目次

1. 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 9
1.1.2 有害事象の定義及び収集方法 11
1.1.3 判定基準 11
1.1.4 検討を要する有害事象の評価 12
1.1.5 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目 13
1.1.6 統計解析 13
1.2 全般的な曝露状況 13
1.2.1 安全性解析対象集団 13
1.2.1.1 U202 試験 13
1.2.1.2 J101 試験 14
1.2.2 曝露状況 15
1.2.2.1 U202 試験 15
1.2.2.2 J101 試験 16
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
1.3.1 U202 試験 17
1.3.2 J101 試験 19
2. 有害事象 21
2.1 有害事象の解析 21
2.1.1 有害事象の要約 21
2.1.1.1 U202 試験 21
2.1.1.2 J101 試験 22
2.1.2 比較的よく見られる有害事象 23
2.1.2.1 有害事象 23
2.1.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 26
2.1.2.3 CTCAE Grade 3 以上の有害事象 29
2.1.3 死亡 32
2.1.3.1 U202 試験 32
2.1.3.2 J101 試験 32
2.1.4 その他の重篤な有害事象 33
2.1.4.1 U202 試験 33
2.1.4.2 J101 試験 34
2.1.5 その他の重要な有害事象 36
2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 36

2.1.5.2 治験薬の減量に至った有害事象 37
2.1.5.3 治験薬の休薬に至った有害事象 39
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 41
2.1.6.1 血液毒性 41
2.1.6.2 二次性悪性腫瘍 55
2.1.6.3 感染症 57
2.1.7 副作用の要約 59
2.2 個別有害事象の文章による説明 59
3. 臨床検査値の評価 59
3.1 血液学的検査 59
3.2 血液生化学検査 59
3.3 サイトメガロウイルス検査 62
4. バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目 62
4.1 バイタルサイン 62
4.2 心電図 62
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 63
5.1 内因性要因 63
5.1.1 年齢 63
5.1.2 性別 64
5.1.3 ベースラインの BMI 64
5.1.4 前治療数 65
5.1.5 造血細胞移植歴 66
5.1.6 肝機能 67
5.2 外因性要因 67
5.2.1 CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用 67
5.3 妊娠及び授乳時の使用 68
5.4 過量投与 68
5.5 薬物乱用 69
5.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 69
5.7 離脱症状及び反跳現象 69
6. 市販後データ 69
7. 付録 70

表一覧

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた試験の一覧 10

表 2.7.4.1-2　CTCAE における有害事象の重症度の定義 11
表 2.7.4.1-3　有害事象の因果関係判定基準: U202 試験 12
表 2.7.4.1-4　有害事象の転帰判定基準 12
表 2.7.4.1-5　グループ化した有害事象 13
表 2.7.4.1-6　被験者の内訳と安全性解析対象集団: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（登録被験者） 14
表 2.7.4.1-7　被験者の内訳と安全性解析対象集団: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（登録被験者） 15
表 2.7.4.1-8　曝露状況: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 16
表 2.7.4.1-9　曝露状況: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4.1-10　被験者背景: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 18
表 2.7.4.1-11　被験者背景: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4.2-1　有害事象の要約: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者 （安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4.2-2　有害事象の要約: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者 （安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4.2-3　発現割合が全体で 5%以上であった有害事象: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 24
表 2.7.4.2-4　発現割合が全体で 10%以上であった有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4.2-5　発現割合が全体で 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4.2-6　発現割合が全体で 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 28
表 2.7.4.2-7　発現割合が全体で 2%以上であった Grade 3 以上の有害事象: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4.2-8　発現割合が全体で 2%以上であった Grade 3 以上の有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4.2-9　死亡の要約: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4.2-10　死亡の要約: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（登録被験者） 33
表 2.7.4.2-11　全体で 2 名以上に認められた重篤な有害事象: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-12　全体で 2 名以上に認められた重篤な有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4.2-13　治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 36

表 2.7.4.2-14　治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....37
表 2.7.4.2-15　治験薬の減量に至った有害事象（すべて）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....38
表 2.7.4.2-16　治験薬の減量に至った有害事象（すべて）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....39
表 2.7.4.2-17　全体で 2 名以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....40
表 2.7.4.2-18　全体で 2 名以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....41
表 2.7.4.2-19　「血小板減少」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....43
表 2.7.4.2-20　「血小板減少」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....43
表 2.7.4.2-21　「血小板減少」の発現時期及び持続期間の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....44
表 2.7.4.2-22　血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）45
表 2.7.4.2-23　血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.45
表 2.7.4.2-24　治験薬投与開始後に血小板数が減少するまでの期間、及び改善するまで の期間: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.4.2-25　「貧血」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.4.2-26　「貧血」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.4.2-27　ヘモグロビン値のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....48
表 2.7.4.2-28　ヘモグロビン値のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....48
表 2.7.4.2-29　「白血球減少」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....49
表 2.7.4.2-30　「白血球減少」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....49

表 2.7.4.2-31　白血球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 50
表 2.7.4.2-32　白血球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） .50
表 2.7.4.2-33　「好中球減少」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4.2-34　「好中球減少」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 52
表 2.7.4.2-35　好中球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 52
表 2.7.4.2-36　好中球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） .53
表 2.7.4.2-37　「リンパ球減少」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 53
表 2.7.4.2-38　「リンパ球減少」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 54
表 2.7.4.2-39　リンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の 最も高い CTCAE Grade）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 54
表 2.7.4.2-40　リンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の 最も高い CTCAE Grade）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 55
表 2.7.4.2-41　「二次性悪性腫瘍」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 57
表 2.7.4.2-42　「二次性悪性腫瘍」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 57
表 2.7.4.2-43　いずれかの試験で 2 名以上に発現した「感染症」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 58
表 2.7.4.2-44　「感染症」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 59
表 2.7.4.2-45　総括報告書中の叙述の記載箇所: U202 試験及び J101 試験 59
表 2.7.4.3-1　肝機能検査値異常の発現割合: U202 試験及び J101 試験　（安全性解析対象集団） 61
表 2.7.4.5-1　年齢別での有害事象の要約: U202 試験及び J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 64
表 2.7.4.5-2　男女別での有害事象の要約: U202 試験及び J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 64

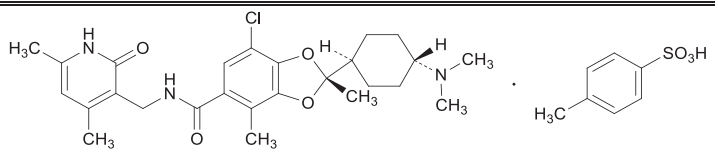
表 2.7.4.5-3　ベースラインの BMI 別での有害事象の要約: U202 試験及び J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....65
表 2.7.4.5-4　前治療数別での有害事象の要約: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....66
表 2.7.4.5-5　造血細胞移植歴別での有害事象の要約: U202 試験及び J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....66
表 2.7.4.5-6　併用薬の種類別での有害事象の要約: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）.....68

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
BMI	body mass index	体格指数＝体重（kg）／（身長［m］）^{2}
CD	cluster of differentiation	－
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
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
HCT	hematopoietic cell transplantation	造血細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ID	identification	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NA	not applicable	該当せず
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PS	performance status	－
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL, NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型
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
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TFH	T-follicular helper	濾胞性ヘルパーT 細胞
ULN	upper limit of normal	基準値上限

－：該当する表記なし

化合物一覧

化合物名	定義	構造式
バレメトスタットトシル酸塩（DS-3201b）	原薬	

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

本申請の安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）患者に対するバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）の安全性は、主に、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 II 相試験（DS3201-A-U202、以下 U202 試験）、及び再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma: NHL）患者を対象とした第 I 相試験（DS3201-A-J101、以下 J101 試験）の安全性データに基づき評価した。

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、国際多施設共同、非盲検、単群、2 コホート、第 II 相試験である。再発又は難治性 PTCL 患者及び成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL）患者を対象に、本薬 200 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与した。

J101 試験は、日本及び米国で実施した、用量漸増、用量拡大、及び薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）の 3 つのパートからなる多施設共同、非盲検試験である。用量漸増パートでは、再発又は難治性の NHL 患者（PTCL 患者を含む）を対象に複数用量を用いて次相以降の推奨用量を検討することとし、本薬 150 mg、200 mg、250 mg、又は 300 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与した。用量拡大パートでは、PTCL コホート及び ATLL コホートを設定し、いずれのコホートでも本薬 200 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与した。

なお、U202 試験及び J101 試験では、強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤又は P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）阻害剤などの併用薬を使用している被験者の投与量は、表 2.7.4.7-1 に従い減量した。また、各被験者の忍容性に応じて、治験薬の減量又は休薬を許容した。各試験での治験薬の用量調節基準は 7.1 項に示した。

U202 試験及び J101 試験はいずれも継続中の試験であるが、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いて評価した。U202 試験及び J101 試験は、データを併合することなく個々の試験ごとに評価した。なお、本モジュールでは本薬の推奨用量である 200 mg を 1 日 1 回投与された PTCL 患者の結果を主に評価することとし、U202 試験では PTCL コホートに登録された被験者全員を、J101 試験では用量漸増パート及び用量拡大パートに登録された PTCL 患者のうち、本薬 200 mg を投与された被験者を対象に本薬の安全性を評価した（以下、「PTCL 200 mg 投与被験者」と表記）。また、日本の実施医療機関で登録された被験者を日本人として評価した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験の一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号 （試験略名）	相 実施地域	試験タイトル	試験デザイン	対象被験者	用法・用量	安全性解析対象被験者数 [a]	資料区分
DS3201-A-U202 5.3.5.2-1 （U202）	第 II 相 日本、北米、欧州、アジア、及びオセアニア	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)	国際多施設共同、非盲検、単群、2 コホート試験	再発又は難治性の PTCL 患者及び ATLL 患者	28 日間を 1 cycle として 1 日 1 回 200 mg を経口投与。	コホート 1（PTCL）: 133 名 コホート 2（ATLL）: 22 名 PTCL 200 mg 投与被験者: 133 名	評価
DS3201-A-J101 5.3.3.2-1 （J101）	第 I 相 日本及び米国	A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas	多施設共同、非盲検試験	用量漸増パート: 再発又は難治性の NHL 患者 用量拡大パート: ATLL コホート: 再発又は難治性の ATLL 患者 PTCL コホート: 再発又は難治性の PTCL 患者 DDI コホート: 再発又は難治性の NHL 患者	用量漸増パート: 28 日間を 1 cycle として 1 日 1 回経口投与。150 mg から投与を開始し投与量を漸増。 用量拡大パート: 用量漸増パートで決定した次相以降の推奨用量（200 mg）にて 28 日間を 1 cycle として 1 日 1 回経口投与。 DDI コホート: Day −4 及び Day 15 にミダゾラム及びジゴキシンを単回投与し、Cycle 1 を通して本薬を 1 日 1 回経口投与する。 Cycle 1 Day 28 を完了した場合のみ、Cycle 2 Day 1 からそれ以降の cycle で本薬の単剤投与を継続することができる。	計 114 名（用量漸増パート+用量拡大パート: 90 名［ATLL: 14 名、PTCL: 57 名、B 細胞リンパ腫: 19 名］、DDI コホート: 24 名） PTCL 200 mg 投与被験者: 55 名	評価

a: データカットオフ日時点で安全性解析対象集団に含まれた被験者数

1.1.2　有害事象の定義及び収集方法

いずれの試験でも、有害事象は、治験薬投与開始以降に発現又は悪化した、あらゆる好ましくない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾病と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。治験薬投与開始前から発現していた症状や疾病は、有害事象としなかった。ただし、治験薬投与開始後に重症度が悪化した場合は有害事象として取り扱った。有害事象は、治験薬投与開始時から、投与期間及び後観察期間を通して収集した。

U202 試験の安全性後観察期間は、治験薬の最終投与後 30（+7）日間としたが、造血細胞移植（hematopoietic cell transplantation: HCT）を受ける被験者は、治験薬の最終投与から 60 日後までに後観察検査を実施することを可能とした。J101 試験の後観察期間は、治験薬の最終投与後 30（±5）日間としたが、当該期間以前に原疾患に対する後治療を開始する場合は開始前に後観察検査を実施し、既に開始した場合は後治療の開始直後に後観察検査を実施することとした。後観察期間後は、いずれの試験でも、治験薬と関連ありと治験責任医師又は治験分担医師が判断した重篤な有害事象並びに重篤性及び因果関係を問わずすべての二次性悪性腫瘍のみ収集した。

U202 試験及び J101 試験の有害事象の読み替えには、それぞれ医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH）国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）日本語版（MedDRA/J）Ver.26.0 及び Ver.25.1 を用いた。

1.1.3　判定基準

有害事象の重症度は、U202 試験及び J101 試験でそれぞれ、米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Ver.5.0 及び Ver.4.0 に従って治験責任医師又は治験分担医師が判定した。なお、CTCAE Ver.5.0 では、表 2.7.4.1-2 の一般原則に従い、各有害事象について重症度ごと（Grade 1～5）の臨床的定義を記載している。

表 2.7.4.1-2　CTCAE における有害事象の重症度の定義

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

U202 試験では、有害事象と治験薬との因果関係は、表 2.7.4.1-3 に示す基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した（J101 試験の基準は 5.3.3.2-1 参照）。

表 2.7.4.1-3　有害事象の因果関係判定基準: U202 試験

因果関係区分	判定基準
関連あり	• 治験薬投与と合理的な時間的相関があり、被験者の臨床状態又は治験薬以外の要因（例: 原疾患、合併症、併用薬）からは合理的に説明ができない。 • 治験薬投与と合理的な時間的相関があり、治験薬もしくは類似化合物で知られている反応、又は薬理作用として予測される。
関連なし	• 治験薬投与と合理的な時間的相関がない、又は被験者の臨床状態もしくは治験薬以外の要因（例: 原疾患、合併症、併用薬）から合理的に説明ができる。

U202 試験では、有害事象の転帰は、表 2.7.4.1-4 に示す基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した（J101 試験の基準は 5.3.3.2-1 参照）。

表 2.7.4.1-4　有害事象の転帰判定基準

転帰区分	判定基準
回復	後遺症はなく、完全に回復した。
軽快	有害事象は改善しているが、回復はしていない。
未回復	有害事象は持続しており、改善はみられない。
回復したが後遺症あり	完全に回復したが、後遺症がみられる。
死亡	死亡が有害事象の直接の転帰であるときに使用する。
不明	–

1.1.4　検討を要する有害事象の評価

本薬の非臨床試験及び臨床試験データ、疫学情報、並びに類薬の文献情報に基づき、血液毒性（血小板減少、貧血、白血球減少、好中球減少、及びリンパ球減少）を表 2.7.4.1-5 に示す MedDRA（MedDRA/J）Ver.26.0 の基本語を用いてグループ化し、2.1.2 項～2.1.5 項の各有害事象を評価した。

また、血液毒性（血小板減少、貧血、白血球減少、好中球減少、及びリンパ球減少）の他に、二次性悪性腫瘍及び感染症を表 2.7.4.1-5 に示す MedDRA（MedDRA/J）Ver.26.0 の基本語を用いてグループ化し、検討を要する有害事象として 2.1.6 項で個別に評価した。

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

表 2.7.4.1-5　グループ化した有害事象

グループ化した有害事象	MedDRA（MedDRA/J）Ver.26.0 基本語
血小板減少	血小板減少症
	血小板数減少
貧血	貧血
	ヘモグロビン減少
	赤血球数減少
白血球減少	白血球減少症
	白血球数減少
好中球減少	好中球減少症
	好中球数減少
リンパ球減少	リンパ球減少症
	リンパ球数減少
二次性悪性腫瘍	悪性腫瘍（SMQ）の狭域用語に含まれる基本語
感染症	感染症および寄生虫症（MedDRA 器官別大分類）に含まれる基本語

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

1.1.5　臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査として、血液学的検査及び血液生化学検査を実施した。バイタルサインの測定項目は、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体温とした。12 誘導心電図検査を実施し、異常所見の有無を評価した。

1.1.6　統計解析

いずれの試験でも、治験薬が 1 回以上投与された被験者集団を安全性解析対象集団とした。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　安全性解析対象集団

1.2.1.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の内訳を表 2.7.4.1-6 に示す。

1)　全体

PTCL 200 mg 投与被験者は 133 名であった。このうち、治験薬の投与が中止された被験者は 101 名（75.9%）であり、主な中止理由は、病勢進行又は再発が 46 名（34.6%）、臨床的増悪が 19 名（14.3%）、有害事象が 13 名（9.8%）、HCT が 12 名（9.0%）、死亡が 3 名（2.3%）であった。133 名全員が安全性解析対象集団に含まれた。

2)　日本人集団

PTCL 200 mg 投与被験者の日本人集団 16 名のうち、治験薬の投与が中止された被験者は 13 名（81.3%）であり、主な中止理由は、病勢進行又は再発が 11 名（68.8%）、臨床的増悪が 1 名（6.3%）、被験者の申し出による中止が 1 名（6.3%）であった。

日本人集団で中止した被験者の中止理由の大部分は病勢進行又は再発であり、非日本人集団で中止理由として認められた有害事象、HCT、死亡などで中止した被験者は認められなかった。

表 2.7.4.1-6　被験者の内訳と安全性解析対象集団: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（登録被験者）

	日本人	非日本人	全体
Subjects registered	16	117	133
Ongoing on the study treatments	3 (18.8)	29 (24.8)	32 (24.1)
Discontinued from study treatment	13 (81.3)	88 (75.2)	101 (75.9)
Progressive or relapsed disease	11 (68.8)	35 (29.9)	46 (34.6)
Clinical progression	1 (6.3)	18 (15.4)	19 (14.3)
Adverse event	0 (0.0)	13 (11.1)	13 (9.8)
HCT	0 (0.0)	12 (10.3)	12 (9.0)
Death	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.3)
Withdrawal by subject	1 (6.3)	1 (0.9)	2 (1.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
Other	0 (0.0)	5 (4.3)	5 (3.8)
Subjects who were included in Safety Analysis Set	16 (100.0)	117 (100.0)	133 (100.0)
Subjects who were excluded from Safety Analysis Set	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Percentage is calculated using the number of subjects registered as the denominator.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.1.1, 5.3.5.3-1 Table 1.1.1

1.2.1.2　J101 試験

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の内訳を表 2.7.4.1-7 に示す。

1)　全体

PTCL 200 mg 投与被験者は 56 名であった。このうち、治験薬の投与が中止された被験者は 49 名（87.5%）であり、主な中止理由は、病勢進行が 23 名（41.1%）、臨床的増悪が 10 名（17.9%）、有害事象及びその他が各 6 名（10.7%）であった。GCP 違反に該当した 1 名（同意取得前に試験固有の検査を実施）を除く 55 名が安全性解析対象集団に含まれた。

2)　日本人集団

PTCL 200 mg 投与被験者の日本人集団 16 名のうち、治験薬の投与が中止された被験者は 14 名（87.5%）であり、主な中止理由は、病勢進行が 6 名（37.5%）及び臨床的増悪が 4 名（25.0%）であった。

中止理由の内訳に、日本人集団と非日本人集団で明らかな差はなかった。

表 2.7.4.1-7　被験者の内訳と安全性解析対象集団: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（登録被験者）

	日本人	非日本人	全体
Subjects registered	16	40	56
Ongoing on the study treatments	2 (12.5)	5 (12.5)	7 (12.5)
Discontinued from study treatment	14 (87.5)	35 (87.5)	49 (87.5)
Progressive disease	6 (37.5)	17 (42.5)	23 (41.1)
Clinical progression	4 (25.0)	6 (15.0)	10 (17.9)
Adverse event	1 (6.3)	5 (12.5)	6 (10.7)
Withdrawal by subject	1 (6.3)	1 (2.5)	2 (3.6)
Physician decision	1 (6.3)	1 (2.5)	2 (3.6)
Other	1 (6.3)	5 (12.5)	6 (10.7)
Subjects who were included in Safety Analysis Set	16 (100.0)	39 (97.5)	55 (98.2)
Subjects who were excluded from Safety Analysis Set	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (1.8)
GCP violation	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (1.8)

n (%)
Percentage is calculated using the number of subjects registered as the denominator.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.1.1-3, Table 14.1.1-5, Table 14.1.3-3, Table 14.1.3-5

1.2.2　曝露状況

1.2.2.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）での本薬の曝露状況を表 2.7.4.1-8 に示す。

1)　全体

PTCL 200 mg 投与被験者の投与期間の中央値（範囲）は 18.00（0.3～93.4）週であり、各被験者の平均投与量（累積投与量［mg］／全投与日数［日］）の平均値（標準偏差）は 185.7（24.92）mg／日、相対用量強度の中央値（範囲）は 97.1（20～101）%であった。

2)　日本人集団

PTCL 200 mg 投与被験者の日本人集団での投与期間の中央値（範囲）は 21.00（0.3～85.3）週であり、各被験者の平均投与量（累積投与量［mg］／全投与日数［日］）の平均値（標準偏差）は 177.4（32.01）mg／日、相対用量強度の中央値（範囲）は 89.0（52～100）%であった。

本薬の曝露状況に、日本人集団と非日本人集団で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-8　曝露状況: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

Parameter Variable	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
Total treatment duration (weeks)			
Mean (Standard Deviation)	27.49 (26.837)	27.50 (24.764)	27.50 (24.915)
Median	21.00	18.00	18.00
Minimum, Maximum	0.3, 85.3	0.4, 93.4	0.3, 93.4
Cumulative dose (mg)			
Mean (Standard Deviation)	33353.1 (33039.40)	35815.8 (33239.80)	35519.5 (33100.62)
Median	17850.0	22550.0	22400.0
Minimum, Maximum	400, 110000	600, 130800	400, 130800
Average dose (mg)			
Mean (Standard Deviation)	177.4 (32.01)	186.8 (23.74)	185.7 (24.92)
Median	193.3	199.8	199.1
Minimum, Maximum	104, 200	99, 202	99, 202
Relative dose intensity (%)			
Mean (Standard Deviation)	84.1 (16.70)	88.0 (18.22)	87.6 (18.03)
Median	89.0	97.7	97.1
Minimum, Maximum	52, 100	20, 101	20, 101

Cumulative dose (mg): Total actual dose (mg) the subject received across all cycles, defined as the sum of actual doses (mg) received across all cycles
Average dose (mg): Cumulative dose (mg) / Exposure duration (days)
Relative dose intensity: Actual cumulative dose divided by the planned cumulative dose multiplied by 100.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.3.1, 5.3.5.3-1 Table 3.3.1

1.2.2.2　J101 試験

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）での本薬の曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示す。

1)　全体

PTCL 200 mg 投与被験者の投与期間の中央値（範囲）は 112.0（1～1160）日、各被験者の平均投与量（累積投与量［mg］／全投与日数［日］）の平均値（標準偏差）は 197.30（9.301）mg／日、相対用量強度の中央値（範囲）は 100.00（52.6～100.0）%であった。

2)　日本人集団

PTCL 200 mg 投与被験者の日本人集団での投与期間の中央値（範囲）は 122.5（1～1160）日であり、各被験者の平均投与量（累積投与量［mg］／全投与日数［日］）の平均値（標準偏差）は 195.89（12.247）mg／日、相対用量強度の中央値（範囲）は 99.16（59.5～100.0）%であった。

本薬の曝露状況に、日本人集団と非日本人集団で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-9　曝露状況: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

Parameter Variable	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
Total treatment duration (day)			
Mean (Standard Deviation)	279.5 (350.80)	282.4 (345.83)	281.6 (344.01)
Median	122.5	111.0	112.0
Minimum, Maximum	1, 1160	14, 1153	1, 1160
Cumulative dose (mg)			
Mean (Standard Deviation)	46509.4 (55065.15)	53859.0 (66773.52)	51720.9 (63176.14)
Median	23300.0	20600.0	22000.0
Minimum, Maximum	200, 204200	2800, 229600	200, 229600
Average dose (mg)			
Mean (Standard Deviation)	195.89 (12.247)	197.88 (7.907)	197.30 (9.301)
Median	200.00	200.00	200.00
Minimum, Maximum	153.9, 200.2	163.9, 200.0	153.9, 200.2
Relative dose intensity (%)			
Mean (Standard Deviation)	92.28 (12.711)	95.58 (9.280)	94.62 (10.381)
Median	99.16	100.00	100.00
Minimum, Maximum	59.5, 100.0	52.6, 100.0	52.6, 100.0

Cumulative dose (mg): Total actual dose (mg) the subject received across all cycles, defined as the sum of actual doses (mg) received across all cycles
Average dose (mg): Cumulative dose (mg) / Exposure duration (days)
Relative dose intensity: Actual cumulative dose divided by the planned cumulative dose multiplied by 100.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.1.8-2, 5.3.5.3-1 Table 14.1.8-4

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）の被験者背景を表 2.7.4.1-10 に示す。

1)　全体

PTCL 200 mg 投与被験者の年齢の中央値（範囲）は 69.0（22～85）歳であり、65 歳以上が 80 名（60.2%）であった。男性は 91 名（68.4%）であった。米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）performance status（PS）は、0 が 58 名（43.6%）、1 が 65 名（48.9%）、2 が 9 名（6.8%）、3 が 1 名（0.8%）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）。中央病理診断による PTCL の病型の内訳は、血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫（angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL）（42 名［31.6%］）及び末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型（peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: PTCL, NOS）（41 名［30.8%］）が多く、その他の病型はいずれも 10%以下であった。人種は、白人が 80 名（60.2%）、アジア人が 34 名（25.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6 名（4.5%）、アメリカインディアン及びアラスカ原住民が 1 名（0.8%）、及びその他が 12 名（9.0%）であった。HCT 歴がある被験者は 35 名（26.3%）（自家 HCT 歴あり: 32 名、同種 HCT 歴あり: 5 名）であった。

2)　日本人集団

PTCL 200 mg 投与被験者の日本人集団での年齢の中央値（範囲）は 70.5（55～83）歳であり、65 歳以上が 14 名（87.5%）であった。男性は 11 名（68.8%）であった。ECOG PS は、0 が 3 名（18.8%）、1 が 12 名（75.0%）、2 が 0 名、3 が 1 名（6.3%）であった。日本人集団での中央病理診断による PTCL の主な病型は、PTCL, NOS（10 名［62.5%］）、AITL（3 名［18.8%］）であった。HCT 歴がある被験者はいなかった。

日本人集団と非日本人集団で、人種以外で比較的大きな相違が認められた被験者背景は、65 歳以上の高齢者の割合（日本人: 87.5%、非日本人: 56.4%）、ECOG-PS の構成（日本人: 0［18.8%］、1［75.0%］、3［6.3%］、非日本人: 0［47.0%］、1［45.3%］、2［7.7%］）、HCT 歴ありの割合（日本人: 0%、非日本人: 29.9%）であった。

表 2.7.4.1-10　被験者背景: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）（1/2）

Parameter Statistic/Category	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
Age at informed consent (years)			
Mean (Standard Deviation)	70.75 (6.748)	64.89 (12.967)	65.6 (12.51)
Median	70.50	68.00	69.0
Minimum, Maximum	55.0, 83.0	22.0, 85.0	22, 85
Age group (n, %)			
< 65 years	2 (12.5)	51 (43.6)	53 (39.8)
≥ 65 years	14 (87.5)	66 (56.4)	80 (60.2)
Sex (n, %)			
Male	11 (68.8)	80 (68.4)	91 (68.4)
Female	5 (31.3)	37 (31.6)	42 (31.6)
Race (n, %)			
White	0 (0.0)	80 (68.4)	80 (60.2)
Black or African American	0 (0.0)	6 (5.1)	6 (4.5)
Asian	16 (100.0)	18 (15.4)	34 (25.6)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
Other	0 (0.0)	12 (10.3)	12 (9.0)
Weight (kg)			
Mean (Standard Deviation)	61.813 (10.1167)	73.989 (13.6546)	72.525 (13.8306)
Median	61.550	74.200	73.400
Minimum, Maximum	42.30, 83.60	40.70, 124.60	40.70, 124.60
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)			
Mean (Standard Deviation)	23.563 (3.2776)	25.500 (4.0798)	25.267 (4.0309)
Median	23.547	25.028	24.816
Minimum, Maximum	16.00, 28.40	16.27, 38.51	16.00, 38.51
ECOG PS (n, %)			
0	3 (18.8)	55 (47.0)	58 (43.6)
1	12 (75.0)	53 (45.3)	65 (48.9)
2	0 (0.0)	9 (7.7)	9 (6.8)
3	1(6.3)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 2.7.4.1-10　被験者背景: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）（2/2）

Parameter Statistic/Category	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
PTCL subtype (n, %)			
ALCL, ALK negative	1 (6.3)	6 (5.1)	7 (5.3)
ALCL, ALK positive	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
AITL	3 (18.8)	39 (33.3)	42 (31.6)
Follicular T-cell lymphoma	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.3)
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
Nodal PTCL with TFH phenotype	0 (0.0)	8 (6.8)	8 (6.0)
PTCL, NOS	10 (62.5)	31 (26.5)	41 (30.8)
Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
Primary cutaneous Gamma Delta T-cell lymphoma	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
Other T-cell lymphoma [a]	1 (6.3)	12 (10.3)	13 (9.8)
Non T-cell lymphoma or Undetermined [b]	1 (6.3)	5 (4.3)	6 (4.5)
Missing [c]	0 (0.0)	8 (6.8)	8 (6.0)
Prior HCT (n, %)			
Yes	0 (0.0)	35 (29.9)	35 (26.3)
Autologous	0 (0.0)	32 (27.4)	32 (24.1)
Allogenic	0 (0.0)	5 (4.3)	5 (3.8)
No	16 (100.0)	82 (70.1)	98 (73.7)

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.
ALCL: 未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma）
a: including subjects with eligible, but undetermined subtypes.
b: including subjects with undetermined eligibility due to the limited tumor tissues.
c: no sample or no sufficient sample.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.3.1.1, 5.3.5.3-1 Table 1.3.1.1

1.3.2　J101 試験

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）の被験者背景を表 2.7.4.1-11 に示す。

1)　全体

PTCL 200 mg 投与被験者の年齢の中央値（範囲）は 68.0（26～83）歳であり、65 歳以上が 32 名（58.2%）であった。男性は 34 名（61.8%）であった。ECOG PS は、0 が 20 名（36.4%）、1 が 35 名（63.6%）であった。治験実施医療機関での診断による PTCL の病型の内訳は、PTCL, NOS が 25 名（45.5%）、AITL が 22 名（40.0%）、ALCL が 2 名（3.6%）、及びその他の T 細胞リンパ腫が 6 名（10.9%）であった。人種は、白人が 33 名（60.0%）、アジア人が 19 名（34.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 名（5.5%）であった。HCT 歴がある被験者は 16 名（29.1%）（自家 HCT 歴あり: 14 名、同種 HCT 歴あり: 2 名）であった。

2)　日本人集団

PTCL 200 mg 投与被験者の日本人集団での年齢の中央値（範囲）は 70.0（40～82）歳であり、65 歳以上が 14 名（87.5%）であった。男性は 9 名（56.3%）であった。ECOG PS は、0 が 8 名（50.0%）、1 が 8 名（50.0%）であった。日本人集団の治験実施医療機関での診断による PTCL の病型の内訳は、AITL が 8 名（50.0%）、PTCL, NOS が 5 名（31.3%）、ALCL が 1 名（6.3%）、及びその他の T 細胞リンパ腫が 2 名（12.5%）であった。HCT 歴がある被験者は 1 名（6.3%）であり、HCT の種類は自家 HCT であった。

日本人集団と非日本人集団で、人種以外で比較的大きな相違が認められた被験者背景は、65 歳以上の高齢者の割合（日本人: 87.5%、非日本人: 46.2%）、BMI が 25 以上の被験者の割合（日本人: 25.0%、非日本人: 74.4%）、HCT 歴ありの割合（日本人: 6.3%、非日本人: 38.5%）であった。

表 2.7.4.1-11　被験者背景: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）（1/2）

Parameter Statistic/Category	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
Age at informed consent (years)			
Mean (Standard Deviation)	69.3 (9.22)	62.9 (12.59)	64.8 (11.98)
Median	70.0	64.0	68.0
Minimum, Maximum	40, 82	26, 83	26, 83
Age group (n, %)			
< 65 years	2 (12.5)	21 (53.8)	23 (41.8)
≥ 65 years	14 (87.5)	18 (46.2)	32 (58.2)
Sex (n, %)			
Male	9 (56.3)	25 (64.1)	34 (61.8)
Female	7 (43.8)	14 (35.9)	21 (38.2)
Race (n, %)			
Asian	16 (100.0)	3 (7.7)	19 (34.5)
White	0 (0.0)	33 (84.6)	33 (60.0)
Black or African American	0 (0.0)	3 (7.7)	3 (5.5)
Weight (kg)			
Mean (Standard Deviation)	58.96 (10.226)	80.17 (19.313)	74.00 (19.647)
Median	59.85	78.50	73.00
Minimum, Maximum	40.8, 77.5	44.9, 121.9	40.8, 121.9
Body Mass Index (BMI) (n, %)			
< 25	12 (75.0)	10 (25.6)	22 (40.0)
≥ 25	4 (25.0)	29 (74.4)	33 (60.0)
ECOG PS (n, %)			
0	8 (50.0)	12 (30.8)	20 (36.4)
1	8 (50.0)	27 (69.2)	35 (63.6)
PTCL subtype (n, %)			
ALCL	1 (6.3)	1 (2.6)	2 (3.6)
AITL	8 (50.0)	14 (35.9)	22 (40.0)
PTCL, NOS	5 (31.3)	20 (51.3)	25 (45.5)
Other T-cell lymphoma	2 (12.5)	4 (10.3)	6 (10.9)

表 2.7.4.1-11　被験者背景: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）（2/2）

Parameter Statistic/Category	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
Prior lines of therapy			
Mean (Standard Deviation)	2.1 (2.19)	3.3 (1.92)	2.9 (2.05)
Median	1.0	3.0	2.0
Minimum, Maximum	1, 8	1, 8	1, 8
Prior HCT (n, %) [a]			
Yes	1 (6.3)	15 (38.5)	16 (29.1)
Autologous	1 (100.0)	13 (86.7)	14 (87.5)
Allogenic	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (12.5)
No	15 (93.8)	24 (61.5)	39 (70.9)

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.
a: Percentage is calculated using the number of subjects with any prior transplant as the denominator.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1-2, 5.3.5.3-1 Table 14.1.4.1-5

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　有害事象の要約

2.1.1.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者での有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

1)　全体

有害事象は PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名中 128 名（96.2%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 106 名（79.7%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 77 名（57.9%）、重篤な有害事象は 53 名（39.8%）に発現し、死亡に至った有害事象は 15 名（11.3%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 名（9.8%）、治験薬の減量に至った有害事象は 21 名（15.8%）、治験薬の休薬に至った有害事象は 66 名（49.6%）に認められた。

2)　日本人集団

PTCL 200 mg 投与被験者の日本人集団では、有害事象は安全性解析対象集団 16 名中 15 名（93.8%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 13 名（81.3%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 11 名（68.8%）、重篤な有害事象は 4 名（25.0%）に発現し、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の減量に至った有害事象は 3 名（18.8%）、治験薬の休薬に至った有害事象は 9 名（56.3%）に認められた。

日本人集団と非日本人集団で発現割合に 10%以上の差があったのは、Grade 3 以上の有害事象（すべて及び関連あり）、重篤な有害事象（すべて）、死亡に至った有害事象（すべて）、治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて）、及び治験薬の休薬に至った有害事象（関連あり）であり、このうち日本人集団の方が非日本人集団に比べて高かったのは Grade

3 以上の有害事象（すべて［68.8% vs. 56.4%］及び関連あり［50.0% vs. 35.0%］）及び治験薬の休薬に至った有害事象（関連あり［43.8% vs. 29.9%］）であった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	治験薬との因果関係	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
有害事象	すべて	15 (93.8)	113 (96.6)	128 (96.2)
	関連あり	13 (81.3)	93 (79.5)	106 (79.7)
Grade 3 以上の有害事象	すべて	11 (68.8)	66 (56.4)	77 (57.9)
	関連あり	8 (50.0)	41 (35.0)	49 (36.8)
重篤な有害事象	すべて	4 (25.0)	49 (41.9)	53 (39.8)
	関連あり	1 (6.3)	8 (6.8)	9 (6.8)
死亡に至った有害事象	すべて	0 (0.0)	15 (12.8)	15 (11.3)
	関連あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	すべて	0 (0.0)	13 (11.1)	13 (9.8)
	関連あり	0 (0.0)	9 (7.7)	9 (6.8)
治験薬の減量に至った有害事象	すべて	3 (18.8)	18 (15.4)	21 (15.8)
	関連あり	2 (12.5)	14 (12.0)	16 (12.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	すべて	9 (56.3)	57 (48.7)	66 (49.6)
	関連あり	7 (43.8)	35 (29.9)	42 (31.6)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.16.1.1

2.1.1.2　J101 試験

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者での有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

1)　全体

有害事象は PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名全員に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 45 名（81.8%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 38 名（69.1%）、重篤な有害事象は 28 名（50.9%）に発現し、死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 名（10.9%）、治験薬の減量に至った有害事象は 4 名（7.3%）、治験薬の休薬に至った有害事象は 29 名（52.7%）に認められた。

2)　日本人集団

PTCL 200 mg 投与被験者の日本人集団では、有害事象は安全性解析対象集団中 16 名全員に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 15 名（93.8%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 11 名（68.8%）、重篤な有害事象は 9 名（56.3%）に発現し、死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（6.3%）、治験薬の減量に至った有害事象は 2 名（12.5%）、治験薬の休薬に至った有害事象は 9 名（56.3%）に認められた。

日本人集団と非日本人集団で発現割合に 10%以上の差があったのは、有害事象（関連あ

り［93.8% vs. 76.9%］）、Grade 3 以上の有害事象（関連あり［62.5% vs. 33.3%］）、及び治験薬の休薬に至った有害事象（関連あり［50.0% vs. 15.4%］）であり、いずれも日本人集団の方が非日本人集団に比べて高かった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の要約: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	治験薬との因果関係	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
有害事象	すべて	16 (100.0)	39 (100.0)	55 (100.0)
	関連あり	15 (93.8)	30 (76.9)	45 (81.8)
Grade 3 以上の有害事象	すべて	11 (68.8)	27 (69.2)	38 (69.1)
	関連あり	10 (62.5)	13 (33.3)	23 (41.8)
重篤な有害事象	すべて	9 (56.3)	19 (48.7)	28 (50.9)
	関連あり	3 (18.8)	5 (12.8)	8 (14.5)
死亡に至った有害事象	すべて	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関連あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	すべて	1 (6.3)	5 (12.8)	6 (10.9)
	関連あり	1 (6.3)	3 (7.7)	4 (7.3)
治験薬の減量に至った有害事象	すべて	2 (12.5)	2 (5.1)	4 (7.3)
	関連あり	2 (12.5)	2 (5.1)	4 (7.3)
治験薬の休薬に至った有害事象	すべて	9 (56.3)	20 (51.3)	29 (52.7)
	関連あり	8 (50.0)	6 (15.4)	14 (25.5)

n (%)
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2-6, Appendix 14.3.2-3, 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-10

2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1　有害事象

2.1.2.1.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-3 に、器官別大分類及び基本語別の集計を付録表 2.7.6.2-1 に示す。

1)　全体

有害事象は、133 名中 128 名（96.2%）に認められた。

器官別大分類で比較的よく認められた有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態（77 名［57.9%］）、胃腸障害（69 名［51.9%］）、感染症および寄生虫症（68 名［51.1%］）、血液およびリンパ系障害（67 名［50.4%］）、皮膚および皮下組織障害（64 名［48.1%］）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.1）。

比較的よく認められた有害事象（基本語）は、「血小板減少」（66 名［49.6%］）、「貧血」（47 名［35.3%］）、下痢（39 名［29.3%］）、味覚不全（38 名［28.6%］）、「好中球減少」（35 名［26.3%］）であった。

2)　日本人集団

有害事象は、日本人集団 16 名中 15 名（93.8%）に認められた。

日本人集団で比較的よく認められた有害事象（基本語）は、「血小板減少」（12 名［75.0%］）、「好中球減少」（7 名［43.8%］）、「貧血」、味覚不全及び「白血球減少」（各 5 名［31.3%］）であった。

日本人集団と非日本人集団で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、「血小板減少」（75.0% vs. 46.2%）及び「白血球減少」（31.3% vs. 6.8%）であった。

表 2.7.4.2-3　発現割合が全体で 5%以上であった有害事象: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）（1/2）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
有害事象発現被験者	15 (93.8)	113 (96.6)	128 (96.2)
血小板減少 [a]	12 (75.0)	54 (46.2)	66 (49.6)
貧血 [a]	5 (31.3)	42 (35.9)	47 (35.3)
下痢	4 (25.0)	35 (29.9)	39 (29.3)
味覚不全	5 (31.3)	33 (28.2)	38 (28.6)
好中球減少 [a]	7 (43.8)	28 (23.9)	35 (26.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (12.5)	26 (22.2)	28 (21.1)
悪心	2 (12.5)	21 (17.9)	23 (17.3)
咳嗽	2 (12.5)	18 (15.4)	20 (15.0)
発熱	3 (18.8)	17 (14.5)	20 (15.0)
食欲減退	4 (25.0)	15 (12.8)	19 (14.3)
疲労	2 (12.5)	17 (14.5)	19 (14.3)
無力症	0 (0.0)	17 (14.5)	17 (12.8)
末梢性浮腫	1 (6.3)	15 (12.8)	16 (12.0)
そう痒症	0 (0.0)	16 (13.7)	16 (12.0)
脱毛症	4 (25.0)	10 (8.5)	14 (10.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (25.0)	10 (8.5)	14 (10.5)
便秘	1 (6.3)	12 (10.3)	13 (9.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (6.3)	12 (10.3)	13 (9.8)
白血球減少 [a]	5 (31.3)	8 (6.8)	13 (9.8)
嘔吐	1 (6.3)	11 (9.4)	12 (9.0)
関節痛	0 (0.0)	11 (9.4)	11 (8.3)
尿路感染	0 (0.0)	11 (9.4)	11 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (12.5)	8 (6.8)	10 (7.5)
低カリウム血症	2 (12.5)	8 (6.8)	10 (7.5)
低ナトリウム血症	1 (6.3)	9 (7.7)	10 (7.5)
体重減少	0 (0.0)	10 (8.5)	10 (7.5)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	9 (7.7)	9 (6.8)
心電図ＱＴ延長	3 (18.8)	5 (4.3)	8 (6.0)

表 2.7.4.2-3　発現割合が全体で 5%以上であった有害事象: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）（2/2）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
筋痙縮	1 (6.3)	7 (6.0)	8 (6.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.3)	6 (5.1)	7 (5.3)
疾患進行	0 (0.0)	7 (6.0)	7 (5.3)
呼吸困難	0 (0.0)	7 (6.0)	7 (5.3)
頭痛	1 (6.3)	6 (5.1)	7 (5.3)
低血圧	0 (0.0)	7 (6.0)	7 (5.3)
発疹	3 (18.8)	4 (3.4)	7 (5.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.8

2.1.2.1.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名で発現割合が 10%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-4 に、器官別大分類及び基本語別の集計を付録表 2.7.6.1-1 に示す。

1)　全体

有害事象は、55 名全員（100%）に認められた。

器官別大分類で比較的よく認められた有害事象は、臨床検査（37 名［67.3%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（32 名［58.2%］）、神経系障害（31 名［56.4%］）、胃腸障害（31 名［56.4%］）、代謝および栄養障害（30 名［54.5%］）であった（5.3.3.2-1 Table 14.3.1.3.1-6）。

比較的よく認められた有害事象（基本語）は、「血小板減少」（30 名［54.5%］）、味覚不全（24 名［43.6%］）、「貧血」（22 名［40.0%］）、脱毛症、下痢、悪心、及び「好中球減少」（各 15 名［27.3%］）であった。

2)　日本人集団

有害事象は、日本人集団 16 名全員（100%）に認められた。

日本人集団で比較的よく認められた有害事象（基本語）は、「血小板減少」（13 名［81.3%］）、味覚不全、「好中球減少」、及び「白血球減少」（各 8 名［50.0%］）、「貧血」及び「リンパ球減少」（各 6 名［37.5%］）であった。

日本人集団と非日本人集団で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、「血小板減少」（81.3% vs. 43.6%）、「白血球減少」（50.0% vs. 15.4%）、「リンパ球減少」（37.5% vs. 5.1%）、「好中球減少」（50.0% vs. 17.9%）、呼吸困難（0% vs. 28.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（31.3% vs. 5.1%）、末梢性浮腫（0% vs. 25.6%）、咳嗽（6.3% vs. 28.2%）、下痢（12.5% vs. 33.3%）、頭痛（0% vs. 20.5%）であった。

表 2.7.4.2-4　発現割合が全体で 10%以上であった有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
有害事象発現被験者	16 (100.0)	39 (100.0)	55 (100.0)
血小板減少 [a]	13 (81.3)	17 (43.6)	30 (54.5)
味覚不全	8 (50.0)	16 (41.0)	24 (43.6)
貧血 [a]	6 (37.5)	16 (41.0)	22 (40.0)
脱毛症	5 (31.3)	10 (25.6)	15 (27.3)
下痢	2 (12.5)	13 (33.3)	15 (27.3)
悪心	3 (18.8)	12 (30.8)	15 (27.3)
好中球減少 [a]	8 (50.0)	7 (17.9)	15 (27.3)
白血球減少 [a]	8 (50.0)	6 (15.4)	14 (25.5)
咳嗽	1 (6.3)	11 (28.2)	12 (21.8)
呼吸困難	0 (0.0)	11 (28.2)	11 (20.0)
疲労	1 (6.3)	10 (25.6)	11 (20.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	10 (25.6)	10 (18.2)
発熱	4 (25.0)	6 (15.4)	10 (18.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (18.8)	5 (12.8)	8 (14.5)
血中クレアチニン増加	4 (25.0)	4 (10.3)	8 (14.5)
食欲減退	2 (12.5)	6 (15.4)	8 (14.5)
頭痛	0 (0.0)	8 (20.5)	8 (14.5)
高血圧	1 (6.3)	7 (17.9)	8 (14.5)
リンパ球減少 [a]	6 (37.5)	2 (5.1)	8 (14.5)
腹痛	2 (12.5)	5 (12.8)	7 (12.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (31.3)	2 (5.1)	7 (12.7)
高血糖	0 (0.0)	7 (17.9)	7 (12.7)
筋痙縮	1 (6.3)	6 (15.4)	7 (12.7)
斑状丘疹状皮疹	2 (12.5)	5 (12.8)	7 (12.7)
便秘	0 (0.0)	6 (15.4)	6 (10.9)
高尿酸血症	2 (12.5)	4 (10.3)	6 (10.9)
低カリウム血症	2 (12.5)	4 (10.3)	6 (10.9)
不眠症	0 (0.0)	6 (15.4)	6 (10.9)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.1

2.1.2.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2.1.2.2.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-5 に、器官別大分類及び基本語別の集計を付録表 2.7.6.2-3 に示す。

1)　全体

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、133 名中 106 名（79.7%）に認められた。

器官別大分類で比較的よく認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血液およびリンパ系障害（53 名［39.8%］）、臨床検査（48 名［36.1%］）、胃腸障害（43 名［32.3%］）、神経系障害（36 名［27.1%］）、皮膚および皮下組織障害（33 名［24.8%］）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.7.1.1）。

比較的よく認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（基本語）は、「血小板減少」（59 名［44.4%］）、「貧血」（36 名［27.1%］）、味覚不全（33 名［24.8%］）、「好中球減少」（28 名［21.1%］）、下痢（26 名［19.5%］）であった。

2)　日本人集団

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、日本人集団 16 名中 13 名（81.3%）に認められた。

日本人集団で比較的よく認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（基本語）は、「血小板減少」（11 名［68.8%］）、「貧血」、味覚不全、及び「好中球減少」（各 5 名［31.3%］）、下痢、脱毛症、及び「白血球減少」（各 4 名［25.0%］）であった。

日本人集団と非日本人集団で発現割合に 20%以上の差があった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、「血小板減少」（68.8% vs. 41.0%）であった。

表 2.7.4.2-5　発現割合が全体で 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現被験者	13 (81.3)	93 (79.5)	106 (79.7)
血小板減少 [a]	11 (68.8)	48 (41.0)	59 (44.4)
貧血 [a]	5 (31.3)	31 (26.5)	36 (27.1)
味覚不全	5 (31.3)	28 (23.9)	33 (24.8)
好中球減少 [a]	5 (31.3)	23 (19.7)	28 (21.1)
下痢	4 (25.0)	22 (18.8)	26 (19.5)
脱毛症	4 (25.0)	10 (8.5)	14 (10.5)
悪心	0 (0.0)	14 (12.0)	14 (10.5)
疲労	2 (12.5)	11 (9.4)	13 (9.8)
白血球減少 [a]	4 (25.0)	7 (6.0)	11 (8.3)
食欲減退	0 (0.0)	10 (8.5)	10 (7.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (6.3)	8 (6.8)	9 (6.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (18.8)	5 (4.3)	8 (6.0)
無力症	0 (0.0)	7 (6.0)	7 (5.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.9

2.1.2.2.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-6 に、器官別大分類及び基本語別の集計を付録表 2.7.6.1-3 に示す。

1)　全体

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、55 名中 45 名（81.8%）に認められた。

器官別大分類で比較的よく認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、臨床検査（31 名［56.4%］）、胃腸障害（24 名［43.6%］）、神経系障害（23 名［41.8%］）、皮膚および皮下組織障害（20 名［36.4%］）、血液およびリンパ系障害（16 名［29.1%］）であった（5.3.3.2-1 Table 14.3.1.4.1-6）。

比較的よく認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（基本語）は、味覚不全及び「血小板減少」（各 23 名［41.8%］）、脱毛症及び下痢（各 14 名［25.5%］）、「貧血」（13 名［23.6%］）であった。

2)　日本人集団

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、日本人集団 16 名中 15 名（93.8%）に認められた。

日本人集団で比較的よく認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（基本語）は、「血小板減少」（13 名［81.3%］）、味覚不全及び「好中球減少」（各 8 名［50.0%］）、「白血球減少」（7 名［43.8%］）、「貧血」及び「リンパ球減少」（各 6 名［37.5%］）であった。

日本人集団と非日本人集団で発現割合に 20%以上の差があった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、「血小板減少」（81.3% vs. 25.6%）、「好中球減少」（50.0% vs. 7.7%）、「白血球減少」（43.8% vs. 10.3%）、「リンパ球減少」（37.5% vs. 5.1%）、下痢（6.3% vs. 33.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（25.0% vs. 2.6%）であった。

表 2.7.4.2-6　発現割合が全体で 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）（1/2）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現被験者	15 (93.8)	30 (76.9)	45 (81.8)
味覚不全	8 (50.0)	15 (38.5)	23 (41.8)
血小板減少 [a]	13 (81.3)	10 (25.6)	23 (41.8)
脱毛症	5 (31.3)	9 (23.1)	14 (25.5)
下痢	1 (6.3)	13 (33.3)	14 (25.5)
貧血 [a]	6 (37.5)	7 (17.9)	13 (23.6)
悪心	3 (18.8)	9 (23.1)	12 (21.8)
好中球減少 [a]	8 (50.0)	3 (7.7)	11 (20.0)

表 2.7.4.2-6　発現割合が全体で 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）（2/2）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
白血球減少 [a]	7 (43.8)	4 (10.3)	11 (20.0)
リンパ球減少 [a]	6 (37.5)	2 (5.1)	8 (14.5)
疲労	1 (6.3)	5 (12.8)	6 (10.9)
筋痙縮	1 (6.3)	5 (12.8)	6 (10.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (25.0)	1 (2.6)	5 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (18.8)	2 (5.1)	5 (9.1)
食欲減退	0 (0.0)	4 (10.3)	4 (7.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (12.5)	2 (5.1)	4 (7.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (12.5)	1 (2.6)	3 (5.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (5.5)
高尿酸血症	1 (6.3)	2 (5.1)	3 (5.5)
筋肉痛	1 (6.3)	2 (5.1)	3 (5.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (5.5)
発熱	1 (6.3)	2 (5.1)	3 (5.5)
発疹	2 (12.5)	1 (2.6)	3 (5.5)
体重減少	1 (6.3)	2 (5.1)	3 (5.5)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.2

2.1.2.3　CTCAE Grade 3 以上の有害事象

2.1.2.3.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名で発現割合が 2%以上であった Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-7 に示す。

1)　全体

Grade 3 以上の有害事象は、133 名中 77 名（57.9%）に認められた。

器官別大分類で比較的よく認められた Grade 3 以上の有害事象は、血液およびリンパ系障害（42 名［31.6%］）、臨床検査（25 名［18.8%］）、感染症および寄生虫症（17 名［12.8%］）、胃腸障害（14 名［10.5%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（14 名［10.5%］）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.4.1.1）。

比較的よく認められた Grade 3 以上の有害事象（基本語）は、「血小板減少」（31 名［23.3%］）、「貧血」（25 名［18.8%］）、「好中球減少」（23 名［17.3%］）、「白血球減少」（8 名［6.0%］）、疾患進行（7 名［5.3%］）であった。

また、因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、133 名中 49 名（36.8%）に認められ、比較的よく認められた因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象（基本語）は、「血小板減少」（28 名［21.1%］）、「貧血」（18 名［13.5%］）、「好中球減少」（17 名

［12.8%］）、「白血球減少」（6 名［4.5%］）、下痢（4 名［3.0%］）であった（5.3.5.3-1 Table 4.8.4.2）。

2)　日本人集団

Grade 3 以上の有害事象は、日本人集団 16 名中 11 名（68.8%）に認められた。

日本人集団で比較的よく認められた Grade 3 以上の有害事象（基本語）は、「血小板減少」、「好中球減少」、及び「白血球減少」（各 5 名［31.3%］）、「貧血」（3 名［18.8%］）、下痢（2 名［12.5%］）であった。

日本人集団と非日本人集団で発現割合に 10%以上の差があった Grade 3 以上の有害事象は、「白血球減少」（31.3% vs. 2.6%）、「好中球減少」（31.3% vs. 15.4%）であった。

表 2.7.4.2-7　発現割合が全体で 2%以上であった Grade 3 以上の有害事象: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
Grade 3 以上の有害事象発現被験者	11 (68.8)	66 (56.4)	77 (57.9)
血小板減少 [a]	5 (31.3)	26 (22.2)	31 (23.3)
貧血 [a]	3 (18.8)	22 (18.8)	25 (18.8)
好中球減少 [a]	5 (31.3)	18 (15.4)	23 (17.3)
白血球減少 [a]	5 (31.3)	3 (2.6)	8 (6.0)
疾患進行	0 (0.0)	7 (6.0)	7 (5.3)
下痢	2 (12.5)	3 (2.6)	5 (3.8)
無力症	0 (0.0)	4 (3.4)	4 (3.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (6.3)	3 (2.6)	4 (3.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.3)
全身健康状態悪化	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.10

2.1.2.3.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名で発現割合が 2%以上であった Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-8 に示す。

1)　全体

Grade 3 以上の有害事象は、55 名中 38 名（69.1%）に認められた。

器官別大分類で比較的よく認められた Grade 3 以上の有害事象は、臨床検査（25 名［45.5%］）、血液およびリンパ系障害（15 名［27.3%］）、感染症および寄生虫症（8 名［14.5%］）、代謝および栄養障害（7 名［12.7%］）、血管障害（6 名［10.9%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（6 名［10.9%］）であった（5.3.3.2-1 Table 14.3.1.3.1-6）。

比較的よく認められた Grade 3 以上の有害事象（基本語）は、「血小板減少」（13 名［23.6%］）、「好中球減少」（11 名［20.0%］）、「貧血」（10 名［18.2%］）、「白血球減少」（7 名

［12.7%］）、「リンパ球減少」（6 名［10.9%］）であった。

また、因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、55 名中 23 名（41.8%）に認められ、比較的よく認められた因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象（基本語）は、「血小板減少」（7 名［12.7%］）、「好中球減少」（7 名［12.7%］）、「リンパ球減少」（6 名［10.9%］）、「白血球減少」（4 名［7.3%］）、「貧血」（3 名［5.5%］）であった（5.3.5.3-1 Table 4.8.4.1）。

2)　日本人集団

Grade 3 以上の有害事象は、日本人集団 16 名中 11 名（68.8%）に認められた。

日本人集団で比較的よく認められた Grade 3 以上の有害事象（基本語）は、「好中球減少」及び「リンパ球減少」（各 5 名［31.3%］）、「白血球減少」（4 名［25.0%］）、「血小板減少」及びγ−グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 2 名［12.5%］）、であった。

日本人集団と非日本人集団で発現割合に 10%以上の差があった Grade 3 以上の有害事象は、「リンパ球減少」（31.3% vs. 2.6%）、「白血球減少」（25.0% vs. 7.7%）、「貧血」（6.3% vs. 23.1%）、「好中球減少」（31.3% vs. 15.4%）、「血小板減少」（12.5% vs. 28.2%）、高血圧（0% vs. 12.8%）であった。

表 2.7.4.2-8　発現割合が全体で 2%以上であった Grade 3 以上の有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
Grade 3 以上の有害事象発現被験者	11 (68.8)	27 (69.2)	38 (69.1)
血小板減少 [a]	2 (12.5)	11 (28.2)	13 (23.6)
好中球減少 [a]	5 (31.3)	6 (15.4)	11 (20.0)
貧血 [a]	1 (6.3)	9 (23.1)	10 (18.2)
白血球減少 [a]	4 (25.0)	3 (7.7)	7 (12.7)
リンパ球減少 [a]	5 (31.3)	1 (2.6)	6 (10.9)
高血圧	0 (0.0)	5 (12.8)	5 (9.1)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	3 (7.7)	3 (5.5)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (12.5)	1 (2.6)	3 (5.5)
低リン血症	0 (0.0)	3 (7.7)	3 (5.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
心房細動	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
疲労	1 (6.3)	1 (2.6)	2 (3.6)
高尿酸血症	1 (6.3)	1 (2.6)	2 (3.6)
低カリウム血症	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
胸水	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.3

2.1.3　死亡

2.1.3.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者での死亡の要約を表 2.7.4.2-9、治験薬の最終投与日から 30 日後までに死亡が認められた被験者の一覧（登録被験者）を表 2.7.4.7-4 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者 133 名では、データカットオフ日までに 52 名（39.1%）の死亡が確認され、死因は疾患進行が 41 名（30.8%）、その他が 6 名（4.5%）、有害事象が 5 名（3.8%）であった。このうち、最終投与日から 30 日後までの死亡に該当した被験者は 15 名（11.3%）であり、死因は疾患進行が 10 名（7.5%）、有害事象が 5 名（3.8%）であった。

死亡に至った有害事象は 15 名（11.3%）に認められ、内訳は疾患進行が 7 名、並びに全身健康状態悪化、多臓器機能不全症候群、真菌性肺炎、細菌性肺炎、シュードモナス性敗血症、腸管穿孔、肝不全、及び血球貪食性リンパ組織球症が各 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.11.1.1）。

日本人被験者 16 名では、データカットオフ日までに 9 名の死亡が確認され、死因は全員疾患進行であった。このうち、最終投与日から 30 日後までの死亡に該当した被験者はいなかった。日本人被験者で死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-9　死亡の要約: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

死因	N = 133
Any death	52 (39.1)
Disease progression	41 (30.8)
Other	6 (4.5)
Adverse event	5 (3.8)
Death within 30 days of last dose	15 (11.3)
Disease progression	10 (7.5)
Adverse event	5 (3.8)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.2.1.1, Table 14.3.2.2.1

2.1.3.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者での死亡の要約を表 2.7.4.2-10、最終投与日から 35 日後までに死亡が認められた被験者の一覧（登録被験者）を表 2.7.4.7-5 に示す。なお、J101 試験では、死亡までの生存調査を治験実施計画書第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）への改訂以降行うこととしたため、生存情報が得られた被験者は限られる。

PTCL 200 mg 投与被験者（登録被験者）56 名では、データカットオフ日までに 15 名（26.8%）の死亡が確認され、死因は、疾患進行が 12 名（21.4%）、有害事象、不明、及びその他が各 1 名（1.8%）であった。15 名のうち、最終投与日から 35 日後までの死亡に該当した被験者は 3 名であり、いずれも死因は疾患進行であった。なお、うち 1 名（被験者 ID: [redacted]）は GCP 違反（同意取得前に検査を実施）のため、すべての解析対象集団に含められなかった被験者である（本被験者の詳細は初回申請時に提出済み）。

治験治療中に死亡に至った有害事象は認められなかった（5.3.3.2-1 Table 14.3.1.5）。ただし、安全性解析対象集団に含まれなかった 1 名の被験者（上述の、GCP 違反のためにすべての解析対象集団に含められなかった被験者［被験者 ID: [redacted]］）で認められた疾患進行は死亡に至った有害事象として報告された。本事象の治験薬との因果関係は否定された。なお、2 名の被験者では、30 日間の後観察の後に、死亡に至った有害事象が認められた。内訳は、全身健康状態悪化及び COVID-19 肺炎が各 1 名であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

データカットオフ日までに死亡が確認された 15 名、並びに治験治療中、及び 30 日間の後観察の後に死亡に至った有害事象が認められた被験者は、いずれも非日本人であった。

表 2.7.4.2-10　死亡の要約: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（登録被験者）

死因	N = 56 [a]
Any death	15 (26.8) [a]
Disease progression	12 (21.4) [a]
Adverse event	1 (1.8)
Unknown	1 (1.8)
Other	1 (1.8)
Death within 35 days of last dose	3 (5.4) [a]
Disease progression	3 (5.4) [a]

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: The subject who was excluded from all analysis sets due to a GCP violation is included.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.1.1-3

2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.1.4.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名で 2 名以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-11、重篤な有害事象発現被験者一覧を表 2.7.4.7-6 に示す。

1)　全体

重篤な有害事象は、133 名中 53 名（39.8%）に認められた。

比較的よく認められた重篤な有害事象は疾患進行（7 名［5.3%］）、COVID-19 肺炎及び全身健康状態悪化（各 3 名［2.3%］）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 9 名（6.8%）に認められた。内訳は、下痢が 2 名（1.5%）、並びに貧血、無力症、血球貪食性リンパ組織球症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、尿路感染、脱水、急性骨髄性白血病、呼吸困難、胸水、肺水腫、及び斑状丘疹状皮疹が各 1 名（0.8%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.9.2.1）

重篤な事象のうち、治験薬の投与中止に至った事象は 8 名（6.0%）に認められた。内訳は、急性骨髄性白血病が 2 名、斑状丘疹状皮疹、細菌性肺炎、胸水、血球貪食性リンパ組織球症、肝不全、及び無力症が各 1 名であった。これらのうち、急性骨髄性白血病、斑状丘疹状皮疹、胸水、及び無力症各 1 名は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な事象で治験薬の減量に至った被験者はおらず、休薬に至った被験者は 23 名（17.3%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.1.1）。

2)　日本人集団

重篤な有害事象は、日本人集団 16 名中 4 名（25.0%）に認められた。

日本人集団で認められた重篤な有害事象は、COVID-19、下痢、血球貪食性リンパ組織球症、ファーター乳頭部の悪性新生物、皮膚疼痛、食欲減退、及び肺臓炎（各 1 名、計 7 件）（COVID-19、下痢、及び血球貪食性リンパ組織球症は同一被験者 1 名、食欲減退及び肺臓炎は同一被験者 1 名に発現）であり、2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

日本人集団で認められた重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、下痢及び血球貪食性リンパ組織球症であった。

表 2.7.4.2-11　全体で 2 名以上に認められた重篤な有害事象: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
重篤な有害事象発現被験者	4 (25.0)	49 (41.9)	53 (39.8)
疾患進行	0 (0.0)	7 (6.0)	7 (5.3)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.3)
全身健康状態悪化	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.3)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
貧血 [a]	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (6.3)	1 (0.9)	2 (1.5)
下痢	1 (6.3)	1 (0.9)	2 (1.5)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (6.3)	1 (0.9)	2 (1.5)
血小板減少 [a]	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
細菌性肺炎	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
尿路感染	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.14

2.1.4.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名で 2 名以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-12、重篤な有害事象発現被験者一覧を表 2.7.4.7-7 に示す。

1)　全体

重篤な有害事象は、55 名中 28 名（50.9%）に認められた。

2 名以上で認められた重篤な有害事象は急性腎障害、心房細動、COVID-19、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、胸水、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱、及び腫瘍熱（各 2 名［3.6%］）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 8 名（14.5%）に認められた。内訳は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 2 名、並びにサイトメガロウイルス感染、感染、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、発熱性好中球減少症、成人 FTT、大腸炎、下痢、急性腎障害、及び無力症が各 1 名であった（5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2-6、Table 14.3.1.8.1-6）。

重篤な事象のうち、治験薬の投与中止に至った事象は 5 名（9.1%）に認められた。内訳は、精神状態変化、急性骨髄性白血病、急性腎障害、骨髄異形成症候群、疾患進行が各 1 名であった。また、重篤な事象のうち、治験薬の減量に至った事象は 1 名（1.8%）に認められた大腸炎のみであった。治験薬の休薬に至った事象は 16 名（29.1%）に認められた（5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2-6）。

2)　日本人集団

重篤な有害事象は、日本人集団 16 名中 9 名（56.3%）に認められた。

日本人集団で認められた重篤な有害事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱、及び腫瘍熱（各 2 名）、並びに凝血異常、サイトメガロウイルス感染、喉頭蓋炎、大腿骨頚部骨折、大腿骨骨折、感染、及び肝障害（各 1 名）の計 13 件であった（腫瘍熱 1 件及び肝障害は同一被験者 1 名、腫瘍熱 1 件及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件は同一被験者 1 名、感染及びサイトメガロウイルス感染は同一被験者 1 名、大腿骨頚部骨折及び大腿骨骨折は同一被験者 1 名に発現）。

日本人集団で認められた重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2 名）、並びに感染及びサイトメガロウイルス感染（各 1 名）であった（感染及びサイトメガロウイルス感染は同一被験者 1 名に発現）。

表 2.7.4.2-12　全体で 2 名以上に認められた重篤な有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
重篤な有害事象発現被験者	9 (56.3)	19 (48.7)	28 (50.9)
急性腎障害	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
心房細動	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
胸水	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (3.6)
発熱	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (3.6)
腫瘍熱	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (3.6)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.7

2.1.5　その他の重要な有害事象

2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.5.1.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名で認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-13 に示す。

1)　全体

治験薬の投与中止に至った有害事象は、133 名中 13 名（9.8%）に認められた。

2 名以上に認められた事象は、「血小板減少」（3 名［2.3%］）及び急性骨髄性白血病（2 名［1.5%］）であった。

2)　日本人集団

治験薬の投与中止に至った有害事象は、日本人集団では認められなかった。

表 2.7.4.2-13　治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者	0 (0.0)	13 (11.1)	13 (9.8)
血小板減少 [a]	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.3)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
無力症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
疲労	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
血球貪食性リンパ組織球症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
肝不全	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
悪心	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
胸水	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.11

2.1.5.1.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名で認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-14 に示す。

1)　全体

治験薬の投与中止に至った有害事象は、55 名中 6 名（10.9%）に認められた。内訳は、急性腎障害、急性骨髄性白血病、大腸炎、疾患進行、精神状態変化、及び骨髄異形成症候群が各 1 名（1.8%）であった。2 名以上に発現した事象はなかった。

2)　日本人集団

日本人集団で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、大腸炎（1 名［6.3%］）のみであった。

表 2.7.4.2-14　治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
治験薬の投与中止に至った有害事象発現被験者	1 (6.3)	5 (12.8)	6 (10.9)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.8)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.8)
大腸炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.8)
疾患進行	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.8)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.8)
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.8)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.4

2.1.5.2　治験薬の減量に至った有害事象

2.1.5.2.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名で認められたすべての治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-15 に示す。

1)　全体

治験薬の減量に至った有害事象は、133 名中 21 名（15.8%）に認められた。

2 名以上に認められた事象は、「血小板減少」（7 名［5.3%］）、「貧血」（5 名［3.8%］）、「好中球減少」（3 名［2.3%］）、COVID-19、下痢、及び味覚不全（各 2 名［1.5%］）であった。

2)　日本人集団

治験薬の減量に至った有害事象は、日本人集団 16 名中 3 名（18.8%）に認められた。

認められた事象は「貧血」、細菌感染、及び食欲減退（各 1 名）であり、2 名以上に認められた事象はなかった。

表 2.7.4.2-15　治験薬の減量に至った有害事象（すべて）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
治験薬の減量に至った有害事象発現被験者	3 (18.8)	18 (15.4)	21 (15.8)
血小板減少 [a]	0 (0.0)	7 (6.0)	7 (5.3)
貧血 [a]	1 (6.3)	4 (3.4)	5 (3.8)
好中球減少 [a]	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
下痢	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
味覚不全	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
細菌感染	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
食欲減退	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
おくび	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
疲労	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
悪心	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.12

2.1.5.2.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名で認められたすべての治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-16 に示す。

1)　全体

治験薬の減量に至った有害事象は、55 名中 4 名（7.3%）に認められた。

認められた事象は「血小板減少」（2 名［3.6%］）、「貧血」及び大腸炎（各 1 名［1.8%］）であった。

2)　日本人集団

日本人集団で治験薬の減量に至った有害事象は、16 名中 2 名（12.5%）に認められた「血小板減少」であった。

表 2.7.4.2-16　治験薬の減量に至った有害事象（すべて）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
治験薬の減量に至った有害事象発現被験者	2 (12.5)	2 (5.1)	4 (7.3)
血小板減少 [a]	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (3.6)
貧血 [a]	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.8)
大腸炎	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.8)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.5

2.1.5.3　治験薬の休薬に至った有害事象

2.1.5.3.1　U202 試験

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名で 2 名以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-17 に示す。

1)　全体

治験薬の休薬に至った有害事象は、133 名中 66 名（49.6%）に認められた。

比較的よく認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、「血小板減少」（22 名［16.5%］）、「貧血」（13 名［9.8%］）、COVID-19（11 名［8.3%］）、「好中球減少」（7 名［5.3%］）、下痢（6 名［4.5%］）であった。

2)　日本人集団

治験薬の休薬に至った有害事象は、日本人集団 16 名中 9 名（56.3%）に認められた。

日本人集団で 2 名以上に認められた事象は、「血小板減少」（3 名［18.8%］）、「貧血」、COVID-19、下痢、及び発熱（各 2 名［12.5%］）であった。

日本人集団と非日本人集団で発現割合に 5%以上の差があった治験薬の休薬に至った有害事象は、発熱（12.5% vs. 0.9%）、下痢（12.5% vs. 3.4%）、「好中球減少」（0% vs. 6.0%）、γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加、血球貪食性リンパ組織球症、及び口内炎（6.3% vs. 0.9%）であった。

表 2.7.4.2-17　全体で 2 名以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象: U202 試験
PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 117	全体 N = 133
治験薬の休薬に至った有害事象発現被験者	9 (56.3)	57 (48.7)	66 (49.6)
血小板減少 [a]	3 (18.8)	19 (16.2)	22 (16.5)
貧血 [a]	2 (12.5)	11 (9.4)	13 (9.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (12.5)	9 (7.7)	11 (8.3)
好中球減少 [a]	0 (0.0)	7 (6.0)	7 (5.3)
下痢	2 (12.5)	4 (3.4)	6 (4.5)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.3)
発熱	2 (12.5)	1 (0.9)	3 (2.3)
尿路感染	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.3)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
疲労	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)	1 (0.9)	2 (1.5)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (6.3)	1 (0.9)	2 (1.5)
口内炎	1 (6.3)	1 (0.9)	2 (1.5)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.13

2.1.5.3.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名で 2 名以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-18 に示す。

1)　全体

治験薬の休薬に至った有害事象は、55 名中 29 名（52.7%）に認められた。

比較的よく認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、COVID-19、「好中球減少」、及び「血小板減少」（各 4 名［7.3%］）、味覚不全（3 名［5.5%］）であった。

2)　日本人集団

治験薬の休薬に至った有害事象は、日本人集団 16 名中 9 名（56.3%）に認められた。

日本人集団で 2 名以上に認められた事象は、味覚不全及び肺臓炎（各 2 名［12.5%］）のみであった。

日本人集団と非日本人集団で発現割合に 5%以上の差があった治験薬の休薬に至った有害事象は、肺臓炎（12.5% vs. 0%）、COVID-19（0% vs. 10.3%）、「血小板減少」（0% vs. 10.3%）、味覚不全（12.5% vs. 2.6%）、貧血（0% vs. 5.1%）、胸水（0% vs. 5.1%）、「白血球減少」（0% vs. 5.1%）であった。

表 2.7.4.2-18　全体で 2 名以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	日本人 N = 16	非日本人 N = 39	全体 N = 55
治験薬の休薬に至った有害事象発現被験者	9 (56.3)	20 (51.3)	29 (52.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	4 (10.3)	4 (7.3)
好中球減少 [a]	1 (6.3)	3 (7.7)	4 (7.3)
血小板減少 [a]	0 (0.0)	4 (10.3)	4 (7.3)
味覚不全	2 (12.5)	1 (2.6)	3 (5.5)
貧血 [a]	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
心電図ＱＴ延長	1 (6.3)	1 (2.6)	2 (3.6)
胸水	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)
肺臓炎	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (3.6)
白血球減少 [a]	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (3.6)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a:グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.6.6

2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、検討を要する有害事象として、血液毒性（血小板減少、貧血、白血球減少、好中球減少、及びリンパ球減少）、二次性悪性腫瘍、及び感染症を評価した。グループ化した有害事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）の評価に加え、必要に応じて臨床検査の結果も踏まえて包括的に評価した。

2.1.6.1　血液毒性

2.1.6.1.1　血小板減少

1)　グループ化した有害事象の評価

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での「血小板減少」の発現割合と内訳を表 2.7.4.2-19、「血小板減少」の要約を表 2.7.4.2-20 に示す。U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での輸血の実施状況をそれぞれ表 2.7.4.7-8 及び表 2.7.4.7-9 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 66 名（49.6%）に「血小板減少」が認められた。基本語の内訳は、血小板減少症が 35 名（26.3%）及び血小板数減少が 31 名（23.3%）であった。

発現した「血小板減少」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 22 名（16.5%）、Grade 2 が 13 名（9.8%）、Grade 3 が 17 名（12.8%）、Grade 4 が 14 名（10.5%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 31 名（23.3%）であった（5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3）。血小板輸血を受けた被験者は 133 名中 16 名（12.0%）であった。「血小板減少」の転帰の多くは回復又は回復したが後遺症ありであっ

た。

重篤な「血小板減少」が認められた被験者は 2 名（1.5%）であった。1 名（被験者 ID: [redacted]）で認められた重篤な事象は Grade 4 の血小板数減少であり、Day 167 に発現した。本被験者は、Day 144 での治験薬投与を最後に、HCT のため治験薬の投与を中止していた。治験薬との因果関係は否定され、転帰は未回復であった。もう 1 名（被験者 ID: [redacted]）で認められた重篤な事象は Grade 3 の血小板減少症であり、Day 6 に発現した。治験薬の投与に対する変更を必要とせず、転帰は未回復であった。治験薬との因果関係は否定された。

「血小板減少」により治験薬の投与中止に至った被験者は 3 名（2.3%）であり、3 名中 2 名が血小板輸血を受け、転帰は 2 名が未回復、1 名が軽快であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。「血小板減少」により治験薬の減量に至った被験者は 7 名（5.3%）、休薬に至った被験者は 22 名（16.5%）であった。

臨床検査値（血小板数）に基づく CTCAE Grade 3 以上の血小板数減少と同時期に出血に関連する事象が認められた被験者は 1 名であった。本被験者（被験者 ID: [redacted]）は、Day 15 に Grade 4 の血小板減少症、Grade 1 の斑状出血（体幹）、及び Grade 1 の点状出血（四肢）と診断され（いずれも非重篤）、治験薬を休薬して血小板輸血を受けた。Day 29 に上記すべての事象が消失し、用量を減量（150 mg／日）して治験薬の投与を再開した。Day 43 に Grade 1 の点状出血（下肢）及び Grade 2 の血小板減少症が発現した（いずれも非重篤）。血小板減少症は Day 71 に Grade 3 となり、被験者はこの事象のため休薬に至った。血小板輸血は行われず、被験者は Day 78 に点状出血、Day 85 に血小板減少症から回復し、用量を減量（100 mg／日）して治験薬の投与を再開した。これらの血小板減少症並びに斑状出血 1 件及び点状出血 2 件の治験薬との因果関係は否定されなかった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 30 名（54.5%）に「血小板減少」が認められた。基本語の内訳は、血小板数減少が 24 名（43.6%）及び血小板減少症が 6 名（10.9%）であった。

発現した「血小板減少」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 11 名（20.0%）、Grade 2 が 6 名（10.9%）、Grade 3 が 7 名（12.7%）、Grade 4 が 6 名（10.9%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 13 名（23.6%）であった（5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-1）。血小板輸血を受けた被験者は 55 名中 6 名（10.9%）であった。「血小板減少」の転帰の多くは回復であった。

重篤な「血小板減少」が認められた被験者は 1 名（1.8%）であり、本被験者（被験者 ID: [redacted]）で認められた重篤な事象は Day 197 及び Day 560 に認められた 2 件の Grade 4 の血小板減少症であった。いずれも休薬に至った有害事象であり、治験薬との因果関係は否定された。それぞれの事象の転帰は、回復及び未回復であった。

「血小板減少」により治験薬の投与中止に至った被験者はおらず、治験薬の減量に至った被験者は 2 名（3.6%）、休薬に至った被験者は 4 名（7.3%）であった。

臨床検査値（血小板数）に基づく CTCAE Grade 3 以上の血小板数減少と同時期に出血に関連する事象が認められた被験者は 1 名であった。本被験者（被験者 ID: [redacted]）は、Day 463 に Grade 1 の挫傷、及び Day 485 に Grade 1 の処置後血腫、Day 536 に Grade 1 の血腫と診断された（いずれも非重篤）。Day 540 に Grade 4 の血小板減少症（非重篤）が発現し、血小板輸血を受けた。本事象は治験薬の投与に対する変更を必要としなかったが、同日発現した疾患進行のため治験薬の投与は中止された。処置後血腫の転帰は回復、血小板減少症の転帰は軽快、血腫の転帰は未回復であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、GCP 違反（同意取得前に検査を実施）のため、すべての解析対象集団に含められなかった被験者（被験者 ID: [redacted]）でも重篤な血小板減少症、及び Grade 3 以上の血小板数減少と同時期に出血に関連する事象が認められており、詳細は初回申請時に報告・提出済みである。

表 2.7.4.2-19　「血小板減少」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	U202 N = 133	J101 N = 55
血小板減少 [a]	66 (49.6)	30 (54.5)
血小板数減少	31 (23.3)	24 (43.6)
血小板減少症	35 (26.3)	6 (10.9)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.2-12, Table 4.8.2.2-1

表 2.7.4.2-20　「血小板減少」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202 N = 133	J101 N = 55
血小板減少 [a]	66 (49.6)	30 (54.5)
治験薬との因果関係が否定できない事象	59 (44.4)	23 (41.8)
Grade 3 以上の事象	31 (23.3)	13 (23.6)
重篤な事象	2 (1.5)	1 (1.8)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	3 (2.3)	0 (0.0)
治験薬の減量に至った事象	7 (5.3)	2 (3.6)
治験薬の休薬に至った事象	22 (16.5)	4 (7.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3, Table 4.8.2.1-1

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での「血小板減少」の発現時期及び持続期間の要約を表 2.7.4.2-21 に示す。

U202 試験で「血小板減少」が認められた 66 名での「血小板減少」の発現時期の中央値（範囲）は、治験薬投与開始後 15.0（1～533）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 63.5（3～471）日であった。

J101 試験で「血小板減少」が認められた 30 名での「血小板減少」の発現時期の中央値（範囲）は、治験薬投与開始後 15.0（1～1153）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 38.5（9～1134）日であった。

表 2.7.4.2-21　「血小板減少」の発現時期及び持続期間の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

Parameter Variable	U202 N = 133	J101 N = 55
First dose of study drug to first “platelet count decreased” (days)		
n	66	30
Mean (Standard Deviation)	40.4 (76.12)	80.3 (226.20)
Median	15.0	15.0
Minimum, Maximum	1, 533	1, 1153
Duration (first onset date to resolved date of last event) of “platelet count decreased” (days)		
n	46	20
Mean (Standard Deviation)	119.3 (130.51)	195.0 (303.91)
Median	63.5	38.5
Minimum, Maximum	3, 471	9, 1134

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.3-1, Table 4.8.2.3-2

2)　臨床検査値の評価

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ表 2.7.4.2-22 及び表 2.7.4.2-23、日本人／非日本人ごとの血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示す。

U202 試験で、臨床検査値（血小板数）に基づく CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 52 名（39.1%）、2 Grade 悪化した被験者は 19 名（14.3%）、3 Grade 悪化した被験者は 21 名（15.8%）、4 Grade 悪化した被験者は 6 名（4.5%）であった。また、治験薬投与開始後の血小板数値の最も高い Grade が Grade 3 以上であった被験者は 38 名（28.6%）（Grade 3 が 19 名、Grade 4 が 19 名）であった。臨床検査値に基づく Grade 4 の血小板数減少が認められた 19 名のうち 14 名では Grade 4 の有害事象として報告された。19 名のうち 11 名は同時期に血小板輸血を受けた。

J101 試験で、臨床検査値（血小板数）に基づく CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 22 名（40.7%）、2 Grade 悪化した被験者は 10 名（18.5%）、3 Grade 悪化した被験者は 6 名（11.1%）、4 Grade 悪化した被験者は 1 名（1.9%）であった。また、治験薬投与開始後の血小板数値の最も高い Grade が Grade 3 以上であった被験者は 15 名（27.8%）（Grade 3 が 9 名、Grade 4 が 6 名）であった。臨床検査値に基づく Grade 4 の血小板数減少が認められた 6 名ではすべて Grade 4 の有害事象として報告された。6 名のうち 4 名は同時期に血小板輸血を受けた。

表 2.7.4.2-22　血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
Platelet count decreased N = 133	Grade 0	20 (15.0)	39 (29.3)	8 (6.0)	8 (6.0)	6 (4.5)	0 (0.0)	81 (60.9)
	Grade 1	0 (0.0)	12 (9.0)	13 (9.8)	11 (8.3)	13 (9.8)	2 (1.5)	51 (38.3)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	20 (15.0)	51 (38.3)	22 (16.5)	19 (14.3)	19 (14.3)	2 (1.5)	133 (100.0)

n (%)
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.2.1.1

表 2.7.4.2-23　血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period						
		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	Missing n
Platelet count decreased N = 54	Grade 0	9 (16.7)	16 (29.6)	5 (9.3)	1 (1.9)	1 (1.9)	32 (59.3)	0
	Grade 1	0 (0.0)	6 (11.1)	3 (5.6)	5 (9.3)	5 (9.3)	19 (35.2)	0
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)	0 (0.0)	3 (5.6)	0
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	Total	9 (16.7)	22 (40.7)	8 (14.8)	9 (16.7)	6 (11.1)	54 (100.0)	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	1

Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.4.5-2

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者で、治験薬投与開始後に血小板数（臨床検査値）が減少した被験者での、治験薬投与開始後に血小板数（臨床検査値）が減少するまでの期間、及び改善するまでの期間を表 2.7.4.2-24 に示す。

U202 試験で、治験薬投与開始後に血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上［臨床検査値に基づく、以降同様］）に減少した被験者 38 名での、血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上）に減少するまでの日数の中央値（範囲）は 18.0（6～533）日であり、そのうち 50×10^9/L 以上（Grade 2 以下）に改善した 21 名の被験者で、初めて血小板数が 50×10^9/L 未満になった日から 50×10^9/L 以上に改善するまでの日数の中央値（範囲）は、12.0（3～58）日であった。

J101 試験の 200 mg 投与で、治験薬投与開始後に血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上）に減少した被験者 15 名での、血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上）に減少するまでの日数の中央値（範囲）は 24.0（11～1160）日であり、そのうち 50×10^9/L 以上（Grade 2 以下）に改善した 9 名の被験者で、初めて血小板数が 50×10^9/L 未満になった日から 50×10^9/L 以上に改善するまでの日数の中央値（範囲）は、12.0（2～29）日であった。

表 2.7.4.2-24　治験薬投与開始後に血小板数が減少するまでの期間、及び改善するまでの期間: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

Parameter Variable	U202 N = 133	J101 N = 55
Time to first onset of platelet reduction to < 50 × 10^9/L at post-baseline period from administration of study drug (days)		
n	38	15
Mean (Standard Deviation)	83.7 (124.83)	155.3 (309.97)
Median	18.0	24.0
Minimum, Maximum	6, 533	11, 1160
Time to recovery of platelets to ≥ 50 × 10^9/L[a] (days)		
n	21	9
Mean (Standard Deviation)	16.4 (13.96)	13.7 (9.58)
Median	12.0	12.0
Minimum, Maximum	3, 58	2, 29

a: Time to recovery of platelets to ≥ 50 × 10^9/L (days) = first date of platelets recovered to ≥ 50 × 10^9/L - first date of platelet reduction to < 50 × 10^9/L + 1.
Time to recovery of platelets is calculated only for subjects who had platelet reduction of < 50 × 10^9/L and recover to ≥ 50 × 10^9/L.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.4.1.1, 5.3.5.3-1 Table 14.3.4.8-2

2.1.6.1.2　貧血

1)　グループ化した有害事象の評価

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での「貧血」の発現割合と内訳を表 2.7.4.2-25、「貧血」の要約を表 2.7.4.2-26 に示す。U202 試験及び J101 試験での輸血の実施状況をそれぞれ表 2.7.4.7-8 及び表 2.7.4.7-9 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 47 名（35.3%）に「貧血」が認められた。基本語の内訳は、貧血が 47 名であり、ヘモグロビン減少又は赤血球数減少は認められなかった。

発現した「貧血」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 4 名（3.0%）、Grade 2 が 18 名（13.5%）、Grade 3 が 23 名（17.3%）、Grade 4 が 2 名（1.5%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 25 名（18.8%）であった（5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3）。赤血球輸血を受けた被験者は 133 名中 23 名（17.3%）であった。「貧血」の転帰の多くは回復又は回復したが後遺症ありであった。

重篤な「貧血」が認められた被験者は 2 名（1.5%）であった。1 名（被験者 ID: [redacted]）で認められた重篤な事象は Grade 4 の貧血であり、Day 57 に発現した。治験薬の投与に対する変更を必要とせず、転帰は回復であった。治験薬との因果関係は否定された。もう 1 名（被験者 ID: [redacted]）で認められた重篤な事象は Grade 3 の貧血であり、Day 99 に発現した。本事象により休薬に至り、転帰は回復であった。治験薬との因果関係は否定されなかった。

「貧血」により治験薬の投与中止に至った被験者はおらず、治験薬の減量に至った被験者は 5 名（3.8%）、休薬に至った被験者は 13 名（9.8%）であった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 22 名（40.0%）に「貧血」が認められた。基本語の内訳は、貧血が 21 名（38.2%）及び赤血球数減少が 1 名（1.8%）であり、ヘモグロビン減少は認められなかった。

発現した「貧血」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 5 名（9.1%）、Grade 2 が 7 名（12.7%）、Grade 3 が 9 名（16.4%）、Grade 4 が 1 名（1.8%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 10 名（18.2%）であった（5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-1）。赤血球輸血を受けた被験者は 55 名中 10 名（18.2%）であった。

重篤な「貧血」が認められた被験者、あるいは「貧血」により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。治験薬の減量に至った被験者は 1 名（1.8%）、休薬に至った被験者は 2 名（3.6%）であった。

表 2.7.4.2-25　「貧血」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	U202 N = 133	J101 N = 55
貧血 [a]	47 (35.3)	22 (40.0)
貧血	47 (35.3)	21 (38.2)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (1.8)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.2-12, Table 4.8.2.2-1

表 2.7.4.2-26　「貧血」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202 N = 133	J101 N = 55
貧血 [a]	47 (35.3)	22 (40.0)
治験薬との因果関係が否定できない事象	36 (27.1)	13 (23.6)
Grade 3 以上の事象	25 (18.8)	10 (18.2)
重篤な事象	2 (1.5)	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の減量に至った事象	5 (3.8)	1 (1.8)
治験薬の休薬に至った事象	13 (9.8)	2 (3.6)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3, Table 4.8.2.1-1

2)　臨床検査値の評価

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者でのヘモグロビン値（貧血）のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ表 2.7.4.2-27 及び表 2.7.4.2-28、日本人／非日本人ごとのヘモグロビン値（貧血）のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示す。

U202 試験で、臨床検査値（ヘモグロビン値）に基づく CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 58 名（43.6%）、2 Grade 悪化した被験者は 18 名（13.5%）、3 Grade 悪化した被験者は 3 名（2.3%）、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、治験

薬投与開始後のヘモグロビン値の最も高い Grade が Grade 3 以上であった被験者は 34 名（25.6%）（全員 Grade 3）であった。

J101 試験で、臨床検査値（ヘモグロビン値）に基づく CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 17 名（31.5%）、2 Grade 悪化した被験者は 12 名（22.2%）、3 Grade 以上悪化した被験者はいなかった。また、治験薬投与開始後のヘモグロビン値の最も高い Grade が Grade 3 以上であった被験者は 17 名（31.5%）（全員 Grade 3）であった。

表 2.7.4.2-27　ヘモグロビン値のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
Anemia N = 133	Grade 0	4 (3.0)	14 (10.5)	5 (3.8)	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	27 (20.3)
	Grade 1	0 (0.0)	32 (24.1)	28 (21.1)	13 (9.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	74 (55.6)
	Grade 2	0 (0.0)	2 (1.5)	11 (8.3)	16 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (21.8)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	4 (3.0)	48 (36.1)	45 (33.8)	34 (25.6)	0 (0.0)	2 (1.5)	133 (100.0)

n (%)
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.2.1.1

表 2.7.4.2-28　ヘモグロビン値のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period						
		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	Missing n
Anemia N = 54	Grade 0	4 (7.4)	5 (9.3)	4 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (24.1)	0
	Grade 1	0 (0.0)	14 (25.9)	8 (14.8)	8 (14.8)	0 (0.0)	30 (55.6)	0
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	4 (7.4)	0 (0.0)	6 (11.1)	0
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.3)	0 (0.0)	5 (9.3)	0
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	Total	4 (7.4)	19 (35.2)	14 (25.9)	17 (31.5)	0 (0.0)	54 (100.0)	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	1

Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.4.5-2

2.1.6.1.3　白血球減少

1)　グループ化した有害事象の評価

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での「白血球減少」の発現割合と内訳を表 2.7.4.2-29、「白血球減少」の要約を表 2.7.4.2-30 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 13 名（9.8%）に「白血球減少」が認められた。基本語の内訳は、白血球数減少が 7 名（5.3%）及び白血球減少症が 6 名（4.5%）であった。

発現した「白血球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 1 名（0.8%）、Grade 2 が 4 名（3.0%）、Grade 3 が 6 名（4.5%）、Grade 4 が 2 名（1.5%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 8 名（6.0%）であった

（5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3）。

重篤な「白血球減少」が認められた被験者、あるいは「白血球減少」により治験薬の投与中止、減量、又は休薬に至った被験者はいなかった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 14 名（25.5%）に「白血球減少」が認められた。基本語の内訳は、白血球数減少が 14 名であり、白血球減少症は認められなかった。

発現した「白血球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 1 名（1.8%）、Grade 2 が 6 名（10.9%）、Grade 3 が 6 名（10.9%）、Grade 4 が 1 名（1.8%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 7 名（12.7%）であった（5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-1）。

重篤な「白血球減少」が認められた被験者、あるいは「白血球減少」により治験薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。治験薬の休薬に至った被験者は 2 名（3.6%）であった。

表 2.7.4.2-29　「白血球減少」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	U202 N = 133	J101 N = 55
白血球減少 [a]	13 (9.8)	14 (25.5)
白血球数減少	7 (5.3)	14 (25.5)
白血球減少症	6 (4.5)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.2-12, Table 4.8.2.2-1

表 2.7.4.2-30　「白血球減少」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202 N = 133	J101 N = 55
白血球減少 [a]	13 (9.8)	14 (25.5)
治験薬との因果関係が否定できない事象	11 (8.3)	11 (20.0)
Grade 3 以上の事象	8 (6.0)	7 (12.7)
重篤な事象	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の減量に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	0 (0.0)	2 (3.6)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3, Table 4.8.2.1-1

2)　臨床検査値の評価

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での白血球数のシフトテーブル（ベ

ースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ表 2.7.4.2-31 及び表 2.7.4.2-32、日本人／非日本人ごとの白血球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示す。

U202 試験で、臨床検査値（白血球数）に基づく CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 24 名（18.0%）、2 Grade 悪化した被験者は 25 名（18.8%）、3 Grade 悪化した被験者は 20 名（15.0%）、4 Grade 悪化した被験者は 5 名（3.8%）であった。また、治験薬投与開始後の白血球数値の最も高い Grade が Grade 3 以上であった被験者は 38 名（28.6%）（Grade 3 が 30 名、Grade 4 が 8 名）であった。

J101 試験で、臨床検査値（白血球数）に基づく CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 17 名（31.5%）、2 Grade 悪化した被験者は 10 名（18.5%）、3 Grade 悪化した被験者は 5 名（9.3%）、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、治験薬投与開始後の白血球数値の最も高い Grade が Grade 3 以上であった被験者は 15 名（27.8%）（Grade 3 が 13 名、Grade 4 が 2 名）であった。

表 2.7.4.2-31　白血球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
White blood cell decreased N = 133	Grade 0	51 (38.3)	15 (11.3)	21 (15.8)	19 (14.3)	5 (3.8)	1 (0.8)	112 (84.2)
	Grade 1	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (6.8)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	6 (4.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	9 (6.8)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	52 (39.1)	16 (12.0)	25 (18.8)	30 (22.6)	8 (6.0)	2 (1.5)	133 (100.0)

n (%)
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.2.1.1

表 2.7.4.2-32　白血球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period						
		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	Missing n
White blood cell decreased N = 54	Grade 0	17 (31.5)	10 (18.5)	6 (11.1)	5 (9.3)	0 (0.0)	38 (70.4)	0
	Grade 1	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (3.7)	3 (5.6)	0 (0.0)	7 (13.0)	0
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	4 (7.4)	1 (1.9)	7 (13.0)	0
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.7)	0
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	Total	17 (31.5)	12 (22.2)	10 (18.5)	13 (24.1)	2 (3.7)	54 (100.0)	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	1

Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.4.5-2

2.1.6.1.4　好中球減少

1)　グループ化した有害事象の評価

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での「好中球減少」の発現割合と内

訳を表 2.7.4.2-33、「好中球減少」の要約を表 2.7.4.2-34 に示す。U202 試験及び J101 試験での顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte colony stimulating factor: G-CSF）の投与状況をそれぞれ表 2.7.4.7-8 及び表 2.7.4.7-9 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 35 名（26.3%）に「好中球減少」が認められた。基本語の内訳は、好中球数減少及び好中球減少症が各 18 名（13.5%）であった。

発現した「好中球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 2 名（1.5%）、Grade 2 が 10 名（7.5%）、Grade 3 が 12 名（9.0%）、Grade 4 が 11 名（8.3%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 23 名（17.3%）であった（5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3）。G-CSF の投与を受けた被験者は 133 名中 26 名（19.5%）であった。

重篤な「好中球減少」が認められた被験者、あるいは「好中球減少」により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。治験薬の減量に至った被験者は 3 名（2.3%）、休薬に至った被験者は 7 名（5.3%）であった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 15 名（27.3%）に「好中球減少」が認められた。基本語の内訳は、好中球数減少が 14 名（25.5%）及び好中球減少症が 1 名（1.8%）であった。

発現した「好中球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 4 名（7.3%）、Grade 3 が 7 名（12.7%）、Grade 4 が 4 名（7.3%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 11 名（20.0%）であった（5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-1）。G-CSF の投与を受けた被験者は 55 名中 5 名（9.1%）であった。

重篤な「好中球減少」が認められた被験者、あるいは「好中球減少」により治験薬の投与中止に至った被験者、又は減量に至った被験者はいなかった。治験薬の休薬に至った被験者は 4 名（7.3%）であった。

表 2.7.4.2-33　「好中球減少」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	U202 N = 133	J101 N = 55
好中球減少 [a]	35 (26.3)	15 (27.3)
好中球数減少	18 (13.5)	14 (25.5)
好中球減少症	18 (13.5)	1 (1.8)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.2-12, Table 4.8.2.2-1

表 2.7.4.2-34　「好中球減少」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202 N = 133	J101 N = 55
好中球減少 [a]	35 (26.3)	15 (27.3)
治験薬との因果関係が否定できない事象	28 (21.1)	11 (20.0)
Grade 3 以上の事象	23 (17.3)	11 (20.0)
重篤な事象	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の減量に至った事象	3 (2.3)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	7 (5.3)	4 (7.3)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3, Table 4.8.2.1-1

2)　臨床検査値の評価

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での好中球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ表 2.7.4.2-35 及び表 2.7.4.2-36、日本人／非日本人ごとの好中球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示す。

U202 試験で、臨床検査値（好中球数）に基づく CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 11 名（8.3%）、2 Grade 悪化した被験者は 21 名（15.8%）、3 Grade 悪化した被験者は 17 名（12.8%）、4 Grade 悪化した被験者は 13 名（9.8%）であった。また、治験薬投与開始後の好中球数値の最も高い Grade が Grade 3 以上であった被験者は 37 名（27.8%）（Grade 3 が 21 名、Grade 4 が 16 名）であった。

J101 試験で、臨床検査値（好中球数）に基づく CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 9 名（16.7%）、2 Grade 悪化した被験者は 7 名（13.0%）、3 Grade 悪化した被験者は 7 名（13.0%）、4 Grade 悪化した被験者は 3 名（5.6%）であった。また、治験薬投与開始後の好中球数値の最も高い Grade が Grade 3 以上であった被験者は 19 名（35.2%）（Grade 3 が 13 名、Grade 4 が 6 名）であった。

表 2.7.4.2-35　好中球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
Neutrophil count decreased N = 133	Grade 0	66 (49.6)	7 (5.3)	18 (13.5)	17 (12.8)	13 (9.8)	2 (1.5)	123 (92.5)
	Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
	Grade 2	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (3.8)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	66 (49.6)	8 (6.0)	20 (15.0)	21 (15.8)	16 (12.0)	2 (1.5)	133 (100.0)

n (%)
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.2.1.1

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

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period						
		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	Missing n
Neutrophil count decreased N = 54	Grade 0	26 (48.1)	1 (1.9)	6 (11.1)	7 (13.0)	3 (5.6)	43 (79.6)	0
	Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	6 (11.1)	1 (1.9)	9 (16.7)	0
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (3.7)	0
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	Total	26 (48.1)	1 (1.9)	8 (14.8)	13 (24.1)	6 (11.1)	54 (100.0)	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	1

Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.4.5-2

2.1.6.1.5　リンパ球減少

1)　グループ化した有害事象の評価

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での「リンパ球減少」の発現割合と内訳を表 2.7.4.2-37、「リンパ球減少」の要約を表 2.7.4.2-38 に示す。

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者で発現した「リンパ球減少」に含まれた基本語は、リンパ球数減少のみであった。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 1 名（0.8%）に「リンパ球減少」が認められた。発現した「リンパ球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は Grade 3 であった。

重篤な「リンパ球減少」が認められた被験者、あるいは「リンパ球減少」により治験薬の投与中止、減量、又は休薬に至った被験者はいなかった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 8 名（14.5%）に「リンパ球減少」が認められた。発現した「リンパ球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 2 名（3.6%）、Grade 2 が 0 名、Grade 3 が 6 名（10.9%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 6 名（10.9%）であった（5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-1）。

重篤な「リンパ球減少」が認められた被験者、あるいは「リンパ球減少」により治験薬の投与中止、減量、又は休薬に至った被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-37　「リンパ球減少」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	U202 N = 133	J101 N = 55
リンパ球減少 [a]	1 (0.8)	8 (14.5)
リンパ球数減少	1 (0.8)	8 (14.5)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.2-12, Table 4.8.2.2-1

表 2.7.4.2-38　「リンパ球減少」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202 N = 133	J101 N = 55
リンパ球減少 [a]	1 (0.8)	8 (14.5)
治験薬との因果関係が否定できない事象	0 (0.0)	8 (14.5)
Grade 3 以上の事象	1 (0.8)	6 (10.9)
重篤な事象	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の減量に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3, Table 4.8.2.1-1

2)　臨床検査値の評価

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者でのリンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ表 2.7.4.2-39 及び表 2.7.4.2-40、日本人／非日本人ごとのリンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示す。

U202 試験で、臨床検査値（リンパ球数）に基づく CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 42 名（31.6%）、2 Grade 悪化した被験者は 22 名（16.5%）、3 Grade 悪化した被験者は 11 名（8.3%）、4 Grade 悪化した被験者は 3 名（2.3%）であった。また、治験薬投与開始後のリンパ球数値の最も高い Grade が Grade 3 以上であった被験者は 66 名（49.6%）（Grade 3 が 42 名、Grade 4 が 24 名）であった。

J101 試験で、臨床検査値（リンパ球数）に基づく CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 12 名（22.2%）、2 Grade 悪化した被験者は 11 名（20.4%）、3 Grade 悪化した被験者は 7 名（13.0%）、4 Grade 悪化した被験者は 1 名（1.9%）であった。また、治験薬投与開始後のリンパ球数値の最も高い Grade が Grade 3 以上であった被験者は 30 名（55.6%）（Grade 3 が 24 名、Grade 4 が 6 名）であった。

表 2.7.4.2-39　リンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
Lymphocyte count decreased N = 133	Grade 0	16 (12.0)	10 (7.5)	13 (9.8)	10 (7.5)	3 (2.3)	0 (0.0)	52 (39.1)
	Grade 1	0 (0.0)	3 (2.3)	8 (6.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	17 (12.8)
	Grade 2	0 (0.0)	2 (1.5)	10 (7.5)	14 (10.5)	5 (3.8)	0 (0.0)	31 (23.3)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	14 (10.5)	10 (7.5)	1 (0.8)	28 (21.1)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.8)	0 (0.0)	5 (3.8)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	16 (12.0)	15 (11.3)	34 (25.6)	42 (31.6)	24 (18.0)	2 (1.5)	133 (100.0)

n (%)
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.2.1.1

表 2.7.4.2-40　リンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）: J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

CTCAE Term	Grade at Baseline	Worst Grade at Post-Dosing Period						
		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	Missing n
Lymphocyte count decreased N = 54	Grade 0	8 (14.8)	2 (3.7)	9 (16.7)	7 (13.0)	1 (1.9)	27 (50.0)	0
	Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)	8 (14.8)	2 (3.7)	13 (24.1)	0
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	7 (13.0)	1 (1.9)	9 (16.7)	0
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (3.7)	4 (7.4)	0
	Total	8 (14.8)	2 (3.7)	14 (25.9)	24 (44.4)	6 (11.1)	54 (100.0)	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	1

Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.3.4.5-2

2.1.6.2　二次性悪性腫瘍

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での「二次性悪性腫瘍」の発現割合と内訳を表 2.7.4.2-41、「二次性悪性腫瘍」の要約を表 2.7.4.2-42 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、治験薬の投与開始から最終投与日の 30 日後までに 133 名中 7 名（5.3%）で「二次性悪性腫瘍」が認められた。基本語の内訳は、急性骨髄性白血病、扁平上皮癌、及び皮膚有棘細胞癌が各 2 名（1.5%）、ファーター乳頭部の悪性新生物が 1 名（0.8%）であった。このうち、1 名で認められた急性骨髄性白血病は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

発現した「二次性悪性腫瘍」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 1 名（0.8%）、Grade 2 が 3 名（2.3%）、Grade 3 が 1 名（0.8%）、Grade 4 が 2 名（1.5%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 3 名（2.3%）であった。「二次性悪性腫瘍」により治験薬の投与中止に至った被験者は 2 名（1.5%、いずれも急性骨髄性白血病）であり、治験薬の減量又は休薬に至った被験者はいなかった。

重篤な「二次性悪性腫瘍」が認められた被験者は 4 名（3.0%）であり、内訳は急性骨髄性白血病が 2 名、皮膚有棘細胞癌が 1 名、ファーター乳頭部の悪性新生物が 1 名であった。また、治験薬の最終投与日の 30 日後以降に発現した「二次性悪性腫瘍」として、肺腺癌が 1 名で報告され、重篤事象と判断された。さらに、データカットオフ日以降に 3 名の被験者で 4 件の「二次性悪性腫瘍」が認められ（扁平上皮癌 2 件、急性骨髄性白血病及び基底細胞癌各 1 件［扁平上皮癌及び基底細胞癌各 1 件は同一被験者 1 名に発現］）、このうち急性骨髄性白血病は重篤事象と判断された。治験薬の最終投与日の 30 日後以降及びデータカットオフ日以降に発現した「二次性悪性腫瘍」はいずれも、治験薬との因果関係が否定された。

上記の重篤な事象（治験薬の最終投与日の 30 日後以降及びデータカットオフ日以降に発現した重篤な事象を含む）が認められた計 6 名の被験者の年齢の中央値（範囲）は 72（69～81）歳であり、発現時期の中央値（範囲）は 477（168～552）日であった。重症度は Grade 1 が 1 名、Grade 3 が 3 名、Grade 4 が 2 名であった。転帰は、1 名（被験者 ID: [redacted]）で発現した皮膚有棘細胞癌が回復であった以外は、いずれも未回復であった。治験薬との因果関係は、1 名（被験者 ID: [redacted]）で発現した急性骨髄性白血病が関連あり

であった以外は、いずれも関連なしと判断された。6 名のうち、治験薬の投与中止に至った被験者は 2 名（いずれも急性骨髄性白血病）、治験薬の休薬に至った被験者は 1 名（データカットオフ日以降に認められた急性骨髄性白血病）であり、治験薬の減量に至った被験者はいなかった。6 名は全員、高齢（65 歳以上）及び殺細胞性抗がん剤治療歴ありというリスク因子を有していた。また、その他のリスク因子として、2 名は PTCL 以外の悪性腫瘍の既往歴があり（1 名は前立腺癌、1 名は扁平上皮癌）、肺腺癌の 1 名は喫煙歴があった。

非重篤な「二次性悪性腫瘍」（データカットオフ日以降に発現した事象を含む）が認められた被験者 5 名の年齢の中央値（範囲）は 76（62～80）歳であり、発現時期の中央値（範囲）は 136（50～631）日であった。重症度はいずれも Grade 2 であり、転帰はいずれも回復であった。5 名はリスク因子として殺細胞性抗がん剤治療歴を有しており、62 歳であった 1 名を除いて高齢（65 歳以上）であった。その他のリスク因子として、2 名は PTCL 以外の悪性腫瘍の既往歴があり（1 名は扁平上皮癌と基底細胞癌、1 名は基底細胞癌）、2 名は放射線治療歴、3 名は幹細胞移植歴があった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 3 名（5.5%）に「二次性悪性腫瘍」が認められた。基本語の内訳は、急性骨髄性白血病、扁平上皮癌、基底細胞癌、及び慢性白血病が各 1 名（扁平上皮癌及び基底細胞癌は同一被験者 1 名に発現）であった。

発現した「二次性悪性腫瘍」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 1 名（1.8%）、Grade 2 が 1 名（1.8%）、Grade 3 が 0 名、Grade 4 が 1 名（1.8%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 1 名（1.8%）であった。

重篤な「二次性悪性腫瘍」が認められた被験者は 2 名（3.6%）であった。内訳は、急性骨髄性白血病及び慢性白血病（報告名: 慢性好中球性白血病）が各 1 名であった。また、1 名で認められた骨髄異形成症候群（重篤）は、悪性腫瘍（SMQ）の狭域用語に含まれる基本語ではないため「二次性悪性腫瘍」として集計されていない（表 2.7.4.1-5 参照）が、前がん病変であるため、例外的に「二次性悪性腫瘍」として評価する。さらに、データカットオフ日以降に 2 名の被験者で「二次性悪性腫瘍」が認められ（扁平上皮癌［肺］及び悪性黒色腫各 1 名）、このうち扁平上皮癌は重篤事象と判断された。

上記の重篤な事象である急性骨髄性白血病、慢性白血病、骨髄異形成症候群、及び扁平上皮癌計 4 件の重症度は、それぞれ Grade 4、Grade 1、Grade 4、及び Grade 3 であった。急性骨髄性白血病の転帰が不明であった以外は、転帰はいずれも未回復であった。急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群は治験薬との因果関係が否定されず、治験薬の投与中止に至った。慢性白血病及び扁平上皮癌は治験薬との因果関係が否定され、慢性白血病は治験薬の投与に対する変更を必要とせず、扁平上皮癌は治験薬の最終投与後の発現であった。

上記の「二次性悪性腫瘍」（骨髄異形成症候群及びデータカットオフ日以降に発現した事象を含む）が認められた 6 名のうち、治験薬の投与中止に至った被験者は、骨髄異形成症候群の 1 名を含む 2 名であり、治験薬の減量又は休薬に至った被験者はいなかった。また、6 名は全員、高齢（64 歳であった 1 名を除き、全員 70 歳以上）、殺細胞性抗がん剤治療歴あ

り、幹細胞移植歴あり、PTCL 以外の悪性腫瘍の既往歴などのリスク因子を有していた。

表 2.7.4.2-41　「二次性悪性腫瘍」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	U202 N = 133	J101 N = 55
二次性悪性腫瘍 [a]	7 (5.3)	3 (5.5)
急性骨髄性白血病	2 (1.5)	1 (1.8)
扁平上皮癌	2 (1.5)	1 (1.8)
皮膚有棘細胞癌	2 (1.5)	0 (0.0)
ファーター乳頭部の悪性新生物	1 (0.8)	0 (0.0)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (1.8)
慢性白血病	0 (0.0)	1 (1.8)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
MedDRA/J Ver.26.0
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.2-12, Table 4.8.2.2-1

表 2.7.4.2-42　「二次性悪性腫瘍」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202 N = 133	J101 N = 55
二次性悪性腫瘍 [a]	7 (5.3)	3 (5.5)
治験薬との因果関係が否定できない事象	1 (0.8)	1 (1.8)
Grade 3 以上の事象	3 (2.3)	1 (1.8)
重篤な事象	4 (3.0)	2 (3.6)
死亡に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	2 (1.5)	1 (1.8)
治験薬の減量に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3, Table 4.8.2.1-1

2.1.6.3　感染症

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での「感染症」の内訳（いずれかの試験で 2 名以上に発現した事象）を表 2.7.4.2-43、「感染症」の要約を表 2.7.4.2-44 に示す。なお、U202 試験では試験開始時から、J101 試験では治験実施計画書第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）から、感染症予防のため、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤などの薬剤の予防投与を行うことを推奨した。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 68 名（51.1%）に「感染症」が認められた。4 名以上に認められた基本語は、COVID-19 が 28 名（21.1%）、尿路感染が 11 名（8.3%）、上気道感染が 6 名（4.5%）、皮膚感染及び歯感染が各 4 名（3.0%）であった。

発現した「感染症」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 15 名（11.3%）、Grade 2 が 36 名（27.1%）、Grade 3 が 13 名（9.8%）、

Grade 4 が 1 名（0.8%）、Grade 5 が 3 名（2.3%）であり、Grade 3 以上であった被験者は 17 名（12.8%）であった。Grade 5（死亡）の事象の内訳は、細菌性肺炎、シュードモナス性敗血症、及び真菌性肺炎が各 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な「感染症」は 17 名（12.8%）に 25 件認められた。重篤な事象の多くは治験薬との因果関係が否定され、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った被験者は 1 名（0.8%）、減量に至った被験者は 5 名（3.8%）、休薬に至った被験者は 20 名（15.0%）であった。

J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 25 名（45.5%）に「感染症」が認められた。3 名以上に認められた基本語は、COVID-19 が 5 名（9.1%）、尿路感染が 4 名（7.3%）、上気道感染、上咽頭炎、肺炎、及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 3 名（5.5%）であった。

発現した「感染症」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は、Grade 1 が 4 名（7.3%）、Grade 2 が 13 名（23.6%）、Grade 3 が 8 名（14.5%）、Grade 4 が 0 名であり、Grade 3 以上であった被験者は 8 名（14.5%）であった。

重篤な「感染症」は 9 名（16.4%）に 14 件認められた。重篤な事象の多くは治験薬との因果関係が否定され、転帰は回復であった。治験薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。治験薬の休薬に至った被験者は 10 名（18.2%）であった。

表 2.7.4.2-43　いずれかの試験で 2 名以上に発現した「感染症」の発現割合と内訳: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

基本語	U202 N = 133	J101 N = 55
感染症 [a]	68 (51.1)	25 (45.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	28 (21.1)	5 (9.1)
尿路感染	11 (8.3)	4 (7.3)
上気道感染	6 (4.5)	3 (5.5)
皮膚感染	4 (3.0)	2 (3.6)
上咽頭炎	2 (1.5)	3 (5.5)
歯感染	4 (3.0)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	3 (2.3)	1 (1.8)
肺炎	1 (0.8)	3 (5.5)
インフルエンザ	3 (2.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎	3 (2.3)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	3 (5.5)
帯状疱疹	2 (1.5)	1 (1.8)
気管支炎	2 (1.5)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (1.5)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	2 (1.5)	0 (0.0)
細菌性肺炎	2 (1.5)	0 (0.0)
COVID-19 の疑い	2 (1.5)	0 (0.0)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
MedDRA/J Ver.26.0
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.2-12, Table 4.8.2.2-1

表 2.7.4.2-44　「感染症」の要約: U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202 N = 133	J101 N = 55
感染症 [a]	68 (51.1)	25 (45.5)
治験薬との因果関係が否定できない事象	13 (9.8)	6 (10.9)
Grade 3 以上の事象	17 (12.8)	8 (14.5)
重篤な事象	17 (12.8)	9 (16.4)
死亡に至った事象	3 (2.3)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った事象	1 (0.8)	0 (0.0)
治験薬の減量に至った事象	5 (3.8)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った事象	20 (15.0)	10 (18.2)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: グループ化した有害事象（表 2.7.4.1-5）として集計
Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8.2.1-3, Table 4.8.2.1-1

2.1.7　副作用の要約

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者の結果をもとに、本薬の副作用を同定した。結果は「Valemetostat ADR Selection Justification Document」としてまとめた（5.3.5.3-2）。副作用の一覧を表 2.7.4.7-10 に示す。

2.2　個別有害事象の文章による説明

U202 試験及び J101 試験では、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びその他の臨床的に重要な有害事象の叙述を作成した。U202 試験及び J101 試験の総括報告書中の叙述の記載箇所を表 2.7.4.2-45 に示す。

表 2.7.4.2-45　総括報告書中の叙述の記載箇所: U202 試験及び J101 試験

試験略名	添付資料番号	総括報告書中の記載箇所
U202	5.3.5.2-1	14.3.3 項
J101	5.3.3.2-1	14.3.3 項

3.　臨床検査値の評価

3.1　血液学的検査

血小板数、ヘモグロビン値、白血球数、好中球数、及びリンパ球数は、2.1.6.1 で検討した。

3.2　血液生化学検査

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での血液生化学検査のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）をそれぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.2.2.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.4.6-2、日本人及び非日本人それぞれの血液生化学検査のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の最も高い CTCAE Grade）

を 5.3.5.3-1 Table 3.4.2.2.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.4.6-3 に示す。

血液生化学検査では、投与後に最も多く認められた変動は肝機能検査値であった。本項では、肝機能検査値について検討した結果を示す。

肝機能検査値

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での肝機能検査値異常の発現割合を表 2.7.4.3-1 に示す。

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者で、ALT 又は AST が基準値上限（upper limit of normal: ULN）の 3 倍以上に増加し、その同時期（30 日以内）に血中ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつ ALP の増加がない（ULN の 2 倍未満）肝機能検査値異常が認められた被験者は、U202 試験の 1 名及び J101 試験の 1 名であった。

U202 試験の 1 名（被験者 ID: [redacted]）は、心疾患、僧帽弁と三尖弁の置換、甲状腺切除、及び Loeffler 症候群の既往歴を有していた。最後の治療効果判定は Day 107 に行われ、「病勢安定」と判定されていた。Day 157 に発現した COVID-19 のため治験実施施設以外の施設に入院し、Day 158 に Grade 4 の心不全（重篤、治験薬との関連なし）と診断された。フロセミドの静脈内投与による利尿療法を受けたが、治験薬の投与に変更はなかった。心不全は Day 161 に消失した。Day 170 に Grade 4 の肝不全（重篤、治験薬との関連なし）が認められ、治験薬を休薬した。Day 176 に肝不全のため死亡したが、同日の血液検査結果から、上記で定義した肝機能検査値異常が認められた（AST: 9.2×ULN、ALT: 9.1×ULN、血中ビリルビン: 9.9×ULN、ALP: 1.5×ULN）。主な死因は有害事象（肝不全）と報告された。本被験者で認められた肝機能検査値異常の併発は、基礎疾患である AITL、及び心不全、心疾患、僧帽弁と三尖弁の置換、甲状腺切除、Loeffler 症候群などの既往歴、さらに同時期に認められた COVID-19 が要因である可能性が高いと考えられたため、Hy's law に合致するとは判断されなかった。

J101 試験の 1 名（被験者 ID: [redacted]）では、Day 199 に上記で定義した肝機能検査値異常が認められた（AST: 4.1×ULN、ALT: 1.5×ULN、血中ビリルビン: 2.3×ULN、ALP: 正常値）。この肝機能検査値異常は有害事象としては報告されず、本被験者は血中ビリルビン及び AST の上昇を複数回示しつつも休薬せず Day 615 まで治験薬の投与を継続したが、Day 616 に Grade 4 の重篤な骨髄異形成症候群が認められ、治験薬の投与中止に至った。肝機能検査値に関しては有害事象（Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）と診断されたが、重篤ではなく、治験薬との因果関係はないと判断された。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は発現から 15 日後に消失した。本被験者で認められた肝機能検査値異常の併発は、併用薬として投与されていたスルファメトキサゾール・トリメトプリムが要因である可能性が高いと考えられたため、Hy's law に合致するとは判断されなかった。

表 2.7.4.3-1　肝機能検査値異常の発現割合: U202 試験及び J101 試験
（安全性解析対象集団）

	U202 N = 133	J101 N = 55
ALT		
≥ 3 × ULN	6 (4.5)	3 (5.5)
≥ 5 × ULN	2 (1.5)	2 (3.6)
≥ 8 × ULN	1 (0.8)	1 (1.8)
≥ 10 × ULN	0	1 (1.8)
≥ 20 × ULN	0	0 (0.0)
AST		
≥ 3 × ULN	5 (3.8)	6 (10.9)
≥ 5 × ULN	2 (1.5)	3 (5.5)
≥ 8 × ULN	1 (0.8)	2 (3.6)
≥ 10 × ULN	0	1 (1.8)
≥ 20 × ULN	0	0 (0.0)
ALT 又は AST		
≥ 3 × ULN	7 (5.3)	6 (10.9)
≥ 5 × ULN	3 (2.3)	3 (5.5)
≥ 8 × ULN	1 (0.8)	2 (3.6)
≥ 10 × ULN	0	2 (3.6)
≥ 20 × ULN	0	0 (0.0)
TBL		
≥ 1.5 × ULN	18 (13.5)	5 (9.1)
≥ 2 × ULN	5 (3.8)	2 (3.6)
ALP		
≥ 1.5 × ULN	20 (15.0)	15 (27.3)
≥ 2 × ULN	9 (6.8)	9 (16.4)
Concurrent TBL elevation with ALT and/or AST elevation and ALP < 2 × ULN[a]		
(ALT ≥ 3 × ULN and/or AST ≥ 3 × ULN) and (TBL ≥ 2 × ULN) and (ALP < 2 × ULN)	1 (0.8)	1 (1.8)

n (%), Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: Concurrent TBL elevation with ALT and/or AST elevation and ALP < 2 × ULN was defined as any post-dose TBL ≥2 × ULN with an incidence of ALT ≥ 3 × ULN and/or AST ≥ 3 × ULN, and ALP < 2 × ULN within 30 days of ALT or AST elevation.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.4.3.1, 5.3.5.3-1 Table 14.3.4.7-2

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者 133 名で発現した肝機能関連の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14 名［10.5%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（10 名［7.5%］）、血中ビリルビン増加（9 名［6.8%］）、血中アルカリホスファターゼ増加（7 名［5.3%］）、血中乳酸脱水素酵素増加（3 名［2.3%］）、γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 名［1.5%］）、急性胆嚢炎、肝不全、及び高トランスアミナーゼ血症（各 1 名［0.8%］）であり、重症度は多くが Grade 1 又は 2 であった。肝不全（Grade 5）を除いていずれの事象も非重篤であった。重症度が Grade 3 以上であり、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 3）、血中ビリルビン増加（Grade 4）、及び γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3）（各 1 名）であり、これらの事象は治験薬の投与に対する変更を必要としなかった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者 55 名で発現した肝機能関連の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8 名［14.5%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7 名［12.7%］）、血中アルカリホスファターゼ増加（5 名［9.1%］）、γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（4 名［7.3%］）、血中乳酸脱水素酵素増加及び血中ビリルビン増加（各 3 名［5.5%］）、肝障害（1 名［1.8%］）であり、重症度は多くが Grade 1 又は 2 であっ

た。肝障害（Grade 2）を除いていずれの事象も非重篤であった。重症度が Grade 3 以上であり、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3）（2 名）のみであり、これらの事象は治験薬の投与に対する変更を必要としなかった。

3.3　サイトメガロウイルス検査

J101 試験の中間解析（データカットオフ日: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、3 名の被験者にサイトメガロウイルス感染が有害事象として報告されたことから、U202 試験では、血液検体に対して定量ポリメラーゼ連鎖反応によるサイトメガロウイルス量の検査を行った。結果を 5.3.5.2-1 Table 14.3.7.1 に示す。

ベースラインでサイトメガロウイルス検査が陽性であった被験者は、検査可能であった 126 名中 17 名であり、ウイルス量の内訳は 3 Log 10 IU/mL が 3 名、2 Log 10 IU/mL が 3 名、2 Log 10 IU/mL 未満が 11 名であった。その後もサイトメガロウイルスが検出されたサンプルでのウイルス量に大きな変動は認められなかった。また、U202 試験の PTCL 200 mg 投与被験者のうち、データカットオフ日までにサイトメガロウイルス感染が有害事象として報告された被験者は 1 名のみであり、重症度は Grade 1 であった。治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

以上より、PTCL 患者において本薬の投与がサイトメガロウイルスへの感染リスクを上昇させるという明らかな傾向は認められなかった。

4.　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者でのバイタルサインの要約統計量の変化を、それぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.3.5.1.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.5.1-2 に示す。

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者では、治験薬投与前後で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、及び体温に顕著な変動は認められなかった。

4.2　心電図

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia’s method: QTcF）のカテゴリカル解析結果を 5.3.5.2-1 Table 14.3.6.4.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.5.6-2 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者で治験薬投与開始後に QTcF の最大値が 480 ms を超えた被験者は 3 名（2.3%）であった。QTcF がベースライン値から 30 ms を超えて延長した被験者は 43 名（32.3%）であり、60 ms を超えて延長した被験者は 2 名（1.5%）であった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者で治験薬投与開始後に QTcF の最大値が 480 ms を超えた被験者は 1 名（1.8%）であった。QTcF がベースライン値から 30 ms を超えて延長した被験者は 5 名（9.1%）であり、60 ms を超えて延長した被験者はいなかった。

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者では、QT 延長に関連する有害事象として、心電図 QT 延長が U202 試験で 133 名中 8 名（6.0%）、J101 試験で 55 名中 3 名（5.5%）に認められた。両試験で認められた心電図 QT 延長は、いずれも非重篤であり、重症度は多くが Grade 1 又は 2 であった。心電図 QT 延長により治験薬の投与に対する変更を必要とした被験者は、U202 試験では 3 名、J101 試験では 2 名おり、変更はいずれも休薬であった。転帰は、U202 試験では回復が 5 名、未回復が 2 名、不明が 1 名であり、J101 試験ではすべて回復であった。Grade 3 であった事象はいずれも休薬に至った事象であり、転帰は回復であった。治験薬との因果関係は否定された。いずれの試験でもトルサード ド ポアント、心室性頻脈、失神、及び心室性不整脈は報告されなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の有害事象の詳細な要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-11、有害事象の Grade 別集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.2.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.3.1-10、有害事象の要約を表 2.7.4.5-1 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名の年齢の内訳は、65 歳未満が 53 名、65 歳以上が 80 名であり、有害事象は 65 歳未満で 96.2%（51/53 名）、65 歳以上で 96.3%（77/80 名）に発現した。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象それぞれの年齢別の発現割合に大きな差はみられなかった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名の年齢の内訳は、65 歳未満が 23 名、65 歳以上が 32 名であり、有害事象はいずれの集団でも全員に発現した。Grade 3 以上の有害事象の年齢別の発現割合に大きな差は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、65 歳未満で 39.1%（9/23 名）、65 歳以上で 59.4%（19/32 名）であり、65 歳以上の方が高かった。

PTCL 200 mg 投与被験者全体で 3 名以上に認められた重篤な事象はなかったため、事象ごとの発現状況のサブグループ間の比較には限界があるが、J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者全体で 2 名に認められた重篤な事象（急性腎障害、心房細動、COVID-19、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、胸水、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱、及び腫瘍熱）のうち、いずれかのサブグループのみで認められた事象は、急性腎障害、心房細動、COVID-19、高カルシウム血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及び発熱であり、いずれも 65 歳以上の集団のみで認められた（65 歳未満: 0 名 vs. 65 歳以上: 2 名）。これらの重篤な事象のうち、投与中止に至った被験者は急性腎障害の 1 名のみであり、転帰は 1 名（未回復［急性腎障害］）を除いて全員軽快又は回復であった。

表 2.7.4.5-1　年齢別での有害事象の要約: U202 試験及び J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202		J101	
	65 才未満 N = 53	65 才以上 N = 80	65 才未満 N = 23	65 才以上 N = 32
全有害事象	51 (96.2)	77 (96.3)	23 (100.0)	32 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	26 (49.1)	51 (63.8)	15 (65.2)	23 (71.9)
重篤な有害事象	21 (39.6)	32 (40.0)	9 (39.1)	19 (59.4)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1, 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-11

5.1.2　性別

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での男女別（男性／女性）の有害事象の詳細な要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-12、有害事象の Grade 別集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.2.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.3.1-11、有害事象の要約を表 2.7.4.5-2 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名の性別の内訳は、男性が 91 名、女性が 42 名であり、有害事象は男性で 95.6%（87/91 名）、女性で 97.6%（41/42 名）に発現した。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象それぞれの男女別の発現割合に大きな差はみられなかった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名の性別の内訳は、男性が 34 名、女性が 21 名であり、有害事象はいずれの集団でも全員に発現した。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象それぞれの男女別の発現割合に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4.5-2　男女別での有害事象の要約: U202 試験及び J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202		J101	
	男性 N = 91	女性 N = 42	男性 N = 34	女性 N = 21
全有害事象	87 (95.6)	41 (97.6)	34 (100.0)	21 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	53 (58.2)	24 (57.1)	25 (73.5)	13 (61.9)
重篤な有害事象	39 (42.9)	14 (33.3)	19 (55.9)	9 (42.9)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1, 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-12

5.1.3　ベースラインの BMI

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での BMI 別（25 未満／25 以上）の有害事象の詳細な要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-13、有害事象の Grade 別集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.2.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.3.1-12、有害事象の要約を表 2.7.4.5-3 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名の BMI の内訳は、25 未

満が 69 名、25 以上が 64 名であり、有害事象は BMI 25 未満で 97.1%（67/69 名）、BMI 25 以上で 95.3%（61/64 名）に発現した。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象それぞれの BMI 別の発現割合に大きな差はみられなかった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名の BMI の内訳は、25 未満が 22 名、25 以上が 33 名であり、有害事象はいずれの集団でも全員に発現した。Grade 3 以上の有害事象の BMI 別の発現割合に大きな差はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は、BMI 25 未満で 72.7%（16/22 名）、BMI 25 以上で 36.4%（12/33 名）であり、BMI 25 未満の方が高かった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者全体で 3 名以上に認められた重篤な事象はなかったため、事象ごとの発現状況のサブグループ間の比較には限界があるが、J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者全体で 2 名に認められた重篤な事象（急性腎障害、心房細動、COVID-19、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、胸水、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱、及び腫瘍熱）のうち、いずれかのサブグループのみで認められた事象は、心房細動、高カルシウム血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱、及び腫瘍熱であり、心房細動が BMI 25 以上のみで認められたのに対し、高カルシウム血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱、及び腫瘍熱は BMI 25 未満の集団のみで認められた。いずれかのサブグループのみで認められた重篤な事象で投与中止に至った被験者はおらず、転帰は 1 名（未回復［腫瘍熱］）を除いて全員軽快又は回復であった。

表 2.7.4.5-3　ベースラインの BMI 別での有害事象の要約: U202 試験及び J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202		J101	
	< 25 N = 69	≥ 25 N = 64	< 25 N = 22	≥ 25 N = 33
全有害事象	67 (97.1)	61 (95.3)	22 (100.0)	33 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	40 (58.0)	37 (57.8)	16 (72.7)	22 (66.7)
重篤な有害事象	24 (34.8)	29 (45.3)	16 (72.7)	12 (36.4)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1, 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-13

5.1.4　前治療数

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者での前治療数別（1／2／3 以上）の有害事象の詳細な要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1、有害事象の Grade 別集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.2.1、有害事象の要約を表 2.7.4.5-4 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名の前治療数の内訳は、1 が 36 名、2 が 36 名、3 以上が 61 名であり、有害事象は前治療数 1 で 94.4%（34/36 名）、前治療数 2 で 97.2%（35/36 名）、前治療数 3 以上で 96.7%（59/61 名）に発現した。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象それぞれの前治療数別の発現割合に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4.5-4　前治療数別での有害事象の要約: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202		
	1 N = 36	2 N = 36	3 以上 N = 61
全有害事象	34 (94.4)	35 (97.2)	59 (96.7)
Grade 3 以上の有害事象	17 (47.2)	20 (55.6)	40 (65.6)
重篤な有害事象	13 (36.1)	16 (44.4)	24 (39.3)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1

5.1.5　造血細胞移植歴

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での HCT 歴別（同種 HCT 歴あり／自家 HCT 歴あり／HCT 歴なし）の有害事象の詳細な要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1 及び 5.3.5.3-1Table 14.3.1.2-15、有害事象の Grade 別集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.2.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.3.1-14、有害事象の要約を表 2.7.4.5-5 に示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 133 名の HCT 歴の内訳は、同種 HCT 歴ありが 3 名、自家 HCT 歴ありが 30 名、同種 HCT 歴ありかつ自家 HCT 歴ありが 2 名、HCT 歴なしが 98 名であり、被験者数が自家 HCT 歴あり及び HCT 歴なしに偏っていた。有害事象は同種 HCT 歴ありで 100%（3/3 名）、自家 HCT 歴ありで 93.3%（28/30 名）、同種 HCT 歴ありかつ自家 HCT 歴ありで 100%（2/2 名）、HCT 歴なしで 96.9%（95/98 名）に発現した。自家 HCT 歴ありと HCT 歴なしのサブグループ間で比較したとき、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象それぞれの発現割合に大きな差は認められなかった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名の HCT 歴の内訳は、同種 HCT 歴ありが 2 名、自家 HCT 歴ありが 14 名、HCT 歴なしが 39 名であり、被験者数が自家 HCT 歴あり及び HCT 歴なしに偏っていた。有害事象はいずれの集団でも全員に発現した。自家 HCT 歴ありと HCT 歴なしのサブグループ間で比較したとき、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象それぞれの発現割合に大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-5　造血細胞移植歴別での有害事象の要約: U202 試験及び J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202				J101		
	Allogeneic N = 3	Autologous N = 30	Allogeneic/ Autologous N = 2	Not Performed N = 98	Allogeneic N = 2	Autologous N = 14	Not Performed N = 39
全有害事象	3 (100.0)	28 (93.3)	2 (100.0)	95 (96.9)	2 (100.0)	14 (100.0)	39 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	2 (66.7)	17 (56.7)	1 (50.0)	57 (58.2)	1 (50.0)	11 (78.6)	26 (66.7)
重篤な有害事象	2 (66.7)	14 (46.7)	1 (50.0)	36 (36.7)	1 (50.0)	6 (42.9)	21 (53.8)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1, 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-15

5.1.6　肝機能

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

5.2　外因性要因

5.2.1　CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用

U202 試験及び J101 試験では、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、及び強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤を併用するとき、7.1.1 項に示す減量基準に従って投与を実施した。以下に、併用薬の種類別（強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤併用／強い CYP3A 阻害剤併用／P-gp 阻害剤併用／中程度の CYP3A 阻害剤併用／併用なし）で実施したサブグループ解析の結果を示す。

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者での併用薬の種類別（強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤併用／強い CYP3A 阻害剤併用／P-gp 阻害剤併用／中程度の CYP3A 阻害剤併用／併用なし）の有害事象の詳細な要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2-14、有害事象の Grade 別集計を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.2.1 及び 5.3.5.3-1 Table 14.3.1.3.1-13、有害事象の要約を表 2.7.4.5-6 に示す。なお、強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤を併用した被験者はいなかった。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者のうち、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、及び中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者はそれぞれ 3 名、10 名、11 名であり、併用なしの被験者は 109 名であった。有害事象は強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者、及び併用なしの被験者で、それぞれ 100%（3/3 名）、90.0%（9/10 名）、100%（11/11 名）、及び 96.3%（103/109 名）に発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者、及び併用なしの被験者で、それぞれ 66.7%（2/3 名）、70.0%（7/10 名）、45.5%（5/11 名）、57.8%（63/109 名）であり、強い CYP3A 阻害剤併用の集団及び P-gp 阻害剤併用の集団で発現割合が高かった。重篤な有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合に差が認められたものの、強い CYP3A 阻害剤併用、P-gp 阻害剤併用及び中程度の CYP3A 阻害剤併用の被験者が少なく、サブグループ間で被験者数の偏りが大きいため、結果の比較には限界がある。また、P-gp 阻害剤併用の集団で 3 名以上に認められた Grade 3 以上の事象はなく、各 2 名に発現した血小板数減少及び血小板減少症を除いて各 1 名での発現であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.3.1）。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の安全性解析対象集団 55 名のうち、強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、及び中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者はそれぞれ 2 名、2 名、7 名、5 名であり、併用なしの被験者が 39 名であった。被験者数が偏っていたため、十分なサブグループ解析の結果は得られ

なかった。

表 2.7.4.5-6　併用薬の種類別での有害事象の要約: U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	U202			
	強い CYP3A 阻害剤併用 N = 3	P-gp 阻害剤併用 N = 10	中程度の CYP3A 阻害剤併用 N = 11	併用なし N = 109
全有害事象	3 (100.0)	9 (90.0)	11 (100.0)	105 (96.3)
Grade 3 以上の有害事象	2 (66.7)	7 (70.0)	5 (45.5)	63 (57.8)
重篤な有害事象	1 (33.3)	3 (30.0)	3 (27.3)	46 (42.2)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.16.1.1

5.3　妊娠及び授乳時の使用

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

ラットの予備的な胚・胎児発生試験では、全用量群で母動物毒性、胚・胎児死亡、及び胎児催奇形性が認められ、本薬には催奇形性があると判断された。ICH S9 ガイドラインに基づき、さらなる生殖発生毒性試験は実施していない。また、ラット乳汁移行性試験では乳汁中への移行が認められた（2.6.4.6.1）。

本薬の非臨床試験データから、本薬の生殖毒性及び胎児毒性の可能性、本薬がヒトで催奇形性を有する可能性、並びに乳汁中へ移行する可能性は否定できない。

5.4　過量投与

本薬の過量投与を評価する試験は実施していない。過量投与時の安全性は、U202 試験及び J101 試験に含まれる被験者全体（PTCL 患者以外を含む）で評価した。

U202 試験では、推奨用量より多い投与量を投与された被験者は可能性を含めて 3 名（PTCL 患者 1 名及び ATLL 患者 2 名）いた。1 名（被験者 ID: [redacted]、PTCL 患者）では、Day 126 に 400 mg 服用した可能性があるという申告が被験者からあったが、過量投与が発生したかどうかの検証は不可能であった。本件は有害事象（Grade 1 の過量投与）として報告され、その後 Day 140 まで他の有害事象は認められなかった。本被験者は、Day 126 に疾患進行のため治験薬の投与を中止した。もう 1 名（被験者 ID: [redacted]、ATLL 患者）では、Day 200 に誤って 400 mg を服用したが、その後 Day 264 まで有害事象は認められなかった。他の 1 名（被験者 ID: [redacted]、ATLL 患者）では、Day 1 から Day 19 まで誤って本薬 200 mg を 1 日 2 回服用し、Day 20 以降は 200 mg を 1 日 1 回服用に修正した。本薬 200 mg を 1 日 2 回服用していた期間内に認められた有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（発現日: Day 11、Grade 1、治験薬との因果関係: 関連あり、以下同順）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Day 11、Grade 2、関連あり）、血小板減少症

（Day 15、Grade 2、関連あり）、低ナトリウム血症（Day 19、Grade 1、関連なし）、血小板減少症（Day 19、Grade 3、関連あり）、低マグネシウム血症（Day 19、Grade 1、関連なし）、血中クレアチニン増加（Day 19、Grade 2、関連なし）、及び血中アルカリホスファターゼ増加（Day 19、Grade 1、関連なし）であり、いずれも発現日から 3～14 日後に回復した。

J101 試験の用量漸増パートでは、推奨用量より多い投与量として、本薬 250 mg を B 細胞リンパ腫患者 7 名に、300 mg を B 細胞リンパ腫患者 2 名に 1 日 1 回反復投与した経験がある。これらの被験者の安全性を評価した資料は、初回申請時に提出済みである。J101 試験ではデータカットオフ日（2022 年 12 月 31 日）時点でその他の過量投与は報告されていない。

5.5　薬物乱用

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

5.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

5.7　離脱症状及び反跳現象

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

6.　市販後データ

本項では、市販後の ATLL 患者での本薬の使用経験を示す。

本薬は、2022 年 9 月 26 日に「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能又は効果で日本にて製造販売承認された。

販売が開始された 2022 年 12 月 20 日から 2023 年 6 月 19 日までの期間で 113 施設を対象に市販直後調査を実施した結果、推定患者数は約 140 名であった。副作用は 41 名に 73 件報告され、主な副作用は、血小板数減少 20 件、好中球数減少 6 件、味覚障害 5 件、及び貧血 5 件であった。重篤な副作用は 7 名に 9 件認められた。内訳は、好中球減少症及び血小板減少症が各 2 件、貧血、好中球数減少、血小板数減少、クリプトコッカス性髄膜炎、及び COVID-19 が各 1 件であった（5.3.6-1）。

また、調査期間 2022 年 9 月 26 日～2023 年 3 月 25 日の期間で実施した医薬品安全性監視活動の結果、重篤な副作用は 4 名に 6 件報告された。内訳は、血小板減少症が 2 件、COVID-19、好中球減少症、貧血、血小板数減少が各 1 件であった。死亡に至った副作用は

報告されなかった。重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに指定している各有害事象についても、発現状況等から安全性上の新たな知見はなく、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と判断した（5.3.6-2）。

現時点で市販後データから新たな安全性の懸念は認められていない。

7. 付録

別添

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 で引用した参考文献

該当なし

2.7.3 で引用した参考文献

2.7.3.6 参考文献 参照

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし

2.7.6 で引用した参考文献

2.7.6.1.9 参考文献 参照