目次

1. 背景及び概観 4
1.1 臨床試験で使用した製剤 4
1.2 分析法の概観 4
2. 個々の試験結果の要約 4
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 5
4. 参考文献 5
5. 付録 5

表一覧

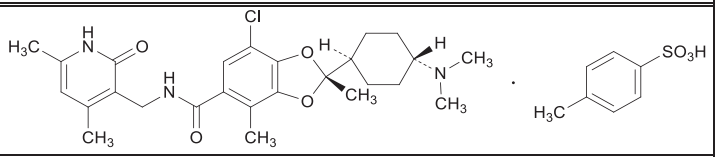
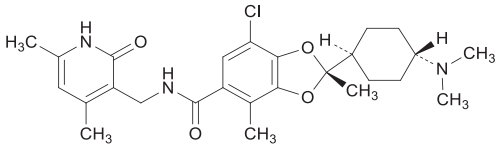
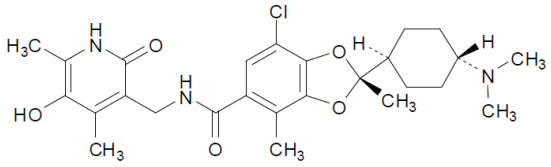
表 2.7.1.1-1 臨床試験に使用した製剤の一覧表 4
表 2.7.1.5-1 バレメトスタット及び CALZ-1809a を測定した試験 5

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
EZH	enhancer of zeste homolog	―

―: 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	
CALZ-1809a	バレメトスタットの酸化代謝物	

1. 背景及び概観

1.1 臨床試験で使用した製剤

バレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）は、経口製剤として開発された enhancer of zeste homolog（EZH）1 及び EZH2 を選択的に阻害する薬剤である。

本申請の評価資料である再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした第 II 相試験（DS3201-A-U202、以下 U202 試験）では、既承認製剤と同じ 2 含量（50 mg 及び 100 mg）のフィルムコーティング錠を用いた。また、再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（DS3201-A-J101、以下 J101 試験）では、カプセル剤（25 mg 及び 100 mg）及びフィルムコーティング錠（25 mg 及び 100 mg）の 2 種類の経口製剤を用いた。本申請の評価資料とした臨床試験に使用した製剤の一覧表を表 2.7.1.1-1 に示す。

なお、今回の申請で新たな製剤の開発は実施しておらず、今回の開発に用いたこれらの製剤の開発概要及び含量違いの生物学的同等性評価（溶出試験）の結果は初回申請時に提出済みである。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に使用した製剤の一覧表

治験実施計画書番号（試験略名） 添付資料番号	剤形	含量	治験薬ロット番号
第 I 相			
DS3201-A-J101（J101 試験） 5.3.3.2-1	カプセル剤	25 mg	CN15305S03、CN16214S01、CN16348S01
		100 mg	CN15305S02、CN16214S02、CN16348S02
	フィルムコーティング錠	25 mg	18E01、CN21124S01
		100 mg	18E02、18R03
第 II 相			
DS3201-A-U202（U202 試験） 5.3.5.2-1	フィルムコーティング錠	50 mg	CN19151S01PM01
		100 mg	18R02PM01、18R03PM01、21M01、21M011

1.2 分析法の概観

血漿中のバレメトスタット及びバレメトスタットの酸化代謝物 CALZ-1809a は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析を用いて測定した。生体試料中のバレメトスタット及び CALZ-1809a 濃度を測定した臨床試験の要約を表 2.7.1.5-1 に示す。

いずれの濃度測定も初回申請時と同様に、事前にバリデートされた方法を用いた（資料は初回申請時に提出済み）。なお、U202 試験の試料測定に際し、測定施設間のクロスバリデーションを実施した（5.3.1.4-1）。

2. 個々の試験結果の要約

該当なし

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

4. 参考文献

該当なし

5. 付録

表 2.7.1.5-1 バレメトスタット及び CALZ-1809a を測定した試験

試験略名	試験概要	測定施設[b]	分析対象物質	生体試料	バリデーション報告書[c]
J101[a]	再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 I 相試験	[redacted]	バレメトスタット	血漿	[redacted]
				尿	[redacted]
				超遠心後の血漿上清	[redacted]
U202	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした第 II 相試験	[redacted]	バレメトスタット CALZ-1809a	血漿	[redacted]
			バレメトスタット	血漿/緩衝液[d]	[redacted]

a: J101 試験の DDI コホートでは、[redacted] 社でのバレメトスタットの血漿中濃度の測定に加え、バリデーション実施済みの測定法により[redacted]（[redacted]［日本］）でミダゾラム及びジゴキシンの血漿中濃度を測定した。

b: [redacted]（[redacted]［日本］）、[redacted]（[redacted]［米国］）、施設間でのクロスバリデーション実施済（5.3.1.4-1）

c: バリデーション報告書は初回申請時に提出済み。

d: 平衡透析後の血漿チャンバー側及び緩衝液チャンバー側の試料

目次

1. 背景及び概観 7
1.1 臨床薬理学的特性を評価した臨床試験 7
1.2 ファーマコメトリクス解析 8
2. 個々の試験結果の要約 10
2.1 DS3201-A-J101 試験 10
2.1.1 PTCL 患者でのバレメトスタットの薬物動態（用量拡大パート） 10
2.1.2 DDI コホート 11
2.1.2.1 ミダゾラムの薬物動態 11
2.1.2.2 ジゴキシンの薬物動態 13
2.2 DS3201-A-U202 試験 14
2.2.1 バレメトスタットの薬物動態 15
2.2.2 CALZ-1809a の薬物動態 16
2.3 ファーマコメトリクス解析 17
2.3.1 母集団薬物動態解析 17
2.3.1.1 母集団薬物動態解析の結果 17
2.3.1.2 母集団薬物動態解析の結論 27
2.3.2 有効性に対する曝露-反応解析 27
2.3.2.1 有効性に対する曝露-反応解析の結果 27
2.3.2.2 有効性に対する曝露-反応解析の結論 33
2.3.3 安全性に対する曝露-反応解析 33
2.3.3.1 安全性に対する曝露-反応解析の結果 33
2.3.3.2 安全性に対する曝露-反応解析の結論 48
2.3.4 ファーマコメトリクス解析からの結論 48
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 49
3.1 再発又は難治性の PTCL 患者での薬物動態 49
3.2 薬物動態に内因性要因が及ぼす影響 49
3.2.1 血清中 α1-酸性糖蛋白濃度 49
3.2.2 年齢 50
3.2.3 性別 50
3.2.4 体重 50
3.2.5 人種及び実施国 50
3.2.6 病型 52
3.2.7 肝機能 52
3.2.8 腎機能 52
3.3 本薬が CYP3A 基質及び P-gp 基質の薬物動態に及ぼす影響 52

3.4　推奨する用法用量 53
4.　特別な試験 55
5.　参考文献 55
6.　付録 56

表一覧

表 2.7.2.1-1　臨床薬理試験一覧 8
表 2.7.2.1-2　母集団薬物動態解析に用いた試験 9
表 2.7.2.2-1　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ （Cycle 1 Day 1 及び Day 15）: J101 試験（用量拡大パート PTCL サブグループ） 11
表 2.7.2.2-2　血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day −4 及び Day 15）: J101 試験（DDI コホート） 12
表 2.7.2.2-3　血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの分散分析結果 （Cycle 1 Day −4 及び Day 15）: J101 試験（DDI コホート） 12
表 2.7.2.2-4　血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day −4 及び Day 15）: J101 試験（DDI コホート） 14
表 2.7.2.2-5　血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータの分散分析結果 （Cycle 1 Day −4 及び Day 15）: J101 試験（DDI コホート） 14
表 2.7.2.2-6　血漿中バレメトスタット総濃度の要約統計量:　U202 試験（コホート 1） 15
表 2.7.2.2-7　血漿中バレメトスタット非結合型濃度の要約統計量:　U202 試験（コホート 1） 16
表 2.7.2.2-8　血漿中 CALZ-1809a 濃度の要約統計量: U202 試験（コホート 1） 16
表 2.7.2.2-9　バレメトスタット最終 PPK モデルのパラメータ推定値 （構造モデルの固定効果） 19
表 2.7.2.2-10　バレメトスタット最終 PPK モデルのパラメータ推定値 （共変量の固定効果） 20
表 2.7.2.2-11　バレメトスタット最終 PPK モデルのパラメータ推定値（変量効果） 21
表 2.7.2.2-12　血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の 薬物動態パラメータ推定値: U202 試験 26
表 2.7.2.6-1　バレメトスタットの血漿中薬物動態の要約: J101 試験 56

図一覧

図 2.7.2.2-1　血漿中ミダゾラム濃度の推移（Cycle 1 Day −4 及び Day 15）　（Linear scale）: J101 試験（DDI コホート） 12

図 2.7.2.2-2　血漿中ジゴキシン濃度の推移（Cycle 1 Day −4 及び Day 15）　（Linear scale）：J101 試験（DDI コホート）.....13
図 2.7.2.2-3　血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の PPK モデルの概略図.....18
図 2.7.2.2-4　各共変量が血漿中バレメトスタット総濃度 AUCss に及ぼす影響のフォレストプロット.....23
図 2.7.2.2-5　各共変量が血漿中バレメトスタット非結合型 AUCss に及ぼす影響のフォレストプロット.....24
図 2.7.2.2-6　病型による血漿中バレメトスタットの個別予測曝露量比較.....25
図 2.7.2.2-7　各病型におけるベースライン時の AAG の分布.....26
図 2.7.2.2-8　バレメトスタット曝露量と奏効率（独立中央判定）の関係.....29
図 2.7.2.2-9　モデルに基づく奏効率（独立中央判定）の予測値.....30
図 2.7.2.2-10　バレメトスタット曝露量と奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）の関係.....31
図 2.7.2.2-11　モデルに基づく奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）の予測値.32
図 2.7.2.2-12　バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の血小板減少の関係.....35
図 2.7.2.2-13　モデルに基づく Grade 3 以上の血小板減少の予測値.....36
図 2.7.2.2-14　モデルに基づく Grade 3 以上の血小板減少に対する LDH の影響の予測.....37
図 2.7.2.2-15　バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の好中球減少の関係.....38
図 2.7.2.2-16　モデルに基づく Grade 3 以上の好中球減少の予測値.....39
図 2.7.2.2-17　バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の貧血の関係.....40
図 2.7.2.2-18　モデルに基づく Grade 3 以上の貧血の予測値.....41
図 2.7.2.2-19　バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の有害事象の関係.....42
図 2.7.2.2-20　モデルに基づく Grade 3 以上の有害事象の予測値.....43
図 2.7.2.2-21　バレメトスタット曝露量と治験薬の減量に至った有害事象の関係.....44
図 2.7.2.2-22　モデルに基づく治験薬の減量に至った有害事象の予測値.....45
図 2.7.2.2-23　バレメトスタット曝露量と治験薬の休薬に至った有害事象の関係.....46
図 2.7.2.2-24　モデルに基づく治験薬の休薬に至った有害事象の予測値.....47
図 2.7.2.3-1　日本のアジア人 PTCL 患者、日本以外のアジア人 PTCL 患者、及びその他の PTCL 患者の血漿中バレメトスタットの個別予測曝露量比較.....51

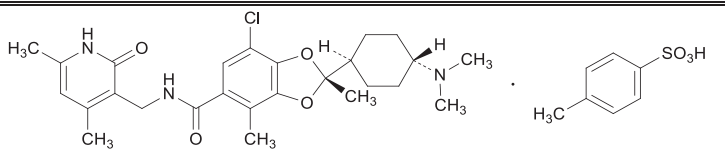
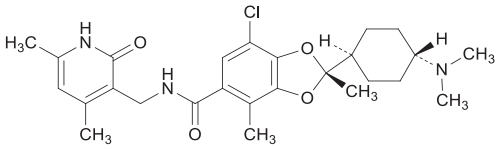
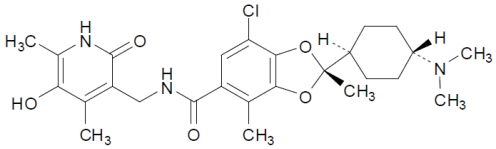
略語一覧

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
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ATLL	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 (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
AUCss	area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval at steady state	定常状態下の投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	average plasma concentration	投与間隔ごとの血漿中濃度–時間曲線下面積
Cavg	average plasma concentration	平均血漿中濃度
Cavgss	average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
Cavgtte	average plasma concentration of time to event	イベント発現までの平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmaxss	maximum concentration in the dosing interval at steady state	定常状態における Cmax
Cmin	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
Cminss	minimum concentration in the dosing interval at steady state	定常状態における Cmin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Ctotal	total plasma concentration of valemetostat	血漿中バレメトスタット総濃度
Ctrough	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
Cunbound	plasma concentration of unbound valemetostat	血漿中バレメトスタット非結合型濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
F1	bioavailability of zero-order input	－
fu	unbound fraction	非結合型分率
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
KD	binding affinity	解離定数
LDH	lactic acid (lactate) dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LS	least squares	最小二乗
NA	not applicable	該当せず
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	－
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	－
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL, NOS	peripheral T-cell lymphoma, NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型
Q	intercompartmental clearance	－

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
RMAX	total binding capacity	最大結合量
Robs	observed accumulation ratio	累積係数
t1/2	terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V	volumes of distribution	－
Vx/F	apparent x volume of distribution after oral dosing (x = central or peripheral, etc)	見かけの分布容積（中央コンパートメント又は末梢コンパートメント、他）

－：該当する表記なし

化合物一覧

一般名	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	
CALZ-1809a	バレメトスタットの酸化代謝物	

1. 背景及び概観

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）の治療を目的としたバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）の臨床薬理データは、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 試験、以下 J101 試験）、並びに再発又は難治性の PTCL 患者及び成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia/lymphoma：ATLL）患者を対象とした第 II 相試験（DS3201-A-U202 試験、以下 U202 試験）から評価した。また、対象患者集団である「再発又は難治性 PTCL 患者」での推奨用法・用量（200 mg 1 日 1 回空腹時投与）、及び特別な集団での推奨用法・用量を支持するため、母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析及び有効性と安全性に関する曝露-反応解析を行った。

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。また、バレメトスタットの血漿中濃度は特別な記載がない場合、総濃度（結合型＋非結合型）を示す。

1.1 臨床薬理学的特性を評価した臨床試験

本薬の臨床薬理学的特性を評価した試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

J101 試験の用量拡大パートでは、PTCL 患者に本薬を反復投与したときのバレメトスタットの薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価した。また、薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）コホートでは、本薬がチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 及び P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）基質の PK に及ぼす影響を評価した。さらに、U202 試験では、PTCL 患者に本薬を反復投与したときのバレメトスタット及びバレメトスタットの酸化代謝物 CALZ-1809a の PK を評価した。

各試験では、血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度を測定した。また、J101 試験の DDI コホートでは、ミダゾラム（CYP3A の指標基質）及びジゴキシン（P-gp の指標基質）を投与してその血中濃度を測定した。U202 試験では CALZ-1809a の血漿中薬物濃度も測定した。各 PK パラメータはノンコンパートメントモデル解析によって算出した。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理試験一覧

治験実施 計画書番号 添付資料番号 試験略名	試験タイトル	対象被験者	実施 地域	資料区分
DS3201-A-J101 5.3.3.2-1 J101 試験	A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas	再発又は難治性 NHL 患者（PTCL 患者を含む）	日本及び米国	評価
DS3201-A-U202 5.3.5.2-1 U202 試験	Single-Arm, Phase 2 Study of Valemetostat Tosylate Monotherapy in Subjects with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma (Valemetostat tosylate [DS-3201b], an enhancer of zeste homolog [EZH] 1/2 dual inhibitor, for R/R PTCL)	再発又は難治性 PTCL 患者及び ATLL 患者	日本、北米、欧州、アジア、及びオセアニア	評価

1.2　ファーマコメトリクス解析

本薬を投与したときの PTCL 患者での PK を評価するため、PPK 解析を行った。PPK 解析に用いた試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。過去の国内申請の PPK 解析に用いた 5 試験（U106 試験、J107 試験、J109 試験、J101 試験、及び J201 試験）に U202 試験を含めた、計 6 試験で得られた血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度をもとに PPK モデルを構築し、母集団パラメータを算出するとともに、バレメトスタットの PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。

また、本薬の曝露量と臨床反応との関係について、モデル解析により検討を行った。有効性に関する曝露-反応解析では、U202 試験に含まれる PTCL 患者を対象として、治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率及び独立中央判定による奏効率を有効性のエンドポイントとした。安全性に関する曝露-反応解析では、J101 試験、J201 試験、及び U202 試験に含まれる PTCL 患者及び ATLL 患者を対象として、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Ver.5.0 の Grade 3 以上の血小板減少、好中球減少、及び貧血、並びに Grade 3 以上の有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象を安全性のエンドポイントとした。

表 2.7.2.1-2　母集団薬物動態解析に用いた試験

試験番号（試験略名）	試験課題名
健康被験者及び非患者集団を対象とした試験	
DS3201-A-U106（U106 試験）	An Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics of DS-3201b In Subjects with Hepatic Impairment
DS3201-A-J107（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
DS3201-A-J109（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
NHL 患者を対象とした試験	
DS3201-A-J101（J101 試験）	A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas
DS3201-A-J201（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
DS3201-A-U202（U202 試験）	Single-Arm, Phase 2 Study of Valemetostat Tosylate Monotherapy in Subjects with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma (Valemetostat tosylate [DS-3201b], an enhancer of zeste homolog [EZH] 1/2 dual inhibitor, for R/R PTCL)

2. 個々の試験結果の要約

2.1 DS3201-A-J101 試験

J101 試験は、再発又は難治性の NHL（PTCL を含む）患者を対象とした、複数用量を用いた多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、3 パート（用量漸増、用量拡大、及び DDI）から構成された。本項では、用量拡大パートで本薬 200 mg を 1 日 1 回空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に経口投与したときの、PTCL 患者サブグループでのバレメトスタット PK 解析の結果、並びに本薬をミダゾラム（CYP3A の指標基質）及びジゴキシン（P-gp 基質）と併用投与したときの、ミダゾラム及びジゴキシンの PK への影響を評価することを目的とした DDI コホートの結果について記載する。

2.1.1 PTCL 患者でのバレメトスタットの薬物動態（用量拡大パート）

再発又は難治性 PTCL 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与したときのバレメトスタット血中濃度は、53 名の被験者から得られた。血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

本薬 200 mg を 1 日 1 回の投与量で経口投与したときの血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax の算術平均値（標準偏差）は、Cycle 1 の Day 1 と Day 15（以下同順）でそれぞれ 2160（1750）ng/mL 及び 2050（1460）ng/mL であった。AUCtau の算術平均値（標準偏差）は、17,500（24,500）ng· h/mL 及び 14,600（7700）ng· h/mL であった。Tmax の中央値（最小値～最大値）は 3.92（0.17～27.8）時間及び 2.23（0.00～5.95）時間であった。定常状態（Cycle 1 Day 15）での累積係数（observed accumulation ratio: Robs）の算術平均値（標準偏差）は 1.58（1.87）であった（5.3.3.2-1 Table 14.4.3）。

血漿中非結合型バレメトスタット濃度の Cmax 及び AUC は、各被験者での非結合型分率（unbound fraction: fu）の算術平均値を血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUC に乗することで算出した（表 2.7.2.6-1）。fu の算術平均値は 0.0168（n = 32）であった（5.3.3.2-1 Table 14.4.4）。

表 2.7.2.2-1　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day 1 及び Day 15）: J101 試験（用量拡大パート PTCL サブグループ）

Parameters	200 mg/day	
	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 15
n [a]	53	46
Cmax (ng/mL)	2160 (1750)	2050 (1460)
Ctrough (ng/mL)	NA	260 (227) [c]
Tmax (h)	3.92 (0.17, 27.8)	2.23 (0.00, 5.95)
AUClast (ng·h/mL)	16,900 (24,300)	NA
AUCtau (ng·h/mL)	17,500 (24,500) [b]	14,600 (7770) [d]

NA = not applicable
Mean (standard deviation) for parameters except Tmax and median (minimum, maximum) for Tmax
[a] The number of subjects for the parameters that are not annotated.
[b] n = 45; [c] n = 45; [d] n = 39
Source: 5.3.3.2-1 Tables 14.4.2 and 14.4.3

2.1.2　DDI コホート

DDI コホートでは、24 名の被験者にミダゾラム（2 mg）及びジゴキシン（0.25 mg）を単回経口投与した（Cycle1 Day −4）。その後、Cycle1 Day 1 より 28 日を 1 サイクルとして本薬 200 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与した。Cycle1 Day 15 に、本薬投与に併せてミダゾラム（2 mg）及びジゴキシン（0.25 mg）を単回経口投与し、ミダゾラム及びジゴキシン単独投与時、及び本薬併用投与時の血漿中ミダゾラム及びジゴキシン濃度を測定した。Cycle 1 Day 28 を完了した被験者は、Cycle 2 以降も本薬 200 mg の 1 日 1 回投与を継続できることとした。

2022 年 12 月 31 日のデータカットオフ日時点で、DDI コホートでは 24 名の被験者の PK が評価された。本コホートで得られた血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の PK 解析結果は表 2.7.2.6-1 に示す。

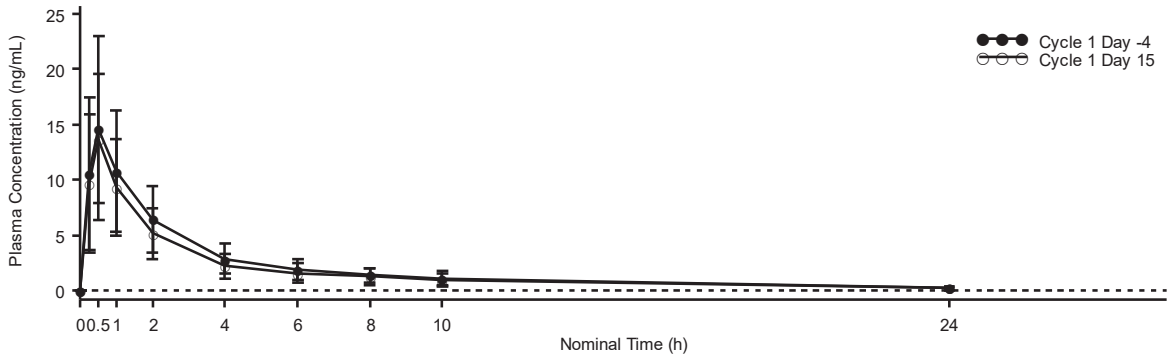
2.1.2.1　ミダゾラムの薬物動態

血漿中ミダゾラム濃度の推移を図 2.7.2.2-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。血漿中ミダゾラム濃度の PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.2.2-3 に示す。

本薬と併用（Day 15 投与）時のミダゾラムの Cmax、AUClast 及び AUCinf の算術平均値は、ミダゾラム単独投与（Day −4 投与）時と比較して、増加は認められなかった。ミダゾラムの Tmax（中央値）に本薬併用の影響は認められなかった。また、ミダゾラムの t1/2 の算術平均値は、ミダゾラム単独投与時（6.04 時間）と本薬併用時（6.26 時間）でほとんど違いはなかった。

ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用時の血漿中ミダゾラム濃度の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は、Cmax（n = 15）が 0.966（0.769～1.213）、AUClast（n = 15）が 0.874（0.745～1.025）、AUCinf（n = 14）が 0.850（0.721～1.002）であった。

図 2.7.2.2-1　血漿中ミダゾラム濃度の推移（Cycle 1 Day −4 及び Day 15）（Linear scale）: J101 試験（DDI コホート）



Mean ± standard deviation
Midazolam: 2 mg (N = 15)
Day –4: midazolam alone; Day 15: midazolam + valemetostat tosylate
- - - -: Lower limit of quantification (0.05 ng/mL)
Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.4.5.4

表 2.7.2.2-2　血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day −4 及び Day 15）: J101 試験（DDI コホート）

Parameters	Cycle 1 Day –4 Midazolam Alone (N = 15)	Cycle 1 Day 15 Midazolam + Valemetostat Tosylate (N = 15)
n [a]	15	15
Cmax (ng/mL)	15.6 (7.34)	14.4 (5.62)
Tmax (h)	0.50 (0.25, 1.75)	0.50 (0.25, 1.27)
AUClast (ng·h/mL)	44.6 (20.0)	38.5 (17.4)
AUCinf (ng·h/mL)	47.4 (20.3)	42.0 (18.9)
t1/2 (h)	6.04 (2.33)	6.26 (2.13)

Mean (standard deviation) for parameters except Tmax and median (minimum, maximum) for Tmax
[a] The number of subjects for the parameters
Source: 5.3.3.2-1 Tables 14.4.2-4 and 14.4.3-4

表 2.7.2.2-3　血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの分散分析結果（Cycle 1 Day −4 及び Day 15）: J101 試験（DDI コホート）

Parameters	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference)	90% CI of Ratio		P value
			Lower	Upper	
Cmax (ng/mL) (n = 15)					
Day –4 (Reference)	13.846	–	–	–	–
Day 15 (Test)	13.375	0.966	0.769	1.213	0.7928
AUClast (ng·h/mL) (n = 15)					
Day –4 (Reference)	40.428	–	–	–	–
Day 15 (Test)	35.326	0.874	0.745	1.025	0.1576
AUCinf (ng·h/mL) (n = 14)					
Day –4 (Reference)	45.282	–	–	–	–
Day 15 (Test)	38.489	0.850	0.721	1.002	0.1032

CI = confidence interval; LS = least square
Test: midazolam + valemetostat tosylate; Reference: midazolam alone
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.4.20-1

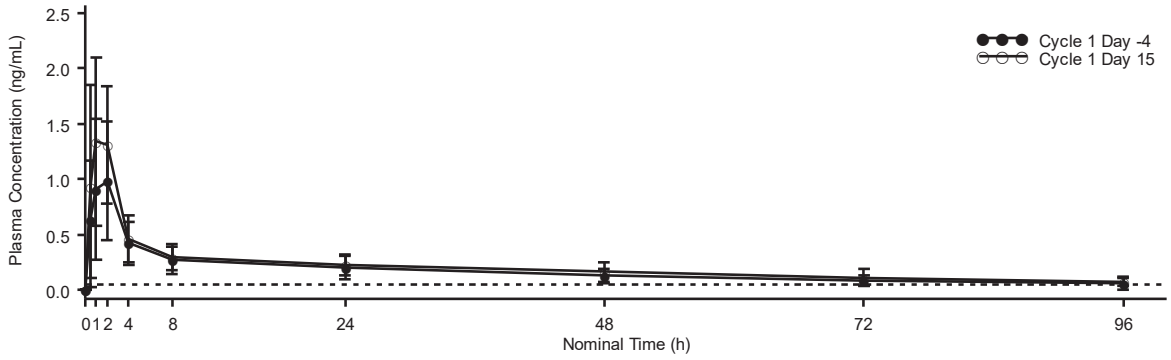
2.1.2.2　ジゴキシンの薬物動態

血漿中ジゴキシン濃度の推移を図 2.7.2.2-2 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。血漿中ジゴキシン濃度の PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.2.2-5 に示す。

ジゴキシン単独投与（Day −4 投与）時及び本薬併用（Day 15 投与）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 1.30（0.540）ng/mL 及び本薬併用時 1.69（0.709）ng/mL であり、単独投与時に比べて本薬併用時で若干の上昇が認められた。また、AUClast は単独投与時 15.7（8.29）ng·h/mL 及び本薬併用時 19.0（7.56）ng·h/mL であり、単独投与時に比べて本薬併用時で若干の上昇が認められた。ジゴキシンの Tmax（中央値）は単独投与時 1.04 時間及び本薬併用時 1.17 時間で大きな違いは認められなかった。また、ジゴキシンの t1/2 の算術平均値も、ジゴキシン単独投与時（53.0 時間）と本薬併用時（50.0 時間）で大きな違いは認められなかった。

ジゴキシン単独投与時に対する本薬併用時の血漿中ジゴキシン濃度の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax（n = 16）が 1.298（1.074～1.568）、AUClast（n = 16）が 1.270（1.061～1.520）、AUCinf（n = 3）が 1.077（0.910～1.274）であった。

図 2.7.2.2-2　血漿中ジゴキシン濃度の推移（Cycle 1 Day −4 及び Day 15）（Linear scale）: J101 試験（DDI コホート）



Mean ± standard deviation
Digoxin: 0.25 mg (N = 16)
Day –4: digoxin alone; Day 15: digoxin + valemetostat tosylate
- - - -: Lower limit of quantification (0.05 ng/mL)
Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.4.5.5

表 2.7.2.2-4　血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day −4 及び Day 15）：J101 試験（DDI コホート）

Parameters	Cycle 1 Day –4 Digoxin Alone (N = 16)	Cycle 1 Day 15 Digoxin + Valemetostat Tosylate (N = 16)
n [a]	16	16
Cmax (ng/mL)	1.30 (0.540)	1.69 (0.709)
Tmax (h)	1.04 (0.50, 2.05)	1.17 (0.42, 2.25)
AUClast (ng·h/mL)	15.7 (8.29)	19.0 (7.56)
AUCinf (ng·h/mL)	19.8 (1.60) [b]	24.3 (5.37) [c]
t1/2 (h)	53.0 (11.4) [d]	50.0 (15.5) [e]

Mean (standard deviation) for parameters except Tmax and median (minimum, maximum) for Tmax
[a] The number of subjects for the parameters that are not annotated.
[b] n = 3; [c] n = 6; [d] n = 13; [e] n = 15
Source: 5.3.3.2-1 Tables 14.4.2-5 and 14.4.3-5

表 2.7.2.2-5　血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータの分散分析結果（Cycle 1 Day −4 及び Day 15）: J101 試験（DDI コホート）

Parameters	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference)	90% CI of Ratio		P value
			Lower	Upper	
Cmax (ng/mL) (n = 16)					
Day –4 (Reference)	1.166	–	–	–	–
Day 15 (Test)	1.513	1.298	1.074	1.568	0.0292
AUClast (ng·h/mL) (n = 16)					
Day –4 (Reference)	13.278	–	–	–	–
Day 15 (Test)	16.863	1.270	1.061	1.520	0.0339
AUCinf (ng·h/mL) (n = 3)					
Day –4 (Reference)	19.790	–	–	–	–
Day 15 (Test)	21.305	1.077	0.910	1.274	0.3290

CI = confidence interval; LS = least square
Test: digoxin + valemetostat tosylate; Reference: digoxin alone
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.4.21-1

2.2　DS3201-A-U202 試験

U202 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者及び ATLL 患者を対象とした、国際多施設共同、非盲検、単群、2 コホート、第 II 相試験であり、対象患者に対する本薬単剤療法の有効性、安全性、忍容性、及び PK（バレメトスタット及び代謝物 CALZ-1809a）の評価を目的とした。目標被験者数は PTCL 患者 128 名、ATLL 患者 20 名とした。本試験では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬を 1 日 1 回、空腹時に経口投与し、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで治験薬投与を継続した。なお、強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤と併用する場合は本薬の投与量を 1/2 に、強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤と併用する場合は本薬の投与量を 1/4 に、それぞれ減量して投与することとした。

本試験では、PPK 解析（2.3.1）のために低頻度採血によりバレメトスタットの血漿中総濃度及び非結合型濃度を測定した。また、バレメトスタットと同じ採血時点で、バレメトスタットの代謝物 CALZ-1809a の血漿中濃度も併せて測定した。2023 年 5 月 5 日のデータカットオフ日時点までに 155 名の被験者の PK が評価された。本項では、PTCL 患者（コホー

ト 1）133 名に本薬 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与したときの、バレメトスタット及び代謝物 CALZ-1809a の PK の結果について記載する。

2.2.1　バレメトスタットの薬物動態

血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の要約統計量を、表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7 に示す。Cycle 1 Day 1 では、バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度とも投与後 4 時間の値が最も高かった。Cycle 1 Day 15 以降の pre-dose での薬物濃度がほぼ一定であったことから、定常状態は投与開始 15 日までに到達したと考えられる。血漿中バレメトスタットの非結合型濃度及び総濃度から算出した、fu の算術平均値は 2.57%～3.82%であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.9.4.1）。

PPK 解析によるバレメトスタットの PK 評価については、2.3.1 に記載する。

表 2.7.2.2-6　血漿中バレメトスタット総濃度の要約統計量:
U202 試験（コホート 1）

Parameters	Day 1 of Cycle 1				Day 8 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1	Day 1 of Cycle 2	Day 1 of Cycle 3	Day 1 of Cycle 4	Day 1 of Cycle 5
	1 h	2 h	4 h	5 h	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose
n [a]	131	130	125	125	106	94	81	67	63	49
Mean (ng/mL)	1060	1970	1990	1740	539	381	272	237	254	312
SD (ng/mL)	1660	2320	1740	1670	762	574	268	222	427	433
Geometric mean (ng/mL)	331	739	1080	941	314	219	190	169	161	198
Geometric CV (%)	718.5	647.9	259.6	240.4	132.2	133.7	109.1	103.8	108.7	103.4

[a] The number of subjects for the parameters
CV = coefficient of variation; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.9.1.1

表 2.7.2.2-7　血漿中バレメトスタット非結合型濃度の要約統計量: U202 試験（コホート 1）

Parameters	Day 1 of Cycle 1				Day 8 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1	Day 1 of Cycle 2	Day 1 of Cycle 3	Day 1 of Cycle 4	Day 1 of Cycle 5
	1 h	2 h	4h	5h	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose
n [a]	111	118	119	119	99	91	77	61	62	48
Mean (ng/mL)	28.5	49.9	52.2	44.0	12.6	8.30	7.35	6.18	7.92	7.15
SD (ng/mL)	41.4	56.0	50.8	47.2	23.5	9.90	5.80	4.77	14.1	5.86
Geometric mean (ng/mL)	9.44	19.4	26.8	22.6	7.06	5.46	5.39	4.84	4.86	5.53
Geometric CV (%)	466.8	514.7	286.4	265.8	125.6	112.9	112.6	82.6	103.6	82.9

[a] The number of subjects for the parameters
CV = coefficient of variation; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.9.2.1

2.2.2　CALZ-1809a の薬物動態

血漿中の代謝物 CALZ-1809a 濃度の要約統計量を、表 2.7.2.2-8 に示す。Cycle 1 Day 1 の CALZ-1809a の Cmax は投与後 5 時間に観測され、血漿中濃度は全てバレメトスタットに比べ低かった。定常状態では CALZ-1809a のトラフ濃度はバレメトスタットと同程度か、それより高かった。

表 2.7.2.2-8　血漿中 CALZ-1809a 濃度の要約統計量: U202 試験（コホート 1）

Parameters	Day 1 of Cycle 1				Day 8 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1	Day 1 of Cycle 2	Day 1 of Cycle 3	Day 1 of Cycle 4	Day 1 of Cycle 5
	1 h	2 h	4h	5h	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose	Pre-dose
n [a]	130	129	124	124	106	94	81	67	63	49
Mean (ng/mL)	47.1	109	199	211	597	541	393	357	286	496
SD (ng/mL)	97.0	138	192	212	704	719	435	428	331	701
Geometric mean (ng/mL)	22.8	56.8	116	120	368	313	244	229	182	278
Geometric CV (%)	358.8	259.1	222.7	232.8	130.9	147.3	138.4	121.3	121.9	137.3

[a] The number of subjects for the parameters
CV = coefficient of variation; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.9.3.1

2.3 ファーマコメトリクス解析

2.3.1 母集団薬物動態解析

以下の目的で PPK 解析を実施した。

- J101 試験、U106 試験、J107 試験、J109 試験、J201 試験、及び U202 試験を対象に血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の PK 特性を記述する。
- バレメトスタットの PK に対する共変量の影響を評価する。
- 曝露-反応解析で使用する個別 post hoc パラメータを推定する。

2.3.1.1 母集団薬物動態解析の結果

解析データセットには 50～300 mg の用量範囲を評価した 6 試験（NHL 患者対象試験 3 試験［J101 試験、J201 試験、及び U202 試験］、健康成人対象試験 3 試験［U106 試験、J107 試験、及び J109 試験］）、342 名の被験者（NHL 患者 270 名、健康成人 72 名）、4504 点の血漿中バレメトスタット総濃度、3042 点の血漿中バレメトスタット非結合型濃度が含まれた。各試験の人口統計学的データは各試験の総括報告書に示す。解析対象患者 342 名の内訳は、性別が男性 220 名、女性 122 名、人種及び実施国が日本のアジア人 143 名、日本以外のアジア人 21 名、白人 134 名、その他 44 名であった。また、解析対象患者の平均年齢（標準偏差）は 59.8（17.2）歳、平均体重（標準偏差）は 69.3（15.9）kg であった。

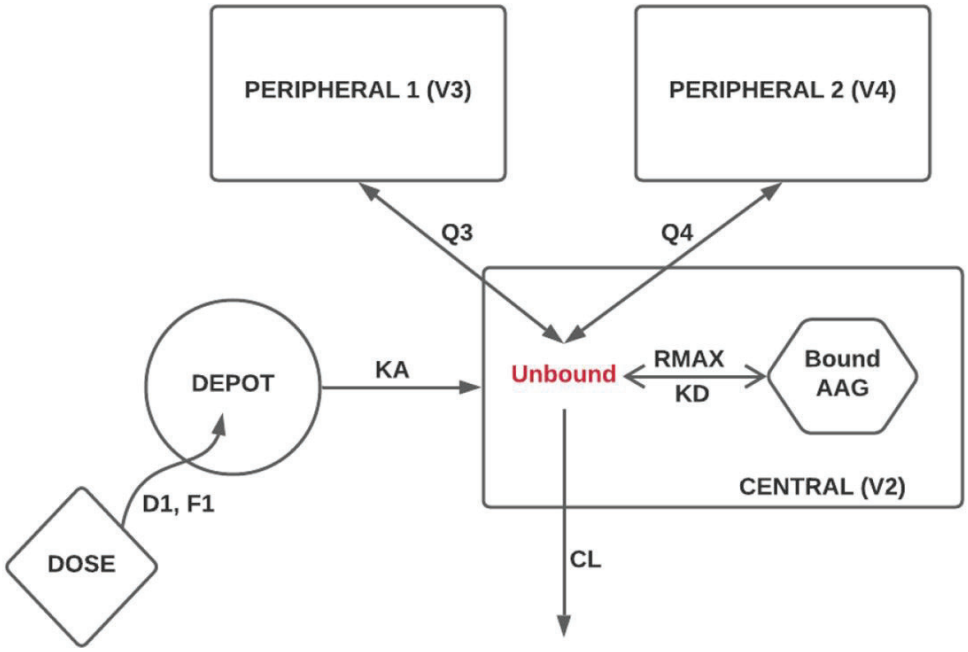
初回申請時の PPK モデルを基にベースモデルを構築し、フルモデルアプローチにより共変量の影響を評価し、共変量間の相関（識別可能性）、モデルの安定性、診断指標、及び生理学的妥当性を考慮して最終モデルを構築した。

血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度を同時に記述するベースモデルの概略図を図 2.7.2.2-3 に示す。バレメトスタットの PK は逐次 0 次 1 次吸収モデルを伴う 3 コンパートメントモデルでよく記述された。中心コンパートメントに移行したバレメトスタットは結合蛋白（主に α1-酸性糖蛋白［alpha1-acid glycoprotein: AAG］と考えられる）への最大結合量（total binding capacity: RMAX）と解離定数（binding affinity: KD）に従い非結合型又は結合型として分布し、非結合型バレメトスタットのみがコンパートメント間を移行、又は消失する。そのため本解析の PPK パラメータのうち、移行及び消失に関するものは非結合型バレメトスタットのパラメータとして定義した。血漿中バレメトスタット非結合型濃度（plasma concentration of unbound valemetostat: Cunbound）は、以下のような形で血漿中バレメトスタット総濃度（total plasma concentration of valemetostat: Ctotal）、RMAX、KD の関数として表現される。また、AAG はバレメトスタットの主な結合蛋白であり、本薬の PK に影響を与えることが明確であるため、RMAX の共変量としてベースモデルに含めた。

血漿中バレメトスタット非結合型濃度の関数

$$C_{unbound} = \left(0.5 \cdot (C_{total} - RMAX - KD) + 0.5 \cdot \sqrt{(C_{total} - RMAX - KD)^2 + 4 \cdot KD \cdot C_{total}}\right)$$

図 2.7.2.2-3　血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の PPK モデルの概略図



AAG = alpha1-acid glycoprotein; CL = unbound valemetostat clearance; ; D1 = duration of zero-order input; F1 = bioavailability of zero-order input; KA = first order absorption rate constant; KD = binding affinity; Q3, Q4 = intercompartmental clearances; RMAX = total binding capacity; V2, V3, V4 = volumes of distribution.
Total valemetostat concentration in the central compartment was computed as the sum of unbound and bound species, scaled by V2.
Source: 5.3.3.5-1 Figure SYN1

PK パラメータの個体間変動誤差モデル及び残差誤差モデルは指数誤差モデルとした。非線形混合効果による母集団パラメータ推定には、stochastic approximation expectation maximization アルゴリズムを用いた。

ベースモデルを構築した後、フルモデルアプローチにより以下に示す共変量の影響を評価した。

- 見かけの全身クリアランス（apparent total body clearance: CL/F）の共変量候補：
  体重、年齢、血清中 AAG 濃度、クレアチニンクリアランス、病型（PTCL、ATLL、その他 NHL、非患者）、性別、人種及び実施国（日本のアジア人、日本以外のアジア人、白人、その他）、肝機能（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group［NCI-ODWG］基準に基づく）、併用薬（P-gp 阻害剤、CYP3A 阻害剤、もしくは CYP3A 阻害及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤）
- 見かけの分布容積（apparent x volume of distribution after oral dosing [x = central or peripheral, etc]: Vx/F）の共変量候補：
  体重
- 相対的バイオアベイラビリティ（F1）の共変量候補：
  併用薬（P-gp 阻害剤、CYP3A 阻害剤、もしくは CYP3A 阻害及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤）、血清中 AAG 濃度

なお、共変量は以下の式を用いて、連続値の共変量はパワーモデルで、離散値の共変量は指数モデルでそれぞれ PPK モデルに組み込んだ。

$$P_{ri} = e^{\theta_r} \cdot \prod_{l=1}^{M} \left(\frac{cov_{il}}{ref_l}\right)^{\beta_{lr}} \cdot \prod_{l=M+1}^{L} \beta_{lr}^{cov_{il}}$$

the typical value of a model parameter (P_{ri}) is a function of L covariates, with l = 1, ..., M representing the continuous covariates and l = M + 1, ..., L representing the binary categorical covariates, (cov_{il}) in the i [th] individual.
θ_r represents is the typical value (i.e., population mean) the r [th] parameter for a subject with reference covariate values.
β_{lr} represents the effect of covariate l on pharmacokinetic parameter r.

最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.2-9～表 2.7.2.2-11 に示す。バレメトスタットの PK に影響を与える共変量として、(i) CL/F に対する体重、年齢、AAG、クレアチニンクリアランス、病型、性別、人種及び実施国、及び肝機能、(ii) Vx/F に対する体重、(iii) F1 に対する併用薬及び AAG がそれぞれ最終モデルに組み込まれた。なお、J101 試験のみ非結合型濃度の測定法が異なったために、残差変動の大きさを個別に推定した。構築した最終モデルは、バレメトスタットの PK プロファイルを良好に記述できていた。

表 2.7.2.2-9　バレメトスタット最終 PPK モデルのパラメータ推定値
（構造モデルの固定効果）

			Final model		Non-parametric bootstrap	
			Estimate	RSE %	Median	95% CI
Structural model parameters						
CL/F (L/hr)	$\exp(\theta_1)$	Apparent clearance	520	10.8	512	400, 956
V2/F (L)	$\exp(\theta_2)$	Apparent central volume	42.5	16.2	31.3	14.3, 64.7
Q3/F (L/hr)	$\exp(\theta_3)$	Apparent intercompartmental clearance 1	40.0	26.9	39.7	20.9, 97.7
V3/F (L)	$\exp(\theta_4)$	Apparent peripheral volume 1	3670	14.7	3850	2650, 9.84e+05
Q4/F (L/hr)	$\exp(\theta_5)$	Apparent intercompartmental clearance 2	230	9.46	229	165, 490
V4/F (L)	$\exp(\theta_6)$	Apparent peripheral volume 2	2950	14.7	3200	2430, 6500
KA (1/hr)	$\exp(\theta_7)$	First order absorption rate constant	0.374	7.32	0.365	0.296, 0.421
D1 (hr)	$\exp(\theta_8)$	Zero-order input duration	1.22	11.8	1.52	0.779, 2.46
KD (nmol/L)	$\exp(\theta_9)$	Binding affinity	221	11.4	227	169, 303
RMAX (nmol/L)	$\exp(\theta_{10})$	Total binding capacity	8280	10.3	8410	6720, 10900
ASSAY	$\exp(\theta_{11})$	J101 unbound adjustment factor	0.638	6.76	0.638	0.560, 0.759
F1	$\exp(\theta_{12})$	Relative bioavailability	1.00	-	1.00	FIXED

Parameters estimated in the log-domain were back transformed for clarity.
The confidence interval was determined from the 2.5[th] and 97.5[th] percentiles of the non-parametric bootstrap (n = 462) estimates.
The non-parametric bootstrap estimates of KD and RMAX (median [95% CI]) in ng/mL were 111 [82.4, 148] and 4100 [3280, 5320], respectively.
CI = confidence interval; RSE = relative standard error
Source: 5.3.3.5-1 Table SYN1

表 2.7.2.2-10　バレメトスタット最終 PPK モデルのパラメータ推定値
（共変量の固定効果）

			Final model		Non-parametric bootstrap	
			Estimate	RSE %	Median	95% CI
Covariate effect parameters						
RMAX ~ AAG	θ_{13}	AAG effect on RMAX	0.805	2.90	0.802	0.656, 0.936
CL/F ~ AGE	θ_{14}	Age effect on CL/F	-0.205	58.4	-0.257	-0.553, 0.0156
CL/F ~ AAG	θ_{15}	AAG effect on CL/F	0.336	18.6	0.321	0.165, 0.567
CL/F ~ CRCL	θ_{16}	CRCL effect on CL/F	-0.0107	804	-0.00941	-0.182, 0.160
CL/F ~ ATLL	$\exp(\theta_{17})$	ATLL effect on CL/F	0.828	8.73	0.812	0.678, 0.956
CL/F ~ OTHER NHL	$\exp(\theta_{18})$	Other NHL effect on CL/F	0.847	19.5	0.820	0.687, 0.986
CL/F ~ NON-PATIENT	$\exp(\theta_{19})$	Non-patient effect on CL/F	0.942	13.1	0.881	0.678, 1.29
CL/F ~ FEMALE	$\exp(\theta_{20})$	Female effect on CL/F	1.06	5.87	1.03	0.927, 1.15
CL/F ~ ASIAN NON-J	$\exp(\theta_{21})$	Asian (not Japan) effect on CL/F	1.25	14.4	1.25	0.978, 1.54
CL/F ~ WHITE	$\exp(\theta_{22})$	White effect on CL/F	0.967	9.28	0.936	0.762, 1.10
CL/F ~ OTHER RACE	$\exp(\theta_{23})$	Other race effect on CL/F	0.816	8.81	0.799	0.602, 0.976
CL/F ~ HEPAT MILD	$\exp(\theta_{26})$	Mild hepatic impairment effect on CL/F	0.892	6.20	0.908	0.770, 1.03
CL/F ~ HEPAT MOD	$\exp(\theta_{27})$	Moderate hepatic impairment effect on CL/F	0.752	18.8	0.769	0.566, 0.989
CL ~ WT	FIXED	WT effect on CL/F, Q3/F, and Q4/F	0.750	-	0.750	FIXED
V ~ WT	FIXED	WT effect on V2/F, V3/F, and V4/F	1.00	-	1.00	FIXED
F1 ~ DDI PGPi	$\exp(\theta_{24})$	P-gpi effect on F1	1.29	30.3	1.27	0.870, 2.42
F1 ~ DDI CYPi PGPi	$\exp(\theta_{25})$	CYP3Ai +/- P-gpi effect on F1	1.23	18.4	1.16	0.739, 2.21
F1 ~ AAG	θ_{15}	AAG effect on F1	0.336	18.6	0.321	0.165, 0.567

Parameters estimated in the log-domain were back transformed for clarity.
The confidence interval was determined from the 2.5th and 97.5th percentiles of the non-parametric bootstrap (n = 462) estimates.
The effect of body weight was included on all clearance (CL/F, Q3/F, and Q4/F) and volume terms (V2/F, V3/F, and V4/F) using the fixed allometric exponents of 0.75 and 1, respectively.
The model included a shared AAG effect on CL/F and F1 (θ_{15})
AAG = alpha1-acid glycoprotein; ATLL = adult T-cell leukemia-lymphoma; CI = confidence interval; CL/F = apparent total body clearance; CRCL = Cockcroft-Gault calculated creatinine clearance based on total body weight; CYP3Ai = cytochrome P450 3A inhibitor; F1 = bioavailability; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; P-gpi = P-glycoprotein inhibitor; Q3/F = apparent (oral) intercompartmental clearance; Q4/F = second apparent (oral) intercompartmental clearance; RMAX = total binding capacity; RSE = relative standard error; V2/F = apparent peripheral volume; V3/F = apparent peripheral volume 1; V4/F = apparent peripheral volume 2; WT = body weight
Source: 5.3.3.5-1 Table SYN2

表 2.7.2.2-11　バレメトスタット最終 PPK モデルのパラメータ推定値（変量効果）

		Final model			Non-parametric bootstrap	
		Estimate	RSE %	Shrinkage (%)	Median	95% CI
Interindividual variance parameters						
IIV-CL/F	$\Omega_{(1,1)}$	0.249 [CV%=53.2]	10.1	20.8	0.206	0.0956, 0.335
IIV-V2/F	$\Omega_{(2,2)}$	2.49 [CV%=333]	12.7	17.7	2.99	1.39, 5.49
IIV-KA	$\Omega_{(3,3)}$	0.0563 [CV%=24.1]	54.7	69.0	0.0691	0.0205, 0.169
IIV-D1	$\Omega_{(4,4)}$	1.65 [CV%=205]	14.3	21.1	1.15	0.380, 2.52
IIV-RMAX	$\Omega_{(5,5)}$	0.0564 [CV%=24.1]	10.8	35.7	0.0502	0.00775, 0.116
IIV-F1	$\Omega_{(6,6)}$	0.485 [CV%=79.0]	12.7	16.9	0.483	0.329, 1.01
Interindividual covariance parameters						
CL/F-V2/F	$\Omega_{(2,1)}$	0.613 [Corr=0.778]	-	-	0.504	0.188, 0.875
KA-D1	$\Omega_{(4,3)}$	0.0629 [Corr=0.207]	-	-	0.0381	-0.188, 0.232
Residual variance						
Log-additive - Total	$\Sigma_{(1,1)}$	0.388 [CV%=62.3]	1.69	5.77	0.387	0.355, 0.417
Log-additive - Unbound / non-J101	$\Sigma_{(2,2)}$	0.404 [CV%=63.6]	2.20	4.76	0.402	0.364, 0.444
Log-additive - Unbound / J101	$\Sigma_{(3,3)}$	0.327 [CV%=57.2]	14.7	14.4	0.345	0.192, 0.547

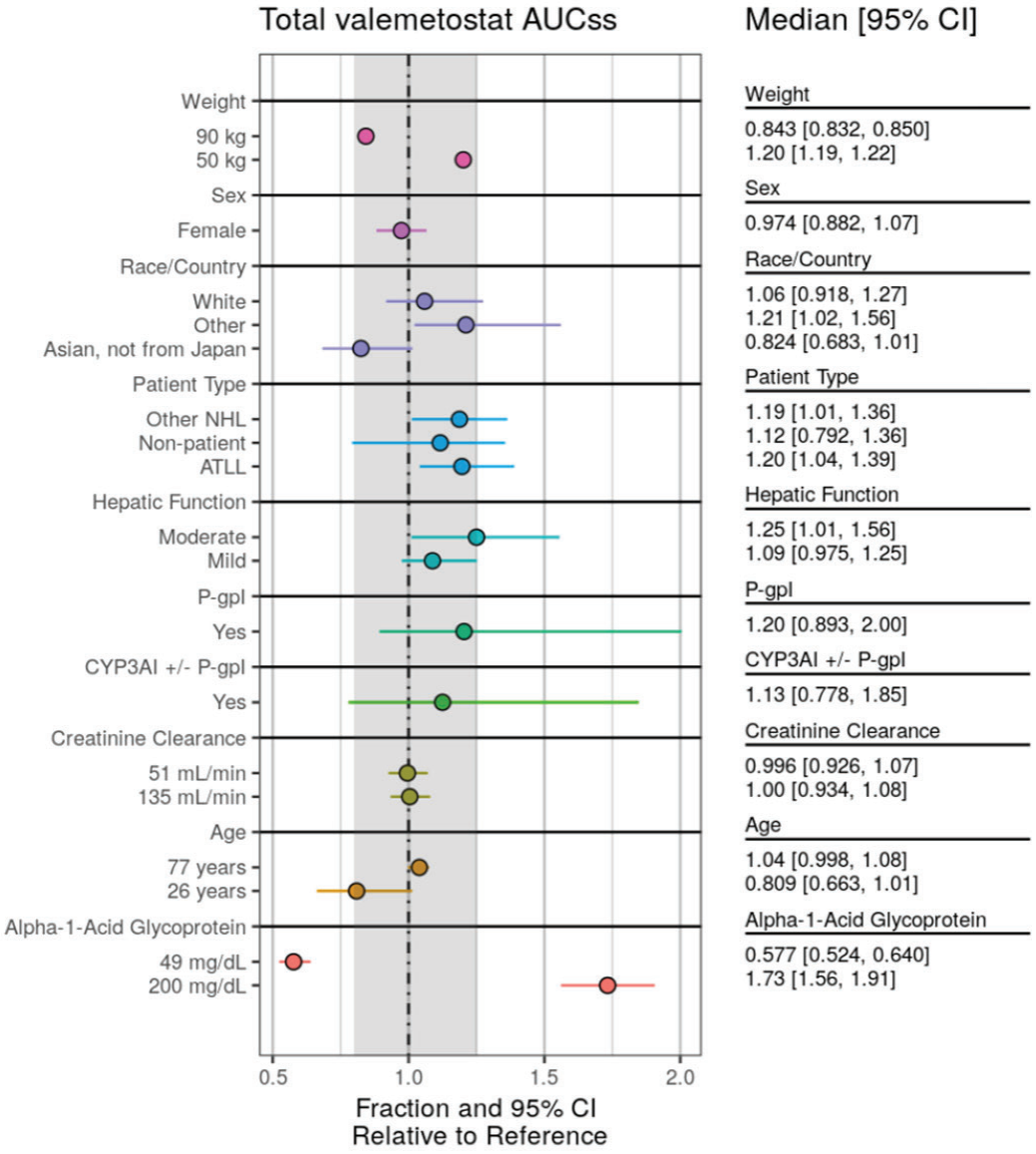
The confidence interval was determined from the 2.5th and 97.5th percentiles of the non-parametric bootstrap (n = 462) estimates.
CV% of log-normal omegas = sqrt(exp(estimate) - 1) · 100
CV% of sigma = sqrt(estimate) · 100
CI = confidence interval; Corr = correlation coefficient; CV = coefficient of variation; RSE = relative standard error
Source: 5.3.3.5-1 Table SYN3

選択された各共変量が血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の定常状態における AUCtau（AUCss）に及ぼす影響を図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に示す。その結果、AAG は血漿中バレメトスタット総濃度の AUCss には影響するが、非結合型の AUCss には影響を及ぼさないことが示された。また、最終モデルで評価した共変量のうち、推定値の 95% CI 及びフォレストプロットからバレメトスタットの AUCss に影響を与えると考えられるものは肝機能と病型であった。肝機能が正常な被験者に対する肝機能障害者の血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の AUCss 比は、軽度肝機能障害でそれぞれ 1.09（95% CI: 0.975～1.25）及び 1.10（95% CI: 0.972～1.29）、中等度肝機能障害でそれぞれ 1.25（95% CI: 1.01～1.56）及び 1.29（95% CI: 1.01～1.66）であった。しかし、中等度肝機能障害者における非結合型 AUCss の上昇の点推定値は 29%であることから、臨床的な重要性は低いと考えられる。また、その他の背景因子を同一と仮定して病型を比較した結果、血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の AUCss 比は、PTCL 患者に比べ、ATLL 患者でそれぞれ 1.20（95% CI: 1.04～1.39）及び 1.23（95% CI: 1.05～1.45）、非患者で 1.12（95% CI: 0.792～1.36）及び 1.13（95% CI: 0.776～1.42）と予測された。さらに、最終 PPK モデルから得られた経験ベイズ推定値に基づく病型による曝露量比較を行った結果、血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量は NHL 患者間で類似しているのに対し、非患者で低い傾向が認められた

（図 2.7.2.2-6）。これは、総濃度の曝露量に影響を及ぼす AAG が NHL 患者で非患者よりも高いことに起因する（図 2.7.2.2-7）。総濃度曝露量が AAG の増加に伴い上昇すること、NHL 患者で AAG が高いことを合わせると、NHL 患者で非患者と比較して高い総濃度曝露量が得られた結果は妥当であると考えられる。一方、非結合型曝露量に対する AAG の影響は小さく、経験ベイズ推定値から得られた非結合型 AUCss の分布は NHL 患者及び非患者間で類似していたことから、病型によるバレメトスタット曝露量の違いには臨床的意義が小さいと考えられる。

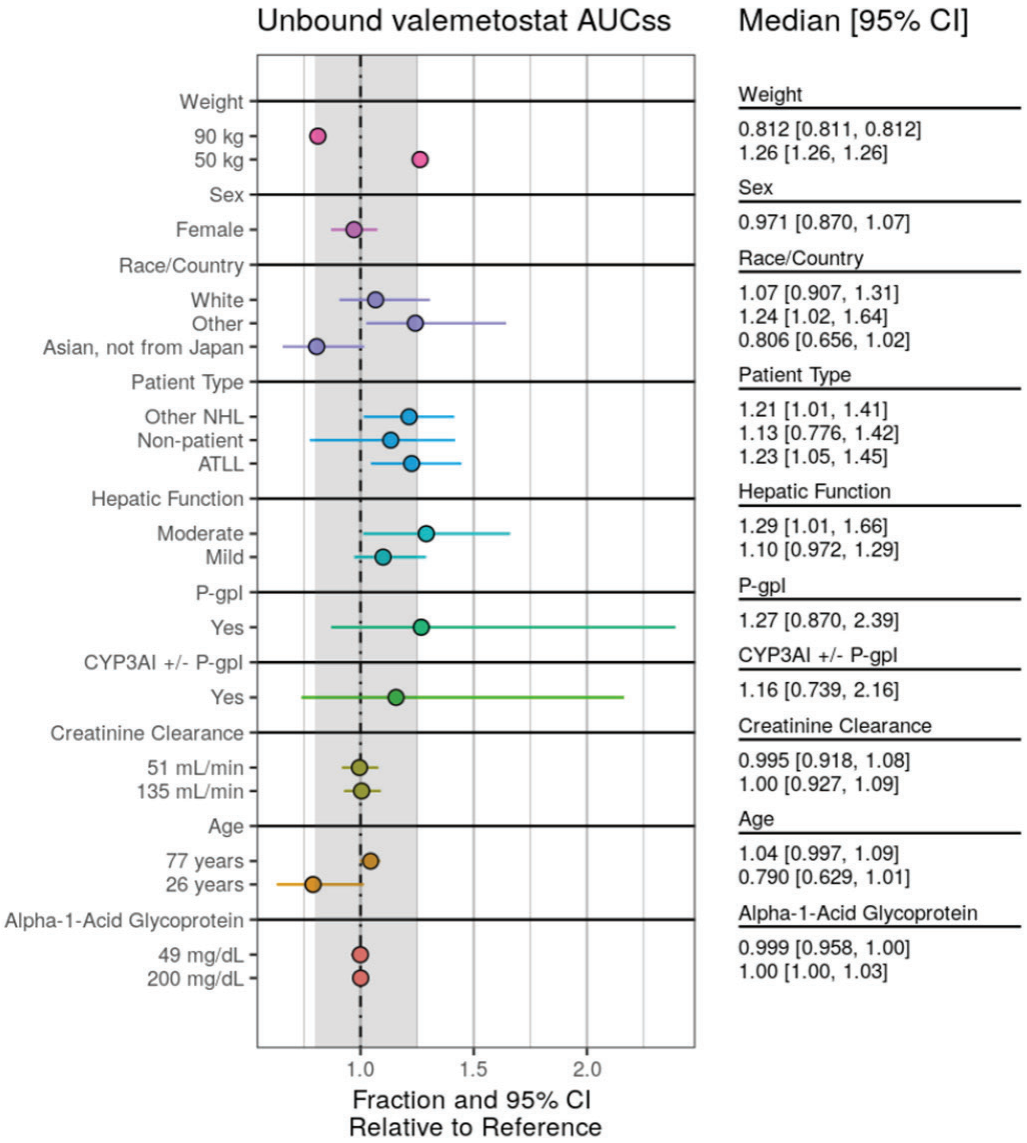
さらに、最終モデルで併用薬（P-gp 阻害剤、CYP3A 阻害剤、もしくは CYP3A 阻害及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤）の影響を F1 に組み込んで評価した結果、併用薬を服薬していない患者と比較して AUCss が上昇することが示唆された。併用薬を服薬した患者は P-gp 阻害剤 14 名、強い CYP3A 阻害剤 1 名、中程度の CYP3A 阻害剤 23 名、CYP3A 阻害及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤 1 名と限られており、本解析からは併用薬の効果を結論付けられないことに注意が必要である。

図 2.7.2.2-4　各共変量が血漿中バレメトスタット総濃度 AUCss に及ぼす影響のフォレストプロット



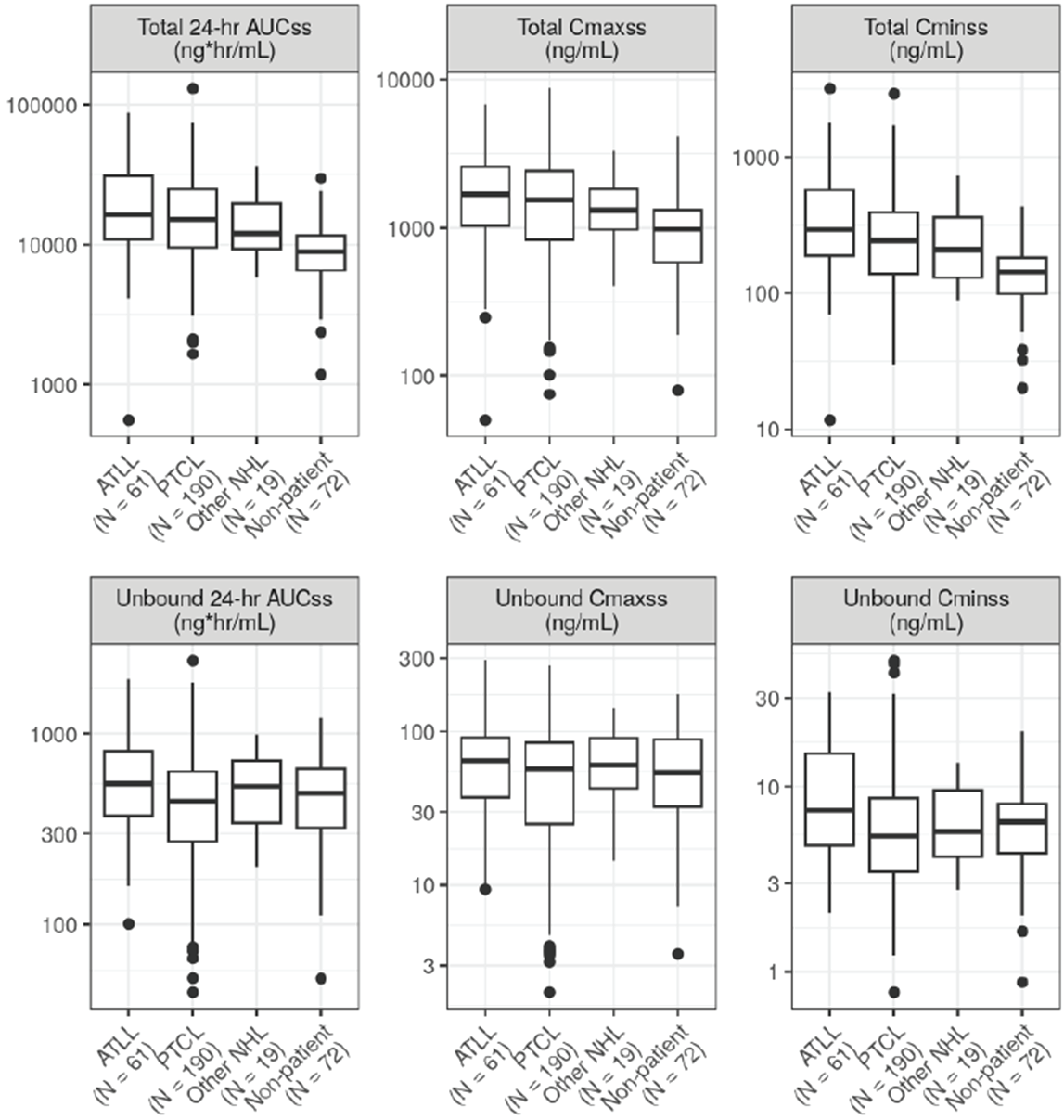
Final PPK model covariates were varied one at a time from the reference subject, i.e., a male patient with PTCL, Asian from Japan, no concomitant medication (CYP3AI or P-gpI), normal hepatic function, weighing 68.2 kg, aged 65-years, AAG of 100 mg/dL, and CRCL of 83 mL/min, and used to simulate total valemetostat AUCss in N = 500 parameter sets from the covariance matrix of the fixed effect estimate. Symbols indicate the median and whiskers show the 95% prediction interval for the simulated total valemetostat AUCss. Continuous covariates (age, weight, AAG, and CRCL) were evaluated at the 10th and 90th percentiles of the observed values in the entire model estimation data set (including patients and healthy volunteers).
AAG = alpha1-acid glycoprotein; ATLL = adult T-cell leukemia/lymphoma; AUCss = area under the concentration-time curve during the dosing interval at steady state; CI = confidence interval; CRCL = Cockcroft-Gault calculated creatinine clearance; CYP3AI = cytochrome P450 3A inhibitor; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; P-gpI = P-glycoprotein inhibitor; PPK = population pharmacokinetics; PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
Source: 5.3.3.5-1 Figure SYN2

図 2.7.2.2-5　各共変量が血漿中バレメトスタット非結合型 AUCss に及ぼす影響のフォレストプロット



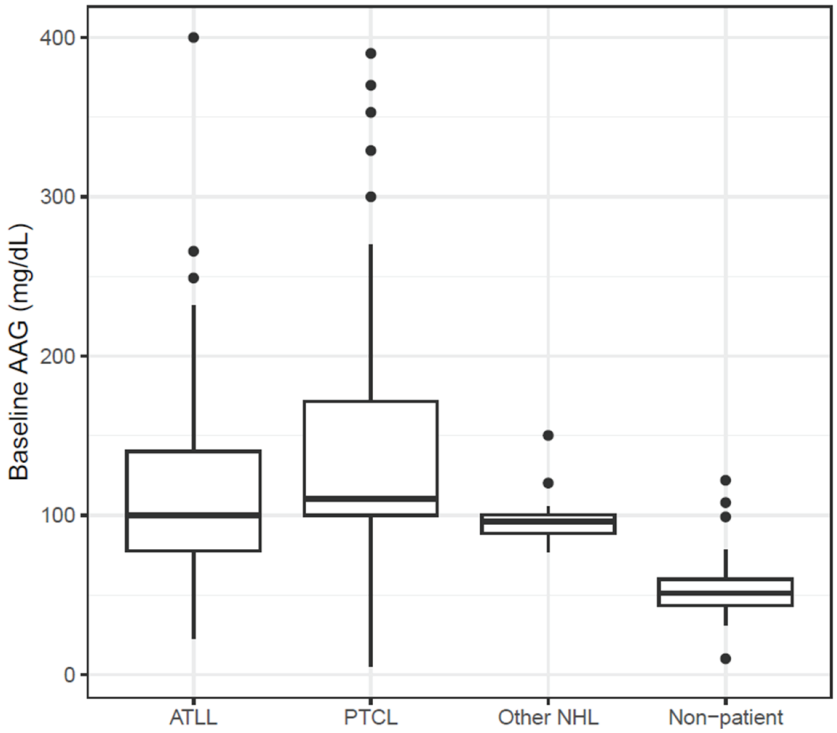
Final PPK model covariates were varied one at a time from the reference subject, i.e., a male patient with PTCL, Asian from Japan, no concomitant medication (CYP3AI or P-gpI), normal hepatic function, weighing 68.2 kg, aged 65-years, AAG of 100 mg/dL, and CRCL of 83 mL/min, and used to simulate unbound valemetostat AUCss in N=500 parameter sets from the covariance matrix of the fixed effect estimate. Symbols indicate the median and whiskers show the 95% prediction interval for the simulated unbound valemetostat AUCss. Continuous covariates (age, weight, AAG, and CRCL) were evaluated at the 10th and 90th percentiles of the observed values in the entire model estimation data set (including patients and healthy volunteers).
AAG = alpha1-acid glycoprotein; ATLL = adult T-cell leukemia/lymphoma; AUCss = area under the concentration-time curve during the dosing interval at steady state; CI = confidence interval; CRCL = Cockcroft-Gault calculated creatinine clearance; CYP3AI = cytochrome P450 3A inhibitor; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; P-gpI = P-glycoprotein inhibitor; PPK = population pharmacokinetics; PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
Source: 5.3.3.5-1 Figure SYN3

図 2.7.2.2-6　病型による血漿中バレメトスタットの個別予測曝露量比較



Valemetostat exposures in patients at steady state simulated from post-hoc parameter estimates from the final PPK model. The simulated dose matched the observed dose at the study start, and was normalized to a 200 mg once daily dose for all post-hoc parameter sets. Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the inter-quartile range with whiskers extending to 1.5*IQR.
ATLL = adult T-cell leukemia/lymphoma; AUCss = area under the concentration-time curve during the dosing interval at steady state; Cmaxss = maximum concentration in the dosing interval at steady state; Cminss = minimum concentration in the dosing interval at steady state; N = number of subjects; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; PPK = population pharmacokinetics; PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
Source: 5.3.3.5-1 Figure S129

図 2.7.2.2-7　各病型におけるベースライン時の AAG の分布



Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the inter-quartile range (IQR) with whiskers extending to 1.5*IQR.
Non-patient group includes both healthy subjects and non-cancer patients with hepatic impairment.
AAG = alpha1-acid glycoprotein; ATLL = adult T-cell leukemia/lymphoma; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
Source: 5.3.3.5-1 Figure S2

最終 PPK モデルから得られた経験ベイズ推定値と U202 試験で得られた薬物濃度データを用いて推定した PTCL 患者におけるバレメトスタットの定常状態 PK パラメータを、表 2.7.2.2-12 に示す。

表 2.7.2.2-12　血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の薬物動態パラメータ推定値: U202 試験

Parameters	200 mg/day	
	Total valemetostat	Unbound valemetostat
n [a]	133	133
Cmax (ng/mL)	1900 (1420)	66.1 (53.1)
Ctrough (ng/mL)	369 (391)	7.84 (7.82)
Tmax (h)	3.40 (0.650, 23.0)	3.40 (0.650, 23.0)
AUCtau (ng·h/mL)	20,200 (17,000)	528 (388)
Effective half-life (h)	15.5 (19.8)	16.6 (21.7)
Robs	1.56 (1.16)	1.62 (1.27)

[a] The number of subjects for the parameters
Mean (standard deviation) for parameters except Tmax and median (minimum, maximum) for Tmax
Robs = observed accumulation ratio
Source: 5.3.3.5-1 Tables S21 and S23

2.3.1.2　母集団薬物動態解析の結論

PPK 解析からの結論は以下のとおりである。

- バレメトスタットは AAG に結合し、AAG によって血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量は影響を受ける一方で、血漿中バレメトスタット非結合型濃度の曝露量はほとんど AAG の影響を受けないことが示された。
- AAG 以外にバレメトスタットの曝露量へ影響を及ぼすものとして NCI-ODWG 基準に基づく肝機能及び NHL の病型があるが、臨床的な重要性は低いと考えられる。
- PPK モデルは血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度を十分に特徴付けており、曝露-反応解析で使用する個別 post hoc パラメータを推定するのに適切であった。

2.3.2　有効性に対する曝露-反応解析

以下の目的で有効性に対する曝露-反応解析を実施した。

- U202 試験の PTCL 患者を対象として、独立中央判定による奏効率の曝露-反応関係を特徴付ける。
- U202 試験の PTCL 患者を対象として、治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率の曝露-反応関係を特徴付ける。
- 有効性の曝露-反応関係の共変量を評価し、各部分集団での有効性の違いを説明する。

2.3.2.1　有効性に対する曝露-反応解析の結果

解析データセットには U202 試験で本薬 200 mg を投与した PTCL 患者 119 名が含まれた。性別の分布は男性 85 名、女性 34 名、人種及び実施国は日本のアジア人 15 名、日本以外のアジア人 15 名、白人 74 名、その他 15 名、平均年齢（標準偏差）は 65.6（12.6）歳、平均体重（標準偏差）は 73.4（13.4）kg であった。

バレメトスタットの曝露量と奏効率の関係をベイズ流線形ロジスティック回帰により解析した。曝露指標として、PPK モデルを用いて算出したバレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の Cavgtte（最良総合効果が得られるか最終投与のいずれか早い方までの平均濃度）、Cavgss（定常状態の平均濃度）、Cmaxss（定常状態の Cmax）、Cminss（定常状態の Cmin）を用いて検討を行った。その結果、各曝露指標は互いに高度に相関していたことから、薬理学的に重要と考えられる非結合型濃度の指標であり、かつ投与期間中の休薬及び減量を考慮した非結合型 Cavgtte を選択した。曝露-反応関係は、曝露を含まない null model、線形モデル、対数線形モデル、Emax モデル、シグモイド Emax モデルの中で最も関係性を適切に記述できたモデルを選択した。さらに、以下の共変量を切片に対する作用及び曝露に対する交互作用について、フルモデルアプローチにより評価した。共変量の影響の大きさについては、パラメータ推定値とロジスティック回帰モデルに基づく予測値のフォレストプロットを

基に評価した。

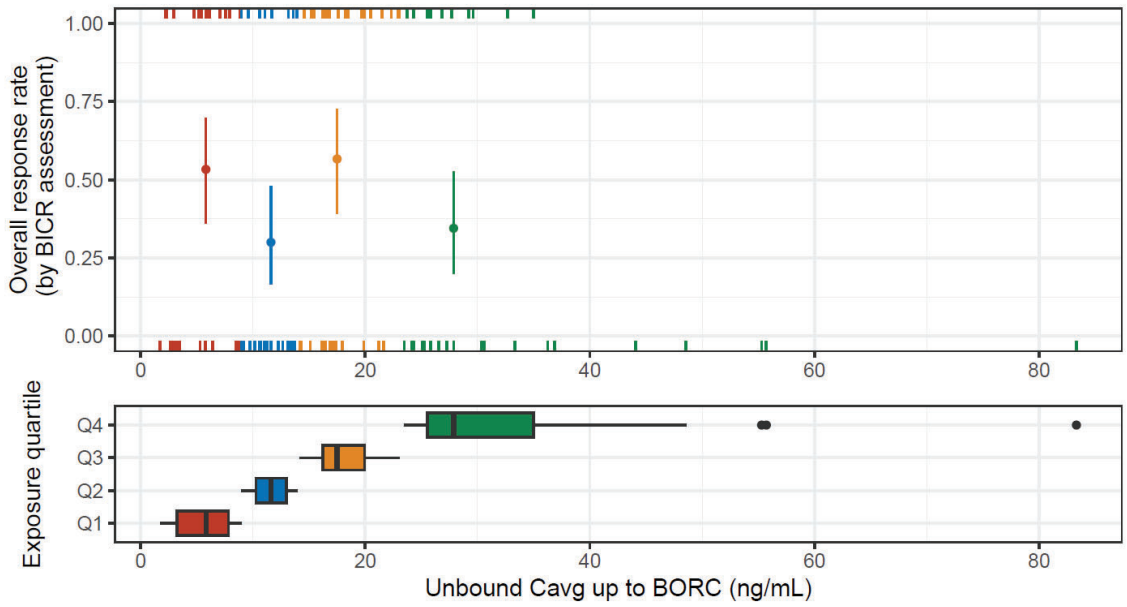
評価した共変量候補：

ベースライン時の年齢、乳酸脱水素酵素（lactic acid［lactate］dehydrogenase: LDH）、体重、血清中 AAG 濃度、腫瘍サイズ（直交する径の積）、性別、人種及び実施国（日本のアジア人、日本以外のアジア人、白人、その他）、肝機能（NCI-ODWG 基準に基づく）、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）performance status（PS）、前治療数、PTCL サブタイプ（血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫［angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL］、末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型［peripheral T-cell lymphoma, NOS: PTCL, NOS］、未分化大細胞リンパ腫［anaplastic large cell lymphoma: ALCL］、その他）、同種造血細胞移植歴

2.3.2.1.1　独立中央判定による奏効率

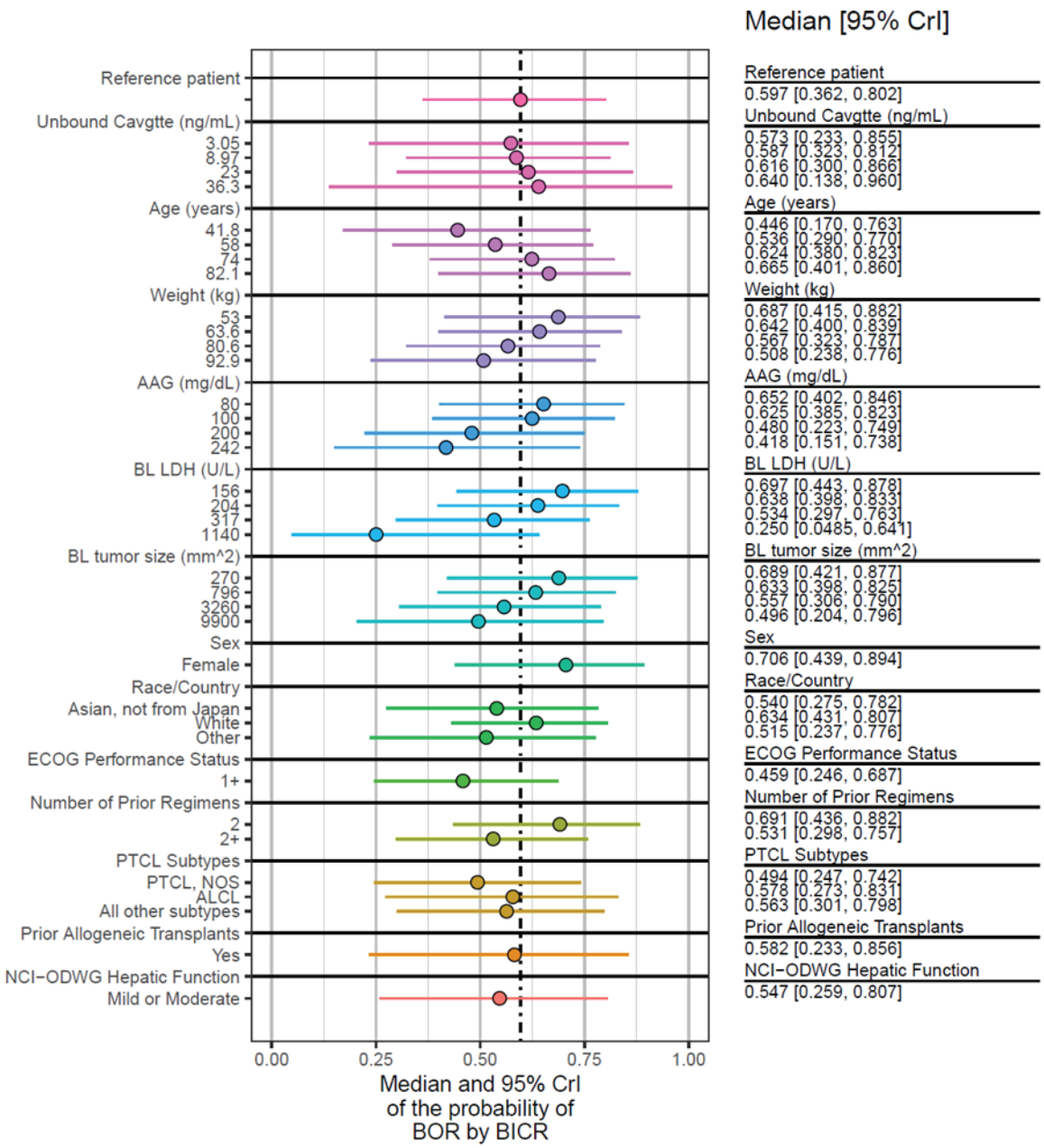
バレメトスタット曝露量と独立中央判定による奏効率の関係を図 2.7.2.2-8 に、ロジスティック回帰モデルに基づく予測値を図 2.7.2.2-9 に示す。Cavgtte と独立中央判定による奏効率の関係は線形モデルで記述された。共変量の影響を考慮したフルモデルでは、非結合型 Cavgtte と独立中央判定による奏効率の曝露-反応関係において、曝露量の影響のオッズ比は 1.10（95%信用区間: 0.330～4.05）であり、わずかに正の傾向を示した。典型的な AITL 患者では、非結合型 Cavgtte が 3.05～36.3 ng/mL の範囲で独立中央判定による奏効率は 57.3～64.0%と類似した値になることが予測された。このことから、U202 試験の曝露量範囲で奏効率に対してバレメトスタット曝露量の明らかな影響は認められなかった。また、フルモデルで評価した共変量のうち、影響が大きいと考えられる共変量は切片に対する LDH であった。非結合型 Cavgtte が 13.9 ng/mL のとき LDH が 244.7 U/L の PTCL 患者の奏効率が 59.7%と予測されたのに対し、LDH が 317 U/L で 53.4%、1140 U/L では 25.0%と予測された。

図 2.7.2.2-8　バレメトスタット曝露量と奏効率（独立中央判定）の関係



Dashed line along the x-axis indicates responder (one) and non-responder (zero) patients. Points are the proportion of subjects that are responders within each exposure quartiles, plotted at the category midpoints. Vertical lines are the 95% confidence interval of the response proportions.
BICR = blinded independent central review; BORC = best overall response by BICR assessment; Cavg = average plasma concentration
Source: 5.3.5.3-3 Figure S17

図 2.7.2.2-9　モデルに基づく奏効率（独立中央判定）の予測値



Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject, i.e., a 69-year-old Asian male from Japan, weighing 74 kg, with normal hepatic function, ECOG 0, no prior transplant, treated with one prior regimen, AAG of 120 mg/dL, LDH of 244.7 U/L, baseline tumor size of 1588 mm^2, Cavg of 13.9 ng/mL, PTCL patient with AITL subtype , and used to compute probabilities of response using posterior samples. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% credible interval for the predicted response. Exposure and continuous covariates (age, weight, LDH, baseline tumor size and AAG) were evaluated at approximate 5^{th}, 25^{th}, 75^{th}, and 95^{th} percentiles of the observed values. Numbers on right hand side of plot represent median and 95% credible interval.

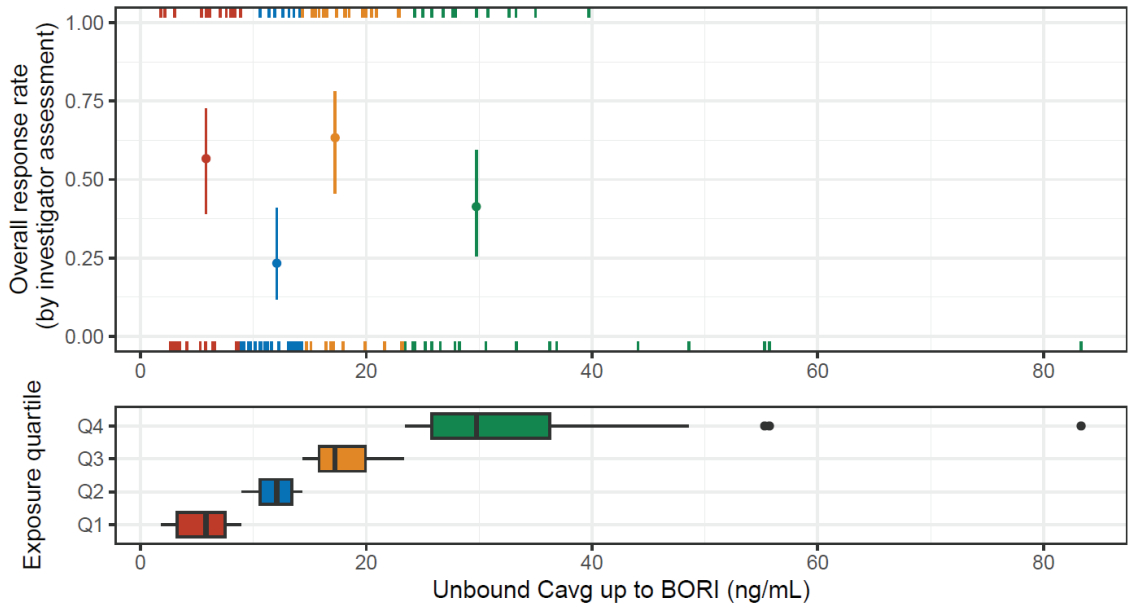
AAG = alpha1-acid glycoprotein; AITL = angioimmunoblastic T-cell lymphoma; ALCL = anaplastic large cell lymphoma; BICR = blinded independent central review; BL = baseline; BOR = best overall response; Cavgtte = average plasma concentration of time to event; CrI = credible interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactic acid (lactate) dehydrogenase; NCI-ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; PTCL = peripheral T-cell lymphoma; PTCL, NOS = peripheral T-cell lymphoma, NOS

Source: 5.3.5.3-3 Figure S30

2.3.2.1.2　治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率

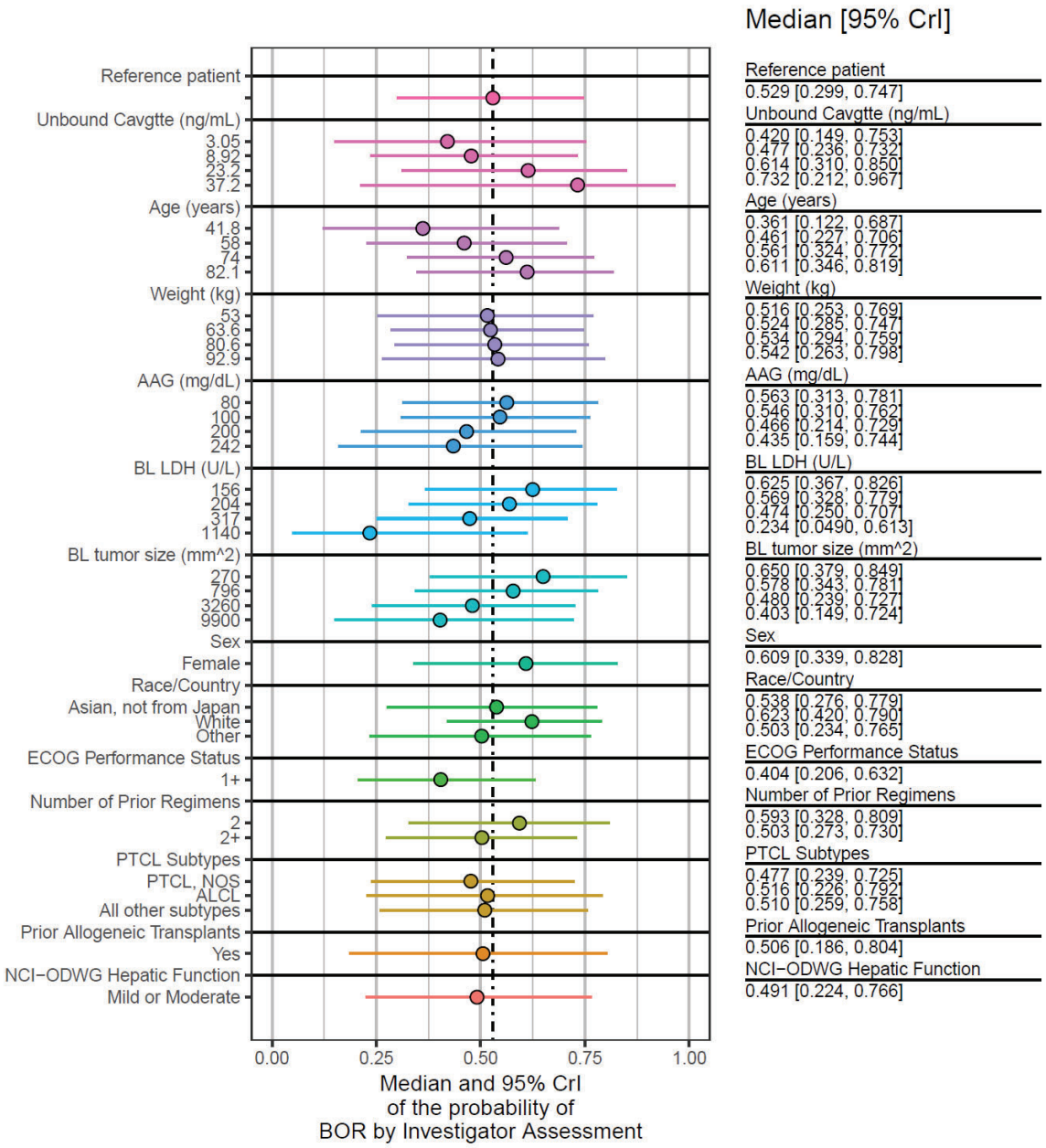
バレメトスタット曝露量と治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率の関係を図 2.7.2.2-10 に、ロジスティック回帰モデルに基づく予測値を図 2.7.2.2-11 に示す。Cavgtte と治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率の関係は線形モデルで記述され、結果は独立中央判定による奏効率の解析結果と類似していた。共変量の影響を考慮したフルモデルでは、非結合型 Cavgtte と治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率の曝露-反応関係において、曝露量の影響のオッズ比は 1.64（95%信用区間: 0.506～5.23）であった。典型的な AITL 患者で、非結合型 Cavgtte として 3.05～37.2 ng/mL の範囲で治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率は 42.0～73.2%と予測された。このことからバレメトスタット曝露量と奏効率の曝露-反応関係は正の傾向にあることが示唆された。また、フルモデルで評価した共変量のうち影響が大きいと考えられる共変量は切片に対する LDH であった。非結合型 Cavgtte が 14.3 ng/mL のとき LDH が 244.7 U/L の PTCL 患者の奏効率が 52.9%と予測されたのに対し、LDH が 317 U/L で 47.4%、1140 U/L では 23.4%と予測された。

図 2.7.2.2-10　バレメトスタット曝露量と奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）の関係



Dashed line along the x-axis indicates responder (one) and non-responder (zero) patients. Points are the proportion of subjects that are responders within each exposure quartiles, plotted at the category midpoints. Vertical lines are the 95% confidence interval of the response proportions.
BORI = best overall response by investigator assessment; Cavg = average plasma concentration
Source: 5.3.5.3-3 Figure S33

図 2.7.2.2-11　モデルに基づく奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）の予測値



Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject, i.e., a 69-year-old Asian male from Japan, weighing 74 kg, with normal hepatic function, ECOG 0, no prior transplant, treated with one prior regimen, AAG of 120 mg/dL, LDH of 244.7 U/L, baseline tumor size of 1588 mm^2, Cavg of 14.3 ng/mL, PTCL patient with AITL subtype , and used to compute probabilities of response using posterior samples. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% credible interval for the predicted response. Exposure and continuous covariates (age, weight, LDH, baseline tumor size and AAG) were evaluated at approximate 5^{th}, 25^{th}, 75^{th}, and 95^{th} percentiles of the observed values. Numbers on right hand side of plot represent median and 95% credible interval.

AAG = alpha1-acid glycoprotein; AITL = angioimmunoblastic T-cell lymphoma; ALCL = anaplastic large cell lymphoma; BL = baseline; BOR = best overall response; Cavgtte = average plasma concentration of time to event; CrI = credible interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactic acid (lactate) dehydrogenase; NCI-ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; PTCL = peripheral T-cell lymphoma; PTCL, NOS = peripheral T-cell lymphoma, NOS

Source: 5.3.5.3-3 Figure S46

2.3.2.2　有効性に対する曝露-反応解析の結論

有効性に対する曝露-反応解析からの結論は以下のとおりである。

- 独立中央判定による奏効率とバレメトスタット曝露量の間に明確な曝露-反応関係は認められなかった。検討した共変量のうち、ベースラインの LDH が曝露-反応関係に影響を及ぼすことが示唆された。
- 治験責任医師又は治験分担医師の判定では、バレメトスタットの曝露量の増加に伴う奏効率の上昇傾向が認められた。検討した共変量のうち、ベースラインの LDH が曝露-反応関係に影響を及ぼすことが示唆された。

2.3.3　安全性に対する曝露-反応解析

以下の目的で安全性に対する曝露-反応解析を実施した。

- J101 試験、J201 試験及び U202 試験の PTCL 患者及び ATLL 患者を対象として、以下の安全性エンドポイントに対する曝露-反応関係を特徴付ける。
  - Grade 3 以上の血小板減少
  - Grade 3 以上の好中球減少
  - Grade 3 以上の貧血
  - Grade 3 以上の有害事象
  - 治験薬の減量に至った有害事象
  - 治験薬の休薬に至った有害事象
- 安全性の曝露-反応関係に対する共変量を評価し、各部分集団での安全性の違いを説明する。

2.3.3.1　安全性に対する曝露-反応解析の結果

解析データセットには 150～300 mg の用量範囲で 251 名の PTCL 患者及び ATLL 患者が含まれた。内訳は、PTCL 患者が 190 名、ATLL 患者が 61 名であった。性別の分布は男性 161 名、女性 90 名、人種及び実施国は日本のアジア人 76 名、日本以外のアジア人 21 名、白人 114 名、その他 40 名、平均年齢（標準偏差）は 65.6（11.9）歳、平均体重（標準偏差）は 71.0（16.1）kg であった。

有効性に対する曝露-反応解析（2.3.2）と同様に、バレメトスタットの曝露量と有害事象イベントの発現割合の関係をベイズ流線形ロジスティック回帰により解析した。曝露指標として、PPK モデルを用いて算出した非結合型 Cavgtte（有害事象イベントが発現するか最終投与のいずれか早い方までの平均濃度）を使用した。曝露-反応関係は、曝露を含まない null model、線形モデル、対数線形モデル、Emax モデル、シグモイド Emax モデルの中で最も関係性を適切に記述できたモデルを選択した。さらに、以下の共変量を切片に対する作用及び曝露量に対する交互作用について、フルモデルアプローチにより評価した。共変量の影響の大きさについては、パラメータ推定値とロジスティック回帰モデルに基づく予測値のフォレストプロットを基に評価した。

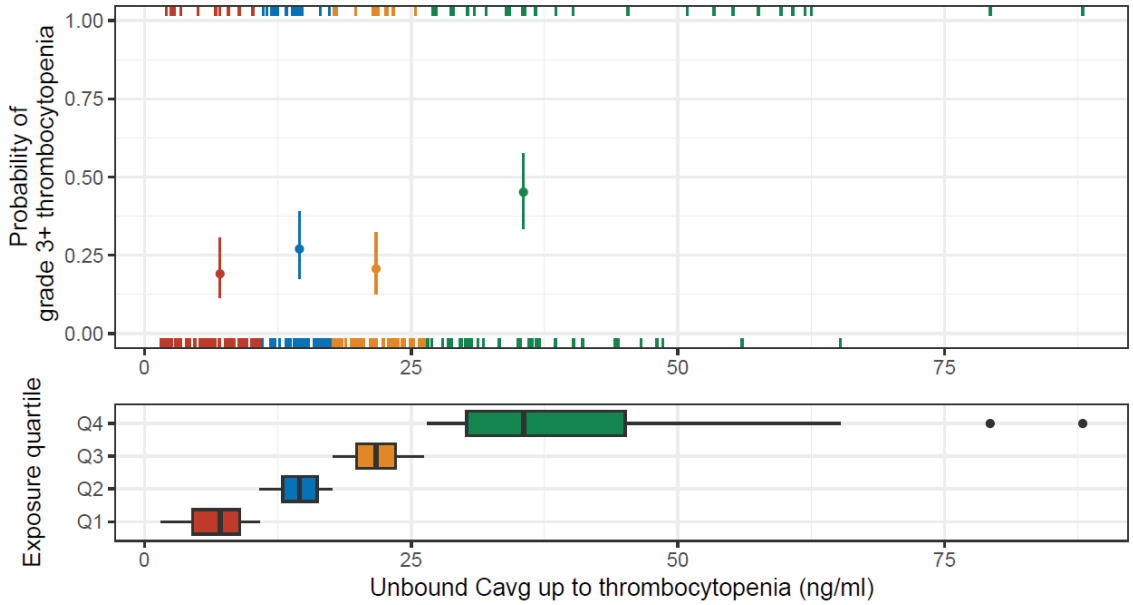
評価した共変量候補：

ベースライン時の年齢、LDH、体重、血清中 AAG 濃度、Grade 3 以上の血小板減少に対するベースライン時の血小板数、Grade 3 以上の好中球減少に対するベースライン時の好中球数、Grade 3 以上の貧血に対するベースライン時のヘモグロビン値、性別、人種及び実施国（日本のアジア人、日本以外のアジア人、白人、その他）、肝機能（NCI-ODWG 基準に基づく）、ECOG PS、病型（PTCL 患者、ATLL 患者）、前治療数、造血幹細胞移植歴（同種造血細胞移植又は自家造血細胞移植）

2.3.3.1.1　Grade 3 以上の血小板減少

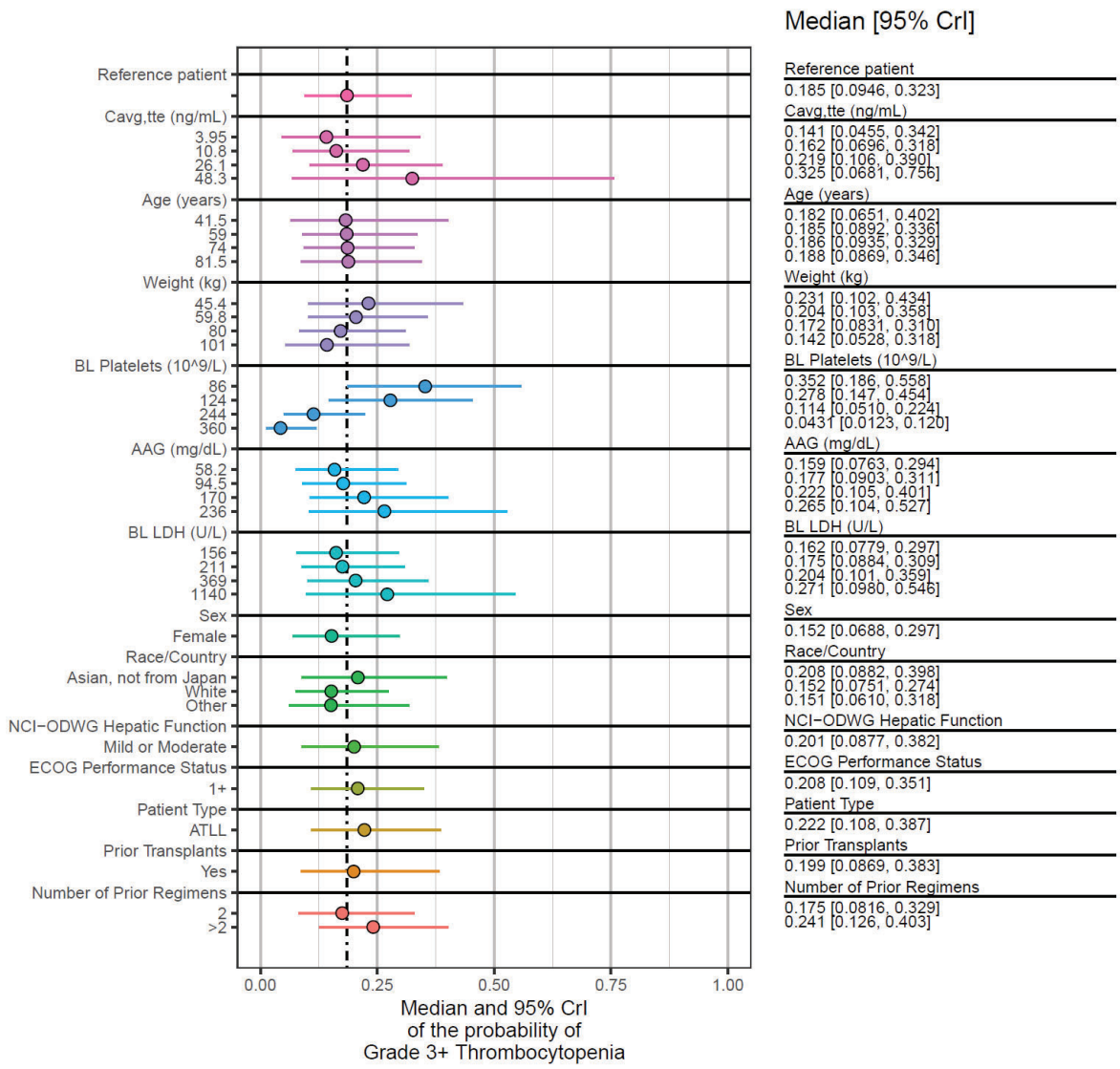
バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の血小板減少の関係を図 2.7.2.2-12 に、ロジスティック回帰モデルに基づく予測値を図 2.7.2.2-13 に示す。Cavgtte と Grade 3 以上の血小板減少の関係は線形モデルで記述された。共変量の影響を考慮したフルモデルでは、曝露量の影響のオッズ比（95%信用区間）は 2.14（0.858～5.69）であった。典型的な PTCL 患者では、非結合型 Cavgtte として 3.95～48.3 ng/mL の範囲で Grade 3 以上の血小板減少の発現割合は 14.1～32.5%と予測された。このことから、バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の血小板減少の曝露-反応関係は正の傾向にあることが示唆された。また、評価した共変量のうち、影響が大きいと考えられた共変量は、切片に対するベースラインの血小板数、及び曝露との交互作用に対する LDH であった。Grade 3 以上の血小板減少の発現割合は、非結合型 Cavgtte が 17.4 ng/mL のとき、血小板数が 86×10^9/L の PTCL 患者で 35.2%、360×10^9/L の PTCL 患者で 4.31%と予測された。さらに、LDH と曝露の交互作用が及ぼす影響の予測を行った（図 2.7.2.2-14）。非結合型 Cavgtte が 3.95～48.3 ng/mL の範囲のとき、LDH が 156 U/L の PTCL 患者における Grade 3 以上の血小板減少の発現割合は約 16%で変化がないのに対し、1141 U/L の PTCL 患者では 8.99%から 87.8%へ増加しており、ベースラインの LDH の高い患者で曝露-反応関係がより急峻になることが示唆された。

図 2.7.2.2-12 バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の血小板減少の関係



Dashed line along the x-axis indicates subjects having events (one) and not having events (zero). Points are event rates within each exposure quartile, plotted at the category midpoints. Vertical lines are the 95% confidence interval of the quartile rates. Boxplots represent 25th, 50th, and 75th percentile of values; whiskers represent +/− 1.5 x (inter-quartile range), with values outside whiskers represented by single points.
Cavg = average plasma concentration
Source: 5.3.5.3-3 Figure S81

図 2.7.2.2-13　モデルに基づく Grade 3 以上の血小板減少の予測値

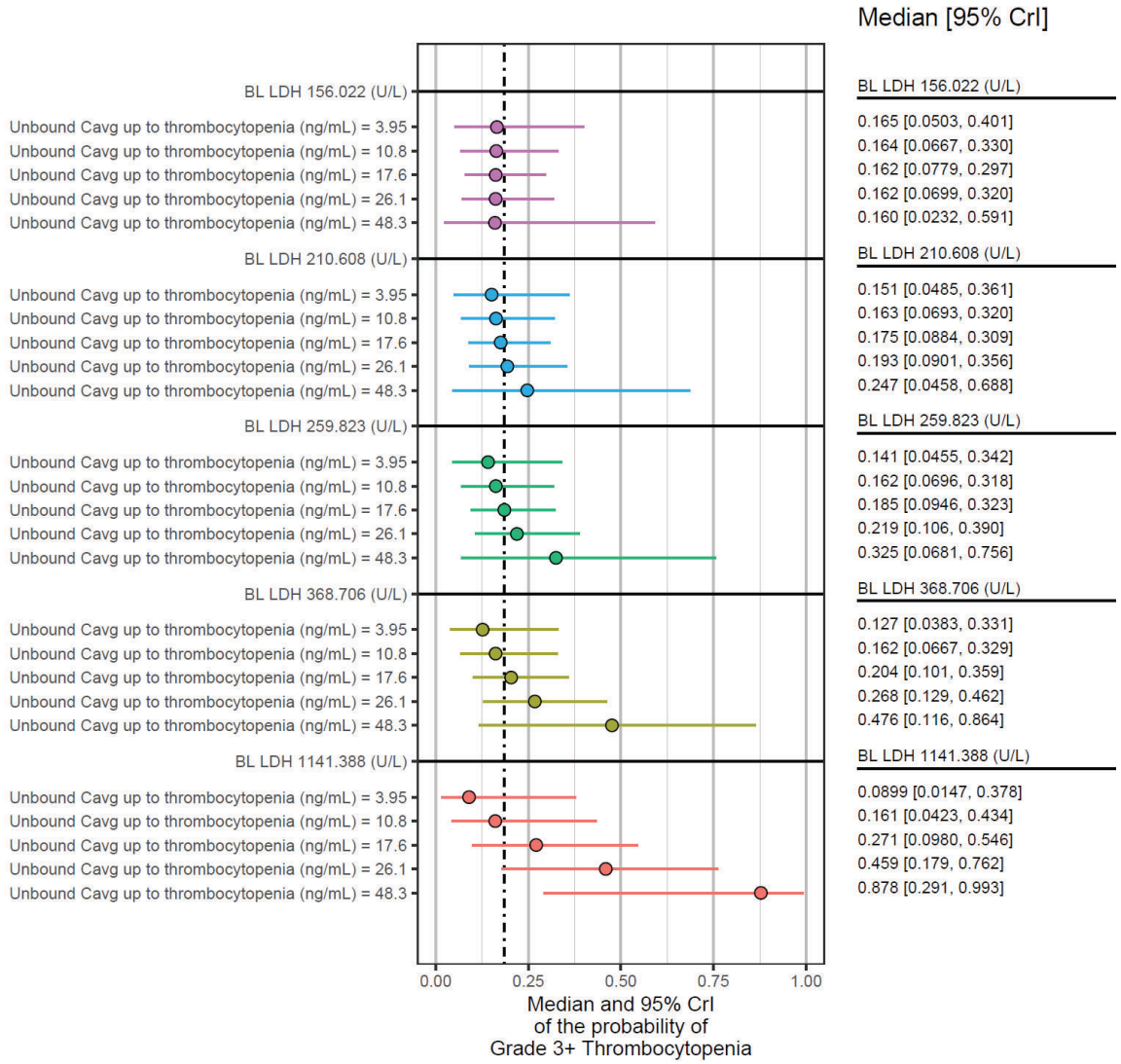


Points and line are the median and 95% credible interval of the predicted event rate. Numbers on right hand side of plot represent median and 95% credible interval. Continuous covariates were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles and categorical covariates were evaluated at all covariates levels where each covariate was varied one at a time and other covariates remained at reference categories. A reference patient is a male Asian patient from Japan, with Eastern Cooperative Oncology Group status of 0, Peripheral T-cell lymphoma disease, no prior transplants, one prior treatment regimen, age of 69 (years), baseline body weight of 70.9 (kg), Alpha1-acid glycoprotein of 110 (mg/dL), log baseline lactate dehydrogenase of 5.56 (log U/L), baseline platelets of 181 (10^9 cells/L), and Cavgtte of 17.4 (ng/mL).

AAG = alpha1-acid glycoprotein; ATLL = adult T-cell leukemia/lymphoma; BL = baseline; Cavg,tte = average plasma concentration of time to event; CrI = credible interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactic acid (lactate) dehydrogenase; NCI-ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group

Source: 5.3.5.3-3 Figure S95

図 2.7.2.2-14　モデルに基づく Grade 3 以上の血小板減少に対する LDH の影響の予測

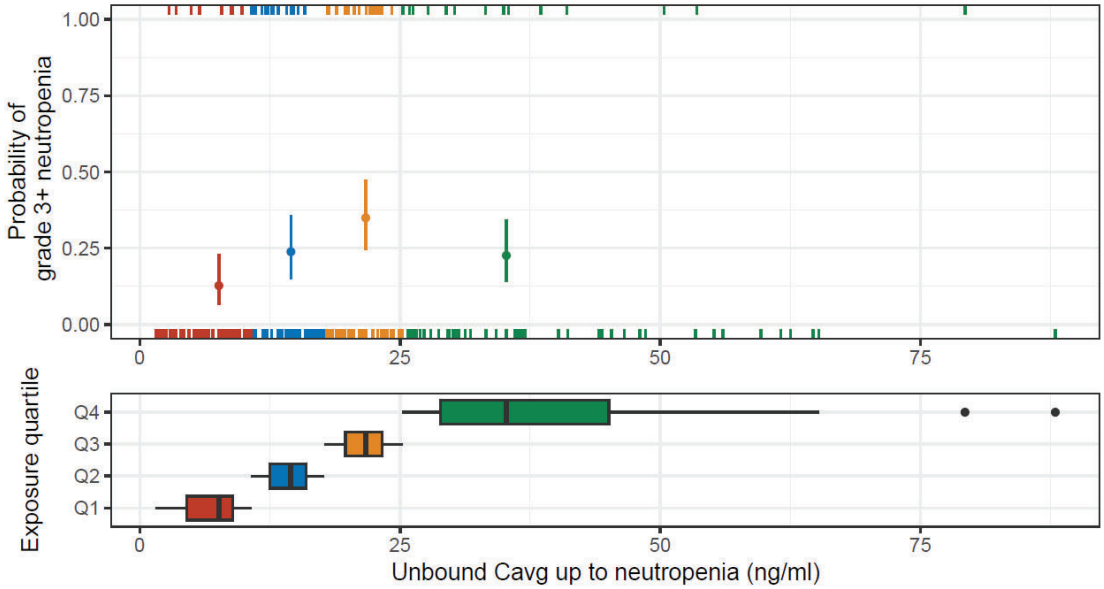


Points and line are the median and 95% credible interval of the predicted event rate. Numbers on right hand side of plot represent median and 95% credible interval. Continuous covariates were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles and categorical covariates were evaluated at all covariates levels where each covariate was varied one at a time and other covariates remained at reference categories. A reference patient is a male Asian patient from Japan, with Eastern Cooperative Oncology Group status of 0, Peripheral T-cell lymphoma disease, no prior transplants, one prior treatment regimen, age of 69 (years), baseline body weight of 70.9 (kg), Alpha1-acid glycoprotein of 110 (mg/dL), log baseline lactate dehydrogenase of 5.56 (log U/L), baseline platelets of 181 (10^9 cells/L), and Cavgtte of 17.4 (ng/mL).
BL = baseline; Cavg = average plasma concentration; CrI = credible interval; LDH = lactic acid (lactate) dehydrogenase
Source: 5.3.5.3-3 Figure S96

2.3.3.1.2　Grade 3 以上の好中球減少

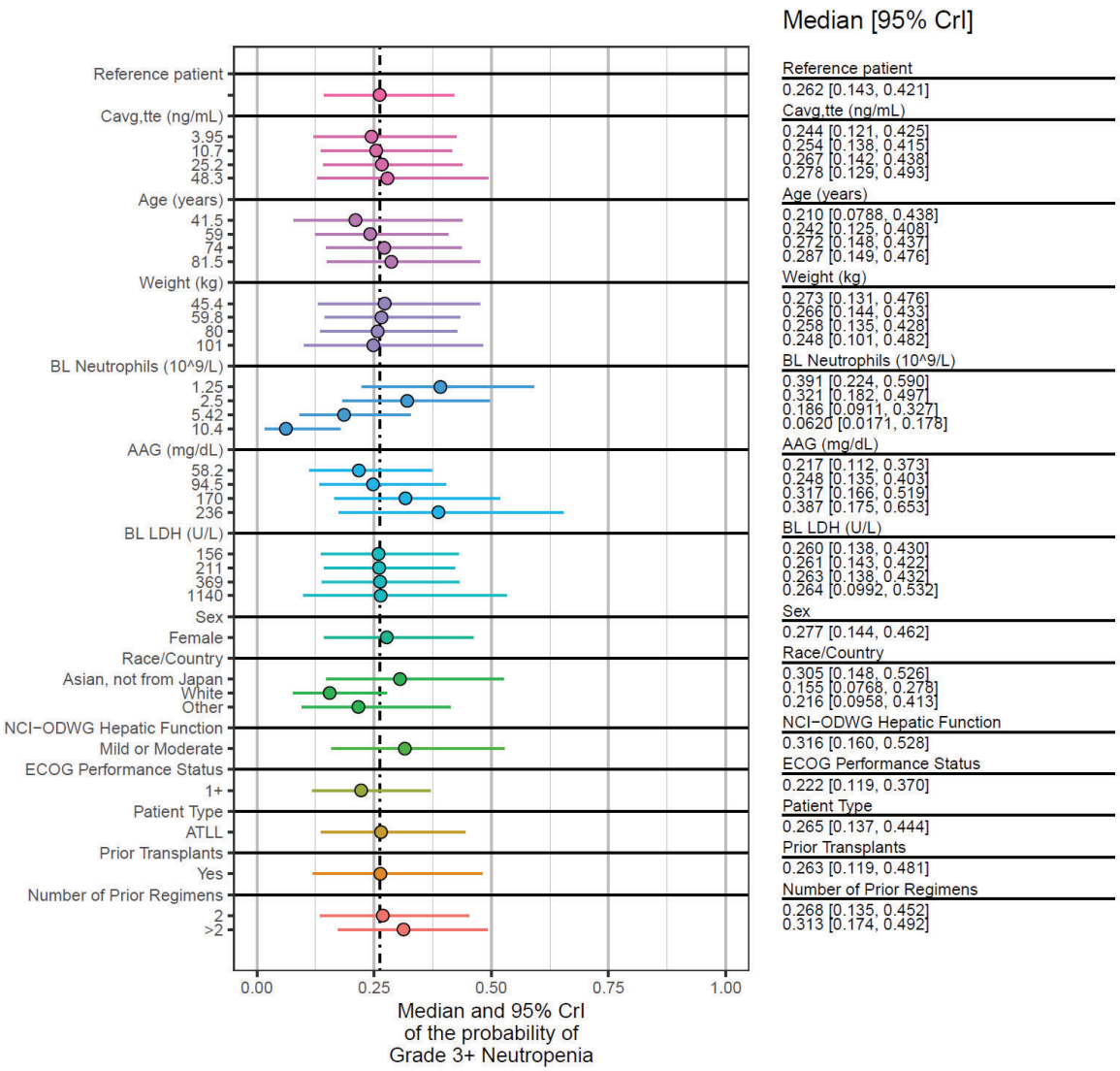
バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の好中球減少の関係を図 2.7.2.2-15 に示す。Cavgtte と Grade 3 以上の好中球減少の関係は曝露を含まない null model で最もよく記述され、明確な曝露-反応関係は認められなかった。共変量の影響は、バレメトスタットの曝露量を含んだモデルで評価するために、null model の次に良好な当てはまりを示した Emax モデルに Cavgtte を組み込んだフルモデルで検討した。このロジスティック回帰モデルに基づく予測値を図 2.7.2.2-16 に示す。評価した共変量のうち、影響が大きいと考えられた共変量は、切片に対するベースラインの好中球数であった。Grade 3 以上の好中球減少の発現割合は、非結合型 Cavgtte が 17.4 ng/mL のとき、好中球数が 1.25×10^9/L の PTCL 患者で 39.1%、10.4×10^9/L の PTCL 患者で 6.2%と予測された。

図 2.7.2.2-15　バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の好中球減少の関係



Dashed line along the x-axis indicates subjects having events (one) and not having events (zero). Points are event rates within each exposure quartile, plotted at the category midpoints. Vertical lines are the 95% confidence interval of the quartile rates. Boxplots represent 25th, 50th, and 75th percentile of values; whiskers represent +/− 1.5 x (inter-quartile range), with values outside whiskers represented by single points.
Cavg = average plasma concentration
Source: 5.3.5.3-3 Figure S67

図 2.7.2.2-16　モデルに基づく Grade 3 以上の好中球減少の予測値



Points and line are the median and 95% credible interval of the predicted event rate. Numbers on right hand side of plot represent median and 95% credible interval. Continuous covariates were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles and categorical covariates were evaluated at all covariates levels where each covariate was varied one at a time and other covariates remained at reference categories. A reference patient is a male Asian patient from Japan, with Eastern Cooperative Oncology Group status of 0, Peripheral T-cell lymphoma disease, no prior transplants, one prior treatment regimen, age of 69 (years), baseline body weight of 70.9 (kg), Alpha1-acid glycoprotein of 110 (mg/dL), log baseline lactate dehydrogenase of 5.56 (log U/L), baseline neutrophil of 3.65 (10^9 cells/L), and Cavgtte of 17.4 (ng/mL).

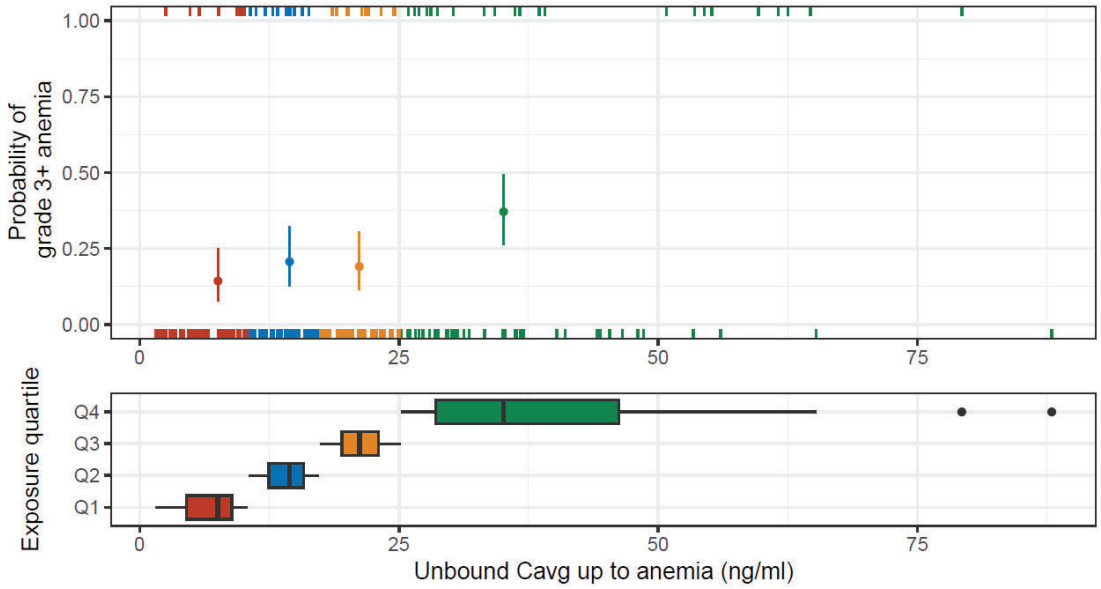
AAG = alpha1-acid glycoprotein; ATLL = adult T-cell leukemia/lymphoma; BL = baseline; Cavg,tte = average plasma concentration of time to event; CrI = credible interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactic acid (lactate) dehydrogenase; NCI-ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group

Source: 5.3.5.3-3 Figure S80

2.3.3.1.3　Grade 3 以上の貧血

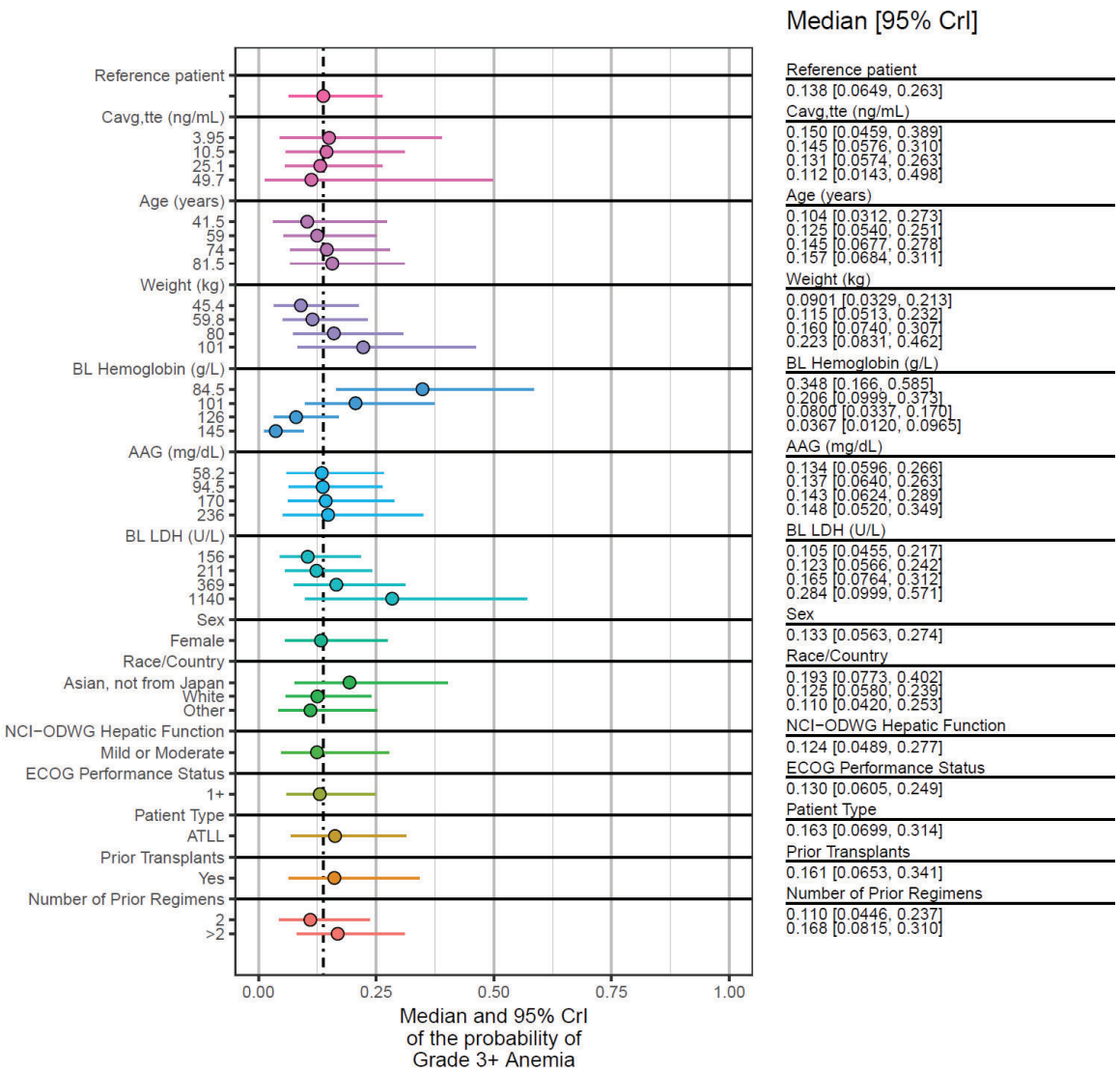
バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の貧血の関係を図 2.7.2.2-17 に、ロジスティック回帰モデルに基づく予測値を図 2.7.2.2-18 に示す。Cavgtte と Grade 3 以上の貧血の関係は線形モデルで記述された。共変量の影響を考慮したフルモデルでは、曝露量の影響のオッズ比（95%信用区間）は 1.60（0.600～4.22）であり、解析の対象集団全体では曝露-反応関係に正の傾向が認められた。一方、PTCL 患者であることは−0.561（95%信用区間: −1.37～0.162）の負の交互作用を示し、典型的な PTCL 患者では非結合型 Cavgtte として 3.95～49.7 ng/mL の範囲で Grade 3 以上の貧血の発現割合は 15.0%～11.2%と予測された。すなわち PTCL 患者では交互作用の影響によりバレメトスタットの曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の貧血の発現割合が低下する傾向が予測された。なお、PTCL 患者において予測された低下傾向はわずかであり、明確な曝露-反応関係は認められなかった。その他の評価した共変量のうち、影響が大きいと考えられた共変量は、切片に対するベースラインのヘモグロビン値及び LDH であった。Grade 3 以上の貧血の発現割合は、非結合型 Cavgtte が 17.3 ng/mL のとき、ヘモグロビン値が 84.5 g/L の PTCL 患者で 34.8%、145 g/L の PTCL 患者で 3.67%、LDH が 156 U/L の PTCL 患者で 10.5%、1140 U/L の PTCL 患者で 28.4%とそれぞれ予測された。

図 2.7.2.2-17　バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の貧血の関係



Dashed line along the x-axis indicates subjects having events (one) and not having events (zero). Points are event rates within each exposure quartile, plotted at the category midpoints. Vertical lines are the 95% confidence interval of the quartile rates. Boxplots represent 25th, 50th, and 75th percentile of values; whiskers represent +/− 1.5 x (inter-quartile range), with values outside whiskers represented by single points.
Cavg = average plasma concentration
Source: 5.3.5.3-3 Figure S51

図 2.7.2.2-18　モデルに基づく Grade 3 以上の貧血の予測値

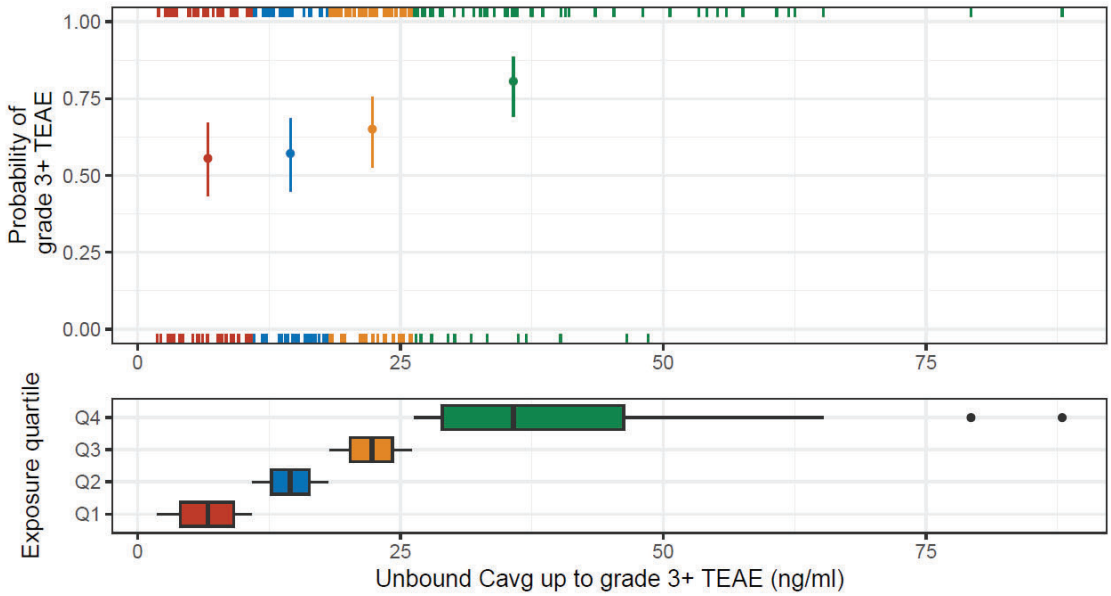


Points and line are the median and 95% credible interval of the predicted event rate. Numbers on right hand side of plot represent median and 95% credible interval. Continuous covariates were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles and categorical covariates were evaluated at all covariates levels where each covariate was varied one at a time and other covariates remained at reference categories. A reference patient is a male Asian patient from Japan, with Eastern Cooperative Oncology Group status of 0, Peripheral T-cell lymphoma disease, no prior transplants, one prior treatment regimen, age of 69 (years), baseline body weight of 70.9 (kg), Alpha1-acid glycoprotein of 110 (mg/dL), log baseline lactate dehydrogenase of 5.56 (log U/L), baseline hemoglobin of 112 (g/L), and Cavgtte of 17.3 (ng/mL).
AAG = alpha1-acid glycoprotein; ATLL = adult T-cell leukemia/lymphoma; BL = baseline; Cavg,tte = average plasma concentration of time to event; CrI = credible interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactic acid (lactate) dehydrogenase; NCI-ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
Source: 5.3.5.3-3 Figure S66

2.3.3.1.4　Grade 3 以上の有害事象

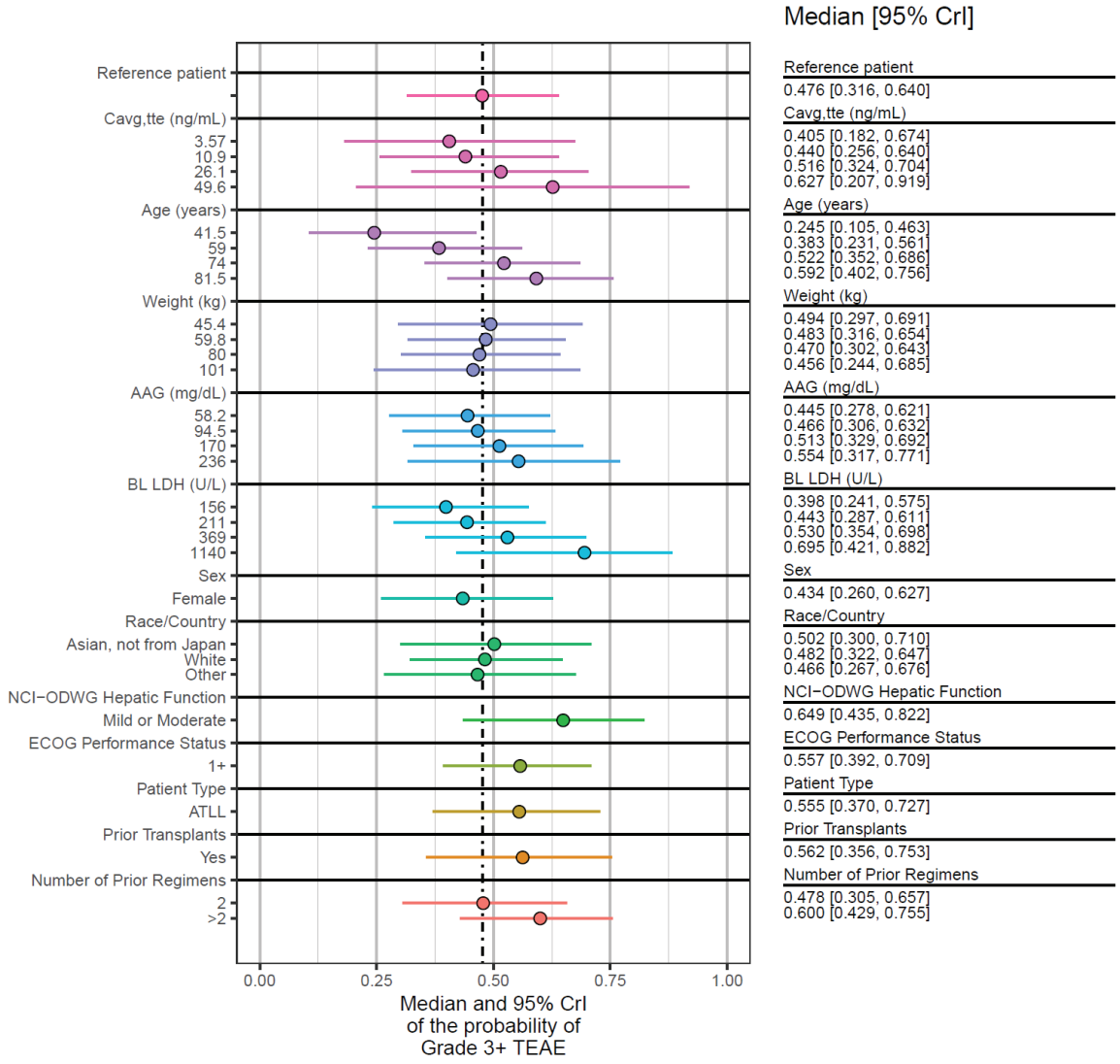
バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の有害事象の関係を図 2.7.2.2-19 に、ロジスティック回帰モデルに基づく予測値を図 2.7.2.2-20 に示す。Cavgtte と Grade 3 以上の有害事象の関係は線形モデルで記述された。共変量の影響を考慮したフルモデルでは、曝露量の影響のオッズ比（95%信用区間）は 1.81（0.715～4.94）であった。典型的な PTCL 患者で、非結合型 Cavgtte が 3.57～49.6 ng/mL の範囲で Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 40.5%～62.7%と予測された。このことから、バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の有害事象の曝露-反応関係は正の傾向にあることが示唆された。また、評価した共変量のうち、影響が大きいと考えられた共変量は、切片に対するベースラインの LDH、年齢、及び肝機能であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、非結合型 Cavgtte が 18.1 ng/mL のとき、LDH が 156 U/L の PTCL 患者で 39.8%、1140 U/L の PTCL 患者で 69.5%、年齢が 41.5 歳で 24.5%、81.5 歳で 59.2%、肝機能が正常な PTCL 患者で 47.6%、軽度又は中等度肝機能障害を有する PTCL 患者で 64.9%とそれぞれ予測された。

図 2.7.2.2-19　バレメトスタット曝露量と Grade 3 以上の有害事象の関係



Dashed line along the x-axis indicates subjects having events (one) and not having events (zero). Points are event rates within each exposure quartile, plotted at the category midpoints. Vertical lines are the 95% confidence interval of the quartile rates. Boxplots represent 25th, 50th, and 75th percentile of values; whiskers represent +/− 1.5 x (inter-quartile range), with values outside whiskers represented by single points.
Cavg = average plasma concentration; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.3-3 Figure S97

図 2.7.2.2-20　モデルに基づく Grade 3 以上の有害事象の予測値

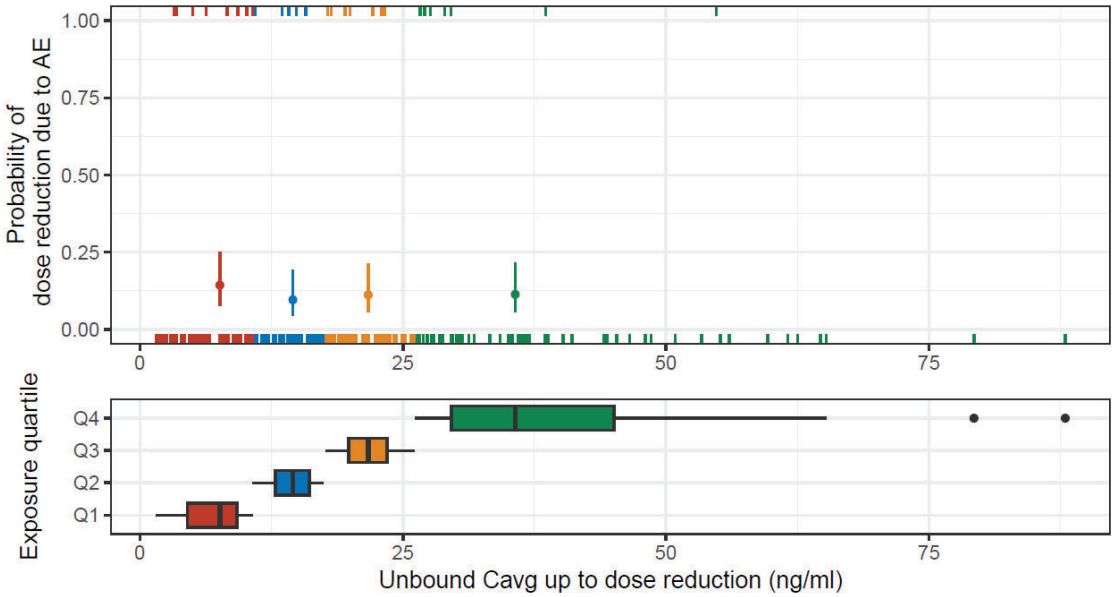


Points and line are the median and 95% credible interval of the predicted event rate. Numbers on right hand side of plot represent median and 95% credible interval. Continuous covariates were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles and categorical covariates were evaluated at all covariates levels where each covariate was varied one at a time and other covariates remained at reference categories. A reference patient is a male Asian patient from Japan, with Eastern Cooperative Oncology Group status of 0, Peripheral T-cell lymphoma disease, no prior transplants, one prior treatment regimen, age of 69 (years), baseline body weight of 70.9 (kg), Alpha1-acid glycoprotein of 110 (mg/dL), log baseline lactate dehydrogenase of 5.56 (log U/L), and Cavgtte of 18.1 (ng/mL).
AAG = alpha1-acid glycoprotein; ATLL = adult T-cell leukemia/lymphoma; BL = baseline; Cavg,tte = average plasma concentration of time to event; CrI = credible interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactic acid (lactate) dehydrogenase; NCI-ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.3-3 Figure S109

2.3.3.1.5　治験薬の減量に至った有害事象

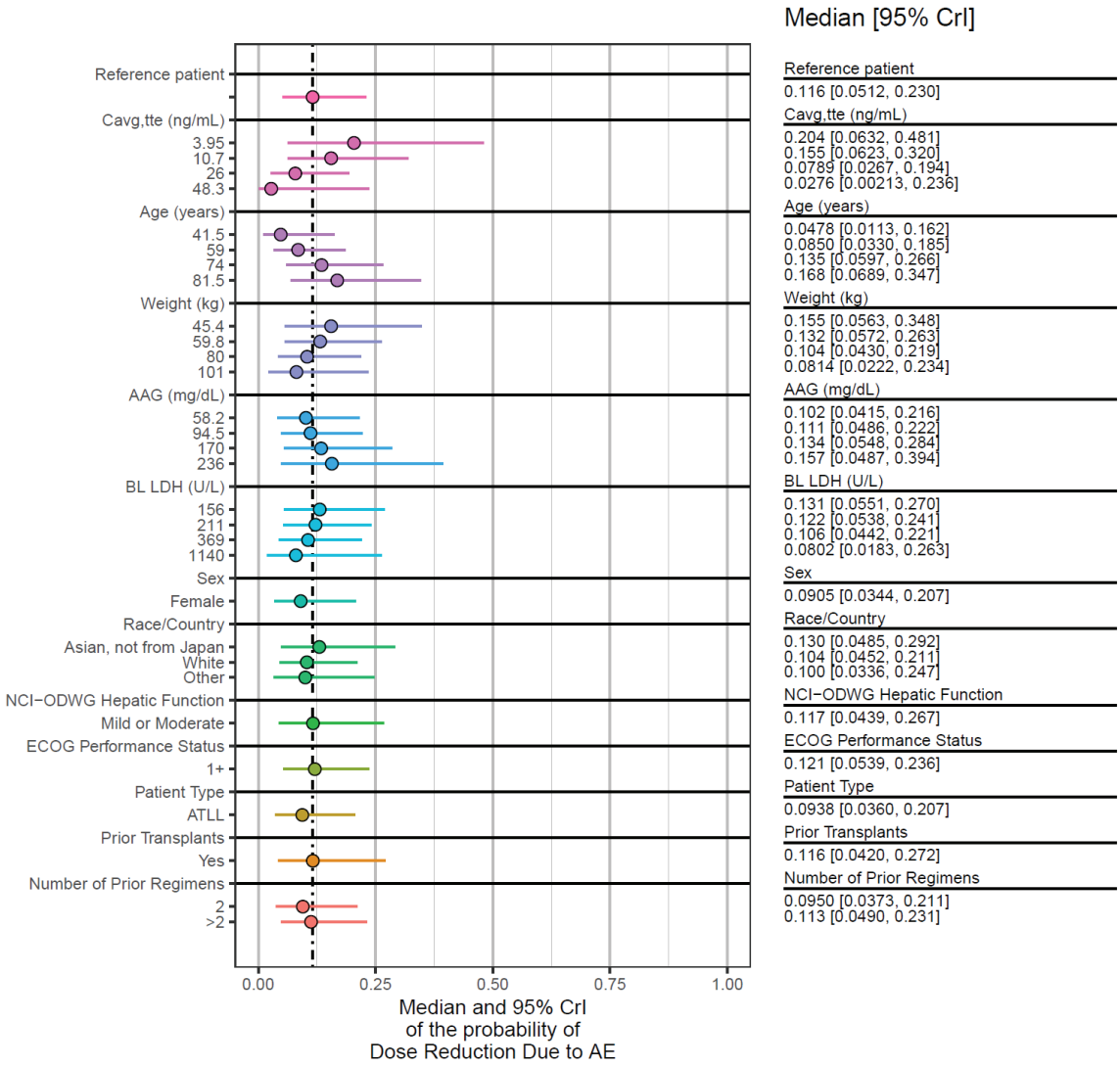
バレメトスタット曝露量と治験薬の減量に至った有害事象の関係を図 2.7.2.2-21 に示す。Cavgtte と治験薬の減量に至った有害事象の関係は曝露を含まない null model で最もよく記述され、明確な曝露量の影響は認められなかった。共変量の影響は曝露を含んだモデルで評価するために Cavgtte を線形モデルで組み込んだフルモデルを用いて検討した。このロジスティック回帰モデルに基づく予測値を図 2.7.2.2-22 に示す。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合に大きな影響を及ぼす因子は特定されなかった。

図 2.7.2.2-21　バレメトスタット曝露量と治験薬の減量に至った有害事象の関係



Dashed line along the x-axis indicates subjects having events (one) and not having events (zero). Points are event rates within each exposure quartile, plotted at the category midpoints. Vertical lines are the 95% confidence interval of the quartile rates. Boxplots represent 25th, 50th, and 75th percentile of values; whiskers represent +/− 1.5 x (inter-quartile range), with values outside whiskers represented by single points.
AE = adverse event; Cavg = average concentration
Source: 5.3.5.3-3 Figure S110

図 2.7.2.2-22　モデルに基づく治験薬の減量に至った有害事象の予測値

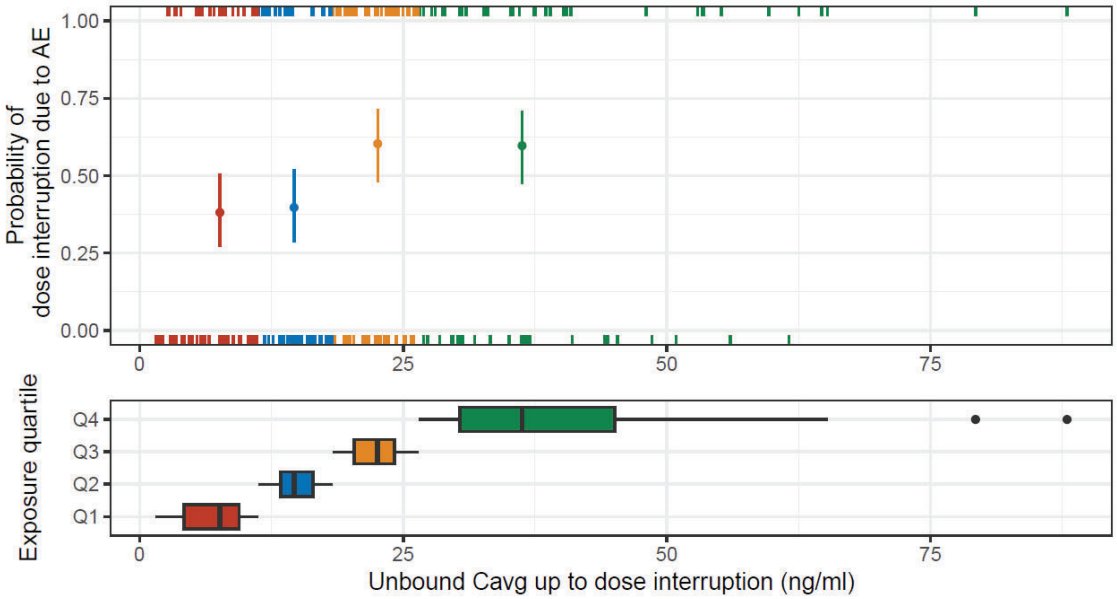


Points and line are the median and 95% credible interval of the predicted event rate. Numbers on right hand side of plot represent median and 95% credible interval. Continuous covariates were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles and categorical covariates were evaluated at all covariates levels where each covariate was varied one at a time and other covariates remained at reference categories. A reference patient is a male Asian patient from Japan, with Eastern Cooperative Oncology Group status of 0, Peripheral T-cell lymphoma disease, no prior transplants, one prior treatment regimen, age of 69 (years), baseline body weight of 70.9 (kg), Alpha1-acid glycoprotein of 110 (mg/dL), log baseline lactate dehydrogenase of 5.56 (log U/L), and Cavgtte of 18.1 (ng/mL).
AAG = alpha1-acid glycoprotein; AE = adverse event; ATLL = adult T-cell leukemia/lymphoma; BL = baseline; Cavg,tte = average plasma concentration of time to event; CrI = credible interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactic acid (lactate) dehydrogenase; NCI-ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
Source: 5.3.5.3-3 Figure S122

2.3.3.1.6　治験薬の休薬に至った有害事象

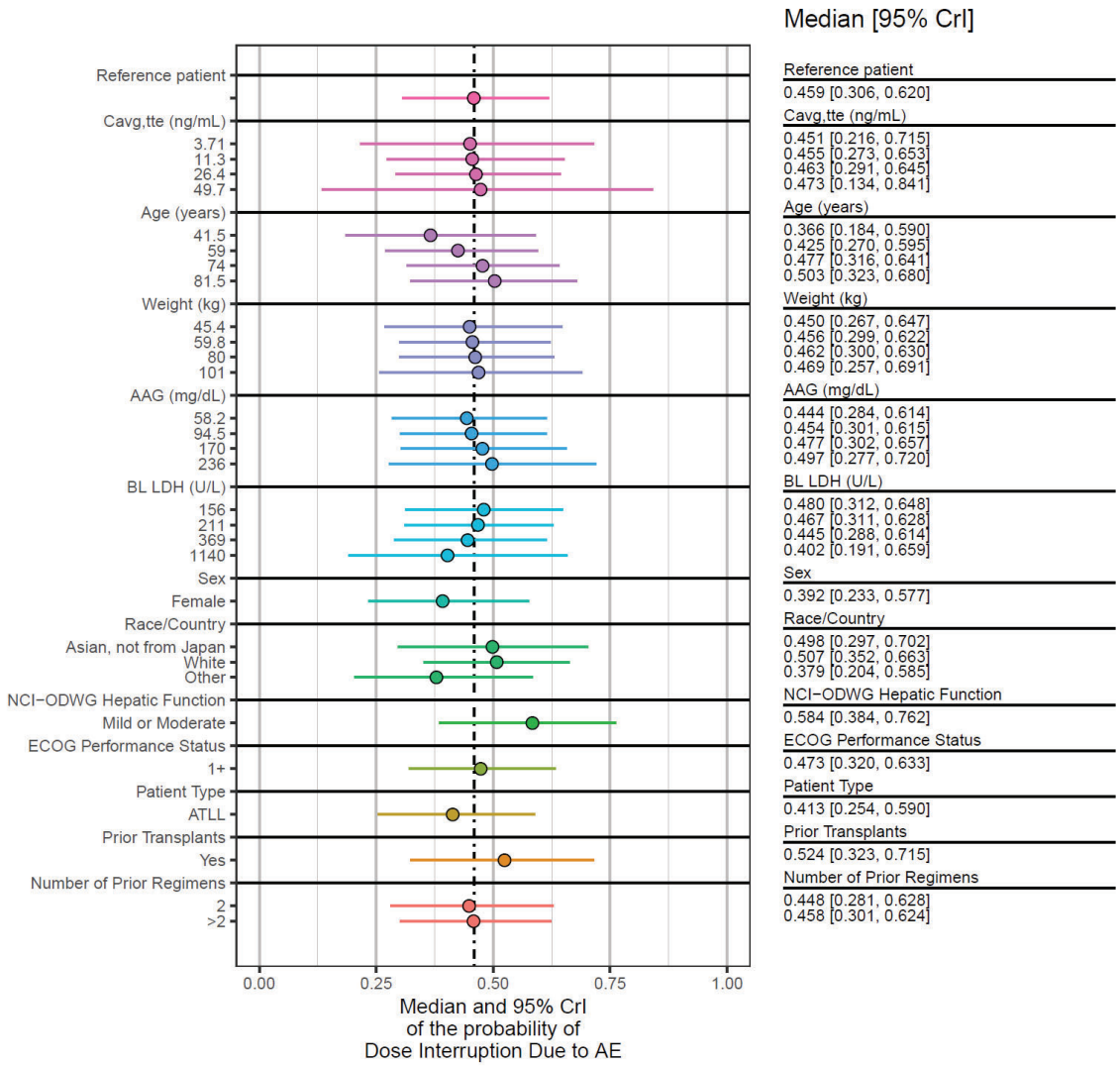
バレメトスタット曝露量と治験薬の休薬に至った有害事象の関係を図 2.7.2.2-23 に、ロジスティック回帰モデルに基づく予測値を図 2.7.2.2-24 に示す。Cavgtte と治験薬の休薬に至った有害事象は線形モデルで記述された。共変量の影響を考慮したフルモデルでは、曝露量の影響のオッズ比（95%信用区間）は 1.41（0.583～3.39）であった。典型的な PTCL 患者で、非結合型 Cavgtte が 3.71～49.7 ng/mL の範囲で治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は 45.1%～47.3%と予測された。このことから、バレメトスタット曝露量と治験薬の休薬に至った有害事象の曝露-反応関係は正の傾向にあることが示唆された。また、評価した共変量のうち、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合に大きな影響を及ぼす因子は特定されなかった。

図 2.7.2.2-23　バレメトスタット曝露量と治験薬の休薬に至った有害事象の関係



Dashed line along the x-axis indicates subjects having events (one) and not having events (zero). Points are event rates within each exposure quartile, plotted at the category midpoints. Vertical lines are the 95% confidence interval of the quartile rates. Boxplots represent 25th, 50th, and 75th percentile of values; whiskers represent +/− 1.5 x (inter-quartile range), with values outside whiskers represented by single points.
AE = adverse event; Cavg = average plasma concentration
Source: 5.3.5.3-3 Figure S123

図 2.7.2.2-24　モデルに基づく治験薬の休薬に至った有害事象の予測値



Points and line are the median and 95% credible interval of the predicted event rate. Numbers on right hand side of plot represent median and 95% credible interval. Continuous covariates were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles and categorical covariates were evaluated at all covariates levels where each covariate was varied one at a time and other covariates remained at reference categories. A reference patient is a male Asian patient from Japan, with Eastern Cooperative Oncology Group status of 0, Peripheral T-cell lymphoma disease, no prior transplants, one prior treatment regimen, age of 69 (years), baseline body weight of 70.9 (kg), Alpha1-acid glycoprotein of 110 (mg/dL), log baseline lactate dehydrogenase of 5.56 (log U/L), and Cavgtte of 18.1 (ng/mL).
AAG = alpha1-acid glycoprotein; AE = adverse event; ATLL = adult T-cell leukemia/lymphoma; BL = baseline; Cavg,tte = average plasma concentration of time to event; CrI = credible interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactic acid (lactate) dehydrogenase; NCI-ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
Source: 5.3.5.3-3 Figure S135

2.3.3.2　安全性に対する曝露-反応解析の結論

安全性に対する曝露-反応解析からの結論は以下のとおりである。

- 曝露-反応解析で評価した安全性エンドポイントのうち、Grade 3 以上の血小板減少、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象でバレメトスタットの曝露量の増加に伴う発現割合の上昇傾向が認められた。
- 安全性の曝露-反応関係に対する共変量を評価した結果、以下の共変量が有害事象の発現割合に影響を及ぼすことが示唆された。
  - Grade 3 以上の血小板減少に対するベースラインの血小板数及び LDH
  - Grade 3 以上の好中球減少に対するベースラインの好中球数
  - Grade 3 以上の貧血に対するベースラインのヘモグロビン値及び LDH
  - Grade 3 以上の有害事象に対するベースラインの LDH、年齢、及び NCI-ODWG 基準に基づく肝機能

2.3.4　ファーマコメトリクス解析からの結論

- PPK 解析の結果、AAG によって血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量は影響を受ける一方で、血漿中バレメトスタット非結合型濃度の曝露量はほとんど AAG の影響を受けないことが示された。また、AAG 以外にバレメトスタットの曝露量へ影響を及ぼすものとして NCI-ODWG 基準に基づく肝機能及び NHL の病型があるが、臨床的な重要性は低いと考えられる。
- 有効性に対する曝露-反応解析の結果、独立中央判定による奏効率とバレメトスタット曝露量の間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった。
- 安全性に対する曝露-反応解析の結果、評価した安全性エンドポイントのうち Grade 3 以上の血小板減少、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象でバレメトスタットの曝露量の増加に伴い発現割合が上昇する傾向にあることが示された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 再発又は難治性の PTCL 患者での薬物動態

再発又は難治性の PTCL 患者での PK は、J101 試験用量拡大パートの PTCL 患者サブグループ解析及び PPK 解析で評価した。なお、バレメトスタットの血漿中濃度は本薬を食後に投与したときに低下し、高脂肪食及び低脂肪食の摂取後にはバレメトスタットの AUC は、それぞれ約 30%及び約 50%低下することから、本薬は空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に投与された。PTCL 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の Tmax の中央値は、いずれも投与後 2～4 時間であった。バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度とも、Cycle 1 Day 15 以降の pre-dose での薬物濃度がほぼ一定であったことから、定常状態は投与開始 15 日までに到達したと考えられる。血漿中バレメトスタットの fu の算術平均値は 2.57%～3.82%であり、血漿中濃度によらずほぼ一定であった。J101 試験でノンコンパートメントモデルにより算出したバレメトスタット総濃度の Robs と、U202 試験で PPK モデルから推定したバレメトスタット総濃度の Robs の算術平均値（標準偏差）は、それぞれ 1.58（1.87）及び 1.56（1.16）であり、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与した時のバレメトスタットの累積は限定的であった。定常状態でのバレメトスタット総濃度の effective half-life の算術平均値（標準偏差）は 15.5（19.8）時間であった。

再発又は難治性の PTCL 患者での代謝物 CALZ-1809a の PK は、U202 試験でスパースサンプリングによる採血時点の血漿中濃度を評価した。Cycle 1 Day 1 では、CALZ-1809a の血漿中濃度はすべての測定時点でバレメトスタットに比べ低かった。Cmax は投与後 5 時間に観測された。定常状態では、CALZ-1809a のトラフ濃度はバレメトスタットと同程度か、それより高かった。前回申請時に記載したとおり、CALZ-1809a の EZH1 及び EZH2 に対する IC_{50} 値はバレメトスタットに比べてそれぞれ約 40 倍及び 2.6 倍高値であり、また CALZ-1809a のヒト大腸癌細胞株 HCT116 内の H3K27 トリメチル化阻害活性はバレメトスタットと比較して低い。さらに、バレメトスタットより高い in vitro 蛋白結合率（98.3%以上）を考慮すると、CALZ-1809a の in vivo での薬理効果への寄与は小さいと考えられる。

3.2 薬物動態に内因性要因が及ぼす影響

内因性要因がバレメトスタットの PK に影響を与える可能性を、U202 試験を含む計 6 試験から得られたデータを用いた PPK 解析で評価した。

3.2.1 血清中α1-酸性糖蛋白濃度

PPK 解析で、AAG 濃度を RMAX、CL/F、及び F1 の共変量として組み込み、バレメトスタットの PK に及ぼす影響を検討した。AAG が 100 mg/dL の典型的な患者と比較して、10 パーセンタイル（49 mg/dL）の患者ではバレメトスタット総濃度の AUCss が約 42%低下し、90 パーセンタイル（200 mg/dL）の患者では約 73%上昇すると推定された。一方、薬理学的に重要な曝露指標である非結合型 AUCss は AAG の影響を受けなかったことから（図

2.7.2.2-4、図 2.7.2.2-5）、AAG による影響は有効性あるいは安全性の観点で臨床的に重要な影響は及ぼさないと考えられた。

3.2.2 年齢

PPK 解析で、年齢を CL/F の共変量として組み込み、バレメトスタットの PK に及ぼす影響を検討した。年齢が 65 歳の患者と比較して、10 パーセンタイル（26 歳）の患者ではバレメトスタットの非結合型 AUCss は約 21%低下し、90 パーセンタイル（77 歳）の患者では約 4%上昇すると推定された。したがって、年齢はバレメトスタットの曝露量に対して臨床的に重要な影響は及ぼさないと考えられた。

3.2.3 性別

PPK 解析で、性別を CL/F の共変量として組み込み、バレメトスタットの PK に及ぼす影響を検討した。男性患者と比較して、女性患者ではバレメトスタットの非結合型 AUCss は約 2.9%低下すると推定された。したがって、性別はバレメトスタット曝露量に対して臨床的に重要な影響は及ぼさないと考えられた。

3.2.4 体重

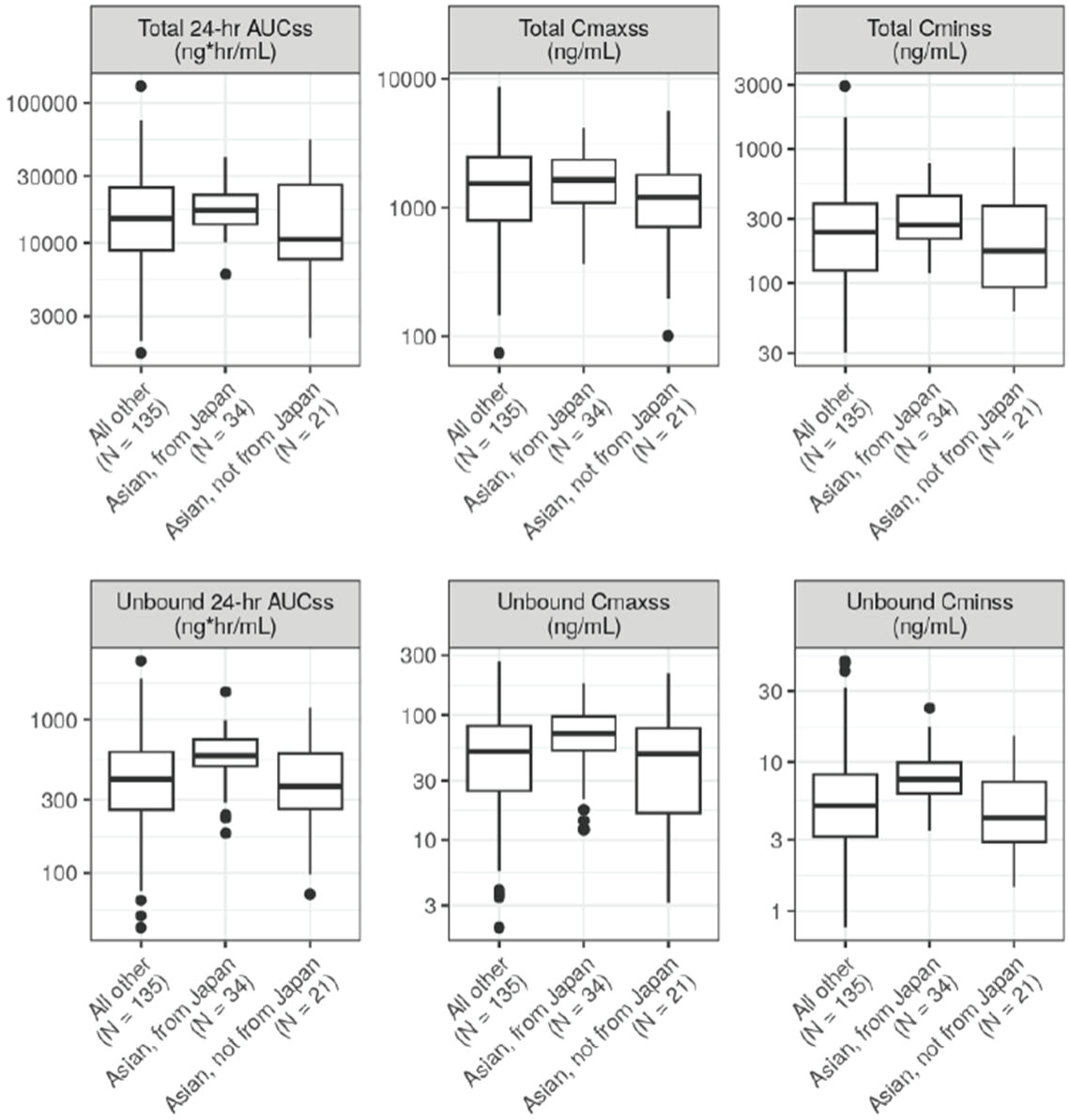
PPK 解析で、体重の影響は見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけのコンパートメント間クリアランス（Q3/F 及び Q4/F）に対してべき係数を 0.75、見かけの分布容積（V2/F、V3/F、及び V4/F）に対してべき係数を 1 とした体重に基づくアロメトリックスケールを用いて記述した。体重が 68.2 kg の患者と比較して、10 パーセンタイル（50 kg）の患者ではバレメトスタットの非結合型 AUCss が約 26%上昇し、90 パーセンタイル（90 kg）の患者では約 18.8%低下すると推定された。したがって、体重のバレメトスタット曝露量に対する臨床的な重要性は低いと考えられた。

3.2.5 人種及び実施国

PPK 解析で、人種及び実施国（日本のアジア人、日本以外のアジア人、白人、その他）がバレメトスタットの PK に与える影響をフルモデルアプローチで評価した。その結果、人種及び実施国はバレメトスタットの曝露量に対して臨床的に重要な共変量ではなかった（図 2.7.2.2-4、図 2.7.2.2-5）。

さらに、最終 PPK モデルから得られた経験ベイズ推定値に基づき、バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の AUCss、Cmaxss、及び Cminss を日本人（日本のアジア人）と日本以外のアジア人及びその他の患者間で比較した（図 2.7.2.3-1）。バレメトスタットの曝露量分布は日本人とその他の集団で明らかな差は認められなかった。

図 2.7.2.3-1　日本のアジア人 PTCL 患者、日本以外のアジア人 PTCL 患者、及びその他の PTCL 患者の血漿中バレメトスタットの個別予測曝露量比較



Valemetostat exposures in patients at steady state simulated from post-hoc parameter estimates from the final PPK model. The simulated dose matched the observed dose at the study start, and was normalized to a 200 mg once daily (QD) dose for all post-hoc parameter sets. The "All other" category included subjects reported as White or other race. Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the inter-quartile range (IQR) with whiskers extending to 1.5*IQR.
AUCss = area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; Cmaxss = maximum concentration in the dosing interval at steady state; Cminss = minimum concentration in the dosing interval at steady state; N = number of subjects; PPK = population pharmacokinetics
Source: 5.3.3.5-1 Figure SYN4

3.2.6　病型

PPK 解析で、病型（PTCL、ATLL、その他 NHL 患者、非患者）を CL/F の共変量として組み込み、バレメトスタットの PK に及ぼす影響を評価した。最終 PPK モデルから得られた経験ベイズ推定値に基づき、バレメトスタットの総濃度及び非結合型濃度の曝露量を病型で比較した（図 2.7.2.2-6）。バレメトスタットの曝露量分布は NHL 患者集団で重なり合っていた。患者集団と非患者集団で比較すると、非患者集団で総濃度曝露量が低い傾向が認められた。これは、NHL 患者では AAG が非患者に比べて高いことに起因すると考えられる（図 2.7.2.2-7）。そのため、AAG の及ぼす影響が小さい非結合型では患者集団と非患者集団で曝露量分布は重なっている。これらの結果から、再発又は難治性の PTCL 患者でのバレメトスタット曝露量は、他の病型を有する患者と類似していると考えられた。

3.2.7　肝機能

PPK 解析で、NCI-ODWG 基準による軽度又は中等度の肝機能障害を CL/F の共変量として組み込み、バレメトスタットの PK に及ぼす影響を評価した。解析の対象となった被験者のうち、軽度肝機能障害者は 72 名（21.1%）、中等度肝機能障害者は 12 名（3.5%）であった。肝機能が正常な患者と比較し、軽度肝機能障害患者でバレメトスタットの非結合型 AUCss は約 10%上昇し、中等度肝機能障害患者では約 29%上昇すると推定された。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害のバレメトスタットの曝露量に対する臨床的な重要性は低いと考えられた。なお、重度肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

3.2.8　腎機能

PPK 解析で、クレアチニンクリアランスを CL/F の共変量として組み込み、バレメトスタットの PK に及ぼす影響を評価した。クレアチニンクリアランスが 83 mL/min の患者と比較して、10 パーセンタイル（51 mL/min）の患者でバレメトスタットの非結合型 AUCss は 0.5%低下し、90 パーセンタイル（135 mL/min）の患者で変化なしと推定され、腎機能がバレメトスタットの曝露量に及ぼす影響は認められなかった。なお、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

3.3　本薬が CYP3A 基質及び P-gp 基質の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果から、バレメトスタットは CYP3A4 に対して弱い直接的阻害及び時間依存的阻害を示した（資料は初回申請時に提出済み）。このうち、時間依存的阻害については不活性化定数（kinact/Ki）が算出不可能であったことから、バレメトスタットが CYP3A4 に対する時間依存的な阻害剤となる可能性は低いと考えられた。J101 試験 DDI コホートでは、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与により、ミダゾラムの Cmax 及び AUCinf はほとんど変化しなかった。したがって、本薬と CYP3A 基質との併用時に臨床上問題となる薬物動態学的相互作用は生じないと考えられる。

また、In vitro 試験の結果から、本薬は P-gp に対する阻害作用（IC_{50} = 18.2 μmol/L）を示した（資料は初回申請時に提出済み）。J101 試験 DDI コホートでは、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与により、ジゴキシンの Cmax 及び AUClast は非併用時と比較して、いずれも約 1.3 倍上昇した。したがって、本薬は P-gp の弱い阻害剤であり、P-gp 基質を併用する場合には当該薬剤の副作用が増強されるおそれがあることから、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に注意することが推奨される。

3.4　推奨する用法用量

再発又は難治性 PTCL 患者の推奨用法・用量は、U202 試験の有効性及び安全性データ、並びに PPK 解析、有効性、及び安全性に対する曝露-反応解析結果より、「通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する」とした。

1)　U202 試験の有効性及び安全性（2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）

再発又は難治性 PTCL 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、主要評価項目の独立中央判定による奏効率（95% CI）が 43.7（34.6～53.1）%であり、95% CI の下限値が被験者数の設定根拠において参照値として設定した 27%を上回ったことから、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の有効性が確認された。奏効期間の中央値（95% CI）は 11.9（7.8～推定不能）ヵ月であり、長期間にわたる有効性が認められた。PFS の中央値（95% CI）は 5.5（3.5～8.3）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 17.0（13.5～推定不能）ヵ月であった。また、安全性プロファイルは、これまで明らかとなっている本薬の安全性プロファイルと概ね一致し、忍容性は良好であった。

2)　PPK 解析、有効性及び安全性に対する曝露-反応解析（2.3）

PPK 解析の結果、血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量は AAG の影響を受ける一方で、非結合型濃度の曝露量はほとんど AAG の影響を受けなかった。AAG 以外にバレメトスタットの曝露量へ影響を及ぼすものとして肝機能障害及び病型が同定されたが、バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度に対して臨床的な重要性は低いと考えられた。その他の内因性要因（体重、年齢、クレアチニンクリアランス、性別、並びに人種及び実施国）はバレメトスタットの曝露量に対して臨床的に重要な影響は及ぼさなかった。したがって、これらの内因性要因によってバレメトスタットの投与量を減量する必要はない。

有効性に対する曝露-反応解析では、U202 試験の独立中央判定による奏効率とバレメトスタットの曝露量の間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった。この結果から、バレメトスタット 200 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量範囲で有効性のベネフィットが得られることが示唆された。

安全性に対する曝露-反応解析では、Grade 3 以上の血小板減少、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象で、バレメトスタットの曝露量の増加に伴い有害事象の発現割合が上昇する傾向にあることが示された。これは治療中に

これらの有害事象が発現した患者に対して本薬の休薬又は減量を推奨する注意喚起を支持するものであった。

以上の結果は、「通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する」ことを支持するものであった。

4. 特別な試験

該当なし

5. 参考文献

該当なし

6. 付録

表 2.7.2.6-1　バレメトスタットの血漿中薬物動態の要約: J101 試験

治験実施計画番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 （登録被験者数）	用法・用量の概略
DS3201-A-J101 5.3.3.2-1	用量拡大パート: 本薬反復投与時の安全性及び PK を評価し、次相以降の推奨用量を決定する。 DDI コホート: 本薬の反復投与が CYP3A 及び P-gp 基質の PK に及ぼす影響を評価する。	多施設共同、非盲検、3 パート（用量漸増、用量拡大、及び DDI）	用量拡大パート: 再発又は難治性の PTCL 患者サブグループ（54 名） DDI コホート: 再発又は難治性の NHL 患者（24 名）	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 サイクルとして 1 日 1 回経口投与する。 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 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。

コホート	算術平均値（標準偏差）[a]			Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	Robs
用量拡大パート (PTCL 患者サブグループ)	バレメトスタット	Cycle 1 Day 1	n=53	2160 (1750)	3.92 (0.17, 27.8)	16,900 (24,300)	17,500 (24,500) [b]	—
		Cycle 1 Day 15	n=46	2050 (1460)	2.23 (0.00, 5.95)	—	14,600 (7700) [c]	1.58 (1.87) [d]
	非結合型バレメトスタット	Cycle 1 Day 1	n=32	32.2 (17.0)	—	226 (141)	230 (136) [e]	—
		Cycle 1 Day 15	n=31	27.8 (16.6)	—	—	238 (156) [f]	—
DDI	バレメトスタット	Cycle 1 Day 1	n=24	1930 (1560)	3.87 (0.55, 24.77)	12,400 (12,900)	14,100 (13,900) [g]	—
		Cycle 1 Day 15	n=21	1710 (867)	2.48 (0.53, 4.17)	—	14,200 (11,500) [h]	2.33 (2.70) [i]
	非結合型バレメトスタット	Cycle 1 Day 1	n=16	43.0 (33.8)	—	279 (271)	333 (293) [j]	—
		Cycle 1 Day 15	n=13	30.0 (19.3)	—	—	190 (99.8) [k]	—

Robs: 累積係数（observed accumulation ratio）
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: n=45、c: n=39、d: n=33、e: n=29、f: n=26、g: n=17、h: n=14、i: n=9、j: n=12、k: n=8
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.4.2、Table 14.4.3、Table 14.4.4、Table 14.4.2-3、Table 14.4.3-3、Table 14.4.4-3

目次

1. 背景及び概観 6
1.1 試験デザイン、試験治療、及び用法・用量 8
1.1.1 U202 試験 8
1.1.2 J101 試験 8
1.2 対象被験者 9
1.3 有効性評価項目 15
1.4 統計解析計画 19
1.4.1 解析対象集団 19
1.4.2 統計解析方法 19
1.5 目標被験者数の設定根拠 19
1.5.1 U202 試験 19
1.5.2 J101 試験 20
2. 個々の試験結果の要約 20
2.1 U202 試験 20
2.2 J101 試験 21
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 22
3.1 対象集団 22
3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 22
3.1.2 人口統計学的特性 23
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 28
3.2.1 奏効率 28
3.2.2 奏効期間 29
3.2.3 完全奏効率及び部分奏効率 31
3.2.4 その他の評価項目 31
3.3 部分集団における結果の比較 38
3.3.1 奏効率 38
3.3.2 日本人集団での成績 40
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 42
5. 効果の持続、耐薬性 42
6. 参考文献 44
7. 付録 45
7.1 U202 試験の治療効果判定基準 45
7.1.1 標的病変 45
7.1.1.1 標的病変の定義 45
7.1.1.2 標的病変が分裂又は融合した場合 45

7.1.2　2014 年 Lugano 分類 46
7.1.2.1　標的病変及び非標的病変の選択 46
7.1.2.2　5 段階評価尺度 46
7.2　次相以降の推奨用量の決定方法（J101 試験） 46
7.3　用量制限毒性の定義（J101 試験の用量漸増パート） 46

略語一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
allo-HCT	allogeneic hematopoietic cell transplantation	同種造血細胞移植
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
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
auto-HCT	autologous hematopoietic cell transplantation	自家造血細胞移植
BMI	body mass index	体格指数 = 体重（kg）／（身長［m］）^{2}
CAR-T	chimeric antigen receptor T	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	－
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CMR	complete metabolic response	完全奏効（PET-CT 検査の場合）
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
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLI	donor lymphocyte infusion	ドナーリンパ球輸注
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma	腸症関連 T 細胞リンパ腫
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FDG	[^{18}F]-fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FTCL	follicular T-cell lymphoma	濾胞 T 細胞リンパ腫
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
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
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HCT	hematopoietic cell transplantation	造血細胞移植
HSTL	hepatosplenic T-cell lymphoma	肝脾 T 細胞リンパ腫
LDi	longest diameter	最長径
mCRM	modified continual reassessment method	－
MEITL	monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所

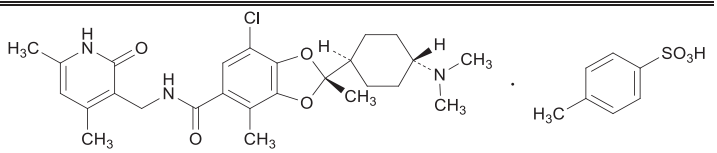
－: 該当する表記なし

略語一覧（続き）

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ND	not done	未評価
NE[a]	not evaluable	評価不能
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
NMR	no metabolic response	病勢安定（PET-CT 検査の場合）
NOS	not otherwise specified	非特定型
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PDy	pharmacodynamic(s)	薬力学
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMD	progressive metabolic disease	病勢進行（PET-CT 検査の場合）
PMR	partial metabolic response	部分奏効（PET-CT 検査の場合）
PPD	product of the perpendicular diameter	直交する径の積
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	－
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
SD	stable disease	病勢安定
SDi	shortest diameter	最短径
SPD	sum of the product of the diameters	二方向積和
TFH	T-follicular helper	濾胞性ヘルパーT
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

a: J101 試験のみ、集計上の都合により「評価不能」の用語に一部 not evaluable（NE）を使用。
－: 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	

1. 背景及び概観

本申請でのバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）患者に対する本薬の有効性は、主に DS3201-A-U202 試験（以下、U202 試験）及び DS3201-A-J101 試験（以下、J101 試験）の 2 試験の成績をもとに評価した。

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。

U202 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者及び成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL）患者を対象とした第 II 相試験である。J101 試験で決定した本薬の次相以降の推奨用量である 200 mg を 1 日 1 回、28 日間を 1 サイクルとして投与し本薬の有効性を検討した。

J101 試験は、PTCL 患者を含む非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma: NHL）患者を対象とした用量漸増パート、用量拡大パート、及び薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）コホートの 3 パートから構成される第 I 相試験である。NHL 患者での本薬の 1 日 1 回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した。また、副次的に有効性も評価した。本薬の次相以降の推奨用量として 200 mg が選択された。本申請では、用量漸増パート及び用量拡大パートに登録された再発又は難治性 PTCL 患者での有効性を評価した。

U202 試験及び J101 試験では、日本及び海外で被験者を登録し、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。

U202 試験は 2023 年 5 月 5 日、J101 試験は 2022 年 12 月 31 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き承認申請を行うこととした。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

治験実施計画書番号 試験略名 （添付資料番号）	実施地域	対象	試験デザイン	試験の目的	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量の概略	被験者数
DS3201-A-U202 U202 試験 (5.3.5.2-1)	日本、北米、欧州、アジア、及びオセアニア	再発又は難治性 PTCL 患者及び ATLL 患者	国際共同、多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験	有効性 安全性 薬物動態	奏効率（独立中央判定）、奏効期間、完全奏効率、完全奏効期間、部分奏効率、無増悪生存期間、全生存期間	中止基準（病勢の進行など）に該当するまで投与を継続	28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回 200 mg を経口投与	計 155 名 コホート 1（PTCL）: 133 名 コホート 2（ATLL）: 22 名
DS3201-A-J101 J101 試験 (5.3.3.2-1)	日本及び米国	NHL 患者（PTCL 患者を含む）	多施設共同、非盲検、第 I 相試験	安全性 薬物動態 有効性	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、病勢コントロール率、奏効までの期間、奏効期間	中止基準（病勢の進行など）に該当するまで投与を継続	用量漸増パート: 28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回投与。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 回投与する。 Cycle 1 Day 28 を完了した場合のみ、Cycle 2 以降で本薬の単剤投与を継続することができる。	計 90 名 [a] PTCL: 57 名 ATLL: 14 名 B 細胞リンパ腫: 19 名 DDI コホート: 24 名 PTCL: 17 名 ATLL: 5 名 CTCL: 2 名

a: 登録被験者数は 91 名であり、GCP 違反の 1 名をすべての解析対象集団から除外した。

1.1　試験デザイン、試験治療、及び用法・用量

1.1.1　U202 試験

U202 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者及び ATLL 患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討する国際共同、多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験である。日本、北米、欧州、アジア、及びオセアニアで実施した。本試験のコホート 1（PTCL）の主要目的は、再発又は難治性 PTCL 患者における本薬の有効性を、独立中央判定による奏効率により評価することである。抗腫瘍効果は、2014 年 Lugano 分類 [1] に基づく CT による効果判定基準に基づいて、独立中央判定で評価した。

本薬の用量は 200 mg を 1 日 1 回投与とした。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）阻害剤を使用している被験者の用量は、表 2.7.3.1-2 に従った。本試験では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬を 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 12 時間以上間隔を空けて経口投与し、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、最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の追跡調査終了までとした。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。本試験は 2021 年 6 月 3 日に開始し、現在実施中である。

目標被験者数は 148 名（コホート 1: 128 名、コホート 2: 20 名）とした。本試験の初回のデータカットオフ日は、コホート 1 にて中央病理診断により PTCL の適格病型が確定された最後の被験者の治験薬の初回投与から 10 ヵ月以上経過後とし、2023 年 5 月 5 日とした。

表 2.7.3.1-2　併用注意薬使用時の減量基準

併用注意薬	200 mg[a] の場合	150 mg[a] 又は 100 mg[a] の場合
CYP3A の強い阻害剤	100 mg[a] に減量	50 mg[a] に減量
P-gp 阻害剤	100 mg[a] に減量	50 mg[a] に減量
CYP3A の強い阻害作用及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤	50 mg[a] に減量	休薬

a: 本薬 1 日 1 回の投与量

1.1.2　J101 試験

本試験は本薬の複数用量（150、200、250、300 mg）を用いた多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、NHL 患者（PTCL 患者を含む）を対象として安全性及び PK を評価し、次相以降の推奨用量を決定することを目的とした。

本試験では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬を 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 12 時間以上間隔を空けて経口投与し、中止基準に該当するまで投与を継続した。強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤を使用している被験者の用量は、U202 試験と同じ減量基準（表 2.7.3.1-2）に従った。本試験は 2016 年 3 月 31 日に開始し、現在実施中である。

本試験は用量漸増、用量拡大、DDI の 3 つのパートで構成される。

用量漸増パート:

本試験の用量漸増パートでは、初回コホートの開始用量は 150 mg とした。その後の用量は、modified continual reassessment method（mCRM）から推奨される用量、毒性プロファイルの臨床的評価、及び PK／薬力学（pharmacodynamics: PDy）の情報を考慮して、治験依頼者と治験責任医師、並びに医学専門家、安全性評価委員会と協議の上、決定した。原則として、各コホート 3 名の評価可能な被験者の用量制限毒性（dose-limiting toxicity: DLT）評価期間が完了した後に次コホートの用量を決定した。用量拡大パートの推奨用量として、200 mg を選択した。

各コホートの評価可能な最小被験者数は 3 名とし、本薬の安全性を適切に評価するために必要と判断した場合は被験者を追加した。治験薬初回投与日以降の 28 日間を DLT 評価期間とし、DLT の定義（7.3）に該当する毒性の発現有無を注意深く確認した。

DLT 評価期間の服薬日数が 75%以上であり、DLT 評価期間の安全性評価を受けているか、この期間中に DLT が発現している被験者を DLT 評価対象とした。治験薬投与を開始したものの、DLT 評価可能とする基準を満たさない被験者は、ベイズ流ロジスティック回帰モデルの更新の対象としなかった。

用量拡大パート:

本試験の用量拡大パートは以下の 2 つのコホートから構成され、特定のサブタイプの NHL 患者を対象とした。用量漸増パートにて用量拡大パートの推奨用量として選択した本薬 200 mg を 1 日 1 回、28 日間を 1 サイクルとして投与したときの、安全性と忍容性、PK、予備的な有効性、PDy を評価した。次相以降の推奨用量の決定方法の詳細を 7.2 に示す。

1)　ATLL コホート

この拡大コホートには ATLL 患者を約 10 名登録することとした。

2)　PTCL コホート

この拡大コホートには PTCL 患者を約 50 名（日本から約 13 名、米国から約 37 名）登録することとした。

DDI コホート:

このコホートには、評価可能な NHL 患者を約 14 名登録することとした。

1.2　対象被験者

U202 試験、及び J101 試験で再発又は難治性 PTCL 患者を被験者に含む用量漸増パート及び用量拡大パート（DDI コホートは含まない）の主な選択基準及び除外基準の一覧を表 2.7.3.1-3 及び表 2.7.3.1-4 に示す。

表 2.7.3.1-3　U202 及び J101 試験の主な選択基準の一覧（1/2）

U202 試験	J101 試験
同意取得時の年齢が 18 歳以上	同意取得時の年齢が 20 歳以上（日本）、同意取得時の年齢が 18 歳以上（米国）
WHO 分類（2016 年）[2] で以下の PTCL の病型を有する患者 • 腸症関連 T 細胞リンパ腫（Enteropathy-associated T-cell lymphoma: EATL） • 単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫（Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma: MEITL） • 肝脾 T 細胞リンパ腫（Hepatosplenic T-cell lymphoma: HSTL） • 原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫（Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma） • 原発性皮膚 cluster of differentiation（CD）8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫（Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma） • PTCL、非特定型（PTCL, NOS） • 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL） • 濾胞 T 細胞リンパ腫（Follicular T-cell lymphoma: FTCL） • 濾胞性ヘルパーT（T-follicular helper: TFH）細胞形質の節性 PTCL（Nodal PTCL with TFH phenotype） • 未分化大細胞型リンパ腫、未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase: ALK）陽性（Anaplastic large cell lymphoma: ALCL, ALK positive） • 未分化大細胞型リンパ腫、ALK 陰性（ALCL, ALK negative）	（PTCL 被験者の選択基準） WHO 分類（2016 年）[2] 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 • 節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型（Extranodal natural killer (NK)-/T-cell lymphoma, nasal type） • 腸症関連 T 細胞リンパ腫（EATL） • 単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫（MEITL） • 肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTL） • 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma） • 原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫（Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma） • 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（Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma） • 末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型（PTCL, NOS） • 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL） • 濾胞 T 細胞リンパ腫（FTCL） • 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（Nodal PTCL with TFH phenotype） • 未分化大細胞リンパ腫・ALK 陽性型（ALCL, ALK+） • 未分化大細胞リンパ腫・ALK 陰性型（ALCL, ALK−） • 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫（Primary cutaneous ALCL） • 乳房インプラント関連未分化大細胞リンパ腫（Breast implant-associated ALCL）
ECOG PS 0〜2	ECOG PS 0 又は 1

ECOG: 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）、PS: performance status、WHO: 世界保健機関（World Health Organization）

表 2.7.3.1-3　U202 及び J101 試験の主な選択基準の一覧（2/2）

U202 試験	J101 試験
CT 又は MRI で直行する 2 方向の径が測定可能である病変（節性又は節外性病変）を少なくとも 1 つ有する患者	少なくとも 1 つの評価可能病変部位（皮膚病変等も含める）を有する患者
PTCL 又は ATLL に対して 1 ライン以上の全身療法歴があり（コホート 1 では、未分化大細胞リンパ腫［ALCL］患者の場合、ブレンツキシマブ ベドチンの投与歴がなければならない）、前治療の 1 ライン以上の全身療法後に難治性 [a]、再発、又は疾患進行が確認されている患者	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
スクリーニング検査時に、以下の臓器機能を有する患者 ・好中球数: 1,000/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 ・AST 及び ALT: ULN の 3.0 倍以下 ・総ビリルビン: ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群を有する被験者の場合、総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満） ・血清クレアチニン: Cockcroft-Gault 式で測定したクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上	スクリーニング検査時に、以下の臓器機能を有する患者 ・好中球数: 1,000/μL 以上 ・血小板数: 75,000/μL 以上 ・AST 及び ALT: ULN の 3.0 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）

ULN: 基準値上限（upper limit of normal）
a: 難治性: 一次治療後に完全奏効（complete response: CR）を達成しなかった、又は二次治療以降の治療で部分奏効（partial response: PR）以上の効果が認められなかった。

表 2.7.3.1-4　U202 及び J101 試験の主な除外基準の一覧（1/3）

U202 試験	J101 試験
菌状息肉症、セザリー症候群、原発性皮膚 ALCL と診断された患者及び原発性皮膚 ALCL の全身播種を有する患者 前駆 T 細胞白血病及びリンパ腫（T 細胞急性リンパ芽球性白血病及び T 細胞リンパ芽球性リンパ腫）、T 細胞前リンパ球性白血病、又は T 細胞大型顆粒リンパ球性白血病と診断された患者	選択基準に示していない T 細胞リンパ系悪性腫瘍又は T 細胞白血病と診断された患者
以下に定義するリンパ腫を標的とする前治療の無治療期間が不十分である患者。 ・治験薬の初回投与前 3 週間以内又は薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間に前治療の全身療法を受けている患者 ・治験薬の初回投与前 4 週間以内に根治を目的とした放射線療法又は大手術を受けているか、2 週間以内に疼痛緩和のための放射線療法を受けている患者	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
リンパ腫の活動性の中枢神経系浸潤が認められる患者	中枢神経浸潤の既往症又は合併症を有する患者
以下に示すような、コントロール不良又は重大な心血管疾患を有する患者 ・心室性頻脈、心室細動、トルサード・ド・ポアントなど、臨床的に意義のある心室性不整脈の既往がある ・コントロール不良な不整脈（コントロール可能な無症状の心房細動を有する被験者は登録してよい）又は無症状の持続性の心室性頻脈がある ・50 bpm を下回る臨床的に意義のある徐脈が認められる（ペースメーカーを装着している場合は除く） ・2 度又は 3 度の心ブロックの既往がある（現在ペースメーカーを装着しており、スクリーニング検査前 6 ヵ月以内にペースメーカー装着下での失神又は臨床的に意義のある不整脈の既往がない患者は適格としてよい） ・スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある、血管形成術又はステントグラフト留置術を受けている、コントロール不良な狭心症の既往がある、又は冠動脈／末梢動脈バイパス術を受けている患者 ・ニューヨーク心臓協会心機能分類 III 又は IV 度のうっ血性心不全 ・コントロール不良の高血圧がある（安静時の収縮期血圧 180 mmHg 超又は拡張期血圧 110 mmHg 超） ・完全左脚ブロックがある	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
－	Grade 3 又は 4 の末梢性ニューロパチーを有する患者

表 2.7.3.1-4　U202 及び J101 試験の主な除外基準の一覧（2/3）

U202 試験	J101 試験
QT/QTc 間隔延長が認められる（例: QTcF が繰り返し 450 ms を超える）（3 回測定の平均値）患者	登録前に QT/QTc 間隔の延長がある患者（例、QTcF 間隔 >450 ms が繰り返し認められる患者）
抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤の点滴静注を要する持続中のコントロール不良の全身性の細菌感染、真菌感染、又はウイルス感染が認められる患者	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
治験薬の初回投与前 28 日以内に B 型肝炎ウイルス又は C 型肝炎ウイルス検査陽性で、急性感染又は慢性感染が示唆される（B 型肝炎表面抗原陽性であるか、HBV DNA が検出可能であるか、HCV RNA が検出可能）患者 ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）検査陽性の既往が判明している、又は後天性免疫不全症候群が判明している患者	登録前 90 日以内に実施した検査の結果、HBs 抗原、HCV 抗体、又は HIV 抗体が陽性の患者。HBs 抗原が陰性であっても、HBc 抗体あるいは HBs 抗体が陽性で、HBV DNA 量が 2.1 log copies/mL 以上の患者。HBs 抗原が陰性で、HBc 抗体あるいは 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。
治験薬の初回投与前 90 日以内に同種 HCT を受けている患者	治験薬初回投与（Cycle 1 Day 1）前 90 日以内に同種 HCT 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）
治験薬の初回投与前 60 日以内に自家 HCT を受けている患者	・治験薬投与開始前 12 週間（84 日）以内に自家 HCT を実施している患者 ・治験薬投与開始前 3 週間（21 日）以内又は半減期の 5 倍（分かる場合）のいずれか短いほうの期間に他の治験薬（日本及び米国で未承認の薬剤）、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、少なくとも 2 週間のウォッシュアウト期間を設けることとする。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。 ・治験薬投与開始前 4 週間以内に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
過去 2 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている（ただし、皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、表在性膀胱癌、子宮頸部上皮内癌など限局性の治癒可能な癌で現在は治癒していると判断されるもの、又は前立腺癌の偶発的な組織学的所見は例外とする）患者	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

HBc: B 型肝炎コア（hepatitis B core）、HBs: B 型肝炎表面（hepatitis B surface）、HBV: B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus）、HCT: 造血細胞移植（hematopoietic cell transplantation）、HCV: C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus）、HIV: ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus）、QT: QT 間隔（interval between the start of the Q wave and the end of the T wave）、QTc: 補正された QT 間隔（corrected QT）、QTcF: Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia's method）

表 2.7.3.1-4　U202 及び J101 試験の主な除外基準の一覧（3/3）

U202 試験	J101 試験
中程度又は強いチトクロム CYP3A 誘導剤を現在使用している患者	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
—	ATLL 又は PTCL の用量拡大コホートのみ、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、並びに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。
副腎皮質ステロイドの全身投与を受けている患者（プレドニゾン換算で 10 mg／日超相当）。	がん以外の適応症を除き、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。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。

1.3　有効性評価項目

U202 試験及び J101 試験の有効性評価に用いた項目の一覧を表 2.7.3.1-5 に示す。U202 試験では、有効性の主要評価項目として、独立中央判定による奏効率を評価した。副次的評価項目として、独立中央判定による奏効期間、完全奏効率、完全奏効期間、部分奏効率、及び無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、並びに治験責任医師の判定による奏効率、完全奏効率、部分奏効率、奏効期間、完全奏効期間、及び PFS、並びに全生存期間（overall survival: OS）を評価した。J101 試験では、有効性の評価項目として、治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率、病勢コントロール率、奏効までの期間、奏効期間、PFS、及び OS を評価した。

PTCL の個々の被験者での治療効果は、U202 試験では独立中央判定、及び治験責任医師による判定で、2014 年 Lugano 分類[1]に基づく CT による治療効果判定基準（表 2.7.3.1-6）に従い効果判定した。独立中央判定による PET-CT 検査に基づく治療効果判定も探索的に実施した。U202 試験の効果判定方法は、7.1 に示す。J101 試験では治験責任医師又は治験分担医師が、「IWG の悪性リンパ腫効果判定規準」（2007 年改訂版）[3]に基づいた治療効果判定基準に従い治療効果を判定した。奏効率は、最良効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。治験薬投与開始後のすべての時点の治療効果判定（CR、PR、病勢安定［stable disease: SD］、病勢進行［progressive disease: PD］のいずれか）のうち、最良の評価を最良効果とした。なお、CR、PR、SD、PD の順に効果が高いと定義した。

表 2.7.3.1-5　U202 及び J101 試験の有効性評価項目及びその定義

評価の有無		評価項目	定義
U202 試験	J101 試験		
◎	－	独立中央判定による奏効率	独立中央判定で治療効果判定基準[a]に従い効果判定した結果、最良効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合
○	○	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が、治療効果判定基準[a]に従い効果判定した結果、最良効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合
○	○	奏効期間[b]	最初に CR 又は PR と判定された日から PD 又は死亡（死因に関わらず）のうちいずれか早く発生したイベントまでの期間。奏効被験者（CR 又は PR）を対象に算出
○	－	完全奏効率	治療効果判定基準[a]に従い効果判定した結果、最良効果が CR と判定された被験者の割合
○	－	完全奏効期間	最初に CR と判定された日から PD 又は死亡（死因に関わらず）のうちいずれか早く発生したイベントまでの期間。奏効被験者（CR）を対象に算出
○	－	部分奏効率	治療効果判定基準[a]に従い効果判定した結果、最良効果が PR と判定された被験者の割合
○	○	無増悪生存期間[b]	本薬投与開始日から、効果判定した結果 PD と判定された日又は死亡（死因に関わらず）のうちいずれか早く発生したイベントまでの期間
○	○	全生存期間[c]	本薬投与開始日から死亡（死因に関わらず）までの期間
－	○	病勢コントロール率	治療効果判定基準に従い効果判定した結果、最良効果が CR、PR、又は SD と判定された被験者の割合
－	○	奏効までの期間	本薬投与開始日から最初に CR 又は PR と判定された日までの期間。奏効被験者（CR 又は PR）を対象に算出

◎: 主要評価項目、○: その他の評価項目、－: 評価せず
CR: 完全奏効（complete response）、PD: 病勢進行（progressive disease）、PR: 部分奏効（partial response）、SD: 病勢安定（stable disease）
a: U202 試験の治療効果判定基準は表 2.7.3.1-6 に示す。
b: データカットオフ日までに PD 又は死亡（死因に関わらず）に合致しない被験者は、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した。
c: データカットオフ日までに死亡が確認されていない被験者は、最後の生存確認日に打ち切りとした。

表 2.7.3.1-6　コホート 1（PTCL）に用いる 2014 年 Lugano 分類に基づく CT による治療効果判定基準（1/2）

治療効果	部位	PET-CT	CT
CR		Complete metabolic response: CMR	Complete radiologic response
	節性病変及び節外性病変	5 段階評価（7.1.2.2）でスコア 1、2、3 点 [a] （残存腫瘤の有無は問わない）	以下のすべてを満たす: 標的病変の LDi が 1.5 cm 以下まで縮小 節外病変を認めない
	非標的病変	該当なし	なし
	臓器腫大	該当なし	正常まで縮小
	新病変	なし	なし
	骨髄浸潤	骨髄に FDG 集積病変なし [a]	形態学的に正常; 判定困難時はフローサイトメトリーもしくは免疫組織染色で陰性
PR		Partial metabolic response: PMR	Partial remission
	節性病変及び節外性病変	残存腫瘤のサイズを問わず、スコアが 4 又は 5 であり、ベースラインと比較して集積が減弱。	以下のすべてを満たす: 標的病変（測定可能病変のうち最大 6 個）の SPD 縮小割合が 50%以上 CT で測定するには病変が小さすぎる場合は、5 mm × 5 mm をデフォルト値とする。 病変消失の場合は、0 × 0 mm 5 mm × 5 mm を超えるが正常より小さいリンパ節には、実測値を用いて計算する
	非標的病変	該当なし	なし／正常、縮小、ただし増大なし
	臓器腫大	該当なし	脾臓の長径は正常サイズを超えているが、50%を超える縮小を認めた場合
	新病変	なし	なし
	骨髄浸潤	正常骨髄と比較すると高集積が残存しているが、治療前と比較すると減弱している（化学療法後の反応性変化に相当するびまん性集積は許容）。節性病変は奏効しているが骨髄に限局性集積が残存する場合は、骨髄生検又は一定期間をおいた PET 再評価を考慮する。	該当なし

CMR: 完全奏効（complete metabolic response）、PMR: 部分奏効（partial metabolic response）。

表 2.7.3.1-6　コホート 1（PTCL）に用いる 2014 年 Lugano 分類に基づく CT による治療効果判定基準（2/2）

治療効果	部位	PET-CT	CT
反応なし又は SD		No metabolic response: NMR	Stable disease
	標的病変	スコア 4、5 点、かつ治療途中又は治療終了時の FDG 集積に治療前からの顕著な変化を認めない。新病変及び進行性病変なし	標的病変（測定可能病変のうち最大 6 個）の治療前から SPD 縮小割合が 50%未満で、進行の基準に該当しない
	非標的病変	該当なし	進行と一致する増大を認めない
	臓器腫大	該当なし	進行と一致する増大を認めない
	新病変	なし	なし
	骨髄浸潤	治療前から変化なし	該当なし
PD		Progressive metabolic disease: PMD	Progressive disease
	個々の標的病変節外性病変	スコア 4、5 点かつ FDG 集積が治療前から増強かつ／又は治療途中又は治療終了時に、リンパ腫に一致する新たな FDG 異常集積を認める	以下のうち少なくとも 1 項目を満たす PPD 増大: 1 つ以上の節性／節外性病変で以下の異常を認める: LDi > 1.5 cm、かつ PPD が最低値から 50%以上増大、かつ LDi 又は SDi が以下を超える増大 2 cm 以下の病変: 最低値から 0.5 cm 2 cm を超える病変: 最低値から 1.0 cm 脾腫を認める場合は、脾臓の長径がベースライン又は最低値のいずれか小さい方に対して増加の 50%超増大（例: 脾臓が 15 cm の場合は 16 cm 超まで増大）。脾腫大がなかった場合は、脾臓の長径がベースラインから少なくとも 2 cm 増大。 新たな脾腫、又は脾腫の再発
	非標的病変	なし	新たな非標的病変、又は非標的病変の明らかな増大
	新病変	リンパ腫に一致する新たな FDG 集積病変を認める。擬陽性（例えば、感染、炎症）は否定的である。新病変が病因不明の場合は、生検又は一定期間をおいた PET 再評価を考慮する	消失した病変の再増大 最低値から 5 mm を超えて増大し、方向問わず 1.5 cm を超える節性病変 1.0 cm を超える新たな節外性病変（方向問わず）。1.0 cm 未満の場合は、その存在が明らか、かつリンパ腫病変と判断できなければならない。 リンパ腫病変と明確に判断できる評価可能病変（大きさは問わない）
	骨髄浸潤	新たな FDG 異常集積、又は FDG 異常集積の再発	新たな骨髄浸潤、又は陰性化していた骨髄浸潤の陽性化

LDi: 最長径（longest diameter）、NMR: 病勢安定（no metabolic disease）、PMD: 病勢進行（progressive metabolic disease）、PPD: 直交する径の積（product of the perpendicular diameter）、SDi: 最短径（shortest diameter）、SPD: 二方向積和（sum of the product of the diameters）
a: PTCL 用に変更
生理的集積が高値を示す Waldeyer 輪又は節外部位や脾臓又は骨髄での活性化（例: 化学療法や骨髄コロニー刺激因子による）によって、集積が正常な縦隔又は肝臓より増加する場合がある。この場合は、当初の病変部位への集積が周囲の正常組織以下であれば、当該組織の生理的集積が強くても代謝的完全奏効と推定してよい。

1.4　統計解析計画

1.4.1　解析対象集団

U202 試験の有効性の主解析は、主要評価項目の特性を考慮して、有効性解析対象集団を対象として実施した。有効性解析対象集団は、同意説明文書に署名し、治験薬を少なくとも 1 回は服薬し、PTCL の病型が適格基準を満たすことが中央病理判定で確認されているすべての被験者の集団とした。

J101 試験の有効性の解析は、有効性解析対象集団を用いて実施した。有効性解析対象集団は、本試験への参加に同意し、治験薬が少なくとも 1 回投与された全被験者の集団とした。

1.4.2　統計解析方法

U202 試験では、有効性の主要解析として独立中央判定による奏効率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。有効性の副次解析として、独立中央判定による完全奏効率及び部分奏効率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。治験責任医師又は治験分担医師判定による最良効果、完全奏効率、部分奏効率、及び奏効率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。奏効期間、完全奏効期間、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。年齢、性別、人種、病型分類、前治療歴、地域などによるサブグループ解析を行った。

J101 試験では、最良効果、奏効率、及び病勢コントロール率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。奏効までの期間について、PR 以上の奏効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。病型分類、前治療歴などによるサブグループ解析を行った。

1.5　目標被験者数の設定根拠

1.5.1　U202 試験

本試験のコホート 1（PTCL）の総被験者数は再発又は難治性 PTCL 患者約 128 名とした。登録された再発又は難治性患者の 90%で中央病理判定により組織学的に PTCL の適格性が確認されると仮定し、再発又は難治性 PTCL 患者の被験者数が 115 名のとき、奏効率の推定に十分な統計学的精度が得られると想定した。本薬の期待奏効率が 42%の場合、被験者数が 115 名のときに奏効率の実測値の 95% CI の下限が 27%（ヒストリカル奏効率）より大きくなる確率は 90%以上である。奏効率のヒストリカル奏効率の 27%は、再発又は難治性 PTCL 患者に単剤で belinostat、ロミデプシン、又はプララトレキサートを投与したときの奏効率がそれぞれ 25.8%、26.2%、又は 27%であったことに基づき設定した[4,5,6]。

1.5.2　J101 試験

用量漸増パートでは、投与量の増量は、各コホートで少なくとも 3 名の DLT 評価対象者を登録し、過量投与制御を伴う用量漸増原則に基づく mCRM に従った。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。用量漸増パート、用量拡大パート、及び DDI コホートを含む全体の被験者数は、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され得るため、評価可能な被験者約 100 名と設定した。

用量拡大パートの PTCL コホートには、用量漸増パートに登録された PTCL 被験者を含め、評価可能な PTCL 被験者を約 50 名（日本から約 13 名、米国から約 37 名）登録することとした。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　U202 試験

データカットオフ日（2023 年 5 月 5 日）時点で、コホート 1（PTCL）に 133 名、コホート 2（ATLL）に 22 名が登録され、全員に治験薬が投与された。データカットオフ日時点でコホート 1 に登録された被験者 133 名のうち 32 名が治験薬の投与を継続しており、101 名が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は「病勢進行又は再発」が 46 名であった。コホート 1 に登録された被験者 133 名のうち、PTCL の病型が適格基準を満たすことが中央病理判定で確認された 119 名が有効性解析対象集団に含まれた（表 2.7.3.3-1）。

有効性解析対象集団 119 名全体での年齢の中央値（範囲）は 69.0（22～85）歳で、65 歳未満が 48 名（40.3%）、65 歳以上が 71 名（59.7%）であった。性別は、男性が 85 名（71.4%）、女性が 34 名（28.6%）であった。人種は、白人が 74 名（62.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5 名（4.2%）、アジア人が 30 名（25.2%）、アメリカインディアン又はアラスカ原住民が 1 名（0.8%）、その他が 9 名（7.6%）であった（表 2.7.3.3-2）。

PTCL の病型の内訳は、AITL 42 名（35.3%）、PTCL, NOS 41 名（34.5%）、ALCL 9 名（7.6%）（ALK 陰性 ALCL 7 名［5.9%］、ALK 陽性 ALCL 2 名［1.7%］）、TFH 形質の節性 PTCL 8 名（6.7%）、濾胞 T 細胞リンパ腫 3 名（2.5%）、並びに単形性上皮向性腸管 T 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、及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫がそれぞれ 1 名（0.8%）、その他の T 細胞リンパ腫 13 名（10.9%）であった。すべての被験者が PTCL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～12）であった（表 2.7.3.3-2）。

有効性解析対象集団の 119 名中、主解析のデータカットオフ日時点での独立中央判定で PR 以上の奏効を示した被験者は 52 名であり、独立中央判定による奏効率（95% CI）は 43.7（34.6～53.1）%であった。95%CI の下限値が被験者数の設定根拠において参照値として設定した 27%を上回ったことから、再発又は難治性 PTCL に対する本薬の有効性が確認された。完全奏効率（95% CI）は 14.3（8.5～21.9）%、部分奏効率（95% CI）は 29.4（21.4～38.5）%であった（表 2.7.3.3-3）。

奏効を示した 52 名での奏効期間の中央値（95% CI）は 11.9（7.8～推定不能）ヵ月であった（表 2.7.3.3-5）。また、当該被験者での奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.1（5～37）週であった（表 2.7.3.3-13）。完全奏効を示した 17 名での完全奏効期間の中央値（95% CI）は 11.2（4.2～推定不能）ヵ月であった。PFS の中央値（95% CI）は 5.5（3.5～8.3）ヵ月であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 11.3（11.1～13.8）ヵ月であった（表 2.7.3.3-7）。データカットオフ日時点で OS の中央値（95% CI）は 17.0（13.5～推定不能）ヵ月であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 12.3（11.8～13.8）ヵ月であった（表 2.7.3.3-9）。

2.2　J101 試験

データカットオフ日（2022 年 12 月 31 日）時点で、用量漸増パート／用量拡大パートに 91 名の再発又は難治性 NHL 患者が登録された。そのうち、治験責任医師又は治験分担医師により PTCL の病型が適格基準を満たすことが確認された再発又は難治性 PTCL 患者は 58 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 56 名）であった。データカットオフ日時点で登録された再発又は難治性 PTCL 患者 58 名のうち、200 mg 投与の 7 名が治験薬の投与を継続しており、51 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 49 名）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は「病勢進行」が 24 名（150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 23 名）であった。再発又は難治性 PTCL 患者の 58 名のうち、GCP 違反の 1 名（200 mg 投与）を除いた 57 名の被験者が有効性解析対象集団に含まれた（表 2.7.3.3-1）。DDI コホートでは 24 名の再発又は難治性の NHL 患者が登録され、そのうち 17 名が再発又は難治性 PTCL 患者であった（5.3.3.2-1）。

用量漸増パート／用量拡大パートでの有効性解析対象集団では、年齢の中央値（範囲）は 68.0（26～83）歳で、65 歳未満が 24 名（42.1%）、65 歳以上が 33 名（57.9%）であった。性別は、男性が 35 名（61.4%）、女性が 22 名（38.6%）であった。人種は、アジア人が 21 名（36.8%、すべて日本人）、白人が 33 名（57.9%、米国で登録）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 名（5.3%、米国で登録）であった（表 2.7.3.3-2）。

PTCL 被験者全体の病型の内訳は PTCL, NOS 26 名（45.6%）、AITL 23 名（40.4%）、ALCL 2 名（3.5%）、その他の T 細胞リンパ腫 6 名（10.5%）であった。すべての被験者が PTCL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～8）であった。

DDI コホートでの被験者背景も用量漸増パート／用量拡大パートと同様であった（5.3.3.2-1）。

用量漸増パート／用量拡大パートでの PTCL 被験者全体での治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率（95% CI）は 54.5（40.6～68.0）%（150 mg 投与 100.0［15.8～100.0］%、200 mg 投与 52.8［38.6～66.7］%）であった。最良効果の内訳は、CR が 17 名（30.9%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 16 名［30.2%］）、PR が 13 名（23.6%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 12 名［22.6%］）であった（表 2.7.3.3-4）。SD 以上の効果を示した被験者は 34 名（150 mg 投与 2 名中 2 名、200 mg 投与 53 名中 32 名）であり、病勢コントロール率（95% CI）は 61.8（47.7～74.6）%（150 mg 投与 100.0［15.8～

100.0］%、200 mg 投与 60.4［46.0～73.5］%）であった（表 2.7.3.3-12）。

PTCL 被験者全体での奏効期間の中央値（95% CI）は 21.9（10.2～推定不能）ヵ月（150 mg 投与で推定不能、200 mg 投与で 21.9［10.2～推定不能］ヵ月）であった（表 2.7.3.3-6）。奏効までの期間の中央値（範囲）は、1.8（1.0～5.6）ヵ月（150 mg 投与 3.7［1.9～5.6］ヵ月、200 mg 投与 1.8［1.0～3.7］ヵ月）であった（表 2.7.3.3-14）。PFS の中央値（95% CI）は 7.7（3.6～19.8）ヵ月（150 mg 投与で推定不能、200 mg 投与で 7.7［3.2～19.8］ヵ月）であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 18.2（5.3～23.0）ヵ月（150 mg 投与で 14.8［推定不能］ヵ月、200 mg 投与で 18.2［3.7～23.0］ヵ月）であった（表 2.7.3.3-8）。OS の中央値は推定不能であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 10.8（5.0～21.4）ヵ月（150 mg 投与で 11.9［8.5～15.2］ヵ月、200 mg 投与で 10.8［4.8～21.5］ヵ月）であった（表 2.7.3.3-10）。

DDI コホートでの PTCL 患者でも同様の結果であった（5.3.3.2-1）。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

U202 試験はコホート 1（PTCL）の被験者、J101 試験は用量漸増パート／用量拡大パートに組み入れられた PTCL の被験者を対象として比較した。

3.1　対象集団

3.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団

U202 試験及び J101 試験の解析対象集団及び治験薬の投与中止理由の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

データカットオフ日時点で U202 試験では 133 名、J101 試験では 58 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 56 名）の PTCL 患者が登録され、U202 試験では 119 名、J101 試験では 57 名が有効性解析対象集団に含まれた。データカットオフ日時点で U202 試験では 32 名（24.1%）、J101 試験の PTCL 被験者では 200 mg 投与の 7 名（12.1%）が治験薬の投与を継続していた。

治験薬の投与中止理由は、U202 試験では「病勢進行又は再発」（46 名［34.6%］）、J101 試験では「病勢進行」が最も多かった（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 23 名［41.1%］）。

表 2.7.3.3-1　解析対象集団及び治験薬の投与中止理由の内訳: U202 試験及び J101 試験

	U202 試験	J101 試験		
	200 mg/day n (%)	150 mg/day n (%)	200 mg/day n (%)	Total n (%)
Subjects screened (signed informed consent form)	175	—	—	58
Subjects screen failed	42 (24.0)	—	—	0
Subjects registered (eligible and registered)	133 (76.0)	2	56	58
Subjects who received study drug administration (i.e., exposed subjects)	133 (100.0)	2 (100.0)	56 (100.0)	58 (100.0)
Ongoing on the study treatments	32 (24.1)	0 (0.0)	7 (12.5)	7 (12.1)
Discontinued from study treatment	101 (75.9)	2 (100.0)	49 (87.5)	51 (87.9)
Death	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	13 (9.8)	0 (0.0)	6 (10.7)	6 (10.3)
Progressive or Relapsed Disease	46 (34.6)	—	—	—
Progressive Disease	—	1 (50.0)	23 (41.1)	24 (41.4)
Clinical Progression	19 (14.3)	1 (50.0)	10 (17.9)	11 (19.0)
Withdrawal by Subject	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.4)
Lost to Follow-up	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
HCT	12 (9.0)	—	—	—
Physician decision	—	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.4)
Other	5 (3.8)	0 (0.0)	6 (10.7)	6 (10.3)
Subjects who were included in Efficacy Analysis Set	119 (89.5)	2 (100.0)	55 (98.2)	57 (98.3)
Subjects who were excluded from Efficacy Analysis Set	14 (10.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)

Percentage is calculated using the number of subjects registered (eligible and registered) as the denominator.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.1.1、5.3.5.3-1 Table 14.1.1-3、Table 14.1.3-3

3.1.2　人口統計学的特性

U202 試験及び J101 試験の有効性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3-2 に、U202 試験及び J101 試験での登録地域が日本の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.7-2 に示す。U202 試験及び J101 試験では、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。

U202 試験及び J101 試験で PTCL 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性に大きな違いはなかった。U202 試験では、119 名全体での年齢の中央値（範囲）は 69.0（22～85）歳で、65 歳未満が 48 名（40.3%）、65 歳以上が 71 名（59.7%）であった。性別は、男性が 85 名（71.4%）、女性が 34 名（28.6%）であった。人種は、白人が 74 名（62.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5 名（4.2%）、アジア人が 30 名（25.2%）、アメリカインディアン及びアラスカ原住民が 1 名（0.8%）、その他が 9 名（7.6%）であった。J101 試験では、PTCL 被験者 57 名全体での年齢の中央値（範囲）は 68.0（26～83）歳で、65 歳未満が 24 名（42.1%）、65 歳以上が 33 名（57.9%）であった。性別は、男性が 35 名（61.4%）、女性が 22 名（38.6%）であった。人種は、アジア人が 21 名（36.8%、すべて日本人）、白人が

33 名（57.9%、米国で登録）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 名（5.3%、米国で登録）であった。

U202 試験では、PTCL の病型の内訳は、AITL 42 名（35.3%）、PTCL, NOS 41 名（34.5%）、ALCL 9 名（7.6%）（ALK 陰性 ALCL 7 名［5.9%］、ALK 陽性 ALCL 2 名［1.7%］）、TFH 形質の節性 PTCL 8 名（6.7%）、濾胞 T 細胞リンパ腫 3 名（2.5%）、並びに単形性上皮向性腸管 T 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、及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫がそれぞれ 1 名（0.8%）、その他の T 細胞リンパ腫 13 名（10.9%）であった。ECOG PS は、3 が 1 名（0.8%）、2 が 8 名（6.7%）、1 が 59 名（49.6%）、0 が 51 名（42.9%）であった。ECOG PS が 3 であった被験者 1 名は、スクリーニング時には ECOG PS が 2 以下であり適格であったが、Cycle 1 Day 1 時に 3 に悪化した。すべての被験者が PTCL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～12）であった。

U202 試験の日本人 PTCL 被験者 15 名全体での年齢の中央値（範囲）は 71.00（55.0～83.0）歳で、65 歳未満が 1 名（6.7%）、65 歳以上が 14 名（93.3%）であった。性別は、男性が 10 名（66.7%）、女性が 5 名（33.3%）であった。PTCL の病型の内訳は、PTCL, NOS 10 名（66.7%）、AITL 3 名（20.0%）、並びに ALK 陰性 ALCL 及びその他の T 細胞リンパ腫が各 1 名（6.7%）であった。ECOG PS は、3 が 1 名（6.7%）、1 が 11 名（73.3%）、0 が 3 名（20.0%）であった。すべての被験者が PTCL に対する化学療法の前治療歴を有していた。

J101 試験では、PTCL 被験者全体での PTCL の病型の内訳は、PTCL, NOS 26 名（45.6%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 25 名［45.5%］）、AITL 23 名（40.4%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 22 名［40.0%］）、ALCL 2 名（3.5%）（200 mg 投与 2 名［3.6%］）、その他の T 細胞リンパ腫 6 名（10.5%）（200 mg 投与 6 名［10.9%］）であった。ECOG PS は、1 が 36 名（63.2%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 35 名［63.6%］）、0 が 21 名（36.8%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 20 名［36.4%］）であった。すべての被験者が PTCL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は、2.0（1～8）（150 mg 投与 1.0［1～1］、200 mg 投与 2.0［1～8］）であった。

J101 試験の日本人 PTCL 被験者 18 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 16 名）全体での年齢の中央値（範囲）は 70.0（40～82）歳で、65 歳未満が 3 名（16.7%）、65 歳以上が 15 名（83.3%）であった。性別は、男性が 10 名（55.6%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 9 名［56.3%］）、女性が 8 名（44.4%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 7 名［43.8%］）であった。PTCL の病型の内訳は、ALCL 1 名（5.6%）（150 mg 投与 0 名、200 mg 投与 1 名［6.3%］）、AITL 9 名（50.0%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 8 名［50.0%］）、PTCL, NOS 6 名（33.3%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 5 名［31.3%］）、その他の T 細胞リンパ腫 2 名（11.1%）（150 mg 投与 0 名、200 mg 投与 2 名［12.5%］）であった。ECOG PS は、1 が 9 名（50.0%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 8 名［50.0%］）、0 が 9 名（50.0%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 8 名

［50.0%］）であった。すべての被験者が PTCL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は、1.0（1～8）（150 mg 投与 1.0［1～1］、200 mg 投与 1.0［1～8］）であった。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: U202 試験及び J101 試験
（有効性解析対象集団）（1/3）

	U202 試験	J101 試験		
Parameter Statistic/Category	200 mg/day N = 119	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 55	Total N = 57
Age at informed consent (years)				
n	119	2	55	57
Mean	65.6	66.0	64.8	64.8
Standard Deviation	12.62	12.73	11.98	11.89
Minimum	22	57	26	26
Median	69.0	66.0	68.0	68.0
Maximum	85	75	83	83
Age group (n, %)				
< 65 years	48 (40.3)	1 (50.0)	23 (41.8)	24 (42.1)
≥ 65 years	71 (59.7)	1 (50.0)	32 (58.2)	33 (57.9)
Sex (n, %)				
Male	85 (71.4)	1 (50.0)	34 (61.8)	35 (61.4)
Female	34 (28.6)	1 (50.0)	21 (38.2)	22 (38.6)
Race (n, %)				
White	74 (62.2)	0 (0.0)	33 (60.0)	33 (57.9)
Black or African American	5 (4.2)	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (5.3)
Asian	30 (25.2)	2 (100.0)	19 (34.5)	21 (36.8)
American Indian or Alaska Native	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	9 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Region/country of enrollment (n, %)				
United States	—	0 (0.0)	39 (70.9)	39 (68.4)
Japan	15 (12.6)	2 (100.0)	16 (29.1)	18 (31.6)
non-Japan	104 (87.4)	—	—	—
Weight (kg)				
n	119	2	55	57
Mean	73.395	63.25	74.00	73.62
Standard Deviation	13.3972	4.313	19.647	19.404
Minimum	42.30	60.2	40.8	40.8
Median	74.000	63.25	73.00	72.40
Maximum	124.60	66.3	121.9	121.9
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)				
n	119	—	—	—
Mean	25.389	—	—	—
Standard Deviation	3.9393	—	—	—
Minimum	16.00	—	—	—
Median	24.897	—	—	—
Maximum	38.51	—	—	—

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 14.1.3.2.1、5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1-2、5.3.5.3-1 Table 1.3.2.1

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: U202 試験及び J101 試験（有効性解析対象集団）（2/3）

Parameter Statistic/Category	U202 試験 200 mg/day N = 119	J101 試験 150 mg/day N = 2	 200 mg/day N = 55	 Total N = 57
Body Mass Index (BMI) (n, %)				
< 25	—	2 (100.0)	22 (40.0)	24 (42.1)
≥ 25	—	0 (0.0)	33 (60.0)	33 (57.9)
ECOG PS (n, %)				
0	51 (42.9)	1 (50.0)	20 (36.4)	21 (36.8)
1	59 (49.6)	1 (50.0)	35 (63.6)	36 (63.2)
2	8 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	0	—	—	—
PTCL subtype (n, %)[a]				
ALCL	—	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.5)
ALCL, ALK negative	7 (5.9)	—	—	—
ALCL, ALK positive	2 (1.7)	—	—	—
AITL	42 (35.3)	1 (50.0)	22 (40.0)	23 (40.4)
EATL	0	—	—	—
FTCL	3 (2.5)	—	—	—
HSTL	0	—	—	—
MEITL	1 (0.8)	—	—	—
Nodal PTCL with TFH phenotype	8 (6.7)	—	—	—
PTCL, NOS	41 (34.5)	1 (50.0)	25 (45.5)	26 (45.6)
Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	1 (0.8)	—	—	—
Primary cutaneous Gamma Delta T-cell lymphoma	1 (0.8)	—	—	—
Other T-cell lymphoma[b]	13 (10.9)	0 (0.0)	6 (10.9)	6 (10.5)
Number of prior PTCL therapies				
n	119	2	55	57
Mean	2.6	1.0	2.9	2.9
Standard Deviation	1.70	0.00	2.05	2.04
Minimum	1	1	1	1
Median	2.0	1.0	2.0	2.0
Maximum	12	1	8	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: U202 試験では中央病理判定、J101 試験では治験責任医師又は治験分担医師による判定。
b: 適格であるが病型が未確定な被験者を含む。
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.3.2.1、5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1-2、5.3.5.3-1 Table 1.5.1

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: U202 試験及び J101 試験（有効性解析対象集団）（3/3）

Parameter Statistic/Category	U202 試験 200 mg/day N = 119	J101 試験 150 mg/day N = 2	 200 mg/day N = 55	 Total N = 57
Number of prior PTCL therapies group (n, %)				
0	—	0	0	0
1	36 (30.3)	2 (100.0)	17 (30.9)	19 (33.3)
2	30 (25.2)	0 (0.0)	11 (20.0)	11 (19.3)
3	25 (21.0)	0 (0.0)	12 (21.8)	12 (21.1)
≥ 4	28 (23.5)	0 (0.0)	15 (27.3)	15 (26.3)
Prior PTCL radiation therapy (n, %)				
Yes	15 (12.6)	0 (0.0)	9 (16.4)	9 (15.8)
No	104 (87.4)	2 (100.0)	46 (83.6)	48 (84.2)
Prior HCT (n, %)				
Yes	33 (27.7)	0 (0.0)	16 (29.1)	16 (28.1)
Autologous Stem Cell Transplantation	31 (26.1)	—	14 (87.5)	14 (87.5)
Allogeneic Stem Cell Transplantation	3 (2.5)	—	2 (12.5)	2 (12.5)
Other	0	—	0	0
No	86 (72.3)	2 (100.0)	39 (70.9)	41 (71.9)

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 14.1.3.2.1、5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1-2、5.3.5.3-1 Table 1.5.1

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　奏効率

U202 試験の独立中央判定による奏効率及び J101 試験の治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率を表 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-4 に示す。

U202 試験では、独立中央判定による奏効率（95% CI）は 43.7（34.6～53.1）%であった。95% CI の下限値が被験者数の設定根拠において参照値として設定した 27%を上回ったことから、再発又は難治性 PTCL に対する本薬の有効性が確認された。最良効果の内訳は、CR が 17 名（14.3%）、PR が 35 名（29.4%）、SD が 21 名（17.6%）、PD が 27 名（22.7%）などであった。

J101 試験では、用量漸増パート／用量拡大パートでの治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率（95% CI）は 54.5（40.6～68.0）%（150 mg 投与 100.0［15.8～100.0］%、200 mg 投与 52.8［38.6～66.7］%）であった。最良効果の内訳は、CR が 17 名（30.9%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 16 名［30.2%］）、PR が 13 名（23.6%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 12 名［22.6%］）、SD が 4 名（7.3%）（200 mg 投与 4 名［7.5%］）、PD が 15 名（27.3%）（200 mg 投与 15 名［28.3%］）などであった。

表 2.7.3.3-3　奏効率（独立中央判定）: U202 試験
（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	N = 119	95% CI[a]
Best Overall Response (n, %)		
CR	17 (14.3)	—
PR	35 (29.4)	—
SD	21 (17.6)	—
No Evidence of Disease	1 (0.8)	—
PD	27 (22.7)	—
Not Available	18 (15.1)	—
ORR (CR + PR) (n, %)	52 (43.7)	(34.6, 53.1)
CR Rate (n, %)	17 (14.3)	(8.5, 21.9)
PR Rate (n, %)	35 (29.4)	(21.4, 38.5)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Not Available: Subjects had no imaging scans after the first dose.
a: Clopper-Pearson exact 2-sided 95% confidence limits are calculated for the proportion.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1.1

表 2.7.3.3-4　奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）: J101 試験
（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 53	Total N = 55
Best Overall Response (n, %)			
CR	1 (50.0)	16 (30.2)	17 (30.9)
PR	1 (50.0)	12 (22.6)	13 (23.6)
SD	0 (0.0)	4 (7.5)	4 (7.3)
PD	0 (0.0)	15 (28.3)	15 (27.3)
NE	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
ND	0 (0.0)	5 (9.4)	5 (9.1)
ORR (CR + PR) (n, %)[a]	2 (100.0)	28 (52.8)	30 (54.5)
95% CI[b]	(15.8, 100.0)	(38.6, 66.7)	(40.6, 68.0)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
NE: not evaluable, ND: not done.
a: ORR: overall response rate. Responders for overall response is defined as subjects whose best response is assessed as CR or PR.
b: 95% CI based on Clopper-Pearson method.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

3.2.2　奏効期間

U202 試験及び J101 試験の奏効期間を表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 に、奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2 に示す。

U202 試験では、奏効期間の中央値（95% CI）は 11.9（7.8～推定不能）ヵ月であった。完全奏効期間の中央値（95% CI）は 11.2（4.2～推定不能）ヵ月であった。J101 試験では、奏効期間の中央値（95% CI）は 21.9（10.2～推定不能）ヵ月（150 mg 投与で推定不能、200 mg 投与で 21.9［10.2～推定不能］ヵ月）であった。

表 2.7.3.3-5　奏効期間及び完全奏効期間: U202 試験（有効性解析対象集団）

	N = 119
Duration of Response of CR or PR (Months)	
Median (95% CI)[a]	11.9 (7.8, NE)
Minimum, Maximum	0.0+, 14.9+
Duration of Response of CR (Months)	
Median (95% CI)[a]	11.2 (4.2, NE)
Minimum, Maximum	0.0+, 12.0+

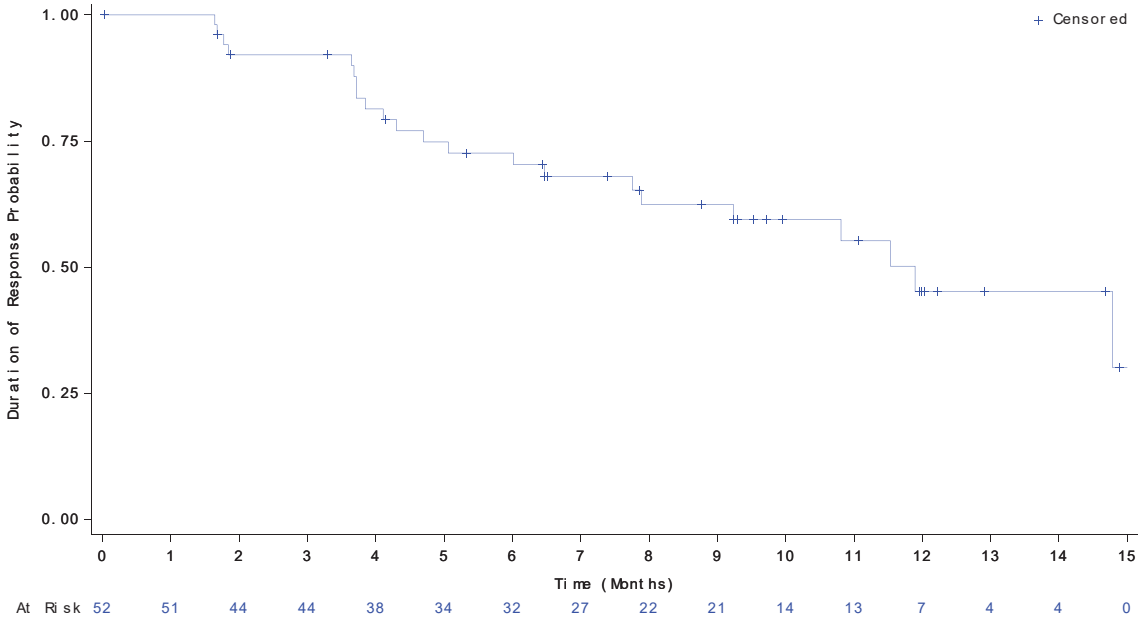
a: Median was from Kaplan-Meier Estimate. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1.1

表 2.7.3.3-6　奏効期間: J101 試験（有効性解析対象集団）

	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 53	Total N = 55
Duration of Response			
Subjects with Response (CR+PR)[a]	n = 2	n = 28	n = 30
No. (%) of Subjects with Events	1 (50.0)	9 (32.1)	10 (33.3)
No. (%) of Subjects without Events (Censored)	1 (50.0)	19 (67.9)	20 (66.7)
Median (Months)	-	21.947	21.947
95% CI	(1.873, -)	(10.218, -)	(10.218, -)
Minimum, Maximum	1.87, 12.91+	0.03+, 32.69+	0.03+, 32.69+

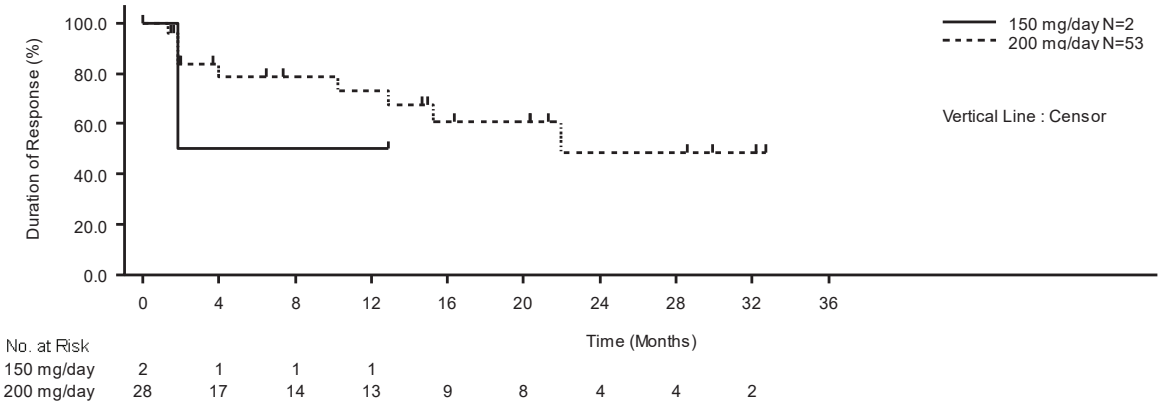
Percentage is calculated using the number of subjects with response as the denominator.
a: The Kaplan-Meier estimates of median and the corresponding 95% CI based on a generalization of Brookmeyer and Crowley method using log-log transformation for survival function are provided. Minimum and maximum include "+" after value indicates censoring.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

図 2.7.3.3-1　奏効期間（Kaplan-Meier 曲線）: U202 試験（有効性解析対象集団）



Vertical Line: Censor
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.1.1

図 2.7.3.3-2　奏効期間（Kaplan-Meier 曲線）: J101 試験（有効性解析対象集団）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.2.2-2.1

3.2.3　完全奏効率及び部分奏効率

U202 試験の独立中央判定による完全奏効率及び部分奏効率、及び J101 試験の治験責任医師又は治験分担医師の判定による完全奏効率及び部分奏効率（評価項目として設定しておらず、参考値）を表 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-4 に示す。

U202 試験では、有効性解析対象集団 119 名中、データカットオフ日時点での独立中央判定で最良効果が CR であった被験者は 17 名、PR であった被験者は 35 名であり、完全奏効率（95% CI）は 14.3（8.5～21.9）%、部分奏効率（95% CI）は 29.4（21.4～38.5）%であった。

J101 試験では、有効性解析対象集団 55 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 53 名）中、データカットオフ日時点での治験責任医師又は分担医師の判定で最良効果が CR であった被験者は 17 名（150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 16 名）、PR であった被験者は 13 名（150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 12 名）であり、完全奏効率は 30.9%（150 mg 投与 50.0%、200 mg 投与 30.2%）、部分奏効率は 23.6%（150 mg 投与 50.0%、200 mg 投与 22.6%）であった。

3.2.4　その他の評価項目

1)　無増悪生存期間

U202 試験及び J101 試験の PFS を表 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-8 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 に示す。

U202 試験の PFS の中央値（95% CI）は、5.5（3.5～8.3）ヵ月であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 11.3（11.1～13.8）ヵ月であった。J101 試験の PFS の中央値（95% CI）は、7.7（3.6～19.8）ヵ月（150 mg 投与で推定不能、200 mg 投与で 7.7［3.2～19.8］ヵ月）であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 18.2（5.3～23.0）ヵ月（150 mg 投与で 14.8［推定不能］ヵ月、200 mg 投与で 18.2［3.7～23.0］ヵ月）であった。

表 2.7.3.3-7　無増悪生存期間: U202 試験（有効性解析対象集団）

	N = 119
Subject (%) with Events	73 (61.3)
Early death[a]	13 (10.9)
Documented progression	59 (49.6)
Death without progression	1 (0.8)
Subject (%) without Events (Censored)	46 (38.7)
No baseline tumor assessments	0
No on study tumor assessments and no early death	6 (5.0)
Subjects who receive the HCT prior to documented progression or death	9 (7.6)
Subsequent anti-cancer therapy started prior to documented progression or death	4 (3.4)
Disease progression or death after missing >= 2 consecutive scheduled tumor assessments	0
No progression and no death, and no new anti-cancer therapy or no subsequent HCT	27 (22.7)
Median PFS (Months)[b] (95% CI)	5.5 (3.5, 8.3)
PFS Rate at 3 Months[c] (95% CI)	64.0 (54.3, 72.1)
PFS Rate at 6 Months[c] (95% CI)	44.9 (35.1, 54.1)
PFS Rate at 9 Months[c] (95% CI)	38.0 (28.5, 47.4)
PFS Rate at 12 Months[c] (95% CI)	31.8 (22.3, 41.6)
Median Progression-free Survival Follow-up Time (months) per BICR CT-based Assessment (Months) (95% CI)[d]	11.3 (11.1, 13.8)

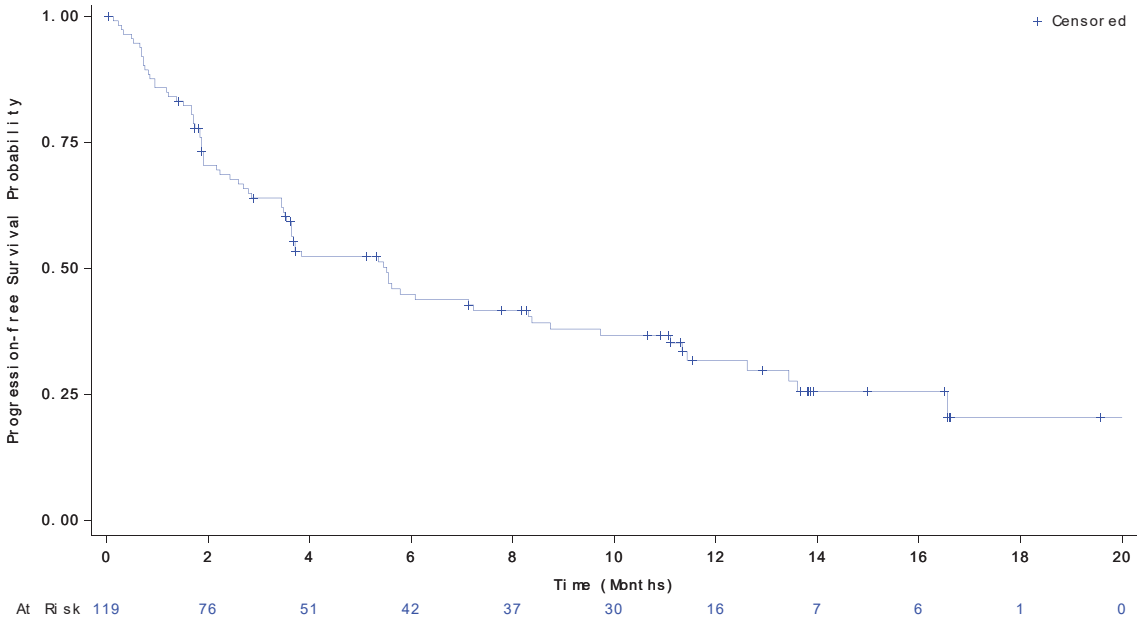
n (%), percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: Early death is defined as death occurring within 16 weeks of the first dose regardless of tumor assessment.
b: Median PFS is from Kaplan-Meier analysis. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method.
c: PFS rate at fixed timepoints is derived from the Kaplan Meier estimate and the corresponding CI is derived based on Greenwood formula for variance derivation and on log-log transformation applied on the survival function.
d: Median study follow-up time is based on reverse Kaplan-Meier Estimate.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.8.1.1

表 2.7.3.3-8　無増悪生存期間: J101 試験（有効性解析対象集団）

	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 55	Total N = 57
Subjects with Events (n, %)	1 (50.0)	29 (52.7)	30 (52.6)
Earliest Contributing Event:			
Progressive Disease	1 (50.0)	26 (47.3)	27 (47.4)
Death	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (5.3)
Subjects without Events (Censored) (n, %)	1 (50.0)	26 (47.3)	27 (47.4)
New lymphoma therapy	1 (50.0)	2 (3.6)	3 (5.3)
Subsequent HCT or DLI	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)
Discontinued from study	0 (0.0)	9 (16.4)	9 (15.8)
Follow-up ongoing without events	0 (0.0)	7 (12.7)	7 (12.3)
No baseline measurable disease	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.5)
No post-baseline tumor assessment	0 (0.0)	5 (9.1)	5 (8.8)
Progression-free survival (Months)[a]			
Median	-	7.688	7.688
95% CI	(7.392, -)	(3.187, 19.811)	(3.647, 19.811)
Minimum, Maximum	7.39, 14.75+	0.03+, 34.43+	0.03+, 34.43+
Median follow-up time (Months)[b]	14.752	18.201	18.201
95% CI for Median[b]	(-, -)	(3.745, 22.965)	(5.257, 22.965)

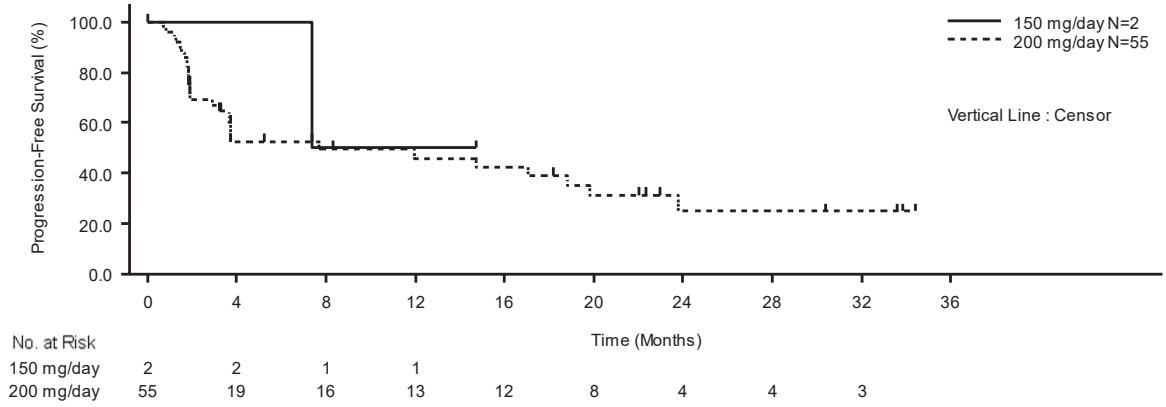
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
DLI: donar lymphocyte infusion
a: The Kaplan-Meier estimates of median and the corresponding 95% CI based on a generalization of Brookmeyer and Crowley method using log-log transformation for survival function are provided. Minimum and maximum include "+" after value indicates censoring.
b: Median is from reverse Kaplan-Meier Estimate. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.3-2

図 2.7.3.3-3　無増悪生存期間（Kaplan-Meier 曲線）: U202 試験（有効性解析対象集団）



Vertical Line: Censor
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.2.1.1

図 2.7.3.3-4　無増悪生存期間（Kaplan-Meier 曲線）: J101 試験（有効性解析対象集団）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.2.1-2.1

2)　全生存期間

U202 試験及び J101 試験の OS を表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-10 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-6 に示す。

U202 試験の OS の中央値（95% CI）は、17.0（13.5～推定不能）ヵ月であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 12.3（11.8～13.8）ヵ月であった。J101 試験の OS の中央値は、150 mg 投与及び 200 mg 投与とも、推定不能であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 10.8（5.0～21.4）ヵ月（150 mg 投与で 11.9［8.5～15.2］ヵ月、200 mg 投与で 10.8［4.8～21.5］ヵ月）であった。

表 2.7.3.3-9　全生存期間: U202 試験（有効性解析対象集団）

	N = 119
Subject (%) with Events (Deaths)	46 (38.7)
Subject (%) without Events (Censored)	73 (61.3)
Alive	63 (52.9)
Lost to Follow-up	3 (2.5)
Withdrawal by Subject	6 (5.0)
Other	1 (0.8)
Median OS (Months)[a] (95% CI)	17.0 (13.5, NE)
OS Rate at 6 Months[b] (95% CI)	71.8 (62.6, 79.2)
OS Rate at 12 Months[b] (95% CI)	61.2 (51.4, 69.7)
OS Rate at 18 Months[b] (95% CI)	49.9 (33.4, 64.4)
OS Rate at 24 Months[b] (95% CI)	NE (NE, NE)
Median Overall Survival Follow-up Time (months)[c]	12.3 (11.8, 13.8)

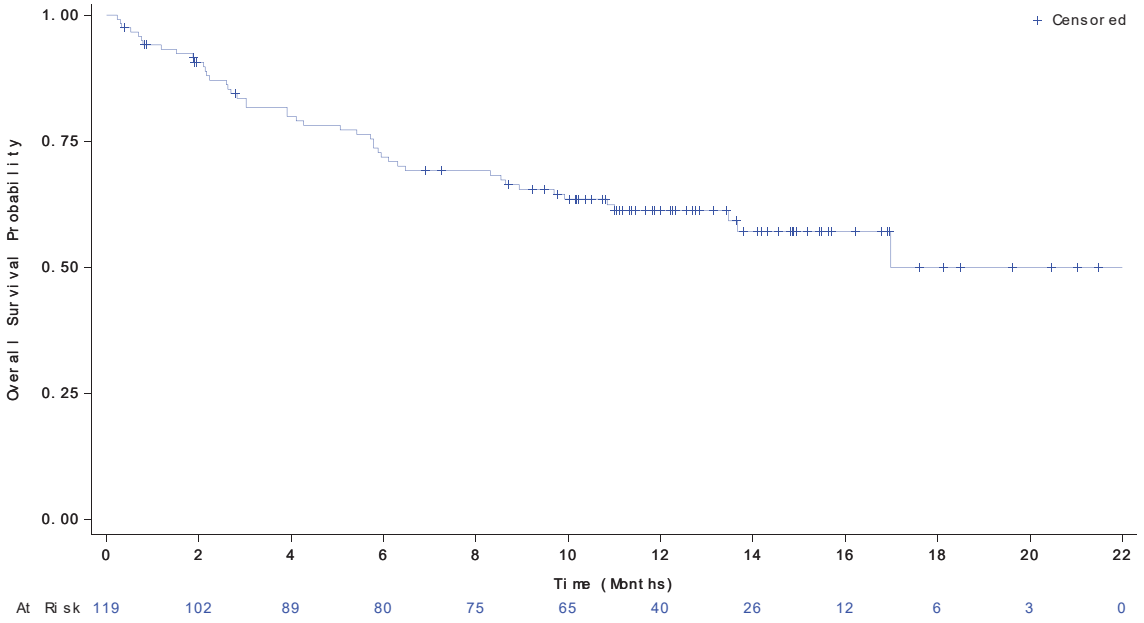
n (%), percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Notes: OS is defined as the time from the date of first dose to death from any cause.
a: Median OS is from Kaplan-Meier analysis. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method.
b: OS rate at fixed timepoints is derived from the Kaplan Meier estimate and the corresponding CI is derived based on Greenwood formula for variance derivation and on log-log transformation applied on the survival function.
c: Median study follow-up time is based on reverse Kaplan-Meier Estimate.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.4.1、Table 14.2.8.1.1

表 2.7.3.3-10　全生存期間: J101 試験（有効性解析対象集団）

	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 55	Total N = 57
Subjects with Events (n, %)	0 (0.0)	14 (25.5)	14 (24.6)
Subjects without Events (Censored) (n, %)	2 (100.0)	41 (74.5)	43 (75.4)
Discontinued from study	2 (100.0)	34 (61.8)	36 (63.2)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Follow-up ongoing without events	0 (0.0)	7 (12.7)	7 (12.3)
Overall Survival (Months)[a]			
Median	-	-	-
95% CI	(-, -)	(14.82, -)	(18.83, -)
Minimum, Maximum	8.5+, 15.2+	0.7+, 38.1+	0.7+, 38.1+
Median follow-up time (Months)[b]	11.86	10.81	10.81
95% CI for Median[b]	(8.48, 15.24)	(4.76, 21.45)	(5.03, 21.36)

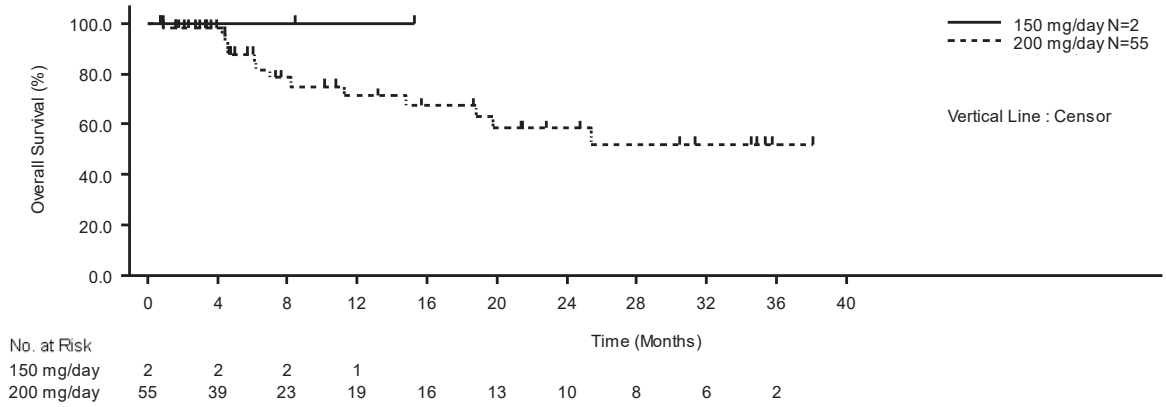
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: The Kaplan-Meier estimates of median and the corresponding 95% CI based on a generalization of Brookmeyer and Crowley method using log-log transformation for survival function are provided. Minimum and maximum include "+" after value indicates censoring.
b: Median is from reverse Kaplan-Meier Estimate. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.4.2

図 2.7.3.3-5　全生存期間（Kaplan-Meier 曲線）: U202 試験（有効性解析対象集団）



Vertical Line: Censor
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.3.1

図 2.7.3.3-6　全生存期間（Kaplan-Meier 曲線）: J101 試験（有効性解析対象集団）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.2.3-2.1

3)　PET-CT 検査に基づく奏効率

U202 試験の独立中央判定による 2014 年 Lugano 分類による PET-CT 検査に基づく奏効率を表 2.7.3.3-11 に示す。

U202 試験では、独立中央判定による PET-CT 検査に基づく奏効率（95% CI）は 52.1（42.8～61.3）%であった。最良効果の内訳は、CMR が 32 名（26.9%）、PMR が 30 名（25.2%）、NMR が 10 名（8.4%）、PMD が 28 名（23.5%）などであった。

表 2.7.3.3-11　PET-CT 検査に基づく奏効率（独立中央判定）: U202 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	N = 119	95% CI[a]
Best Overall Response (n, %)		
CMR	32 (26.9)	—
PMR	30 (25.2)	—
NMR	10 (8.4)	—
No Evidence of Disease	1 (0.8)	—
PMD	28 (23.5)	—
Not Available	18 (15.1)	—
ORR (CMR + PMR) (n, %)	62 (52.1)	(42.8, 61.3)
CMR Rate (n, %)	32 (26.9)	(19.2, 35.8)
PMR Rate (n, %)	30 (25.2)	(17.7, 34.0)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Not Available: Subjects had no imaging scans after the first dose.
a: Clopper-Pearson exact 2-sided 95% confidence limits are calculated for the proportion.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.2.1

4)　病勢コントロール率

J101 試験の病勢コントロール率を表 2.7.3.3-12 に示す。

SD 以上の効果を示した被験者は 55 名中 34 名（150 mg 投与 2 名中 2 名、200 mg 投与 53 名中 32 名）であり、病勢コントロール率（95% CI）は 61.8（47.7～74.6）%（150 mg 投与 100.0［15.8～100.0］%、200 mg 投与 60.4［46.0～73.5］%）であった。

表 2.7.3.3-12　病勢コントロール率: J101 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 53	Total N = 55
DCR (CR + PR + SD) (n, %)[a]	2 (100.0)	32 (60.4)	34 (61.8)
95% CI[b]	(15.8, 100.0)	(46.0, 73.5)	(47.7, 74.6)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: DCR: disease control rate. DCR is calculated as the proportion of subjects demonstrating CR, PR, or SD.
b: 95% CI based on Clopper-Pearson method
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

5)　奏効までの期間

U202 試験及び J101 試験の奏効までの期間（U202 試験では評価項目として設定しておらず、参考値）を表 2.7.3.3-13 及び表 2.7.3.3-14 に、最良効果と治療期間の Swimmer Plot を図 2.7.3.7-1 及び図 2.7.3.7-2 に示す。

U202 試験では、PR 以上の効果を示した被験者は 119 名中 52 名であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.1（5～37）週であった。J101 試験では、PR 以上の効果を示した被験者は 55 名中 30 名（150 mg 投与 2 名中 2 名、200 mg 投与 53 名中 28 名）であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 1.8（1.0～5.6）ヵ月（150 mg 投与 3.7［1.9～5.6］ヵ月、200 mg 投与 1.8［1.0～3.7］ヵ月）であった。

表 2.7.3.3-13　奏効までの期間: U202 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	N = 119
Time to Response (Weeks)[a]	
n	52
Mean	9.7
Standard Deviation	4.93
Minimum	5
Median	8.1
Maximum	37

a: subjects with PR or better response.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.2.1.1

表 2.7.3.3-14　奏効までの期間: J101 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 53	Total N = 55
Time to Response (Months)[a]			
n	2	28	30
Mean	3.713	2.060	2.171
Standard Deviation	2.6019	0.7146	0.9405
Minimum	1.87	0.95	0.95
Median	3.713	1.840	1.840
Maximum	5.55	3.75	5.55

a: subjects with PR or better response.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

3.3　部分集団における結果の比較

奏効率に対して、U202 試験では、年齢、性別、人種、病型分類、及び前治療歴別のサブグループ解析を実施した（表 2.7.3.3-15）。J101 試験では、病型分類及び前治療歴別のサブグループ解析を実施した（表 2.7.3.3-16）。また、U202 試験及び J101 試験では、奏効率及び奏効期間に対して日本人集団での解析を実施した（表 2.7.3.3-17～表 2.7.3.3-20）。

3.3.1　奏効率

U202 試験及び J101 試験の 200 mg 投与ともに、病型分類でのサブグループ解析にて、AITL で全体と比較して奏効率が高い傾向が認められた。その他のサブグループでは、いずれのサブグループでも全体と大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-15　奏効率（独立中央判定）（サブグループ解析）: U202 試験
（有効性解析対象集団）

Subgroup Categories	N	ORR (CR + PR) (n, %)	95% CI[a]
全体	119	52 (43.7)	(34.6, 53.1)
Age			
< 65	48	17 (35.4)	(22.2, 50.5)
≥ 65	71	35 (49.3)	(37.2, 61.4)
Sex			
Male	85	34 (40.0)	(29.5, 51.2)
Female	34	18 (52.9)	(35.1, 70.2)
Race			
Asian	30	14 (46.7)	(28.3, 65.7)
Black or African American	5	0	—
White	74	33 (44.6)	(33.0, 56.6)
Other	10	5 (50.0)	(18.7, 81.3)
PTCL subtype			
AITL	42	23 (54.8)	(38.7, 70.2)
ALCL, ALK negative/ALK positive	9	3 (33.3)	(7.5, 70.1)
PTCL, NOS	41	13 (31.7)	(18.1, 48.1)
Nodal PTCL with TFH phenotype	8	4 (50.0)	(15.7, 84.3)
Other	19	9 (47.4)	(24.4, 71.1)
Number of prior regimens			
1	36	19 (52.8)	(35.5, 69.6)
2	30	14 (46.7)	(28.3, 65.7)
≥ 3	53	19 (35.8)	(23.1, 50.2)

Percentage is calculated using the number of subjects in each subgroup (N) as the denominator.
a: Clopper-Pearson exact 2-sided 95% confidence limits are calculated for the proportion.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.5.1.1、Table 14.2.5.4.1、Table 14.2.5.7.1、Table 14.2.5.10.1、Table 14.2.5.13.1

表 2.7.3.3-16　奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）（サブグループ解析）：J101 試験（有効性解析対象集団）

Subgroup Categories	150 mg/day N	150 mg/day ORR (CR + PR) (n, %)[a] 95% CI[b]	200 mg/day N	200 mg/day ORR (CR + PR) (n, %)[a] 95% CI[b]	Total N	Total ORR (CR + PR) (n, %)[a] 95% CI[b]
全体	2	2 (100.0) (15.8, 100.0)	53	28 (52.8) (38.6, 66.7)	55	30 (54.5) (40.6, 68.0)
PTCL Subtype						
ALCL	0	—	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)
AITL	1	1 (100.0) (2.5, 100.0)	21	13 (61.9) (38.4, 81.9)	22	14 (63.6) (40.7, 82.8)
PTCL, NOS	1	1 (100.0) (2.5, 100.0)	25	12 (48.0) (27.8, 68.7)	26	13 (50.0) (29.9, 70.1)
Other T-cell lymphoma	0	—	5	2 (40.0) (5.3, 85.3)	5	2 (40.0) (5.3, 85.3)
Prior HCT						
allo-HCT	0	—	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)
auto-HCT	0	—	14	7 (50.0) (23.0, 77.0)	14	7 (50.0) (23.0, 77.0)
Not performed	2	2 (100.0) (15.8, 100.0)	37	20 (54.1) (36.9, 70.5)	39	22 (56.4) (39.6, 72.2)
Number of Prior PTCL Regimens						
1	2	2 (100.0) (15.8, 100.0)	17	10 (58.8) (32.9, 81.6)	19	12 (63.2) (38.4, 83.7)
2	0	—	10	6 (60.0) (26.2, 87.8)	10	6 (60.0) (26.2, 87.8)
≥ 3	0	—	26	12 (46.2) (26.6, 66.6)	26	12 (46.2) (26.6, 66.6)

Percentage is calculated using the number of subjects in each subgroup (N) as the denominator.
a: ORR: overall response rate. Responders for overall response is defined as subjects whose best response is assessed as CR or PR.
b: 95% CI based on Clopper-Pearson method.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2、5.3.5.3-1 Table 14.2.1-8、Table 14.2.1-9、Table 14.2.1-11

3.3.2　日本人集団での成績

U202 試験では、日本人での奏効率（95% CI）は、53.3（26.6～78.7）%であり、奏効期間の中央値（95% CI）は、7.9（3.6～推定不能）ヵ月であった。J101 試験では、日本人での奏効率（95% CI）は、66.7（41.0～86.7）%（150 mg 投与 100.0［15.8～100.0］%、200 mg 投与 62.5［35.4～84.8］%）であり、奏効期間の中央値（95% CI）は、12.9（1.9～推定不能）週（150 mg 投与で推定不能、200 mg 投与 12.9［1.3～測定不能］週）であった。

日本人と全体で本薬 200 mg 投与の有効性が一貫して確認された。

表 2.7.3.3-17　奏効率（日本人集団のサブグループ解析）: U202 試験
（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	日本人	全体
	200 mg/day N = 15	200 mg/day N = 119
Best Overall Response (n, %)		
CR	3 (20.0)	17 (14.3)
PR	5 (33.3)	35 (29.4)
SD	1 (6.7)	21 (17.6)
No Evidence of Disease	0	1 (0.8)
PD	5 (33.3)	27 (22.7)
Not Available	1 (6.7)	18 (15.1)
ORR (CR + PR) (n, %)	8 (53.3)	52 (43.7)
95% CI[a]	(26.6, 78.7)	(34.6, 53.1)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Not Available: Subjects had no imaging scans after the first dose.
a: Clopper-Pearson exact 2-sided 95% confidence limits are calculated for the proportion.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.1.1J

表 2.7.3.3-18　奏効期間（日本人集団のサブグループ解析）: U202 試験
（有効性解析対象集団）

	日本人	全体
	200 mg/day N = 15	200 mg/day N = 119
Duration of Response of CR or PR (Months)		
Median (95% CI)[a]	7.9 (3.6, NE)	11.9 (7.8, NE)
Minum, Maximum	0.0+, 14.8	0.0+, 14.9+

a: Median was from Kaplan-Meier Estimate. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.1.1J

表 2.7.3.3-19　奏効率（日本人集団のサブグループ解析）: J101 試験
（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	日本人			全体
	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 16	Total N = 18	200 mg/day N = 53
Best Overall Response (n, %)				
CR	1 (50.0)	4 (25.0)	5 (27.8)	16 (30.2)
PR	1 (50.0)	6 (37.5)	7 (38.9)	12 (22.6)
SD	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (11.1)	4 (7.5)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (28.3)
NE	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (1.9)
ND	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (16.7)	5 (9.4)
ORR (CR + PR) (n, %)	2 (100.0)	10 (62.5)	12 (66.7)	28 (52.8)
95% CI[a]	(15.8, 100.0)	(35.4, 84.8)	(41.0, 86.7)	(38.6, 66.7)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: 95% CI based on Clopper-Pearson method.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2、5.3.5.3-1 Table 14.2.1-10

表 2.7.3.3-20　奏効期間（日本人集団のサブグループ解析）: J101 試験
（有効性解析対象集団）

	日本人			全体
	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 16	Total N = 18	200 mg/day N = 53
Duration of Response (Weeks)				
Subjects with Response (CR + PR)[a]	n = 2	n = 10	n = 12	n = 28
No. (%) of Subjects with PD	1 (50.0)	5 (50.0)	6 (50.0)	9 (32.1)
No. (%) of Subjects Censored	1 (50.0)	5 (50.0)	6 (50.0)	19 (67.9)
Median	-	12.879	12.879	21.947
95% CI	(1.873, -)	(1.347, -)	(1.873, -)	(10.218, -)
Minimum, Maximum	1.87, 12.91+	1.35, 29.93+	1.35, 29.93+	0.03+, 32.69+

Percentage is calculated using the number of subjects with response as the denominator.
a: The Kaplan-Meier estimates of median and the corresponding 95% CI based on a generalization of Brookmeyer and Crowley method using log-log transformation for survival function are provided. Minimum and maximum include "+" after value indicates censoring.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2、5.3.5.3-1 Table 14.2.1-10

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本薬の用法・用量は、200 mg を 1 日 1 回経口投与とした。

J101 試験で NHL 患者での用量漸増パートにて、200 mg 1 日 1 回投与で 9 名中 1 名、300 mg 1 日 1 回投与で 2 名中 2 名に DLT が認められた。用量漸増パートの結果を受け、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 NHL 患者の本薬単剤治療での推奨用量として 200 mg を選択した。J101 の 1 回目のデータカットオフ日（2019 年 12 月 25 日）の時点で、用量漸増パート及び用量拡大パートの PTCL 被験者全体で、200 mg 1 日 1 回投与で十分な奏効が認められた（奏効率 57.9%、奏効期間の中央値 44.43 週間）。また、血小板減少症などの血液毒性を含め、200 mg 1 日 1 回投与時に認められた有害事象は概ね管理可能であった。これらの結果、及び PDy バイオマーカー（ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化）阻害のシミュレーションや安全性の曝露-反応解析結果も踏まえ、次相以降の推奨用量として、高い有効性が期待でき、かつ忍容性も良好な 200 mg を選択した。

U202 試験では、再発又は難治性 PTCL 患者に対し、200 mg 1 日 1 回、28 日間投与を 1 サイクルとするレジメンにて、有効性が確認され、安全性も許容範囲内であった。J101 試験及び U202 試験での有効性及び安全性の臨床成績、母集団薬物動態解析、及び曝露-反応解析からも、再発又は難治性の PTCL 患者での用法・用量として 200 mg の 1 日 1 回経口投与を推奨できることが裏付けられた。したがって、本薬の用法・用量は 200 mg を 1 日 1 回経口投与とした。

5.　効果の持続、耐薬性

奏効期間、PFS、及び OS の中央値は、U202 試験で 11.9 ヵ月、5.5 ヵ月、及び 17.0 ヵ月、J101 試験では 150 mg 投与ですべて推定不能、200 mg 投与で 21.9 ヵ月、7.7 ヵ月、推定不能

であった。これらの結果から、奏効被験者での長期の有効性が確認された。

本薬の耐薬性を評価する試験は実施していない。

6. 参考文献

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
4. BELEODAQ® (belinostat) [package insert]. East Windsor, NJ: Acrotech Biopharma LLC; 2022.
5. ISTODAX® (romidepsin) [package insert]. Summit, NJ: Celgene Corporation; 2021.
6. FOLOTYN® (pralatrexate) [package insert]. East Windsor, NJ: Acrotech Biopharma, LLC; 2020.

7. 付録

7.1 U202 試験の治療効果判定基準

7.1.1 標的病変

7.1.1.1 標的病変の定義

コホート 1（PTCL）の節性及び節外性の標的病変の選択（合計で最大 6 病変）

コホート 1（PTCL）の標的病変の定義を表 2.7.3.7-1 に示す。

身体各所に分散するように 2 つの径（LDi 及び SDi）が測定可能な標的節性病変を大きなものから最大 6 つ選択するものとし、縦隔及び後腹膜を含める（病変がある場合）。節外性病変（例: 肝臓の小結節）を 6 つの代表的な測定病変に含めてもよい。

その他の病変（標的病変として選択しなかった節性病変及び節外性病変を含む）はすべて非標的病変として観察する（例: 消化管、骨、脾臓、肝臓、腎臓、胸水／心嚢液、及び腹水）。脾腫大、肝腫大、及び骨髄病変は標的病変とみなさない。放射線照射歴のある領域の腫瘍病変は、放射線療法後に明らかな増悪が認められた場合を除き、標的病変とみなさない。

表 2.7.3.7-1　標的病変の定義（コホート 1: PTCL）

病変	CT（又は MRI）断面画像に基づく標的病変の定義
節性病変	以下の条件をすべて満たすもの: • 腫大リンパ節（節性病変） • 直交する 2 方向のサイズが測定可能である • LDi >1.5 cm（15 mm）
節外性病変	以下の条件をすべて満たすもの: • 節外臓器の結節性病変 • 直交する 2 方向のサイズが測定可能である • LDi >1.0 cm（10 mm）

7.1.1.2 標的病変が分裂又は融合した場合

7.1.1.2.1 病状が進行している状況で節性病変又は節外性病変が分裂した場合

融合した一つの節性腫瘤が複数の病変に分裂した場合は、個々の病変の PPD を合計したものを分裂病変の PPD とし、この PPD をその他の病変の PPD の和に加えて効果を判定する。これらの分離した病変のいずれか、又はすべてにさらなる増殖が認められた場合は、各病変の最低値を用いて増悪を判断する（個々の病変をベースラインで標的病変として選択したと考えて扱う）。

7.1.1.2.2 病状が進行している状況で節性病変又は節外性病変が融合した場合

複数の標的リンパ節が融合した場合は、融合した現在の腫瘤の PPD を融合前の個々の病変の PPD の和と比較するものとし、融合腫瘤の PPD 増大が個別リンパ節の和と比較して 50%を超えた場合に進行とする。増悪の判定に LDi 及び SDi は不要となる。

7.1.2　2014 年 Lugano 分類

7.1.2.1　標的病変及び非標的病変の選択

基準を表 2.7.3.1-6 に示す。

標的節性病変は、LDi が 1.5 cm（15 mm）を超えていなければならない。標的節外性病変（例: 肝臓の小結節）を 6 つの代表的な標的病変に含めてもよい。標的節外性病変は、LDi が 1.0 cm（10 mm）を超えていなければならない。その他の病変（節性病変及び節外性病変を含む）はすべて非標的病変として観察する（例: 消化管、骨、脾臓、肝臓、腎臓、胸水／心嚢液、及び腹水）。

7.1.2.2　5 段階評価尺度

最初の病変部位の最も集積の強い状態を以下で分類する。

1) 集積を認めない
2) 縦隔以下の集積
3) 縦隔を超えるが肝臓以下の集積
4) 肝臓よりやや高い集積
5) 肝臓より著明に高い集積又は新病変
6) X: リンパ腫とは関連がないと考えられる集積の出現

7.2　次相以降の推奨用量の決定方法（J101 試験）

次相以降の推奨用量は、mCRM で推奨される用量、全試験期間中の毒性プロファイルの臨床的評価、すべての用量での PK/PDy の情報などを総合的に評価して決定する。

mCRM では、以下のいずれかの条件で次相以降の推奨用量を選択する。

- 試験全体で 18 名以上の DLT 評価可能被験者が登録されており、かつ mCRM で次コホートの用量として選択された用量に 6 名以上の DLT 評価可能被験者がいる場合、その用量を次相以降の推奨用量とする。
- mCRM で次コホートの用量として選択された用量に 9 名以上の DLT 評価可能被験者が登録されており、かつ DLT 発現割合が 16%～33%の間にある事後確率が 50%以上である場合、その用量を次相以降の推奨用量とする。

なお、150 mg（被験者に投与された最小用量）が許容できない用量（DLT 発現割合が 33%超）である事後確率が 60%以上になった時点で試験中止を検討する。

7.3　用量制限毒性の定義（J101 試験の用量漸増パート）

DLT は治験薬との因果関係によらず、治験薬投与中に確認された原疾患又は原疾患の経過に起因しない以下の毒性とし、DLT 評価期間は各コホートの Cycle 1（28 日間）とする。Grade 判定は「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」に準じる。

1) 血液毒性

- 7 日以上持続する Grade 4 の好中球数減少、顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte colony stimulating factor: G-CSF）製剤を使用した支持療法を要する好中球数減少
- Grade 3 以上の発熱性好中球減少症
- Grade 4 の血小板数減少、輸血を必要とする Grade 3 以上の血小板数減少
- 輸血を必要とする Grade 3 以上の貧血
- 骨髄抑制に伴う、7 日を超えて継続する休薬

2) 肝機能異常

- Grade 4 の AST/ALT の増加

3) その他 Grade 3 以上の非血液学的毒性
4) 服薬日数が規定の 75%を下回る（8 日以上）休薬が必要な Grade 2 以上の毒性
5) 減量が必要な Grade 2 以上の毒性

ただし、以下の事象は DLT と評価しない。

1) 3 日以内に改善した Grade 3 の疲労
2) 適切な支持療法によって 48 時間以内に Grade 2 以下に改善した Grade 3 の悪心、嘔吐、食欲不振、又は下痢
3) 臨床症状を伴わず、持続的な治療を必要としない一過性の臨床検査値異常（Grade 3 以上のアルカリフォスファターゼ、尿酸、72 時間以内に回復した低ナトリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症）

表 2.7.3.7-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人集団）：
U202 試験及び J101 試験（有効性解析対象集団）（1/3）

Parameter Statistic/Category	U202 試験 200 mg/day N = 15	J101 試験 150 mg/day N = 2	 200 mg/day N = 16	 Total N = 18
Age at informed consent (years)				
n	15	2	16	18
Mean	71.33	66.0	69.3	68.9
Standard Deviation	6.554	12.73	9.22	9.25
Minimum	55.0	57	40	40
Median	71.00	66.0	70.0	70.0
Maximum	83.0	75	82	82
Age group (n, %)				
< 65 years	1 (6.7)	1 (50.0)	2 (12.5)	3 (16.7)
≥ 65 years	14 (93.3)	1 (50.0)	14 (87.5)	15 (83.3)
Sex (n, %)				
Male	10 (66.7)	1 (50.0)	9 (56.3)	10 (55.6)
Female	5 (33.3)	1 (50.0)	7 (43.8)	8 (44.4)
Weight (kg)				
n	15	2	16	18
Mean	61.974	63.25	58.96	59.44
Standard Deviation	10.4505	4.313	10.226	9.761
Minimum	42.30	60.2	40.8	40.8
Median	61.900	63.25	59.85	60.05
Maximum	83.60	66.3	77.5	77.5
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)				
n	15	—	—	—
Mean	23.692	—	—	—
Standard Deviation	3.3505	—	—	—
Minimum	16.00	—	—	—
Median	23.731	—	—	—
Maximum	28.40	—	—	—

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: 5.3.5.3-1 Table 1.3.2.1、Table 14.1.4.2-3

表 2.7.3.7-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人集団）：
U202 試験及び J101 試験（有効性解析対象集団）（2/3）

Parameter Statistic/Category	U202 試験	J101 試験		
	200 mg/day N = 119	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 16	Total N = 18
Body Mass Index (BMI) (n, %)				
< 25	—	2 (100.0)	12 (75.0)	14 (77.8)
≥ 25	—	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (22.2)
ECOG PS (n, %)				
0	3 (20.0)	1 (50.0)	8 (50.0)	9 (50.0)
1	11 (73.3)	1 (50.0)	8 (50.0)	9 (50.0)
2	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	0	—	—	—
PTCL subtype (n, %)[a]				
ALCL	—	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.6)
ALCL, ALK negative	1 (6.7)	—	—	—
ALCL, ALK positive	0	—	—	—
AITL	3 (20.0)	1 (50.0)	8 (50.0)	9 (50.0)
EATL	0	—	—	—
FTCL	0	—	—	—
HSTL	0	—	—	—
MEITL	0	—	—	—
Nodal PTCL with TFH phenotype	0	—	—	—
PTCL, NOS	10 (66.7)	1 (50.0)	5 (31.3)	6 (33.3)
Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	0	—	—	—
Primary cutaneous Gamma Delta T-cell lymphoma	0	—	—	—
Other T-cell lymphoma[b]	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (11.1)
Prior PTCL Treatment Regimens (n, %)				
Yes	15 (100.0)	2 (100.0)	16 (100.0)	18 (100.0)
No	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of prior PTCL therapies				
n	—	2	16	18
Mean	—	1.0	2.1	2.0
Standard Deviation	—	0.00	2.19	2.09
Minimum	—	1	1	1
Median	—	1.0	1.0	1.0
Maximum	—	1	8	8

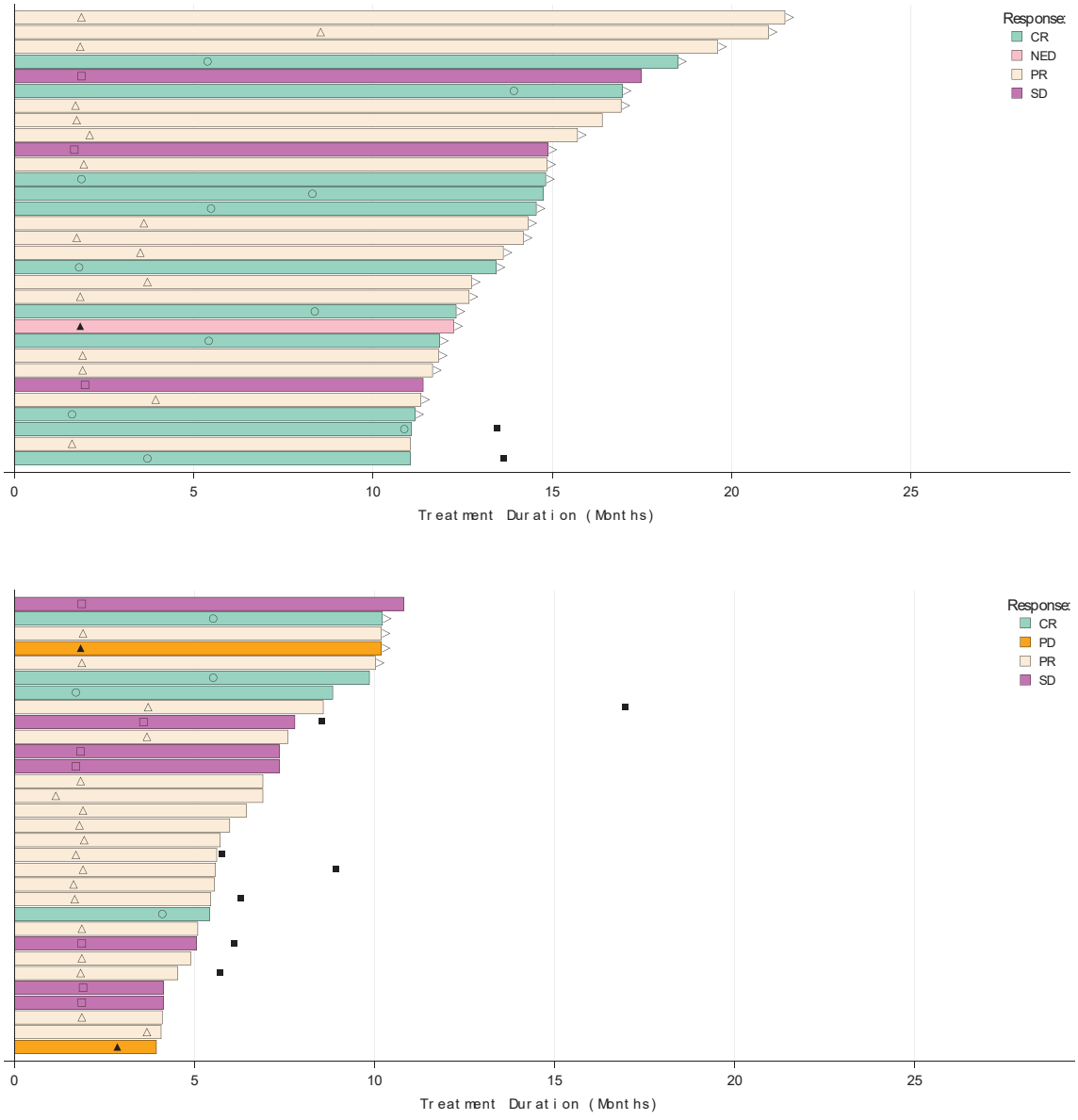
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
a: U202 試験では中央病理判定、J101 試験では治験責任医師又は治験分担医師による判定。
b: 適格であるが病型が未確定な被験者を含む。
Source: 5.3.5.3-1 Table 1.3.2.1、Table 14.1.4.2-3

表 2.7.3.7-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人集団）：
U202 試験及び J101 試験（有効性解析対象集団）（3/3）

	U202 試験	J101 試験		
Parameter Statistic/Category	200 mg/day N = 119	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 16	Total N = 18
Number of prior PTCL therapies group (n, %)				
0	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	—	2 (100.0)	11 (68.8)	13 (72.2)
2	—	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (11.1)
3	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 4	—	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (16.7)
Prior PTCL radiation therapy (n, %)				
Yes	0	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (22.2)
No	15 (100.0)	2 (100.0)	12 (75.0)	14 (77.8)
Prior HCT (n, %)				
Yes	0	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.6)
Autologous Stem Cell Transplantation	0	—	1 (100.0)	1 (100.0)
Allogeneic Stem Cell Transplantation	0	—	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0	—	—	—
No	15 (100.0)	2 (100.0)	15 (93.8)	17 (94.4)

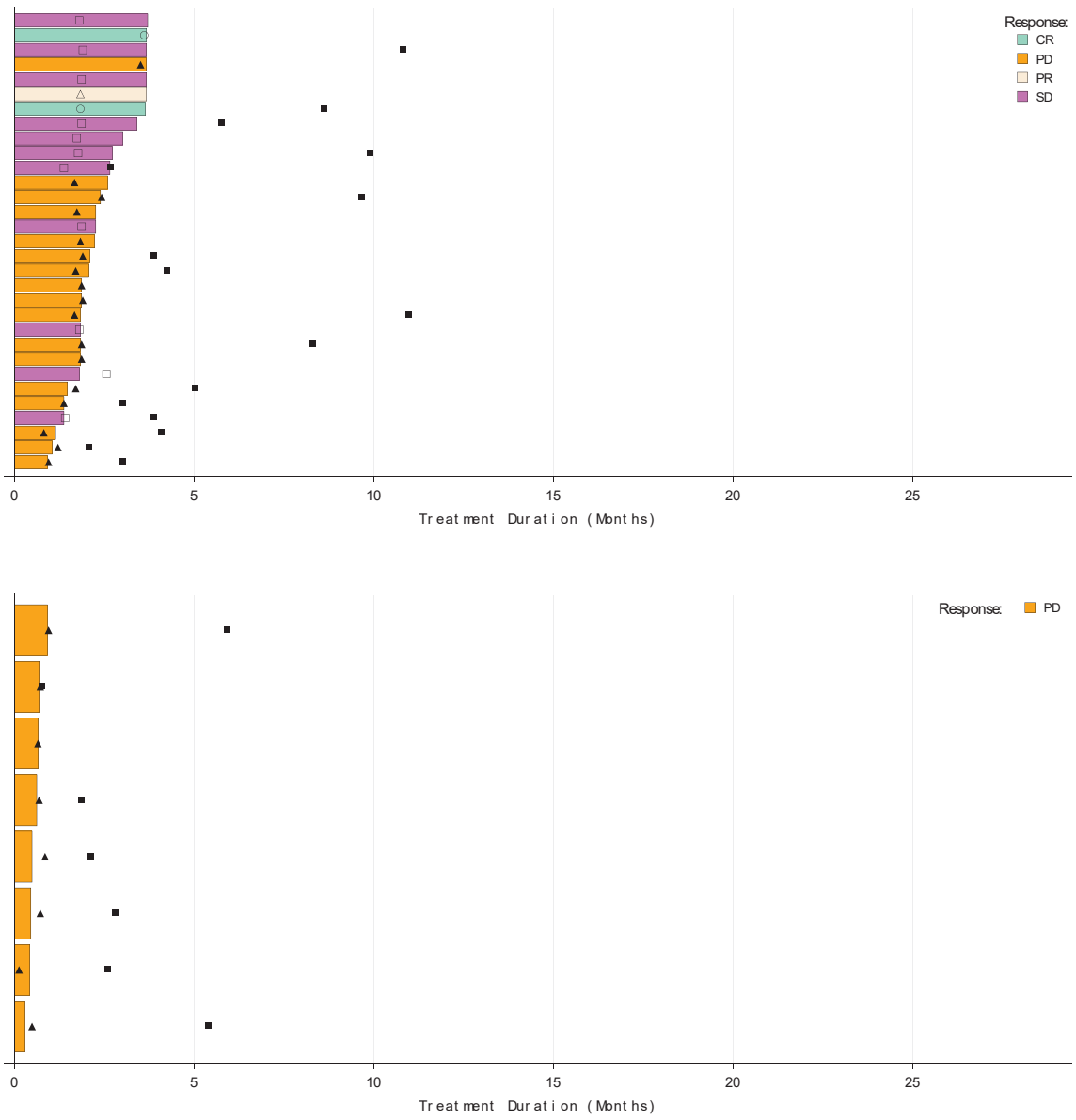
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.3-1 Table 1.3.2.1、Table 14.1.4.2-3

図 2.7.3.7-1　Swimmer Plot（独立中央判定）: U202 試験（有効性解析対象集団）（1/2）



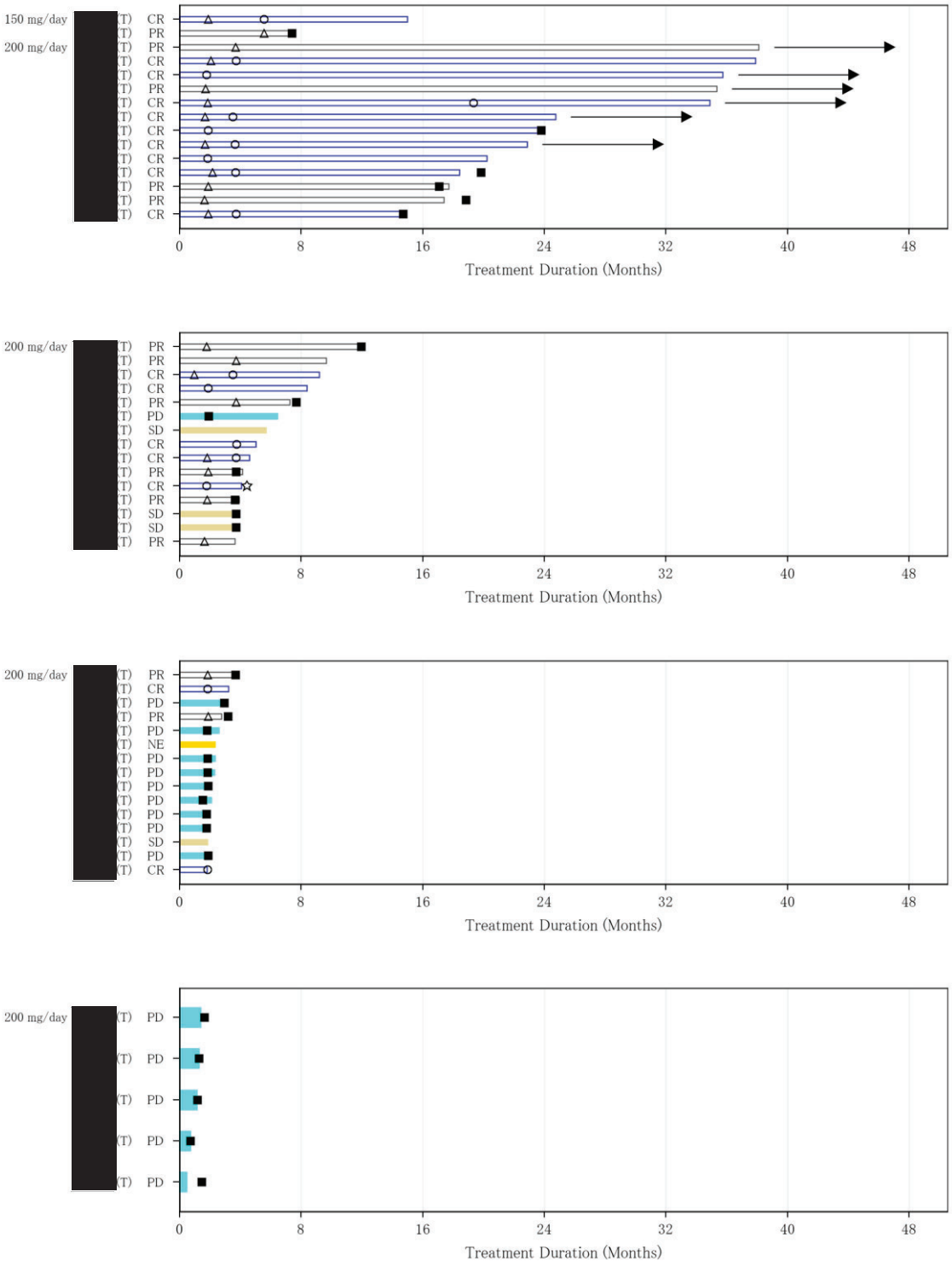
Best Overall Responses with CR/PR are shown.
Greaterthan: treatment continues. White circle: CR. White triangle: PR. White square: SD. Black triangle: PD. Black circle: No evidence of disease (NED). Black square: Death. Black asterisk: Unkown
Treatment duration (months) = (last dose date of study drug - first dose date of study drug+1) × 12 / 365.25.
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.4.3.1

図 2.7.3.7-1　Swimmer Plot（独立中央判定）: U202 試験（有効性解析対象集団）（2/2）



Best Overall Responses with CR/PR are shown.
Greaterthan: treatment continues. White circle: CR. White triangle: PR. White square: SD. Black triangle: PD. Black circle: No evidence of disease (NED). Black square: Death. Black asterisk: Unkown
Treatment duration (months) = (last dose date of study drug - first dose date of study drug+1) × 12 / 365.25.
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.4.3.1

図 2.7.3.7-2　Swimmer Plot: J101 試験（有効性解析対象集団）



Best overall response is shown.
Arrows indicate treatment continues, circles indicate first CR, triangle indicate first PR, black squares indicate PFS event (RD/PD/Death), star indicate time of a subsequent HCT/CAR-T/DLI.
Treatment duration (Months) = (last dose date of study drug - first dose date of study drug + 1) × 12 / 365.25.
Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.2.6-1.2