露が低下することを考慮し、これまでに実施した健康成人を対象とした臨床試験の結果から安全性・忍容性が認められる最大用量の 200 mg とした。本薬の投与方法は、薬物相互作用に関する米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）のガイダンスをはじめとする各種ガイドラインに従って単回投与とし、食事の影響によるバレメトスタットの薬物動態のばらつきを小さくするため、10 時間以上絶食させて空腹時に投与することとした。また、リファンピシンによる CYP3A の誘導作用が最大となるには約 7 日を要することから、本薬の投与は投与期 B の 9 日目に設定した。また、リファンピシンが CYP3A を競合阻害するため、CYP3A の基質薬の投与はリファンピシン投与 2 時間後以降に実施することが推奨されていることから、投与期 B の 9 日目の本薬の投与はリファンピシン投与 2 時間後に設定した。

リファンピシンの投与量及び投与方法は、日本での承認用法・用量、及び複数の薬物相互作用試験で用いられている用量等を参考に、600 mg を 1 日 1 回、朝食前投与とした。

7.2　被験者の内訳

登録された被験者数は計 20 名であった。全員が治験薬の投与を受け、試験を終了した。

7.3　解析対象

薬物動態解析対象集団、及び安全性解析対象集団には登録されたすべての被験者 20 名が含まれた。

7.4　被験者背景

すべての被験者は日本人であり、男性の被験者（14 名［70.0%］）が過半数を占めた。年齢の平均値（範囲）は 30.5（20～45）歳、平均体重（標準偏差）は 57.30（7.090）kg、平均 BMI（標準偏差）は 20.77（1.169）kg/m^2 であった。薬物動態解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。

7.5　薬物動態の結果

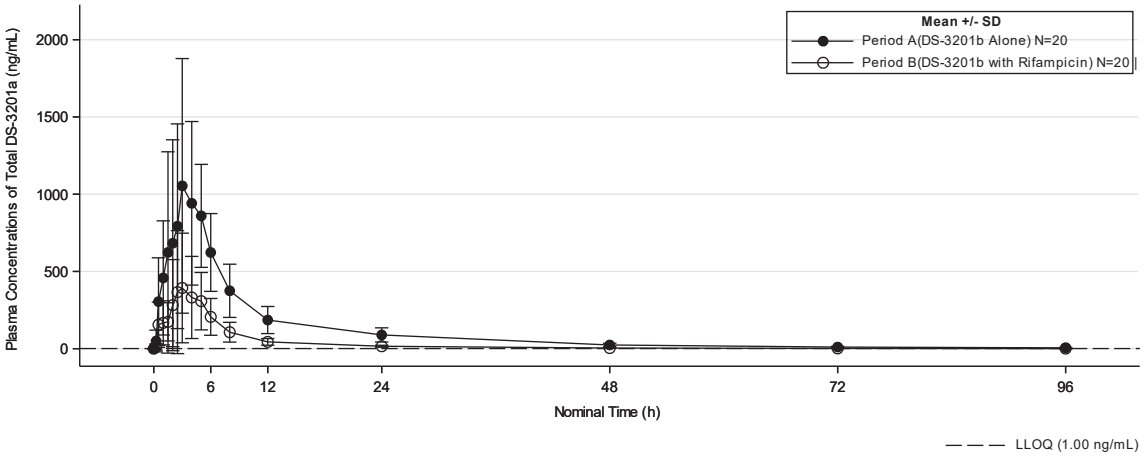
7.5.1　バレメトスタットの薬物動態

バレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-1 に示す。バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.7-2 に示す。

バレメトスタットの Tmax の中央値（最小値～最大値）は、単独投与時 3.00（1.00～5.00）h 及びリファンピシン併用時 4.00（1.50～6.00）h であった。本薬単独投与時及びリファンピシン併用時の主要評価項目の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax が単独投与時 1490（730）ng/mL 及びリファンピシン併用時 627（351）ng/mL であり、単独投

与時に比べてリファンピシン併用時で減少した。また、AUClast は単独投与時 9670（4530）ng·h/mL 及びリファンピシン併用時 2770（1330）ng·h/mL、AUCinf は単独投与時 9850（4600）ng·h/mL 及びリファンピシン併用時 2810（1340）ng·h/mL であり、単独投与時に比べてリファンピシン併用時で減少した。副次評価項目である t1/2 は単独投与時 22.6（2.98）h 及びリファンピシン併用時 18.3（5.93）h であり、単独投与時に比べてリファンピシン併用時で短縮した。

図 2.7.6.7-1　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（単独投与時［投与期 A］及びリファンピシン併用時［投与期 B］）（Linear scale）: J107 試験



DS-3201a: バレメトスタット
DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
SD: standard deviation
Source: 5.3.3.4-2 Figure 8.1

表 2.7.6.7-2　バレメトスタットの薬物動態パラメータ: J107 試験

PK Parameter	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax[a] (h)	Kel (h^{-1})	t1/2 (h)	MRTinf (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Period A (Valemetostat Tosylate Alone) N = 20									
mean	1490	9670	9850	3.00	0.0311	22.6	16.7	26.5	884
SD	730	4530	4600	1.00, 5.00	0.00408	2.98	2.27	15.0	584
Period B (Valemetostat Tosylate with Rifampicin) N = 20									
mean	627	2770	2810	4.00	0.0419	18.3	11.8	91.3	2200
SD	351	1330	1340	1.50, 6.00	0.0136	5.93	2.24	50.1	987

SD: standard deviation
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.1

バレメトスタットの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.7-3 に示す。

本薬単独投与時に対するリファンピシン併用時のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 0.417（0.319～0.545）、AUClast が 0.288（0.226～0.366）、及び AUCinf が 0.286（0.225～0.364）であった。

表 2.7.6.7-3　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果: J107 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	DS-3201b with Rifampicin	DS-3201b Alone	Geometric LS Mean Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	537.190	1288.835	0.417 (0.319, 0.545)	52.3
AUClast (ng·h/mL)	2454.249	8535.640	0.288 (0.226, 0.366)	46.5
AUCinf (ng·h/mL)	2492.541	8704.724	0.286 (0.225, 0.364)	46.1

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
分散分析の反応変数として PK パラメータの自然対数変換値を用いた。
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.2

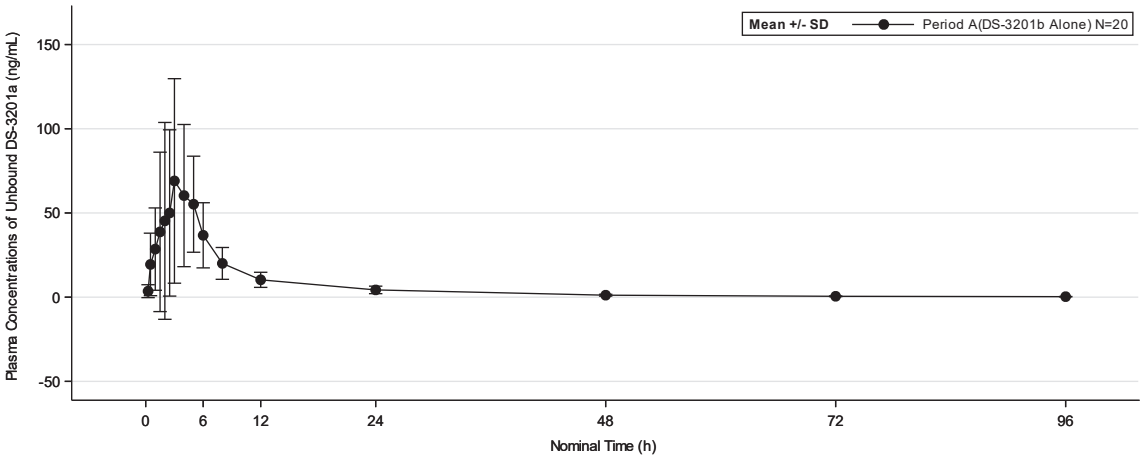
7.5.2　非結合型バレメトスタットの薬物動態

本薬単独投与時の非結合型バレメトスタットの平均血漿中濃度推移、及び PK パラメータをそれぞれ図 2.7.6.7-2、及び表 2.7.6.7-4 に示す。

本薬単独投与時の非結合型バレメトスタットの Tmax の中央値（最小値～最大値）は、3.50（1.00～5.00）h であった。

本薬単独投与時の非結合型バレメトスタットの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax が 109（62.8）ng/mL、AUClast が 551（270）ng·h/mL、AUCinf が 560（273）ng·h/mL、及び t1/2 が 21.3（3.54）h であった。

図 2.7.6.7-2　非結合型バレメトスタットの平均血漿中濃度推移
（単独投与時［投与期 A］）（Linear scale）: J107 試験



DS-3201a: バレメトスタット
DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
SD: standard deviation
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.3

表 2.7.6.7-4　非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータ
（単独投与時［投与期 A］）: J107 試験

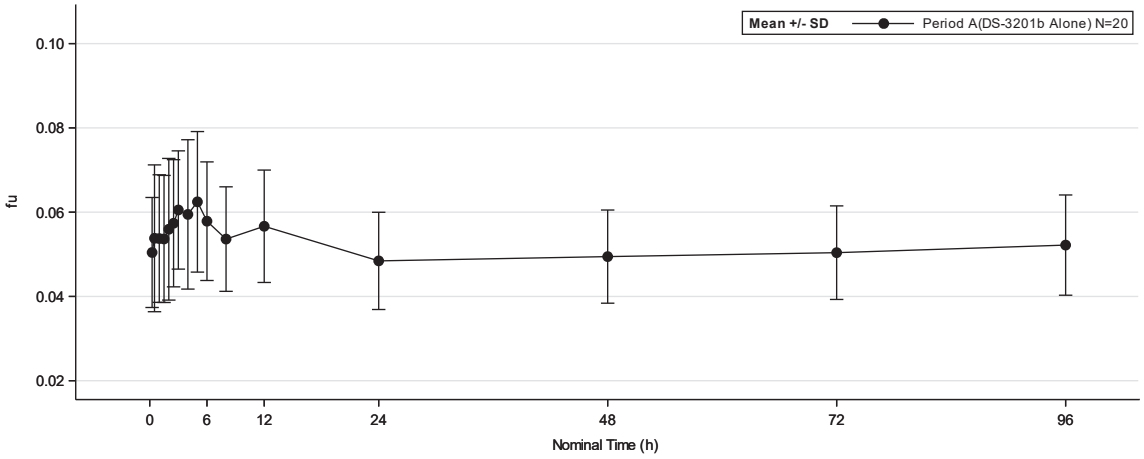
PK Parameter	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax[a] (h)	Kel (h^{-1})	t1/2 (h)	MRTinf (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
mean	109	551	560	3.50	0.0335	21.3	15.2	526	15,800
SD	62.8	270	273	1.00, 5.00	0.00663	3.54	2.52	453	14,000

SD: standard deviation
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.3

本薬単独投与時のバレメトスタットの平均非結合型分率の時間経過を図 2.7.6.7-3 に示す。

非結合型分率の算術平均値（標準偏差）は、投与直後から 96 h 後までの間に 0.0484（0.0115）（最小値）から 0.0625（0.0167）（最大値）の範囲で変動した。

図 2.7.6.7-3　バレメトスタットの平均非結合型分率の時間経過
（単独投与時［投与期 A］）（Linear scale）: J107 試験



SD: standard deviation、fu: 非結合型分率
DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.3.4-2 Figure 8.5

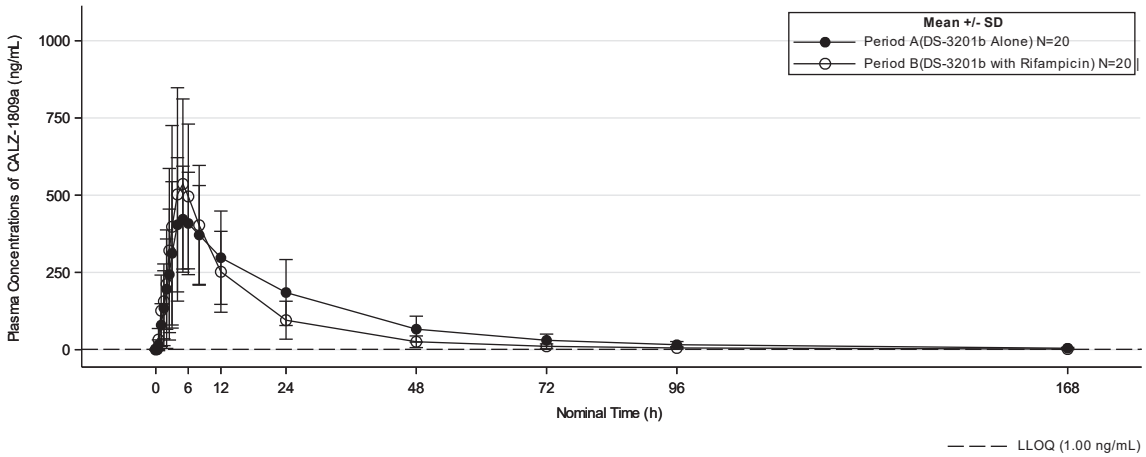
7.5.3　CALZ-1809a の薬物動態

CALZ-1809a の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-4 に示す。CALZ-1809a の PK パラメータを表 2.7.6.7-5 に示す。

CALZ-1809a の Tmax の中央値（最小値～最大値）は、単独投与時 5.00（2.00～6.00）h 及びリファンピシン併用時 4.50（3.00～8.00）h であった。本薬単独投与時及びリファンピシン併用時の CALZ-1809a の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax が単独投与時 472（184）ng/mL 及びリファンピシン併用時 622（295）ng/mL であり、単独投与時に比べてリファンピシン併用時で増加した。一方 AUClast は単独投与時 11,600（6280）ng·h/mL 及びリファンピシン併用時 8170（4380）ng·h/mL、AUCinf は単独投与時 11,800（6400）ng·h/mL 及びリファンピシン併用時 8300（4440）ng·h/mL であり、単独投与時に比べてリフ

ァンピシン併用時で減少した。t1/2 は単独投与時 36.9（5.41）h 及びリファンピシン併用時 38.3（11.4）h であり、単独投与時とリファンピシン併用時で同程度であった。バレメトスタットに対する CALZ-1809a の代謝比（分子量で補正された、バレメトスタットに対する CALZ-1809a の AUCinf の比）の算術平均値（標準偏差）は、単独投与時は 1.17（0.290）、リファンピシン併用時は 2.89（0.669）であった。

図 2.7.6.7-4　CALZ-1809a の平均血漿中濃度推移（単独投与時［投与期 A］及びリファンピシン併用時［投与期 B］）（Linear scale）: J107 試験



DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
SD: standard deviation
Source: 5.3.3.4-2 Figure 8.6

表 2.7.6.7-5　CALZ-1809a の薬物動態パラメータ: J107 試験

PK Parameter	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax[a] (h)	Kel (h^{-1})	t1/2 (h)	metabolic ratio[b]
Period A (Valemetostat Tosylate Alone) N = 20							
mean	472	11,600	11,800	5.00	0.0191	36.9	1.17
SD	184	6280	6400	2.00, 6.00	0.00277	5.41	0.290
Period B (Valemetostat Tosylate with Rifampicin) N = 20							
mean	622	8170	8300	4.50	0.0206	38.3	2.89
SD	295	4380	4440	3.00, 8.00	0.00942	11.4	0.669

SD: standard deviation
a: 中央値（最小値、最大値）
b: 分子量で補正された、バレメトスタットに対する CALZ-1809a の AUCinf の比
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.4

CALZ-1809a の PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.7-6 に示す。

本薬単独投与時に対するリファンピシン併用時の CALZ-1809a の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 1.287（1.036～1.600）、AUClast が 0.716（0.574～0.894）、及び AUCinf が 0.713（0.573～0.886）であった。

バレメトスタットの in vitro 代謝試験では、CYP3A4/5 が CALZ-1809a の生成及び代謝に関与することが確認されている。ここで観察されたリファンピシン併用時の CALZ-1809a の Cmax の増加及び AUC の減少は、リファンピシンによって誘導された CYP3A が CALZ-

1809a の産生及び消失を増加させた結果であると考察した。

表 2.7.6.7-6　CALZ-1809a の薬物動態パラメータの分散分析結果: J107 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	DS-3201b with Rifampicin	DS-3201b Alone	Geometric LS Mean Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	551.442	428.370	1.287 (1.036, 1.600)	41.4
AUClast (ng·h/mL)	7129.337	9951.197	0.716 (0.574, 0.894)	42.2
AUCinf (ng·h/mL)	7244.928	10,167.933	0.713 (0.573, 0.886)	41.6

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
分散分析の反応変数として PK パラメータの自然対数変換値を用いた。
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.5

7.6　安全性の結果

7.6.1　有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.7-7 に示す。

投与期 A では有害事象は認められなかった。投与期 B では、本薬投与前（Day 8～Day 16）に 1 名、本薬投与後（Day 16～Day 23）に 2 名、及び投与期 B が終了し退院した後（Day 23 以降）に 2 名に有害事象（いずれも Grade 1）が認められた。

投与期 B の本薬投与前では 1 名の被験者に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が認められた。いずれも無処置で回復し、本薬との因果関係は否定された。投与期 B の本薬投与後では 1 名の被験者に喉頭痛が認められた。無処置で回復したが、本薬との因果関係は否定されなかった。また別の 1 名の被験者に好中球数増加及び白血球数増加が認められた。いずれも無処置で回復し、本薬との因果関係は否定された。投与期 B が終了し退院した後の事後検査では 1 名の被験者に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が認められ、また別の 1 名に血中トリグリセリド増加が認められた。いずれも無処置で回復し、本薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.7-7　有害事象の発現状況: J107 試験

SOC	PT	Valemetostat Tosylate[a]	Rifampicin[b]	Valemetostat Tosylate + Rifampicin[c]	After Admin. Rifampicin[d]	Total[e]
		N = 20 n (%)	N = 20 n (%)	N = 20 n (%)	N = 20 n (%)	N = 20 n (%)
何らかの有害事象が発現した被験者		0 (0.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	5 (25.0)	5 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
	喉頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
臨床検査		0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	4 (20.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (10.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (10.0)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
	好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
	白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)

MedDRA/J version 23.0.
a: 投与期 A 本薬投与後（Day 1）からリファンピシン投与前（Day 8）までの期間
b: 投与期 B リファンピシン投与後（Day 8）から本薬投与前（Day 16）までの期間
c: 投与期 B 本薬投与後（Day 16）から Day 23 までの期間
d: 投与期 B リファンピシン投与後（Day 8）から事後検査までの期間
e: 投与期 A 本薬投与後（Day 1）から事後検査までの期間
Source: 5.3.3.4-2 Table 10.1

7.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、重要な有害事象、及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

7.6.3　臨床検査値の評価

臨床的に重要な変動は認められなかった。

7.6.4　バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。また、心電図に臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

7.7　結論

本薬をリファンピシンと併用することにより、単独投与時と比較してバレメトスタットの Cmax は約 60%、AUC は約 70%減少した。本薬単回投与時にリファンピシンを併用することによる有害事象の増加は認められなかった。

8. DS3201-A-J201 試験—A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of Valemetostat Tosylate (DS-3201b) in Patients with Relapsed or Refractory Adult T-cell Leukemia/Lymphoma—

……5.3.5.2-1

8.1　試験方法

表 2.7.6.8-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略: DS3201-A-J201 試験（1/6）

試験の目的	主目的 • 再発又は難治性成人 T 細胞白血病／リンパ腫（adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL）患者におけるバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）単剤の有効性を、独立効果判定委員会の判定による奏効率により評価する。 副次目的 • 再発又は難治性 ATL 患者における本薬の有効性を、奏効率（治験責任医師又は治験分担医師による判定）、病変部位別の最良効果、完全寛解率、病勢コントロール率、奏効までの期間、奏効期間、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、及び全生存期間（overall survival: OS）により評価する。 • 本薬の安全性及び薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価する。 探索的目的 • 本薬に関連するバイオマーカーを探索的に評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、他 23 名 [redacted]、他 23 施設（日本: 24 施設）
試験実施期間	2019 年 11 月 5 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 4 月 24 日（データカットオフ日）
選択基準・除外基準	選択基準 1) 抗ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1）抗体が陽性であり、血液細胞学的又は病理学的に ATL（病型分類にて、急性型、リンパ腫型、又は予後不良因子を有する慢性型）と診断され、再発、再燃、又は難治性 ATL となった者 2) モガムリズマブ投与歴のある者、又はモガムリズマブ不耐もしくは適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した者 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 4) 登録前 14 日以内の米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）performance status（PS）が 0～2 の者 5) 少なくとも 1 つの評価可能病変（測定可能病変、又は効果判定の対象となる末梢血病変もしくは皮膚病変のいずれかの病変）を有する者 6) 登録前 7 日以内に実施したスクリーニング検査時に、以下の臓器機能を有する者。ただし、検査結果が輸血、造血因子製剤等の影響を受けていないこと • 好中球数: 1000/μL 以上 • 血小板数: 75,000/μL 以上 • ヘモグロビン値: 8.0 g/dL 以上

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略: DS3201-A-J201 試験（2/6）

選択基準・除外基準（続き）	• AST 又は ALT: 基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 3 倍以下 • 総ビリルビン: ULN の 1.5 倍以下 • 血清クレアチニン: ULN の 1.5 倍以下、又は Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 7) 妊娠の可能性がある女性の場合、登録前 14 日以内に実施した妊娠検査が陰性で、同意取得日から治験薬最終投与後 3 ヵ月間にわたって適切な避妊法（例: 殺精子剤併用バリア型避妊具又は子宮内避妊具。経口避妊薬のみによる避妊は適切ではない。）を使用する意思のある者。男性の場合、不妊手術を受けているか、同意取得日から治験薬最終投与後 3 ヵ月間にわたって適切な避妊法を使用する意思のある者 8) 文書によって試験参加の同意が得られた者 9) 3 ヵ月以上の生存が期待される者 なお、再発、再燃、及び難治性については、以下のとおり定義した。 • 再発: 1 レジメン以上の化学療法を受け、直近の治療で CR 又は不確定完全寛解（uncertified complete remission: CRu）と判定された後の増悪 • 再燃: 1 レジメン以上の化学療法を受け、直近の治療で部分寛解（partial remission: PR）と判定された後の増悪 • 難治性: 1 レジメン以上の化学療法を受け、直近の治療で病勢安定（stable disease: SD）と判定された後に治療の変更を要すると判断された場合。又は 1 レジメン以上の化学療法を受け、増悪と判定された場合 除外基準 1) スクリーニング時の臨床診断で中枢神経系浸潤がある者 2) 以下のいずれかの既往症（登録前 6 ヵ月以内）又は合併症を有する者 • 慢性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類のクラス III 以上） • 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症又は発作が増悪している狭心症）の合併、心筋梗塞の既往 • 血管形成術、ステント・グラフト留置術 • 症候性もしくは治療を要する不整脈又は無症候性の持続性心室性頻拍（ただし無症候性のコントロール可能な心房細動は除く） • 治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された糖尿病 • その他、治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された疾患 3) Grade 3 以上の神経障害を有する者 4) スクリーニング時の 12 誘導心電図にて、登録前に Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF）が 470 ms 超の延長を認める者 5) 抗菌剤、抗ウイルス剤、又は抗真菌剤の静脈内投与が必要なコントロール不良の感染症（結核性疾患、単純ヘルペス、真菌症等）を有する者 6) 10 mg／日を超える副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾロン換算）を投与している者

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略: DS3201-A-J201 試験（3/6）

選択基準・除外基準（続き）	7) 登録前 90 日以内に実施した検査の結果、B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体が陽性の者。HBs 抗原が陰性であっても、B 型肝炎コア（hepatitis B core: HBc）抗体又は HBs 抗体が陽性で、B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）DNA 量が 2.1 log copies/mL 以上の者。HBs 抗原が陰性で、HBc 抗体又は HBs 抗体が陽性であっても、HBV DNA 量が 2.1 log copies/mL 未満の者は組み入れ可能とした。 8) 同種造血幹細胞移植歴のある者 9) 治験薬投与開始前に以下に示す治療を受けた者 • 自家造血幹細胞移植: 84 日（12 週間）以内 • ATL 治療を目的とした化学療法又は分子標的治療: 21 日以内（モガムリズマブは最終投与から 28 日以内） • 他の治験薬（本邦未承認の薬剤）: 28 日以内 • 放射線治療: 21 日以内 10) 活動性（無病期間が 2 年以内）の重複がんを有する者。ただし、下記は重複がんとせず、登録可能とした。 • 局所治療により治癒と判断される上皮内癌又は粘膜内癌 • 抗腫瘍療法を要さない、臨床的に安定した悪性腫瘍（非造血器腫瘍） • 無病期間が 2 年以上のその他固形癌 11) 同意取得日から治験薬最終投与後 3 ヵ月間に授乳を行う可能性がある女性 12) 以前に enhancer of zeste homolog（EZH）阻害剤の治療を受けた者 13) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した者
試験デザイン	本試験は、再発又は難治性 ATL 患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験であった。 本試験では 1 Cycle を 28 日間とし、本薬を 1 日 1 回空腹時に経口投与し、治験薬投与の中止基準に該当するまで投与を継続した。 本試験全体の試験期間は、最初の被験者の初回来院から、最後の被験者の追跡調査終了、試験参加の同意撤回、又は死亡までとした。個々の被験者の試験参加期間は、同意取得日から追跡調査終了までとした。本試験全体の実施期間は、最初の被験者の初回来院から最後の被験者の追跡調査終了まで、約 6 年間を予定した。
目標被験者数	初回データカットオフ日までに 25 名。なお、治験薬のリスク及びベネフィットを考慮し、ベネフィットが上回ると判断した場合には、初回データカットオフ日以降、被験者登録を継続することとした。
治験薬	バレメトスタット錠 25 mg（ロット番号 CN17033S01） バレメトスタット錠 100 mg（ロット番号 CN17033S02 及び 18E01）

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略: DS3201-A-J201 試験（4/6）

用法・用量 投与期間	本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。 本試験では 1 Cycle を 28 日間とし、本薬 200 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与し、治験薬投与の中止基準に該当するまで投与を継続した。ただし、チトクロム P450 3A（cytochrome P450 3A: CYP3A）の強い阻害剤又は P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）阻害剤を本薬と併用している場合は、併用注意薬使用時の減量基準に従って本薬の投与量を減量した。 本薬に関連する有害事象が発現した場合、治験薬関連の毒性に対する休薬の基準に従って本薬を休薬した。本薬の投与を再開する場合、休薬前と同一の投与量で再開した。同じ事象のために 2 度目の休薬が必要となった場合、治験薬減量方法に従って投与再開時に本薬の投与量を 1 段階（50 mg）減量した（最大 2 段階まで減量を許容した）。本薬に関連する有害事象によって本薬の投与量を減量した場合、減量後の再増量は許容しなかった。なお、投与量が 1 日 1 回 50 mg の場合はそれ以上減量しなかった。
評価項目	有効性評価項目 主要評価項目 • 独立効果判定委員会の判定による奏効率（最良効果が CR、CRu、又は PR と判定された被験者の割合） 副次評価項目 • 治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率 • 病変部位別の最良効果 • 完全寛解率 • 病勢コントロール率 • 奏効までの期間 • 奏効期間 • PFS • OS 安全性評価項目 • 有害事象、ECOG PS、体重、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図 薬物動態評価項目 • 血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度 • 血漿中バレメトスタットの蛋白結合率 • 血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度それぞれについての PK パラメータ 薬力学（pharmacodynamics: PDy）評価項目 • 末梢血中 ATL 細胞の定量的評価、プロウイルス定量 • 末梢血 ATL 細胞中及び腫瘍組織中のヒストン H3 の N 末端から 27 番目のリジン残基（histone H3 lysine 27: H3K27）のトリメチル化活性 バイオマーカー評価項目 • 末梢血又は腫瘍組織を用いた網羅的遺伝子変異解析 • 末梢血又は腫瘍組織を用いた網羅的遺伝子発現解析 その他の評価項目 • α1-酸性糖蛋白（alpha-1 acid glycoprotein: AAG）測定

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略: DS3201-A-J201 試験（5/6）

評価スケジュール	5.3.5.2-1 Table 6.4 参照。
主な統計解析手法	解析対象集団 • 安全性解析対象集団: 本薬を少なくとも 1 回投与された被験者集団 • 有効性解析対象集団: 本薬を少なくとも 1 回投与された被験者集団 • Primary Efficacy Analysis Set: 有効性解析対象集団に含まれる被験者のうち、データカットオフ日までに以下の基準を 1 つでも満たした被験者集団 　• 独立効果判定委員会により CR、CRu、又は PR と判定された 　• 本薬の投与を中止した 　• 独立効果判定委員会により Cycle 7 Day 1 の抗腫瘍効果判定が完了した • 薬物動態解析対象集団: 本薬を少なくとも 1 回投与された被験者のうち、投与開始後の血漿中薬物濃度が 1 時点以上利用可能な被験者集団 有効性の主解析 • 解析対象は、Primary Efficacy Analysis Set とした。 • 独立効果判定委員会の判定による最良効果及び奏効率について、頻度表を作成し、各割合に対応する 90% CI 及び 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。 • 独立効果判定委員会の判定による奏効率について、5%以下を帰無仮説とした二項検定を有意水準片側 5%で行った。 有効性の副次解析 • 解析対象は、有効性解析対象集団とした。 • 治験責任医師又は治験分担医師の判定による最良効果及び奏効率について、頻度表を作成し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。 • 病変部位別の最良効果について、頻度表を作成した。 • 病勢コントロール率について、頻度表を作成し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。 • TTR について、PR 以上が認められた被験者を対象に、要約統計量を算出した。 • 奏効期間、PFS、及び OS について、Kaplan-Meier 曲線を作成し、Brookmeyer-Crowley の方法を用いて、生存期間の中央値とその 95% CI を算出した。 • 有効性の主解析と同様の解析（二項検定を除く）を、年齢、性別、体格指数（body mass index: BMI）、ATL 病型分類、再発／再燃／難治性、及び前治療歴別に行った。 安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団とした。 • 有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）Ver.23.1 を用いて読み替え、器官別大分類（system organ class: SOC）及び基本語（preferred term: PT）に基づいて SOC 別及び PT 別の集計を行った。 • 有害事象の Grade 判定は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Ver.5.0 に準じた。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略: DS3201-A-J201 試験（6/6）

主な統計解析手法（続き）	薬物動態解析 • 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 • バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの各時点の血漿中濃度の要約統計量を算出し、PK パラメータの要約統計量を算出した。

8.1.1　被験者数の設定根拠

本試験の対象患者に対する標準的治療は確立していないと考えること等から、本試験の主要評価項目である奏効率の閾値を 5%に設定した。また、再発又は再燃の ATL 患者を対象としたレナリドミド水和物の国内第 II 相試験において、モガムリズマブによる前治療歴を有す患者集団での奏効率が 18.2%であったこと等を参考に、奏効率の期待値を 30%と仮定した。

二項検定を用いて、有意水準片側 5%で検定した場合に検出力が 90%以上となる被験者数が 21 名と算出されたため、脱落を考慮し、目標被験者数を 25 名と設定した。

8.1.2　用法・用量の設定根拠

DS3201-A-J101 試験の用量漸増パートで、再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma: NHL）患者に対して、本薬を 150～300 mg 投与した結果、本薬 300 mg を 1 日 1 回投与された被験者の 2 名中 2 名、200 mg を 1 日 1 回投与された 9 名中 1 名に用量制限毒性（dose-limiting toxicity: DLT）が確認された。用量漸増パートの結果を受け、modified continual reassessment method（mCRM）、毒性プロファイル評価、PK/PDy などを総合的に評価した結果、用量拡大パートの投与量として 200 mg を選択した。DS3201-A-J101 試験に登録された ATL 患者では、本薬 150 mg 1 日 1 回投与群の 2 名中 1 名、本薬 200 mg 1 日 1 回投与群の 7 名中 3 名で奏効が認められた。PDy バイオマーカーとして測定した顆粒球中及び皮膚中のトリメチル化された H3K27 の量は、定常状態におけるバレメトスタットの曝露量の上昇とともにより強く阻害され、200 mg の 1 日 1 回投与以上の投与量で最大阻害効果の 90%に達する濃度（90%阻害濃度［concentration causing 90% inhibition: IC_{90}］）を大部分の患者で超えると推定された。有害事象の比較では、本薬を 200 mg 又は 250 mg 投与された被験者間の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったが、DLT の一つである血小板数減少の発現割合は本薬の投与量 150 mg から 300 mg の範囲で曝露依存的であり、血小板数減少の発現割合予測値は用量依存的に増加した。以上より、本試験の投与量として高い有効性が期待でき、かつ忍容性も良好であり、PDy バイオマーカーに対する IC_{90} 値を大部分の患者で超えることが期待できる投与量として 200 mg を選択した。

8.1.3　減量基準の設定根拠

本薬と CYP3A 阻害剤との薬物相互作用を検討した DS3201-A-J104 試験の結果及び生理学的薬物速度論モデル解析より、本薬と強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用によりバレメトスタットの AUC が約 4 倍、強い CYP3A 阻害剤（P-gp 阻害作用無

し）又は P-gp 阻害剤（CYP3A 阻害作用無し）の併用によりバレメトスタットの AUC が約 2 倍にそれぞれ上昇すると予測されたことから、これらの薬剤と併用する必要がある場合は、本薬の投与量をそれぞれ 1/4（強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用時）又は 1/2（強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用時）に減量することとした。一方、DS3201-A-J104 試験で、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤の併用によりバレメトスタットの AUC は約 1.6 倍に上昇したが、DS3201-A-J101 試験で、本薬を 1 日 1 回 300 mg（1 日 1 回 200 mg の 1.5 倍）投与された被験者 2 名で認められた血液毒性は、主に投与初期の血小板数減少であり、DLT に該当したものの用量調節などの適切な処置により管理可能であった。さらに、減量により曝露量が低下し本薬の効果が減弱する可能性を避ける必要があることから、中程度の CYP3A 阻害剤の併用時は通常用量（200 mg）を 1 日 1 回投与することとした。

8.2　被験者の内訳

本試験へ登録された被験者は 25 名であり、25 名全員が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。データカットオフ時点で 8 名（32.0%）が治験薬の投与を継続しており、17 名（68.0%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与の中止理由は、「病勢進行」が 14 名（56.0%）、「有害事象」が 2 名（8.0%）、及び「治験責任医師等の判断」が 1 名（4.0%）であった。

8.3　解析対象

登録された被験者 25 名全員が安全性解析対象集団、有効性解析対象集団、Primary Efficacy Analysis Set、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。

8.4　被験者背景

安全性解析対象集団に含まれた被験者 25 名の同意取得時の年齢の中央値（範囲）は 69.0（59～84）歳であり、24 名（96.0%）は 65 歳以上であった。男性は 12 名（48.0%）であり、全員日本で組み入れられたアジア人であった。ECOG PS は、0 が 13 名（52.0%）、1 が 10 名（40.0%）、2 及び 3 が各 1 名（4.0%）であった。ECOG PS が 3 であった被験者 1 名は、スクリーニング時（Day −9）の ECOG PS が 2 であったため適格と判定されたが、Day −6 に Grade 4 の重篤な有害事象（高カルシウム血症）を発現したため、ベースラインデータ取得時点（Day 1）での ECOG PS が 3 となった。ATL の病型分類は、急性型が 16 名（64.0%）で最も多く、次いでリンパ腫型が 6 名（24.0%）、予後不良因子を有する慢性型が 3 名（12.0%）の順であった。ATL に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（1～8）であった。レナリドミド及びモガムリズマブによる前治療歴を有する被験者は、それぞれ 8 名（32.0%）及び 24 名（96.0%）であった。

8.5　有効性の結果

8.5.1　主要評価項目

8.5.1.1　主解析

主要評価項目の主解析は、Primary Efficacy Analysis Set に含まれる被験者 25 名を対象として実施した。独立効果判定委員会の判定による最良効果及び奏効率を表 2.7.6.8-2 に示す。

独立効果判定委員会により最良効果が CR、CRu、又は PR と判定された被験者はそれぞれ 5 名（20.0%）、0 名、及び 7 名（28.0%）であり、奏効率（90% CI）は 48.0（30.5～65.9）%（$P < 0.0001$、二項検定による比較）であった。P 値は有意水準片側 5%未満であり、奏効率を 5%以下とする帰無仮説は棄却された。

表 2.7.6.8-2　独立効果判定委員会の判定による奏効率: J201 試験
（Primary Efficacy Analysis Set）

Parameter Statistic/Category	N=25	90% CI [a]	95% CI [a]	P value [b]
Best overall response (n, %)				
CR	5 (20.0)	(8.2, 37.5)	(6.8, 40.7)	
CRu	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
PR	7 (28.0)	(13.9, 46.2)	(12.1, 49.4)	
SD	10 (40.0)	(23.6, 58.3)	(21.1, 61.3)	
RD/PD	3 (12.0)	(3.4, 28.2)	(2.5, 31.2)	
NA	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
ND	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
CR rate (CR + CRu) (n, %)	5 (20.0)	(8.2, 37.5)	(6.8, 40.7)	
ORR (CR + CRu + PR) (n, %)	12 (48.0)	(30.5, 65.9)	(27.8, 68.7)	P<0.0001
DCR (CR + CRu + PR + SD) (n, %)	22 (88.0)		(68.8, 97.5)	

CI: confidence interval, CR: complete remission, CRu: uncertified complete remission, DCR: disease control rate, NA: not assessable, ND: not done, ORR: overall response rate, PR: partial remission, RD/PD: relapsed disease or progressive disease, SD: stable disease
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: 90% confidence interval and 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method.
b: The binomial test with a one-sided significance level of 5% under the null hypothesis that the ORR is 5% or less.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Table 8.1, Table 14.2.1-1

8.5.1.2　副次解析

主要評価項目の副次解析は、有効性解析対象集団に含まれる被験者 25 名を対象として実施したが、有効性解析対象集団と Primary Efficacy Analysis Set は同一であったため、同じ結果となった。

8.5.1.3　サブグループ解析

主解析と同様の解析（二項検定を除く）を、Primary Efficacy Analysis Set に含まれる被験者 25 名を対象として、年齢、性別、BMI、ATL 病型分類、再発／再燃／難治性、及び前治療歴別に行った。いずれのサブグループでも全体と大きな違いはなく、奏効率に影響を及ぼすと思われる因子は認められなかった。モガムリズマブ又はレナリドミドの前治療歴がある

被験者でも高い奏効率が認められた。

8.5.2　副次評価項目

8.5.2.1　治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率

治験責任医師又は治験分担医師により最良効果が CR、CRu、又は PR と判定された被験者はそれぞれ 6 名（24.0%）、1 名（4.0%）、及び 7 名（28.0%）であり、奏効率（95% CI）は 56.0（34.9～75.6）%であった。

8.5.2.2　病変部位別の最良効果

独立効果判定委員会の判定による病変部位別の最良効果を表 2.7.6.8-3 に示す。

独立効果判定委員会の判定による最良効果は、標的病変（節性病変又は節外性病変）を有する被験者 20 名中 6 名（30.0%）が CR、2 名（10.0%）が CRu、及び 2 名（10.0%）が PR であり、末梢血病変を有する被験者 9 名中 2 名（22.2%）が CR 及び 6 名（66.7%）が PR であり、皮膚病変を有する被験者 7 名中 1 名（14.3%）が CR 及び 2 名（28.6%）が PR であった。標的病変（節性病変又は節外性病変）、末梢血病変、及び皮膚病変を有する被験者での病変部位別の奏効率は、それぞれ 50.0%、88.9%、及び 42.9%であった。

表 2.7.6.8-3　独立効果判定委員会の判定による病変部位別の最良効果: J201 試験
（有効性解析対象集団）

Disease Site Parameter Statistic/Category	N=25
Target lesions (nodal or extranodal lesions)	
Best response (n, %)	n=20
ORR (CR + CRu + PR)	10 (50.0)
CR	6 (30.0)
CRu	2 (10.0)
PR	2 (10.0)
SD	7 (35.0)
RD/PD	3 (15.0)
NA	0 (0.0)
ND	0 (0.0)
Peripheral blood	
Best response (n, %)	n=9
ORR (CR + CRu + PR)	8 (88.9)
CR	2 (22.2)
PR	6 (66.7)
SD	1 (11.1)
RD/PD	0 (0.0)
NA	0 (0.0)
ND	0 (0.0)
Skin lesions	
Best response (n, %)	n=7
ORR (CR + CRu + PR)	3 (42.9)
CR	1 (14.3)
PR	2 (28.6)
SD	3 (42.9)
RD/PD	0 (0.0)
NA	0 (0.0)
ND	1 (14.3)

CR: complete remission, CRu: uncertified complete remission, NA: not assessable, ND: not done, ORR: overall response rate, PR: partial remission, RD/PD: relapsed disease or progressive disease, SD: stable disease
Percentage was calculated using the number of subjects with abnormal baseline assessment data of each disease site as the denominator.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Table 8.3

8.5.2.3　完全寛解率

独立効果判定委員会の判定による完全寛解率を表 2.7.6.8-2 に示す。

独立効果判定委員会により最良効果が CR 又は CRu と判定された被験者はそれぞれ 5 名（20.0%）及び 0 名であり、完全寛解率（95% CI）は 20.0（6.8～40.7）%であった。

8.5.2.4　病勢コントロール率

独立効果判定委員会の判定による病勢コントロール率を表 2.7.6.8-2 に示す。

独立効果判定委員会により最良効果が CR、CRu、PR、又は SD と判定された被験者はそれぞれ 5 名（20.0%）、0 名、7 名（28.0%）、及び 10 名（40.0%）であり、病勢コントロール

率（95% CI）は 88.0（68.8～97.5）%であった。

8.5.2.5　奏効までの期間

独立効果判定委員会の判定による奏効までの期間を表 2.7.6.8-4 に示す。

独立効果判定委員会により最良効果が CR、CRu、又は PR と判定された被験者（奏効被験者）12 名を対象に算出した奏効までの期間の中央値（範囲）は 6.21（4.1～24.1）週であった。

表 2.7.6.8-4　独立効果判定委員会の判定による奏効までの期間: J201 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	N=25
Time to response (weeks) [a]	
n	12
Mean	8.81
Standard deviation	6.538
Minimum	4.1
Median	6.21
Maximum	24.1

a: Subjects with PR or better response.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Table 8.5

8.5.2.6　奏効期間

独立効果判定委員会の判定による奏効期間を表 2.7.6.8-5 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8-1 に示す。

追跡期間の中央値（範囲）は 28.43（13.6～71.4）週であった。

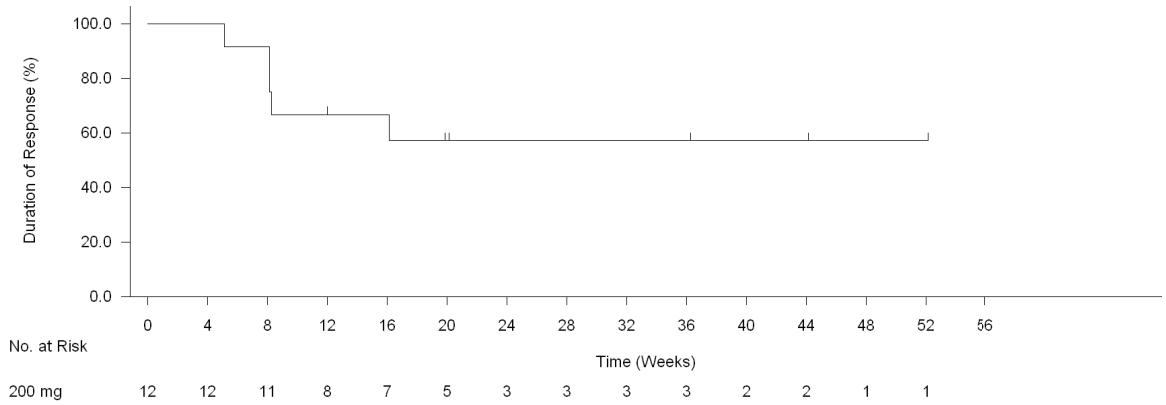
独立効果判定委員会の判定に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は推定不能（8.14 週～推定不能）であった。独立効果判定委員会の判定による奏効被験者 12 名のうち、5 名（41.7%）がデータカットオフ日までに RD/PD と判定されたか死亡（死因にかかわらず）し、7 名（58.3%）が後治療開始前に実施した最後の評価可能な抗腫瘍効果判定日に打ち切りとなった。打ち切りの理由は、6 名（50.0%）が奏効の持続、1 名（8.3%）がその他であった。奏効期間は、奏効被験者 12 名中 8 名で 12 週以上、3 名で 24 週以上であった。奏効被験者 12 名の奏効期間は 5.1 週から 52.1 週までの幅があった。

表 2.7.6.8-5　独立効果判定委員会の判定による奏効期間: J201 試験
（有効性解析対象集団）

	N=25
Duration of response	
n	12
RD/PD or death	5 (41.7)
Censored	7 (58.3)
New anticancer therapy	0 (0.0)
Event after missing 2 or more consecutive tumor assessment	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Withdraw consent	0 (0.0)
Ongoing without event	6 (50.0)
Other	1 (8.3)
Median (weeks)	-
95% CI [a]	(8.14, -)

CI: confidence interval, RD/PD: relapsed disease or progressive disease
Percentage was calculated using the number of small n as the denominator.
a: 95% CI based on the method of Brookmeyer and Crowley.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Table 8.6

図 2.7.6.8-1　独立効果判定委員会の判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: J201 試験
（有効性解析対象集団）



Vertical line: Censored.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Figure 8.1

8.5.2.7　　無増悪生存期間

独立効果判定委員会の判定による PFS を表 2.7.6.8-6 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8-2 に示す。

独立効果判定委員会の判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 32.14（13.14～推定不能）週であった。独立効果判定委員会の判定により、13 名（52.0%）がデータカットオフ日までに RD/PD と判定されたか死亡（死因にかかわらず）し、12 名（48.0%）が後治療開始前に

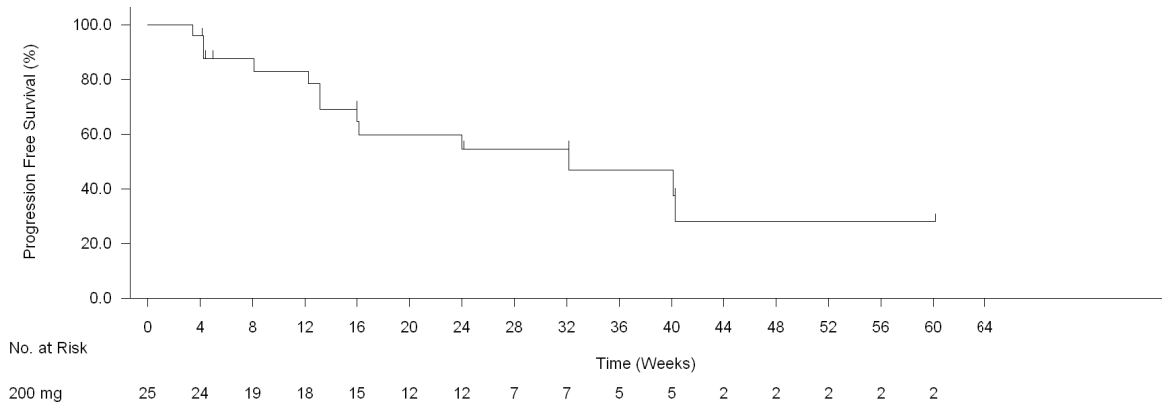
実施した最後の評価可能な抗腫瘍効果判定日に打ち切りとなった。打ち切りの理由は、8 名（32.0%）が奏効の持続、3 名（12.0%）が後治療の開始、1 名（4.0%）がその他であった。

表 2.7.6.8-6　独立効果判定委員会の判定による無増悪生存期間: J201 試験（有効性解析対象集団）

	N=25
Progression free survival	
RD/PD or death	13 (52.0)
Censored	12 (48.0)
No baseline tumor assessment	0 (0.0)
No postbaseline tumor assessment	0 (0.0)
New anticancer therapy	3 (12.0)
Event after missing 2 or more consecutive tumor assessment	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Withdraw consent	0 (0.0)
Ongoing without event	8 (32.0)
Other	1 (4.0)
Median (weeks)	32.14
95% CI [a]	(13.14, -)

CI: confidence interval, RD/PD: relapsed disease or progressive disease
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator for the progression free survival.
a: 95% CI based on the method of Brookmeyer and Crowley.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Table 8.7

図 2.7.6.8-2　独立効果判定委員会の判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: J201 試験（有効性解析対象集団）



Vertical line: Censored.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Figure 8.2

8.5.2.8　全生存期間

OS を表 2.7.6.8-7 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8-3 に示す。

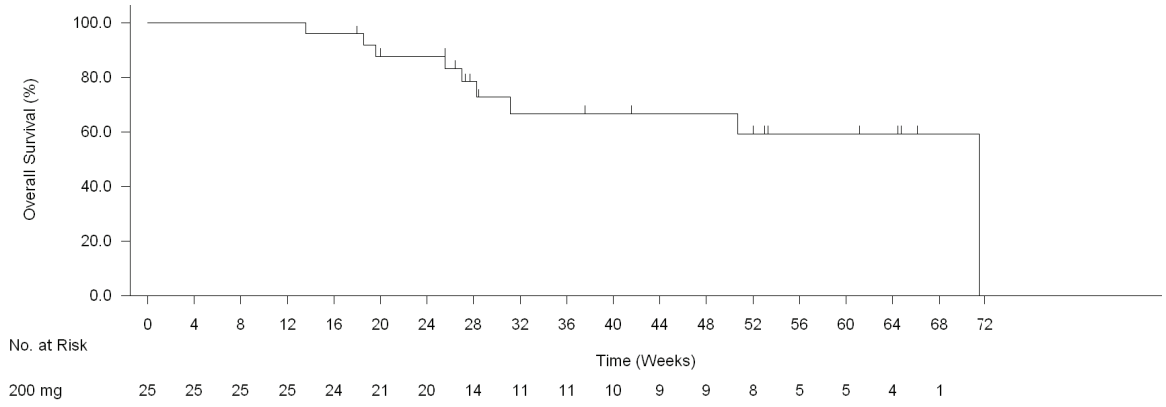
OS の中央値（95% CI）は 71.43（28.29～71.43）週であった。データカットオフ日までに 9 名（36.0%）が死亡（死因にかかわらず）し、16 名（64.0%）が最後の生存確認日に打ち切りとなった。打ち切りの理由は、いずれも生存確認であった。

表 2.7.6.8-7　全生存期間: J201 試験（有効性解析対象集団）

	N=25
Overall survival	
Death	9 (36.0)
Censored	16 (64.0)
Alive	16 (64.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Median (weeks)	71.43
95% CI [a]	(28.29, 71.43)

CI: confidence interval
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator for the overall survival.
a: 95% CI based on the method of Brookmeyer and Crowley.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Table 8.8

図 2.7.6.8-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: J201 試験（有効性解析対象集団）



Vertical line: Censored.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Figure 8.3

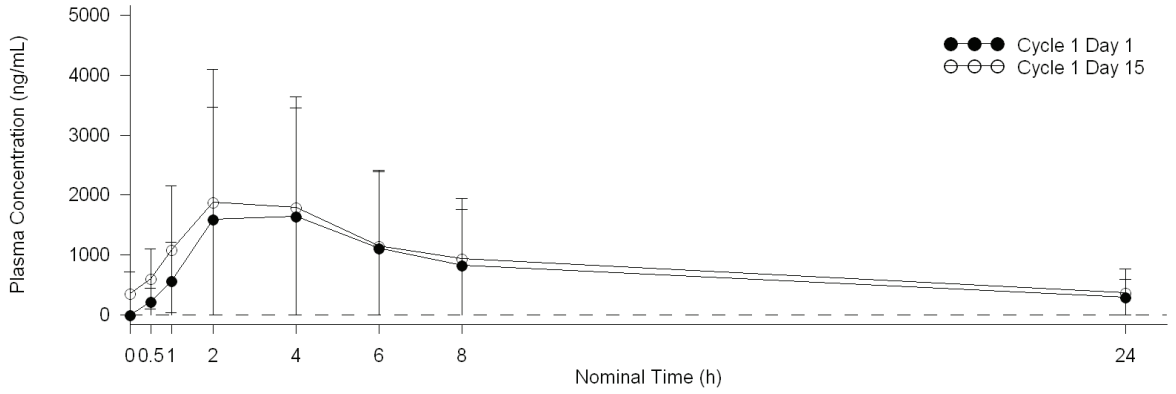
8.6　薬物動態の結果

8.6.1　バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの血漿中濃度

Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 のバレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの血漿中濃度推移を図 2.7.6.8-4 及び図 2.7.6.8-5 に示す。

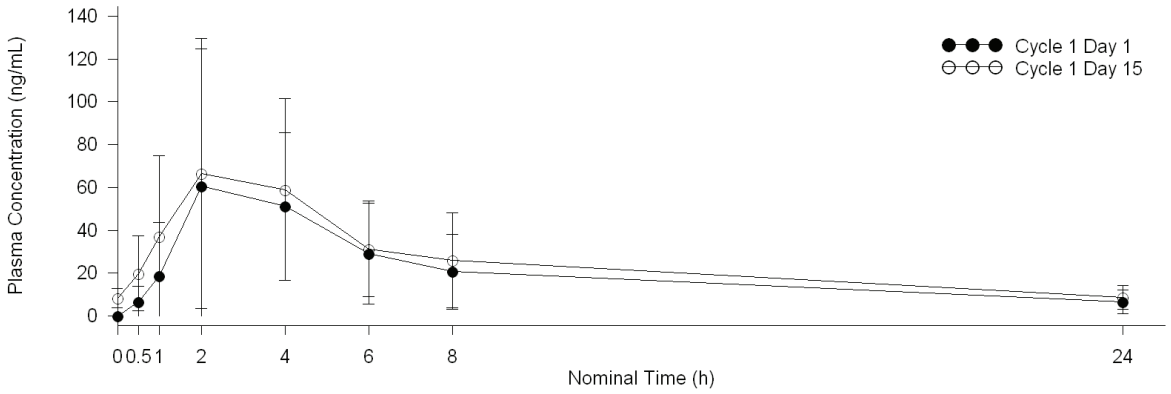
バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの血漿中濃度推移は、Cycle 1 Day 1 と Cycle 1 Day 15 で同様であり、反復投与による累積の傾向は認められなかった。

図 2.7.6.8-4　Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 のバレメトスタットの血漿中濃度推移: J201 試験（薬物動態解析対象集団）



N = 25
Mean ± Standard deviation
- - - -: Lower limit of quantification (1.00 ng/mL)
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Figure 9.1

図 2.7.6.8-5　Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の非結合型バレメトスタットの血漿中濃度推移: J201 試験（薬物動態解析対象集団）



N = 25
Mean ± Standard deviation
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Figure 9.1

8.6.2　血漿中バレメトスタットの薬物動態パラメータ

Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の血漿中バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.8-8 及び表 2.7.6.8-9 に示す。

薬物動態解析対象集団の全被験者では、血漿中バレメトスタットの PK パラメータは、Cycle 1 Day 1 と Cycle 1 Day 15 で同様であり、曝露、消失、及び累積に関して、反復投与の影響は少なかった。血漿中バレメトスタットの Cmax 及び AUCtau では、被験者間のばらつ

きが大きかった。

血漿中バレメトスタットの AUCtau について、累積係数（observed accumulation ratio: Robs）の算術平均値（標準偏差）は 1.19（0.730）であり、Cycle 1 の Day 1 から Day 15 の間に累積の傾向はわずかであった。

薬物動態解析対象集団の全被験者では、Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の両時点で、血漿中 AAG 濃度と血漿中バレメトスタットの PK パラメータ（Cmax、Ctrough、及び AUCtau）との間に弱い正の相関が認められた。

表 2.7.6.8-8 Cycle 1 Day 1 の血漿中バレメトスタットの薬物動態パラメータ: J201 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Kel (h^{-1})	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	MRTinf (h)
N=25										
n	25	25	25	23	15	15	15	15	15	15
Mean	2230	2.97	17300	18100	22700	0.0755	9.46	18.4	240	13.0
Standard deviation	1880	1.68	17200	17500	23100	0.0134	1.79	13.6	172	2.41
CV%	84.3	56.5	99.3	97.1	101.8	17.7	18.9	73.9	71.6	18.6
Geometric mean	1570	2.55	11100	11500	15100	0.0744	9.32	13.2	178	12.8
CV% geometric mean	122.7	62.8	149.7	158.8	114.1	18.2	18.2	114.1	108.4	18.8
Median	1370	2.00	10800	11900	12600	0.0745	9.30	15.8	196	12.2
Min	79.6	0.92	313	320	4620	0.0495	6.62	2.21	29.0	8.25
Max	8730	6.07	76500	75200	90300	0.105	14.0	43.3	616	18.5

CV: coefficient of variation
N on row heading is the number of subjects included in the pharmacokinetic analysis set.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.1

表 2.7.6.8-9 Cycle 1 Day 15 の血漿中バレメトスタットの薬物動態パラメータ: J201 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	Cavg (ng/mL)	Tmax (h)	AUCtau (ng·h/mL)	Kel (h^{-1})	t1/2 (h)	CLss/F (L/h)	Vz/F (L)	MRTinf (h)	Robs
N=25											
n	22	22	21	22	21	14	14	21	14	14	19
Mean	2300	350	867	3.06	20800	0.0662	11.1	58.1	268	14.7	1.19
Standard deviation	2180	349	859	1.34	20600	0.0161	2.93	180	220	2.56	0.730
CV%	95.1	99.9	99.1	43.7	99.1	24.3	26.3	310.1	82.3	17.5	61.5
Geometric mean	1320	216	516	2.70	12400	0.0643	10.8	15.1	200	14.5	1.07
CV% geometric mean	256.8	157.6	197.9	62.0	197.9	25.5	25.5	218.5	99.9	17.0	45.6
Median	1990	238	605	3.79	14500	0.0628	11.1	13.8	227	14.4	1.08
Min	10.8	9.64	9.92	0.50	238	0.0382	7.60	2.33	39.8	11.3	0.549
Max	9990	1460	3580	6.02	85800	0.0912	18.1	840	909	19.9	3.96

CV: coefficient of variation, Robs: observed accumulation ratio
N on row heading is the number of subjects included in the pharmacokinetic analysis set.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.2

8.6.3　血漿中非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータ

Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の血漿中非結合型バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.8-10 及び表 2.7.6.8-11 に示す。

薬物動態解析対象集団の全被験者では、血漿中非結合型バレメトスタットの PK パラメータは、Cycle 1 Day 1 と Cycle 1 Day 15 で同様であり、曝露、消失、及び累積に関して、反復投与の影響は少なかった。血漿中非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCtau では、中程度のばらつきが被験者間にあった。

血漿中非結合型バレメトスタットの AUCtau について、Robs の算術平均値（標準偏差）は 1.27（1.06）であり、Cycle 1 の Day 1 から Day 15 の間に累積の傾向はわずかであった。

表 2.7.6.8-10 Cycle 1 Day 1 の血漿中非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータ: J201 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Kel (h^{-1})	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	MRTinf (h)
N=25										
n	25	25	25	23	17	17	17	17	17	17
Mean	81.7	3.01	474	499	609	0.0824	8.81	485	5950	11.5
Standard deviation	56.4	1.64	305	301	304	0.0172	2.13	418	4810	2.24
CV%	69.0	54.5	64.4	60.2	50.0	20.8	24.2	86.3	80.9	19.5
Geometric mean	62.5	2.62	380	408	519	0.0806	8.60	385	4780	11.3
CV% geometric mean	94.9	58.6	80.8	78.0	71.5	22.5	22.5	71.5	71.0	18.0
Median	79.1	2.00	415	471	597	0.0812	8.54	335	4710	10.9
Min	10.5	0.92	97.3	99.9	108	0.0472	5.93	183	2020	7.91
Max	220	6.07	1280	1250	1090	0.117	14.7	1850	20500	18.1

CV: coefficient of variation
N on row heading is the number of subjects included in the pharmacokinetic analysis set.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.1

表 2.7.6.8-11 Cycle 1 Day 15 の血漿中非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータ: J201 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	Cavg (ng/mL)	Tmax (h)	AUCtau (ng·h/mL)	Kel (h^{-1})	t1/2 (h)	CLss/F (L/h)	Vz/F (L)	MRTinf (h)	Robs
N=25											
n	22	22	21	22	21	13	13	21	13	13	20
Mean	84.9	8.12	24.3	3.10	584	0.0714	10.2	621	7130	13.3	1.27
Standard deviation	57.2	4.44	16.5	1.37	395	0.0162	2.67	646	6690	2.86	1.06
CV%	67.4	54.7	67.6	44.1	67.6	22.7	26.1	104.1	93.8	21.4	83.1
Geometric mean	58.2	7.00	18.6	2.70	446	0.0696	9.96	420	5220	13.0	1.07
CV% geometric mean	145.1	62.6	99.1	66.6	99.1	24.5	24.5	103.8	92.2	21.8	61.0
Median	92.6	7.49	22.6	3.91	543	0.0716	9.68	364	4780	13.1	1.06
Min	4.70	2.30	3.57	0.50	85.7	0.0407	6.98	126	1580	9.12	0.341
Max	184	18.5	66.4	5.82	1590	0.0993	17.0	2330	22700	17.8	5.50

CV: coefficient of variation, Robs: observed accumulation ratio
N on row heading is the number of subjects included in the pharmacokinetic analysis set.
DCO: 24 Apr 2021
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.2

8.6.4　血漿中バレメトスタットの蛋白結合率

薬物動態解析対象集団の全被験者では、血漿中バレメトスタットの非結合型分率の算術平均値は、治験薬を反復投与した後も Cycle 1 を通して 0.0286 から 0.0583 の間でほぼ一定であった。

8.7　安全性の結果

8.7.1　曝露状況

安全性の評価は、安全性解析対象集団に含まれる被験者 25 名を対象として実施し、すべての被験者が本薬を少なくとも 1 回投与された。総投与期間の中央値（範囲）は 130.0（24～453）日であった。用量強度の中央値（範囲）は 199.33（22.0～200.0）mg／日であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 99.67（11.0～100.0）%であった。

8.7.2　有害事象の分析

8.7.2.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象は全 25 名（100.0%）に認められた。比較的よく見られた有害事象の器官別大分類（system organ class: SOC）（発現割合が 20%以上）は、臨床検査（20 名［80.0%］）、皮膚および皮下組織障害（16 名［64.0%］）、血液およびリンパ系障害（12 名［48.0%］）、代謝および栄養障害（12 名［48.0%］）、胃腸障害（12 名［48.0%］）、神経系障害（10 名［40.0%］）、感染症および寄生虫症（9 名［36.0%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（9 名［36.0%］）であった。比較的よく見られた有害事象（発現割合が 20%以上）は、血小板数減少（20 名［80.0%］）、貧血（12 名［48.0%］）、脱毛症（10 名［40.0%］）、味覚不全（9 名［36.0%］）、好中球数減少（7 名［28.0%］）、リンパ球数減少（6 名［24.0%］）、食欲減退、発熱、及び白血球数減少（各 5 名［20.0%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 25 名中 15 名（60.0%）に認められ、そのうち 5 名（20.0%）は Grade 4 の重症度であり、Grade 5 の有害事象は認められなかった。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 10%以上）は、貧血及び血小板数減少（各 8 名［32.0%］）、リンパ球数減少（4 名［16.0%］）、並びに好中球数減少及び白血球数減少（各 3 名［12.0%］）であった。

すべての有害事象一覧を付録表 2.7.6.8-1 に示す。

8.7.2.2　副作用

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、25 名中 24 名（96.0%）に認められた。比較的よく見られた副作用（発現割合が 20%以上）は、血小板数減少（20 名［80.0%］）、貧血（11 名［44.0%］）、脱毛症（10 名［40.0%］）、味覚不全（9 名［36.0%］）、リンパ球数減少、好中球数減少、及び白血球数減少（各 5 名［20.0%］）であった。

すべての副作用一覧を付録表 2.7.6.8-2 に示す。

8.7.2.3　死亡

登録された被験者 25 名では、データカットオフ日までに 9 名の死亡が確認され、いずれも死因は病勢進行であった。治験治療中の死亡（治験薬初回投与日から治験薬最終投与 35 日後までの死亡）及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

8.7.2.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、25 名中 8 名（32.0%）に 12 件認められ、2 名以上に発現した事象はなかった。報告された重篤な有害事象は、急性腎障害、心不全、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス感染再燃、発熱性好中球減少症、肝機能異常、高カルシウム血症、下部消化管出血、過量投与、血小板数減少、肺炎、及び四肢静脈血栓症（各 1 名［4.0%］）であった（肝機能異常及び急性腎障害は同一被験者 1 名、発熱性好中球減少症及び下部消化管出血は同一被験者 1 名、肺炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、及び高カルシウム血症は同一被験者 1 名に発現）。これらのうち、投与中止に至った事象は 1 件であり、ベースライン時のニューヨーク心臓協会心機能分類がクラス I であった被験者に発現した Grade 3 の心不全であった。高カルシウム血症及び過量投与を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象 12 件の転帰はいずれも回復又は軽快であった（サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎は後遺症ありで回復）。

重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.2-1 14.3.3 項に示す。

8.7.2.5　治験薬の投与中止、減量、休薬に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 25 名中 2 名（8.0%）に認められた。内訳は、心不全及び血小板数減少各 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。血小板数減少は非重篤で転帰は未回復であり、心不全は重篤で転帰は軽快であった。

治験薬の減量に至った有害事象は 25 名中 2 名（8.0%）に 3 件認められた。内訳は、食欲減退、肝機能異常、及び急性腎障害が各 1 名（肝機能異常及び急性腎障害は同一被験者 1 名に発現）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。食欲減退は非重篤であり、データカットオフ日時点での転帰は未回復であった。肝機能異常及び急性腎障害はいずれも重篤であり、投薬などの処置によりいずれも転帰は回復となった。

治験薬の休薬に至った有害事象は 25 名中 5 名（20.0%）に 10 件認められた。内訳は、発熱性好中球減少症及び血小板数減少（各 2 名［8.0%］）、並びに貧血、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、下部消化管出血、好中球数減少、光線過敏性反応、及び肺出血（各 1 名［4.0%］）であった（下部消化管出血及び発熱性好中球減少症は同一被験者 1 名、肺出血、発熱性好中球減少症、貧血、及びサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎は同一被験者 1 名、血小板数減少及び好中球数減少は同一被験者 1 名に発現）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

8.7.2.6　注目すべき有害事象

8.7.2.6.1　アミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発

注目すべき有害事象として事前に定義したアミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発の基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、かつ血中ビリルビンが ULN の 2 倍以上）に該当した被験者はいなかった。

8.7.2.6.2　二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍として、MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries: SMQ）の「悪性腫瘍」（狭域）を用いて特定した結果、該当する有害事象は報告されなかった。

8.7.2.6.3　血小板減少症／血小板数減少

血小板数減少（基本語）は、有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の中で最も発現割合が高い有害事象であった（それぞれ 80.0%［20/25］及び 32.0%［8/25］）。3 名の被験者に Grade 4 の血小板数減少が認められた。Grade 4 の血小板数減少は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。1 名で発現した Grade 4 の血小板数減少は、非重篤であり、治験薬の投与中止に至り、転帰は未回復であった。他の 2 名で発現した Grade 4 の血小板数減少（重篤及び非重篤が各 1 名）は、治験薬の休薬に至り、転帰はいずれも回復であった。

臨床検査で Grade 3 以上の血小板数減少が認められた時点から前後 2 週間以内に認められた出血事象（SMQ の「出血［狭義］」に含まれる PT）を、血小板数減少と関連した出血と考えた。血小板数減少と関連した出血は、下部消化管出血と胃腸出血であり各 1 名に認められた。いずれの事象も病勢進行の状況下で発現しており、下部消化管出血を認めた 1 名には治療前評価時に ATL 病変が結腸に確認されており、腫瘍塊からの出血であった。

注目すべき有害事象の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

8.7.2.7　その他の検討を要する有害事象

その他の検討を要する有害事象（SMQ の「日和見感染［狭義］」に含まれる PT）として、サイトメガロウイルス感染再燃（3 名 3 件、重篤 1 件、非重篤 2 件）、サイトメガロウイルス血症（2 名 3 件、いずれも非重篤）、及びサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎（1 名 1 件、重篤）が認められた（サイトメガロウイルス感染再燃とサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎各 1 件は同一被験者に発現）。被験者 5 名はいずれもガンシクロビル又はバルガンシクロビル塩酸塩による治療を受け、転帰は 3 名が回復、1 名は後遺症ありで回復、1 名は未回復であった。

その他の検討を要する有害事象の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

8.7.3　臨床検査値の評価

血球減少症に関連した項目を除き、治験薬投与後に臨床的に意義のあるベースラインからの平均値の変化を認めた臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血清学的検査、及び

尿検査）はなかった。治験薬投与開始後に血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上）に減少した被験者 8 名において、血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上）に減少するまでの日数の中央値（範囲）は 23.0（10～58）日であり、そのうち回復した 7 名の被験者において、初めて血小板数が 50×10^9/L 未満になった日から 50×10^9/L 以上（Grade 2 以下）に改善するまでの日数の中央値（範囲）は、4.0（2～20）日であった。血小板数の治験薬投与開始後の最大 Grade（血小板数の減少を表す）が Grade 1 以上であった被験者は 23 名（92.0%）であり、そのうち 12 名が Grade 1、8 名が Grade 3 以上（Grade 3 が 5 名、Grade 4 が 3 名）であった。報告された ALT 増加及び AST 増加（各 2 名、8.0%）はいずれも軽症（Grade 1）であった。ALT の治験薬投与開始後の最大 Grade（ALT の増加を表す）が Grade 1 以上であった被験者は 12 名（48.0%）であり、そのうち 11 名が Grade 1、1 名が Grade 3 であった。AST の治験薬投与開始後の最大 Grade（AST の増加を表す）が Grade 1 以上であった被験者は 11 名（44.0%）であり、そのうち 10 名が Grade 1、1 名が Grade 3 であった。

8.7.4　バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。

心電図パラメータの平均値に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。治験薬投与後に新たに 480 ms 超の QTcF が認められた被験者及びベースラインから 60 ms 超の QTcF の延長が認められた被験者はいなかった。トルサード ド ポアント、心室性頻脈、失神、突然死、及び心室性不整脈の有害事象は報告されなかった。

8.8　結論

再発又は難治性 ATL を有する被験者 25 名を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験を実施した。本試験の対象は、高いアンメットメディカルニーズを有する本申請適応症の対象となる日本人患者集団（モガムリズマブを含む前治療歴がある高齢の再発又は難治性 ATL 患者）を反映していると考えられる。本薬は高い奏効率を示し、また、持続的な抗腫瘍効果を有することが示唆された（奏効率［90% CI］: 48.0［30.5～65.9］%、奏効期間の中央値: 推定不能）。奏効率を 5%以下とする帰無仮説は棄却された。データカットオフ日までの本試験の結果から、本薬は経過観察をして適切な用量調節を行うことで安全に使用可能であり、忍容性は良好であった。最もよく見られた有害事象及び最もよく見られた Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少などの血液毒性に関わる事象であり、本試験の患者集団において適切に管理可能であった。本試験の結果は、再発又は難治性の日本人 ATL 患者に対して、本薬が新たな治療選択肢となり得ることを示している。