2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.4 付録 14

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to last quantifiable observed point：定量可能な最終測定時間点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite：無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
DT	diphtheria toxin：ジフテリア毒素
ECL-IA	electrochemiluminescence-immunoassay：電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
hIL-3	human interleukin-3：ヒトインターロイキン-3
HRP	horseradish peroxidase：ホースラディッシュペルオキシダーゼ
IL-3	interleukin-3：インターロイキン-3
K_2EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid, dipotassium salt：エチレンジアミン四酢酸二カリウム
MRT	mean residence time：平均滞留時間
NA	not applicable：該当なし
NAb	neutralising antibodies：中和抗体
PK	pharmacokinetic：薬物動態
RE	relative error：相対誤差
$t_{1/2}$	half time：半減期
TF-1	human bone marrow erythroleukemia cell line：ヒト白血病細胞株
TF-1 H-ras	human bone marrow erythroleukemia cell line transfected with H-ras gene：ヒト IL-3 受容体発現赤白血病細胞株
t_{max}	time of maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution based on the terminal phase：消失相から算出した分布容積
λ_z	elimination rate constant：消失速度定数

2.7.1.1 背景及び概観

NS-401 は、ジフテリア毒素（DT）とヒトインターロイキン-3（hIL-3）の遺伝子組換え融合タンパク質であり、インターロイキン-3（IL-3）受容体を発現する細胞に取り込まれることでタンパク質合成を阻害しアポトーシスを誘導する。

NS-401 は、タグラキソフスプを有効成分とする点滴静注用製剤であり、バイオアベイラビリティに関する臨床試験は実施していない。

NS-401 の製剤開発の経緯の詳細は「2.3.P.2 製剤開発の経緯」に記載した。

2.7.1.1.1 臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤

国内及び海外の臨床試験で使用した製剤の概要を表 2.7.1.1.1-1 に示す。

海外の臨床試験では凍結溶液製剤及び凍結乾燥製剤の 2 種類を使用し、国内の臨床試験では凍結乾燥製剤を使用した。海外では凍結溶液製剤が市販されていることから、国内でも安定供給の面を考慮し、同じ凍結溶液製剤を選択した。

表 2.7.1.1.1-1 国内及び海外の臨床試験で使用した製剤の概要

国内/海外	成人/小児	相	試験番号	内容	製剤
国内	成人	I/II	NS401-P1-02	芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍患者を対象としたオープンラベル試験	凍結乾燥製剤
海外	成人	I/II	STML-401-0114	未治療及び再発又は難治性急性骨髄性白血病又は芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍患者を対象としたオープンラベル試験	凍結溶液製剤/凍結乾燥製剤
			STML-401-0214	完全寛解状態の予後不良の急性骨髄性白血病患者を対象としたオープンラベル試験	凍結溶液製剤
			STML-401-0314	高リスク骨髄増殖性腫瘍患者を対象としたオープンラベル試験	凍結溶液製剤
			STML-401-0414	再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象としたオープンラベル試験	凍結溶液製剤

2.7.1.1.2 分析法の概観

各臨床試験にて適用した分析法と対応するバリデーション報告書を表 2.7.1.1.2-1 に示す。

臨床試験では、血漿中の遊離型 NS-401 は電気化学免疫測定法（ECL-IA）で測定した。NS-401 に対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）は、ECL-IA 及び細胞生存アッセイで測定した。NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA（抗 IL-3 抗体）及び NAb は、直接酵素免疫測定法（ELISA）及び細胞増殖アッセイで測定した。ここでの遊離型 NS-401 とは抗体に結合していない NS-401 と定義した。

NS-401 の hIL-3 部位に対する NAb 以外については[redacted]社にて分析法を開発後、方法の最適化のために[redacted]社に技術移管し分析法を確立した。また、NS-401 に対する NAb については国内試験の実施のため[redacted]社（旧[redacted]社）にて分析法の再構築とバリデーションを実施した。

これらの測定法は FDA ガイダンス（CDER/CVM, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2001 年 5 月、CDER/CVM, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2018 年

5 月、CDER/CBER, Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products, 2014 年 8 月、CDER/CBER/CDRH, Guidance for Industry: Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products, draft guidance, 2016 年 4 月）に従ってバリデーション試験を実施し構築され、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」（平成 26 年 4 月 1 日付、薬食審査発 0401 第 1 号）にも適合している。

表 2.7.1.1.2-1 国内及び海外の臨床試験で用いられた分析法の概要

測定対象	分析法番号	バリデーション報告書 資料番号 評価/参考	該当する臨床試験
血漿中の遊離型 NS-401	[redacted]-318	13-099 5.3.1.4-1 評価 13-099-addendum 5.3.1.4-2 評価	STML-401-0114
	[redacted]-0001	[redacted]-16-106-VR02 5.3.1.4-3 評価	STML-401-0114 STML-401-0214 STML-401-0314 STML-401-0414 NS401-P1-02
NS-401 に対する ADA	[redacted]-319	11-145 5.3.1.4-4 評価	STML-401-0114 STML-401-0214 STML-401-0314 STML-401-0414
	[redacted]-0004	[redacted]-17-084-VR02 5.3.1.4-5 評価	STML-401-0114 STML-401-0214 STML-401-0314 STML-401-0414 NS401-P1-02
NS-401 に対する NAb	[redacted]-315	13-060 5.3.1.4-6 評価	STML-401-0114 STML-401-0214 STML-401-0314 STML-401-0414
	[redacted]-0005	[redacted]-17-088-VR01 5.3.1.4-7 評価	STML-401-0114
	[redacted]-0009	[redacted]-23-371-VR01 5.3.1.4-8 評価	NS401-P1-02
NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA	[redacted]-321	13-100 5.3.1.4-9 評価	STML-401-0114 STML-401-0214 STML-401-0314 STML-401-0414
	[redacted]-0006	[redacted]-17-086-VR02 5.3.1.4-10 評価	STML-401-0114 STML-401-0214 STML-401-0314 STML-401-0414 NS401-P1-02
NS-401 の hIL-3 部位に対する NAb	[redacted]-0003	[redacted]-17-056-VR01 5.3.1.4-11 評価	STML-401-0114 STML-401-0214 STML-401-0314 STML-401-0414 NS401-P1-02

遊離型 NS-401：抗体に結合していない NS-401

（1） 血漿中の遊離型 NS-401 分析法

血漿中で抗体に結合していない NS-401（遊離型 NS-401）は、エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）を抗凝固剤として用いて採取したヒト血漿サンプルを用いて、電気化学発光検出ラベルを用いた二重抗体サンドイッチ ECL-IA 法により測定した。ラットの抗 hIL-3 抗体（捕捉抗体）を固相化したプレートにヒト血漿サンプルを添加して遊離型 NS-401 の hIL-3 ドメインを捕捉抗体によりプレートに結合させた後、ビオチンで標識したヤギの抗 DT 抗体（検出抗体）を添加してプレートに結合した NS-401 の DT ドメインと結合させ、次いで電気化学発光物質で標識したストレプトアビジンを添加して NS-401 と結合した検出抗体と結合させた。プレート上に結合した NS-401 に検出抗体を介して結合させた電気化学発光物質を電気化学反応により発光させ、その発光の強度を測定した。

[redacted]-318 法及び[redacted]-0001 法におけるバリデーション結果を表 2.7.1.1.2-2 に示す。

表 2.7.1.1.2-2 血漿中の遊離型 NS-401 分析法のバリデーション結果

バリデーション項目	[redacted]-318 法	[redacted]-0001 法（サイト 1）	[redacted]-0001 法（サイト 2）
検量線範囲（ng/mL）	0.39 ～ 400	0.391 ～ 200	
定量範囲（ng/mL）	1.56 ～ 200	1.56 ～ 160	
希釈直線性	1：8000（20000 ng/mL を希釈）	1:50（1000 ng/mL を希釈）	
選択性（%）	80%	-	-
測定間精度（%CV）	10.2 ～ 17.1	5.0 ～ 15.7	5.7 ～ 15.5
測定内精度（%CV）[a]	1.1 ～ 13.8	0.8 ～ 20.3	1.7 ～ 22.3
測定間真度（%RE）	-15.4 ～ -1.3	-3.8 ～ 13.1	-9.6 ～ 2.8
測定内真度（%RE）[a]	-31.3 ～ 15.6	-8.3 ～ 33.1	-28.0 ～ 8.0
測定間トータルエラー（%）	12.5 ～ 25.6	9.4 ～ 28.8	8.5 ～ 25.1
安定性			
凍結融解	4 回	5 回	
短期	240 分（2°C ～ 8°C）	324 分（室温）、1166 分（2°C ～ 8°C）	
長期	826 日（-70°C）	-	

a：下限、上限それぞれの最小値、最大値とした。
サイト 1：[redacted]-0001 法の測定施設（[redacted]）
サイト 2：[redacted]-0001 法の測定施設（[redacted]）
CV：変動係数、RE：相対誤差。-：算出されず。

1） クロスバリデーション

STML-401-0114 試験では遊離型 NS-401 の定量に 2 種類の分析法（[redacted]-318 法及び[redacted]-0001 法）を用い、[redacted]-0001 法では[redacted]社の 2 施設にて測定を実施しており、分析法間及び施設間で一貫した結果が得られるかを評価した（5.3.1.4-12）。[redacted]-318 法の測定施設をサイト 1、[redacted]-0001 法の測定施設をそれぞれサイト 2（[redacted]）、サイト 3（[redacted]）とした。

STML-401-0114 試験で[redacted]-318 法により測定された 56 検体を用いて、サイト 2 及びサイト 3 において同じ担当者が測定を実施しアッセイ性能の類似性を確認した。結果の評価基準は、サンプルの少なくとも 80%以上のサンプルの乖離度が 30%以内であることとした。

3 サイト間のクロスバリデーションの結果を表 2.7.1.1.2-3 に示す。

3 サイト間のクロスバリデーション結果はいずれのサイト間においても評価基準を満たし、一貫した結果が得られたため技術移管が完了したと判断された。また、本試験の結果は、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」（平成 26 年 4 月 1 日付、薬食審査発 0401 第 1 号）におけるクロスバリデーションの基準である「実試料を使用する場合では、少なくとも 3 分の 2 の試料の乖離度が 30%以内」にも適合していた。

表 2.7.1.1.2-3 遊離型 NS-401 の測定施設間のクロスバリデーション結果

	サイト 1、サイト 2 間	サイト 1、サイト 3 間	サイト 2、サイト 3 間
全サンプル数	56	54	54
乖離度が 30%を超えたサンプル数	5	8	0
乖離度が 30%以内の割合（%）	91.1	85.2	100
乖離度が 20%を超えたサンプル数	15	21	3
乖離度が 20%以内の割合（%）	73.2	61.1	94.4

サイト 1：[redacted]-318 法の測定施設、サイト 2：[redacted]-0001 法の測定施設（[redacted]）、
サイト 3：[redacted]-0001 法の測定施設（[redacted]）

［5.3.1.4-12 Table 2 より作成］

（2） 免疫原性試験法

NS-401 の免疫原性は、図 2.7.1.1.2-1 に示すように ADA の検出を行うスクリーニング試験（Tier 1）、ADA の確認試験（Tier 2a、2b）、NAb を特定する試験（Tier 3）、抗体価の定量を行う試験（Tier 4）の 4 段階からなる段階的アプローチを用いて確認した。



図 2.7.1.1.2-1 ADA の検出及び評価に用いた段階的アプローチの模式図

ADA：抗薬物抗体、Neutralizing AB：中和抗体

1） NS-401 に対する ADA 分析法

血清中の NS-401 に対する ADA は、ヒト血清サンプルを用いて電気化学発光検出ラベルを用いたサンドイッチ ECL-IA 法により測定した。ビオチンで標識した NS-401 と電気化学発光物質で標識した NS-401 を用いて NS-401 に対する ADA とブリッジング複合体を形成させた後、ストレプトアビジンを固相化させたプレートによって複合体のビオチン部位を捕捉した。その後、ブリッジング複合体の NS-401 に結合させた電気化学発光物質を電気化学反応により発光させ、発光の強度を測定した。

乳児期のワクチン接種により抗 DT 抗体を有していることが多く、抗 DT 抗体を含まないヒト血清検体は稀であるため、試験サンプルの分析の際の希釈液には免疫原性試験で一般的に用いられる陰性対照の血清プールではなく緩衝液を用い、ADA 陰性の判断には確認試験時のカットポイントを用いた。ADA 陰性と判定するシグナルの閾値は緩衝液の 3 倍と定義した。また、[redacted]-319 法の感度は 3.39 ng/mL、[redacted]-0004 法の感度は 7.81 ng/mL 未満であった。

[redacted]-319 法及び[redacted]-0004 法におけるバリデーション結果を表 2.7.1.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.1.2-4 血清中の NS-401 に対する ADA の分析法バリデーション結果

バリデーション項目	[redacted]-319 法	[redacted]-0004 法
カットポイント		
スクリーニング評価時	NA	NA
特異性/確認試験実施時	77.1% inhibition	64.7 % inhibition
定量評価時	3-times assay buffer response	3-times assay buffer response
感度	3.39 ng/mL	<7.81 ng/mL
測定内精度（%CV）	≦19.4	19.0 ～ 31.2
測定間精度（%CV）		
陰性対照	≦29.5	11.3
Low	≦29.5	4.9
Middle	31.1	3.5
High	≦29.5	4.6
安定性		
凍結融解	7 回	5 回
短期	1440 分	1310 分
測定に影響を及ぼさない薬物濃度	抗 IL-3 抗体 500 ng/mL に対し NS-401 253.9 ng/mL	抗 IL-3 抗体 500 ng/mL に対し NS-401 1000 ng/mL 抗 IL-3 抗体 100 ng/mL に対し NS-401 62.5 ng/mL

CV：変動係数、NA：Not Applicable

2） NS-401 に対する NAb の分析法

血清中の NS-401 に対する NAb は、ヒト血清サンプルを用いて hIL-3 受容体発現赤白血病細胞株（TF-1 H-ras）を用いた細胞生存アッセイによって測定した。血清サンプルと NAb を含まない陰性対照を NS-401 とプレインキュベートし、それぞれ TF-1 H-ras 細胞に添加したときの 72 時間後の細胞生存率を測定した。[redacted]-315 法ではレサズリンの蛍光の強度を測定し、[redacted]-0005 法及び [redacted]-0009 法では代謝活性のある細胞に由来するアデノシン三リン酸を発光に基づいて定量する[redacted]（[redacted]）を用いて発光の強度を測定した。

NAb は NS-401 の細胞障害作用を減弱させるため、NAb を含むサンプルでは NAb を含まない陰性対照と比較して細胞生存率が増加する。細胞の生存の程度は NAb を含まない陰性対照と比較す

ることで定量した。NAb 陰性と判定する力価の閾値は、擬陽性率が 1%となる値と定義し、[redacted]-315 法では中和率が 8.5%、[redacted]-0005 法及び[redacted]-0009 法では陰性対照に対する反応レベルの比がそれぞれ 2.07、3.37 であった。また、定量感度は[redacted]-315 法では 2850 ng/mL、[redacted]-0005 法では 1960 ng/mL、[redacted]-0009 法では 1640 ng/mL であった。

[redacted]-315 法、[redacted]-0005 法、[redacted]-0009 法におけるバリデーション結果を表 2.7.1.1.2-5 に示す。

表 2.7.1.1.2-5 血清中の NS-401 に対する NAb の分析法バリデーション結果

バリデーション項目	[redacted]-315 法	[redacted]-0005 法	[redacted]-0009 法
カットポイント（擬陽性率 =1%）	中和率が 8.5%	2.07[a]	3.37[a]
感度	2850 ng/mL	1960 ng/mL	1640 ng/mL
選択性	89%	100%	≧80%
測定内精度（%CV）	7.7 ～ 10.6	1.3 ～ 7.9	2.2 ～ 6.0
測定間精度（%CV）			
陰性対照	11.3	17.6	26.2
Low	11.6	16.8	16.3
Middle	-	-	-
High	9.3	16.8	20.0
安定性			
凍結融解	8 回	5 回	-
短期	1440 分	1254 分	-
測定に影響を及ぼさない薬物濃度	抗 IL-3 抗体 10000 ng/mL に対し NS-401 >1000 ng/mL	抗 IL-3 抗体 2500 ng/mL に対し NS-401 100 ng/mL、抗 IL-3 抗体 10000 ng/mL に対し NS-401 >1000 ng/mL	抗 IL-3 抗体 2500 ng/mL に対し NS-401 250 ng/mL、抗 IL-3 抗体 10000 ng/mL に対し NS-401 >2000 ng/mL

CV：変動係数
a：陰性対照に対する反応レベルの比

3） NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA の分析法

血清中の NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA（抗 IL-3 抗体）は、ヒト血清サンプルを用いて化学発光ラベルを用いた直接 ELISA により測定した。hIL-3 を吸着させたプレートにヒト血清サンプルを添加して NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA をプレートに結合させた後、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）で標識したヤギの抗ヒト IgA＋IgG＋IgM（重鎖+軽鎖）抗体を添加して抗 hIL-3 抗体と結合させる。その後プレートに HRP により発色する 3,3',5,5'-テトラメチルベンジジンを加えて発色させ、その発色強度を測定した。

ADA 陰性と判定する力価の閾値は擬陽性率が 1%となる値と定義した。その場合、陰性対照に対する比が[redacted]-321 法では 2.85、[redacted]-0006 法では 3.72 であった。また、感度は[redacted]-321 法では 68 ng/mL、[redacted]-0005 法では 31.3 ng/mL であった。

[redacted]-321 法及び[redacted]-0006 法におけるバリデーション結果を表 2.7.1.1.2-6 に示す。

表 2.7.1.1.2-6 NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA の分析法バリデーション結果

バリデーション項目	[redacted]-321 法	[redacted]-0006 法
カットポイント		
スクリーニング評価時	1.59[a]	2.57[a]
特異性/確認試験実施時	37.9% inhibition	20.6 % inhibition
定量評価時	2.85[a]	3.72[a]
感度	68 ng/mL	31.3 ng/mL
測定内精度（%CV）	≦20.2	≦11.2
測定間精度（%CV）		
陰性対照	33.3	47.7
Low	12.2	19.9
Middle	13.1	16.4
High	12.1	12.4
安定性		
凍結融解	8 回	5 回
短期	1440 分	1388 分
測定に影響を及ぼさない薬物濃度	抗 IL-3 抗体 100 ng/mL に対し NS-401 <7.8 ng/mL、抗 IL-3 抗体 500 ng/mL に対し NS-401 228.5 ng/mL	抗 IL-3 抗体 100 ng/mL に対し NS-401 31.3 ng/mL、抗 IL-3 抗体 500 ng/mL に対し NS-401 250 ng/mL、抗 IL-3 抗体 1500 ng/mL に対し NS-401 >1000 ng/mL

CV：変動係数
a：陰性対照に対する反応レベルの比

4） NS-401 の hIL-3 部位に対する NAb 分析法

血清中の NS-401 の hIL-3 部位に対する NAb（以下、抗 hIL-3-NAb）は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）又は IL-3 により増殖するヒト赤白血病細胞（TF-1 細胞）を用いて細胞増殖アッセイにより測定した。抗 hIL3-NAb が存在する検体では、添加した hIL-3 が中和されて IL-3 による TF-1 細胞の増殖反応は低下するが、GM-CSF に対する増殖反応には影響を及ぼさない。抗 hIL3-NAb が存在しない検体では、添加したヒト IL-3 が中和されず IL-3 に対する増殖反応が存在し、GM-CSF に対する増殖反応には影響を及ぼさない。また、細胞に対する非特異的作用による増殖抑制反応がみられる時には IL-3 及び GM-CSF に対する増殖反応がともに低下する。以上のことから hIL-3 に対する NAb を特異的に定量することが可能である。細胞増殖は代謝活性のある細胞に由来するアデノシン三リン酸を発光に基づいて定量する [redacted]（[redacted]）を用いて発光の強度を測定した。

NAb 陰性と判定する力価の閾値は擬陽性率が 1%となる値と定義し、陰性対照に対する比が 1.30 であった。また、[redacted]-0003 法の感度は 130 ng/mL であった。

[redacted]-0003 法におけるバリデーション結果を表 2.7.1.1.2-7 に示す。

表 2.7.1.1.2-7 血清中の hIL-3 に対する NAb の分析法バリデーション結果

バリデーション項目	[redacted]-0003 法
カットポイント（擬陽性率 ＝1%）	1.30[a]
感度	130 ng/mL
選択性	100%
測定内精度（%CV）	1.3 ～ 7.0
測定間精度（%CV）	
陰性対照	4.5
Low	14.3
Middle	1.8
High	2.0
安定性	
凍結融解	5 回
短期	1415 分
測定に影響を及ぼさない薬物濃度	抗 IL-3 抗体 200 ng/mL に対し NS-401 100 ng/mL、 抗 IL-3 抗体 2000 ng/mL に対し NS-401 >1000 ng/mL、 抗 IL-3 抗体 20000 ng/mL に対し NS-401 >1000 ng/mL

CV：変動係数
a：陰性対照に対する反応レベルの比

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本剤において生物学的同等性の確認を主目的とした試験は実施していない。以下に凍結溶液製剤と凍結乾燥製剤を使用した海外臨床試験（STML-401-0114 試験）における結果を示す。

2.7.1.2.1 STML-401-0114 試験（資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

STML-401-0114 試験は未治療及び再発又は難治性急性骨髄性白血病又は芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍患者を対象に、用量の検討並びに有効性、安全性及び薬物動態の評価を目的として米国で実施した第 I/II 相オープンラベル試験である。

製剤間の薬物動態の差異に関して探索的な検討を実施した。凍結溶液製剤 12 μg/kg/day を投与した 29 例及び凍結乾燥製剤 12 μg/kg/day を投与した 7 例の急性骨髄性白血病患者における Cycle 1 Day 1 における薬物動態（PK）パラメータを表 2.7.1.2.1-1 に示す。

凍結溶液製剤及び凍結乾燥製剤をそれぞれ投与した時の血漿中遊離型 NS-401 の C_{max} の平均値は、37.2 及び 44.4 μg/L、$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は 47.9 及び 83.3 μg·hr/L、$AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値は 102 及び 138 μg·hr/L であり、凍結乾燥製剤の曝露量の方が大きい傾向がみられた。しかし、凍結乾燥製剤の患者数が少なくベースライン時の ADA 抗体価のばらつきが大きいために、いずれの曝露量についても大きなばらつきがみられた。以上のことから、曝露量の差はばらつきの範囲内と考えられ、本試験では製剤による曝露量の明確な違いは確認されなかった。

表 2.7.1.2.1-1 急性骨髄性白血病患者に NS-401 を 12 μg/kg/day 投与した時の Cycle 1/Day 1 の血漿中遊離型 NS-401 の PK パラメータ（凍結溶液製剤、凍結乾燥製剤）

製剤	要約統計量	PKパラメータ									
		C_{max} (μg /L)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/L)	λ_z (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/L)	CL (L/hr)	MRT (hr)	V_{ss} (L)	V_z (L)
凍結溶液製剤	N	29	29	29	15	15	15	15	15	15	15
	平均値	37.2	0.323	47.9	0.552	1.32	102	21.4	1.77	32.3	35.9
	標準偏差	41.4	0.0829	61.7	0.139	0.305	69.1	22.3	0.465	26.7	30.5
	最小値	1.91	0.230	0.729	0.345	0.770	10.1	3.79	0.966	6.50	7.07
	中央値	13.3	0.300	15.8	0.533	1.30	106	11.1	1.75	19.0	24.1
	最大値	137	0.550	205	0.900	2.01	229	79.5	2.95	86.8	97.9
凍結乾燥製剤	N	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	44.4	0.271	83.3	0.504	1.83	138	23.1	2.57	31.7	33.4
	標準偏差	30.4	0.0254	74.2	0.319	0.897	109	29.3	1.29	22.6	24.5
	最小値	4.90	0.250	2.32	0.237	0.702	13.8	4.44	0.950	14.3	14.5
	中央値	54.0	0.270	97.4	0.346	2.03	138	7.34	2.86	21.4	22.0
	最大値	79.6	0.320	182	0.987	2.92	284	76.4	4.14	72.6	77.3

$AUC_{0\text{-}last}$：定量可能な最終測定時間点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\infty}$：無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積、CL：クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、MRT：平均滞留時間、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、V_{ss}：定常状態における分布容積、V_z：消失相における分布容積、λ_z：消失速度定数

［5.3.5.2-1 PK report Table 53, Table 57 を改変］

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 凍結溶液製剤と凍結乾燥製剤の PK 比較

2.7.1.3.1.1 非臨床試験での製剤間の比較

凍結溶液製剤及び凍結乾燥製剤に使用した原薬は同一である。それぞれの製剤の品質に問題は認められなかった。（2.3.P 製剤）

カニクイザルで凍結溶液製剤及び凍結乾燥製剤の PK を比較した結果、C_{max}（平均値）はそれぞれ 440 及び 465 ng/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$（平均値）は 269 及び 285 ng·hr/mL であり、両製剤でカニクイザルの全身曝露は類似していた（2.6.4.8.1 項参照）。

2.7.1.3.1.2 母集団薬物動態解析（資料番号 5.3.3.5-1、評価資料）

凍結溶液製剤と凍結乾燥製剤の PK の差異の有無を検討するため、母集団薬物動態解析により共変量解析を実施した。

母集団薬物動態解析には、外国人成人患者を対象とした 4 試験（STML-401-0114 試験、STML-401-0214 試験、STML-401-0314 試験、STML-401-0414 試験）及び日本人成人患者を対象とした 1 試験（NS401-P1-02 試験）における凍結溶液製剤を投与した 175 例と凍結乾燥製剤を投与した 54 例のデータを使用した。

その結果、製剤は NS-401 の遊離型のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす共変量として選択され、凍結溶液製剤を使用した患者と比べて凍結乾燥製剤を使用した患者では AUC が 78.5%（95%CI：56.1%～108%）となると推定された。しかし、凍結溶液製剤に対する凍結乾燥製剤の AUC において推定値の 95%CI が 100%を含んでいることから、製剤の違いが PK に及ぼす影響についてはわずかであり、臨床的に意義のある影響はないと考えられた。

2.7.1.3.1.3 全試験を通しての結論

STML-401-0114 試験及び臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析で凍結溶液製剤及び凍結乾燥製剤を比較した結果、製剤間に臨床的に意義のある差はないと考えられた。

2.7.1.4 付録

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 海外第 I/II 相：未治療及び再発又は難治性 AML 又は BPDCN 患者を対象としたオープンラベル試験（STML-401-0114 試験） 5
2.7.2.2.2 海外第 I/II 相：完全寛解状態の予後不良の AML 患者を対象としたオープンラベル試験（STML-401-0214 試験） 8
2.7.2.2.3 海外第 I/II 相：高リスク MPN 患者を対象としたオープンラベル試験（STML-401-0314 試験） 9
2.7.2.2.4 海外第 I/II 相：再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象としたオープンラベル試験（STML-401-0414 試験） 9
2.7.2.2.5 国内第 I/II 相：BPDCN 患者を対象としたオープンラベル試験（NS401-P1-02 試験） 10
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.2.3.1 日本人と外国人の薬物動態の比較 13
2.7.2.3.2 内因性要因 14
2.7.2.3.3 外因性要因 15
2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析 16
2.7.2.3.5 曝露-反応解析 29
2.7.2.4 特別な試験 50
2.7.2.4.1 免疫原性 50

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ADA	anti drug antibodies：抗薬物抗体
AE	adverse event：有害事象
AML	acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hr：0 から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite：無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to last quantifiable observed point：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BPDCN	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍
C1D1	cycle1 day1：サイクル 1 Day 1
C1D3-5	cycle1 day3-5：サイクル 1 Day 3-5
C1D5	cycle1 day5：サイクル 1 Day 5
C3-4	cycle 3 to 4：サイクル 3-4
C3D1	cycle3 day1：サイクル 3 Day 1
C3D5	cycle3 day5：サイクル 3 Day 5
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：クリアランス
CL/F	apparent total body clearance：見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CR	complete response：完全寛解
CRc	complete remission with minimal residual skin abnormality：微小残存皮膚異常を伴う臨床的完全寛解
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DEX	dexamethasone：デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東部臨床腫瘍研究グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過量
ER	exposure response：曝露-反応
F1	fraction of dose escaping immediate ADA binding in plasma：ADA との即時結合を免れる割合
hIL-3	human interleukin-3：ヒトインターロイキン-3
LASSO	least absolute shrinkage and selection operator：データの重みが 0 に収束することがある L1 正則化を用いた分析手法
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities：国際医薬用語集
MPN	myeloproliferative neoplasms：骨髄増殖性腫瘍
mSWAT	modified Severity-Weighted Assessment Tool

MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
MTeD	maximum tested dose：最大試験用量
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
NCI-ODWG	national cancer institute organ dysfunction working group
PD	pharmacodynamics：薬力学
PK	pharmacokinetics：薬物動態
POM	pomalidomide：ポマリドミド
popPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PS	performance status：全身状態
R_{ac},AUC_{last}	accumulation ratio of $AUC_{0\text{-}last}$：$AUC_{0\text{-}last}$ の蓄積比
R_{ac},C_{max}	accumulation ratio of C_{max}：C_{max} の蓄積比
VPC	visual predictive check
V/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
QTc	corrected QT：補正 QT 時間
QTcF	Fridericia-corrected QT interval：Fridericia 補正法により補正した QT 間隔
ΔQTcF	Fridericia-corrected QT interval, adjusted by baseline at start of treatment：投与開始時のベースラインの値を用いて調整した QTcF
ΔQTcFcyc	Fridericia-corrected QT interval, adjusted by baseline in respective cycle：各サイクルのベースラインの値を用いて調整した QTcF
ΔRR	RR, adjusted by baseline at start of treatment：投与開始時のベースライン値を用いて調整した RR 間隔
ΔRRcyc	RR, adjusted by baseline in respective cycle：各サイクルのベースラインを用いて調整した RR 間隔
t_{max}	time to reach maximum serum drug concentration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	half life：半減期
WHO	World Health Organization：世界保健機関
λ_z	elimination rate constant：消失速度定数

2.7.2.1 背景及び概観

NS-401 の臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。

NS-401 の臨床薬理は、国内の芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）患者を対象とした NS401-P1-02 試験（以下「P1-02 試験」）及び海外の未治療及び再発/難治性急性骨髄性白血病（AML）又は BPDCN 患者を対象とした STML-401-0114 試験（以下「0114 試験」）から得られた結果に基づき評価を行った。

また、完全寛解状態の予後不良の AML 患者を対象とした STML-401-0214 試験（以下「0214 試験」）及び高リスク骨髄増殖性腫瘍（MPN）患者を対象とした STML-401-0314 試験（以下「0314 試験」）、再発/難治性多発性骨髄腫患者を対象とした STML-401-0414 試験（以下「0414 試験」）の臨床薬理データを参考として記載した。なお、これまでに健康成人を対象とした試験は実施されていない。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の概要

	試験番号	相	試験の目的	PK 解析に用いた用量（μg/kg）	投与例数	資料区分
海外	STML-401-0114	I/II	PK、有効性、安全性（QTc 評価）、免疫原性	7、9、12、16	138	評価
	STML-401-0214		PK、有効性、安全性、免疫原性	7、9、12	16	参考
	STML-401-0314		PK、有効性、安全性、免疫原性	7、9、12	82	参考
	STML-401-0414		PK、有効性、安全性、免疫原性	7、9	9	参考
国内	NS401-P1-02	I/II	PK、有効性、安全性、免疫原性	12	11	評価

PK：薬物動態、QTc：補正 QT 時間

実施した母集団薬物動態（popPK）解析及び曝露-反応（ER）解析の概要を表 2.7.2.1-2 に示す。PopPK モデルを構築し、母集団パラメータを算出するとともに、NS-401 の薬物動態（PK）に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。さらに、日本人小児 BPDCN 患者への投与量の適切性を評価するため popPK モデルを用いたシミュレーションを実施した。また、曝露量と心臓安全性（QTc）、有効性、安全性との関係を検討するため ER 解析を実施した。

表 2.7.2.1-2 PopPK 解析及び ER 解析一覧

解析	試験番号	目的	使用したデータの試験番号	資料番号	資料区分
PopPK 解析	STM0106F	曝露量に対する変動要因の評価	0114 試験、0214 試験、0314 試験、0414 試験	5.3.3.5-2	参考
	STM0113F	製剤が動態に与える影響の検討	0114 試験、0214 試験、0314 試験、0414 試験	5.3.3.5-3	参考
	TAG-PK-02	日本人と外国人の曝露量の差異の評価 仮想の日本人小児患者における曝露量のシミュレーション	0114 試験、0214 試験、0314 試験、0414 試験、P1-02 試験	5.3.3.5-1	評価
ER 解析	STM0103F	曝露量と QTc の関係の評価	0114 試験	5.3.5.2-1 ER report	評価
	STM0108F	曝露量と安全性、有効性の関係の検討	0114 試験、0214 試験、0314 試験	5.3.4.2-1	参考

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 海外第 I/II 相：未治療及び再発又は難治性 AML 又は BPDCN 患者を対象としたオープンラベル試験（STML-401-0114 試験）

資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）

AML 又は BPDCN 患者を対象に、NS-401 の用量の検討、並びに有効性、安全性及び PK の評価を目的として、多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、単群、用量漸増試験にて第 I/II 相試験を米国で実施した。

本試験は、NS-401 を用量漸増で投与し、最大耐用量（MTD）又は複数例の用量制限毒性（DLT）が認められない最大試験用量（MTeD）を決定するステージ 1、拡大ステージとして寛解率を指標とした有効性と安全性を確認するステージ 2、未治療 BPDCN 患者の寛解を指標として有効性及び安全性を確認するステージ 3、未治療及び再発/難治性の BPDCN 患者における有効性及び安全性、凍結乾燥製剤の有効性及び安全性を確認するステージ 4 から構成された。なお、剤形を明記しない場合には、凍結溶液製剤の投与を行った。

ステージ 1 では、AML 又は BPDCN 患者 23 例を対象に 7、9、12、16 μg/kg/日（16 μg/kg/日は AML のみで計画）を投与した。ステージ 1 では 3+3 デザインを用いて MTD 又は MTeD を評価した。ステージ 1 の結果をもとに、ステージ 2 以降の推奨用量として 12 μg/kg/日を選択した。

ステージ 2 では、AML 又は BPDCN 患者 58 例を対象に有効性及び安全性を評価した。58 例中 57 例には 12 μg/kg/日が投与したが、1 例は 12 μg/kg/日に割り付けられたにも関わらず 16 μg/kg/日が投与された。また、AML 患者 7 例に対して凍結乾燥製剤を投与した。

ステージ 3 では、未治療 BPDCN 患者 13 例の有効性及び安全性を評価した。

ステージ 4 では未治療及び再発/難治性の BPDCN 患者 44 例における有効性及び安全性を評価した。また、凍結乾燥製剤の有効性及び安全性を評価するために再発/難治性 BPDCN 患者 2 例を除く 42 例に凍結乾燥製剤を投与した。

いずれのステージにおいても NS-401 は、1 日 1 回 15 分かけて静脈内投与を行った。5 日間連続投与後、16 日間休薬する 21 日を 1 サイクルとし、治療中止まで繰り返した。

遊離型 NS-401 の PK は、96 例のカットオフデータを用いてノンコンパートメント解析により評価した。

96 例全例に NS-401 を投与し、未治療 BPDCN 患者が 32 例（33.3%）、再発/難治性 BPDCN 患者が 15 例（15.6%）、AML 患者が 49 例（51.0%）であった。また、未治療 BPDCN 患者 32 例のうち、29 例（90.6%）に 12 μg/kg/日を投与し、再発/難治性 BPDCN 患者には 15 例全例（100%）に 12 μg/kg/日を投与した。

サイクル 1 Day 1（C1D1）、サイクル 1 Day 5（C1D5）、サイクル 3 Day 1（C3D1）、サイクル 3 Day 5（C3D5）における用量ごとの血漿中の遊離型 NS-401 濃度推移を図 2.7.2.2.1-1 に示す。サイクル 1 ではいずれの用量においても Day 1 に比べて Day 5 で高い遊離型 NS-401 濃度を示した。サイクル 3 では、7 μg/kg/日のみ Day 1 に比べて Day 5 において高い遊離型 NS-401 濃度を示したが、他の 3 用量においてはその傾向がみられない又は定量下限未満であった。遊離型 NS-401 濃度は、いずれの用量及び測定日においても一相性の消失を示した。

BPDCN 及び AML 患者における、用量ごとの血漿中の遊離型 NS-401 の曝露量の平均値及び標準偏差を表 2.7.2.2.1-1 に示す。曝露量の指標には定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）と C_{max} を使用した。C3D5 では、ほとんどの被験者で最終測定時点での遊離型 NS-401 濃度が定量下限未満となり、無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-inf}}$）は、算出できなかった。また、サイクル 1 ではいずれの用量においても Day 1 に比べて Day 5 で曝露量の増加がみられたが、増加幅は用量間でばらつきが認められた。サイクル間の比較では、サイクル 1 に比べてサイクル 3 では、曝露量の顕著な減少がみられた。遊離型 NS-401 濃度に対する抗薬物抗体（ADA）及び抗ヒトインターロイキン-3（hIL-3）抗体の影響については 2.7.2.4.1 項に記載した。

C1D1 については、9 μg/kg/日群を除き、C_{max} 及び AUC はいずれも用量の増加に従って増加傾向がみられた。これは、9 μg/kg/日では被験者数が 3 例と非常に限られており、ベースライン時の ADA 抗体価の分布に偏りがあることが要因であると考えられた（5.3.5.2-1 PK report Table 59）。また、ノンコンパートメント解析の結果について、ADA が血漿中の遊離型 NS-401 濃度に及ぼす影響が顕著であることから、用量と曝露量の関係についての詳細な検討は行わなかった。

製剤が血漿中の遊離型 NS-401 濃度に及ぼす影響については、ノンコンパートメント解析を実施した時点では凍結乾燥製剤の投与を受けた被験者が AML 患者 7 例のみと極めて限定的であったことから検討されなかった。

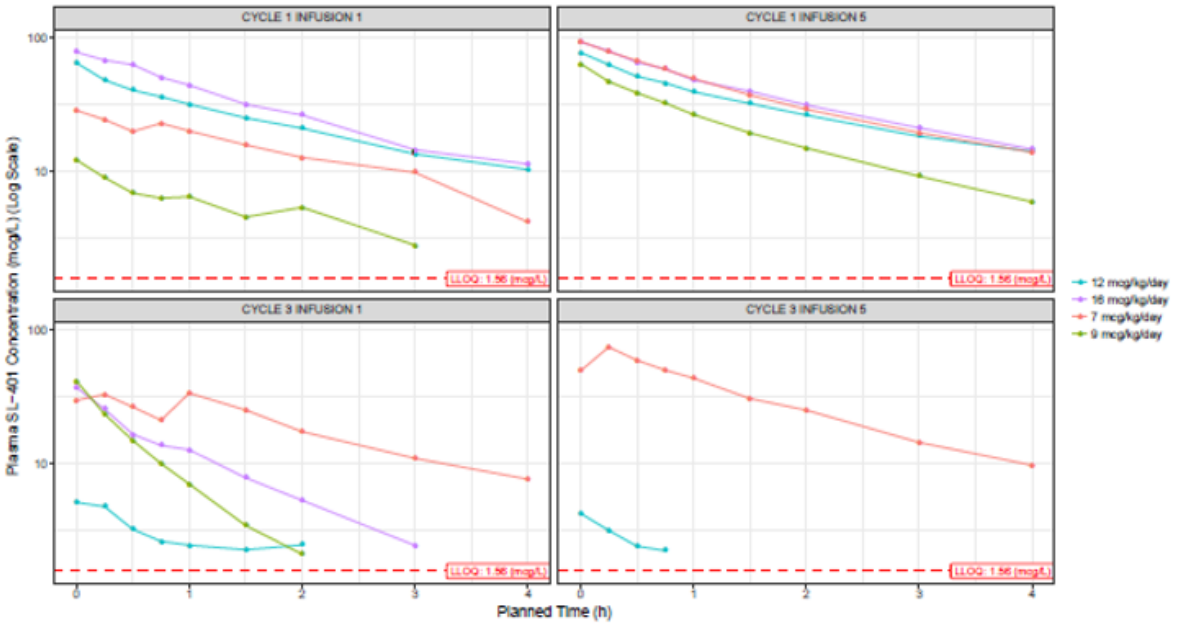


図 2.7.2.2.1-1　C1D1、C1D5、C3D1、C3D5 における用量ごとの
血漿中の遊離型 NS-401 の平均濃度推移

SL-401：NS-401
左上：C1D1、右上 C1D5、左下 C3D1、右下 C3D5

［5.3.5.2-1 PK report Figure 2 を引用］

表 2.7.2.2.1-1　C1D1、C1D5、C3D1、C3D5 における用量ごとの
血漿中の遊離型 NS-401 の C_{max} 並びに $AUC_{0\text{-last}}$

		7 μg/kg/日		9 μg/kg/日		12 μg/kg/日		16 μg/kg/日	
曝露指標	測定日	N	平均値（標準偏差）	N	平均値（標準偏差）	N	平均値（標準偏差）	N	平均値（標準偏差）
C_{max}（μg/L）	C1D1	6	29.1 (25.1)	3	12.2 (10.8)	79	66.4 (70.8)	7	78.5 (66.2)
	C1D5	6	94.7 (39.5)	3	64.3 (29.3)	39	77.1 (72.9)	1	93.8 (-)
	C3D1	4	22.4 (35.5)	2	20.8 (29.5)	36	2.42 (3.56)	1	37.3 (-)
	C3D5	3	33.1 (50.4)	1	0 (-)	39	1.52 (2.37)	0	-(-)
$AUC_{0\text{-last}}$（μg·hr/L）	C1D1	6	44.8 (36.9)	3	13.2 (15.4)	79	82.8 (88.1)	7	118 (103)
	C1D5	6	164 (90.3)	3	89.5 (3.94)	39	115 (111)	1	162 (-)
	C3D1	4	29.0 (54.2)	2	14.3 (20.2)	36	1.42 (2.46)	1	38.9 (-)
	C3D5	3	46.5 (79.7)	1	0 (-)	39	0.649 (1.24)	0	-(-)

$AUC_{0\text{-last}}$：0～4 時間までの AUC、-：算出せず

［5.3.5.2-1 PK report Table 40, Table 41, Table 42, Table 43 を改変］

12 μg/kg/日を投与した BPDCN 患者集団における C1D1～C3D5 の曝露量及びサイクル 1 の PK パラメータを表 2.7.2.2.1-2 及び表 2.7.2.2.1-3 に示す。曝露量は AML 患者を加えた全体集団と大きな違いは見られなかった。C1D1 と C1D5 の PK パラメータを比較すると、半減期は大きな違いがみられなかったもののクリアランスと分布容積は C1D5 で大きい傾向がみられた。これは、C1D1（29 例）に対して C1D5（14 例）では半数程度の集団となっており、異なる背景をもつ集団となっているためと考えられた。

表 2.7.2.2.1-2 12 μg/kg/日を投与した BPDCN 患者における
血漿中の遊離型 NS-401 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$

曝露指標	測定日	N	平均値	標準偏差
C_{max} (μg/L)	C1D1	43	89.7	82.5
	C1D5	18	60.4	60.7
	C3D1	32	2.33	3.59
	C3D5	35	1.29	2.16
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/L)	C1D1	43	106	98.4
	C1D5	18	93.3	102
	C3D1	32	1.42	2.52
	C3D5	35	0.581	1.15

$AUC_{0\text{-}last}$：0～4 時間までの AUC

［5.3.5.2-1 PK report Table 44, Table 45, Table 46, Table 47 を改変］

表 2.7.2.2.1-3 12 μg/kg/日を投与した BPDCN 患者における
サイクル 1 の血漿中の遊離型 NS-401 濃度に基づく PK パラメータ

		$t_{1/2}$（hr）		CL（L/hr）		V_z（L）	
測定日	N	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
C1D1	29	1.12	0.583	13.0	18.3	19.0	24.2
C1D5	14	0.988	0.326	38.0	39.9	39.7	32.8

CL：クリアランス、V_z：分布容積、$t_{1/2}$：半減期

［5.3.5.2-1 PK report Table 44, Table 45 を改変］

2.7.2.2.2 海外第 I/II 相：完全寛解状態の予後不良の AML 患者を対象としたオープンラベル試験（STML-401-0214 試験）

資料番号：5.3.5.4-1（参考資料）

完全寛解状態の予後不良の AML 患者 16 例を対象として、NS-401 を複数用量用いる多施設共同非ランダム化オープンラベル 2 ステージ第 I/II 相試験を米国で実施した。

0214 試験は、完全寛解状態の予後不良 AML 患者における NS-401 の MTD 又は MTeD を決定する用量漸増期（ステージ 1）と MTD 又は MTeD での NS-401 の安全性、忍容性及び有効性を確認する用量拡大期（ステージ 2）から構成された。

ステージ 1 では、7、9 及び 12 μg/kg/日を投与し、3+3 デザインを用いて MTD 又は MTeD を決定した。ステージ 1 の結果をもとに、ステージ 2 での設定用量として 12 μg/kg/日を選択した。ステージ 2 では 7 例の完全寛解状態の予後不良の AML 患者に対して 12 μg/kg/日を投与した。いずれのステージにおいても 1 サイクルを 28 日間として 1 日 1 回 15 分かけて 5 日間静脈内投与を行った。最大 6 サイクルと規定されたが、治験責任医師及びメディカルモニターが被験者に有益と判断した場合には追加の治療が可能であった。

投与前、投与直後、投与後 0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0 時間における血漿中の遊離型 NS-401 濃度をサイクル 1 及びサイクル 3 の 1 日目及び 5 日目に測定した。また、免疫原性については ADA をサイクル 1 の 1、15 及び 28 日目とサイクル 2 以降の 1 日目及び 28 日目に測定した。0214 試験単独での PK の評価、解析は行われなかったが popPK 解析及び ER 解析には PK、有効性及び安全性のデータが用いられた。

2.7.2.2.3 海外第 I/II 相：高リスク MPN 患者を対象としたオープンラベル試験（STML-401-0314 試験）

資料番号：5.3.5.4-2（参考資料）

高リスク MPN 患者 82 例を対象として NS-401 を複数用量用いる多施設共同非ランダム化オープンラベル 3 ステージ試験を米国及びカナダで実施した。

0314 試験は、高リスク MPN 患者における NS-401 の MTD 又は MTeD を決定する用量漸増期（ステージ 1）と MTD 又は MTeD での NS-401 の安全性、忍容性、有効性を確認するステージ 2 と World Health Organization（WHO）分類 2016 年版によって慢性骨髄単球性白血病と診断された被験者における安全性、忍容性、有効性を確認するステージ 3A から構成された。

ステージ 1 では、18 例の高リスク MPN 患者に 7、9 及び 12 μg/kg/日を投与し、3+3 デザインを用いて MTD 又は MTeD を決定した。ステージ 1 の結果をもとに、ステージ 2 での設定用量として 12 μg/kg/日を選択した。ステージ 2 では高リスク MPN 患者に 12 μg/kg/日を、ステージ 3A ではWHO 分類 2016 年版によって慢性骨髄単球性白血病と診断された被験者 12 例に対して 12 μg/kg/日を投与した。いずれのステージにおいても 1 サイクルあたり 3 日間の投与を行った。ステージ 1 及び 2 ではサイクル 1～4 までは 1 サイクル 21 日間、サイクル 5～7 では 28 日間、サイクル 8 以降では 1 サイクル 42 日間と規定し、ステージ 3A ではサイクル 1～4 までは 1 サイクル 21 日間、サイクル 5 以降は 1 サイクル 28 日間と規定した。

投与前、投与直後、投与後 0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0 時間における血漿中の遊離型 NS-401 濃度をサイクル 1 及びサイクル 4 の 1 日目及び 3 日目に測定した。また、免疫原性については ADA をサイクル 1～4 の 1 日目、15 日目、21 日目とサイクル 5～7 の 15 日目及びサイクル終了日に測定した。PopPK 解析及び ER 解析には 0314 試験の PK、有効性及び安全性のデータを用いた。

2.7.2.2.4 海外第 I/II 相：再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象としたオープンラベル試験（STML-401-0414 試験）

資料番号：5.3.5.4-3（参考資料）

多発性骨髄腫患者 9 例を対象として、NS-401 を複数用量用いる多施設共同非ランダム化オープンラベル試験を米国で実施した。

0414 試験は、多発性骨髄腫患者に対する NS-401 単剤及びポマリドミド（POM）/デキサメタゾン（DEX）併用時の NS-401 の MTD 又は MTeD を決定する用量漸増期と MTD 又は MTeD での NS-401 の安全性、忍容性、有効性を確認する用量拡大期から構成されたが、実際には用量拡大期は実施されなかった。

用量漸増期は、導入サイクルと併用療法サイクルから構成されており、再発/難治性多発性骨髄腫患者に対して 7 及び 9 μg/kg/日を投与した。導入サイクルでは、NS-401 の単独投与を連続 5 日間実施し、初回併用療法サイクル（サイクル 1）では 1 サイクルを 28 日間とし導入サイクルと同用量の NS-401（連続 5 日間投与）と POM（1～21 日目に 4 mg/日）及び DEX（1、8、15、22 日目に 40 mg/日）の併用投与を実施した。サイクル 2 以降もサイクル 1 と同様に 3 剤併用投与を実施した。

投与前、投与直後、投与後 0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0 時間における血漿中の遊離型 NS-401 濃度を導入サイクル及びサイクル 2 の 1 日目及び 5 日目に測定した。また、免疫原性については、ADA を導入サイクルの 1 及び 5 日目、以降のサイクルの 1 日目投与前及び治療終了時に測定した。0414 試験単独での PK の評価及び解析は行われなかったが popPK 解析には導入サイクルでの単独投与時の PK データが用いられた。

2.7.2.2.5 国内第 I/II 相：BPDCN 患者を対象としたオープンラベル試験（NS401-P1-02 試験）

資料番号：5.3.5.2-2（評価資料）

BPDCN 患者 11 例を対象として、多施設共同非ランダム化オープンラベル試験を国内で実施した。

P1-02 試験は、日本人 BPDCN 患者における PK、忍容性、安全性、有効性を確認し第 II 相推奨用量を検討する第 I 相パートと第 I 相パートで日本人 BPDCN 患者への忍容性が確認された用量における有効性、安全性を評価する第 II 相パートから構成された。

第 I 相パートでは、米国での承認用量である 12 μg/kg/日を未治療又は再発/難治性 BPDCN 患者 7 例に投与し忍容性に問題がなかったため、第 II 相パートでの設定用量として 12 μg/kg/日を選択した。第 II 相パートでは、未治療又は再発/難治性 BPDCN 患者 4 例を対象に有効性及び安全性を評価した。なお、P1-02 試験では全ての被験者において凍結乾燥製剤が用いられた。

第 I 相、第 II 相パートともに、1 サイクルを 21 日として 1 日 1 回 15 分かけて 5 日間静脈内投与を行い 16 日間休薬するサイクルを繰り返した。血漿中の遊離型 NS-401 濃度は第 I 相パートでのみ投与前、投与直後、投与後 0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0 時間にサイクル 1 及びサイクル 3 の 1 日目及び 5 日目において測定を実施した。また、免疫原性については、第 I 相、第 II 相パートいずれにおいても NS-401 反応性抗体の測定を行った。測定は、サイクル 1 の 1（投与前）、15 及び 21 日目、以降のサイクルの初回投与前及びサイクル終了日、最終投与終了後 16～20 週後に実施した。

PK 解析対象集団（未治療 BPDCN : 5 例、再発/難治性 BPDCN : 2 例）における NS-401 12 μg/kg/日投与後の血漿中の遊離型 NS-401 濃度推移（サイクル 1 及びサイクル 3 の Day 1）を図 2.7.2.2.5-1 に、その時の PK パラメータを表 2.7.2.2.5-1 に示す。

図 2.7.2.2.5-1 の C1D1 において一相性の指数関数的な減少がみられるが、C3D1 においては 90 分付近で非連続的な減少がみられた。これは、C3D1 の 90 分においてのみ被験者 1 例から遊離型 NS-401 濃度が得られなかったためであり、個別の被験者では C1D1 同様の一相性の指数関数的な減少がみられた。

遊離型 NS-401 濃度の平均値は、投与後 240 分までのいずれの時点においても C1D1 が C3D1 を上回っており、サイクル 1 と比較してサイクル 3 で遊離型 NS-401 の曝露量が減少した。C3D1 では投与後 120 分には半数（3/6 例）の被験者で定量下限（1.56 ng/mL）未満の濃度となった。

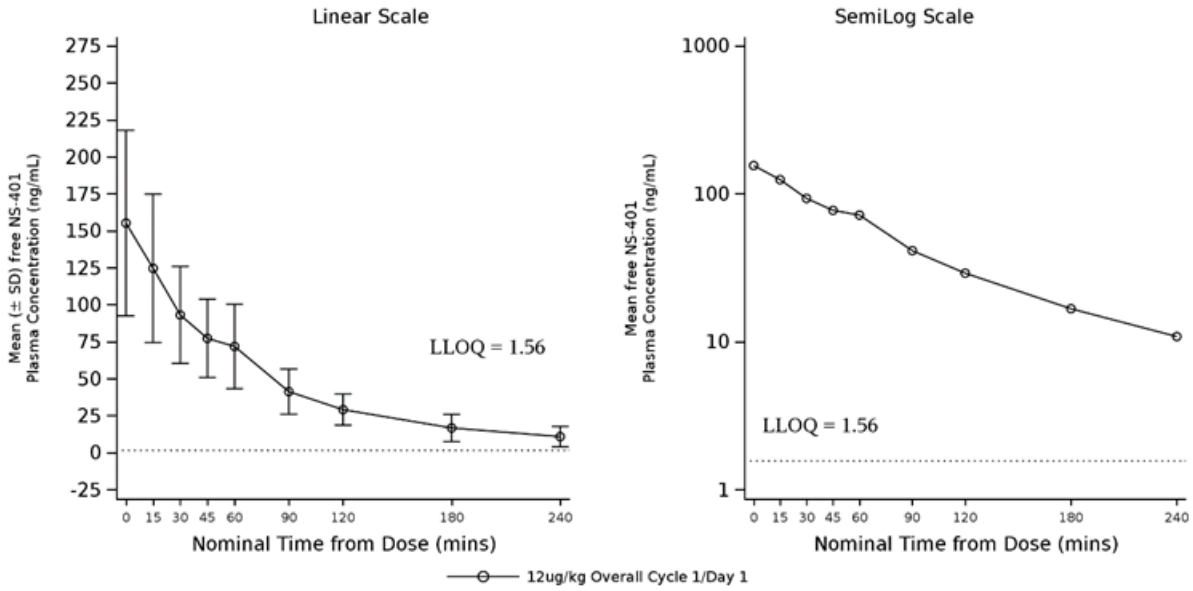
C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び CL の平均値（標準偏差）は、C1D1 ではそれぞれ 155（63.0）ng/mL、10600（3140）ng· min/mL、12400（3780）ng· min/mL 及び 1.05（0.327）mL/min/kg であり、C3D1 ではそれぞれ 28.4（35.8）ng/mL、2110（3040）ng· min/mL、3330（4260）ng· min/mL 及び 9.75（7.59）

mL/min/kg であった。また、t_{max}（最高血漿中濃度到達時間）及び $t_{1/2}$（半減期）の中央値について、C1D1 では 2.00 及び 54.4 分であり、C3D1 では 4.00 及び 66.8 分であった。

R_{ac},AUC_{last}（$AUC_{0\text{-}last}$ の蓄積比）及び R_{ac},C_{max}（C_{max} の蓄積比）は、サイクル 1 及びサイクル 3 ともに Day 5 で遊離型 NS-401 濃度を測定できた被験者数が極めて少なく、評価に限界があった。

また、被験者数が少なく評価に限界があるものの、両疾患分類（未治療 BPDCN 患者及び再発/難治性 BPDCN 患者）の PK に顕著な差異は認められなかった。

＜C1D1＞



＜C3D1＞

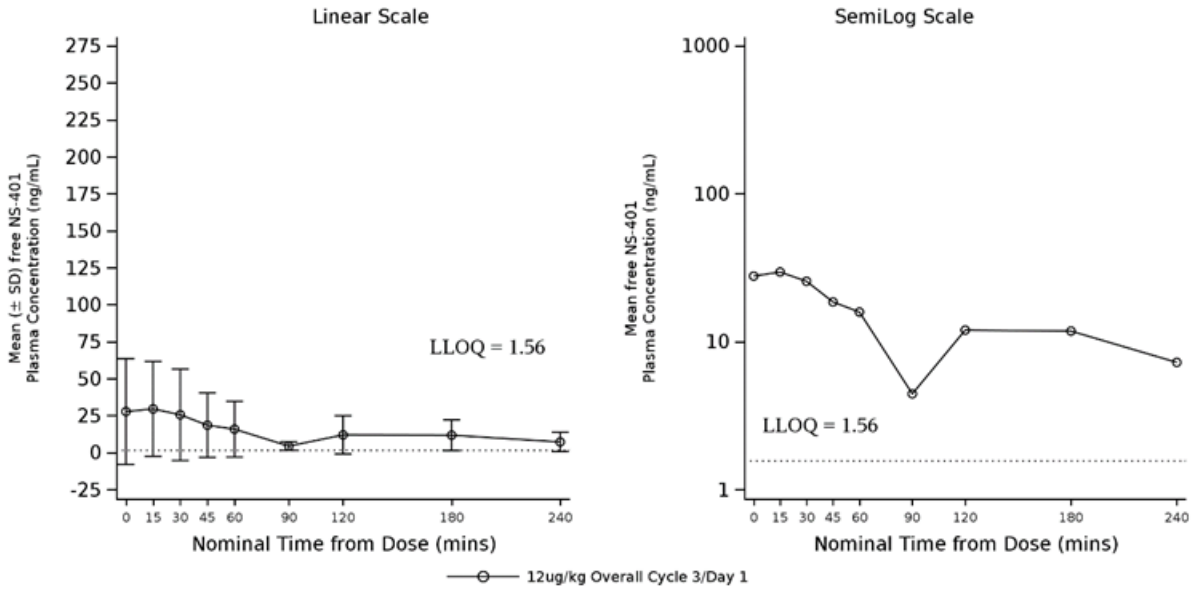


図 2.7.2.2.5-1 NS-401 12 μg/kg/日投与後の血漿中遊離型 NS-401 濃度推移（C1D1 及び C3D1）（PK 解析対象集団）

［5.3.5.2-2 図 11.1.1-1 を引用］

表 2.7.2.2.5-1　NS-401 を 12 μg/kg/日投与後の血漿中遊離型 NS-401 濃度に基づく PK パラメータ
（C1D1、C1D5、C3D1、C3D5）

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·min/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·min/mL)	$\%AUC_{ex}$ (%)	λ_z (1/min)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	V_z (mL/kg)	$R_{ac,AUClast}$	$R_{ac,Cmax}$
C1D1	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	－	－
	Mean (SD)	155 (63.0)	2.60 (1.77)	0.00 (0.00)	10600 (3140)	12400 (3780)	11.5 (18.5)	0.0132 (0.00722)	81.4 (82.0)	1.05 (0.327)	106 (77.7)	－	－
	CV%	40.6	68.3	NA	29.5	30.4	160.3	54.8	100.8	31.2	73.0	－	－
	Median	152	2.00	0.00	9210	12600	4.47	0.0127	54.4	0.952	74.0	－	－
	Min	51.5	0.167	0.00	7360	7670	0.841	0.00261	25.5	0.688	47.6	－	－
	Max	251	5.00	0.00	16100	17500	53.2	0.0271	265	1.56	275	－	－
C1D5	N	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mean (SD)	160 (NA)	10.0 (NA)	0.780 (NA)	16700 (NA)	17500 (NA)	4.38 (NA)	0.0123 (NA)	56.3 (NA)	0.686 (NA)	55.7 (NA)	1.82 (NA)	0.796 (NA)
	CV%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Median	160	10.0	0.780	16700	17500	4.38	0.0123	56.3	0.686	55.7	1.82	0.796
	Min	160	10.0	0.780	16700	17500	4.38	0.0123	56.3	0.686	55.7	1.82	0.796
	Max	160	10.0	0.780	16700	17500	4.38	0.0123	56.3	0.686	55.7	1.82	0.796
C3D1	N	5	5	6	5	4	4	4	4	4	4	－	－
	Mean (SD)	28.4 (35.8)	10.0 (11.7)	0.00 (0.00)	2110 (3040)	3330 (4260)	17.7 (6.82)	0.0137 (0.00785)	61.2 (26.0)	9.75 (7.59)	674 (453)	－	－
	CV%	126.0	117.3	NA	144.2	128.0	38.5	57.1	42.6	77.8	67.2	－	－
	Median	20.7	4.00	0.00	664	1470	18.2	0.0108	66.8	10.8	651	－	－
	Min	2.64	2.00	0.00	3.96	742	10.6	0.00829	27.6	1.24	143	－	－
	Max	90.6	30.0	0.00	7410	9650	23.9	0.0251	83.6	16.2	1250	－	－
C3D5	N	2	2	4	2	1	1	1	1	1	1	2	2
	Mean (SD)	6.99 (6.95)	8.00 (9.90)	0.780 (0.0)	396 (558)	930 (NA)	14.9 (NA)	0.0177 (NA)	39.2 (NA)	12.9 (NA)	729 (NA)	0.879 (0.734)	1.36 (0.812)
	CV%	99.5	123.7	NA	140.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	83.5	59.8
	Median	6.99	8.00	0.780	396	930	14.9	0.0177	39.2	12.9	729	0.879	1.36
	Min	2.07	1.00	0.780	1.43	930	14.9	0.0177	39.2	12.9	729	0.360	0.784
	Max	11.9	15.0	0.780	791	930	14.9	0.0177	39.2	12.9	729	1.40	1.93

PK 解析対象集団が対象。R_{ac},C_{trough}（C_{trough} の蓄積比）が算出された被験者はいなかった。

CV：変動係数、NA：該当せず、R_{ac},AUC_{last}：$AUC_{0\text{-}last}$ の蓄積比（各サイクルの Day 5/Day 1）、R_{ac},C_{max}：C_{max} の蓄積比、－：算出せず、$\%AUC_{ex}$：$AUC_{0\text{-}inf}$ に対する最終測定時間点から無限大までの外挿によって得られた AUC のパーセンテージ

［5.3.5.2-2 表 11.1.1-1 を改変］

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 日本人と外国人の薬物動態の比較

血漿中の遊離型 NS-401 の C1D1 における PK パラメータについて、日本人（P1-02 試験）と外国人（0114 試験）の結果を比較した（表 2.7.2.3.1-1）。日本人の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値（155 ng/mL、10600 ng· min/mL 及び 12400 ng· min/mL）は、外国人と比較して、いずれも高値を示した。

表 2.7.2.3.1-1 P1-02 試験と 0114 試験における
血漿中の遊離型 NS-401 の PK パラメータの比較（C1D1）

C1D1	NS401-P1-02		STML-401-0114	
	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)
C_{max} (ng/mL)	7	155 (63.0)	79	66.4 (70.8)
t_{max} (min)	7	2.00[a]	79	18.0[a]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·min/mL)	7	10600 (3140)	79	4970 (5290)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·min/mL)	7	12400 (3780)	50	8460 (5550)
λ_z (1/min)	7	0.0132 (0.00722)	50	0.0116 (0.00688)
$t_{1/2}$ (min)	7	54.4[a]	50	73.2[a]

a：中央値
λ_z：消失速度定数

［5.3.5.2-2 表 11.1.1-3 を引用］

国内で実施した P1-02 試験と海外で実施した 0114 試験における C1D1 の PK パラメータについて、ADA 抗体価ごとに比較した結果を表 2.7.2.3.1-2 に示す。被験者数は限られるものの、日本人の ADA 抗体価ごとの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は外国人と比較して顕著な差異は認められなかった。

表 2.7.2.3.1-2 P1-02 試験と 0114 試験における ADA 抗体価ごとの
血漿中の遊離型 NS-401 の PK パラメータの比較（C1D1）

試験名	ベースライン時の ADA抗体価	N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·min/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·min/mL)
NS401-P1-02	Not detected	3	175 (24.6)	11300 (1880)	11800 (2240)
	8	1	139 (NA)	9130 (NA)	9560 (NA)
	80	1	251 (NA)	16100 (NA)	17500 (NA)
	800	2	85.8 (48.4)	7590 (321)	12200 (6380)
STML-401-0114	Not detected	5	162 (58.1)	11000 (7800)	13800 (7350)[a]
	8	3	162 (48.1)	12500 (6540)	13100 (6920)
	80	14	111 (64.5)	8580 (4320)	10000 (4490)[b]
	800	37	53.6 (64.2)	4000 (4180)	6680 (5070)[c]
	8000	17	23.3 (36.9)	1860 (3370)	6750 (4520)[d]
	80000	3	6.80 (1.66)	238 (170)	NA (NA)[e]

平均値 (標準偏差)
a：N=4 b：N=12 c：N=26 d：N=5 e：全例 $AUC_{0\text{-}inf}$ が算出できないため、算出せず
NA：該当せず、Not detected：検出せず

［5.3.5.2-2 表 11.1.1-4 を引用］

2.7.2.3.2 内因性要因

各内因性要因が NS-401 の PK に及ぼす影響について、モデルに依存しない解析及び popPK 解析（2.7.2.3.4 項参照）を用いて評価した。

（1） 体重

体重は NS-401 のクリアランス（CL）及び分布容積に影響を及ぼす共変量であり、体重が大きい被験者で CL 及び分布容積が大きくなる傾向がみられた（5.3.3.5-2 参照）。CL については、体重に応じて投与量を設定していることから NS-401 の PK 全体に与える影響は大部分が相殺されると考えられた。

体重が 70 kg の被験者と比較して 110 kg 又は 45 kg の被験者では AUC の推定値が 0.8～1.25 倍の範囲内であり、ばらつきが大きく 90%信頼区間（CI）が大きく重複していたため臨床的意義はないと考えられた（5.3.3.5-2 Figure 181）。また、外国人成人被験者を対象とした popPK 解析（5.3.3.5-2 参照）において、共変量として ADA を組み入れたモデルで体重を連続変数の共変量要因として検討したが、体重は NS-401 の PK に対する有意な共変量ではなかった。

以上のことから、体重は NS-401 の PK に臨床的意義のある共変量ではないことが示された。

（2） 年齢

外国人成人被験者を対象とした popPK 解析（5.3.3.5-2 参照）において、年齢を連続変数の共変量要因として検討したが、年齢は NS-401 の PK に対する有意な共変量ではなかった。

（3） 性別

外国人成人被験者を対象とした popPK 解析（5.3.3.5-2 参照）において、性別は NS-401 の PK に対する有意な共変量ではなかった。

（4） 人種

外国人成人被験者を対象とした popPK 解析（5.3.3.5-2 参照）において、人種（白人、黒人、アジア人、アメリカンインディアン及びその他）は NS-401 の PK に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。

また、日本人と外国人の NS-401 の PK に及ぼす影響についても検討を行った。日本人における曝露量は外国人と比較して 1.5～2.5 倍高かったが、ADA の抗体価ごとに集計を行った場合、日本人と外国人での曝露量に顕著な差は見られなかった（2.7.2.3.1 項参照）。

日本人成人と外国人成人を対象とした popPK 解析（5.3.3.5-1 参照）において、日本人であることは統計学的に有意な共変量であり、日本人では ADA との即時結合を免れる割合（F1）が大きくなることが示唆された。また、外国人と比較して日本人では AUC が約 38%高くなると推定された（5.3.3.5-1 Figure 16-72）。ただし、日本人成人被験者への投与実績（7 例）は解析集団に対して約 3%と少数であり、AUC の比の 95%CI は 0.775～2.50 と 1 を含み広くばらついていることから、臨床的意義はないと考えられた。

以上のことから、日本人において用量調節は必要ないと考えられた。

（5） 腎機能

腎機能がNS-401のPKに及ぼす影響について、推定糸球体濾過量（eGFR）を共変量としてpopPK解析によって評価した。eGFRはNS-401のCLに影響を及ぼす共変量と考えられたが、popPK解析においてNS-401のPKに影響を及ぼす有意な共変量ではなかった（5.3.3.5-2参照）。この結果に基づき、軽度及び中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられた。

ただし、解析対象となった被験者のeGFRは全員が40 mL/min/1.73 m^2以上であり、重度の腎機能障害患者では投与経験が限られている。

なお、腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

（6） 肝機能

肝機能がNS-401のPKに及ぼす影響について、National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準による肝機能分類を共変量としてpopPK解析によって評価した。肝機能はNS-401のCLに影響を及ぼす共変量と考えられたが、popPK解析においてNS-401のPKに影響を及ぼす有意な共変量ではなかった（5.3.3.5-2参照）。この結果に基づき、popPK解析の結果、軽度肝機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられた。ただし、popPK解析には肝障害患者が軽度は13例、中等度は2例含まれたが、中等度以上の肝機能障害患者では投与経験が限られている。

なお、肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

（7） 血清アルブミン

外国人成人被験者を対象としたpopPK解析（5.3.3.5-2参照）において、ベースライン時のアルブミン濃度はNS-401のPKに対する有意な共変量ではなかった。

（8） 疾患分類

外国人成人被験者を対象としたpopPK解析（5.3.3.5-2参照）において、疾患分類（AML、BPDCN、骨髄腫、高リスクMPN）はNS-401のPKに対する有意な共変量ではなかった。

（9） ECOG Performance Status

外国人成人被験者を対象としたpopPK解析（5.3.3.5-2参照）において、ECOG Performance Status（PS）はNS-401のPKに対する有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.3 外因性要因

（1） 製剤

外国人成人被験者と日本人成人被験者を対象としたpopPK解析（5.3.3.5-1参照）において、製剤（凍結溶液製剤、凍結乾燥製剤）がNS-401のPKに及ぼす影響を評価した。

C1D1におけるADAの抗体価80を基準としたときのADAとの即時結合を免れた血漿中の遊離型NS-401の割合（F1）について、製剤は統計学的に有意な共変量であった。また、凍結溶液製剤

に対する凍結乾燥製剤のF1は78.1%と推定され、凍結乾燥製剤で低い傾向が認められた。しかし、95%CIが55.4～110%と100%を含むことから、F1は同程度であることが示唆された。

以上の結果から、製剤はNS-401のPKに臨床的意義のある共変量ではないことが示された。

2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析

NS-401において実施したpopPK解析の概要を表2.7.2.3.4-1に示す。

表 2.7.2.3.4-1 NS-401で実施したpopPKモデルの概要

試験番号 （資料番号）	PopPKモデルの概要
STM0106F （5.3.3.5-2）	海外第I/II相試験の4試験（0114、0214、0314及び0414試験）のサイクル1/Day 1、サイクル1/Day 3～Day 5、サイクル3～サイクル4でそれぞれ別々にモデル構築し、popPKパラメータを推定して、共変量探索の結果、ADAを共変量としたpopPKモデル
STM01113F （5.3.3.5-3）	海外第I/II相試験の4試験（0114、0214、0314及び0414試験）の更新されたデータを用いてpopPKモデルを更新し、ADA、製剤を共変量としたpopPKモデル
TAG-PK-02 （5.3.3.5-1）	海外4試験（0114、0214、0314、0414試験）のデータと国内のP1-02試験データを併合し、popPK解析報告書（STM0113F）のpopPKモデルを更新し、ADA、製剤、人種（日本人、日本人以外）を共変量としたpopPKモデル

2.7.2.3.4.1 外国人成人被験者を対象としたpopPK解析（試験番号：STM0106F）

資料番号：5.3.3.5-2（参考資料）

本popPK解析は以下の目的で実施した。

1. AML、BPDCN、再発/難治性の多発性骨髄腫、高リスクMPN患者における血漿中の遊離型NS-401のPKを特徴づける。
2. 血漿中の遊離型NS-401のPKにおける被験者間及び残差変動を推定する。
3. 血漿中の遊離型NS-401のPKに影響を与える共変量の影響を定量的に評価する。
4. 血漿中の遊離型NS-401のPKにおけるADAの影響を評価する。

PopPK解析には、外国人成人を対象とした4試験（0114試験、0214試験、0314試験、0414試験）の127例、2920点のデータを使用した。PopPKパラメータの推定はデータを3つの測定区分［C1D1、サイクル1 Day 3-5（以下C1D3-5）、サイクル3-4（以下C3-4）］に分けて行った。各測定区分の解析対象の例数とPK測定点数を表2.7.2.3.4.1-1に示す。

表 2.7.2.3.4.1-1 外国人成人を対象とした popPK 解析に使用したデータの要約

測定区分	サイクル	サイクル内日数	例数	PK 測定点数	BLQ 数	BLQ 割合 (%)
C1D1	1	1	127	1239	261	21
C1D3-5	1	5	63	584	76	13
C1D3-5	1	3	15	134	11	8
C3-4	3	1	52	502	362	72
C3-4	3	5	48	476	377	79
C3-4	4	1	6	57	46	81
C3-4	4	3	6	58	45	78

BLQ：定量下限未満

［5.3.3.5-2 Table 3 を改変］

構造モデルの検討を行い、一次消失過程を持つ 1-コンパートメントモデルを 3 つの測定区分でそれぞれ構築した。測定区分 C1D3-5 を参照モデルとして、見かけの全身クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V/F）、ADA 抗体価ごとの C1D3-5 における F1 に対する共変量の値を固定して、3 つの測定区分（C1D1、C1D3-5、C3-4）においてそれぞれモデルを作成し、popPK パラメータを推定した。NS-401 に対する ADA の抗体価が血漿中の遊離型 NS-401 の PK に与える影響を評価するため、構造モデルに共変量を組み入れる検討を行った。

また、各測定区分で一次消失過程に影響を与える内因性要因として、典型的な人口統計学的特性（体重、年齢、性別、人種）のほか、腎機能（eGFR）、肝機能（NCI-ODWG）、PS、アルブミン、疾患分類を検討した。

各共変量のベースライン情報を表 2.7.2.3.4.1-2 及び表 2.7.2.3.4.1-3 に示す。解析対象となった被験者は男性 87 例、女性 40 例、平均年齢（標準偏差）は 63.2（13.5）歳、人種の分布は白人 88.2%、黒人 3.1%、アジア人 3.9%、アメリカンインディアン 0.8%、その他 3.9%であった。

各試験の人口統計学的データは、popPK 報告書に記載した（5.3.3.5-2 Table 6、Table 11）。

表 2.7.2.3.4.1-2 ベースラインにおける連続変数の共変量の要約

共変量	平均値	中央値	標準偏差	最小値	最大値	例数
年齢（歳）	63.2	65.0	13.50	21.0	87	127
体重（kg）	82.5	82.0	17.00	46.7	162	127
アルブミン濃度（g/L）	35.9	36.0	3.26	29.0	44	127
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	83.7	81.2	24.80	42.2	158	127

［5.3.3.5-2 Table 10 を改変］

表 2.7.2.3.4.1-3 ベースラインにおけるカテゴリカル変数の共変量の要約

共変量	カテゴリ	例数（人）	割合（%）
性別	男性	87	68.5
	女性	40	31.5
人種	白人	112	88.2
	黒人	4	3.1
	アジア人	5	3.9
	アメリカンインディアン	1	0.8
	その他	5	3.9
疾患分類	AML	60	47.2
	BPDCN	47	37.0
	骨髄腫	5	3.9
	高リスク MPN	15	11.8
製剤	凍結溶液製剤	120	94.5
	凍結乾燥製剤	7	5.5
ECOG PS	0	41	32.3
	1	80	63.0
	2	6	4.7
NCI-ODWG（C1D1）	肝機能正常	112	88.2
	軽度 B1 肝機能障害	8	6.3
	軽度 B2 肝機能障害	5	3.9
	中等度肝機能障害	2	1.6
	全肝機能障害	15	11.8
NCI-ODWG（C1D3-5）	肝機能正常	76	59.8
	軽度 B1 肝機能障害	49	38.6
	軽度 B2 肝機能障害	2	1.6
	全肝機能障害	51	40.2

［5.3.3.5-2 Table 5 を改変］

共変量探索の結果、本 popPK モデルの共変量は ADA 以外になかったことから、構造モデル F1 に ADA を以下の式のとおり組み入れた。F1 は参照した ADA 抗体価と測定区分に対する血漿中の遊離型 NS-401 の比であり、NS-401 の静脈内投与直後に ADA との結合を反映するパラメータとなっている。本解析では C1D3-5、ADA 抗体価 80 を参照（1 に設定）とし、各測定区分と ADA 抗体価ごとにパラメータを設定した。

$$F1_{C1D3-5} = \Theta_{ADA80,C1D3-5} * \Theta_{ADA_{titer1},C1D3-5}^{ADAFL_{titer1}} * \Theta_{ADA_{titer2},C1D3-5}^{ADAFL_{titer2}} * \ldots \Theta_{ADA_{titerN},C1D3-5}^{ADAFL_{titerN}} \quad \text{（Eq.1）}$$

$\theta_{ADA80,C1D3\text{-}5}$ は C1D3-5 における ADA 抗体価が 80 の時の F1 の値であり、1 に固定
$\theta_{titerN,C1D3\text{-}5}$ は C1D3-5 における ADA 抗体価が N の時の効果の推定値
$ADAFL_{titerN}$ は抗体価が N の場合に 1、その他では 0（θ のべき乗）

C1D3-5 以外の測定区分においては、測定区分による補正［$\theta_{offset80,window}$ と $\theta_{ADA80,C1D3\text{-}5}$（1 に固定）の積］と、各抗体価による補正（$\theta_{offsetN,window}$ と $\theta_{ADAtiterN,C1D3\text{-}5}$ の積）の掛け算で示す構造とした。共変量探索後の最終モデルの PK パラメータ推定値について、C1D3-5 は表 2.7.2.3.4.1-4 に、C1D1 及び C3-4 については表 2.7.2.3.4.1-5 に示す。

表 2.7.2.3.4.1-4 C1D3-5 における最終モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値
見かけの分布容積 V/F（L）	6.6
見かけの全身クリアランス CL/F（L/hr）	4.4
ADA 抗体価が-99 [a] のときに F1 に与える効果	0.18
ADA 抗体価が 80 のときに F1 に与える効果	1（Fixed[b]）
ADA 抗体価が 800 のときに F1 に与える効果	0.53
ADA 抗体価が 8000 のときに F1 に与える効果	0.15
ADA 抗体価が 80000 のときに F1 に与える効果	0.14
残差変動	0.17
分布容積の個体間分散	1.2
V/F と CL/F の共分散	1.1
CL/F の個体間分散	1.6

a：抗体価が不明の時に-99 と定義した、b：パラメータを固定した

［5.3.3.5-2 Table 18 を改変］

表 2.7.2.3.4.1-5 C1D1 及び C3-4 における最終モデルのパラメータ推定値

パラメータ	測定区分	C1D1 における推定値	C3-4 における推定値
V/F（L）	C1D3-5	6.6 Fixed	
CL/F（L/hr）		4.3 Fixed	
F1 ADA=-99[a] effect	C1D3-5	0.18 Fixed	
F1 ADA=80 effect		1 Fixed	
F1 ADA=800 effect		0.53 Fixed	
F1 ADA=8000 effect		0.15 Fixed	
F1 ADA=80000 effect		0.14 Fixed	
F1 ADA=-99[a] offset	C1D1/C3-4	3.7	NA
F1 ADA=1[b] effect		1.5	0.064
F1 ADA=8 effect		1.8	NA
F1 ADA=80 offset		0.65	NA
F1 ADA=800 offset		0.59	0.37
F1 ADA=8000 offset		1.1	0.079
F1 ADA=80000 offset		1.0	0.049
F1 ADA=800000 effect		NA	0.010
残差変動	C1D1/C3-4	0.18	0.64
V/F の個体間分散		0.85	0.74
V/F と CL/F の共分散		0.97	0.72
CL/F の個体間分散		1.7	1.1

a：抗体価が不明の時に-99 と定義した、b：ADA が検出されない時に 1 と定義した
CL/F：見かけの全身クリアランス、Fixed：パラメータを固定し標準誤差は算出されない、F1 ADA =x effect/offset：ADA 抗体価 x のときに F1 に与える効果/オフセット効果、NA：該当なし、V/F：見かけの分布容積

［5.3.3.5-2 Table 19, Table 20 を改変］

測定区分 C1D3-5、ADA 抗体価 80 を基準とした時の各ベースラインの ADA 抗体価と測定区分の F1 推定値を表 2.7.2.3.4.1-6 に示す。C1D3-5 のモデルでは、ベースラインの ADA 抗体価がそれぞれ 800、8000、80000 の時に F1 は 0.53、0.15、0.14 となった。よって、抗体価が 80 から増加するとともに血漿中の遊離型 NS-401 濃度が顕著に減少することが示唆された。同様の傾向は、C1D1 及び C3-4 の測定区分においても見られた。また、C1D3-5 に比べて C1D1 及び C3-4 では同じ ADA 抗体価であっても F1 が低下した。このことから、ベースライン時の ADA 抗体価は血漿中の遊離型 NS-401 の曝露量の主な変動要因となっていることが確認された。

表 2.7.2.3.4.1-6 ADA 抗体価ごとの各測定区分における基準に対する F1 の比
（基準：ADA 抗体価 80、C1D3-5）

ADA 抗体価	C1D1		C1D3-5		C3-4	
	N	F1 推定値	N	F1 推定値	N	F1 推定値
1[a]	4	1.5	-	-	2	0.064
8	3	1.8	-	-	-	-
80	22	0.65	12	1[b]	-	-
800	64	0.30	39	0.53	5	0.196
8000	20	0.17	17	0.15	4	0.012
80000	3	0.14	3	0.14	17	0.007
800000	-	-	-	-	30	0.010

a：ADA が検出されない場合に抗体価を 1 と定義した b：基準のため 1 に固定した
C1D1 及び C3-4 の F1 推定値は offset 項の場合は該当抗体価の C1D3-5 effect 項との積とし、effect 項の場合はそのままの値とした。

［5.3.3.5-2 Table 16, Table 18, Table 19, Table 20 を改変］

2.7.2.3.4.2 外国人成人被験者を対象としてモデルを更新した popPK 解析
（試験番号：STM0113F）

資料番号：5.3.3.5-3（参考資料）

本 popPK 解析は以下の目的で実施した。

1. 2.7.2.3.4.1 項の popPK モデル構築後に NS-401 の試験に新しく組み入れられた被験者から得られたデータを用いて popPK モデルを更新する。
2. NS-401 の凍結乾燥製剤と凍結溶液製剤の PK の差の有無を評価する。

2.7.2.3.4.1 項にて作成した popPK モデルでは C3-4 のデータを用いていたが、NS-401 を継続投与することによって ADA 抗体価が増加し、血漿中の遊離型 NS-401 濃度が定量下限未満となる割合が多くなり、パラメータ推定値のばらつきが大きくなった。そのため、本 popPK モデルにおいては測定区分 C3-4 のモデルは作成せず、C1D1 及び C1D3-5 のモデルを作成した。

本解析には、外国人成人被験者を対象とした 4 試験（0114 試験、0214 試験、0314 試験、0414 試験）の 222 例、3154 点のデータを使用し、popPK パラメータ推定はデータを 2 つの測定区分（C1D1、C1D3-5）に分けて行った。各測定区分における解析対象の例数と PK 測定点数を表 2.7.2.3.4.2-1 に示す。

表 2.7.2.3.4.2-1 外国人成人被験者を対象とした popPK 解析の更新モデルに用いた PK 測定データの要約

測定区分	例数	例数/ポイント数			割合（%）	
		欠測ポイント数	定量可能ポイント数	BLQ	定量可能ポイント数	BLQ
C1D1	221	0	1500	450	47.6	14.3
C1D3-5	137	0	1027	177	32.6	5.6
全時点	222	0	2527	627	80.1	19.9

BLQ：定量下限未満

［5.3.3.5-3 Table S3 を改変］

各共変量のベースライン情報は表 2.7.2.3.4.2-2 及び表 2.7.2.3.4.2-3 に示す。解析対象とした患者は男性 157 例、女性 65 例、平均年齢（標準偏差）は 65.1（12.9）歳、人種の分布は白人 84.2%、黒人 4.5%、アジア人 6.3%、アメリカンインディアン 0.5%、その他 4.1%、不明 0.5%であった。

内因性要因として、典型的な人口統計学的特性（体重、年齢、性別、人種）のほか、腎機能（eGFR）、肝機能（NCI-ODWG）、疾患分類を検討した。外因性要因として、製剤を検討した。

表 2.7.2.3.4.2-2 連続変数の共変量のベースライン値

共変量	平均値	中央値	標準偏差	最小値	最大値	例数
年齢（歳）	65.1	67.5	12.9	21.0	87.0	222
体重（kg）	82.3	80.9	19.2	36.5	162	222
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	82.5	80.7	25.8	3.95	161	222

［5.3.3.5-3 Table S11 を改変］

表 2.7.2.3.4.2-3 カテゴリカル変数の共変量のベースライン値

共変量	カテゴリ	例数（人）	割合（%）
製剤	凍結溶液製剤	175	78.8
	凍結乾燥製剤	47	21.2
性別	女性	65	29.3
	男性	157	70.7
人種	不明	1	0.5
	白人	187	84.2
	黒人	10	4.5
	アジア人	14	6.3
	アメリカンインディアン	1	0.5
	その他	9	4.1
NCI-ODWG（C1D1）	不明	52	23.4
	肝機能正常	167	75.2
	軽度 B1 肝機能障害	0	0.0
	軽度 B2 肝機能障害	3	1.4
	中等度肝機能障害	0	0.0
	重度肝機能障害	0	0.0
NCI-ODWG（C1D3-5）	不明	122	55.0
	肝機能正常	98	44.1
	軽度 B1 肝機能障害	1	0.5
	軽度 B2 肝機能障害	1	0.5
	中等度肝機能障害	0	0.0
	重度肝機能障害	0	0.0

［5.3.3.5-3 Table S8 を改変］

共変量探索の結果、本 popPK モデルの共変量は ADA と製剤以外になかったことから、構造モデル F1 に ADA と製剤を以下の式のとおり組み入れた。F1 の構造モデルを Eq.2 に示す。なお、更新したモデルでは C1D1 における ADA 抗体価が 80 の時を F1=1 としてパラメータを推定した。

$$\ln(F1) = \theta_3 + \sum_{x=1}^{7}\{ADA_{level,x} \cdot (1 - C1D1) \cdot \theta_x\} + \sum_{y=1}^{7}\{ADA_{level,y} \cdot (C1D1 \cdot \theta_y)\} + (F1_{DP} - 1) \cdot \theta_{18} \quad \text{（Eq.2）}$$

θ_{18} は凍結乾燥製剤の投与時の製剤の効果を反映したパラメータ
$F1_{DP}$ は凍結溶液製剤のときは 1、凍結乾燥製剤では 2

最終モデルのパラメータ推定結果を表 2.7.2.3.4.2-4 に示す。製剤の効果を表すパラメータであるθ_{18}の推定値（95%CI）は 82.8（64.5～106）%であり、凍結乾燥製剤で F1 が低い傾向がみられたものの 95%CI に 100%を含むことから製剤間の F1 は同程度であることが示唆された。

表 2.7.2.3.4.2-4　最終モデルにおける固定効果のパラメータ推定値

パラメータ	変換式	推定値	95%CI（下限値、上限値）
構造モデルパラメータ			
V/F（L）	exp（θ_1）	5.89	3.57, 9,72
CL/F（L/hr）	exp（θ_2）	3.74	2.25, 6.22
共変量効果パラメータ			
F1～ADA=80,C1D1	exp（θ_3）	1.00	Fixed
F1～ADA=80,C1D3-5	exp（θ_4）	1.43	1.26, 1.61
F1～ADA=missing,C1D1	exp（θ_5）	1.00	Fixed
F1～ADA=missing,C1D3-5	exp（θ_6）	1.00	Fixed
F1～ADA=8,C1D1	exp（θ_7）	0.741	0.564, 0.972
F1～ADA=8,C1D3-5	exp（θ_8）	0.617	0.461, 0.826
F1～ADA=800,C1D1	exp（θ_9）	0.224	0.130, 0.385
F1～ADA=800,C1D3-5	exp（θ_{10}）	0.502	0.215, 1.17
F1～ADA=8000,C1D1	exp（θ_{11}）	0.0814	0.0344, 0.193
F1～ADA=8000,C1D3-5	exp（θ_{12}）	0.142	0.0450, 0.451
F1～ADA=80000,C1D1	exp（θ_{13}）	0.0404	0.0250, 0.0651
F1～ADA=80000,C1D3-5	exp（θ_{14}）	0.0487	0.0319, 0.0743
F1～ADA≧800000,C1D1	exp（θ_{15}）	0.0323	0.0131, 0.0796
F1～ADA≧800000,C1D3-5	exp（θ_{16}）	0.0260	0.00983, 0.0689
F1～ADA not detected	exp（θ_{17}）	0.561	0.185, 1.70
F1～DP = lyo	exp（θ_{18}）	0.828	0.645, 1.06

CL/F：見かけの全身クリアランス、Fixed：固定した値、F1～ADA not detected：ADA が検出されないときの F1 に与える効果、F1～ADA=/≧N, C1Dx：ADA 抗体価が N/N 以上の時の C1Dx における F1 に与える効果、F1～DP = lyo：凍結溶液製剤と比較したときの凍結乾燥製剤が F1 に与える製剤の効果、V/F：見かけの分布容積
対数変換して得られたパラメータ推定値は再変換を行った。
信頼区間は推定値±1.96*標準誤差として計算した。
ADA の値はベースライン時の値。

［5.3.3.5-3 Table S18 を改変］

2.7.2.3.4.3　日本人成人被験者及び外国人成人被験者を対象とした popPK 解析（試験番号：TAG-PK-02）

資料番号：5.3.3.5-1（評価資料）

本 popPK 解析及びシミュレーションは以下の目的で実施した。

1. 2.7.2.3.4.2 項にて作成した外国人被験者の popPK モデルに国内 P1-02 試験から得られた日本人成人被験者 7 例のデータを追加し popPK モデルを更新する。
2. 日本人被験者と非日本人被験者との PK 及び曝露指標の潜在的な差異をグラフ化する。
3. 凍結乾燥製剤が PK に与える影響を更新した popPK モデルを用いて再評価する。
4. 更新した popPK モデルに体重ベースのアロメトリック・スケーリングを適用することにより、異なる小児年齢群における NS-401 の PK プロファイルをシミュレートし、日本人小児患者における予測曝露量を日本人成人の治療曝露量（12 μg/kg/日）と比較することにより、小児患者における 12 μg/kg/日の用量の妥当性を評価する。

（1） PopPK 解析

2.7.2.3.4.2 項にて作成した外国人被験者の popPK モデルに P1-02 試験における日本人被験者から得られたデータを追加し、popPK モデルを更新した。

PopPK 解析には、外国人成人を対象とした 4 試験（0114 試験、0214 試験、0314 試験、0414 試験）及び日本人成人を対象とした 1 試験（P1-02 試験）の 229 例、3226 点のデータを使用した。PopPK パラメータの推定は共通のモデルを用いて 2 つの測定区分（C1D1、C1D3-5）に分けて行った。各測定区分における解析対象の例数と PK 測定点数を表 2.7.2.3.4.3-1 に示す。

表 2.7.2.3.4.3-1 外国人成人を対象とした 4 試験（0114 試験、0214 試験、0314 試験、0414 試験）及び日本人成人を対象とした 1 試験（P1-02 試験）のデータで popPK 解析のモデルを更新したときに用いた PK 測定データの要約

測定区分	例数	例数/ポイント数			割合（%）	
		欠測ポイント数	定量可能ポイント数	BLQ	定量可能ポイント数	BLQ
C1D1	228	0	1562	451	48.4	14.0
C1D3-5	138	0	1036	177	32.1	5.5
全時点	229	0	2598	628	80.5	19.5

BLQ：定量下限未満

［5.3.3.5-1 Table 15-3 を改変］

各共変量のベースライン情報は表 2.7.2.3.4.3-2 及び表 2.7.2.3.4.3-3 に示す。解析対象となった被験者は男性 162 例、女性 67 例、平均年齢（標準偏差）は 65.1（12.9）歳、人種の分布は白人 81.7%、黒人 4.4%、アジア人 9.2%、アメリカンインディアン 0.4%、その他 3.9%、不明 0.4%であった。また、解析対象の被験者全体に占める日本人の割合は 3.1%であった。

追加データは凍結乾燥製剤が投与された日本人患者 7 例のみであったことから、内因性要因として人種（日本人と外国人）、外因性要因として製剤を検討した。

表 2.7.2.3.4.3-2 共変量探索に用いた連続変数のベースライン値

共変量	平均値	中央値	標準偏差	最小値	最大値	例数
年齢（歳）	65.1	68.0	12.9	21.0	87.0	229
体重（kg）	81.8	80.4	19.2	36.5	162	229
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	83.1	80.7	25.9	3.95	161	229

［5.3.3.5-1 Table 15-11 を改変］

表 2.7.2.3.4.3-3 共変量探索に用いたカテゴリカル変数のベースライン値

共変量	カテゴリ	例数（人）	割合（%）
製剤	凍結溶液製剤	175	76.4
	凍結乾燥製剤	54	23.6
性別	女性	67	29.3
	男性	162	70.7
人種	不明	1	0.4
	白人	187	81.7
	黒人	10	4.4
	アジア人	21	9.2
	アメリカンインディアン	1	0.4
	その他	9	3.9
NCI-ODWG（C1D1）	不明	52	22.7
	肝機能正常	172	75.1
	軽度 B1 肝機能障害	2	0.9
	軽度 B2 肝機能障害	3	1.3
	中等度肝機能障害	0	0.0
	重度肝機能障害	0	0.0
NCI-ODWG（C1D3-5）	不明	123	53.7
	肝機能正常	100	43.7
	軽度 B1 肝機能障害	5	2.2
	軽度 B2 肝機能障害	1	0.4
	中等度肝機能障害	0	0.0
	重度肝機能障害	0	0.0
人種（日本人）	外国人	222	96.9
	日本人	7	3.1

［5.3.3.5-1 Table 15-8 を改変］

共変量探索の結果、F1 に ADA に加えて製剤と人種（日本人）が共変量として組み入れられた。最終モデルにおける F1 の式を Eq.3 に示す。なお、更新したモデルでは C1D1 における ADA 抗体価が 80 の時を F1=1 としてパラメータ推定を行った。

$$\mathrm{Ln}(F1) = \theta_3 + \sum_{x=1}^{7}\{ADA_{level,x} \cdot (1 - C1D1) \cdot \theta_x\} + \sum_{y=1}^{7}\{ADA_{level,y} \cdot (C1D1 \cdot \theta_y)\} + (F1_{DP} - 1) \cdot \theta_{18} + (F1_{JAP} - 1) \cdot \theta_{19} \quad \text{（Eq.3）}$$

θ_{18} は凍結乾燥製剤を投与した時の製剤の効果を反映したパラメータ
θ_{19} は日本人における人種の効果を反映したパラメータ
$F1_{DP}$ は凍結溶液製剤のときは 1、凍結乾燥製剤では 2 であり、2 の時のみ θ_{18} が反映される。
$F1_{JAP}$ は日本人以外のときは 1、日本人では 2 であり、2 の時のみ θ_{19} が反映される。

最終モデルのパラメータ推定結果を表 2.7.2.3.4.3-4 に示す。製剤の共変量効果を表すパラメータ θ_{18} が F1 に与える影響の推定値（95%CI）は 78.1（55.4～110）%であり、凍結乾燥製剤で F1 が低い傾向を示したが、95%CI に 100%を含むことから F1 は同程度であることが示唆された。

また、日本人における人種の共変量効果を表すパラメータ θ_{19} が F1 に与える影響の推定値（95%CI）は 139（78.7～244）%であり、外国人と比べて日本人では血漿中の遊離型 NS-401 濃度が高い傾向にあることが示唆された。ただし、日本人の割合は全体の 3.1%と限られていること、95%CI は非常に広くなっていることから解釈には注意が必要である。

表 2.7.2.3.4.3-4 最終モデルにおける固定効果のパラメータ推定値

パラメータ	変換式	推定値	95%CI
構造モデルパラメータ			
V/F（L）	exp（θ_1）	5.08	3.54, 7.30
CL/F（L/hr）	exp（θ_2）	3.23	2.23, 4.67
共変量効果パラメータ			
F1～ADA=80,C1D1	exp（θ_3）	1.00	Fixed
F1～ADA=80,C1D3-5	exp（θ_4）	1.44	1.27, 1.63
F1～ADA=missing,C1D1	exp（θ_5）	1.00	Fixed
F1～ADA=missing,C1D3-5	exp（θ_6）	1.00	Fixed
F1～ADA=8,C1D1	exp（θ_7）	0.757	0.616, 0.932
F1～ADA=8,C1D3-5	exp（θ_8）	0.628	0.491, 0.803
F1～ADA=800,C1D1	exp（θ_9）	0.192	0.127, 0.289
F1～ADA=800,C1D3-5	exp（θ_{10}）	0.426	0.208, 0.873
F1～ADA=8000,C1D1	exp（θ_{11}）	0.0654	0.0323, 0.132
F1～ADA=8000,C1D3-5	exp（θ_{12}）	0.113	0.0404, 0.318
F1～ADA=80000,C1D1	exp（θ_{13}）	0.0382	0.0253, 0.0577
F1～ADA=80000,C1D3-5	exp（θ_{14}）	0.0461	0.0313, 0.0679
F1～ADA≧800000,C1D1	exp（θ_{15}）	0.0404	0.0217, 0.0752
F1～ADA≧800000,C1D3-5	exp（θ_{16}）	0.0308	0.0146, 0.0650
F1～ADA not detected	exp（θ_{17}）	0.538	0.239, 1.21
F1～DP = lyo	exp（θ_{18}）	0.781	0.554, 1.10
F1～RACE2=japanese	exp（θ_{19}）	1.39	0.787, 2.44

CL/F：見かけの全身クリアランス、Fixed：固定した値、F1～ADA not detected：ADA が検出されないときの F1 に与える効果、F1～ADA=/≧N, C1Dx：ADA 抗体価が N/N 以上の時の C1Dx における F1 に与える効果、F1～DP = lyo：凍結溶液製剤と比較したときの凍結乾燥製剤が F1 に与える製剤の効果、F1～RACE2=japanese：外国人と比較した時の日本人であることが F1 に与える人種の効果、V/F：見かけの分布容積
対数変換して得られたパラメータ推定値は再変換を行った。
信頼区間は推定値±1.96*標準誤差として計算した。
ADA の値はベースライン時の値。

［5.3.3.5-1 Table 15-16 を改変］

共変量が曝露量に及ぼす影響を定量的に評価するために、C1D1 に ADA=80 の外国人に対して凍結溶液製剤を投与したときを基準として各共変量パラメータ推定値の分布に対して 1000 例の AUC を発生させた。結果を図 2.7.2.3.4.3-1 に示す。

製剤の違いが AUC に与える影響の推定値（95%CI）は 78.5（56.1～108）%であり、凍結乾燥製剤で AUC が低い傾向を示したが、95%CI に 100%を含むことから AUC は同程度と考えられた。また、日本人であることが AUC に与える影響の推定値（95%CI）は 138（77.5～250）%であり、外国人と比べて日本人では血漿中の遊離型 NS-401 の AUC が大きくなる傾向が示唆された。

また、ADA 抗体価の分布を揃えて日本人と外国人における 0 から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$）を各 2000 例発生させ、その分布を比較した箱ひげ図を図 2.7.2.3.4.3-2 に示す。モデルから得られた AUC の分布はベースライン時の ADA 抗体価を揃えた場合には同等となった。よって、日本人における人種の影響はベースライン時の ADA 抗体価が低いことによって部分的に説明できることが示された。

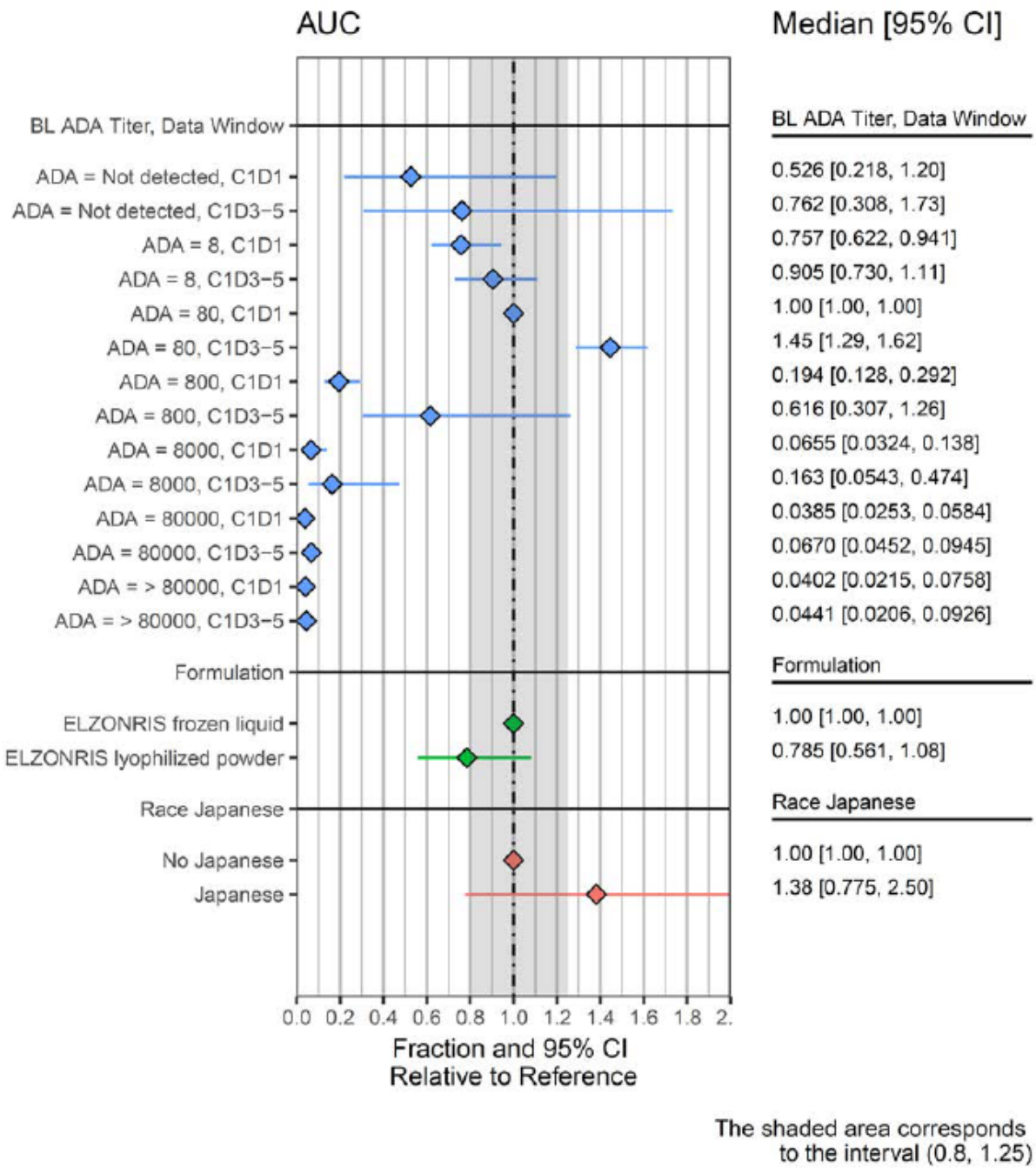


図 2.7.2.3.4.3-1 最終モデルにおける共変量効果のフォレストプロット（AUC）

［5.3.3.5-1 Figure 16-72 を引用］

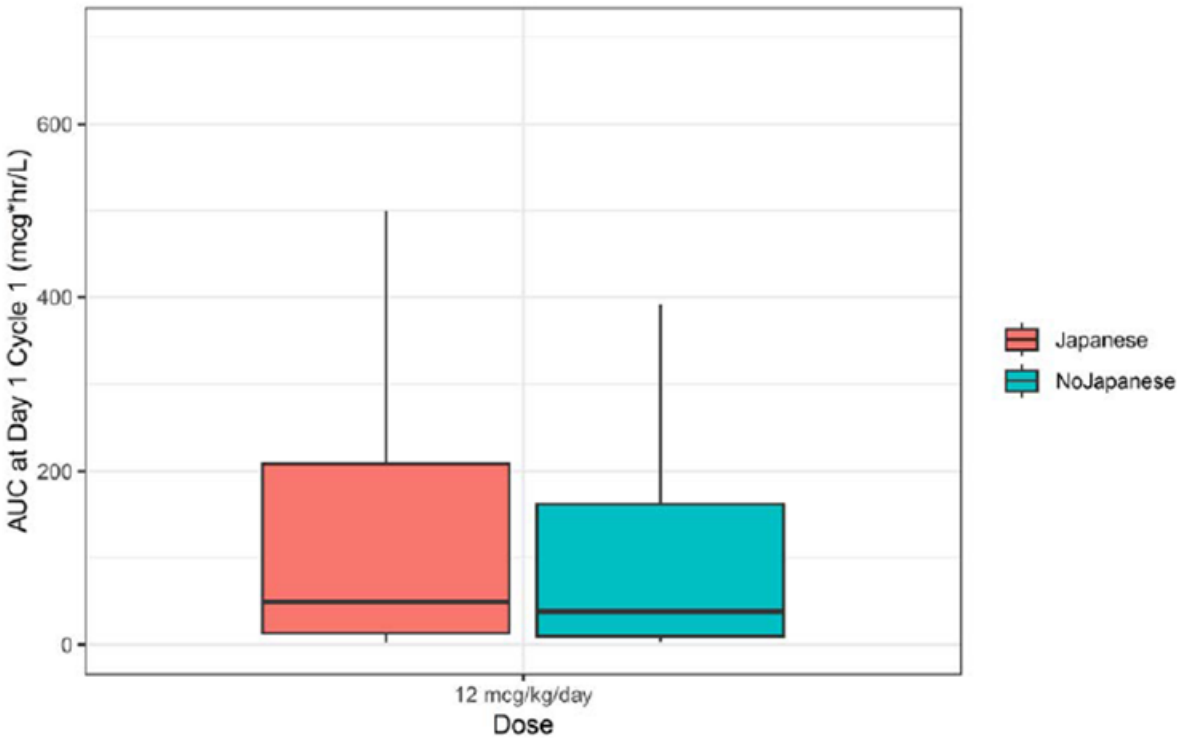


図 2.7.2.3.4.3-2 ベースライン時の ADA 抗体価の分布を揃えた時の
日本人と外国人における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の比較

［5.3.3.5-1 Figure 16-80 を引用］

（2） 小児シミュレーション

最終 popPK モデルとパラメータ推定値を用いて、C1D1 及び C1D5 の曝露指標（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24hr}$）のシミュレーションを実施した。条件は以下に示すとおりである。

- 投与方法：21 日を 1 サイクルとする 5 日間の連続投与、1 回あたり 15 分間の静脈内投与。
- 集団：日本人成人と小児（2～5 歳、6～11 歳、12～17 歳）をそれぞれ 2000 例発生させた。
- 投与量：成人は 12 μg/kg/日、小児は 7、9、12、16 μg/kg/日をそれぞれ仮定した。
- 製剤：凍結溶液製剤、凍結乾燥製剤をそれぞれ仮定した。
- ベースライン時の ADA 抗体価：成人と小児で同じ分布を仮定した。
- PK パラメータ：小児については体重 70 kg を基準として体重をもとにアロメトリックスケーリングにより補正を行った。（CL/F については 0.75、V/F については 1 をべき乗）
- 体重：成人と小児についてそれぞれ 2019 年に実施された国民健康・栄養調査における年齢区分ごとの体重分布（平均値、標準偏差）から正規分布を仮定した。
- 性別：男女それぞれ 1 対 1 を仮定した。

投与量 12 μg/kg/日のときの各年齢区分の C1D1、C1D5 の曝露指標を箱ひげ図を用いて比較した。$AUC_{0\text{-}24hr}$ を各製剤で比較したシミュレーション結果を図 2.7.2.3.4.3-3、C_{max} を各製剤で比較したシミュレーション結果を図 2.7.2.3.4.3-4 にそれぞれ示す。いずれの条件においても成人 12 μg/kg/日

投与時の分布と大きな違いは確認されなかった。以上のことから、小児においても成人と同様に12 μg/kg/日を推奨投与量とした。

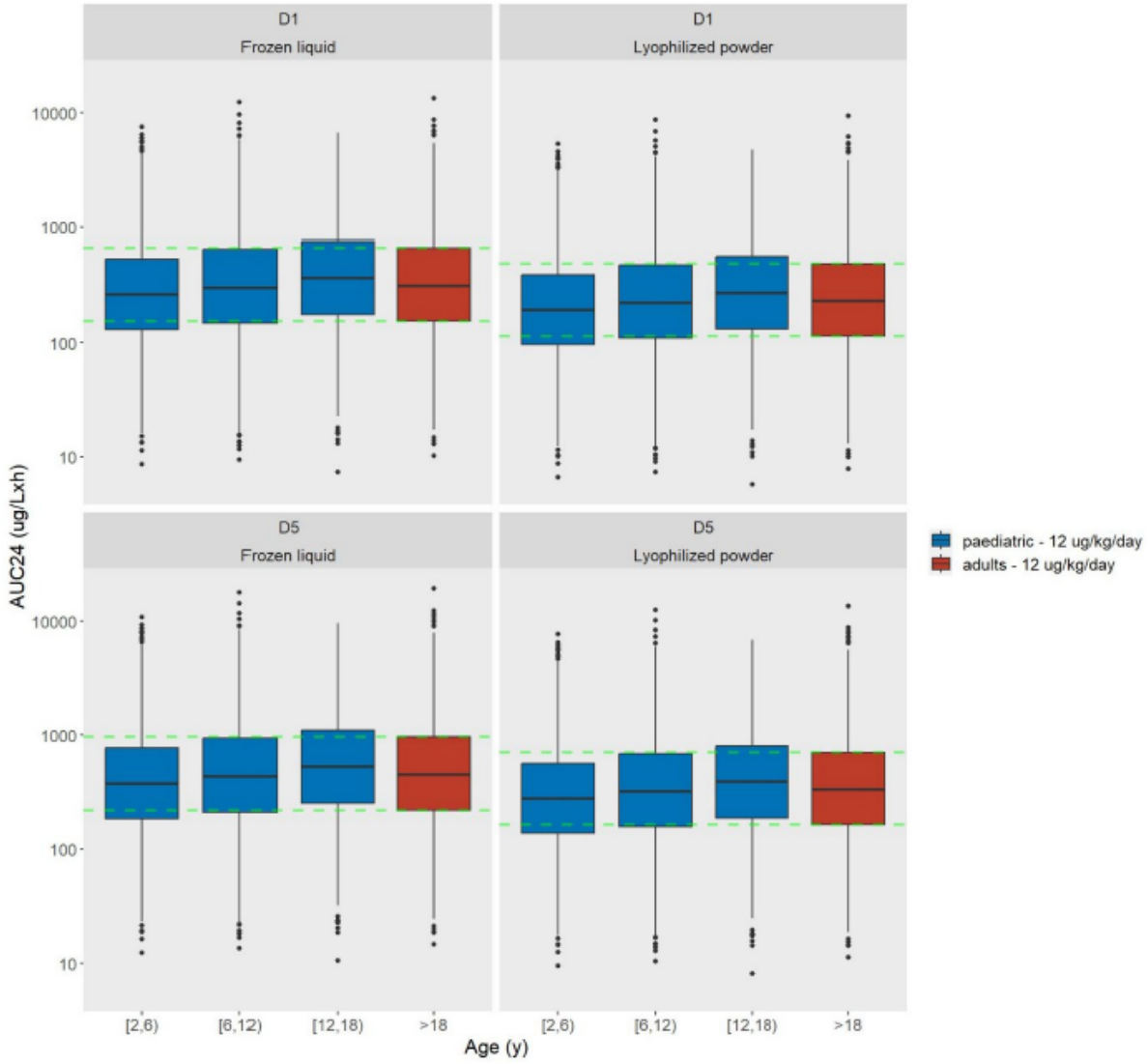


図 2.7.2.3.4.3-3　12 μg/kg/日投与時の各年齢区分と製剤における C1D1 及び C1D5 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の比較

Frozen liquid：凍結溶液製剤、Lyophilized powder：凍結乾燥製剤
［2,6）：2 歳以上 6 歳未満、［6,12）：6 歳以上 12 歳未満、［12,18）：12 歳以上 18 歳未満、＞18：18 歳以上

［5.3.3.5-1 Figure 16-88 を引用］

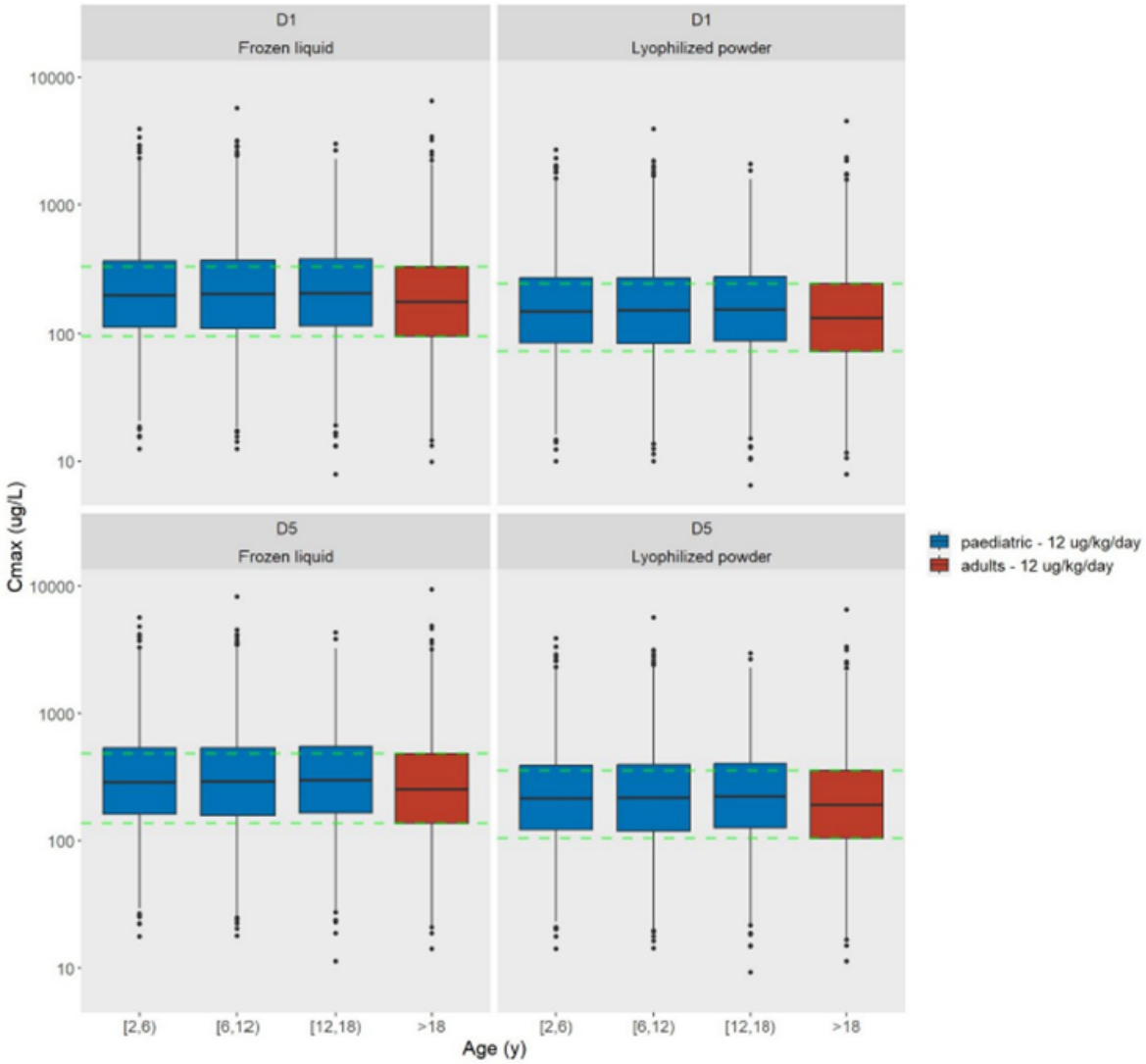


図 2.7.2.3.4.3-4　12 μg/kg/日投与時の各年齢区分と製剤における
C1D1 及び C1D5 の C_{max} の比較

Frozen liquid：凍結溶液製剤、Lyophilized powder：凍結乾燥製剤
［2,6）：2 歳以上 6 歳未満、［6,12）：6 歳以上 12 歳未満、［12,18）：12 歳以上 18 歳未満、＞18：18 歳以上
［5.3.3.5-1 Figure 16-92 を引用］

2.7.2.3.5　曝露-反応解析

2.7.2.3.5.1　心臓安全性（QTc）に関する曝露-反応解析（試験番号：STM0103F）

資料番号：5.3.5.2-1 ER report（評価資料）

NS-401 が心再分極に及ぼす影響を 0114 試験において検討した。本解析は以下の 3 点を目的として実施された。

- 血漿中の遊離型 NS-401 濃度と Fridericia 補正法により補正した QT 間隔（QTcF）との関係を評価すること

- 血漿中の遊離型 NS-401 濃度と RR 間隔との関係を評価すること
- 評価可能なデータが得られている場合、中和抗体による血漿中の遊離型 NS-401 濃度と QTcF 又は RR 間隔の関係の変化を評価すること

0114 試験から濃度-QTcF 及び濃度-RR 解析のデータセットを作成した。QT 及び RR 間隔のデータは、C1D1、C1D5、C3D1、C3D5 における投与前、投与後 0.5 時間及び 1 時間に収集された心電図データから得た。

心電図に関連するエンドポイントとして 6 項目を評価した。

- ①初回投与開始からの連続時間における QTcF
- ②初回投与開始からの連続時間における RR 間隔
- ③投与開始時のベースラインの値を用いて調整した QTcF（ΔQTcF）
- ④投与開始時のベースラインの値を用いて調整した RR 間隔（ΔRR）
- ⑤各サイクルのベースラインの値を用いて調整した QTcF（ΔQTcFcyc）
- ⑥各サイクルのベースラインの値を用いて調整した RR 間隔（ΔRRcyc）

濃度-QTcF 及び RR のデータセットは、0114 試験の被験者 95 例の同時間点に収集された血漿中の遊離型 NS-401 濃度と心電図の測定結果から構成された。被験者の年齢は 21～87 歳であり、29%が女性であった。解析対象集団の 83%が 12 μg/kg/日の投与を受けており、48%が BPDCN 患者であり、77%の被験者から少なくとも 1 回中和抗体が検出された。

血漿中の遊離型 NS-401 濃度と QTcF 及び RR 間隔のデータについて、血漿中の遊離型 NS-401 濃度と QTcF の間の時間的な乖離が認められなかったため、血漿中の遊離型 NS-401 濃度が各心電図に関連するエンドポイントに直接影響すると仮定した線形混合効果モデルで解析を実施した。また、QTcF をエンドポイントとするモデルについてのみ、切片に対して性別を組み入れたモデルとした。各エンドポイントに対する傾きのパラメータ及び 1000 例の仮想被験者集団を発生させた時のブートストラップ法による 95%CI を表 2.7.2.3.5.1-1 に示す。

QTcF、ΔQTcF、ΔQTcFcyc について、傾きの推定値がわずかにマイナスとなったことから、NS-401 が濃度依存的な QT 延長効果を有しないことが示唆された。なお、0114 試験で得られた C_{max} の最大値 353 μg/L において、最終モデルから予測された ΔQTcF は-16.6 ms であった。RR、ΔRR、ΔRRcyc について、傾きの推定値がマイナスとなったことから、NS-401 は濃度依存的に RR 間隔を延長させる効果は有しないが、RR 間隔を短縮させる傾向が示された。これは、濃度依存的に心拍数を増加させることを表しているが、NS-401 投与と心電図測定の間隔が近かったことから、NS-401 による事象か投与に関連する事象かは明らかにできなかった。投与開始後に心拍数が増加すること自体は臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.7.2.3.5.1-1 血漿中の遊離型 NS-401 濃度に対する心電図に関連した各エンドポイントの傾きの推定値及びブートストラップ法による信頼区間の要約

エンドポイント	傾きの推定値（ms/μg/L）	ブートストラップ法による 95%CI
QTcF	-0.0481	(-0.102, 0.00858)
ΔQTcF	-0.0469	(-0.102, 0.0103)
ΔQTcFcyc	-0.0428	(-0.0928, 0.00911)
RR	-0.767	(-1.08, -0.448)
ΔRR	-0.840	(-1.18, -0.519)
ΔRRcyc	-0.877	(-1.16, -0.587)

［5.3.5.2-1 ER report Table 2 を改変］

中和抗体が QTcF 及び RR 間隔に与える影響の評価について、被験者ごとの傾きの推定値に関する重み付き残差や経験的ベイズ推定値を用いて検討したが、中和抗体の有無及び中和抗体の抗体価のいずれについても明らかな傾向は認められなかった。

以上のことから、血漿中の遊離型 NS-401 濃度は QTcF、ΔQTcF 及び ΔQTcFcyc で評価した場合、濃度依存的な QT 延長効果を示さないと考えられた。また、血漿中の遊離型 NS-401 濃度は濃度依存的な心拍数の増加と関連していたが、投与に関連したものとも考えられ、臨床的にも問題とはならないと考えられた。

2.7.2.3.5.2 有効性・安全性に関する曝露-反応解析（試験番号：STM0108F）

資料番号：5.3.4.2-1（参考資料）

NS-401 の曝露-反応モデルを有効性及び安全性について構築した。目的は以下の通りである。

- 0114 試験を対象として、BPDCN 患者での有効性について最良総合効果が寛解［完全寛解（CR）又は微小残存皮膚異常を伴う臨床的完全寛解（CRc）］となる割合及び寛解持続期間、modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）スコアと曝露量の関係を特徴づける。
- 0114 試験、0214 試験、0314 試験を対象として各安全性エンドポイント［低アルブミン血症、トランスアミナーゼ上昇、毛細血管漏出症候群］と曝露量の関係を特徴づける。
- 0114 試験の BPDCN 患者を対象として、バイオマーカー（末梢血好中球数及び骨髄芽球比率）について曝露量との関係を特徴づける。

（1） 有効性に関する曝露-反応解析

BPDCN 患者を対象に有効性に対する ER 解析を実施した。有効性エンドポイントは、寛解率（最良総合効果としての CR+CRc の割合）及び寛解持続期間とした。探索的バイオマーカー及び mSWAT については 2.7.2.3.5.2 (3) 項に記述した。解析対象は 0114 試験に組み入れられた BPDCN 患者のうち 2.7.2.3.4.1 項で構築した popPK モデルにより少なくとも 1 つの曝露指標を推定でき、なおかつ 1 回以上の臨床効果評価を実施した集団とした。

ER 解析で使用した NS-401 の曝露指標は 2.7.2.3.4.1 項で構築した popPK モデルに基づき推定した。検討した曝露指標は C1D1 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ であった。また、視覚的評価及びモデル診断を目的として、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は低曝露量（0～25 μg·hr/L）、中曝露量（25～100 μg·hr/L）、高曝露量（100 μg·hr/L を超える）の 3 つのカテゴリに分類した。

最良総合効果のモデリングは、寛解率と $AUC_{0\text{-}24hr}$ との関連性における多重ロジスティック回帰分析により行われた。曝露量に加えてモデルに含めるか評価した共変量としては、治療段階（未治療、再発/難治性）、ベースライン時の皮膚浸潤の程度、優勢な皮膚病変の種類、サイクル 3 における定量可能な NS-401 の有無、サイクル 1 及び 3 における中和抗体の有無とした。共変量選択には Least absolute shrinkage and selection operator（LASSO）法を採用した。

寛解持続期間のモデリングは、多状態の移行を仮定したマルコフモデルを用いて実施した。状態は以下の 4 状態とし、状態及び移行の方向性については図 2.7.2.3.5.2-1 に示す。なお、矢印で示す状態間以外には移行は発生しないと仮定した。

状態 1（Initial state）：CR 又は CRc 以外のすべての治験中の評価。
全被験者をベースライン時に 1 に分類した。
状態 2（CR/CRc）：CR 又は CRc の評価判定。
状態 3（Progressive Disease）：病態進行（病態進行が理由の中止及び中止前の最終評価）への移行に伴う評価。
状態 4（Discontinued）：病態進行に関連しないすべての打ち切り事象。
この状態は、打ち切り過程をモデル化するために導入した。

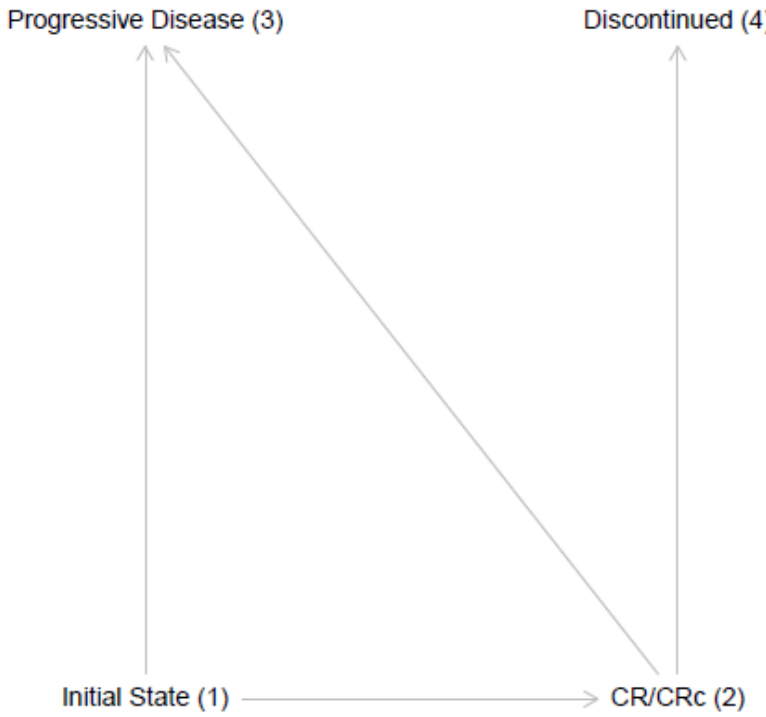


図 2.7.2.3.5.2-1 BPDCN 患者における寛解についての状態遷移モデル

［5.3.4.2-1 Figure 125 を引用］

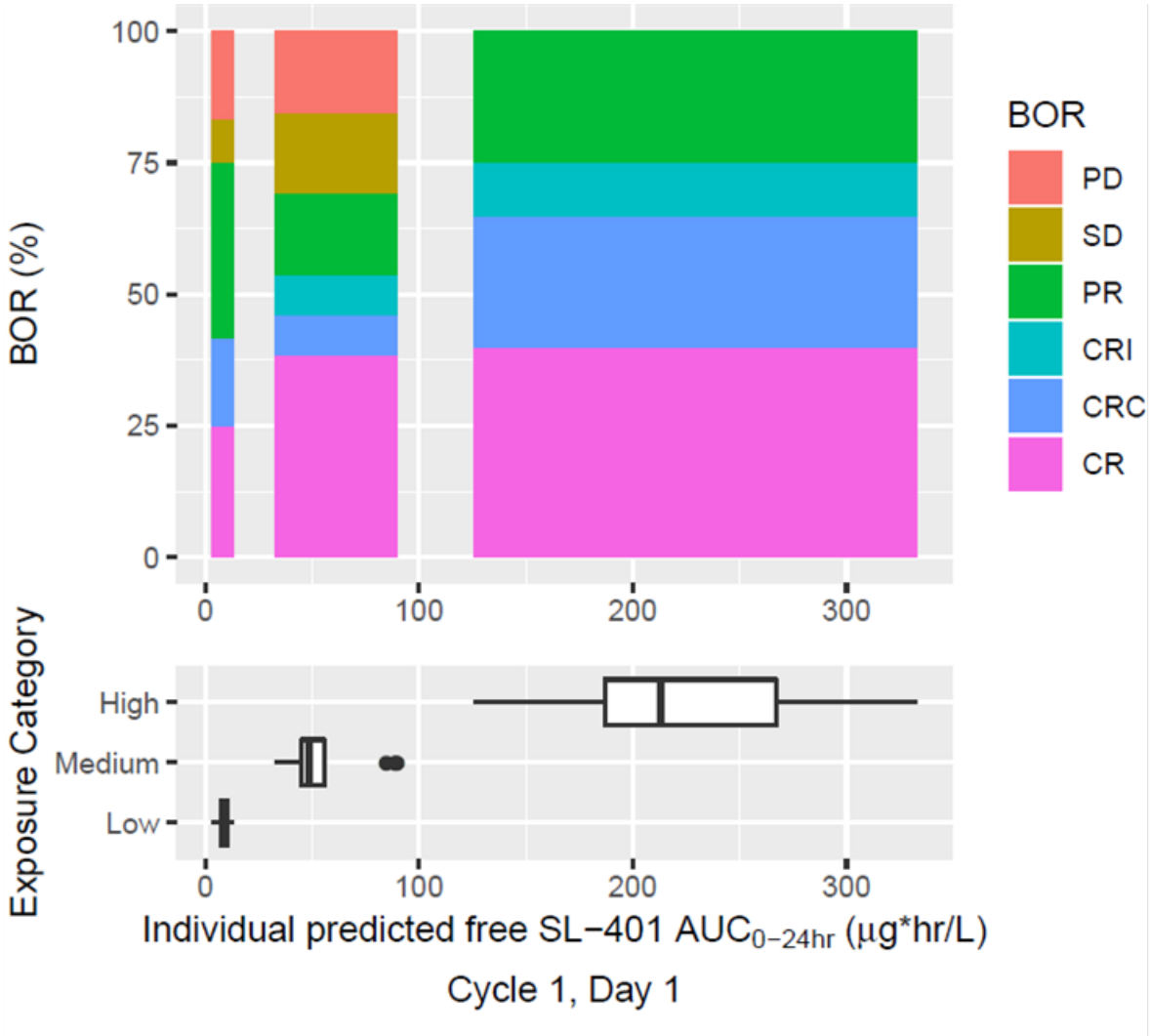


図 2.7.2.3.5.2-2 NS-401 の曝露量に対する最良総合効果の分布（$AUC_{0\text{-}24hr}$）

Low：0～25 µg·hr/L、Medium：25～100 µg·hr/L、High 100 µg·hr/L～
BOR：最良総合効果、CR：完全寛解、CRc：微小残存皮膚異常を伴う CR、CRi：血球数の回復が不完全な CR、PD：疾患進行、PR：部分寛解、SD：病勢安定、SL-401：NS-401

［5.3.4.2-1 Figure 109 を引用］

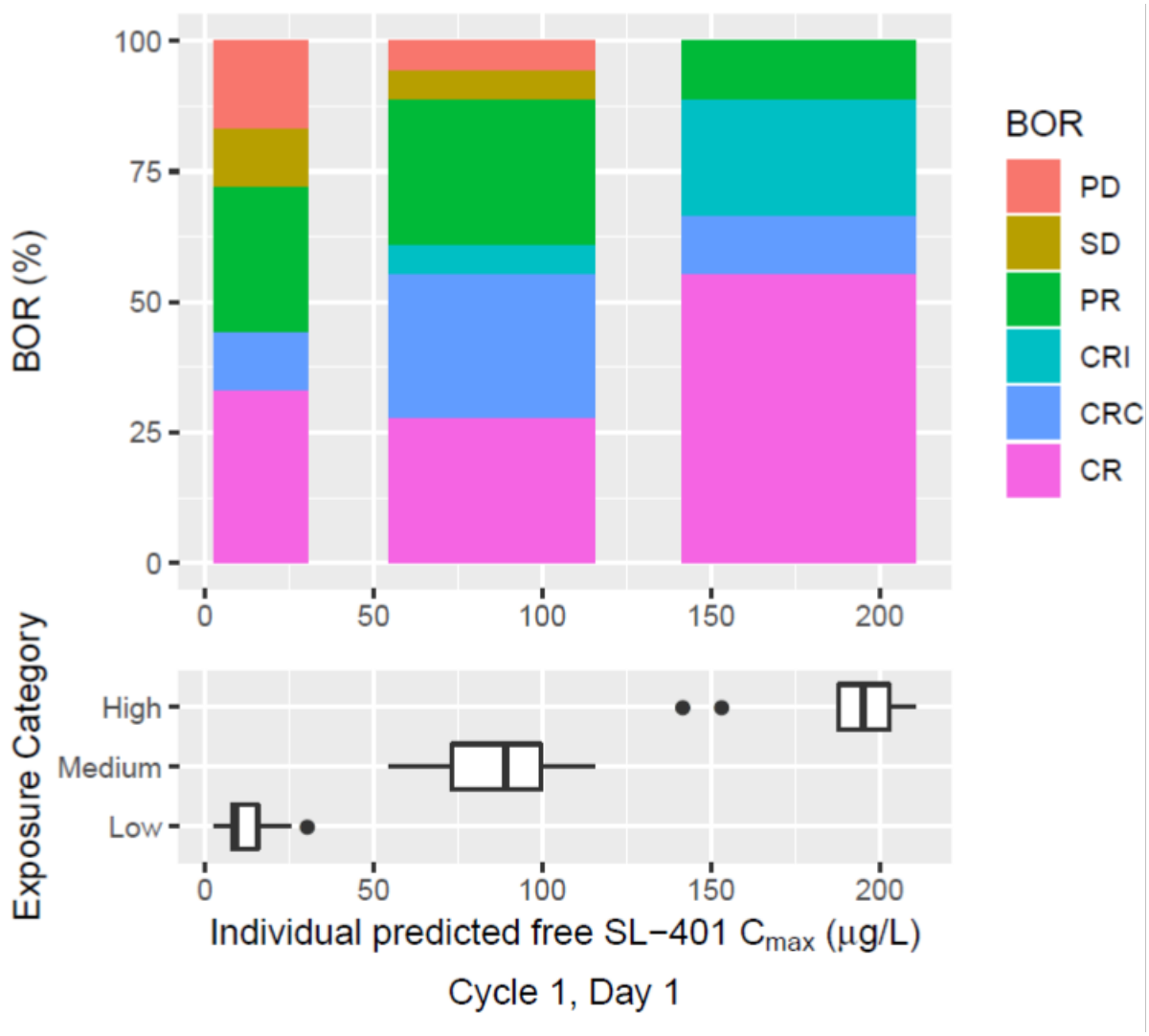


図 2.7.2.3.5.2-3 NS-401 の曝露量に対する最良総合効果の分布（C_{max}）

BOR：最良総合効果、CR：完全寛解、CRc：微小残存皮膚異常を伴う CR、CRi：血球数の回復が不完全な CR、PD：疾患進行、PR：部分寛解、SD：病勢安定、SL-401：NS-401

［5.3.4.2-1 Table 110 を引用］

寛解率と曝露量において以下の結果が得られた。

探索的なグラフ評価によると、寛解率の増加は C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加と関連しており（図 2.7.2.3.5.2-2）、C1D1 の C_{max} の増加とも関連していた（図 2.7.2.3.5.2-3）。$AUC_{0\text{-}24hr}$ と C_{max} ともに高い相関関係を認められたことから、モデリングに用いる曝露量として $AUC_{0\text{-}24hr}$ を選択した。

その他の共変量は LASSO 法により評価した。共変量選択後の最終モデルにおけるパラメータ推定値とオッズ比を表 2.7.2.3.5.2-1 に示す。C1D1 において、$AUC_{0\text{-}24hr}$ が 100 µg·hr/L 上昇するごとに寛解率が 2.95 倍上昇すると推定された。標準誤差を用いた 95%CI は 1 を含むが、尤度に基づく 95%CI の下限には 1 を含まず統計学的に有意な関連が示された。また、共変量としてサイクル 1 における中和抗体の存在が組み入れられており、中和抗体の存在により寛解率がオッズ比で 0.33 低下すると推定された。病変の種類に関しては、プラークを主体とする病変で最も高いオッズ比

を示し、パッチ優勢の病変で中程度、腫瘍優勢の病変で最も低いオッズ比、つまり寛解率が低くなることが示された。また、未治療の場合には再発/難治性例と比較してオッズ比が高く寛解率が高くなることが示された。

表 2.7.2.3.5.2-1 最良総合効果に関する最終モデルにおけるパラメータ推定値及びオッズ比

パラメータ	解釈	推定値	95%CI
$\exp(\mu)/(1+\exp(\mu))$	参照条件[a]における寛解率	8.85×10^{-1}	0.000, 0.974
	調整オッズ比		
$\exp(\beta_{EXP})$	1 μg·hr/L 増加したとき	1.01	0.000, 1.02
$\exp(100\beta_{EXP})$	100 μg·hr/L 増加したとき	2.95	0.000, 8.07
$\exp(\beta_{TMB})$	腫瘍優勢の病変のとき	1.87×10^{-1}	9.28×10^{-3}, Inf
$\exp(\beta_{RR})$	再発/難治のとき	1.12×10^{-2}	1.59×10^{-3}, Inf
$\exp(\beta_{DNAC1})$	サイクル 1 において中和抗体が存在するとき	3.25×10^{-1}	8.43×10^{-18}, Inf
$\exp(\beta_{MDNAC1})$[b]	サイクル 1 において中和抗体が存在しないとき	1.34×10^{7}	2.88×10^{4}, 1.06×10^{232}
$\exp(\beta_{MSWT})$	皮膚浸潤が体表面積の 1%分多いとき	9.81×10^{-1}	4.40×10^{-1}, 8.16×10^{21}

a：C1D1 における $AUC_{0\text{-}24hr}$ が 90 μg·hr/L、mSWAT における皮膚浸潤割合の中央値（体表面積の 14%）、パッチ優勢の病変、未治療、サイクル 1 において中和抗体が存在しないとき

b：β_{MDNAC1} は技術的な理由によりモデルに組み入れられているが、参照条件であるため解釈を行うことはできない。

Inf：無限大

NS-401 の曝露範囲は、曝露反応モデルが示す寛解率の定量的な評価が可能な範囲のうち大部分をカバーしており、推定される臨床的な有効性は曝露範囲の全体で変動した。最終モデルにおける C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ に対する観察された寛解率及びシミュレーションにより得られた寛解率を比較した結果を図 2.7.2.3.5.2-4 に示す。実際の寛解率と予測された寛解率のそれぞれについて正の相関が認められ、NS-401 の曝露量と寛解率の関係を良好に特徴付けられていることが示された。ただし、非常に低い遊離型 NS-401 の曝露量における寛解率の 95%CI は幅が広く、慎重に解釈する必要がある。

以上のことから、BPDCN 患者における寛解率と遊離型 NS-401 の曝露量の間の定量的関係を特徴づけることができ、曝露量と寛解率の間に正の関係があることが示された。

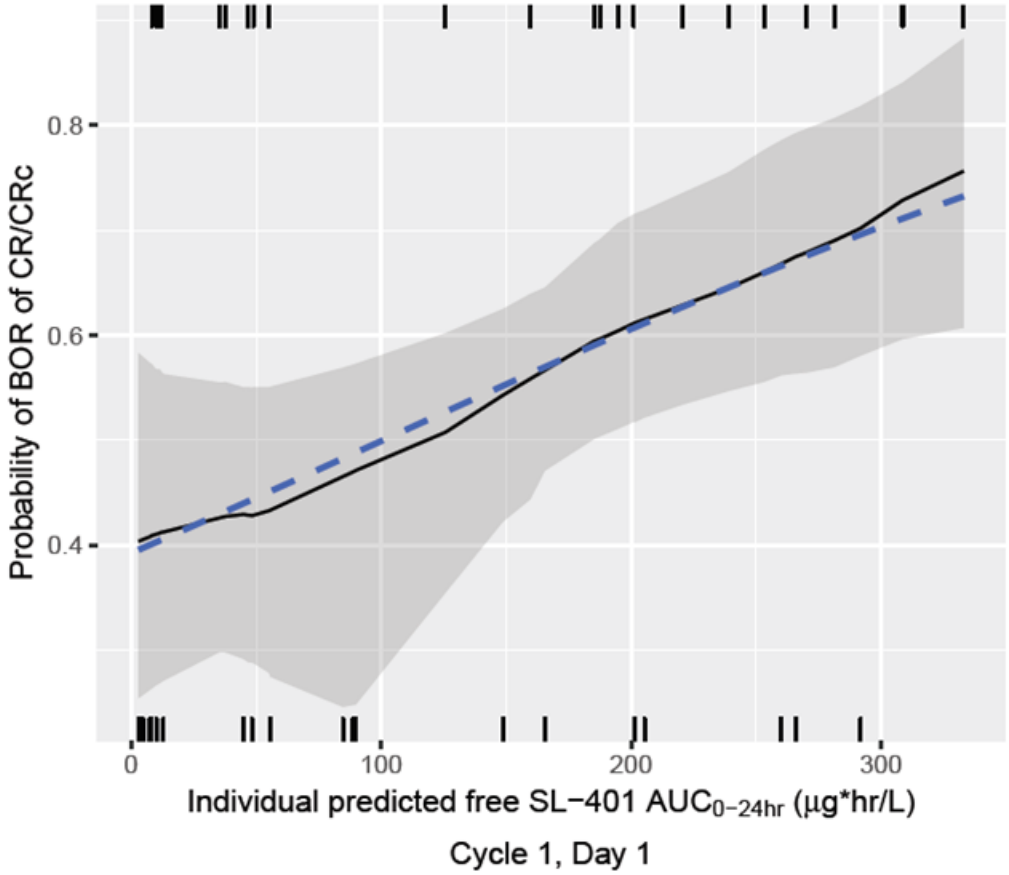


図 2.7.2.3.5.2-4 最終モデルにおける C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ に対する観察された寛解率及びシミュレーションにより得られた寛解率の比較

青の破線が実測の割合を平滑化した値、黒の実線がシミュレーション中央値、濃いグレーの領域が 90%予測区間を表している。また、確率 1, 0 におけるマーカーはそれぞれ各時点における CR/CRc とそれ以外のイベント発生とその被験者の C1D1 における推定曝露量を表している。
BOR：最良総合効果、SL-401：NS-401

［5.3.4.2-1 Figure 118 を引用］

寛解持続期間と NS-401 の曝露量の関係については以下の結果が得られた。

遷移状態のうち、状態 2（寛解状態）から状態 3（疾患進行による中止）への移行が病態悪化と関連するため重要であるが、解析対象となった被験者では状態 2 から状態 3 への移行は 9 回のみとなっており、寛解持続期間及び共変量の推定精度は限定的であり解釈には注意が必要である。

解析を行うにあたり、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は寛解率において用いた分類の低曝露量（0～25 µg· hr/L）と中曝露量（25～100 µg· hr/L）を 1 つにまとめ、低曝露量群（100 µg· hr/L 以下）と高曝露量群（100 µg · hr/L 超）の 2 つに分けた。各状態における被験者の遷移状態別、曝露量別、治療ステージ別の観察された割合の時間変化を図 2.7.2.3.5.2-5 に示す。

状態 1 から状態 2（寛解状態）への移行は速やかに進行し、曝露量が低い集団において状態 3（疾患進行状態）への移行割合が高くなる傾向がみられた。パラメータ推定の結果から C1D1 における高曝露量群では低曝露量群に比べて状態 2 から状態 3 への移行に関するハザード比が 0.549 倍に減少することが示されたが、被験者数が限られることから 95%CI が広く、1 を含むことから

統計的に有意な差は認められなかった。同様に、サイクル 3 において曝露量が定量可能であることは寛解持続期間の短縮に関連すると推定された。しかし、95%CI は 0.0256～35.8 と 1 を含み広くなっており推定値の精度は低いものとなっている。モデルから予測された平均寛解持続期間は最大 590 日（高曝露量群、サイクル 3 の NS-401 定量不可）から 278 日（低曝露量群、サイクル 3 の NS-401 定量可）まで変化し、C1D1 の曝露量が寛解持続期間に与える影響を定量化し特徴付けることができた。図 2.7.2.3.5.2-6 には実際に得られたデータとシミュレーションによりモデルから発生させた予測割合を示した。

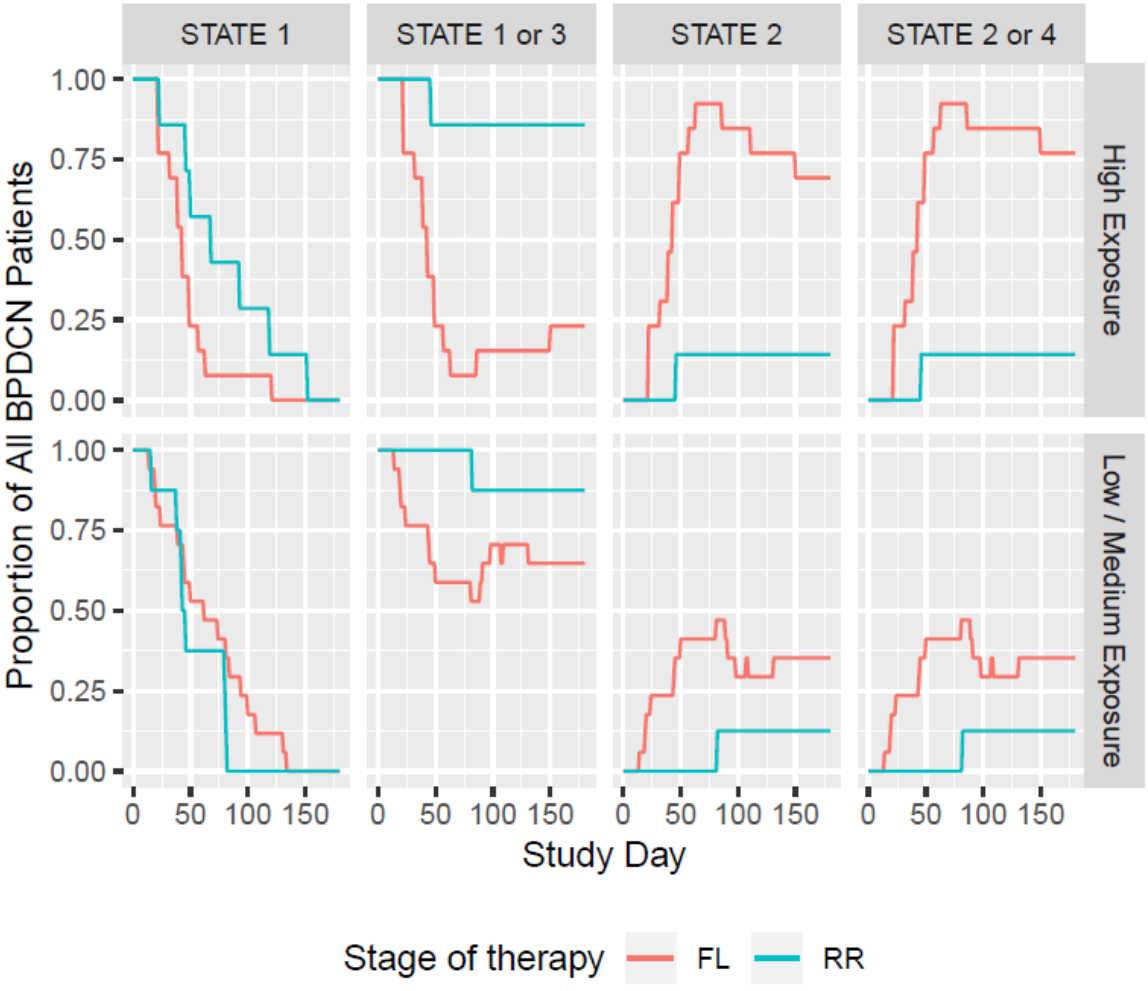


図 2.7.2.3.5.2-5 C1D1 における曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）及び
治療ステージ（未治療、再発/難治性） 別の状態変化の時間推移図

FL：未治療（一次治療）、RR：再発/難治性、STATE1：初期状態、STATE2：寛解状態、STATE3：疾患進行状態、STATE4：進行に関連しない打ち切り状態

［5.3.4.2-1 Figure 128 を引用］

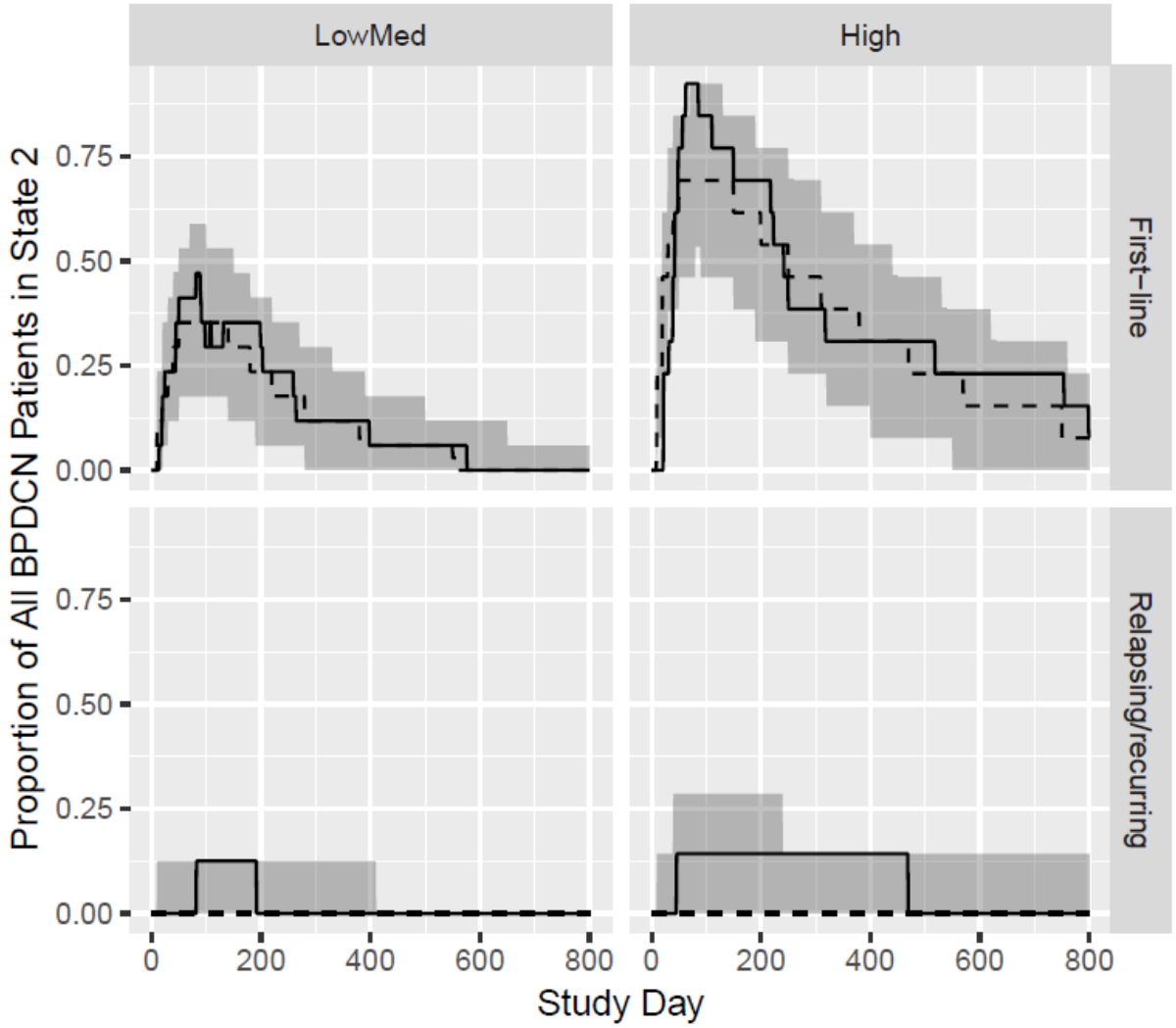


図 2.7.2.3.5.2-6 曝露量のカテゴリ及び治療段階別の寛解状態にある BPDCN 患者の割合

実線が実測、破線が予測結果の中央値を表し、濃い背景色はシミュレーションによる 90%予測区間を表している。
LowMed：C1D1 における $AUC_{0\text{-}24hr}$ が 100 µg·hr/L 以下、High：C1D1 における $AUC_{0\text{-}24hr}$ が 100 µg·hr/L 超、First-line：未治療（一次治療）、Relapsing/recurring：再発/難治性、State2：寛解状態、Study Day：試験期間

［5.3.4.2-1 Figure 132 を引用］

有効性に関する曝露-反応解析の結論は以下の通りであった

- C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は寛解率を予測するために適切な曝露指標であり、C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は寛解率と相関していた。
- 12 µg/kg/日の投与を受けた BPDCN 患者における C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ として推定された範囲は、寛解率に関する曝露反応モデルにおいて定量的に評価可能な範囲の大部分を含み、推定された臨床上の有益性は観察された曝露範囲全体にわたって実際に変動するものと考えられた。
- サイクル 3 における定量可能な NS-401 の有無が有効性に及ぼす効果を明らかにするには利用可能なデータが不十分であった。また、サイクル 3 の定量可能な NS-401 の有無は寛解率の ER 解析において影響のある共変量として選択されなかった。寛解持続期間についての ER 解

析においては状態遷移のマルコフモデルにおいて、平均寛解持続期間の短縮とサイクル 3 における定量可能な NS-401 の有無に関連がみられたが、95%CI が 1 を含み広くなっていることから、推定値が不正確なものであることが示唆された。

- サイクル 1 における中和抗体の存在は低い寛解率と関連しており、抗体の中和がもたらす薬理学的影響の方向性と一致していた。

（2） 安全性に関する曝露-反応解析

0114 試験、0214 試験、0314 試験の 122 例の被験者を対象に安全性に関する ER 解析を実施した。試験治療中に有害事象（AE）として報告された低アルブミン血症、トランスアミナーゼ上昇及び毛細血管漏出症候群を安全性エンドポイントとした。トランスアミナーゼ上昇は「Transaminases increased」、「ALT increased」、「AST increased」の MedDRA（国際医薬用語集）の基本語としてコード化されたすべての AE と定義し、低アルブミン血症と毛細血管漏出症候群はそれぞれ「hypoalbuminaemia」、「capillary leak syndrome」として定義した。

また、臨床検査結果のデータセットに対して Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）を基準として重症度判定を行い、アルブミン低下とトランスアミナーゼ上昇の臨床検査値異常を抽出し、同様に安全性エンドポイントとして定義した。

各 AE について被験者ごとに以下の値を算出した。

- 臨床試験中に該当の AE が少なくとも 1 回発生したかを示す二値分類
- 臨床試験中に生じた該当の AE の最も悪いグレードを示すカテゴリカルな値

サイクル 1 の臨床検査値異常の値について以下の CTCAE 基準に従い重症度分類を実施した。

アルブミン

- グレード 1： 3 g/dL 以上 3.5 g/dL 未満
- グレード 2： 2 g/dL 以上 3 g/dL 未満
- グレード 3： 2 g/dL 未満

ALT 及び AST

- グレード 1：51 U/L 以上 150 U/L 以下
- グレード 2：151 U/L 以上 250 U/L 以下
- グレード 3：251 U/L 以上≦1000 U/L 以下
- グレード 4：1001 U/L 以上

得られた重症度分類を用いて各臨床検査値異常について被験者ごとに以下の値を算出した。

- サイクル 1 中に該当の安全性エンドポイントが少なくとも 1 回発生したかを示す二値分類
- サイクル 1 中に生じた該当安全性エンドポイントの最も悪いグレードを示すカテゴリカルな値

ER 解析で使用した NS-401 の曝露指標は 2.7.2.3.4.1 項に記載した popPK モデルに基づき推定した。曝露指標として C1D1 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ を検討した。また、$AUC_{0\text{-}24hr}$ はグラフィカルな評価及びモデル診断を目的として、低曝露量（0～25 μg· hr/L）、中曝露量（25～100 μg· hr/L）、高曝露量（100 μg· hr/L を超える）の 3 種類に分けた。

AE の発生及び重症度と曝露指標の間の関連は視覚的及び定量的な方法で検討した。

$AUC_{0\text{-}24hr}$ と AE の発生の関連については多重ロジスティック回帰分析により定量化した。また、共変量として以下の項目を検討した。

- 疾患分類（BPDCN、AML、MPN）
- ベースライン時のアルブミン値（AE として報告された低アルブミン血症及びアルブミン低下の臨床検査値異常のみ）
- ベースライン時の AST、ALT 値（AE として報告されたトランスアミナーゼ上昇及び AST、ALT 上昇の臨床検査値異常のみ）
- サイクル 3 及び 4 における定量可能な遊離型 NS-401 の有無（欠測の場合には別の値を割り当てたがパラメータの解釈は行わなかった。）
- サイクル 1 及び 3 における中和抗体の有無（欠測の場合には別の値を割り当てたがパラメータの解釈は行わなかった。）

各共変量候補について、各安全性エンドポイントに対して単独で影響を与える潜在的な主効果及び曝露指標との相互作用効果を検討した。共変量の選択は、モデルへの適合度に関する診断プロット及び定量的な評価によって行われた。構築した多重ロジスティック回帰モデルは、パラメータ推定値及びその 95%CI、並びに曝露量及び共変量に対する安全性エンドポイントの予測発生確率及びその 95%CI を用いて要約した。

図 2.7.2.3.5.2-7、図 2.7.2.3.5.2-8、図 2.7.2.3.5.2-9 にはそれぞれ AE として試験中に報告された低アルブミン血症、毛細血管漏出症候群、トランスアミナーゼ上昇の重症度と曝露指標（$AUC_{0\text{-}24hr}$）の間の関係を示す。いずれの安全性エンドポイントについても C1D1 における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加に伴い、重症度の増悪傾向を示した。また、C1D1 における C_{max} についても同様の傾向を示した。

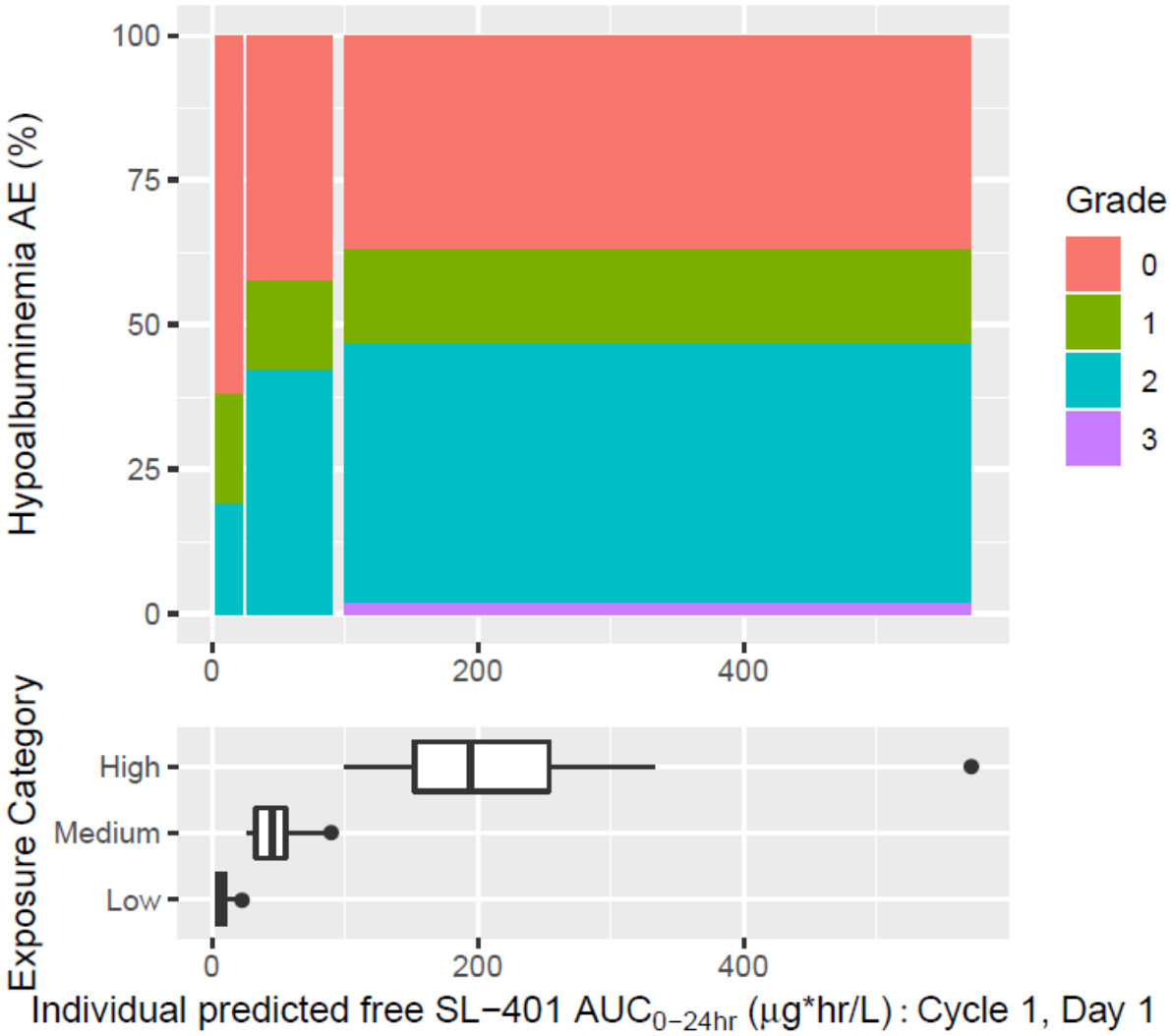


図 2.7.2.3.5.2-7 C1D1 における低アルブミン血症の発現及び重症度と $AUC_{0\text{-}24hr}$ の曝露反応関係

Low：0～25 µg·hr/L、Medium：25～100 µg·hr/L、High：100 µg·hr/L～
Grade：重症度、Hypoalbuminemia：低アルブミン血症、SL-401：NS-401

［5.3.4.2-1 Figure 30 を引用］

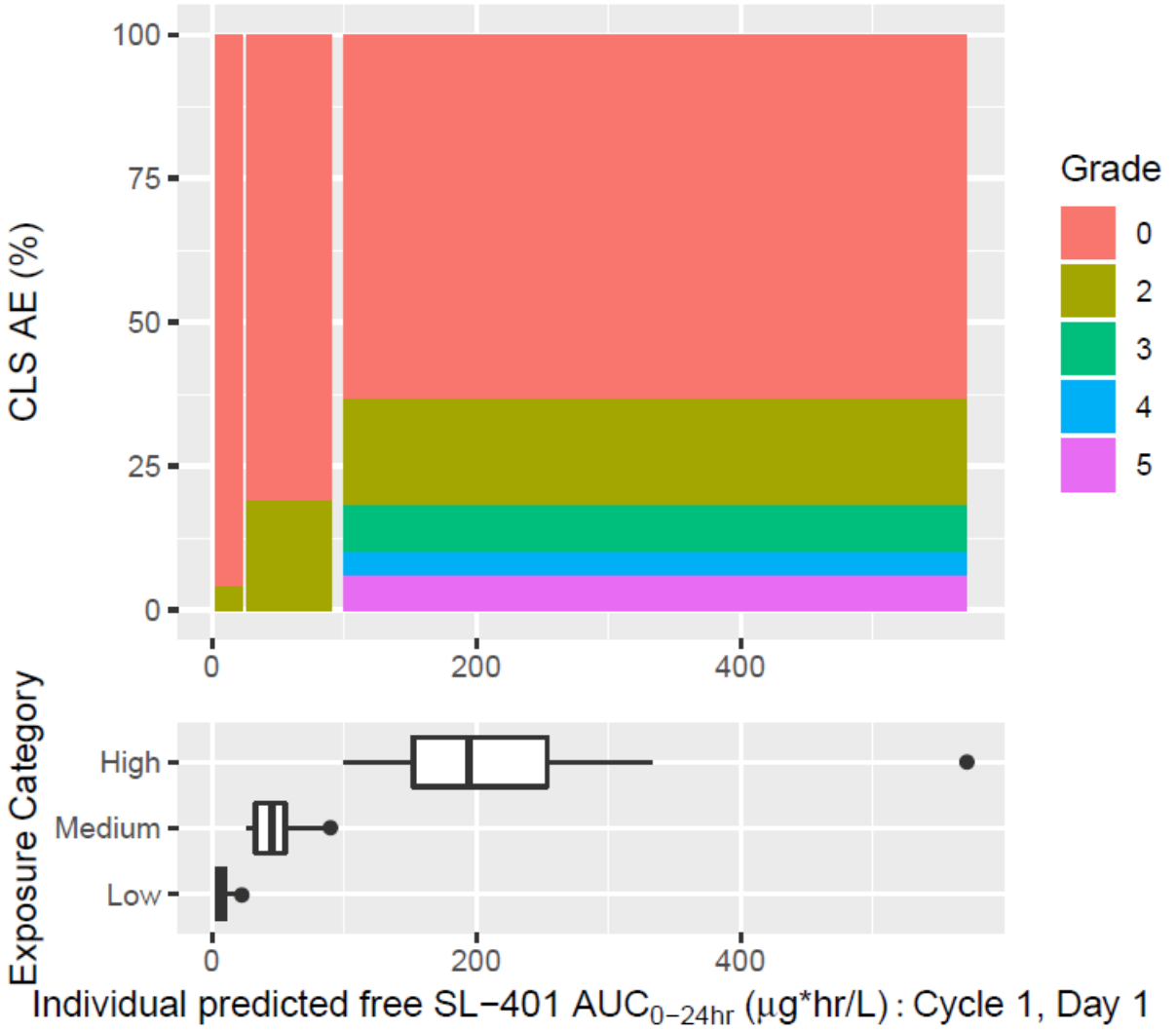


図 2.7.2.3.5.2-8 C1D1 における毛細血管漏出症候群の発現及び
重症度と $AUC_{0\text{-}24hr}$ の曝露反応関係

Low：0～25 µg·hr/L、Medium：25～100 µg·hr/L、High：100 µg·hr/L～
CLS：毛細血管漏出症候群、Grade：重症度、SL-401：NS-401

［5.3.4.2-1 Figure 59 を引用］

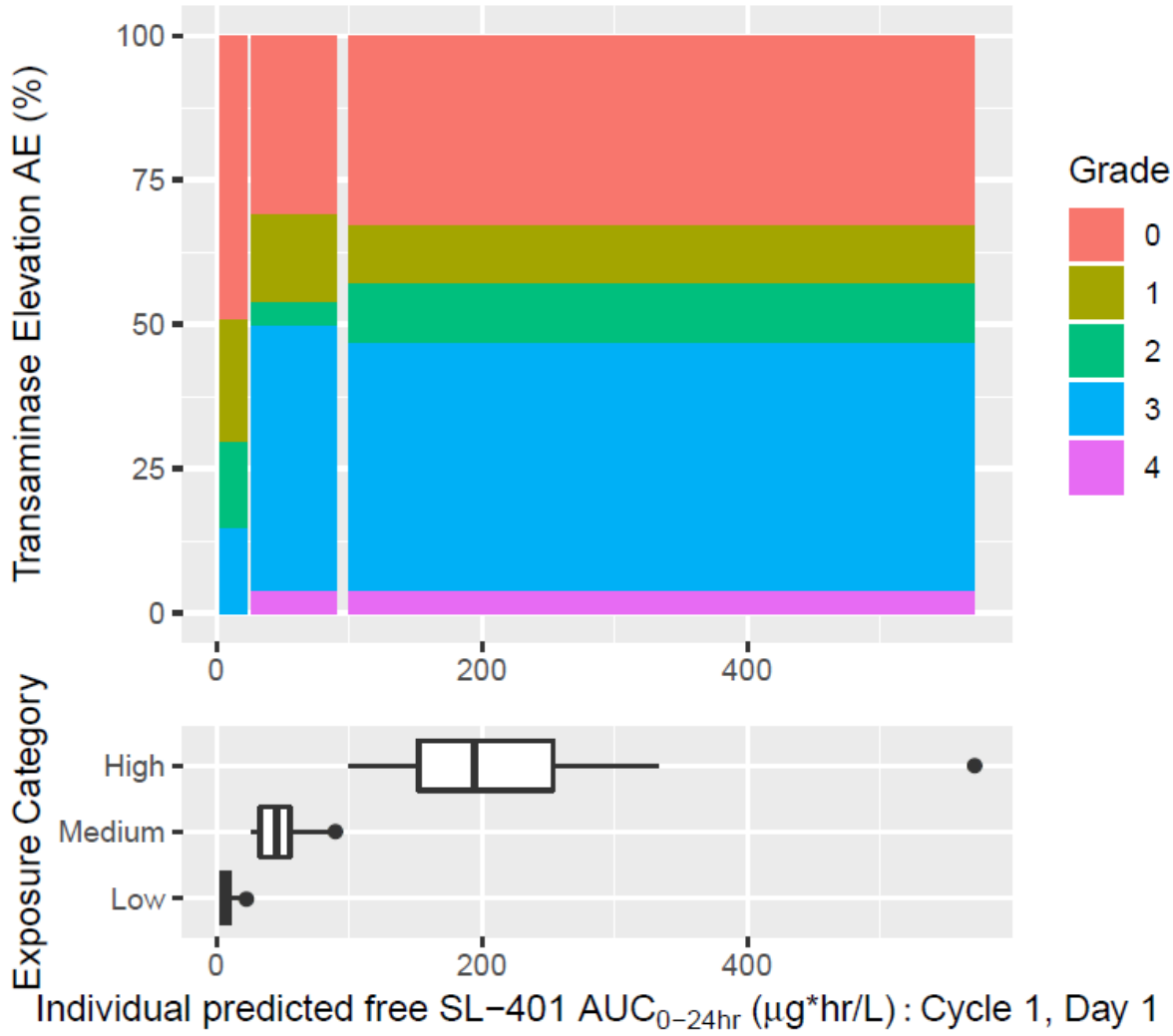


図 2.7.2.3.5.2-9 C1D1 におけるトランスアミナーゼ上昇の発現及び重症度と $AUC_{0\text{-}24hr}$ の曝露反応関係

Low：0～25 µg·hr/L、Medium：25～100 µg·hr/L、High：100 µg·hr/L～
Grade：重症度、SL-401：NS-401、Transaminase Elevation：トランスアミナーゼ上昇

［5.3.4.2-1 Figure 70 を引用］

多重ロジスティック回帰モデルを用いた解析結果に基づき、C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ が各安全性エンドポイントに及ぼす効果の要約を表 2.7.2.3.5.2-2 に示す。$AUC_{0\text{-}24hr}$ 100 µg·hr/L あたりのオッズ比の 95%CI が 1 を含まないとき統計学的に有意な差があると解釈した。曝露指標と統計学的に有意な関連があると同定された安全性エンドポイントは、毛細血管漏出症候群、臨床検査値異常のアルブミン低下及び AST 上昇の 3 種であった。

C1D1 における $AUC_{0\text{-}24hr}$ が統計学的に有意な影響を与えていると考えられた各安全性エンドポイント（毛細血管漏出症候群、臨床検査値異常のアルブミン低下及び AST 上昇）の visual predictive check（VPC）を図 2.7.2.3.5.2-10、図 2.7.2.3.5.2-11 及び図 2.7.2.3.5.2-12 に示す。実際に得られた被験者の曝露量の値は各 ER 解析結果における曝露量の広い範囲にわたってばらついており、曝露反応関係は図に示す大部分において保たれていると考えられた。

表 2.7.2.3.5.2-2 C1D1 における $AUC_{0\text{-}24hr}$ が
AE 及び臨床検査値異常の発現に及ぼすと推定される効果の要約

有害事象	遊離型 NS-401 の曝露量 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 100 μg·hr/L あたりのオッズ比	95%CI（下限値, 上限値）
低アルブミン血症（基本語）	2.22	(0.62, 4.92)
アルブミン低下（臨床検査値異常）	5.05	(1.95, 23.28)
毛細血管漏出症候群（基本語）	1.97	(1.24, 3.23)
トランスアミナーゼ上昇（基本語）	1.40	(0.87, 2.37)
ALT 上昇（臨床検査値異常）	4.96	(0.67, 605.86)
AST 上昇（臨床検査値異常）	227.10	(7.88, 22565)

基本語： MedDRA に従い試験期間中に報告された AE
臨床検査値異常：臨床検査結果のデータをもとに CTCAE の基準に基づき判定された臨床検査値異常の AE

［5.3.4.2-1 Table 12, Table 20, Table 25, Table 30, Table 36, Table 43 を改変］

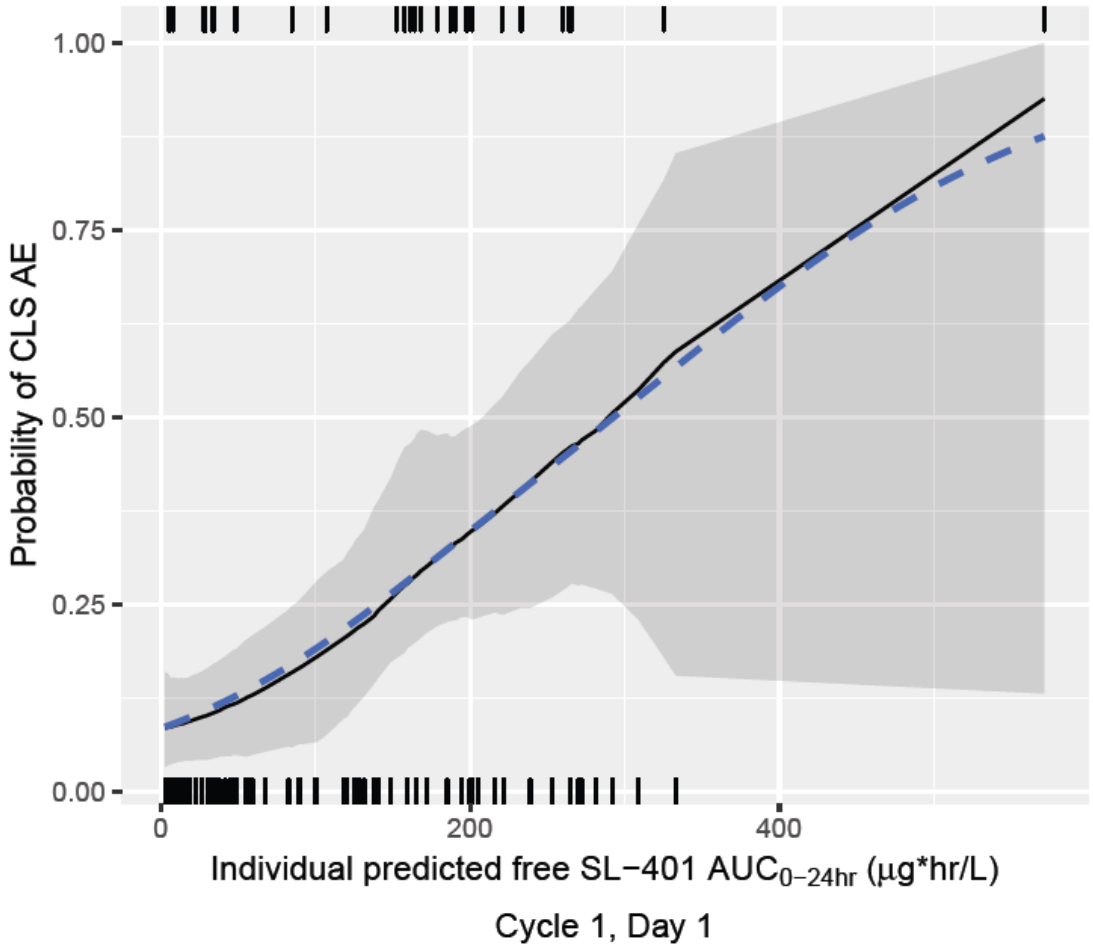


図 2.7.2.3.5.2-10 C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ に対する毛細血管漏出症候群発現の VPC

青の破線は実際に得られたデータ（図の上下に示す黒線）における平滑化した累積発生確率を表す。
黒の実線はシミュレーションにより得られた発生確率の中央値、濃いグレーの背景色は 90%予測区間を表す。
CLS：毛細血管漏出症候群、SL-401：NS-401

［5.3.4.2-1 Figure 68 を引用］

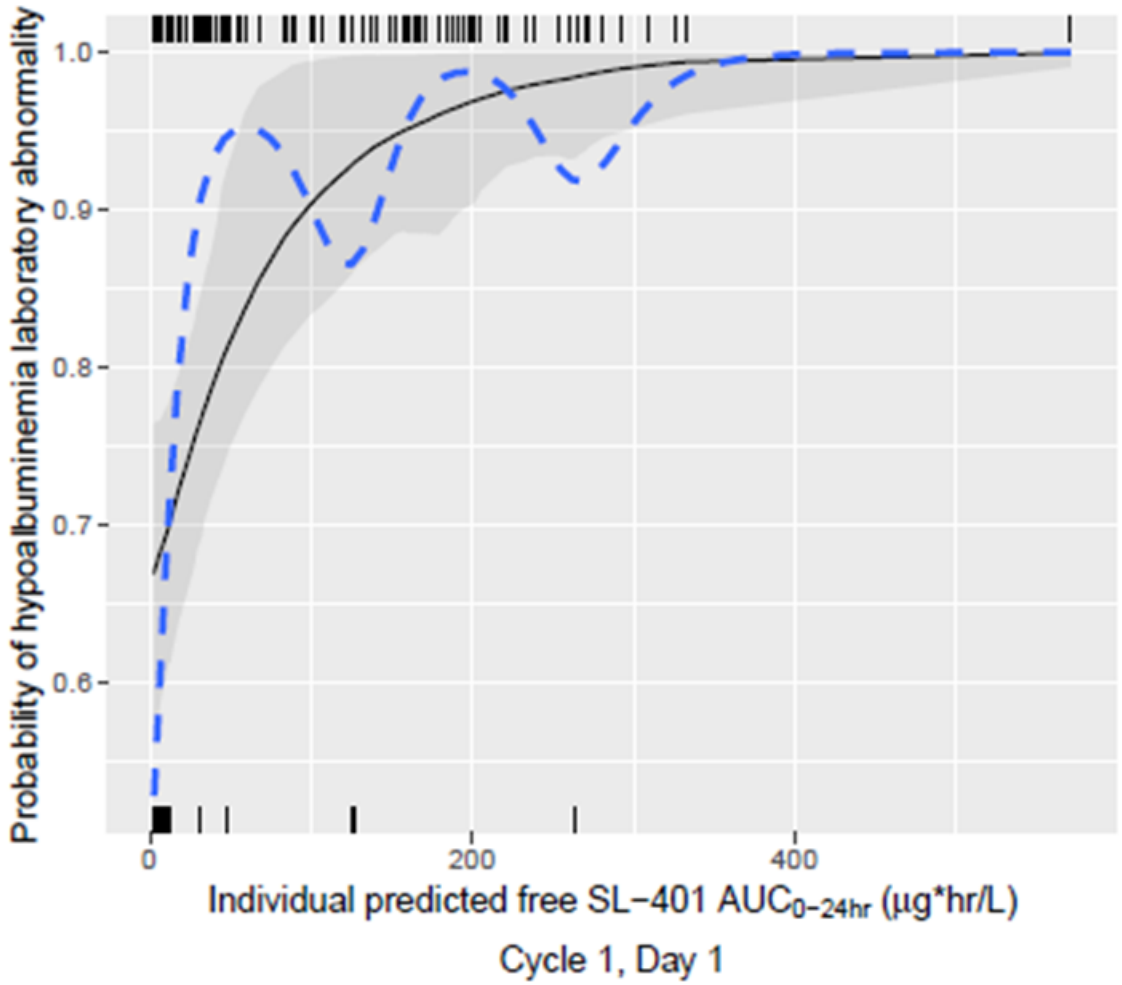


図 2.7.2.3.5.2-11 C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ に対する
臨床検査値異常に基づくアルブミン低下発現の VPC

青の破線は実際に得られたデータ（図の上下に示す黒線）における平滑化した発生確率を表す。
黒の実線はシミュレーションにより得られた発生確率の中央値、濃いグレーの背景色は 90%予測区間を表す。
hypoalbuminemia laboratory abnormality：臨床検査値異常に基づくアルブミン低下、SL-401：NS-401

［5.3.4.2-1 Figure 56 を引用］

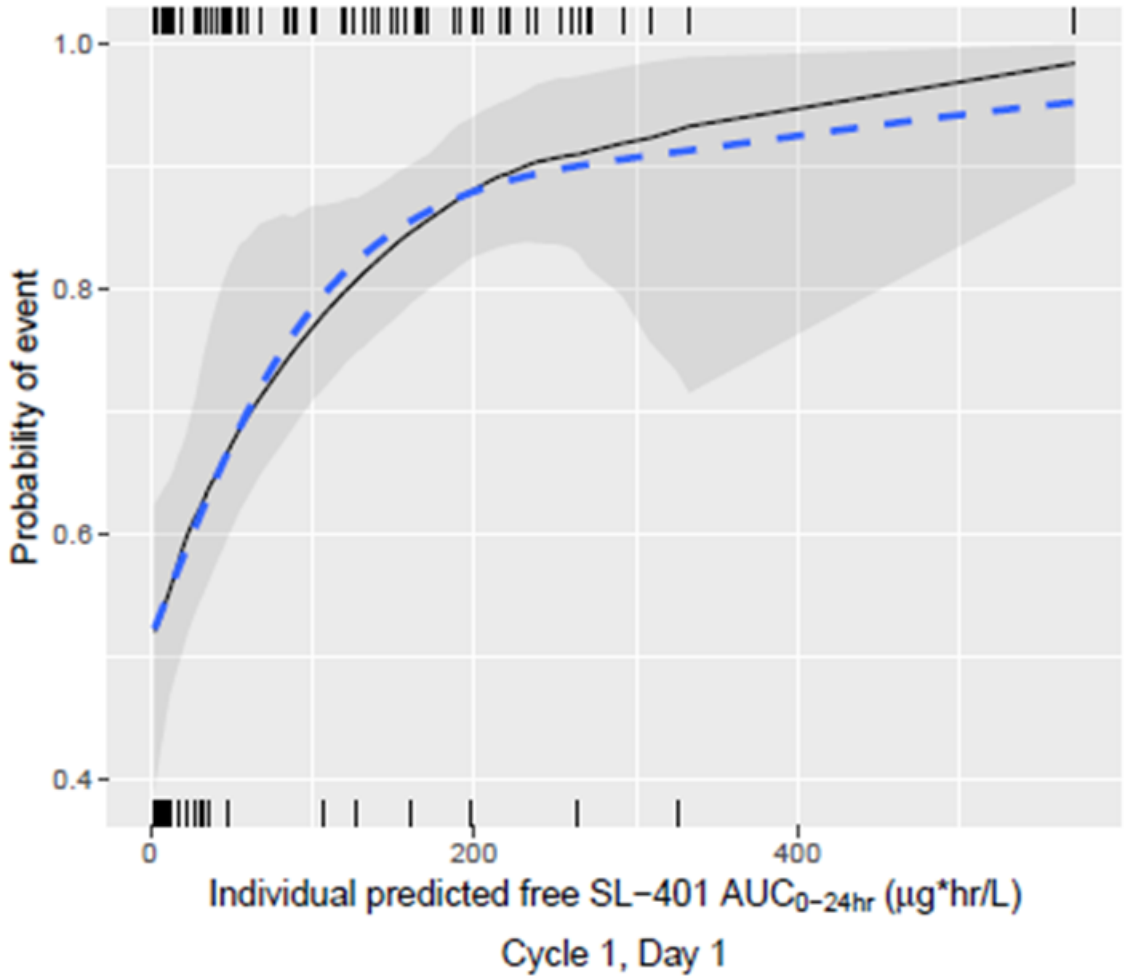


図 2.7.2.3.5.2-12 C1D1 の AUC_{0-24hr} に対する
臨床検査値異常に基づく AST 上昇発現の VPC

青の破線は実際に得られたデータ（図の上下に示す黒線）における平滑化した発生確率を表す。
黒の実線はシミュレーションにより得られた発生確率の中央値、濃いグレーの背景色は 90%予測区間を表す。
event：臨床検査値異常に基づく AST 上昇の AE、SL-401：NS-401

［5.3.4.2-1 Figure 106 を引用］

血漿中の遊離型 NS-401 濃度がサイクル 3 及び 4 において定量可能であることは、AE 及び臨床検査値異常のリスク増加と関連する傾向がみられたが、いずれの最終モデルにおいても統計学的に有意な影響は見られなかった（5.3.4.2-1 Table 12、Table 20、Table 25、Table 30、Table 36、Table 43）。サイクル 1 における中和抗体の存在は、薬理作用を減弱させることから AE リスクの減少との関連は薬理学的にも妥当なものであると考えられ、アルブミン低下以外の臨床検査値異常及び毛細血管漏出症候群以外の AE リスクの減少と関連する因子として最終モデルに組み入れられたが、いずれの最終モデルにおいても統計学的に有意な影響は見られなかった。以上のことから、サイクル 1 における中和抗体の存在は毛細血管漏出症候群及びアルブミンの臨床検査値異常に対して予測因子でないと考えられた。

安全性に関する曝露-反応解析の結論は以下の通りであった

- 低アルブミン血症、毛細血管漏出症候群、トランスアミナーゼ上昇に関する AE 及び臨床検査値異常の各安全性エンドポイントの発現リスクを予測するにあたり、NS-401 の曝露量を表す指標として、C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は適切であると考えられた。
- AE 及び臨床検査値異常の発現頻度及び重症度の増加は、いずれも C1D1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加と関連していた。
- BPDCN 患者において、12 μg/kg/日の NS-401 を投与した際に観察された C1D1 の曝露量の範囲は、各安全性エンドポイントに関して定量的な ER 関係が示された曝露量の範囲と大部分が重複していた。
- サイクル 3 及び 4 において定量可能な遊離型 NS-401 が存在していることは、安全性エンドポイント発現に関するリスクを増大させる予測因子と考えられたが、いずれの安全性エンドポイントについても発現リスクに関する予測因子とはならなかった。
- サイクル 1 における中和抗体の存在は、薬理学的な作用から安全性エンドポイントのリスク減少と関連する予測因子と考えられたが、解析結果から毛細血管漏出症候群の AE 及びアルブミン低下の臨床検査値異常の発現に対する予測因子ではないと考えられた。

（3） バイオマーカー及びその他の有効性に関連する評価項目に関する曝露-反応解析

0114 試験において、NS-401 を 1 回以上投与した BPDCN 患者 47 例を対象として ER 解析を実施した。対象の薬力学（PD）エンドポイントは末梢血中の好中球数、骨髄芽球比率、mSWAT における皮膚浸潤の程度とし、曝露指標は C1D1 における $AUC_{0\text{-}24hr}$、C_{max} とした。探索的な解析として PD エンドポイントと遊離型 NS-401 の曝露との関係を図示し、ER 関係における NS-401 の中和抗体の有無の影響を検証した。

各 PD エンドポイントについて、以下に示す項目を用いることとした。

- サイクル 1、2、4 の終了時点における初回投与前のベースラインに対する変化量
- 全サイクルにおけるベースラインからの最良効果

ただし、末梢血中の好中球数については、NS-401 と同時に投与したステロイドによる好中球増加の影響を最小限に抑えるために、ステロイドの最終投与から 10 日以上経過後の測定値を用いた。

バイオマーカーを検討するための薬物動態/薬力学（PK/PD）解析を実施する必要性について、探索的なデータ解析により検討した。

図 2.7.2.3.5.2-13 の右に骨髄芽球比率、mSWAT における皮膚浸潤の程度及びサイクル終了時の好中球数のベースラインからの変化量の絶対値について、初回投与後の時間に対する推移を示す。多くの被験者において骨髄芽球比率と mSWAT が中等度以上の低下を示した。また、サイクル終了に近づくに従って好中球数が増加する傾向がみられた。

図 2.7.2.3.5.2-13 の左に、C1D1 における血漿中の遊離型 NS-401 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ に対する、骨髄芽球比率、mSWAT における皮膚浸潤の程度及びサイクル終了時の好中球数についてのベースライン

からの変化量の最良効果の分布を示す。C1D1 における遊離型 NS-401 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ と骨髄芽球比率及び好中球数のベースラインからの変化量の最良効果との間に一貫した傾向はみられず、mSWAT における皮膚浸潤の程度のベースラインからの変化量の最良効果については中程度の減少傾向を示した。しかし、プロットは大きくばらついていたことから ER 関係の結論を導くことはできなかった。

探索的なデータ解析の結果から、時間反応プロファイルはそれぞれ多くの被験者において良好な結果（mSWAT 及び芽球の減少、好中球の増加）を示したが、明らかな曝露反応関係は観察されなかった。各 PD エンドポイントにおける経時的な傾向と ER 関係の不一致の理由は不明であるが、疾患の一部の状態のみを表す各 PD エンドポイントは疾患全体における治療反応を表す尺度に比べて有効な評価尺度ではないためと考えられた。よって、BPDCN 患者における PK/PD の強い関連は見られなかったことから、パラメータ推定を伴うモデリングは行わなかった。

以上のことから、末梢血中の好中球数、骨髄芽球比率、mSWAT における皮膚浸潤の程度の 3 種の PD エンドポイントについて、多くの被験者において好ましい時間反応プロファイルを示したが明らかな ER 関係は観察されなかった。

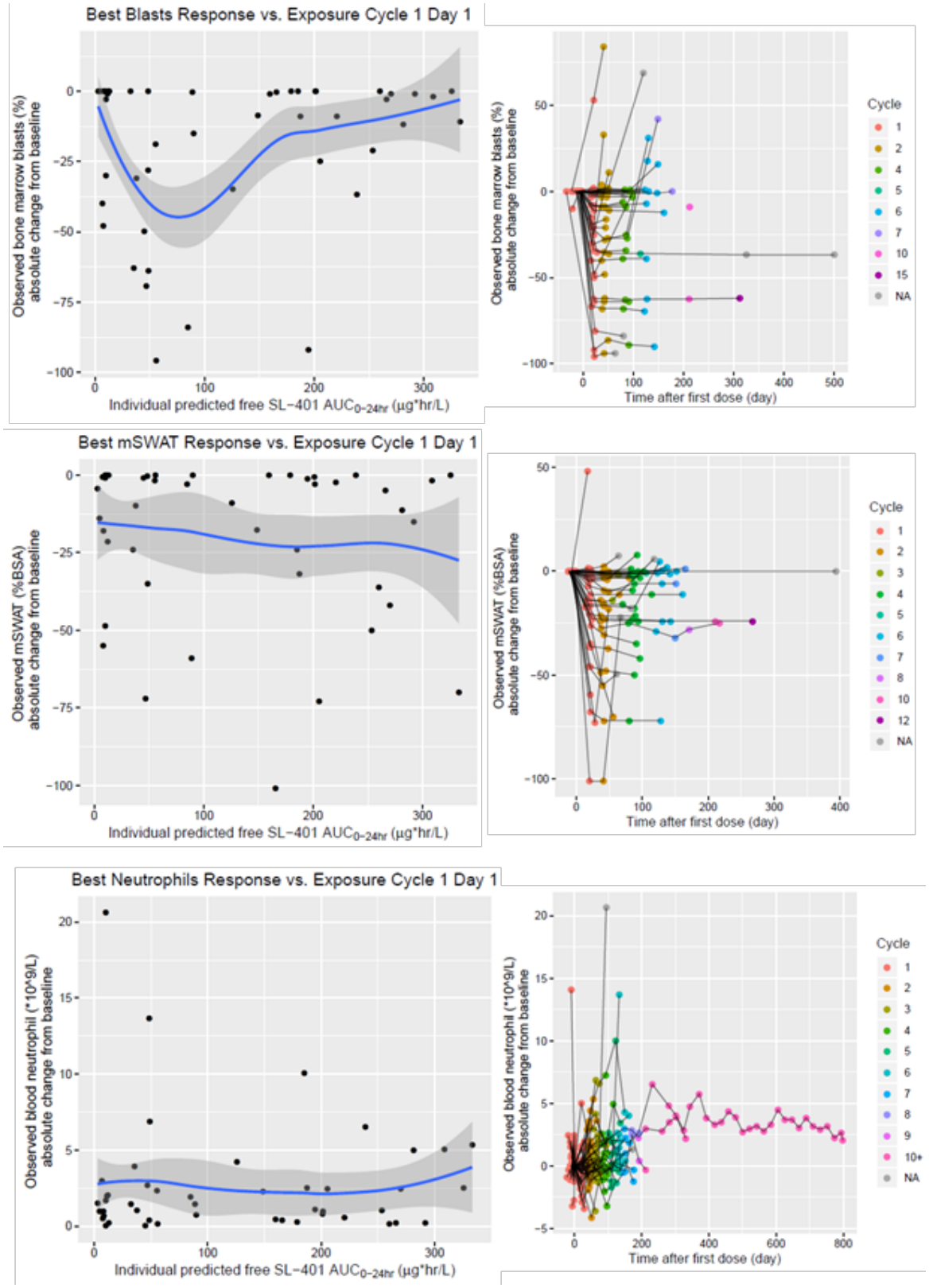


図 2.7.2.3.5.2-13 骨髄芽球比率、mSWAT、好中球数に対する時間推移と曝露反応関係

（左図）C1D1 における遊離型 NS-401 の AUC_{0-24hr} の個別予測値とベースラインからの変化量の最良効果

（右図）初回投与後時間とベースラインからの変化量の絶対値

色はサイクルを表す。

bone marrow blasts：骨髄中芽球、neutrophil：好中球、SL-401：NS-401、%BSA：体表面積に対する割合

［5.3.4.2-1 Figure 4, Figure 5, Figure 12, Figure 13, Figure 21, Figure 22 を改変］

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

ベースライン時における NS-401 のジフテリア毒素（DT）ドメインに反応するベースラインの抗体レベル、NS-401 投与後の ADA の増加及び抗 hIL-3 抗体の発現を評価するために免疫原性試験を計画し、海外で実施された 4 試験（0114 試験、0214 試験、0314 試験、0414 試験）の結果に基づき統合解析を実施し評価した（5.3.5.3-1 参照）。また、国内で実施した試験（P1-02 試験）についても同様に評価した（5.3.5.2-2 参照）。

NS-401 は DT ドメインと hIL-3 ドメインによって構成されているため､NS-401 に対する ADA、NS-401 に対する中和抗体（NAb）、NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA、NS-401 の hIL-3 部位に対する NAb を免疫原性評価の対象とした。

免疫原性評価が可能な解析対象となった被験者は、海外試験の統合解析で 205 例（BPDCN 患者は 83 例）、国内試験で 11 例（全例 BPDCN 患者）であった。

（1） 抗薬物抗体及び中和抗体の発現状況

1） NS-401 に対する ADA 及び NAb

NS-401 に対する ADA 及び NAb の発現状況について表 2.7.2.4.1-1（全症例）及び表 2.7.2.4.1-2（BPDCN 患者）に示す。

海外試験の統合解析において、ベースライン時には、ADA が評価可能な 205 例のうち 198 例（97%）が ADA 陽性であり、NAb が評価可能な 162 例のうち 45 例（28%）が NAb 陽性であったが、NS-401 投与後では 1 例を除く 204 例が ADA 陽性となり、169 例中 155 例（92%）が NAb 陽性となった。NS-401 の投与を受けた全症例の結果から、NS-401 の免疫原性の特徴としてベースライン時から ADA 陽性率が高い一方で NAb 陽性率は低いが、NS-401 投与後にはいずれも陽性率が高くなる傾向がみられた。

BPDCN 患者における未治療及び再発/難治別の結果（表 2.7.2.4.1-2）においても同様の傾向がみられた。

国内試験においてもベースライン時の ADA 陽性率を除いて海外試験の統合解析と同様の結果が得られた。また、ベースライン時の ADA 陽性率については、全症例で 11 例中 8 例（73%）、未治療 BPDCN 患者で 7 例中 4 例（57%）とベースライン時の ADA 陽性率が低い傾向がみられた。しかし、国内試験の被験者数は限られており、ばらつきの範囲内であると考えられた。

表 2.7.2.4.1-1 NS-401 に対する ADA 及び NAb の発現状況（全症例）

	統合解析	国内試験
ベースライン		
ADA 陽性 n/N（%）	198/205（97）	8/11（73）
NAb 陽性 n/N（%）	45/162[a]（28）	0/11（0）
投与後		
ADA 陽性 n/N（%）	204/205（100）	11/11（100）
NAb 陽性 n/N（%）	155/169[a]（92）	10/11（91）

n/N：評価可能例数のうち陽性の例数/評価可能例数

a：ADA 陽性判定後に NAb の判定を実施しなかった患者を分母から除外した

［5.3.5.2-2 Listing 16.2.9.3a, 5.3.5.3-1 Table 13, Table 1.9.3.1 を改変］

表 2.7.2.4.1-2 NS-401 に対する ADA 及び NAb の発現状況（BPDCN 患者）

	統合解析		国内試験	
	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
ベースライン				
ADA 陽性 n/N（%）	59/64（92）	18/19（95）	4/7（57）	4/4（100）
NAb 陽性 n/N（%）	19/60[a]（32）	6/18[a]（33）	0/7（0）	0/4（0）
投与後				
ADA 陽性 n/N（%）	64/64（100）	19/19（100）	7/7（100）	4/4（100）
NAb 陽性 n/N（%）	59/60[a]（98）	17/18[a]（94）	7/7（100）	3/4（75）

n/N：評価可能例数のうち陽性の例数/評価可能例数

a：ADA 陽性判定後に NAb の判定を実施しなかった患者を分母から除外した

［5.3.5.2-1 Table 14.3.5.15A, Table 14.3.5.15C, 5.3.5.2-2 Listing 16.2.9.3a, 5.3.5.3-1 Table 18 を改変］

0114 試験の PK パラメータ算出時の被験者集団と国内試験（P1-02 試験）におけるベースライン時（C1D1）及び C3D1 の ADA 抗体価を比較した結果を表 2.7.2.4.1-3 に示す。P1-02 試験の被験者数は限られるものの 0114 試験と比較して ADA 抗体価に顕著な差異は認められなかった。

表 2.7.2.4.1-3 P1-02 試験と 0114 試験における ADA 抗体価の比較

ADA Titer	N (%)			
	NS401-P1-02		STML-401-0114	
	Baseline (C1D1)	C3D1	Baseline (C1D1)	C3D1
Not detected	3 (27.3)	0	5 (6.3)	1 (2.9)
8	1 (9.1)	0	3 (3.8)	0
80	1 (9.1)	1 (11.1)	14 (17.7)	0
800	6 (54.5)	1 (11.1)	37 (46.8)	1 (2.9)
8000	0	2 (22.2)	17 (21.5)	2 (5.7)
80000	0	1(11.1)	3 (3.8)	11 (31.4)
800000	0	2 (22.2)	0	18 (51.4)
8000000	0	2 (22.2)	0	2 (5.7)

Not detected：検出せず

［5.3.5.2-2 表 11.2.1-4 を引用］

2） NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA 及び NAb

NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA 及び NAb の発現状況について表 2.7.2.4.1-4（全症例）及び表 2.7.2.4.1-5（BPDCN 患者）に示す。

海外試験の統合解析において、ベースライン時では評価可能な 205 例のうち ADA 陽性が 3 例（1%）、NAb が 0 例であった。NS-401 投与後には評価可能な 205 例のうち ADA 陽性が 155 例（76%）、109 例（53%）が NAb 陽性であった。

統合解析の BPDCN 患者においては、ベースライン時に、未治療の被験者では ADA 陽性が 64 例中 0 例、再発/難治の被験者では ADA 陽性が 19 例中 1 例（5%）、未治療及び再発/難治の被験者のいずれも NAb 陽性は 0 例であり、全症例と同様の傾向がみられた。NS-401 投与後は未治療の被験者で ADA 陽性が 64 例中 56 例（88%）、NAb 陽性が 64 例中 43 例（67%）、再発/難治の被験者では ADA 陽性が 19 例中 15 例（79%）、NAb 陽性が 19 例中 10 例（53%）であった。国内試験において ADA は海外試験の統合解析における BPDCN 患者集団と同様の傾向を示した。ま

た、投与後に NAb 陽性となる割合は国内試験で高い傾向が見られているものの、国内試験の被験者数は限られており、ばらつきの範囲内であると考えられた。

表 2.7.2.4.1-4 NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA 及び NAb の発現状況（全症例）

	統合解析	国内試験
ベースライン		
ADA 陽性 n/N（%）	3/205（1）	0/11（0）
NAb 陽性 n/N（%）	0/205（0）	0/11（0）
投与後		
ADA 陽性 n/N（%）	155/205（76）	9/11（82）
NAb 陽性 n/N（%）	109/205（53）	9/11（82）

n/N：評価可能例数のうち陽性の例数/評価可能例数

［5.3.5.2-2 Listing 16.2.9.3b, 5.3.5.3-1 Table 15 より作成］

表 2.7.2.4.1-5 NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA 及び NAb の発現状況（BPDCN 患者）

	統合解析		国内試験	
	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
ベースライン				
ADA 陽性 n/N（%）	0/64（0）	1/19（5）	0/7（0）	0/4（0）
NAb 陽性 n/N（%）	0/64（0）	0/19（0）	0/7（0）	0/4（0）
投与後				
ADA 陽性 n/N（%）	56/64（88）	15/19（79）	6/7（86）	3/4（75）
NAb 陽性 n/N（%）	43/64（67）	10/19（53）	6/7（86）	3/4（75）

n/N：評価可能例数のうち陽性の例数/評価可能例数

［5.3.5.2-1 Table 14.3.5.15B, Table 14.3.5.15D, Table 14.3.5.15.2, Listing 16.2.10.2, Listing 16.2.10.4, 5.3.5.2-2 Listing 16.2.9.3b, 5.3.5.3-1 Table 19 より作成］

（2） 免疫原性が NS-401 の薬物動態に及ぼす影響

NS-401 が引き起こす免疫応答が NS-401 の PK に及ぼす影響については個別の臨床試験結果及び popPK 解析によって評価した。

表 2.7.2.4.1-3 に示したように、多くの被験者においてベースライン時から NS-401 に対する ADA は陽性であった（0114 試験：93.7%、P1-02 試験：72.7%）が、NS-401 投与後に ADA の抗体価が大きく上昇する傾向がみられた。遊離型 NS-401 の曝露に NS-401 に対する ADA が及ぼす影響を評価した結果を表 2.7.2.4.1-6 に示す。C1D1 における遊離型 NS-401 の曝露量は、ベースライン時に測定された ADA の抗体価に依存して減少する傾向を示した。C3D1 においてはベースライン時の ADA 抗体価に依存せず曝露量の大幅な減少がみられた。これは NS-401 投与後の免疫応答により NS-401 に対する ADA 抗体価が大幅に増加したためであると考えられた。

また、ADA 抗体価が曝露量に及ぼす影響を分散分析によって評価したところ、NS-401 に対する ADA は曝露量に対して統計学的に有意な影響を有しており、ADA 抗体価ごとに個別に評価したところベースライン時の ADA 抗体価が 800 以上の場合には ADA が検出されない場合と比べて統計学的に有意に曝露量を減少させることが示唆された（5.3.5.2-1 PK report Table 64）。

表 2.7.2.4.1-6 C1D1 及び C3D1 における 12 μg/kg/日の投与を受けた患者の遊離型 NS-401 の曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$）

ADA 抗体価	C1D1 N	C1D1 平均値（μg·hr/L）	C1D1 標準偏差	C3D1 N	C3D1 平均値（μg·hr/L）	C3D1 標準偏差
Not detected	5	183	130	1	0.246	-
8	3	208	109	-	-	-
80	14	143	72.0	-	-	-
800	37	66.6	69.7	1	6.14	-
8000	17	31.0	56.1	2	0	-
80000	3	3.96	2.84	11	1.86	2.56
800000	-	-	-	18	0.989	2.20
8000000	-	-	-	2	0	-

Not detected：検出されず、-：算出せず

［5.3.5.2-1 PK report Table 59, Table 61 を改変］

海外試験 4 試験（0114 試験、0214 試験、0314 試験、0414 試験）及び P1-02 試験の結果を用いて popPK 解析を実施し、NS-401 に対する ADA が曝露量に及ぼす影響を評価した（2.7.2.3.4.3 項参照）。最終モデルを用いた曝露量のシミュレーションにおいて、C1D3-5 かつベースライン時の ADA 抗体価が 800 の場合を除いて、ADA 抗体価が 800 以上の場合、C1D1 かつ抗体価が 80 の場合に対して曝露量の比が 0.2 未満になることが示された（図 2.7.2.3.4.3-1）

以上のことからベースライン時の ADA 抗体価は遊離型 NS-401 の曝露量の主要な変動要因であると考えられた。

（3） 免疫原性が NS-401 の曝露-反応関係に及ぼす影響

免疫原性が曝露量を介さずに有効性及び安全性に及ぼす影響は ER 解析（2.7.2.3.5 項参照）を用いて評価した。

NS-401 の心臓安全性について NS-401 に対する NAb の存在又は抗体価が血漿中の遊離型 NS-401 濃度と QTcF 及び RR 間隔との関係に及ぼす影響を評価したが、明らかな影響は認められなかった（2.7.2.3.5.1 項参照）。

サイクル 1 及び 3 における NS-401 に対する NAb の有無の影響について、免疫原性が BPDCN 患者の有効性に与える影響を ER 解析によって評価したところ、サイクル 1 における中和抗体の存在が共変量としてモデルに組み入れられ（オッズ比：0.33）、有効性（寛解率）の低下と関連していると考えられた（2.7.2.3.5.2（1）項参照）。

サイクル 1 及び 3 における NS-401 に対する NAb の有無を用いて免疫原性が NS-401 の安全性に与える影響について ER 解析によって評価した。サイクル 1 における中和抗体の存在を共変量として組み入れ評価したところ、6 つの安全性エンドポイントのうち 4 つ（低アルブミン血症、トランスアミナーゼ上昇、ALT 上昇、AST 上昇）の最終モデルに共変量として組み入れられ AE の発現リスクの減少との関連が示唆されたが、統計学的に有意な差はいずれも認められなかった（2.7.2.3.5.2（2）項参照）。

（4） 免疫原性の要約

日本人被験者及び外国人被験者いずれにおいても NS-401 に対する ADA 陽性率はベースライン時から高く、NS-401 投与後は NS-401 に対する ADA 及び NAb、NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA 及び NAb の 4 つの対象がいずれもベースライン時に比べて陽性率が高くなった。

ベースライン時の NS-401 に対する ADA 抗体価が 800 以上の集団では遊離型 NS-401 の曝露量の低下が観察され、ADA 抗体価による PK への影響が認められた。また、ER 解析の結果では曝露量と有効性及び安全性との関連が示唆された。

NS-401 に対する NAb の存在は NAb がもつ薬理学的特性と一致するパラメータとして有効性及び安全性の ER モデルに組み入れられ関連が示唆されたが、信頼区間が 1 を跨いでおり推定の不確実性が大きいと考えられた。

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験のデザイン概観 4
2.7.3.1.1.1 各試験のデザイン及び用法・用量の概要 4
2.7.3.1.1.2 対象患者の選択 5
2.7.3.1.1.3 治療方法 7
2.7.3.1.2 有効性評価項目 12
2.7.3.1.3 統計解析方法 14
2.7.3.1.3.1 0114 試験 14
2.7.3.1.3.2 P1-02 試験 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 海外第 I/II 相試験（試験番号 STML-401-0114、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料） 17
2.7.3.2.2 国内第 I/II 相試験（試験番号 NS401-P1-02、資料番号 5.3.5.2-2、評価資料） 18
2.7.3.2.3 小児患者における結果 20
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.3.3.1 試験対象集団 23
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 23
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 24
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 26
2.7.3.3.2.1 寛解（CR+CRc）率 26
2.7.3.3.2.2 OS 27
2.7.3.3.2.3 HSCT 実施率 28
2.7.3.3.2.4 奏効（CR+CRc+CRi+PR）率 29
2.7.3.3.2.5 PFS 30
2.7.3.3.2.6 骨髄寛解率 30
2.7.3.3.3 製剤間の比較 31
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 31
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 34
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 34
2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠 34
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 36
2.7.3.6 付録 37

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ADA	anti drug antibodies：抗薬物抗体
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ芽球性白血病
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite：無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to last quantifiable observed point：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BPDCN	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍
CLS	capillary leak syndrome：毛細血管漏出症候群
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CNS	central nervous system：中枢神経系
CR	complete remission：完全寛解
CRc	complete remission with minimal residual skin abnormality：微小残存皮膚異常を伴う臨床的完全寛解
CRi	complete remission with incomplete blood count recovery；血球数の回復が不完全な完全寛解
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東部臨床腫瘍研究グループ
FAS	full analysis set：最大解析対象集団
FAS-PA	full analysis set-primary analysis：有効性の主要評価を行う最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬局
GVHD	graft-versus-host disease：移植片対宿主病
HIV	human immuno-deficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation：造血幹細胞移植
IND	investigational new drug application
IRC	independent review committee：独立評価委員会
mITT	modified intent-to-treat
MR	minor response：最小奏効
mSWAT	modified Severity-Weighted Assessment Tool
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
MTeD	maximum tested dose：最大試験用量
NA	not applicable：該当なし
NCCN	National Comprehensive Cancer Network：全米を代表するがんセンターで結成されたガイドライン策定組織
NE	not evaluable：推定不能
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会

OS	overall survival：全生存期間
PD	progressive disease：疾患進行
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PR	partial remission：部分寛解
PS	performance status：全身状態
RIC	reduced intensity conditioning：強度減弱前処置
SCT	stem cell transplantation：幹細胞移植
SD	stable disease：病勢の安定
SPD	sum of the products of the greatest diameters：二方向積和
ULN	upper limits of normal：施設基準値上限
WHO	World Health Organization：世界保健機関

2.7.3.1 背景及び概観

成人芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）に対する NS-401 の有効性は、海外第 I/II 相試験（STML-401-0114、以下 0114 試験）及び国内第 I/II 相試験（NS401-P1-02、以下 P1-02 試験）の結果を用いて評価した。なお、P1-02 試験は継続中であり、未治療 BPDCN の最終被験者の NS-401 投与開始後 6 ヵ月までのカットオフデータを用いて有効性を評価した。小児 BPDCN に対する有効性は、海外における小児患者 11 例に対する使用報告をもとに示した。

これらの臨床試験等の概要を表 2.7.3.6-1 に示した。

2.7.3.1.1 試験のデザイン概観

2.7.3.1.1.1 各試験のデザイン及び用法・用量の概要

（1） 0114 試験

18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は急性骨髄性白血病（AML）患者を対象に、NS-401 の最大耐用量（MTD）又は最大試験用量（MTeD）を決定し、有効性、安全性、薬物動態（PK）及び免疫原性を評価するために非対照、オープンラベルにて海外第 I/II 相試験を実施した。

用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。本試験は 4 つのステージから構成され、ステージ 1 では未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に NS-401［7、9、12、16 μg/kg/日（16 μg/kg/日は AML のみで計画）］を 3+3 デザイン*に従って 7 μg/kg/日から投与を開始し、NS-401 の MTD 又は複数例の用量制限毒性（DLT）が認められない MTeD を決定した。ステージ 2 以降ではステージ 1 で MTeD と決定した 12 μg/kg/日を投与した。拡大期であるステージ 2 では、未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に対する MTD での有効性及び安全性を確認した。ピボタル期であるステージ 3 では、未治療 BPDCN 患者に対して MTeD において、有効性の主要評価項目である寛解［完全寛解（CR）+微小残存皮膚異常を伴う CR（CRc）］率及び安全性を評価した。継続アクセス期であるステージ 4 ではステージ 2 終了後に登録された再発又は難治性 BPDCN 患者及びステージ 3 終了後に登録された未治療 BPDCN 患者における更なる有効性及び安全性を評価した。なお、ステージ 1 から 3 では NS-401 凍結溶液製剤を、ステージ 4 では凍結乾燥製剤を用いることとした（ただし、ステージ 4 初期に登録された再発又は難治性 BPDCN 患者 2 例では凍結溶液製剤が用いられた）。

* : 被験者 3 例に NS-401 を規定した用量で投与し、サイクル 1 完了後に DLT 評価を行った。3 例に DLT が発現しなかった場合は新たに登録した 3 例に増量した用量を投与、3 例中 1 例に DLT が発現した場合は新たに登録した 3 例に同用量を投与することとした。計 6 例中 1 例のみに DLT が発現した場合は新たに登録した 3 例に増量した用量を投与することとした。3 例中 2 例又は計 6 例中 2 例に DLT が発現した場合は MTD を超えたと判断し、1 つ前の用量を MTD とみなすこととした。

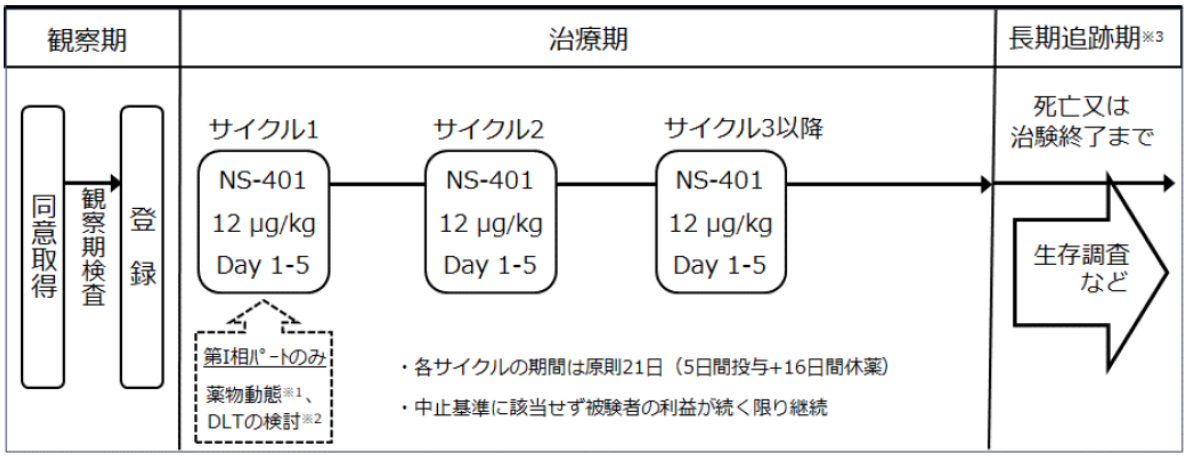
（2） P1-02 試験

18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 患者を対象に、第 I 相パートでは NS-401 の有効性、忍容性、安全性、PK 及び免疫原性を、第 II 相パートでは第 I 相パートで忍容性が確認された用法・用量での NS-401 の有効性、安全性及び免疫原性を評価するために非対照、オープンラベル

にて国内第 I/II 相試験を実施した。本試験は長期追跡期完了まで継続する試験であり、本申請では未治療 BPDCN の最終被験者の治験薬投与開始後 6 ヵ月でカットオフしたデータを用いて有効性及び安全性を評価した。

用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。本試験は 2 つのパートで構成され、第 I 相パートでは、3+3 デザイン**に従って開始用量である 12 μg/kg/日を投与し、DLT 発現状況を基に NS-401 の忍容性を確認し、PK、安全性及び有効性を評価した。第 II 相パートでは、第 I 相パートで忍容性が確認された 12 μg/kg/日での有効性及び安全性を評価した。試験デザインを図 2.7.3.1.1.1-1 に示す。なお、本試験では NS-401 凍結乾燥製剤を用いた。

** : DLT 評価期間（治験薬投与開始後からサイクル 1 / Day 35 又は次サイクル開始時のいずれか早い日まで）中の DLT 発現状況を基に NS-401 の忍容性を確認した。3 例に 12 μg/kg/日で投与を開始し、3 例中 2 例以上に DLT が発現した場合は 9 μg/kg/日に減量することとした。DLT 発現が 3 例中 1 例以下の場合はさらに新たに登録した 3 例に 12 μg/kg/日を投与し、DLT の発現が 6 例中 1 例以下の場合、12 μg/kg/日で忍容性ありと判断し第 II 相パートへ移行することとした。DLT の発現が 6 例中 2 例以上の場合には 9 μg/kg/日に減量することとした。9 μg/kg/日に減量後、3 例中 2 例以上に DLT が発現した場合は治験中止とした。DLT 発現が 3 例中 1 例以下の場合はさらに新たに登録した 3 例に 9 μg/kg/日を投与し、DLT の発現が 6 例中 1 例以下の場合、9 μg/kg/日で忍容性ありと判断し第 II 相パートへ移行することとした。



※1 サイクル1及び3のDay1及び5に検体を採取する。

※2 DLTの発現が開始用量（12 μg/kg/day）で2／6例以上認められた場合、減量する（9 μg/kg/day ）。

※3 同意撤回例を除く治療期中止例は、同意撤回又は追跡不能とならない限り、死亡又は治験終了まで追跡調査を行う。

<第II相パートへの移行>
第I相パートにおいて忍容性に問題がないと判断された時点で第II相パートの被験者の登録を開始する。
第I相パートの被験者は忍容性及び薬物動態検討後も治験を継続し、有効性及び安全性の評価を実施する。

図 2.7.3.1.1.1-1 試験デザイン図

2.7.3.1.1.2 対象患者の選択

（1） 選択基準

0114 試験及び P1-02 試験の主な選択基準を表 2.7.3.1.1.2-1 に示す。

両試験共に 18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 患者を対象とした。0114 試験では AML 患者も対象としていたが、本項では本申請の対象である BPDCN についてのみ記載する。0114 試験では、ピボタル期であるステージ 3 では未治療 BPDCN 患者を、その他のステージ（1、2、4）では未治療及び再発又は難治性 BPDCN 患者を組み入れた。いずれの試験も Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 0～2、臓器機能（心臓、腎臓、肝臓）が保持されている患者を対象とした。

なお、0114 試験では、本剤の特に注意すべき有害事象である毛細血管漏出症候群（CLS）の発現を抑えリスクを軽減するため、血清アルブミン値（≧3.0 g/dL→≧3.2 g/dL）及び左室駆出率（40%以上→正常値）に関する選択基準を試験途中に変更した。

表 2.7.3.1.1.2-1 主な選択基準

	0114 試験 [a]	P1-02 試験
対象	WHO 分類 2008 年版により、組織学的又は細胞学的に BPDCN と診断され、以下のいずれかを満たす患者 ・未治療 BPDCN（ステージ 1～4） ・少なくとも 1 レジメン以上の BPDCN に対する全身療法（HSCT 又は化学療法等）後に末梢血、骨髄、脾臓、リンパ節、皮膚又はその他の部位に持続性又は再発性の病変がある（ステージ 1、2 及び 4）	WHO 分類 2017 年版により、組織学的又は細胞学的に BPDCN と診断され、以下のいずれかを満たす患者 ・未治療 BPDCN ・少なくとも 1 レジメン以上の全身性の前治療［HSCT、化学療法（ヒドロキシウレア除く）等］を受けるも、末梢血、骨髄、脾臓、リンパ節、皮膚等に持続性又は再発性の BPDCN を有する
年齢	18 歳以上	18 歳以上
ECOG PS	0～2	0～2
臓器機能	左室駆出率が施設基準値下限値以上かつ標準 12 誘導心電図において臨床的に重要な異常所見を認めない	左室駆出率が施設基準値下限値以上かつ標準 12 誘導心電図において治療を要する臨床的に重要な異常所見を認めない
	血清クレアチニン≦1.5 mg/dL	血清クレアチニン≦1.5 mg/dL
	アルブミン≧3.2 g/dL	アルブミン≧3.2 g/dL
	総ビリルビン≦1.5 mg/dL	総ビリルビン≦1.5 mg/dL
	AST 及び ALT≦2.5×ULN	AST 及び ALT≦2.5×ULN

WHO : World Health Organization、HSCT : 造血幹細胞移植、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、ULN：施設基準値上限
a：0114 試験は AML も対象であったが、本申請対象である BPDCN についての基準のみ示した。

（2） 除外基準

0114 試験及び P1-02 試験の主な除外基準を表 2.7.3.1.1.2-2 に示す。

いずれの試験においても NS-401 の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性を勘案し、概ね同様の除外基準を設定した。

表 2.7.3.1.1.2-2 主な除外基準

	0114 試験 [a]	P1-02 試験
前治療	前治療により Grade 2 以上の臨床的に重大な有害事象が持続している患者（ただし、脱毛症、悪心、疲労及び肝機能異常は除く）	前治療により Grade 2 以上の臨床的に重大な有害事象が持続している患者（ただし、脱毛症、悪心、疲労及び肝機能異常は除く）
	治験登録前 14 日以内に化学療法、広範な放射線療法又は生物学的療法を実施した患者	治験薬投与開始前 14 日以内に化学療法、広範な放射線療法又は生物学的療法を実施した患者
	―	投与開始前 1 年以内に HSCT を実施した患者
	治験登録前 14 日以内に他の治験薬を投与した患者	治験薬投与開始前 14 日以内に他の治験薬又は国内未承認薬の投与を受けた患者
合併症 既往歴	治験薬の効果判定に影響を与える活動性のがんの既往歴を有する患者（AML、BPDCN 又は先行する MDS を除く） 治験登録前 2 年以内にがんの既往歴を有し、再発のおそれがある及び/又は進行中の活動性悪性腫瘍を有する患者は、登録前に治験依頼者と相談する（ただし、疾患の進行の所見がない黒色腫以外の皮膚がん、上皮内がん、子宮頸部上皮内がん及び限局性前立腺がんの登録は可能とする）	治験薬の効果判定に影響を与える活動性のがん又は治験薬投与開始前 2 年以内にがんの既往歴を有する患者（ただし、疾患の進行の所見がない黒色腫以外の皮膚がん、上皮内がん、子宮頸部上皮内がん及び限局性前立腺がんの登録は可とする）
	臨床的に重大な心血管系疾患を有する患者（コントロール不能又は NYHA 分類クラス III 又は IV のうっ血性心不全、コントロール不能な狭心症、治験登録前 6 ヵ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症又は脳卒中の既往、コントロール不能な高血圧又は薬物治療でコントロールできない臨床的に重大な不整脈等）	臨床的に重大な心血管系疾患を有する患者（コントロール不能又は NYHA 分類クラス III 又は IV のうっ血性心不全、コントロール不能な狭心症、治験薬投与開始前 180 日以内の心筋梗塞、不安定狭心症又は脳卒中の既往歴、コントロール不能な高血圧又は薬物治療でコントロールできない臨床的に重大な不整脈等）
	コントロール不能で臨床的に重大な呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症等）を有し、治験責任医師が治験期間中に肺疾患に重大なリスクが生じると判断した患者	コントロール不能で臨床的に重大な呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症等）を有し、治験責任医師が治験期間中に肺疾患に重大なリスクが生じると判断した患者
	活動性の CNS 白血病又はその疑いのある患者	BPDCN の CNS 浸潤がある患者
	GVHD 治療又は予防のために免疫抑制剤［低用量プレドニゾン（≦10 mg/日）を除く］の投与を受けている患者	GVHD 治療又は予防のために免疫抑制剤［低用量プレドニゾン（≦10 mg/日）を除く］の投与を受けている患者
	コントロール不良な合併症を有する患者（コントロール不良な感染症、播種性血管内凝固症候群、治験実施計画書を遵守できない精神疾患等）	コントロール不良な合併症を有する患者（コントロール不良な感染症、播種性血管内凝固症候群、治験実施計画書を遵守できない精神疾患等）
	HIV 陽性、活動性又は慢性の B 型肝炎又は C 型肝炎の患者	HIV 陽性、活動性又は慢性の B 型肝炎又は C 型肝炎の患者
	常時酸素吸入療法を必要とする患者	常時酸素吸入療法を必要とする患者
	―	治験薬の成分及び大腸菌由来タンパクに対する過敏症の既往歴を有する患者

NYHA：New York Heart Association、CNS：中枢神経系、GVHD：移植片対宿主病、HIV：ヒト免疫不全ウイルス
a：0114 試験は AML も対象であったが、本申請対象である BPDCN についての基準のみ示した。

2.7.3.1.1.3 治療方法

0114 試験及び P1-02 試験の前治療及び併用療法の規定を表 2.7.3.1.1.3-1 に示す。

表 2.7.3.1.1.3-1 前治療及び併用療法の規定

	0114 試験	P1-02 試験
前治療	NS-401 投与 60 分前を目安に以下の薬剤を投与した。 ・アセトアミノフェン 650 mg（又は同等量のパラセタモール）経口投与 ・ジフェンヒドラミン 50 mg（又は同等量の他の H_1 受容体拮抗剤）静脈内投与 ・メチルプレドニゾロン 50 mg（又は同等量の他のコルチコステロイド）静脈内投与 ・ラニチジン 50 mg（又は同等量の他の H_2 受容体拮抗剤）静脈内投与	NS-401 投与 60 分前を目安に以下の薬剤を投与した。 ・アセトアミノフェン ・抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等） ・コルチコステロイド（メチルプレドニゾロン等） ・H_2 受容体拮抗剤（ラニチジン等）
併用可能薬・併用可能療法	予防的に使用する抗生物質、抗ヒスタミン薬、制吐薬、アルブミン、水分補給、成長因子、輸血等、臨床的に必要な支持療法を一定の条件下で併用可能とした。	以下の目的で使用される薬剤を一定の条件下で併用可能とした。 ・合併症等に対する治療 ・悪心・嘔吐予防 ・過敏症又は Infusion reaction に対する予防措置 ・支持療法及び緩和療法（感染症に対する抗生物質の予防投与、増殖因子、アルブミン、水分補給、 輸血療法）
併用禁止薬・併用禁止療法	治験薬以外の抗悪性腫瘍薬及び抗白血病薬（細胞障害性化学療法、低メチル化薬、分子標的薬）。ヒドロキシウレアはメディカルモニターと協議の上、使用を可能とした。	・治験薬以外の抗悪性腫瘍薬（化学療法、分子標的薬等）。ヒドロキシウレアは、治験責任医師と治験依頼者と協議の上、使用可能とした。 ・他の治験薬又は国内未承認薬 ・HSCT ・放射線療法 ・造血因子製剤の予防投与（DLT 評価期間中）
併用推奨薬	・抗菌剤（シプロフロキサシン、レボフロキサシン等） ・抗真菌薬（フルコナゾール、ボリコナゾール等） ・抗ウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビル等）	・抗菌剤（シプロフロキサシン、レボフロキサシン等） ・抗真菌薬（フルコナゾール、ボリコナゾール等） ・抗ウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビル等）

0114 試験及び P1-02 試験の休薬・減量の規定を表 2.7.3.1.1.3-2 に示す。

本剤の特に注意すべき有害事象として CLS があり、0114 試験のステージ 1 中に 7 μg/kg/日でグレード 5 の CLS が発現し DLT と判断された。そこで、リスク軽減のために 0114 試験の治験実施計画書を改訂し（5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 6、Amendment 7）、選択基準の変更（左室駆出率正常、血清アルブミン最低値の厳格化等）、血清アルブミン値低下時の対処方法等治験中の休薬基準の規定を行った。その結果、それ以降の CLS 発現率は低下し、CLS が発現した場合も適切な処置により治験の継続可能な被験者が増加した。また、CLS 管理ガイダンス（5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 10 Appendix E）を作成した。P1-02 試験においても 0114 試験と同様の休薬・減量基準を設けるとともに、BPDCN の中枢神経系（CNS）浸潤等による視力障害のリスクを考慮し視力障害発現時の休薬基準を設定した。

表 2.7.3.1.1.3-2 休薬・減量の規定

症状	休薬・減量、推奨処置	
	0114 試験 [b]	P1-02 試験
投与直前の体重が前日体重から 1.5 kg 以上増加 [a]	体重増加が 1.5 kg 未満に改善するまで NS-401 の投与を延期する。 体重増加が改善するまでアルブミン 25 g を 12 時間ごと又はそれ以上の頻度で静脈内投与し、必要に応じ、体液状態の管理を行う。	体重増加が 1.5 kg 未満に改善するまで NS-401 の投与を延期する。 体重増加が改善するまでアルブミン 25 g を 12 時間ごとに静脈内投与し、必要に応じ、体液状態の管理を行う。
血清アルブミン値が 3.5 g/dL 未満又はサイクル開始時より 0.5 g/dL 以上低下 [a]	血清アルブミン値が 3.5 g/dL 以上、かつサイクル開始時の測定値より 0.5 g/dL 未満の減少となるまで NS-401 の投与を延期する。 血清アルブミン値が 3.0 g/dL 未満又はサイクル開始時より 1.0 g/dL 超低下した場合は、原則として当該サイクル中の投与は行わない。アルブミンの追加投与なしで血清アルブミン値が 3.5 g/dL となった場合、次サイクルから投与を再開する。 血清アルブミンが 3.5 g/dL 以上、かつサイクル開始時の測定値より 0.5 g/dL 未満の減少になるまで、アルブミン 25 g を 12 時間ごと又はそれ以上の頻度で静脈内投与する。	血清アルブミン値が 3.5 g/dL 以上（ベースラインが 3.5 g/dL 未満の場合は、3.2 g/dL 以上）、かつサイクル開始時の測定値より 0.5 g/dL 未満の減少となるまで NS-401 の投与を延期する。 血清アルブミン値が 3.0 g/dL 未満又はサイクル開始時より 1.0 g/dL 超低下した場合は、原則として当該サイクル中の投与は行わない。アルブミンの追加投与なしで血清アルブミン値が 3.5 g/dL（ベースラインが 3.5 g/dL 未満の場合は、3.0 g/dL 以上）となった場合、次サイクルから投与を再開する。 血清アルブミンが 3.5 g/dL 以上（ベースラインが 3.5 g/dL 未満の場合は、3.2 g/dL 以上）、かつサイクル開始時の測定値より 0.5 g/dL 未満の減少になるまで、アルブミン 25 g を 12 時間ごとに静脈内投与する。
浮腫、体液過剰又は低血圧 [a]	血清アルブミンが 3.5 g/dL 以上になるまで、アルブミン 25 g を 12 時間ごと又はそれ以上の頻度で静脈内投与する。 症状が消失するまで、メチルプレドニゾロン（又は同等のもの）を投与する。 症状が消失するまで、輸液、利尿薬等による体液状態等の積極的な管理を行う。	各徴候・症状が消失するまで NS-401 の投与を延期する。 血清アルブミンが 3.5 g/dL 以上になるまで、アルブミン 25 g を 12 時間ごとに静脈内投与する。 症状が消失するまで、メチルプレドニゾロン（又は同等のもの）を投与する。 症状が消失するまで、輸液、利尿薬等による体液状態等の積極的な管理を行う。
トランスアミナーゼ（AST 又は ALT）＞ 5×ULN	当該サイクル中における NS-401 の投与は行わない。 トランスアミナーゼの上昇が施設基準値上限の 2.5 倍以下になるまで NS-401 の投与を延期する。	当該サイクル中における NS-401 の投与は行わない。 トランスアミナーゼの上昇が施設基準値上限の 2.5 倍以下になるまで NS-401 の投与を延期する。
体温≧38°C	原則、体温が38°C未満になるまでNS-401の投与を延期する。 必要に応じて2回の血液培養及び尿検査を実施する。感染性の原因評価により、治験責任（分担）医師が敗血症を含むコントロール不良の全身感染の可能性は極めて低いと判断した場合は、NS-401の投与を可能とする。	原則、体温が38°C未満になるまでNS-401の投与を延期する。 必要に応じて2回の血液培養及び尿検査を実施する。感染性の原因評価により、治験責任（分担）医師が敗血症を含むコントロール不良の全身感染の可能性は極めて低いと判断した場合は、NS-401の投与を可能とする。
血清クレアチニン＞ 1.8 mg/dL	血清クレアチニンが 1.8 mg/dL 以下になるまで NS-401 の投与を延期する。	血清クレアチニンが1.8 mg/dL以下になるまでNS-401の投与を延期する。
収縮期血圧が 160 mmHg以上又は 80 mmHg以下	収縮期血圧が160 mmHg未満又は80 mmHgを超えるまでNS-401の投与を延期する。 低血圧の持続により、翌日中に収縮期血圧が80 mmHgを超えない場合、当該サイクル中はNS-401の投与を行わない。	収縮期血圧が160 mmHg未満又は80 mmHgを超えるまでNS-401の投与を延期する。 低血圧の持続により、翌日中に収縮期血圧が80 mmHgを超えない場合、当該サイクル中はNS-401の投与を行わない。
心拍数が130回/分以上又は40回/分以下	心拍数が 130 回/分未満又は 40 回/分を超えるまで NS-401 の投与を延期する。	心拍数が130回/分未満又は40回/分を超えるまでNS-401の投与を延期する。

表 2.7.3.1.1.3-2 休薬・減量の規定（続き）

症状	休薬・減量、推奨処置	
	0114 試験 [b]	P1-02 試験
悪寒、アナフィラキシー、過敏症反応	悪寒、アナフィラキシー、過敏症反応が発現した場合は NS-401 の投与を延期する。 グレード 1、2 の過敏症反応で、適切な支持療法により全身症状が消失する場合には、以降の NS-401 の投与を再開できる。 グレード 4 のアナフィラキシー又はグレード 3 以上の過敏症反応を呈する場合、NS-401 の投与を中止する。 NS-401 投与に伴う悪寒が発現した場合、メペリジン 12.5～50 mg または硫酸モルヒネ 1～2 mg（又は同等の鎮静剤）を静脈内投与する。発疹、発熱、蕁麻疹、気管支痙攣及び/又は血管性浮腫に関連するアナフィラキシーおよび過敏症反応が発現した場合は、メチルプレドニゾロン 100 mg（又は同等のコルチコステロイド）及びジフェンヒドラミン 25～50 mg（又は同等の H1 ヒスタミン拮抗薬）を静脈内投与する。重症の場合は、0.3 mL のエピネフリン（1:1000）を 1 回静脈内投与する。	悪寒、アナフィラキシー、過敏症反応が発現した場合は NS-401 の投与を延期する。 軽度・中等度の過敏症反応で、適切な支持療法により全身症状が消失する場合には、以降の NS-401 の投与を再開できる。 グレード 4 のアナフィラキシー又はグレード 3 以上の過敏症反応を呈する場合、NS-401 の投与を中止する。 発疹、発熱、蕁麻疹、気管支痙攣又は血管性浮腫に関連するアナフィラキシー及び過敏症反応が発現した場合は、メチルプレドニゾロン（又は同等のコルチコステロイド）及びジフェンヒドラミン（又は同等のヒスタミン拮抗薬）を静脈内投与する。重症の場合は、エピネフリンを 1 回静脈内投与する。
視力障害	—	当該サイクルの投与を休薬する。 BPDCN の CNS 浸潤が確認された場合、NS-401 の投与を中止する。 BPDCN の CNS 浸潤がなく、NS-401 との因果関係も否定できる場合、次サイクルから投与を再開する。 NS-401 との因果関係が否定できない場合、症状が消失するまで NS-401 の投与を延期する。

表 2.7.3.1.1.3-2 休薬・減量の規定（続き）

症状	休薬・減量、推奨処置	
	0114 試験 [b]	P1-02 試験
NS-401 に関連する臨床的に重要なグレード3又は4の有害事象（グレード3の関節痛、筋肉痛、活動性感染を伴わない治療による発熱、最適ではない予防あるいは治療に関連する悪心・嘔吐・下痢及び可逆的な臨床検査異常は除く）	当該サイクルの投与を休薬する。ただし、治験責任（分担）医師が適切であると判断した場合はこの限りではない。 グレード3の非血液毒性が次サイクル開始予定日までにグレード1以下、又はベースライン値に回復しない場合、次サイクル開始を最長14日間延期する。 次サイクル開始予定日から14日以内にグレード1以下又はベースライン値に回復した場合、前サイクルと同量で次サイクルの投与を開始する。次サイクル開始予定日から14日以内に回復しない場合は、回復するまで引き続き1週間ごとにモニタリングを行う；次サイクルの投与及びスケジュールについては、治験依頼者と協議の上で決定する。 グレード4の非血液毒性が次サイクル開始予定日までにグレード1以下、又はベースライン値に回復した場合、減量して次サイクルを開始する。 グレード4の非血液毒性が次サイクル開始予定日までにグレード1以下、又はベースライン値に回復しない場合、次サイクルの開始を最長 14 日間延期する。次サイクル開始予定日から 14 日以内にグレード 1 以下又はベースライン値に回復した場合、減量して次サイクルを開始する。次サイクル開始予定日から 14 日以内に回復しない場合は、回復するまで引き続き 1 週ごとにモニタリングを行う；次サイクルの投与及びスケジュールについては、治験依頼者と協議の上で決定する。	当該サイクルの投与を休薬する。ただし、治験責任（分担）医師が適切であると判断した場合はこの限りではない。 グレード3の非血液毒性が次サイクル開始予定日までにグレード1以下、又はベースライン値に回復しない場合、次サイクル開始を最長14日間延期する。 次サイクル開始予定日から14日以内にグレード1以下又はベースライン値に回復した場合、前サイクルと同量で次サイクルの投与を開始する。次サイクル開始予定日から14日以内に回復しない場合は、回復するまで引き続き1週間ごとにモニタリングを行う；次サイクルの投与及びスケジュールについては、治験依頼者と協議の上で決定する。 グレード4の非血液毒性が次サイクル開始予定日までにグレード1以下、又はベースライン値に回復した場合、減量して次サイクルを開始する。 グレード4の非血液毒性が次サイクル開始予定日までにグレード1以下、又はベースライン値に回復しない場合、次サイクルの開始を最長14日間延期する。次サイクル開始予定日から14日以内にグレード1以下又はベースライン値に回復した場合、減量して次サイクルを開始する。次サイクル開始予定日から14日以内に回復しない場合は、回復するまで引き続き1週ごとにモニタリングを行う；次サイクルの投与及びスケジュールについては、治験依頼者と協議の上で決定する。
NS-401 に関連する血液毒性	前サイクルにおいて好中球数＞1000 /μLかつ血小板数＞50000 /μLであり、当該サイクルで好中球数＜500 /μLかつ/又は血小板数＜20000 /μLの低値が2週間以上継続している場合、治験責任（分担）医師の判断により、次サイクルより治験薬を減量できる。 末梢血中に芽球が持続している場合、又は骨髄芽球＞5%の場合は、好中球数及び血小板数に関係なく治験薬の投与を継続し、必要に応じて支持療法を行う。 骨髄中に BPDCN 細胞の残存が認められない場合、好中球数≧1000 /μL かつ血小板数≧50000 /μL に回復するまで次サイクル開始を延期することができる。	前サイクルにおいて好中球数＞1000 /μLかつ血小板数＞50000 /μLであり、当該サイクルで好中球数＜500 /μLかつ/又は血小板数＜20000 /μLの低値が2週間以上継続している場合、治験責任（分担）医師の判断により、次サイクルより治験薬を減量できる。 末梢血中に芽球が持続している場合、又は骨髄芽球＞5%の場合は、好中球数及び血小板数に関係なく治験薬の投与を継続し、必要に応じて支持療法を行う。 骨髄中にBPDCN細胞の残存が認められない場合、好中球数≧1000 /μLかつ血小板数≧50000 /μLに回復するまで次サイクル開始を延期することができる。

a：全ての CLS 徴候/症状が消失し、血行動態不安定、重大な臨床症状の悪化、あるいは顕著なアルブミン値の低下を伴わない場合、同サイクル内で投与を再開できる。一方、CLS の徴候/症状が消失しない場合、又は血行動態不安定、重大な臨床症状の悪化、あるいは顕著なアルブミン値の低下が認められた場合、原則として当該サイクルでは NS-401 の投与を再開しない。全ての CLS 徴候/症状が回復し、血行動態が安定した場合、次サイクルから投与を再開する。

b：Protocol Amendment 10 の基準を記載した。

2.7.3.1.2 有効性評価項目

0114 試験及び P1-02 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1.2-1 に、有効性に関する評価基準を表 2.7.3.1.2-2 に示す。

いずれの試験においても主要評価項目は寛解（CR+ CRc）率とした。

BPDCN には治療効果の判定基準が存在しないため、AML の IWG 判定基準（2003 年）[1]、悪性リンパ腫の治療効果判定基準（2007 年）[2]及び modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）による皮膚評価 [3]を参考に、Stemline Therapeutics 社（現 Menarini 社）と BPDCN の専門家が共同で 0114 試験の有効性に関する評価基準を作成した。「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（薬生薬審発 0331 第 1 号、令和 3 年 3 月 31 日）に記載のとおり、CR 率は生存期間の代替指標として、臨床第 II 相試験の治療効果判定に一般的に用いられている。BPDCN の治療については、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（2024 年 ver.3）において、CR 到達後に造血幹細胞移植（HSCT）を実施することが推奨されており [4]、HSCT を実施した症例で予後が良好であったことが報告されている [5]。また、HSCT が実施できない場合は疾患進行（PD）まで本剤を継続することが推奨されている [4]。HSCT の治療成績は、特に第 1 寛解期に実施した場合、最も予後が優れていることが報告されており [6,7]、BPDCN 患者において、CR が得られ病勢のコントロールができている状態で HSCT を行うことが非常に重要と考えられる。また、CR となることで、患者は通常に近い日常生活を送ることができ、さらに HSCT により奏効すれば完治も見込めるため、CR を達成することの臨床的意義は非常に大きいと考えた。CRc は、微小残存皮膚異常を有する点以外は CR と同じ基準である。臨床的に活動性とはみなされない、あるいは重要ではない皮膚異常が残存することがあるため、本基準が設けられた。0114 試験開始当初、主要評価項目は CR＋CRc＋血球数の回復が不完全な CR（CRi）率であったが、Food and Drug Administration（FDA）より CR 率への変更を指示された。そこで、CR、CRc 及び CRi の相対的な臨床的ベネフィットを評価するために、0114 試験のステージ 1 及び 2 の未治療 BPDCN 患者のデータを用い、有効性の指標を寛解持続期間として、CRc 例と CR 例の寛解持続期間を比較した。その結果、CRc 例と CR 例の寛解持続期間は非常に類似しており、CRc 例は CR 例と同様の利益が期待されると判断された。一方、CRi 例では、CR 例との同等性を示すには不十分であった。したがって、CRc が得られることで、CR 同様、HSCT 及び長期生存につなげられる可能性は高く、CR 又は CRc を達成することの臨床的意義はあると考え、FDA との合意を経て、有効性の主要評価項目をステージ 3 の CR + CRc 率と変更した。

副次評価項目は両試験共に、真のエンドポイントである全生存期間（OS）、類似疾患の治療剤で有効性評価に用いられている寛解（CR＋CRc）持続期間、HSCT 実施率、奏効［CR+ CRc+ CRi+ 部分寛解（PR）］率、奏効（CR + CRc + CRi + PR）持続期間、無増悪生存期間（PFS）、骨髄寛解率及び骨髄寛解持続期間とした。

0114 試験では治験責任医師による評価を主評価とし、P1-02 試験では、評価者間のばらつきを最小限とするため独立評価委員会（IRC）による評価を主評価とした。

表 2.7.3.1.2-1 有効性評価項目

	0114 試験	P1-02 試験
寛解（CR + CRc）率	◎[a]	◎
寛解（CR + CRc）持続期間	○	○
OS	○	○
HSCT 実施率	○	○
奏効（CR + CRc + CRi + PR）率	○	○
奏効（CR + CRc + CRi + PR）持続期間	○	○
PFS	○	○
骨髄寛解率	○	○
骨髄寛解持続期間	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目

a：ステージ 3（未治療 BPDCN 患者）における寛解（CR + CRc）率を主要評価項目とし、それ以外のステージの寛解（CR + CRc）率は副次評価項目とした。

表 2.7.3.1.2-2 有効性に関する評価基準

完全寛解（CR）	骨髄[a]	芽球≦5%[a]
	末梢血	好中球数≧1000 /μL、血小板数≧100000 /μL、芽球の消失
	皮膚[b]	ベースラインからのすべての皮膚病変が 100%消失（ベースラインで病変が認められない患者では新規病変を認めない）
	リンパ節腫脹	CT により正常サイズまで縮小
	脾臓、肝臓	触知不能、結節消失
血球数の回復が不完全な完全寛解（CRi）	骨髄[a]	芽球≦5%[a]
	末梢血	好中球数及び/又は血小板数の不完全な回復、芽球の消失
	皮膚[b]	ベースラインからのすべての皮膚病変が 100%消失（ベースラインで病変が認められない患者では新規病変を認めない）
	リンパ節腫脹	CT により正常サイズまで縮小
	脾臓、肝臓	触知不能、結節消失
微小残存皮膚異常を伴う臨床的完全寛解（CRc）	骨髄[a]	芽球≦5%[a]
	末梢血	好中球数≧1000 /μL、血小板数≧100000 /μL、芽球の消失
	皮膚[b]	ベースラインからのすべての皮膚病変の著明な消失、生検で同定された BPDCN による色素沈着過剰又は異常の残存（生検を実施しない場合もあり）
	リンパ節腫脹	CT により正常サイズまで縮小
	脾臓、肝臓	触知不能、結節消失
部分寛解（PR）	骨髄[a]	ベースラインから 50%以上芽球が減少し、5～25%[a] になる
	末梢血	好中球数≧1000 /μL、血小板数≧100000 /μL
	皮膚[b]	ベースラインからのすべての皮膚病変の 50%～<100%の消失（ベースラインで病変が認められない患者では新規病変を認めない）[b]
	リンパ節腫脹	標的病変（測定可能病変のうち最大 6 個）の二方向積和（SPD）縮小割合が 50%以上、他のリンパ節病変の増大を認めない
	脾臓、肝臓	腫瘍の SPD が 50%以上縮小（単一の結節については最大の横径）、肝臓又は脾臓サイズの増大がない
病勢の安定（SD）		CR、CRi、CRc、PR を達成していないが、少なくとも 8 週間、PD がない
CR 又は CRi 又は CRc 後の再発	骨髄	芽球＞5%[a]（末梢血芽球が認められない場合、1 週間以上後に骨髄穿刺による確認を必要とする）[a]
	末梢血	芽球の出現
	皮膚[b]	mSWAT 皮膚評価スコアが最小値とベースラインの 50%の合計を超える[b]
	リンパ節腫脹	短長径に関わらず 1.5 cm を超える新規病変の出現、多発しているリンパ節の SPD が最低値から 50%以上増大又は以前に同定された短径 1 cm を超えるリンパ節の最大径が最低値から 50%以上増大
	脾臓、肝臓	以前の病変の SPD の最低値から 50%を超える増大

表 2.7.3.1.2-2 有効性に関する評価基準（続き）

PR 後の再発	骨髄 [a]	芽球≧25%（末梢血芽球が認められない場合は、1 週間以上後に確認のための骨髄穿刺が必要）[a]
	皮膚 [b]	mSWAT 皮膚評価スコアが最小値とベースラインの 50%の合計を超える [b]
	リンパ節腫脹	短長径に関わらず 1.5 cm を超える新規病変の出現、多発しているリンパ節の SPD が最低値から 50%以上増大又は以前に同定された短径 1 cm を超える病変の最大径が最低値から 50%以上増大
	脾臓、肝臓	以前の病変の SPD の最低値から 50%を超える増大
疾患進行（PD）	骨髄 [a]	ベースラインから 50%以上芽球が増加し、＞5%[a] となる
	末梢血	下記のいずれかに該当する ・血小板又は顆粒球が寛解時から 50%以上の減少 ・ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上の減少 ・輸血依存
	皮膚 [b]	下記のいずれかに該当する ・ベースラインから mSWAT 皮膚評価スコアが 25%以上増加 ・ベースライン時に腫瘤が認められなかった患者に新規病変が認められる
	リンパ節腫脹	短長径に関わらず 1.5 cm を超える新規病変の出現、多発しているリンパ節の SPD が最低値から 50%以上増大又は以前に同定された短径 1 cm を超えるリンパ節病変の最大径が最低値から 50%以上増大
	脾臓、肝臓	以前の病変の SPD の最低値から 50%を超える増大

a：フローサイトメトリー等で骨髄の芽球比率に変化が認められるものの、形態学的芽球比率の同程度の変化が認められない場合には、形態学的芽球比率を用いて判定した。
b：皮膚疾患の消失又は増加の割合は、mSWAT を用いて算出した。

2.7.3.1.3 統計解析方法

2.7.3.1.3.1 0114 試験

有効性の解析対象集団は、選択/除外基準に適合し、NS-401 を 1 回以上投与された modified intent-to-treat（mITT）とした。

（1） 主要評価項目（ステージ 3 の寛解（CR+CRc）率）

NS-401 投与後に CR 又は CRc に到達した被験者の割合を寛解（CR+CRc）率とし、ステージ 3 に登録された評価可能な BPDCN 患者全例を対象に、Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間の下限を基準値 10%と比較する正式な統計学的仮説検定を実施した。

以下のとおり、BPDCN に対する標準的な治療法が確立していなかったことから、臨床的に意味のない値として、閾値寛解率を 10%と仮定した。

- 本剤が承認されるまで BPDCN の適応がある薬剤はなく、BPDCN 治療についてはレトロスペクティブな報告のみであったことから、白血病・リンパ腫学会は、BPDCN 治療について標準的な治療法はなく、臨床試験を推奨するという見解を示していた。
- 強力な化学療法が可能な患者に対しては、急性白血病及びリンパ腫の治療が経験的に実施されていたが、BPDCN は高齢者に多く、実施できる患者は限られていた。

（2） 副次評価項目

寛解（CR+CRc）持続期間は、最初の CR 又は CRc 到達から再発までの期間とした。CR 又は CRc 到達後に PR 又は SD となり、その後 CR 又は CRc 再到達しなかった場合は最初に CR 又は CRc 到達未満となった時点までとした。CR 又は CRc 到達後に CRi となった場合は再発とはしなかっ

た。追跡不能又はカットオフ時点で再発しなかった被験者は、NS-401 最終投与日又はカットオフ前の最終評価日のうちいずれか遅い日で打ち切りとした。Kaplan-Meier 法によりイベント発生までの期間、25、50、75 パーセンタイル値、イベント及び打ち切りの割合及び信頼区間を示した。また、6、12 及び 24 ヵ月時点の奏効率の割合の Kaplan-Meier 推定値も算出した。

OS は NS-401 初回投与日から死亡日（死因を問わない）までの期間と定義した。解析時点で生存又は追跡不能となった被験者は生存が判明した最終日で打ち切りとした。OS は PFS と同様 Kaplan-Meier 法により推定された。また、12、18 及び 24 ヵ月時点で生存している被験者の割合の Kaplan-Meier 推定量も算出した。

奏効（CR+CRc+CRi+PR）率は CR、CRc、CRi 又は PR を達成した被験者の割合とし、Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を示した。

奏効（CR+CRc+CRi+PR）持続期間は最初に CR、CRc、CRi 又は PR のいずれかとなってから再発（SD、PD、再発を含む）の基準が満たされるまでの期間とした。追跡不能又はカットオフ時点で再発しなかった被験者は、NS-401 最終投与日又はカットオフ前の最終評価日のうちいずれか遅い日で打ち切りとした。Kaplan-Meier 法によりイベント発生までの期間、25、50、75 パーセンタイル値、イベント及び打ち切りの割合及び信頼区間を示した。

HSCT 実施率は、治験責任医師が HSCT 実施可能と判断した後に HSCT を実施した被験者数、割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を示した。

PFS は NS-401 初回投与日から PD 又は死亡のいずれか早い日までの期間と定義した。HSCT を実施した被験者では HSCT 後の PD 又は死亡までの期間が含まれる。進行せず、解析時点で生存している被験者ではカットオフ前の最後の治療日で打ち切りとした。他の抗がん剤治療を開始した場合、治療前の NS-401 の最終投与日又は最終評価日のうちいずれか遅い日で打ち切りとした。PFS は Kaplan-Meier 法により推定し、25、50、75 パーセンタイル値、イベント及び打ち切りの割合及び信頼区間を示した。

骨髄寛解率は、ベースライン時に骨髄病変（骨髄芽球比率>5%）が認められた被験者のうち骨髄芽球比率が 5%以下に減少し、CR、CRc、CRi 又は PR のいずれかを示した割合とし、Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を示した。

骨髄寛解期間は最初に骨髄寛解に到達した時点から骨髄評価における PR、SD、PD、再発又は骨髄以外の評価における SD、PD、再発までの期間とした。追跡不能又はカットオフ時点で再発しなかった被験者は、NS-401 最終投与日又はカットオフ前の最終評価日のうちいずれか遅い日で打ち切りとした。Kaplan-Meier 法によりイベント発生までの期間、25、50、75 パーセンタイル値、イベント及び打ち切りの割合及び信頼区間を示した。

2.7.3.1.3.2 P1-02 試験

有効性の解析対象集団は、対象外疾患の被験者、治験薬未投与及び GCP 違反例を除いた Full Analysis Set（FAS）とした。また、本試験ではパートごとに以下のように定義し、FAS-primary analysis（FAS-PA）を主たる有効性の解析対象集団とした。

略称	対象
FAS	第I相パート＋第II相パートの被験者
FAS-PA	有効性の主要評価を行う被験者（未治療BPDCN患者7例）
FAS P1	第I相パートの被験者
FAS P2	第II相パートの被験者

（1） 主要評価項目（寛解（CR+CRc）率）

有効性に関する評価基準に従い、CR 又は CRc に到達した被験者数、割合（%）及びその 90%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。主解析は FAS-PA とし、IRC による評価を主評価とした。また、施設評価と IRC 評価との比較のため、クロステーブルの作成及びカッパ係数の算出を行った。

（2） 副次評価項目

寛解（CR+CRc）持続期間は、寛解（CR 又は CRc）と判定された日付を基準として、イベント（CR/CRc 後の再発又は CR/CRc 後の PR/SD）の中でいずれか早い方の日付又は打ち切りとなった日付のうち、最も早い日付を用いて算出し、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。生存期間の 75、50、25 パーセンタイル値と（可能であれば）その 90%信頼区間を示した。

OS は、治験投与開始日を基準として、死亡（死因を問わない）が確認された日付又は打ち切りとなった日付のうち、最も早い日付を用いて算出し、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。生存期間の 75、50、25 パーセンタイル値と（可能であれば）その 90%信頼区間を示した。

奏効（CR+CRc+CRi+PR）率は、有効性に関する評価基準に従い、CR、CRc、CRi 又は PR に到達した被験者数、割合（%）及びその 90%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

奏効（CR+CRc+CRi+PR）持続期間は、奏効（CR、CRc、CRi 又は PR）と判定された日付を基準として、イベント（CR/CRc/CRi 後の再発又は PR の基準を満たさなくなった時点）の中でいずれか早い方の日付又は打ち切りとなった日付のうち、最も早い日付を用いて算出し、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。生存期間の 75、50、25 パーセンタイル値と（可能であれば）その 90%信頼区間を示した。

HSCT 実施率は、HSCT を実施した被験者数、割合（%）及びその 90%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

PFS は、治験投与開始日を基準として、イベント［死亡（死因を問わない）又は PD］の中でいずれか早い方の日付又は打ち切りとなった日付のうち、最も早い日付を用いて算出し、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。生存期間の 75、50、25 パーセンタイル値と（可能であれば）その 90%信頼区間を示した。

骨髄寛解率は、ベースライン時に骨髄疾患（骨髄芽球が 5%以上）を有する被験者数に対する、骨髄芽球が 5%未満に減少した CR、CRc、CRi 又は PR となった被験者数及びその 90%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

骨髄寛解持続期間は、骨髄寛解と判断された日付を基準として、イベント（CR/CRc/CRi 後の再発、PR 後の再発、骨髄寛解後の SD 又は骨髄芽球 5%以上）の中でいずれか早い方の日付又は打ち切りとなった日付のうち、最も早い日付を用いて算出し、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を

推定した。生存期間の 75、50、25 パーセンタイル値と（可能であれば）その 90%信頼区間を示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 海外第 I/II 相試験（試験番号 STML-401-0114、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者を対象に、NS-401 の有効性、忍容性、安全性、PK 及び免疫原性を非対照、オープンラベルにて評価した。本試験は 4 つのステージから構成された。

ステージ 1：未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に NS-401［7、9、12、16 μg/kg/日（16 μg/kg/日は AML のみで計画）］を用量漸増的に投与して忍容性を確認し、NS-401 の MTD 又は MTeD を決定した。

ステージ 2：拡大期として、未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に対する NS-401 の MTD 又は MTeD（12 μg/kg/日）での有効性及び安全性を確認した。

ステージ 3: ピボタル期であり、未治療 BPDCN 患者に対する NS-401 の MTD 又は MTeD（12 μg/kg/日）での有効性の主要評価項目である寛解（CR+ CRc）率及び安全性を評価した。

ステージ 4 : 凍結乾燥製剤を使用し、ステージ 2 終了後に登録された再発又は難治性 BPDCN 患者及びステージ 3 終了後に登録された未治療 BPDCN 患者における NS-401 の MTD 又は MTeD（12 μg/kg/日）での更なる有効性及び安全性を評価した。

NS-401 を 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与した後、16 日間休薬し（21 日間を 1 サイクル）、サイクルを繰り返した。なお、治験薬投与期間は、サイクル内の Day1～10 の中で延期できることとした。

選択/除外基準に適合し、NS-401 を 1 回以上投与された mITT 集団である 136 例［BPDCN 患者 87 例（未治療 68 例、再発又は難治性 19 例）、AML 患者 49 例］を有効性の解析対象集団とした。mITT 集団において、未治療 BPDCN 患者のうちステージ 1 の 3 例には NS-401 7 μg/kg/日が投与され、それ以外の 65 例（ステージ 1：3 例、ステージ 2：13 例、ステージ 3：13 例、ステージ 4：36 例）には 12 μg/kg/日が投与された。再発又は難治性 BPDCN 患者 19 例全例（ステージ 1：3 例、ステージ 2：10 例、ステージ 4：6 例）には 12 μg/kg/日が投与された。

mITT 集団におけるベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は、BPDCN 群間で類似していた。年齢中央値は未治療 BPDCN 患者 68.5 歳、再発又は難治性 BPDCN 患者 72 歳、男性の割合は未治療 BPDCN 患者 80.9%、再発又は難治性 BPDCN 患者 84.2%、ECOG PS スコアはほとんどの被験者で 0 又は 1 であった（未治療 BPDCN 患者 95.6%、再発又は難治性 BPDCN 患者 100%）。

NS-401 12 μg/kg/日が投与された BPDCN 患者の有効性の要約を表 2.7.3.2.1-1 に示す。主要評価項目であるステージ 3（未治療 BPDCN 患者）における寛解（CR+CRc）率は 53.8%（7/13 例）であり、95%信頼区間（25.1～80.8%）の下限は事前に設定した寛解率の閾値 10%を上まわり、本試験の成功基準を達成した。ステージ 3 での追跡期間中央値は 36.3 ヵ月で、寛解した 7 例では寛解持続期間中央値は推定できなかった。これら 7 例中 6 例は最終評価時点で CR 又は CRc が継続しており、このうち 5 例の寛解持続期間は 12 ヵ月を超えていた（451 超～1100 超日）。

表 2.7.3.2.1-1 NS-401 12 μg/kg/日が投与された BPDCN 患者の有効性の要約（0114 試験）
－mITT 集団－

	未治療				再発/難治
	ステージ 1、2	ステージ 3	ステージ 4	全体	
	N=16	N=13	N=36	N=65	N=19
追跡期間					
中央値（95%信頼区間）	51.7 (27.7, 58.1)	36.3 (34.0, 38.7)	19.2 (14.4, 23.6)	34.0 (23.6, 38.7)	33.5 (NE, NE)
最小値，最大値	4.07, 58.05	0.23, 38.74	0.20, 30.00	0.20, 58.05	0.59, 33.54
寛解（CR+CRc）率					
n (%)	14 (87.5)	7 (53.8)	16 (44.4)	37 (56.9)	4 (21.1)
95%信頼区間	61.7, 98.4	25.1, 80.8	27.9, 61.9	44.0, 69.2	6.1, 45.6
寛解持続期間（月）					
中央値（95%信頼区間）	24.9 (1.5, NE)	NE (7.3, NE)	4.4 (2.3, NE)	24.9 (3.8, NE)	3.3 (2.8, NE)
最小値，最大値	1.31, 57.36	3.91, 36.14	0.99, 24.90	0.99, 57.36	2.79, 13.93
OS（月）					
中央値（95%信頼区間）	35.9 (11.9, NE)	18.9 (5.2, NE)	11.5 (6.8, 19.1)	15.8 (9.7, 25.8)	8.2 (4.1, 11.9)
HSCT 実施率					
n (%)	7 (43.8)	6 (46.2)	8 (22.2)	21 (32.3)	1 (5.3)
95%信頼区間	19.8, 70.1	19.2, 74.9	10.1, 39.2	21.2, 45.1	0.1, 26.0
奏効（CR+CRc+CRi+PR）率					
n (%)	16 (100)	10 (76.9)	23 (63.9)	49 (75.4)	11 (57.9)
95%信頼区間	79.4, 100	46.2, 95.0	46.2, 79.2	63.1, 85.2	33.5, 79.7
奏効持続期間（月）					
中央値（95%信頼区間）	24.9 (2.2, NE)	NE (0.7, NE)	4.4 (2.3, NE)	7.3 (3.7, NE)	2.9 (1.2, 3.5)
最小値，最大値	0.89, 57.36	0.69, 38.01	0.72, 24.90	0.69, 57.36	0.72, 13.93
PFS（月）					
中央値（95%信頼区間）	9.5 (4.3, NE)	7.3 (2.8, NE)	3.1 (1.8, 4.8)	4.4 (3.2, 7.3)	2.2 (0.7, 3.6)
骨髄寛解率					
n/N(%)	7/7 (100)	6/7 (85.7)	8/16 (50.0)	21/30 (70.0)	6/10 (60.0)
95%信頼区間	59.0, 100	42.1, 99.6	24.7, 75.3	50.6, 85.3	26.2, 87.8
骨髄寛解持続期間（月）					
中央値（95%信頼区間）	6.4 (1.4, NE)	NE (1.4, NE)	1.6 (0.7, 4.6)	6.4 (1.5, NE)	3.2 (0.7, NE)
最小値，最大値	1.45, 52.27	1.41, 38.01	0.72, 22.21	0.72, 52.27	0.72, 13.93

NE：推定不能

［5.3.5.2-1 Table 11-7、Table14.2.16.1A、Table14.2.16.1B、Erratum、5.3.5.3-2 Table 2.2.1.1、Table 2.2.4.1 を改変］

2.7.3.2.2 国内第 I/II 相試験（試験番号 NS401-P1-02、資料番号 5.3.5.2-2、評価資料）

18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 患者を対象に、第 I 相パートでは NS-401 の有効性、忍容性、安全性、PK 及び免疫原性を、第 II 相パートでは第 I 相パートで忍容性が確認された用法・用量での NS-401 の有効性及び安全性を非対照、オープンラベルにて評価した。

NS-401 を 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与した後、16 日間休薬し（21 日間を 1 サイクル）、サイクルを繰り返した。第 I 相パートの開始コホートを 12 μg/kg/日、減量コホートを 9 μg/kg/日として DLT 発現状況を基に NS-401 の忍容性を確認し、第 II 相パートでは、第 I 相パートで忍容性が確認された 12 μg/kg/日を投与した。なお、治験薬投与期間は、サイクル内の Day1～10 の中で延期できることとした。

治験薬が投与された 11 例［第 I 相パート：7 例（未治療 BPDCN：5 例、再発又は難治性 BPDCN：2 例）、第 II 相パート 4 例（未治療 BPDCN：2 例、再発又は難治性 BPDCN：2 例）］全例を有効

性の解析対象集団 FAS とし、第 I 相パート及び第 II 相パートに組み入れられた未治療 BPDCN 患者 7 例を有効性の主要な解析対象集団 FAS-PA とした。

FAS におけるベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性のうち、年齢中央値は未治療 BPDCN 患者 76.0 歳、再発又は難治性 BPDCN 患者 57.0 歳、男性の割合は未治療 BPDCN 患者 85.7%、再発又は難治性 BPDCN 患者 75.0%、ECOG PS スコアは全例で 0 又は 1 であった。

NS-401 12 μg/kg/日が投与された BPDCN 患者の有効性の要約を表 2.7.3.2.2-1 に示す。主要評価項目である未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）における寛解（CR+CRc）率（IRC 評価）は 57.1%（4/7 例であり、90%信頼区間（22.5～87.1%）の下限値は事前に設定した寛解率の閾値 10%を上まわり、本試験の成功基準を達成した。寛解（CR 又は CRc）に到達したのはいずれも第 I 相パートの被験者であり、第 II 相パートで、寛解（CR 又は CRc）に到達した被験者はいなかったが、2 例（未治療 1 例、再発/難治 1 例）が PR に到達した。再発又は難治性 BPDCN 患者では寛解（CR 又は CRc）に到達した被験者はいなかったが、CRi 及び PR に到達した被験者が各 1 例認められた。

表 2.7.3.2.2-1　NS-401 12 μg/kg/日が投与された BPDCN 患者の有効性の要約（P1-02 試験）
－FAS－

	全体		第 I 相パート		第 II 相パート	
	未治療 N=7	再発/難治 N=4	未治療 N=5	再発/難治 N=2	未治療 N=2	再発/難治 N=2
寛解（CR+CRc）率						
n (%)	4 (57.1)	0	4 (80.0)	0	0	0
90%信頼区間	22.53, 87.12	NA	34.26, 98.98	NA	NA	NA
寛解持続期間（月）						
中央値（90%信頼区間）	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)
OS（月）						
中央値	NA	6.67	NA	6.10	NA	NA
（90%信頼区間）	(5.67, NA)	(5.53, NA)	(NA)	(5.53, NA)	(5.67, NA)	(NA)
HSCT 実施率						
n (%)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
90%信頼区間	0.73, 52.07	1.27, 75.14	1.02, 65.74	2.53, 97.47	NA	NA
奏効（CR+CRc+CRi+PR）率						
n (%)	5 (71.4)	2 (50.0)	4 (80.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
90%信頼区間	34.13, 94.66	9.76, 90.24	34.26, 98.98	2.53, 97.47	2.53, 97.47	2.53, 97.47
奏効持続期間（月）						
中央値（90%信頼区間）	NA (2.83, NA)	NA (2.60, NA)	NA (NA)	2.60 (NA)	2.83 (NA)	NA (NA)
PFS（月）						
中央値（90%信頼区間）	NA (1.50, NA)	NA (0.53, NA)	NA (1.50, NA)	2.38 (0.53, NA)	NA (5.67, NA)	NA(NA)
骨髄寛解率						
n/N(%)	4/6 (66.7)	2/4 (50.0)	3/4 (75.0)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)
90%信頼区間	27.13, 93.72	9.76, 90.24	24.86, 98.73	2.53, 97.47	2.53, 97.47	2.53, 97.47
骨髄寛解持続期間（月）						
中央値（90%信頼区間）	NA (2.77, NA)	NA (1.37, NA)	NA (NA)	NA (NA)	2.77 (NA)	1.37 (NA)

NA：該当なし

［5.3.5.2-2 表 11.3.1.1.1-1、表 11.3.1.2.2-1、表 11.3.1.2.3-1、表 11.3.1.2.5-1、表 11.3.1.2.7-1、Table14.2.5a、Table 14.2.6a、Table 14.2.8a、Table 14.2.9a を改変］

2.7.3.2.3 小児患者における結果

本剤は CD123 を標的とした薬剤であり、小児 BPDCN 患者の腫瘍細胞においても成人 BPDCN 患者と同様に CD123 の発現が認められること [8]、また、小児 BPDCN 患者は成人 BPDCN 患者よりも治療反応性が良好であることから [9]、本剤は、小児 BPDCN 患者に対しても成人と同様の有効性が期待できると考えた。以下に外国人小児 BPDCN 患者 11 例に対する本剤の使用経験について示す。これら 11 例に対する本剤の使用経験から、事例は限定的であるものの、本剤は成人と同様の用法・用量において、小児 BPDCN 患者に対しても一定の有効性が確認された。

（1） 米国における 3 例の使用経験（資料番号 5.3.5.4-4、参考資料）

医師主導の single-patient Investigational New Drug Application（IND）により、単施設において小児患者 3 例（未治療 BPDCN 患者 1 例、再発/難治性 BPDCN 患者 2 例）に本剤が投与された。0114 試験の有効性及び安全性を基に、3 例全例に成人同様、本剤 12 μg/kg/日を 2～3 週間ごとに 5 日間 15 分かけて静脈内投与し、3 例中 2 例の患者で本剤による一定の効果が認められた。各患者の治療経過の要約を以下に示す。

【Patient 1：10 歳、女性、再発/難治性 BPDCN】

右大腿前面の軟部組織腫瘤及び骨髄病変あり。一次治療として高リスク急性リンパ芽球性白血病（ALL）に準じた治療並びに救援療法 2 回を受け、骨髄病変は寛解したが頭皮に小さな腫瘤が認められ、CD123 陽性であった。移植前治療として本剤の投与が開始された。サイクル 1 は SD であったが、サイクル 2 に PD のため、本剤の投与を中止した。その後、追加救援療法を 2 回実施したが奏効せず、PD から 5 ヵ月後に死亡した。

【Patient 2：12 歳、女性、未治療 BPDCN】

左足関節後内側に限局した進行性の軟部組織腫瘤あり、骨髄病変は認めず。家族が化学療法を拒否したため、一次治療として本剤の投与を開始し、5 サイクルの治療を受けた。サイクル 2 に病変が縮小したが、サイクル 4 から 5 にかけて腫瘤が増大し PD となったため、本剤の投与を中止した。その後、化学療法と放射線療法を受け、移植を実施した。移植後 12 ヵ月間寛解を維持している。

【Patient 3：15 歳、女性、再発/難治性 BPDCN】

眼窩周囲の紅斑と骨髄病変あり。一次治療として高リスク ALL に準じた治療並びに救援療法 2 回を受けたが、末梢血芽球の出現とともに胸部及び腹部のリンパ節腫脹、広範な肺病変が認められた。本剤の投与を開始し、サイクル 1 に末梢血芽球の消失、骨髄芽球の減少、肺病変の改善といった部分的な奏効が得られ、サイクル 2 に骨髄は形態学的寛解に到達し肺病変も消失した。しかし、サイクル 4 に髄外病変が出現し PD となったため、本剤の投与を中止した。移植を実施予定であったが前処置中に治療を中止し、PD から数ヵ月後に死亡した。

（2） 米国及び欧州における 8 例の使用経験（資料番号 5.3.5.4-6、参考資料）

2～21 歳の小児患者 8 例（未治療 BPDCN 患者 5 例、再発/難治性 BPDCN 患者 3 例）に本剤が投与された。患者の特性及び治療状況を表 2.7.3.2.3-1 に、最良総合効果を表 2.7.3.2.3-2 に、各患者の詳細を表 2.7.3.2.3-3 に示す。

最良総合効果は、未治療 BPDCN 患者では CR3 例（そのうち 2 例はそれぞれアザシチジン及びベネトクラクス併用、髄腔内化学療法併用あり）、PR、SD が各 1 例、再発/難治性 BPDCN 患者では最小奏効（MR）、SD、PD が各 1 例であり、8 例中 7 例が本剤投与後に幹細胞移植を実施した。最終フォローアップ時点で、5 例の患者が生存していた。

表 2.7.3.2.3-1 患者の特性及びタグラキソフスプ治療

	N=8
年齢（歳）	
中央値（範囲）	15.5 (2-21)
性別 n (%)	
女性	7 (87.5)
男性	1 (12.5)
治療 n (%)	
未治療	5 (62.5)
再発又は難治性	3 (37.5)
病変部位 n (%)	
皮膚	6 (75.0)
骨髄	4 (50)
リンパ節	3 (37.5)
タグラキソフスプ投与量 n (%)	
12 µg/kg	8 (100)
7 µg/kg [a]	1 (12.5)
サイクル数	
中央値（範囲）	3.5 (1-4)

a：Patient 8 は最初の再発時には 12 µg/kg、2 回目の再発時には 7 µg/kg が投与された。

表 2.7.3.2.3-2 タグラキソフスプによる最良総合効果

		未治療 N=5	再発/難治 N=3	全 BPDCN N=8
CR	n (%)	3 (60)	0	3 (38)
PR	n (%)	1 (20)	0	1 (13)
MR	n (%)	0	1 (33)	1 (13)
SD	n (%)	1 (20)	1 (33)	2 (25)
PD	n (%)	0	1 (33)	1 (13)
幹細胞移植（SCT）実施	n (%)	4 (80)	3 (100)	7 (88)

表 2.7.3.2.3-3　各患者の詳細

No.	年齢/性別	病変部位	前治療	タグラキソフスプ治療	最良総合効果	安全性	報告時の状態	投与開始からの生存期間
1	16/F	骨髄、皮膚、CNS、リンパ節	なし	4 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）+髄腔内化学療法	CR、その後 SCT	なし	SCT 後も生存	33 ヵ月超
2	20/M	皮膚	なし	1L:3 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg） 2L:2 サイクル（4–6 日目に 12 μg/kg）+AZA +VEN	1L: SD 2L: CR、その後 SCT	1L:C1D2 後、低アルブミン血症、高トランスアミナーゼ血症（G3）、CLS（G2:治療後 4 日で回復）、頭痛（G3）	SCT の 13 ヵ月後に死亡	～20 ヵ月
3	16/F	皮膚	なし	4 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）	Good PR with skin MRD その後 SCT	成長ホルモン欠乏症	SCT 後も生存	16 ヵ月
4	15/F	骨髄、リンパ節	なし	4 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）	Morphologic CR（C3 後に芽球 3–5%）、その後 SCT	発疹（G1）、CLS（G2）、高トランスアミナーゼ血症（G3）。いずれも C1 に発現	FLAG-liposomal doxorubicin 1 サイクル後 CR（骨髄）、SCT 後病変なし	6 ヵ月超
5	21/F	皮膚	なし	4 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）	SD	頭痛、ほてり、疲労、口内炎	hyper-CVAD + VEN 後 SCT を計画、SCT 前に PD により死亡	11.5 ヵ月
6	10/F	皮膚、骨髄、リンパ節	AML 型治療、SCT	2 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）（2 回目の SCT 前の導入として）	SD、その後 SCT	なし	病変なし（SCT 後 1 年で骨髄及び PET-CT 陰性）	12 ヵ月超
7	15/F	皮膚	ADE 導入療法後 HDAC +エトポシド強化療法	1 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）	PD（CNS 病変発現）、その後 SCT	低アルブミン血症（G1）	hyper-CVAD +VEN、週 2 回の髄腔内化学療法により分子生物学的に寛解し SCT 実施	36 ヵ月超
8	2/F	骨髄	ALL 型治療（COG AALL1131, COG AALL07P1）	2L:2 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg） 3L:1 サイクル（1–3 日目に 7 μg/kg）+AZA +VEN	2L:MR、その後 SCT（SCT 後 7 ヵ月で再発） 3L:PD	2L:C1 後高トランスアミナーゼ血症（AST 216, ALT 87:C2 に正常化） 3L:高トランスアミナーゼ血症（AST 216, ALT 128）	緩和ケア入院後寛解したが 400 日以上後に死亡	～22 ヵ月

CNS：中枢神経系、CR：完全寛解、SCT：幹細胞移植、L：治療ライン、AZA：アザシチジン、VEN：ベネトクラクス、SD：病勢の安定、C：サイクル、D：日、G：グレード、CLS：毛細血管漏出症候群、PR：部分寛解、MRD：微小残存病変、FLAG：フルダラビン、大量シタラビン、顆粒球コロニー刺激因子、hyper CVAD：シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン、PD：疾患進行、AML：急性骨髄性白血病、PET：陽電子放出断層撮影、CT：コンピュータ断層撮影、ADE：ダウノルビシン、シタラビン、エトポシド、HDAC：大量シタラビン、ALL：急性リンパ芽球性白血病、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

0114 試験及び P1-02 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.1-1 及び表 2.7.3.3.1.1-2 に示す。

0114 試験には、未治療 BPDCN 患者 69 例、再発又は難治性 BPDCN 患者 20 例、AML 患者 49 例の 138 例が登録された。未治療 BPDCN 患者のうちステージ 1 の 3 例には NS-401 7 μg/kg/日が投与され、それ以外の 66 例（ステージ 1：3 例、ステージ 2：13 例、ステージ 3：13 例、ステージ 4：37 例）には NS-401 12 μg/kg/日が投与された。再発又は難治性 BPDCN 患者 20 例全例（ステージ 1：3 例、ステージ 2：10 例、ステージ 4：7 例）には NS-401 12 μg/kg/日が投与された。未治療及び再発又は難治性いずれも全例が中止し、未治療 BPDCN 患者では 32 例（46.4%）が中止後 HSCT を実施した。中止理由はいずれも再発又は PD が多かった（未治療：37.7%、再発又は難治性：60.0%）。

P1-02 試験の第 I 相パートでは、同意取得した被験者 8 例（未治療 BPDCN：6 例、再発又は難治性 BPDCN：2 例、以降同様）が観察期に組み入れられ、7 例（5 例、2 例）が治療期に移行し、治験薬を投与された。治療期に移行した被験者のうち、データカットオフ時点で 3 例（いずれも未治療 BPDCN）が治療期を継続中、4 例が中止であった。治療期中止例 4 例が長期追跡期に移行し、データカットオフ時点で 2 例が長期追跡期を継続中、2 例が死亡のため中止した。第 II 相パートでは、同意取得した被験者 8 例（2 例、6 例）が観察期に組み入れられ、4 例（2 例、2 例）が治療期に移行し、治験薬を投与された。データカットオフ時点で 4 例全例が治療期を中止した。治療期中止後、長期追跡期に移行した 3 例のうち、1 例が長期追跡期を継続中、1 例が死亡、1 例が同意撤回のため中止した。

表 2.7.3.3.1.1-1 被験者の内訳（0114 試験）

		ステージ				
		1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	合計 n (%)
全体		N=23	N=58	N=13	N=44	N=138
未治療		N=6	N=13	N=13	N=37	N=69
	7 μg/kg/日	3	0	0	0	3
	12 μg/kg/日	3	13	13	37	66
	中止	6 (100)	13 (100)	13 (100)	37 (100)	69 (100)
	再発/PD	3 (50.0)	5 (38.5)	4 (30.8)	14 (37.8)	26 (37.7)
	その他 [a]	2 (33.3)	5 (38.5)	5 (38.5)	8 (21.6)	20 (29.0)
	医師判断	0	1 (7.7)	3 (23.1)	7 (18.9)	11 (15.9)
	有害事象	1 (16.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	4 (10.8)	7 (10.1)
	同意撤回	0	1 (7.7)	0	4 (10.8)	5 (7.2)
	中止後 HSCT 実施	2 (33.3)	8 (61.5)	8 (61.5)	14 (37.8)	32 (46.4)
	同種移植	1 (16.7)	5 (38.5)	7 (53.8)	8 (21.6)	21 (30.4)
	自家移植	1 (16.7)	2 (15.4)	0	4 (10.8)	7 (10.1)
	RIC 同種移植	0	0	1 (7.7)	1 (2.7)	2 (2.9)
	その他	0	1 (7.7)	0	1 (2.7)	2 (2.9)

表 2.7.3.3.1.1-1 被験者の内訳（0114 試験）（続き）

	ステージ				
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	合計 n (%)
再発/難治	N=3	N=10	N=0	N=7	N=20
12 μg/kg/日	3	10	0	7	20
中止	3 (100)	10 (100)	－	7 (100)	20 (100)
再発/PD	2 (66.7)	7 (70.0)	－	3 (42.9)	12 (60.0)
同意撤回	1 (33.3)	0	－	2 (28.6)	3 (15.0)
その他 [b]	0	3 (30.0)	－	0	3 (15.0)
医師判断	0	0	－	2 (28.6)	2 (10.0)

RIC：reduced intensity conditioning
a：HSCT 実施 16 例、放射線療法移行 2 例、代替治療移行 1 例、標準治療として NS-401 継続 1 例
b：HSCT 実施 2 例、患者希望 1 例

［5.3.5.2-1 Table 10-1、Table10-2、Table10-3 を改変］

表 2.7.3.3.1.1-2 被験者の内訳（P1-02 試験）

	全体 n (%)		第 I 相パート n (%)		第 II 相パート n (%)	
	未治療 (N=8)	再発/難治 (N=8)	未治療 (N=6)	再発/難治 (N=2)	未治療 (N=2)	再発/難治 (N=6)
スクリーニング	8	8	6	2	2	6
登録	7 (87.5)	4 (50.0)	5 (83.3)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (33.3)
治療薬投与	7 (87.5)	4 (50.0)	5 (83.3)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (33.3)
継続	3 (37.5)	0	3 (50.0)	0	0	0
中止	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (33.3)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (33.3)
治療期中止理由						
後治療（HSCT を含む）の開始	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)
再発/PD	1 (12.5)	3 (37.5)	0	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (16.7)
同意撤回	1 (12.5)	0	0	0	1 (50.0)	0
試験中止 [a] 理由						
完了	0	0	0	0	0	0
死亡	1 (12.5)	2 (25.0)	0	2 (100.0)	1 (50.0)	0
同意撤回	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (50.0)	1 (16.7)
試験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0	0
治験責任医師判断	0	0	0	0	0	0

a：長期追跡期を中止した被験者及び治療期中止時に長期追跡期の治験中止基準に該当した被験者を試験中止とした。

［5.3.5.2-2 表 10.1-1 を引用］

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

0114 試験及び P1-02 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示す。

いずれの試験においても未治療、再発又は難治性共に男性の割合が高く、ECOG PS は概ね 0 又は 1 であった。年齢の中央値は 0114 試験の未治療 68.5 歳、再発又は難治性 72.0 歳、P1-02 試験の未治療 76.0 歳、再発又は難治性 57.0 歳であった。両試験の人口統計学的及び他の基準値の特性に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.3.3.1.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

	0114 試験		P1-02 試験	
	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
N	68	19	7	4
性別 n (%)				
男性	55 (80.9)	16 (84.2)	6 (85.7)	3 (75.0)
女性	13 (19.1)	3 (15.8)	1 (14.3)	1 (25.0)
年齢（歳）				
N	68	19	7	4
平均（標準偏差）	63.6 (15.24)	69.4 (10.86)	72.7 (9.98)	58.0 (19.97)
中央値	68.5	72.0	76.0	57.0
最小値，最大値	22, 84	44, 87	58, 86	39, 79
人種 n (%)				
白人	60 (88.2)	17 (89.5)	0	0
その他	3 (4.4)	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (2.9)	0	0	0
インディアン又はアラスカ先住民	1 (1.5)	0	0	0
アジア人	2 (2.9)	2 (10.5)	7 (100.0)	4 (100.0)
ECOG n (%)				
0	33 (48.5)	7 (36.8)	5 (71.4)	3 (75.0)
1	32 (47.1)	12 (63.2)	2 (28.6)	1 (25.0)
2	2 (2.9)	0	0	0
不明	1 (1.5)	0	0	0
身長（cm）				
N	66	18	7	4
平均（標準偏差）	173.2 (9.50)	168.8 (9.27)	163.8 (8.37)	161.6 (7.66)
中央値	173.5	168.5	165.7	159.8
最小値，最大値	154, 199	152, 184	149, 173	155, 172
体重（kg）				
N	68	19	7	4
平均（標準偏差）	90.38 (18.189)	76.81 (10.200)	67.31 (8.974)	55.05 (15.402)
中央値	86.6	74.6	69.3	49.1
最小値，最大値	58.4, 135.9	61.5, 96.0	54.4, 80.5	44.5, 77.6
BMI（kg/m^2）				
N	66	18	7	4
平均（標準偏差）	30.14 (5.663)	26.65 (3.187)	25.11 (3.050)	21.15 (5.860)
中央値	29.38	25.99	26.80	19.95
最小値，最大値	20.7, 47.6	22.3, 33.8	19.6, 27.3	15.6, 29.1
BPDCN 診断からの経過時間（月）				
N	68	19	7	4
平均（標準偏差）	1.45 (1.522)	21.71 (22.522)	1.71 (1.161)	21.50 (11.826)
中央値	1.20	11.96	1.20	25.10
最小値，最大値	0.0, 10.4	2.6, 84.4	0.7, 3.7	4.8, 31
ベースライン時の病変部位 n (%)				
N	65	19	7	4
皮膚	60 (92.3)	15 (78.9)	6 (85.7)	4 (100.0)
リンパ節	33 (50.8)	9 (47.4)	3 (42.9)	1 (25.0)
骨髄	32 (49.2)	12 (63.2)	6 (85.7)	4 (100.0)
血液	17 (26.2)	1 (5.3)	2 (28.6)	2 (50.0)
内臓	9 (13.8)	4 (21.1)	—	—
頭部/頸部	—	—	1 (14.3)	1 (25.0)
骨盤	—	—	0	1 (25.0)
軟部組織	—	—	1 (14.3)	0
脊椎	—	—	0	1 (25.0)
脾臓	—	—	1 (14.3)	1 (25.0)
≥2 病変部位	45 (69.2)	14 (73.7)	6 (85.7)	4 (100.0)

解析対象集団：0114 試験 mITT 集団、P1-02 試験 FAS

［5.3.5.2-1 Table 11-2、Table 11-3、Table 11-4、Table 14.1.2A、5.3.5.2-2 表 10.4-1、5.3.5.3-2 Table 1.1、Table 1.3 を改変］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 寛解（CR+CRc）率

0114 試験及び P1-02 試験の寛解（CR+CRc）率及び寛解持続期間を表 2.7.3.3.2.1-1 及び表 2.7.3.3.2.1-2 に示す。

0114 試験において、主要評価項目であるステージ 3（ピボタル期、未治療 BPDCN）の寛解（CR+CRc）率は 53.8%（7/13 例）であり、95%信頼区間（25.1～80.8%）の下限値は事前に設定した閾値設定値 10%を上まわり、達成基準を満たした。

未治療 BPDCN 患者全体での寛解（CR+CRc）率は 56.9%（37/65 例）であり、37 例中 17 例は寛解後に PD となったが、残りの 20 例は打ち切りとなった。寛解持続期間の中央値は 24.9（範囲：0.99～57.36 超）ヵ月であり、180 日（6 ヵ月）を超えた被験者は 37 例中 19 例、360 日（12 ヵ月）を超えた被験者は 16 例であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者での寛解（CR+CRc）率は 21.1%（4/19 例）であり、寛解持続期間の中央値は 3.3（範囲：2.79～13.93 超）ヵ月、寛解となった 4 例の寛解持続期間は 92、109、111 及び 424 超日であった。

P1-02 試験において、主要評価項目である未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）における寛解（CR+CRc）率（IRC 評価）は 57.1%（4/7 例）であり、90%信頼区間（22.5～87.1%）の下限値は事前に設定した閾値設定値 10%を上まわり、達成基準を満たした。本結果は治験責任医師評価の結果とも一致していた。寛解（CR 又は CRc）に到達したのはいずれも第 I 相パートの被験者であり、第 II 相パートでは被験者数が 2 例と少なかったこともあり、寛解（CR 又は CRc）に到達した被験者はいなかった。寛解持続期間の中央値（IRC 評価）は、データカットオフ時点でイベント（PR、SD 又は再発）が発生した被験者はいなかったため推定できなかった。相別では、第 I 相パートで推定不可、第 II 相パートで CR 又は CRc に到達した被験者はいなかった。

再発又は難治性 BPDCN 患者では、被験者数が 4 例と少なかったこともあり、寛解（CR 又は CRc）に到達した被験者はいなかった。

未治療 BPDCN 患者における寛解（CR+CRc）率は P1-02 試験と 0114 試験で同程度であった。

表 2.7.3.3.2.1-1 寛解（CR+CRc）率及び寛解持続期間（0114 試験）－mITT 集団－

	未治療				再発/難治
	ステージ 1、2 凍結溶液製剤 N=16	ステージ 3 凍結溶液製剤 N=13	ステージ 4 凍結乾燥製剤 N=36	全体 N=65	N=19
寛解（CR+CRc）率					
n (%)	14 (87.5)	7 (53.8)	16 (44.4)	37 (56.9)	4 (21.1)
（95%信頼区間）	(61.7, 98.4)	(25.1, 80.8)	(27.9, 61.9)	(44.0, 69.2)	(6.1, 45.6)
寛解持続期間（月）					
25th Percentile	2.5	NE	2.5	3.0	2.9
（95%信頼区間）	(1.3, 24.9)	(7.3, NE)	(1.0, 3.8)	(1.5, 5.9)	(2.8, 3.6)
中央値	24.9	NE	4.4	24.9	3.3
（95%信頼区間）	(1.5, NE)	(7.3, NE)	(2.3, NE)	(3.8, NE)	(2.8, NE)
75th Percentile	NE	NE	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(24.9, NE)	(NE、NE)	(3.8, NE)	(NE、NE)	(2.8, NE)
最小値，最大値	(1.31, 57.36+)	(3.91+, 36.14+)	(0.99, 24.90+)	(0.99, 57.36+)	(2.79, 13.93+)

NE：推定不能

［5.3.5.2-1 Table 11-9、5.3.5.3-2 Table 2.2.1.1、Table 2.2.4.1 を改変］

表 2.7.3.3.2.1-2 寛解（CR+CRc）率及び寛解持続期間（P1-02 試験）－IRC 評価、FAS－

	全体		第 I 相パート		第 II 相パート	
	未治療 (N=7)	再発/難治 (N=4)	未治療 (N=5)	再発/難治 (N=2)	未治療 (N=2)	再発/難治 (N=2)
寛解（CR+CRc）率						
n (%)	4 (57.1)	0	4 (80.0)	0	0	0
90%信頼区間	22.53, 87.12	NA	34.26, 98.98	NA	NA	NA
寛解持続期間（月）						
25th Percentile （90%信頼区間）	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)
中央値 （90%信頼区間）	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)
75th Percentile （90%信頼区間）	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)

NA：該当なし

［5.3.5.2-2 表 11.3.1.1.1-1、Table 14.2.5a を改変］

2.7.3.3.2.2 OS

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者での OS 中央値は 15.8（範囲：0.20～58.05 超）ヵ月であり、41 例が死亡し 24 例が打ち切りとなった。12、18、24 ヵ月時点での推定生存率（95%信頼区間）はそれぞれ 54.9（41.7～66.3）%、49.7（36.7～61.4）%、39.7（27.0～52.0）%であった。再発又は難治性 BPDCN 患者での OS 中央値は 8.2（範囲：0.59～33.54 超）ヵ月であり、17 例が死亡し 2 例が打ち切りとなった。12、18、24 ヵ月時点での推定生存率（95%信頼区間）はそれぞれ 28.1（10.3～49.2）%、5.6（0.4～22.6）%、5.6（0.4～22.6）%であった。

P1-02 試験において、未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）での OS 中央値は、データカットオフ時点で死亡した被験者が 1/7 例であったため推定できなかった。再発又は難治性 BPDCN 患者の OS 中央値（90%信頼区間）は、6.67（5.53～NA）ヵ月であり、2 例が死亡し 2 例が打ち切りとなった。

表 2.7.3.3.2.2-1 OS

	0114 試験		P1-02 試験	
	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
	N=65	N=19	N=7	N=4
死亡 n (%)	41 (63.1)	17 (89.5)	1 (14.3)	2 (50.0)
打ち切り n (%)	24 (36.9)	2 (10.5)	6 (85.7)	2 (50.0)
OS 期間（月）				
25th Percentile	6.8	4.1	NA	5.53
（信頼区間 [a]）	(5.2, 9.7)	(0.6, 7.1)	(5.67, NA)	(5.53, NA)
中央値	15.8	8.2	NA	6.67
（信頼区間 [a]）	(9.7, 25.8)	(4.1, 11.9)	(5.67, NA)	(5.53, NA)
75th Percentile	53.9	14.5	NA	NA
（信頼区間 [a]）	(25.8, NE)	(8.2, 17.2)	(NA)	(5.53, NA)

a：0114 試験 95%信頼区間、P1-02 試験 90%信頼区間
NA：該当なし、NE：推定不能
解析対象集団：0114 試験 mITT 集団、P1-02 試験 FAS

［5.3.5.2-1 Table 11-12、Table 11-17、5.3.5.2-2 表 11.3.1.2.2-1 を改変］

2.7.3.3.2.3 HSCT 実施率

0114 試験及び P1-02 試験の HSCT 実施率を表 2.7.3.3.2.3-1 に示す。

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者における HSCT 実施率は 32.3%（21/65 例）であり、HSCT 実施前の効果判定は 11 例が CR、8 例が CRc、2 例が PR であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.16.1A）。HSCT を実施した 21 例中、自家移植が 7 例、同種移植が 14 例であった。HSCT を実施した被験者の半数以上（13 例、62%）が最終追跡評価時点（追跡期間中央値 36.6 ヵ月）で生存しており、OS 中央値は推定できなかったが、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点での生存率は 81%、81%及び 69%であった。HSCT を実施した 21 例中 19 例（90.5%）で CR 又は CRc を達成し、2 例（9.5%）は PR であった。また、NS-401 投与後に別治療を挟んで HSCT を実施した 11 例中 8 例が奏効し、CR 又は CRc が 2 例、PR が 6 例であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.15.1C）。OS 中央値は 21.5（95%信頼区間：7.2～35.9）ヵ月であり、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点での生存率はそれぞれ 73%、62%及び 47%であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者における HSCT 実施率は 5.3%（1/19 例）であり、この被験者の HSCT 実施前の最良総合効果は CRc であり（5.3.5.2-1 Table 14.2.16.1B）、奏効持続期間は 14 ヵ月超、OS は 16 ヵ月であった。

P1-02 試験において、未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）における HSCT 実施率は 14.3%（1/7 例）であり、この被験者は CRc 到達後に非血縁ドナーによる同種移植を行い、データカットオフ時点で生存していた。

再発又は難治性 BPDCN 患者における HSCT 実施率は 25.0%（1/4 例）であり、この被験者は PD の判定後に血縁ドナーによる同種移植を行ったが、その後死亡した。

表 2.7.3.3.2.3-1 HSCT 実施率

	0114 試験		P1-02 試験	
	未治療 N=65	再発/難治 N=19	未治療 N=7	再発/難治 N=4
HSCT 実施率				
n (%)	21 (32.3)	1 (5.3)	1 (14.3)	1 (25.0)
信頼区間 [a]	21.2, 45.1	0.1, 26.0	0.73, 52.07	1.27, 75.14

a：0114 試験 95%信頼区間、P1-02 試験 90%信頼区間
解析対象集団：0114 試験 mITT 集団、P1-02 試験 FAS

［5.3.5.2-1 Table 14.2.16.1A、Table 14.2.16.1B、5.3.5.2-2 表 11.3.1.2.5-1 を改変］

2.7.3.3.2.4 奏効（CR+CRc+CRi+PR）率

0114 試験及び P1-02 試験の奏効（CR+CRc+CRi+PR）率及び奏効持続期間を表 2.7.3.3.2.4-1 に示す。

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者での奏効（CR+CRc+CRi+PR）率は 75.4%（49/65 例）であり、49 例中 26 例は奏効後に PD 又は死亡したが、残りの 23 例は再発せず打ち切りとなった。奏効持続期間の中央値は 7.3（範囲：0.69～57.36 超）ヵ月であり、180 日（6 ヵ月）を超えた被験者は 49 例中 24 例、360 日（12 ヵ月）を超えた被験者は 18 例であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者の奏効（CR+CRc+CRi+PR）率は 57.9%（11/19 例）であり、奏効持続期間の中央値は 2.9（範囲：0.72～13.93 超）ヵ月であった。

P1-02 試験において、未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）における奏効（CR+CRc+CRi+PR）率（IRC 評価）は 71.4%（5/7 例）であり、奏効持続期間の中央値は、データカットオフ時点でイベント（再発又は PR 以上の基準を満たさない）が発生した被験者が 5 例中 1 例であったため推定できなかった。

再発又は難治性 BPDCN 患者における奏効（CR+CRc+CRi+PR）率（IRC 評価）は 50.0%（2/4 例）であり、奏効持続期間の中央値は、データカットオフ時点でイベントが発生した被験者が 2 例中 1 例（奏効持続期間：2.60 ヵ月）であったため推定できなかった。

P1-02 試験の奏効（CR+CRc+CRi+PR）率は 0114 試験と同程度であった。

表 2.7.3.3.2.4-1 奏効（CR+CRc+CRi+PR）率及び奏効持続期間

	0114 試験		P1-02 試験	
	未治療 N=65	再発/難治 N=19	未治療 N=7	再発/難治 N=4
奏効（CR+CRc+CRi+PR）率				
n (%)	49 (75.4)	11 (57.9)	5 (71.4)	2 (50.0)
信頼区間 [a]	(63.1, 85.2)	(33.5, 79.7)	34.13, 94.66	9.76, 90.24
最良総合効果 n(%)				
CR	21 (32.3)	1 (5.3)	3 (42.9)	0
CRc	16 (24.6)	3 (15.8)	1 (14.3)	0
CRi	0	2 (10.5)	0	1 (25.0)
PR	12 (18.5)	5 (26.3)	1 (14.3)	1 (25.0)
SD	10 (15.4)	1 (5.3)	0	0
PD	2 (3.1)	7 (36.8)	1 (14.3)	1 (25.0)
NE	4 (6.2)	－	1 (14.3) [b]	0
NA	－	－	0	1 (25.0) [c]

表 2.7.3.3.2.4-1 奏効（CR+CRc+CRi+PR）率及び奏効持続期間（続き）

	0114 試験		P1-02 試験	
	未治療 N=65	再発/難治 N=19	未治療 N=7	再発/難治 N=4
奏効後に PD/死亡した被験者 n (%)	26 (53.1)	9 (81.8)	－	－
イベント発生（PR の基準を満たさなくなった）n (%)	－	－	1 (20.0)	1 (50.0)
打ち切り n (%)	23 (46.9)	2 (18.2)	4 (80.0)	1 (50.0)
奏効持続期間（月）				
25th Percentile（95%信頼区間）	2.3 (1.0, 3.8)	1.5 (0.7, 2.9)	NA (2.83, NA)	2.60 (2.60, NA)
中央値（95%信頼区間）	7.3 (3.7, NE)	2.9 (1.2, 3.5)	NA (2.83, NA)	NA (2.60, NA)
75th Percentile（95%信頼区間）	NE (NE、NE)	3.5 (2.8, NE)	NA (2.83, NA)	NA (2.60, NA)
最小値，最大値	(0.69, 57.36+)	(0.72, 13.93+)	－	－

a：0114 試験 95%信頼区間、P1-02 試験 90%信頼区間
b：同意撤回による早期中止のため、皮膚及びリンパ節病変の効果判定ができなかった
c：SD に近い状態であったが、8 週未満であった。
NA：該当なし、NE：推定不能
解析対象集団：0114 試験 mITT 集団、P1-02 試験 FAS（IRC 評価）

［5.3.5.2-1 Table 11-11、Table 11-14、Erratum、5.3.5.2-2 表 11.3.1.2.3-1、Table 14.2.6a、5.3.5.3-2 Table2.2.2.4 を改変］

2.7.3.3.2.5 PFS

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者 65 例における PFS 中央値は 4.4（95%信頼区間：3.2～7.3、範囲：0.2～58.1 超）ヵ月であった。65 例のうち 37 例（56.9%）は PD、11 例（16.9%）は死亡し、残りの 17 例を打ち切りとした。再発又は難治性 BPDCN 患者 19 例における PFS 中央値は 2.2（95%信頼区間：0.7～3.6、範囲：0.5～15.7）ヵ月であった。19 例のうち 17 例（89.5%）は PD、1 例（5.3%）は死亡し、残りの 1 例を打ち切りとした（5.3.5.2-1 Table 14.2.17.1）。

P1-02 試験において、未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）及び再発又は難治性 BPDCN 患者における IRC 評価による PFS 中央値は、データカットオフ時点でイベントが発生した被験者が 2/7 例（PD：1 例、PD 前に死亡：1 例）及び 2/4 例（PD：2 例）であったため推定できなかった。

2.7.3.3.2.6 骨髄寛解率

0114 試験及び P1-02 試験の骨髄寛解率及び骨髄寛解持続期間を表 2.7.3.3.2.6-1 に示す。

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者の骨髄寛解率は 70.0%（21/30 例、95%信頼区間：50.6～85.3%）、骨髄寛解持続期間の中央値は 6.4（範囲：0.72～52.27 超）ヵ月であった。再発又は難治性 BPDCN 患者の骨髄寛解率は 60.0%（6/10 例、95%信頼区間：26.2～87.8%）、骨髄寛解持続期間の中央値は 3.2（範囲：0.72～13.93 超）ヵ月であった。

P1-02 試験において、骨髄寛解率（IRC 評価）は、未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）では 66.7%（4/6 例、90%信頼区間：27.13～93.72%）であり、再発又は難治性 BPDCN 患者では 50.0%（2/4 例、90%信頼区間：9.76～90.24%）であった。未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）における骨髄寛解持続期間中央値（IRC 評価）は、データカットオフ時点でイベント（SD、再発又は骨髄芽球≥5%に増加）が発生した被験者が 1/4 例であったため推定できなかった。再発又は難治性 BPDCN 患者に

おける骨髄寛解持続期間中央値（IRC 評価）についても、データカットオフ時点でイベントが発生した被験者が 1/2 例であったため推定できなかった。

P1-02 試験の骨髄寛解率は 0114 試験と同程度であった。

表 2.7.3.3.2.6-1 骨髄寛解率及び骨髄寛解持続期間期間の Kaplan-Meier 分析

	0114 試験		P1-02 試験	
	未治療 N=65	再発/難治 N=19	未治療 N=7	再発/難治 N=4
骨髄寛解率 N	30	10	6	4
n (%)	21 (70.0)	6 (60.0)	4 (66.7)	2 (50.0)
信頼区間 [a]	(50.6, 85.3)	(26.2, 87.8)	27.13, 93.72	9.76, 90.24
骨髄寛解持続期間（月）				
25th Percentile	1.5	1.2	NA	1.37
（信頼区間 [a]）	(0.7, 3.8)	(0.7, 3.6)	(2.77, NA)	(1.37, NA)
中央値	6.4	3.2	NA	NA
（信頼区間 [a]）	(1.5, NE)	(0.7, NE)	(2.77, NA)	(1.37, NA)
75th Percentile	NE	4.3	NA	NA
（信頼区間 [a]）	(6.4, NE)	(1.2, NE)	(2.77, NA)	(1.37, NA)
最小値，最大値	(0.72, 52.27+)	(0.72, 13.93+)	－	－

a：0114 試験 95%信頼区間、P1-02 試験 90%信頼区間
NA：該当なし、NE：推定不能
解析対象集団：0114 試験 mITT 集団、P1-02 試験 FAS

［5.3.5.2-1 Table 11-10、Table 11-16、Erratum、5.3.5.2-2 Table 14.2.4a、Table 14.2.9a を改変］

2.7.3.3.3 製剤間の比較

0114 試験では凍結溶液製剤及び凍結乾燥製剤、P1-02 試験では凍結乾燥製剤を用いた。欧米では凍結溶液製剤で申請し承認を取得している。

0114 試験において未治療 BPDCN 患者における両製剤の寛解率（CR+CRc）率を比較した結果、両製剤で同様であった（表 2.7.3.3.3-1）。

表 2.7.3.3.3-1 凍結溶液製剤及び凍結乾燥製剤における有効性の比較（0114 試験）

	未治療	
	ステージ 3 凍結溶液製剤 N=13	ステージ 4 凍結乾燥製剤 N=36
寛解（CR+CRc）率 n (%)	7 (53.8)	16 (44.4)
（95%信頼区間）	(25.1, 80.8)	(27.9, 61.9)

［5.3.5.2-1 Table 11-9 を改変］

2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較

（1） 年齢別

0114 試験において、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に、寛解（CR+CRc）率及び寛解持続期間、OS、HSCT 実施率、奏効（CR+CRc+CRi+PR）率及び奏効持続期間を表 2.7.3.3.4-1 に示す。

寛解（CR+CRc）率は、未治療 BPDCN で 65 歳未満 57.7%（15/26 例）、65 歳以上 56.4%（22/39 例）、再発又は難治性 BPDCN で 65 歳未満 16.7%（1/6 例）、65 歳以上 23.1%（3/13 例）であり、未治療及び再発又は難治性 BPDCN いずれにおいても年齢にかかわらず有効性が確認できた。OS

は 65 歳以上と比べ 65 歳未満で延長する傾向が認められたが、これは HSCT 実施率の差によるものと考えられた。

表 2.7.3.3.4-1 年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有効性の要約（0114 試験）－mITT 集団－

	未治療		再発/難治	
	65 歳未満 N=26	65 歳以上 N=39	65 歳未満 N=6	65 歳以上 N=13
寛解（CR+CRc）率				
n (%)	15 (57.7)	22 (56.4)	1 (16.7)	3 (23.1)
95%信頼区間	36.9, 76.6	39.6, 72.2	0.4, 64.1	5.0, 53.8
寛解持続期間（月）				
中央値（95%信頼区間）	NE (1.5, NE)	5.9 (3.4, NE)	NE (NE, NE)	3.0 (2.8, NE)
最小値，最大値	0.99, 51.75	1.31, 57.36	13.93, 13.93	2.79, 3.65
OS（月）				
中央値（95%信頼区間）	27.7 (11.5, NE)	11.9 (6.9, 18.2)	13.8 (0.6, NE)	7.1 (3.7, 10.1)
HSCT 実施率				
n (%)	11 (42.3)	10 (25.6)	1 (16.7)	0 (0.0)
95%信頼区間	23.4, 63.1	13.0, 42.1	0.4, 64.1	0.0, 0.0
奏効（CR+CRc+CRi+PR）率				
n (%)	18 (69.2)	31 (79.5)	3 (50.0)	8 (61.5)
95%信頼区間	48.2, 85.7	63.5, 90.7	11.8, 88.2	31.6, 86.1
奏効持続期間（月）				
中央値（95%信頼区間）	NE (1.5, NE)	4.4 (2.5, NE)	3.5 (1.2, NE)	2.8 (0.7, 3.0)
最小値，最大値	0.89, 51.75	0.69, 57.36	1.22, 13.93	0.72, 3.65

NE：推定不能

［5.3.5.3-2 Table 2.2.1.2、Table 2.2.2.2、Table 2.2.3.2、Table 2.2.4.2、Table 2.2.5.2、Table 2.2.6.2 を改変］

（2） 病変部位別

0114 試験において、ベースライン時に皮膚病変のみ、皮膚以外（骨髄、血液、リンパ節又は内臓）の各種病変のみ、皮膚病変及び皮膚以外の各種病変の両方を持つ患者別に、寛解（CR+CRc）率及び寛解持続期間、OS、HSCT 実施率、奏効（CR+CRc+CRi+PR）率及び奏効持続期間を表 2.7.3.3.4-2 に示す。

寛解（CR+CRc）率は、未治療 BPDCN で皮膚病変のみ 72.2%（13/18 例）、皮膚以外の各種病変 50.0%（2/4 例）、皮膚と皮膚以外の各種病変 50.0%（21/42 例）、再発又は難治性 BPDCN で順に 33.3%（1/3 例）、25.0%（1/4 例）、16.7%（2/12 例）であり、未治療 BPDCN 患者、再発又は難治性 BPDCN 患者いずれにおいても疾患部位にかかわらず有効性が確認できた。

表 2.7.3.3.4-2 ベースライン時の病変部位別の有効性の要約（0114 試験）－mITT 集団－

	未治療[a]			再発/難治		
	皮膚 N=18	皮膚以外 N=4	皮膚+皮膚以外 N=42	皮膚 N=3	皮膚以外 N=4	皮膚+皮膚以外 N=12
寛解（CR+CRc）率						
n (%)	13 (72.2)	2 (50.0)	21 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (16.7)
95%信頼区間	46.5, 90.3	6.8, 93.2	34.2, 65.8	0.8, 90.6	0.6, 80.6	2.1, 48.4
寛解持続期間（月）						
中央値	24.9	NE	NE	3.0	3.6	NE
（95%信頼区間）	(2.5, NE)	(3.0, NE)	(2.3, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(2.8, NE)
最小値，最大値	0.99, 57.36	2.99, 52.27	1.31, 51.75	3.02, 3.02	3.65, 3.65	2.79, 13.93
OS（月）						
中央値	15.8	32.7	12.3	15.4	5.7	6.7
（95%信頼区間）	(7.2, 38.4)	(5.3, NE)	(8.6, 27.7)	(14.5, NE)	(1.1, NE)	(3.7, 11.9)
HSCT 実施率						
n (%)	8 (44.4)	0	13 (31.0)	0	0	1 (8.3)
95%信頼区間	21.5, 69.2	0.0, 60.2	17.6, 47.1	(0.0, 70.8)	(0.0, 60.2)	(0.2, 38.5)
奏効（CR+CRc+CRi+PR）率						
n (%)	13 (72.2)	3 (75.0)	32 (76.2)	3 (100.0)	1 (25.0)	7 (58.3)
95%信頼区間	46.5, 90.3	19.4, 99.4	60.5, 87.9	29.2, 100.0	0.6, 80.6	27.7, 84.8
奏効持続期間（月）						
中央値	24.9	4.6	7.0	2.3	3.6	2.8
（95%信頼区間）	(2.5, NE)	(1.5, NE)	(2.2, NE)	(1.6, NE)	(NE, NE)	(0.7, 3.5)
最小値，最大値	0.99, 57.36	1.54, 52.27	0.69, 51.75	0.76, 3.02	3.65, 3.65	0.72, 13.93

a：いずれにも該当しない 1 例を除く。
NE：推定不能

［5.3.5.3-2 Table 2.2.12.1、Table 2.2.12.2、Table 2.2.12.3、Table 2.2.12.4、Table 2.2.12.5、Table 2.2.12.6、Table 2.2.12.9、Table 2.2.13.35、Table 2.2.13.36 を改変］

（3） HSCT 有無別

0114 試験の未治療 BPDCN 患者における、HSCT 実施有無別［本剤治療後に HSCT 実施、本剤治療後に HSCT 実施及び寛解（CR+CRc）達成、代替治療後に HSCT 実施、HSCT 未実施］の OS を表 2.7.3.3.4-3 に示す。

未治療 BPDCN 患者 65 例のうち本剤治療後に HSCT を実施した被験者は 21 例、そのうち寛解（CR+CRc）を達成したのは 19 例であった。また、NS-401 投与後代替治療に移行したのちに HSCT を実施した被験者は 11 例、HSCT 未実施は 33 例であった。追跡期間中央値は HSCT 実施例で 36.6 ヵ月、HSCT 未実施例で 30.0 ヵ月であった。OS 中央値（95%信頼区間）は HSCT 実施例では推定できず、HSCT 実施及び寛解（CR+CRc）達成例では 38.4（18.9, NE）ヵ月、代替治療後に HSCT 実施例では 21.5（7.2, 35.9）ヵ月、HSCT 未実施例では 9.0（5.9, 12.0）ヵ月であった。なお、HSCT 未実施例においても OS の最大値は 54 ヵ月であり、9 例が 12 ヵ月、4 例が 24 ヵ月時点で生存していた。

表 2.7.3.3.4-3 未治療 BPDCN 患者における HSCT 有無別の OS の要約（0114 試験）
－mITT 集団－

	本剤治療後 HSCT 実施 N=21	本剤治療後 HSCT 実施 +CR/CRc 達成 N=19	代替治療後 HSCT 実施 N=11	HSCT 未実施 N=33
死亡 n (%)	8 (38.1)	8 (42.1)	7 (63.6)	26 (78.8)
打ち切り n (%)	13 (61.9)	11 (57.9)	4 (36.4)	7 (21.2)
追跡期間（月）				
中央値（95%信頼区間）	36.6 (21.6, 51.7)	36.6 (17.8, 53.1)	31.2 (10.2, NE)	30.0 (12.6, NE)
OS（月）				
中央値（95%信頼区間）	NE (18.9, NE)	38.4 (18.9, NE)	21.5 (7.2, 35.9)	9.0 (5.9, 12.0)
最小値，最大値	3.45, 58.05	3.45, 58.05	6.80, 35.91	0.20, 53.95
12 ヵ月時点生存率	N=21	N=19	N=10	N=30
生存 n (%)	17 (81.0)	15 (78.9)	7 (70.0)	9 (30.0)
生存率[a] %（95%信頼区間）	81.0 (56.9, 92.4)	78.9 (53.2, 91.5)	72.7 (37.1, 90.3)	30.4 (15.3, 47.1)
18 ヵ月時点生存率	N=18	N=16	N=9	N=29
生存 n (%)	14 (77.8)	12 (75.0)	5 (55.6)	6 (20.7)
生存率[a] %（95%信頼区間）	81.0 (56.9, 92.4)	78.9 (53.2, 91.5)	62.3 (27.7, 84.0)	23.2 (10.0, 39.5)
24 ヵ月時点生存率	N=16	N=15	N=8	N=29
生存 n (%)	10 (62.5)	9 (60.0)	3 (37.5)	4 (13.8)
生存率[a] %（95%信頼区間）	69.4 (43.8, 85.1)	65.8 (38.6, 83.2)	46.8 (13.5, 74.9)	15.5 (5.1, 31.0)

a：Kaplan-Meier 推定量による生存率及び対数変換による信頼区間
NE：推定不能

［5.3.5.2-1 Table14.2.18.1.1、Table14.2.18.3.1 を改変］

（4） MYC 陽性/陰性別の有効性

P1-02 試験において、MYC 陽性例が未治療 BPDCN 患者で 7 例中 1 例、再発又は難治性 BPDCN 患者で 4 例中 2 例に確認された。未治療 BPDCN 患者における MYC 陽性/陰性別の寛解（CR+CRc）率は、陽性例で 100.0%（1/1 例）、陰性例で 50.0%（3/6 例）であった。再発又は難治性 BPDCN 患者の寛解（CR+CRc）率は陽性陰性ともに 0%であったが、奏効（CR+CRc+CRi+PR）率は陽性例で 50.0%（1/2 例）、陰性例で 50.0%（1/2 例）であった（5.3.5.2-2 Listing 16.2.3.5、16.2.5.1b）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

通常、成人及び 2 歳以上の小児には、タグラキソフスプ（遺伝子組換え）として 12 μg/kg を 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて点滴静注し、16 日間休薬する。この 21 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠

（1） 成人における推奨用法・用量の設定根拠

0114 試験に先だって実施された BPDCN を含む造血器腫瘍患者を対象とした海外医師主導試験（50047 試験[10]）では、2 種類の投与方法が評価された。レジメン A では、隔日で最大 6 回 5 用量（4.00、5.32、7.07、9.40 及び 12.50 μg/kg/日）を 15 分間静脈内投与したが DLT に達しなかった。患者のコンプライアンス等を改善するため変更したレジメン B では、1 日 1 回最大 5 用量（7.07、9.40、12.50、16.60 及び 22.12 μg/kg/日）を 15 分間静脈内投与したところ、DLT は 22.12 μg/kg/日、

MTD は 16.60 μg/kg/日であり、リスクベネフィットを勘案して第 II 相推奨用量は 12 μg/kg/日とした（5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 4 3.7.2 項参照）。

0114 試験では、ステージ 1 において本剤 7、9 又は 12 μg/kg/日を 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与した後、16 日間休薬し（21 日間を 1 サイクル）、サイクルを繰り返した。この開始用量は、上記の医師主導試験から得られた安全性の結果に裏付けられた。ステージ 1 の結果、本剤の MTD は 12 μg/kg/日と決定し、ステージ 2 以降は 12 μg/kg/日で試験を実施した。この用法・用量で本剤を投与した結果、有効性が確認され、忍容性は良好であり、安全性は管理可能で蓄積毒性は認められなかった。

そこで国内 P1-02 試験においても 0114 試験の MTeD であり、安全性及び有効性が確認されている 12 μg/kg/日を開始用量とし、0114 試験と同様の適格性基準及び用法・用量にて忍容性を検討した。その結果、日本人の BPDCN 患者においても、12 μg/kg/日の用量で忍容性が認められ海外 0114 試験と同様の有効性と安全性が確認された。

また、日本人（P1-02 試験）と外国人（0114 試験）BPDCN 患者における PK パラメータを比較した結果、抗薬物抗体（ADA）抗体価ごとの最高血漿中濃度（C_{max}）、血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）及び無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）は日本人と外国人を比較して大きな差異は認められず、日本人患者に対しても外国人患者と同程度の曝露が得られると考えた（2.7.2.3 項参照）。

以上より、2.7.3.4.1 項の用法・用量を本剤の推奨用法・用量とした。

（2） 小児における推奨用法・用量の設定根拠

BPDCN 患者では、小児においても腫瘍細胞に CD123 が発現しており [8]、診断は成人及び小児共に、皮膚、リンパ節、骨髄及び末梢血の病理学的生検に基づき行われ、特異的マーカーの共発現の有無は免疫組織化学又はフローサイトメトリーにより確認される [11]。また、治療法は、小児でも成人と同様に ALL、AML、リンパ腫に準じた治療が実施されており、治療体系についても大きな差はない [9]。米国では、医師主導の Single patient IND による 3 例の小児 BPDCN 患者へ本剤 12 μg/kg/日を投与した結果、小児患者においても一定の有効性が確認され、新たな安全性所見は確認されなかったため、小児 BPDCN 患者に対し本剤の成人 BPDCN 患者に対する有効性を外挿することは可能と判断され、成人と同一用法・用量にて 2 歳以上の小児患者も含めた適応で承認された。

2～21 歳の外国人小児 BPDCN 患者 11 例に 0114 試験及び P1-02 試験と同様の用法・用量で本剤を投与した結果、事例は限定的であるものの、小児 BPDCN 患者に対しても一定の有効性が確認され（2.7.3.2.3 項参照）、安全性プロファイルは成人患者と概ね同様であった（2.7.4.5.5 項参照）。また、市販後安全性報告による小児データにおいても小児患者に特有の有害事象は認められなかった（2.7.4.6 項参照）。

本剤を小児に投与した際の PK に関する情報は外国も含め得られていないため、population PK 解析を用いたシミュレーションにより、0114 試験及び P1-02 試験の用法・用量と同一の 12 μg/kg/日を投与した場合の本剤の血漿中薬物濃度推移を推定した結果、仮想日本人小児と仮想日本人成人で同程度の曝露量が得られた（2.7.2.3.4.3 項参照）。また、0114 試験の BPDCN 患者データを用

いて寛解率と曝露量の関係を検討したところ、サイクル 1/Day 1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ と寛解率の間に正の相関が認められた（2.7.2.3.5.2 項参照）。小児の曝露量は成人と同程度と推定されることから、曝露-反応解析の結果を併せて考えると、小児患者においても成人と同様の有効性が期待できることを支持する。

以上より、小児患者における用法・用量は成人患者と同じとした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

0114 試験において、サイクル数の平均値及び最大値は、未治療 BPDCN 患者で 4 及び 76 サイクル、再発又は難治性 BPDCN 患者で 2 及び 7 サイクルであった。6 サイクル以上投与した被験者は未治療 BPDCN 患者で 34.8%（24/69 例）、再発又は難治性 BPDCN 患者で 15.0%（3/20 例）であった。

未治療 BPDCN 患者において、寛解（CR+CRc）持続期間の中央値は 24.9（範囲：0.99～57.36 超）ヵ月であり、37 例中 16 例は 12 ヵ月を超えていた。また、OS 中央値は 15.8（範囲：0.20～58.05 超）ヵ月であり、12、18、24 ヵ月時点での推定生存率（95%信頼区間）はそれぞれ 54.9（41.7～66.3）%、49.7（36.7～61.4）%、39.7（27.0～52.0）%であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者において、寛解（CR+CRc）持続期間の中央値は 3.3（範囲：2.79～13.93 超）ヵ月、寛解となった 4 例の寛解持続期間は 92、109、111 及び 424 超日であった。また、OS 中央値は 8.2（範囲：0.59～33.54 超）ヵ月であり、12、18、24 ヵ月時点での推定生存率（95%信頼区間）はそれぞれ 28.1（10.3～49.2）%、5.6（0.4～22.6）%、5.6（0.4～22.6）%であった。

得られている結果からは、効果の持続に問題はなく、耐薬性は認められなかった。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性の評価に用いた臨床試験等の概要表

試験番号 Phase 実施国 （施設数）	デザイン	対象	目的	有効性解析対象例数	用法・用量・投与期間	主な有効性評価項目	評価/参考 進行状況 資料番号
STML-401-0114 第 I/II 相 米国 （9 施設）	非ランダム化 オープンラベル	成人の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	136 例 ［BPDCN 患者 87 例（未治療 68 例、再発又は難治性 19 例）、AML 患者 49 例］	NS-401を下記の用量で1日1回15分かけて5日間静脈内投与後、16日間休薬し（21日間を1サイクル）、治療中止までサイクルを繰り返した。ただし治験薬投与期間は、サイクル内のDay 1~10の中で延期できることとした。 【ステージ1】 規定した用量［7、9、12、16 μg/kg/day（16 μg/kg/day はAMLのみ）］ 【ステージ2～4】 ステージ1で決定したMTD又はMTeD（12 μg/kg/日）	寛解 （CR+CRc）率	評価 完了 5.3.5.2-1
NS401-P1-02 第 I/II 相 日本 （15 施設）	非ランダム化 オープンラベル	成人の未治療及び再発又は難治性 BPDCN	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	11 例 （未治療 7 例、再発又は難治性 4 例）	NS-401を下記の用量で1日1回15分かけて5日間静脈内投与後、16日間休薬し（21日間を1サイクル）、治療中止までサイクルを繰り返した。ただし治験薬投与期間は、サイクル内のDay 1~10の中で延期できることとした。 【第I相パート】 開始コホート：12 μg/kg/日 減量コホート：9 μg/kg/日（計画していたが、投与せず） 【第II相パート】 上記用量のうち、第I相パートで決定された用量（12 μg/kg/日）	寛解 （CR+CRc）率	評価 進行中 5.3.5.2-2
小児投与例の公表文献（Single patient IND） 米国	－	小児の未治療及び再発又は難治性 BPDCN	有効性 安全性	3 例 （未治療 1 例、再発又は難治性 2 例）	NS-401 12 μg/kg/日を1日1回15分かけて5日間、2～3週間ごとに静脈内投与した。	最良総合効果	参考 5.3.5.4-4
小児投与例の公表文献 米国、欧州	－	小児の未治療及び再発又は難治性 BPDCN	有効性 安全性	8 例 （未治療 5 例、再発又は難治性 3 例）	NS-401 12 μg/kgを5日間静脈内投与した（21日間を1サイクル）。	最良総合効果	参考 5.3.5.4-6

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及び疾患の特性 11
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 14
2.7.4.2.1.2 死亡 28
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 29
2.7.4.2.1.4 投与中止に至った有害事象 31
2.7.4.2.1.5 休薬に至った有害事象 32
2.7.4.2.1.6 減量に至った有害事象 34
2.7.4.2.1.7 注目すべき有害事象 34
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 39
2.7.4.3 臨床検査値の評価 39
2.7.4.3.1 血液学的検査 39
2.7.4.3.2 血液生化学検査 41
2.7.4.3.3 尿検査 47
2.7.4.4 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 48
2.7.4.4.1 バイタルサイン 48
2.7.4.4.2 体重 49
2.7.4.4.3 心電図 49
2.7.4.4.4 視覚評価 50
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 50
2.7.4.5.1 内因性要因 50
2.7.4.5.1.1 性別 50
2.7.4.5.1.2 年齢別 52
2.7.4.5.1.3 人種 57
2.7.4.5.1.4 BPDCN 疾患分類別 57
2.7.4.5.1.5 NS-401 に対する ADA の検出状況別 60
2.7.4.5.1.6 その他のサブグループ解析 66
2.7.4.5.2 外因性要因 66
2.7.4.5.2.1 製剤別 66
2.7.4.5.3 薬物相互作用 68
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 68
2.7.4.5.5 小児 BPDCN 患者への使用 68
2.7.4.5.5.1 米国における 3 例の使用経験 68
2.7.4.5.5.2 米国及び欧州における 8 例の使用経験 69
2.7.4.5.5.3 市販後データ 71
2.7.4.5.6 過量投与 71
2.7.4.5.7 薬物乱用 71
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 71
2.7.4.5.9 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 71
2.7.4.6 市販後データ 71
2.7.4.7 付録 73
2.7.4.7.1 市販後における小児患者の有害事象一覧（CIOMS forms） 73

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ芽球性白血病
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BPDCN	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences：国際医学団体協議会
CLS	capillary leak syndrome：毛細血管漏出症候群
CMML	chronic myelomonocytic leukemia：慢性骨髄単球性白血病
CNS	central nervous system：中枢神経系
CR	complete remission：完全寛解
CRc	complete remission with minimal residual skin abnormality：微小残存皮膚異常を伴う臨床的完全寛解
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DEX	dexamethasone：デキサメタゾン
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東部臨床腫瘍研究グループ
G-CSF	granulocyte-colony-stimulating factor：顆粒球コロニー形成刺激因子
IND	investigational new drug application
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology：国際医薬規制用語集
MF	myelofibrosis：骨髄線維症
MM	multiple myeloma：多発性骨髄腫
MPN	myeloproliferative neoplasms：骨髄増殖性腫瘍
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
MTeD	maximum tested dose：最大試験用量
NCI	national cancer institute：米国国立がん研究所
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
POM	pomalidomide：ポマリドミド
PT	preferred terms：MedDRA の基本語
PS	performance status：全身状態
QTc	corrected QT：補正 QT
QTcF	corrected QT according to Fridericia：Fridericia 補正法により補正した QT 間隔 ΔQTcF：投与開始時のベースラインの値を用いて調整した QTcF ΔQTcFcyc：各サイクルのベースラインの値を用いて調整した QTcF
SOC	system organ class：MedDRA の器官別大分類
SpO_2	percutaneous arterial oxygen saturation：経皮的動脈血酸素飽和度
ULN	upper limits of normal：施設基準値上限

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

成人芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）に対する NS-401 の安全性は、国内第 I/II 相試験の NS401-P1-02 試験（以下「P1-02 試験」）及び海外第 I/II 相試験の STML-401-0114 試験（以下「0114 試験」）の結果を用いて評価した。P1-02 試験は継続中であり、未治療 BPDCN の最終被験者の NS-401 投与開始後 6 ヵ月までのカットオフデータを用いて安全性を評価した。小児 BPDCN に対する安全性は、海外における小児患者 11 例に対する使用報告及び市販後データをもとに示した。

また、NS-401 の安全性を裏付ける目的で、BPDCN 以外の造血器腫瘍を対象とした海外第 I/II 相試験の STML-401-0214 試験［対象：完全寛解状態の予後不良の急性骨髄性白血病（AML）、以下「0214 試験」］、STML-401-0314 試験［対象：高リスク骨髄増殖性腫瘍（MPN）、以下「0314 試験」］及び STML-401-0414 試験［対象：再発又は難治性多発性骨髄腫（MM）、以下「0414 試験」］の安全性情報を参考情報として本申請資料に含めた。なお、0114 試験は BPDCN に加えて AML も対象としており、AML における安全性情報は参考情報として示した。

これらの臨床試験及び使用報告の概要を表 2.7.4.1.1-1 に示す。

表 2.7.4.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験及び使用報告の概要

成人/小児	国内/海外 Phase	試験番号等	対象患者	安全性解析対象例数	資料番号 資料の取扱い
成人	国内 第 I/II 相	NS401-P1-02	18 歳以上の BPDCN 患者	NS-401：11 例	5.3.5.2-2 評価資料
	海外 第 I/II 相	STML-401-0114	18 歳以上の BPDCN 及び AML 患者	NS-401：138 例 BPDCN：89 例 AML：49 例	5.3.5.2-1 評価資料
		STML-401-0214	18 歳以上の完全寛解状態の予後不良の AML 患者	NS-401：16 例	5.3.5.4-1 参考資料
		STML-401-0314	18 歳以上の高リスク MPN 患者	NS-401：82 例 CMML：42 例 MF：39 例 SM：1 例	5.3.5.4-2 参考資料
		STML-401-0414	18 歳以上の MM 患者	NS-401、POM、DEX：9 例	5.3.5.4-3 参考資料
小児	海外 —	小児投与例の公表文献(Single patient IND)	10, 12, 15 歳の BPDCN 患者	NS-401：3 例	5.3.5.4-4 参考資料
		Single patient INDの報告書			5.3.5.4-5 参考資料
		小児投与例の公表文献	2～21 歳の BPDCN 患者	NS-401：8 例	5.3.5.4-6 参考資料

BPDCN：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、AML：急性骨髄性白血病、MPN：骨髄増殖性腫瘍、CMML：慢性骨髄単球性白血病、MF：骨髄線維症、SM：全身性肥満細胞症、MM：多発性骨髄腫、POM：ポマリドミド、DEX：デキサメタゾン、IND：investigational new drug application、－：該当なし

各試験の概要及び安全性評価項目について、以下に示す。

（1） 試験デザイン

1） P1-02 試験

18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 患者を対象に、第 I 相パートでは NS-401 の薬物動態、忍容性、安全性、免疫原性及び有効性を、第 II 相パートでは第 I 相パートで忍容性が確認された用法・用量での NS-401 の有効性、安全性及び免疫原性を評価するために非対照、オープンラベルにて国内第 I/II 相試験を実施した。本試験は長期追跡期完了まで継続する試験であり、本申請では未治療 BPDCN の最終被験者の治験薬投与開始後 6 ヵ月でカットオフしたデータを用いた。

用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。本試験は 2 つのパートで構成され、第 I 相パートでは、3+3 デザインに従って開始用量である 12 μg/kg/日を投与し、用量制限毒性（DLT）発現状況を基に NS-401 の忍容性を確認した。第 II 相パートでは、第 I 相パートで忍容性が確認された 12 μg/kg/日を投与した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（11 例）であった。

2） 0114 試験

18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者を対象に、NS-401 の最大耐用量（MTD）又は最大試験用量（MTeD）を決定し、薬物動態、免疫原性、有効性及び安全性を評価するために非対照、オープンラベルにて海外第 I/II 相試験を実施した。

用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。本試験は 4 つのステージから構成され、ステージ 1 では未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に NS-401［7、9、12、16 μg/kg/日（16 μg/kg/日は AML のみで計画）］を 3+3 デザインに従って 7 μg/kg/日から投与を開始し、NS-401 の MTD 又は複数例で DLT が認められない MTeD を決定した。ステージ 2 以降ではステージ 1 で決定した 12 μg/kg/日を投与した。拡大期であるステージ 2 では、未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に対する有効性及び安全性を確認した。ピボタル期であるステージ 3 では、未治療 BPDCN 患者に対して MTeD において、有効性の主要評価項目である寛解［完全寛解（CR）+微小残存皮膚異常を伴う CR（CRc）］率及び安全性を評価した。継続アクセス期であるステージ 4 ではステージ 2 終了後に登録された再発又は難治性 BPDCN 患者及びステージ 3 終了後に登録された未治療 BPDCN 患者における更なる有効性及び安全性を評価した。なお、ステージ 1 から 3 では NS-401 凍結溶液製剤を、ステージ 4 では凍結乾燥製剤を用いることとした（ただし、ステージ 4 初期に登録された再発又は難治性 BPDCN 患者 2 例では凍結溶液製剤が用いられた）。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例［138 例（未治療 BPDCN 患者 69 例、再発又は難治性 BPDCN 患者 20 例、AML 患者 49 例）］であった。

3） 0214 試験

18 歳以上の完全寛解状態の予後不良の AML 患者を対象に、NS-401 の MTD 又は MTeD を決定し、安全性、有効性、薬物動態及び免疫原性を評価するために、オープンラベルにて海外第 I/II 相試験を実施した。

用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 23 日間休薬する 28 日間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクルまで繰り返した。本試験は 2 つのステージで構成され、ステージ 1 では、3+3 デザインに従って 7 μg/kg/日から投与を開始し、DLT 発現状況を基に NS-401 の忍容性を確認した。ステージ 2 では、ステージ 1 で忍容性が確認された 12 μg/kg/日を投与した。本試験は、被験者集積の遅延のため早期に中止した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（16 例）であった。

4） 0314 試験

18 歳以上の高リスク MPN 患者を対象に、NS-401 の MTD 又は MTeD を決定し、安全性、有効性、薬物動態及び免疫原性を評価するために、オープンラベルにて海外第 I/II 相試験を実施した。

用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 3 日間 15 分かけて静脈内投与した。1～4 サイクル目は 21 日間を、5 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。なお、ステージ 1 及び 2 では 8 サイクル目以降は 42 日間を 1 サイクルとした。本試験は 3 つのステージで構成され、ステージ 1 では、3+3 デザインに従って 7 μg/kg/日から投与を開始し、DLT 発現状況を基に NS-401 の忍容性を確認した。ステージ 2 及びステージ 3A では、ステージ 1 で決定した 12 μg/kg/日を投与した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（82 例）であった。本項では骨髄線維症（MF）39 例及び慢性骨髄単球性白血病（CMML）42 例の結果について示した。

5） 0414 試験

18 歳以上の再発又は難治性 MM 患者を対象に、ポマリドミド（POM）及びデキサメタゾン（DEX）併用時の NS-401 の MTD 又は MTeD を決定し、安全性、有効性、薬物動態及び免疫原性を評価するために、オープンラベルにて海外第 I/II 相試験を実施した。

用量・用法は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 23 日間休薬する 28 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。本試験は 2 つのパートで構成され、第 I 相パートの run-in cycle では、3+3 デザインに従って開始用量である 7 μg/kg/日から NS-401 を単独投与した。DLT 発現が認められなければ、サイクル 1 として run-in cycle の用量の NS-401 に POM 及び DEX を追加することとし、POM は 1～21 日目に 4 mg/日を経口投与、DEX は各併用療法サイクルの 1、8、15、22 日目に 40 mg/日を経口投与した。サイクル 2 以降もサイクル 1 と同様に 3 剤併用で投与した。本試験は被験者集積の遅延及び開発プログラムの優先順位の変更のため早期に中止し、第 II 相パートは実施しなかった。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（9 例）であった。

（2） 安全性評価項目

安全性評価項目として、DLT、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査等）、バイタルサイン、身体検査、心電図、視覚評価（P1-02 試験及び 0114 試験のみ）を設定した。視覚評価は、BPDCN の中枢神経系（CNS）浸潤等による視力障害のリスクがあること、また、類似した作用機序を有するデニロイキン ジフチトクスで視力障害及び色覚異常が認められていることから評価項目とした[1)]。各試験の DLT の定義は表 2.7.4.1.1-2 に示す。

表 2.7.4.1.1-2 各試験の DLT の定義

P1-02 試験	DLT 評価期間（治験薬投与開始後からサイクル 1 / Day 35 又は次サイクル開始時のいずれか早い日まで）中に以下の事象が発現した場合、DLT とする。 ・Grade 4 のトランスアミナーゼ（AST 及び ALT）又はクレアチンホスホキナーゼ上昇 ・NS-401 の最終投与後 21 日を超えて持続する Grade 4[*1] の血液毒性、あるいは G-CSF 等の造血因子製剤の治療を要する血液毒性（原疾患とは無関係で NS-401 と関連がある） ・Grade 3 以上の非血液毒性（原疾患とは無関係で NS-401 と関連がある） ただし、Grade 3 の臨床検査値異常及び毒性（関節痛、筋肉痛、発熱、下痢又は悪心・嘔吐[*2]）が NS-401 の最終投与後 21 日以内に Grade 1 以下、又はベースラインまで回復した場合はこの限りではない ・次サイクル開始予定日より休薬期間が 14 日を超えても投与を再開できない事象（原疾患とは無関係で NS-401 と関連がある）
0114 試験	ステージ 1 のサイクル 1 で以下の事象が発現した場合、DLT とする。 ・Grade 4 のトランスアミナーゼ又はクレアチンホスホキナーゼ上昇 ・NS-401 の最終投与後 21 日を超えて持続する Grade 4 の血液毒性（原疾患とは無関係） ・Grade 3 以上の非血液毒性（原疾患とは無関係） ただし、Grade 3 の臨床検査値異常及び毒性（関節痛、筋肉痛、発熱、下痢又は悪心・嘔吐[*2]）が NS-401 の最終投与 21 日以内に Grade 1 以下、又はベースラインまで回復した場合はこの限りではない。
0214 試験	ステージ 1 のサイクル 1 で以下の事象が発現した場合、DLT とする。 ・Grade 4 のトランスアミナーゼ又はクレアチンホスホキナーゼ上昇（初回確認から 24 時間以内に認められたもの） ・NS-401 の最終投与後 28 日を超えて持続する Grade 4 の血液毒性（再発性白血病又は AML 治療歴とは無関係） ・Grade 3 以上の非血液毒性（再発性白血病とは無関係） ただし、Grade 3 の臨床検査値異常が治験薬最終投与 28 日以内に Grade 1 以下又はベースラインまで回復した場合、又は Grade 3 の毒性（関節痛、筋肉痛、発熱、下痢又は悪心・嘔吐[*2]）が NS-401 の最終投与 21 日以内に Grade 1 以下又はベースラインまで回復した場合はこの限りではない。
0314 試験	ステージ 1 のサイクル 1 で以下の事象が発現した場合、DLT とする。 ・Grade 4 のトランスアミナーゼ又はクレアチンホスホキナーゼ上昇（初回確認から 24 時間以内に認められたもの） ・Grade 3 以上の非血液毒性（MPN とは無関係） ただし、Grade 3 の臨床検査値異常が治験薬最終投与 28 日以内に Grade 1 以下又はベースラインまで回復した場合、又は Grade 3 の毒性（関節痛、筋肉痛、治療に伴う発熱、悪心及び/又は嘔吐[*2]）が NS-401 の最終投与 21 日以内に Grade 1 以下又はベースラインまで回復した場合はこの限りではない。 ・28 日以上 Grade 4 が持続する好中球減少症又は血小板減少症
0414 試験	run-in cycle 又はサイクル 1 で以下の事象が発現した場合、DLT とする。 ・7 日を超えて持続する Grade 4 以上、又は発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症 ・7 日を超えて持続する Grade 4 以上、又は出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症 ・Grade 3 以上の非血液毒性 ただし、Grade 3 の悪心、嘔吐又は下痢が支持療法により 48 時間以内に回復（Grade 1 以下又はベースライン）した場合、好中球減少症を伴わない Grade 3 の関節痛、筋肉痛及び発熱が 48 時間以内に回復（Grade 1 以下又はベースライン）した場合、7 日間未満の Grade 3 の疲労、NS-401 の最終投与 28 日以内に Grade 1 以下又はベースラインまで回復し、無症状で治験責任医師が臨床上重要でないと判断した Grade 3 の臨床検査値異常は除く。 ・Grade 4 のトランスアミナーゼ又はクレアチンホスホキナーゼ上昇（初回確認から 24 時間以内に認められたもの）

グレードは CTCAE ver. 4.03 以上に基づき判定した。
*1：輸血状況等を考慮した上で DLT を検討した。
*2：経管栄養、中心静脈栄養又は入院を必須とする場合は、DLT とすることとした。

有害事象では、治験薬との因果関係や程度（NCI CTCAE の Grade 分類）、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象を収集した。

また、本項では NS-401 の安全性検討のため、P1-02 試験及び 0114 試験で発現した注目すべき有害事象として、毛細血管漏出症候群（CLS）関連の有害事象、薬剤に関連する肝障害の有害事象、過敏症の有害事象、視力関連の有害事象、造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症の有害事象を評価した。本項で用いた注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4.1.1-3 に示す。

表 2.7.4.1.1-3　注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象	定義
CLS 関連の有害事象	PT「毛細血管漏出症候群」、「低アルブミン血症」、「血中アルブミン減少」、「蛋白尿」
薬剤に関連する肝障害の有害事象	SMQ「薬剤に関連する肝障害（広域）」
過敏症の有害事象	SMQ「過敏症（広域）」
視力関連の有害事象	PT「視力低下」、「一過性視力低下」、「視力検査異常」、「失明」、「視力障害」
造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症の有害事象	Electronic Data Capture において、「骨髄移植後に肝中心静脈閉塞症の診断」が「有」と入力

5.3.5.3-2 の解析計画書参照。SMQ（MedDRA 標準検索式）及び PT（基本語）は P1-02 試験では MedDRA ver. 26.1 を、0114 試験では MedDRA ver. 19.0 を使用した。

毛細血管漏出症候群の有害事象については、0114 試験のステージ 1（用量漸増期）中に 7 μg/kg/日で死亡例が認められたことから、治験実施計画書を改訂し、選択基準の変更（左室駆出率正常、血清アルブミン最低値の厳格化等）、血清アルブミン値低下時の対処方法等治験中の休薬基準の見直しを行った。また、後に CLS 管理ガイダンス（表 2.7.4.1.1-4）を作成し、P1-02 試験においても、本内容を休薬・減量基準（5.3.5.2-2 付録 16.1.1 表 9.2-1）に含めた。

表 2.7.4.1.1-4 CLS 管理ガイダンス（0114 試験）

時期	CLSの徴候/症状	推奨処置	NS-401管理
サイクル1のNS-401初回投与前	血清アルブミン3.2 g/dL未満	血清アルブミンが3.2 g/dL以上の場合、NS-401を投与する	
投与中	血清アルブミン3.5 g/dL未満	血清アルブミンが3.5 g/dL以上になり、かつ当該サイクルの投与開始前に測定された値より0.5 g/dL以上減少しなくなるまで、25 gのアルブミンを12時間ごとに（又は臨床的に必要であれば、より頻回に）静脈内投与する	関連するCLSの徴候/症状がなくなるまで休薬する[a]
	血清アルブミンが当該サイクルの投与開始前のアルブミン値から0.5 g/dL以上減少		
	投与前の体重が前日より1.5 kg以上増加	体重増加が改善するまで（すなわち、前日の体重より1.5 kg以上増加しなくなるまで）、25 gのアルブミンを静脈内投与し（12時間ごと又は臨床的に必要であれば、より頻回に）、臨床上必要に応じて、体液状態を管理する（一般に、低血圧の場合は静脈内輸液及び昇圧薬を投与し、正常血圧又は高血圧の場合は利尿薬を投与する）	
	浮腫、体液過剰及び/又は低血圧	血清アルブミン値が3.5 g/dL以上になるまで、25 gのアルブミンを静脈内投与する（12時間ごと、又は臨床的に必要であれば、より頻回に） CLSの徴候/症状が消失するまで、又は臨床上必要に応じて、メチルプレドニゾロン（又は同等の薬剤）を1日1 mg/kg投与する CLSの徴候/症状が消失するまで、又は臨床上必要に応じて、輸液及び/又は利尿剤、その他の血圧管理を含む、体液状態及び低血圧の積極的な管理をする	

a：全てのCLS徴候/症状が消失し、治療が必要な血行動態不安定を伴わない場合、同サイクル内でNS-401の投与を再開できる。一方、CLSの徴候/症状が消失しない場合、又は治療が必要な血行動態不安定が認められた場合、当該サイクルではNS-401の投与を再開しない。全てのCLS徴候/症状が回復し、血行動態が安定した場合、次サイクルからNS-401の投与を再開できる。

有害事象の集積期間は、NS-401（0414 試験では、NS-401 又は NS-401/POM/DEX）の最終投与から 30 日後まで［P1-02 試験では、最終投与 30 日後又は治療期中止時のいずれか遅い時点まで（継続中の被験者はデータカットオフ時点まで）］とした。

有害事象名は医薬品規制用語集（MedDRA）を用いて基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）に従って分類した。MedDRA のバージョンは、P1-02 試験では 26.1、0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験では 19.0 を用いた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

各臨床試験の安全性解析対象集団における曝露状況を表 2.7.4.1.2-1 に示す。

（1） BPDCN を対象とした臨床試験の曝露状況

P1-02 試験における未治療 BPDCN 及び再発又は難治性 BPDCN に対する曝露期間の中央値（範囲）は 131.0（9～324）日及び 66.5（3～120）日、サイクル数の中央値は 7 サイクル及び 4 サイクル、累積投与量の中央値は 21957.60 μg 及び 8378.95 μg であった。

0114 試験における未治療 BPDCN 及び再発又は難治性 BPDCN に対する曝露期間の中央値（範囲）は 68.0（1～1622）日及び 40.0（3～138）日、サイクル数の中央値は 4 サイクル及び 2 サイクル、累積投与量の中央値は 18750.00 μg 及び 9000.00 μg であった。

両試験ともに未治療 BPDCN 患者では、再発又は難治性 BPDCN 患者と比較して NS-401 の曝露期間が長かった。

（2） その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の曝露状況

0114 試験における AML に対する曝露期間の中央値（範囲）は 6（2～410）日、サイクル数の中央値は 1 サイクル、累積投与量の中央値は 5270.00 μg であった。

0214 試験における完全寛解状態の予後不良の AML に対する曝露期間の中央値（範囲）は 51.0（2～236）日、サイクル数の中央値は 2.5 サイクル、累積投与量の中央値は 112.5 μg であった。

0314 試験における MF 及び CMML に対する曝露期間の中央値（範囲）は 94.0（1～1115）日及び 74.0（2～464）日、サイクル数の中央値は 5 サイクル及び 4 サイクル、累積投与量の中央値は 11575.2 μg 及び 10269.0 μg であった。

0414 試験における再発又は難治性 MM に対する曝露期間の中央値（範囲）は 138.0（1～236）日、サイクル数の中央値は 5 サイクル、累積投与量の中央値は 17990.7 μg であった。

表 2.7.4.1.2-1　各臨床試験における NS-401 の曝露状況

	P1-02 試験		0114 試験			0214 試験	0314 試験		0414 試験
	未治療 BPDCN	再発又は難治性 BPDCN	未治療 BPDCN	再発又は難治性 BPDCN	AML	AML	MF	CMML	MM
	N=7	N=4	N=69	N=20	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
投与量 n									
7 μg/kg/日	-	-	3	0	3	3	2	1	7
9 μg/kg/日	0	0	0	0	3	3	1	2	2
12 μg/kg/日	7	4	66	20	36	10	36	39	0
16 μg/kg/日	-	-	-	-	7	-	-	-	-
曝露期間（日）[a]									
平均値（標準偏差）	170.4 (119.61)	64.0 (50.43)	98.8 (200.21)	49.0 (42.03)	36.1 (68.32)	71.4 (67.82)	185.5 (237.08)	108.1 (109.72)	124.8 (99.07)
中央値	131.0	66.5	68.0	40.0	6.0	51.0	94.0	74.0	138.0
最小値，最大値	9, 324	3, 120	1, 1622	3, 138	2, 410	2, 236	1, 1115	2, 464	1, 236
サイクル数									
平均値（標準偏差）	8.0 (4.93)	3.5 (1.91)	5.1 (9.25)	2.9 (1.89)	2.3 (2.94)	3.1 (2.13)	7.4 (6.94)	4.9 (3.41)	4.9 (3.14)
中央値	7.0	4.0	4.0	2.0	1.0	2.5	5.0	4.0	5.0
最小値，最大値	1, 14	1, 5	1, 76	1, 7	1, 18	1, 8	1, 30	1, 15	1, 8
相対用量強度（%）[b]									
平均値（標準偏差）	95.59 (3.313)	84.80 (10.709)	90.18(15.364)	88.12 (14.142)	82.75 (21.348)	97.6 (5.84)	95.2 (15.09)	96.9 (8.85)	100.0 (0.00)
中央値	96.10	82.10	95.00	92.13	96.77	100.0	100.0	100.0	100.0
最小値，最大値	90.0, 100.0	75.0, 100.0	20.0, 104.3	55.0, 100.3	36.8, 102.1	80, 100	33, 100	67, 100	100, 100
累積投与量（μg）									
平均値（標準偏差）	28774.11 (19049.972)	7239.58 (2978.272)	25768.99 (52067.330)	11943.75 (8414.229)	8614.89 (9217.269)	149.9 (124.86)	20186.0 (20840.03)	12994.8 (9413.17)	13619.7 (8894.29)
中央値	21957.60	8378.95	18750.00	9000.00	5270.00	112.5	11575.2	10269.0	17990.7
最小値，最大値	3950.0, 58269.6	2836.8, 9363.6	1202.0, 435812.0	2462.4, 31045.0	1507.2, 43550.0	21, 480	575, 87588	1615, 39096	498, 22050

-：該当なし

a：曝露期間=（最終投与日-投与開始日）+1

b：相対用量強度=（サイクル中に投与された実際の累積用量/サイクルでの計画累積用量）×100

［5.3.5.2-1 Table 10-1, 12-1、5.3.5.2-2 表 12.1-1、5.3.5.4-1 Table 6、5.3.5.4-2 Table 25, 26、5.3.5.4-3 Table 7 を改変］

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及び疾患の特性

（1） BPDCN を対象とした臨床試験の人口統計学的特性及び疾患の特性

BPDCN を対象とした臨床試験の人口統計学的特性及び疾患の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。

未治療 BPDCN 患者及び再発又は難治性 BPDCN 患者における両試験の患者背景は概ね類似していた。

未治療 BPDCN 患者及び再発又は難治性 BPDCN 患者の年齢中央値は P1-02 試験で 76.0 歳及び 57.0 歳、0114 試験で 68.5 歳及び 72.0 歳であった。両試験ともに疾患分類によらず男性、ECOG PS 0～1、複数の病変を有する被験者が多かった。

表 2.7.4.1.3-1 BPDCN を対象とした臨床試験の人口統計学的特性及び疾患の特性

	P1-02 試験		0114 試験	
	未治療 N=7	再発/難治 N=4	未治療 N=68	再発/難治 N=19
性別 n (%)				
男性	6 (85.7)	3 (75.0)	55 (80.9)	16 (84.2)
女性	1 (14.3)	1 (25.0)	13 (19.1)	3 (15.8)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	72.7 (9.98)	58.0 (19.97)	63.6 (15.24)	69.4 (10.86)
中央値	76.0	57.0	68.5	72.0
最小値，最大値	58, 86	39, 79	22, 84	44, 87
人種 n (%)				
白人	0	0	60 (88.2)	17 (89.5)
その他	0	0	3 (4.4)	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	2 (2.9)	0
インディアン又はアラスカ先住民	0	0	1 (1.5)	0
アジア人	7 (100.0)	4 (100.0)	2 (2.9)	2 (10.5)
ECOG n (%)				
0	5 (71.4)	3 (75.0)	33 (48.5)	7 (36.8)
1	2 (28.6)	1 (25.0)	32 (47.1)	12 (63.2)
2	0	0	2 (2.9)	0
不明	0	0	1 (1.5)	0
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	67.3 (8.97)	55.1 (15.40)	90.38 (18.189)	76.81 (10.200)
中央値	69.3	49.1	86.6	74.6
最小値，最大値	54.4, 80.5	44.5, 77.6	58.4, 135.9	61.5, 96.0
BPDCN 診断からの経過時間（月）				
平均値（標準偏差）	1.71 (1.161)	21.50 (11.826)	1.45 (1.522)	21.71 (22.522)
中央値	1.20	25.10	1.20	11.96
最小値，最大値	0.7, 3.7	4.8, 31	0.0, 10.4	2.6, 84.4

表 2.7.4.1.3-1 BPDCN を対象とした臨床試験の人口統計学的特性及び疾患の特性（続き）

	P1-02 試験		0114 試験	
	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
	N=7	N=4	N=68	N=19
ベースライン時の病変部位 n (%)				
皮膚	6 (85.7)	4 (100.0)	60 (92.3)	15 (78.9)
リンパ節	3 (42.9)	1 (25.0)	33 (50.8)	9 (47.4)
骨髄	6 (85.7)	4 (100.0)	32 (49.2)	12 (63.2)
末梢血	2 (28.6)	2 (50.0)	17 (26.2)	1 (5.3)
頭部/頸部	1 (14.3)	1 (25.0)	-	-
骨盤	0	1 (25.0)	-	-
軟部組織	1 (14.3)	0	-	-
脊椎	0	1 (25.0)	-	-
脾臓	1 (14.3)	1 (25.0)	-	-
内臓	-	-	9 (13.8)	4 (21.1)
≥2 病変部位	6 (85.7)	4 (100.0)	45 (69.2)	14 (73.7)

P1-02 試験：最大の解析対象集団、0114 試験：Modified intent-to-treat（mITT）集団

［5.3.5.2-1 Table 11-2, 11-3, 11-4, 14.1.2A、5.3.5.2-2 表 10.4-1、5.3.5.3-2 Table_1.3 を改変］

（2） その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の人口統計学的特性及び疾患の特性

その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の人口統計学的特性及び疾患の特性を表 2.7.4.1.3-2 に示す。

各試験の年齢中央値は 62.0～70.0 歳であり、男性及び ECOG PS 0～1 の被験者が多かった。

表 2.7.4.1.3-2 その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の人口統計学的特性及び疾患の特性

	0114 試験	0214 試験	0314 試験		0414 試験
	AML	AML	MF	CMML	MM
	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
性別 n (%)					
男性	29 (59.2)	12 (75.0)	21 (53.8)	31 (73.8)	5 (55.6)
女性	20 (40.8)	4 (25.0)	18 (46.2)	11 (26.2)	4 (44.4)
年齢（歳）					
平均値（標準偏差）	60.4 (14.73)	63.8 (10.67)	70.5 (7.96)	68.3 (9.55)	63.4 (5.25)
中央値	62.0	63.5	70.0	69.5	65.0
最小値，最大値	21, 87	45, 82	54, 87	42, 87	57, 70
人種 n (%)					
白人	43 (87.8)	14 (87.5)	28 (71.8)	33 (78.6)	9 (100.0)
その他	2 (4.1)	1 (6.3)	2 (5.1)	2 (4.8)	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (6.1)	1 (6.3)	3 (7.7)	2 (4.8)	0
インディアン又はアラスカ先住民	0	0	0	0	0
アジア人	1 (2.0)	0	5 (12.8)	5 (11.9)	0
不明	0	0	1 (2.6)	0	0
ECOG n (%)					
0	11 (22.4)	8 (50.0)	4 (10.3)	5 (11.9)	5 (55.6)
1	34 (69.4)	7 (43.8)	24 (61.5)	32 (76.2)	4 (44.4)
2	3 (6.1)	1 (6.3)	11 (28.2)	5 (11.9)	0
不明	1 (2.0)	0	0	0	0

表 2.7.4.1.3-2 その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の人口統計学的特性及び疾患の特性（続き）

	0114 試験 AML N=49	0214 試験 AML N=16	0314 試験 MF N=39	0314 試験 CMML N=42	0414 試験 MM N=9
体重（kg）					
平均値（標準偏差）	80.67 (18.345)	81.8 (13.07)	72.7 (19.02)	79.1 (22.48)	87.2 (17.29)
中央値	77.70	82.8	68.3	74.6	81.1
最小値，最大値	56.9, 162.4	57, 108	43, 146	37, 134	69, 123
診断からの経過時間（月）					
平均値（標準偏差）	15.42 (13.628)	10.2 (6.54)	62.8 (44.53)	23.7 (27.75)	64.4 (27.60)
中央値	12.39	8.6	46.1	12.4	60.0
最小値，最大値	-0.1, 68.4	3, 21	0, 168	0, 105	24, 111

0114 試験：Modified intent-to-treat（mITT）集団、0214、0314、0414 試験：安全性解析対象集団

［5.3.5.2-1 Table 14.1.2B, 14.1.5.1.3、5.3.5.4-1 Table 14.1.2, 14.1.4、5.3.5.4-2 Table 10, 12, 13, 15、5.3.5.4-3 Table 14.1.2, 14.1.3 を改変］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（1） BPDCN を対象とした臨床試験の有害事象の解析

BPDCN を対象とした臨床試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-1 に示す。

有害事象発現率は、両試験ともに 100.0%であり、副作用発現率は、P1-02 試験で 100.0%（11/11 例）、0114 試験で 89.9%（80/89 例）であった。Grade 3 以上の有害事象発現率は、P1-02 試験で 100.0%（11/11 例）、0114 試験で 84.3%（75/89 例）であった。死亡に至った有害事象は、P1-02 試験では認められず、0114 試験では 10.1%（9/89 例）であった。重篤な有害事象は、P1-02 試験で 63.6%（7/11 例）、0114 試験で 52.8%（47/89 例）であった。投与中止に至った有害事象は、P1-02 試験では認められず、0114 試験で 6.7%（6/89 例）であり、休薬に至った有害事象は、P1-02 試験で 90.9%（10/11 例）、0114 試験で 68.5%（61/89 例）であった。

表 2.7.4.2.1-1 BPDCN を対象とした臨床試験の有害事象の要約

	P1-02 試験 N=11	0114 試験 N=89
	n (%)	n (%)
有害事象	11 (100.0)	89 (100.0)
副作用	11 (100.0)	80 (89.9)
Grade 3 以上の有害事象	11 (100.0)	75 (84.3)
死亡に至った有害事象	0	9 (10.1)
重篤な有害事象	7 (63.6)	47 (52.8)
投与中止に至った有害事象	0	6 (6.7)
休薬に至った有害事象	10 (90.9)	61 (68.5)
減量に至った有害事象	0	2 (2.2)

［5.3.5.2-1 Table 12-4、5.3.5.2-2 表 12.2.1-1 を改変］

（2） その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の有害事象の解析

その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-2 に示す。

有害事象発現率は、0314 試験（MF）の 97.4%（38/39 例）を除き、全て 100.0%であった。副作用発現率は、0114 試験（AML）で 89.8%（44/49 例）、0214 試験（AML）で 87.5%（14/16 例）、0314 試験（MF）で 82.1%（32/39 例）、0314 試験（CMML）で 90.5%（38/42 例）、0414 試験（MM）で 100.0%（9/9 例）であった。Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は、いずれの試験においても発現率に大きな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-2 その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の有害事象の要約

	0114 試験 AML N=49	0214 試験 AML N=16	0314 試験 MF N=39	0314 試験 CMML N=42	0414 試験 MM N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	49 (100)	16 (100.0)	38 (97.4)	42 (100.0)	9 (100.0)
副作用	44 (89.8)	14 (87.5)	32 (82.1)	38 (90.5)	9 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	43 (87.8)	11 (68.8)	28 (71.8)	36 (85.7)	9 (100.0)
死亡に至った有害事象	8 (16.3)	0	7 (17.9)	5 (11.9)	0
重篤な有害事象	33 (67.3)	8 (50.0)	22 (56.4)	24 (57.1)	6 (66.7)
投与中止に至った有害事象	8 (16.3)	2 (12.5)	9 (23.1)	9 (21.4)	2 (22.2)
休薬に至った有害事象	27 (55.1)	7 (43.8)	16 (41.0)	17 (40.5)	6 (66.7)
減量に至った有害事象	1 (2.0)	1 (6.3)	0	1 (2.4)	3 (33.3)

［5.3.5.2-1 Table 12-4、5.3.5.4-1 Table 7、5.3.5.4-2 Table 27, 28、5.3.5.4-3 Table 8, 14.3.1.3A を改変］

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1） 因果関係別有害事象

1） BPDCN を対象とした臨床試験の因果関係別有害事象

BPDCN を対象とした臨床試験における有害事象及び副作用発現率（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：10%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.2.1.1-1 に示す。

有害事象及び副作用発現率は P1-02 試験でいずれも 100.0%（11/11 例）、0114 試験で 100.0%（89/89 例）及び 89.9%（80/89 例）であった。

発現した有害事象は試験間で類似しており、高頻度（いずれかの試験で 50%以上）に発現した有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（P1-02 試験 81.8%、0114 試験 64.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（72.7%、59.6%）、低アルブミン血症（54.5%、50.6%）、低カリウム血症（54.5%、20.2%）及び毛細血管漏出症候群（54.5%、21.3%）であった。

高頻度（いずれかの試験で 30%以上）に発現した副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（P1-02 試験 81.8%、0114 試験 50.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（72.7%、50.6%）、低アルブミン血症（54.5%、47.2%）、低カリウム血症（54.5%、5.6%）、毛細血管漏出症候群（54.5%、21.3%）、貧血（45.5%、14.6%）、好中球数減少（45.5%、0%）、悪心（36.4%、21.3%）、高尿酸血症（36.4%、4.5%）、血小板数減少（36.4%、0%）及び血小板減少症（18.2%、34.8%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象及び副作用発現率
（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：10%以上に発現した有害事象）

SOC	P1-02試験 N=11		0114試験 N=89	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象発現例数 n (%)	11 (100.0)	11 (100.0)	89 (100.0)	80 (89.9)
血液およびリンパ系障害	8 (72.7)	7 (63.6)	60 (67.4)	37 (41.6)
貧血	5 (45.5)	5 (45.5)	21 (23.6)	13 (14.6)
播種性血管内凝固	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (9.1)	1 (9.1)	10 (11.2)	2 (2.2)
白血球増加症	0	0	9 (10.1)	1 (1.1)
白血球減少症	0	0	11 (12.4)	9 (10.1)
リンパ球減少症	1 (9.1)	1 (9.1)	7 (7.9)	5 (5.6)
好中球減少症	2 (18.2)	1 (9.1)	15 (16.9)	10 (11.2)
血小板減少症	2 (18.2)	2 (18.2)	38 (42.7)	31 (34.8)
心臓障害	2 (18.2)	2 (18.2)	33 (37.1)	12 (13.5)
心房細動	2 (18.2)	2 (18.2)	8 (9.0)	1 (1.1)
頻脈	0	0	15 (16.9)	7 (7.9)
眼障害	1 (9.1)	0	21 (23.6)	5 (5.6)
失明	1 (9.1)	0	0	0
胃腸障害	7 (63.6)	4 (36.4)	68 (76.4)	25 (28.1)
腹痛	1 (9.1)	0	7 (7.9)	0
便秘	2 (18.2)	0	22 (24.7)	2 (2.2)
下痢	0	0	15 (16.9)	3 (3.4)
口内乾燥	0	0	9 (10.1)	1 (1.1)
胃ポリープ	1 (9.1)	0	0	0
血便排泄	1 (9.1)	0	0	0
悪心	5 (45.5)	4 (36.4)	37 (41.6)	19 (21.3)
直腸炎	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
嘔吐	2 (18.2)	2 (18.2)	14 (15.7)	8 (9.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (72.7)	6 (54.5)	78 (87.6)	48 (53.9)
悪寒	1 (9.1)	1 (9.1)	24 (27.0)	18 (20.2)
疲労	0	0	39 (43.8)	17 (19.1)
注入部位溢出	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
倦怠感	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
末梢性浮腫	0	0	37 (41.6)	16 (18.0)
発熱	5 (45.5)	3 (27.3)	39 (43.8)	25 (28.1)
血管穿刺部位紅斑	1 (9.1)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (9.1)	1 (9.1)	8 (9.0)	3 (3.4)
肝機能異常	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (18.2)	1 (9.1)	34 (38.2)	4 (4.5)
医療機器関連感染	1 (9.1)	0	0	0
外耳炎	1 (9.1)	0	0	0
尿路感染	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (5.6)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1)	1 (9.1)	17 (19.1)	3 (3.4)
注入に伴う反応	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (3.4)	3 (3.4)
臨床検査	11 (100.0)	11 (100.0)	77 (86.5)	63 (70.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (81.8)	9 (81.8)	57 (64.0)	45 (50.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (72.7)	8 (72.7)	53 (59.6)	45 (50.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)	1 (9.1)	8 (9.0)	5 (5.6)
血中クレアチニン増加	2 (18.2)	2 (18.2)	11 (12.4)	7 (7.9)
血中フィブリノゲン減少	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (27.3)	3 (27.3)	6 (6.7)	1 (1.1)
フィブリンDダイマー増加	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
フィブリン分解産物増加	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
フィブリノゲン分解産物増加	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象及び副作用発現率
（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：10%以上に発現した有害事象）（続き）

SOC	P1-02試験 N=11		0114試験 N=89	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用
肝酵素上昇	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
好中球数減少	5 (45.5)	5 (45.5)	0	0
血小板数減少	5 (45.5)	4 (36.4)	0	0
体重増加	0	0	31 (34.8)	23 (25.8)
代謝および栄養障害	9 (81.8)	9 (81.8)	74 (83.1)	53 (59.6)
食欲減退	1 (9.1)	1 (9.1)	17 (19.1)	9 (10.1)
高血糖	1 (9.1)	1 (9.1)	27 (30.3)	4 (4.5)
高カリウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	9 (10.1)	2 (2.2)
高ナトリウム血症	1 (9.1)	0	2 (2.2)	0
高リン血症[a]	1 (9.1)	1 (9.1)	11 (12.4)	2 (2.2)
高尿酸血症	4 (36.4)	4 (36.4)	10 (11.2)	4 (4.5)
低アルブミン血症	6 (54.5)	6 (54.5)	45 (50.6)	42 (47.2)
低カルシウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	18 (20.2)	4 (4.5)
低カリウム血症	6 (54.5)	6 (54.5)	18 (20.2)	5 (5.6)
低マグネシウム血症	0	0	11 (12.4)	5 (5.6)
低ナトリウム血症	2 (18.2)	2 (18.2)	17 (19.1)	6 (6.7)
低リン血症[b]	1 (9.1)	1 (9.1)	8 (9.0)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (18.2)	2 (18.2)	10 (11.2)	7 (7.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	0	45 (50.6)	16 (18.0)
背部痛	1 (9.1)	0	17 (19.1)	9 (10.1)
頚部痛	1 (9.1)	0	7 (7.9)	0
四肢痛	0	0	9 (10.1)	1 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (9.1)	0	6 (6.7)	0
前立腺癌	1 (9.1)	0	0	0
神経系障害	2 (18.2)	1 (9.1)	50 (56.2)	13 (14.6)
浮動性めまい	0	0	17 (19.1)	6 (6.7)
頭痛	1 (9.1)	1 (9.1)	22 (24.7)	3 (3.4)
ヘルペス後神経痛	1 (9.1)	0	0	0
精神障害	0	0	35 (39.3)	4 (4.5)
不安	0	0	15 (16.9)	1 (1.1)
不眠症	0	0	12 (13.5)	0
腎および尿路障害	1 (9.1)	1 (9.1)	23 (25.8)	7 (7.9)
急性腎障害	1 (9.1)	1 (9.1)	9 (10.1)	4 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (36.4)	3 (27.3)	47 (52.8)	10 (11.2)
咳嗽	1 (9.1)	0	5 (5.6)	1 (1.1)
呼吸困難	0	0	14 (15.7)	4 (4.5)
鼻出血	0	0	6 (6.7)	1 (1.1)
しゃっくり	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	0
低酸素症	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (4.5)	0
肺水腫	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	2 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (36.4)	0	44 (49.4)	15 (16.9)
薬疹	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0
皮膚乾燥	1 (9.1)	0	5 (5.6)	1 (1.1)
そう痒症	0	0	11 (12.4)	4 (4.5)
発疹	2 (18.2)	0	9 (10.1)	4 (4.5)
血管障害	7 (63.6)	7 (63.6)	46 (51.7)	31 (34.8)
毛細血管漏出症候群	6 (54.5)	6 (54.5)	19 (21.3)	19 (21.3)
潮紅	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (3.4)	3 (3.4)
高血圧	0	0	14 (15.7)	0
低血圧	0	0	21 (23.6)	15 (16.9)
出血性ショック	1 (9.1)	0	0	0

P1-02 試験：MedDRA ver. 26.1、0114 試験：MedDRA ver. 19.0
a：0114 試験で使用した MedDRA ver.19.0 では高リン酸塩血症（PT）
b：0114 試験で使用した MedDRA ver.19.0 では低リン酸血症（PT）

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2B, 14.3.1.4B、5.3.5.2-2 表 12.2.2.1-1, 12.2.2.1-2 を改変］

2） その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の因果関係別有害事象

その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の有害事象及び副作用発現率（いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した事象）を表 2.7.4.2.1.1-2 及び表 2.7.4.2.1.1-3 に示す。

有害事象発現率は、0314 試験（MF）の 97.4%（38/39 例）を除き、全て 100.0%であった。副作用発現率は、0114 試験（AML）で 89.8%（44/49 例）、0214 試験（AML）で 87.5%（14/16 例）、0314 試験（MF）で 82.1%（32/39 例）、0314 試験（CMML）で 90.5%（38/42 例）及び 0414 試験（MM）で 100.0%（9/9 例）であった。

発現した有害事象は試験間で類似しており、高頻度（いずれかの試験又は疾患で 50%以上）に発現した有害事象は、疲労、低アルブミン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、悪心、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血小板減少症、悪寒、低リン酸血症、頭痛及び不眠症であった。

高頻度（いずれかの試験又は疾患で 30%以上）に発現した副作用は、悪心、疲労、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、低アルブミン血症、悪寒、血小板減少症、好中球減少症、末梢性浮腫、浮動性めまい、頭痛及び潮紅であった。

表 2.7.4.2.1.1-2 有害事象発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した有害事象）

MedDRA ver. 19.0	0114試験	0214試験	0314試験		0414試験
SOC	AML	AML	MF	CMML	MM
PT	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
有害事象発現例数 n (%)	49 (100.0)	16 (100.0)	38 (97.4)	42 (100.0)	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害	35 (71.4)	13 (81.3)	21 (53.8)	30 (71.4)	8 (88.9)
貧血	13 (26.5)	3 (18.8)	11 (28.2)	17 (40.5)	2 (22.2)
発熱性好中球減少症	17 (34.7)	1 (6.3)	2 (5.1)	0	0
白血球増加症	5 (10.2)	0	2 (5.1)	12 (28.6)	1 (11.1)
白血球減少症	5 (10.2)	0	1 (2.6)	3 (7.1)	1 (11.1)
リンパ球減少症	4 (8.2)	1 (6.3)	0	2 (4.8)	2 (22.2)
好中球減少症	7 (14.3)	3 (18.8)	1 (2.6)	4 (9.5)	3 (33.3)
汎血球減少症	0	0	1 (2.6)	0	1 (11.1)
血小板減少症	11 (22.4)	9 (56.3)	10 (25.6)	10 (23.8)	4 (44.4)
心臓障害	21 (42.9)	3 (18.8)	11 (28.2)	16 (38.1)	3 (33.3)
不整脈	0	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
徐脈	1 (2.0)	0	0	0	2 (22.2)
洞性頻脈	5 (10.2)	0	3 (7.7)	8 (19.0)	0
頻脈	10 (20.4)	3 (18.8)	3 (7.7)	5 (11.9)	2 (22.2)
眼障害	7 (14.3)	5 (31.3)	6 (15.4)	7 (16.7)	1 (11.1)
遠視	0	0	0	0	1 (11.1)
霧視	1 (2.0)	3 (18.8)	2 (5.1)	4 (9.5)	1 (11.1)
視力障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)	1 (11.1)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (11.1)
胃腸障害	43 (87.8)	13 (81.3)	31 (79.5)	34 (81.0)	8 (88.9)
腹部膨満	3 (6.1)	0	1 (2.6)	6 (14.3)	2 (22.2)

表 2.7.4.2.1.1-2 有害事象発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した有害事象）（続き）

MedDRA ver. 19.0	0114試験	0214試験	0314試験		0414試験
SOC	AML	AML	MF	CMML	MM
PT	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
腹痛	5 (10.2)	3 (18.8)	10 (25.6)	6 (14.3)	1 (11.1)
上腹部痛	5 (10.2)	0	2 (5.1)	2 (4.8)	0
便秘	10 (20.4)	2 (12.5)	10 (25.6)	15 (35.7)	4 (44.4)
下痢	13 (26.5)	3 (18.8)	10 (25.6)	15 (35.7)	1 (11.1)
消化不良	0	1 (6.3)	1 (2.6)	5 (11.9)	0
悪心	26 (53.1)	7 (43.8)	16 (41.0)	17 (40.5)	6 (66.7)
膵炎	0	1 (6.3)	0	1 (2.4)	1 (11.1)
嘔吐	14 (28.6)	3 (18.8)	11 (28.2)	12 (28.6)	3 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (85.7)	12 (75.0)	30 (76.9)	35 (83.3)	9 (100.0)
無力症	4 (8.2)	0	6 (15.4)	5 (11.9)	1 (11.1)
胸部不快感	2 (4.1)	0	3 (7.7)	4 (9.5)	1 (11.1)
胸痛	1 (2.0)	1 (6.3)	5 (12.8)	4 (9.5)	0
悪寒	12 (24.5)	5 (31.3)	10 (25.6)	11 (26.2)	5 (55.6)
早期満腹	0	0	4 (10.3)	2 (4.8)	0
顔面浮腫	1 (2.0)	0	0	0	1 (11.1)
疲労	27 (55.1)	7 (43.8)	10 (25.6)	19 (45.2)	7 (77.8)
倦怠感	7 (14.3)	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
浮腫	0	0	3 (7.7)	2 (4.8)	1 (11.1)
末梢性浮腫	19 (38.8)	4 (25.0)	14 (35.9)	14 (33.3)	4 (44.4)
疼痛	4 (8.2)	1 (6.3)	3 (7.7)	8 (19.0)	2 (22.2)
末梢腫脹	2 (4.1)	0	3 (7.7)	1 (2.4)	2 (22.2)
発熱	22 (44.9)	6 (37.5)	13 (33.3)	12 (28.6)	6 (66.7)
肝胆道系障害	7 (14.3)	0	1 (2.6)	5 (11.9)	0
高ビリルビン血症	5 (10.2)	0	1 (2.6)	1 (2.4)	0
免疫系障害	1 (2.0)	2 (12.5)	5 (12.8)	1 (2.4)	1 (11.1)
サイトカイン放出症候群	0	0	4 (10.3)	0	1 (11.1)
過敏症	0	1 (6.3)	0	1 (2.4)	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	21 (42.9)	3 (18.8)	19 (48.7)	21 (50.0)	6 (66.7)
菌血症	1 (2.0)	0	1 (2.6)	0	1 (11.1)
蜂巣炎	2 (4.1)	0	2 (5.1)	1 (2.4)	1 (11.1)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	1 (11.1)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (11.1)
肺炎	6 (12.2)	0	4 (10.3)	4 (9.5)	2 (22.2)
鼻炎	0	0	0	0	1 (11.1)
上気道感染	4 (8.2)	1 (6.3)	5 (12.8)	5 (11.9)	3 (33.3)
尿路感染	2 (4.1)	0	5 (12.8)	2 (4.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (22.4)	2 (12.5)	13 (33.3)	8 (19.0)	2 (22.2)
挫傷	5 (10.2)	1 (6.3)	4 (10.3)	6 (14.3)	1 (11.1)
転倒	0	0	5 (12.8)	2 (4.8)	0
サンバーン	0	0	0	0	1 (11.1)
臨床検査	38 (77.6)	12 (75.0)	20 (51.3)	30 (71.4)	6 (66.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (63.3)	7 (43.8)	8 (20.5)	12 (28.6)	2 (22.2)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34 (69.4)	6 (37.5)	6 (15.4)	9 (21.4)	3 (33.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (18.4)	1 (6.3)	1 (2.6)	4 (9.5)	0
血中クレアチニン増加	6 (12.2)	2 (12.5)	4 (10.3)	9 (21.4)	1 (11.1)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (11.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (16.3)	2 (12.5)	1 (2.6)	1 (2.4)	2 (22.2)
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (11.1)
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	1 (11.1)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (11.1)

表 2.7.4.2.1.1-2 有害事象発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した有害事象）（続き）

MedDRA ver. 19.0	0114試験	0214試験	0314試験		0414試験
SOC	AML	AML	MF	CMML	MM
PT	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
好中球数減少	0	0	0	2 (4.8)	1 (11.1)
血小板数減少	0	0	3 (7.7)	9 (21.4)	1 (11.1)
赤血球数減少	0	0	0	0	1 (11.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.0)	1 (6.3)	2 (5.1)	0	1 (11.1)
尿量減少	0	0	0	0	1 (11.1)
体重減少	0	0	5 (12.8)	3 (7.1)	0
体重増加	11 (22.4)	4 (25.0)	8 (20.5)	12 (28.6)	1 (11.1)
代謝および栄養障害	44 (89.8)	11 (68.8)	30 (76.9)	38 (90.5)	9 (100.0)
食欲減退	15 (30.6)	2 (12.5)	11 (28.2)	15 (35.7)	3 (33.3)
脱水	1 (2.0)	0	3 (7.7)	2 (4.8)	1 (11.1)
高血糖	17 (34.7)	3 (18.8)	6 (15.4)	8 (19.0)	3 (33.3)
高カリウム血症	4 (8.2)	1 (6.3)	3 (7.7)	5 (11.9)	0
高リン酸塩血症	2 (4.1)	0	4 (10.3)	2 (4.8)	1 (11.1)
高尿酸血症	4 (8.2)	0	5 (12.8)	3 (7.1)	1 (11.1)
低アルブミン血症	30 (61.2)	8 (50.0)	17 (43.6)	18 (42.9)	7 (77.8)
低カルシウム血症	8 (16.3)	1 (6.3)	3 (7.7)	7 (16.7)	1 (11.1)
低カリウム血症	11 (22.4)	1 (6.3)	8 (20.5)	18 (42.9)	2 (22.2)
低マグネシウム血症	3 (6.1)	1 (6.3)	6 (15.4)	4 (9.5)	2 (22.2)
低ナトリウム血症	7 (14.3)	1 (6.3)	3 (7.7)	4 (9.5)	2 (22.2)
低リン酸血症	6 (12.2)	0	2 (5.1)	6 (14.3)	5 (55.6)
代謝性アシドーシス	1 (2.0)	0	1 (2.6)	1 (2.4)	1 (11.1)
腫瘍崩壊症候群	2 (4.1)	0	1 (2.6)	5 (11.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	22 (44.9)	10 (62.5)	18 (46.2)	29 (69.0)	7 (77.8)
関節痛	6 (12.2)	1 (6.3)	8 (20.5)	9 (21.4)	1 (11.1)
関節炎	0	0	1 (2.6)	0	1 (11.1)
背部痛	10 (20.4)	2 (12.5)	5 (12.8)	16 (38.1)	3 (33.3)
骨痛	4 (8.2)	0	3 (7.7)	6 (14.3)	0
筋痙縮	1 (2.0)	3 (18.8)	1 (2.6)	1 (2.4)	2 (22.2)
筋力低下	1 (2.0)	1 (6.3)	2 (5.1)	5 (11.9)	2 (22.2)
筋骨格痛	1 (2.0)	1 (6.3)	2 (5.1)	3 (7.1)	1 (11.1)
筋肉痛	8 (16.3)	2 (12.5)	3 (7.7)	5 (11.9)	2 (22.2)
頚部痛	1 (2.0)	0	4 (10.3)	8 (19.0)	1 (11.1)
四肢痛	8 (16.3)	1 (6.3)	5 (12.8)	5 (11.9)	1 (11.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (4.1)	1 (6.3)	2 (5.1)	1 (2.4)	1 (11.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	28 (57.1)	9 (56.3)	22 (56.4)	26 (61.9)	8 (88.9)
浮動性めまい	12 (24.5)	4 (25.0)	11 (28.2)	11 (26.2)	4 (44.4)
頭痛	16 (32.7)	4 (25.0)	10 (25.6)	13 (31.0)	5 (55.6)
末梢性ニューロパチー	2 (4.1)	0	0	0	2 (22.2)
錯感覚	2 (4.1)	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
下肢静止不能症候群	0	0	0	2 (4.8)	2 (22.2)
振戦	1 (2.0)	1 (6.3)	0	3 (7.1)	2 (22.2)
精神障害	18 (36.7)	3 (18.8)	14 (35.9)	18 (42.9)	5 (55.6)
不安	4 (8.2)	0	5 (12.8)	4 (9.5)	2 (22.2)
錯乱状態	4 (8.2)	1 (6.3)	7 (17.9)	4 (9.5)	1 (11.1)
感情的苦悩	0	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
不眠症	8 (16.3)	2 (12.5)	7 (17.9)	9 (21.4)	5 (55.6)
腎および尿路障害	13 (26.5)	0	10 (25.6)	18 (42.9)	1 (11.1)
急性腎障害	5 (10.2)	0	2 (5.1)	10 (23.8)	1 (11.1)
血尿	7 (14.3)	0	0	1 (2.4)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.0)	1 (6.3)	5 (12.8)	6 (14.3)	2 (22.2)

表 2.7.4.2.1.1-2 有害事象発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した有害事象）（続き）

MedDRA ver. 19.0	0114試験	0214試験	0314試験		0414試験
SOC	AML	AML	MF	CMML	MM
PT	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
勃起不全	0	0	0	0	1 (11.1)
閉経後出血	0	0	0	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (71.4)	8 (50.0)	26 (66.7)	30 (71.4)	8 (88.9)
咳嗽	13 (26.5)	2 (12.5)	7 (17.9)	16 (38.1)	2 (22.2)
発声障害	1 (2.0)	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
呼吸困難	18 (36.7)	4 (25.0)	16 (41.0)	14 (33.3)	3 (33.3)
労作性呼吸困難	6 (12.2)	1 (6.3)	1 (2.6)	1 (2.4)	1 (11.1)
鼻出血	12 (24.5)	1 (6.3)	6 (15.4)	2 (4.8)	2 (22.2)
低酸素症	6 (12.2)	1 (6.3)	6 (15.4)	5 (11.9)	2 (22.2)
鼻閉	1 (2.0)	2 (12.5)	1 (2.6)	4 (9.5)	2 (22.2)
口腔咽頭痛	4 (8.2)	1 (6.3)	3 (7.7)	4 (9.5)	2 (22.2)
口腔咽頭プラーク	0	0	0	0	1 (11.1)
胸水	1 (2.0)	0	1 (2.6)	3 (7.1)	1 (11.1)
鼻漏	1 (2.0)	1 (6.3)	2 (5.1)	4 (9.5)	1 (11.1)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (11.1)
頻呼吸	1 (2.0)	0	1 (2.6)	3 (7.1)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	26 (53.1)	6 (37.5)	20 (51.3)	19 (45.2)	6 (66.7)
斑状出血	2 (4.1)	0	1 (2.6)	0	3 (33.3)
紅斑	2 (4.1)	0	2 (5.1)	3 (7.1)	1 (11.1)
多汗症	3 (6.1)	1 (6.3)	4 (10.3)	1 (2.4)	2 (22.2)
寝汗	4 (8.2)	0	5 (12.8)	4 (9.5)	2 (22.2)
点状出血	7 (14.3)	0	0	0	0
そう痒症	4 (8.2)	1 (6.3)	5 (12.8)	4 (9.5)	0
発疹	4 (8.2)	1 (6.3)	4 (10.3)	1 (2.4)	1 (11.1)
斑状皮疹	1 (2.0)	0	2 (5.1)	0	1 (11.1)
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (11.1)
蕁麻疹	2 (4.1)	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
血管障害	28 (57.1)	4 (25.0)	22 (56.4)	23 (54.8)	4 (44.4)
毛細血管漏出症候群	10 (20.4)	2 (12.5)	4 (10.3)	10 (23.8)	1 (11.1)
潮紅	4 (8.2)	1 (6.3)	5 (12.8)	2 (4.8)	3 (33.3)
高血圧	5 (10.2)	0	3 (7.7)	5 (11.9)	1 (11.1)
低血圧	16 (32.7)	3 (18.8)	11 (28.2)	9 (21.4)	1 (11.1)

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2B、5.3.5.4-1 Table 14.3.1.2、5.3.5.4-2 Table 14.3.1.2A.1, 14.3.1.2A.2、5.3.5.4-3 Table 14.3.1.2 を改変］

表 2.7.4.2.1.1-3 副作用発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した副作用）

MedDRA ver. 19.0	0114試験	0214試験	0314試験		0414試験
SOC	AML	AML	MF	CMML	MM
PT	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
副作用発現例数 n (%)	44 (89.8)	14 (87.5)	32 (82.1)	38 (90.5)	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害	14 (28.6)	10 (62.5)	11 (28.2)	17 (40.5)	6 (66.7)
貧血	6 (12.2)	2 (12.5)	4 (10.3)	9 (21.4)	1 (11.1)
白血球増加症	0	0	0	5 (11.9)	0
白血球減少症	3 (6.1)	0	1 (2.6)	2 (4.8)	1 (11.1)
リンパ球減少症	2 (4.1)	1 (6.3)	0	1 (2.4)	2 (22.2)
好中球減少症	4 (8.2)	2 (12.5)	1 (2.6)	3 (7.1)	3 (33.3)
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (11.1)
血小板減少症	7 (14.3)	7 (43.8)	6 (15.4)	10 (23.8)	3 (33.3)
心臓障害	2 (4.1)	2 (12.5)	2 (5.1)	5 (11.9)	2 (22.2)
頻脈	1 (2.0)	2 (12.5)	0	1 (2.4)	2 (22.2)

表 2.7.4.2.1.1-3 副作用発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した副作用）（続き）

MedDRA ver. 19.0	0114試験	0214試験	0314試験		0414試験
SOC	AML	AML	MF	CMML	MM
PT	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
眼障害	1 (2.0)	1 (6.3)	1 (2.6)	4 (9.5)	1 (11.1)
霧視	0	0	0	3 (7.1)	1 (11.1)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (11.1)
胃腸障害	21 (42.9)	5 (31.3)	11 (28.2)	19 (45.2)	7 (77.8)
腹部膨満	1 (2.0)	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
腹痛	1 (2.0)	1 (6.3)	0	1 (2.4)	1 (11.1)
便秘	0	0	2 (5.1)	1 (2.4)	1 (11.1)
下痢	3 (6.1)	0	2 (5.1)	2 (4.8)	1 (11.1)
悪心	15 (30.6)	5 (31.3)	4 (10.3)	10 (23.8)	6 (66.7)
膵炎	0	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
嘔吐	9 (18.4)	3 (18.8)	3 (7.7)	7 (16.7)	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (55.1)	6 (37.5)	15 (38.5)	19 (45.2)	9 (100.0)
悪寒	6 (12.2)	4 (25.0)	6 (15.4)	3 (7.1)	4 (44.4)
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (11.1)
疲労	15 (30.6)	3 (18.8)	3 (7.7)	5 (11.9)	6 (66.7)
倦怠感	1 (2.0)	0	0	0	1 (11.1)
末梢性浮腫	10 (20.4)	2 (12.5)	3 (7.7)	7 (16.7)	3 (33.3)
疼痛	0	0	2 (5.1)	1 (2.4)	1 (11.1)
発熱	13 (26.5)	5 (31.3)	7 (17.9)	6 (14.3)	6 (66.7)
免疫系障害	0	0	4 (10.3)	0	1 (11.1)
サイトカイン放出症候群	0	0	4 (10.3)	0	1 (11.1)
過敏症	0	0	0	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	2 (4.1)	0	1 (2.6)	4 (9.5)	2 (22.2)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	1 (11.1)
上気道感染	0	0	0	2 (4.8)	2 (22.2)
臨床検査	34 (69.4)	10 (62.5)	11 (28.2)	21 (50.0)	5 (55.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (59.2)	6 (37.5)	7 (17.9)	7 (16.7)	2 (22.2)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (61.2)	6 (37.5)	6 (15.4)	5 (11.9)	3 (33.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (16.3)	1 (6.3)	1 (2.6)	2 (4.8)	0
血中クレアチニン増加	0	2 (12.5)	2 (5.1)	4 (9.5)	1 (11.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (4.1)	1 (6.3)	1 (2.6)	0	1 (11.1)
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (11.1)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (11.1)
好中球数減少	0	0	0	2 (4.8)	1 (11.1)
血小板数減少	0	0	1 (2.6)	6 (14.3)	1 (11.1)
赤血球数減少	0	0	0	0	1 (11.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.0)	1 (6.3)	1 (2.6)	0	1 (11.1)
体重増加	8 (16.3)	3 (18.8)	3 (7.7)	7 (16.7)	0
代謝および栄養障害	29 (59.2)	8 (50.0)	12 (30.8)	20 (47.6)	6 (66.7)
食欲減退	5 (10.2)	1 (6.3)	2 (5.1)	1 (2.4)	1 (11.1)
低アルブミン血症	26 (53.1)	8 (50.0)	10 (25.6)	14 (33.3)	5 (55.6)
低カリウム血症	1 (2.0)	0	0	3 (7.1)	1 (11.1)
低ナトリウム血症	1 (2.0)	0	1 (2.6)	1 (2.4)	2 (22.2)
低リン酸血症	1 (2.0)	0	0	3 (7.1)	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (12.2)	3 (18.8)	2 (5.1)	7 (16.7)	4 (44.4)
関節痛	1 (2.0)	1 (6.3)	2 (5.1)	1 (2.4)	1 (11.1)
関節炎	0	0	0	0	1 (11.1)
背部痛	2 (4.1)	0	1 (2.6)	4 (9.5)	1 (11.1)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (11.1)
筋力低下	0	1 (6.3)	0	1 (2.4)	1 (11.1)

表 2.7.4.2.1.1-3 副作用発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した副作用）（続き）

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	0114試験 AML N=49	0214試験 AML N=16	0314試験 MF N=39	 CMML N=42	0414試験 MM N=9
筋肉痛	3 (6.1)	1 (6.3)	0	1 (2.4)	2 (22.2)
神経系障害	6 (12.2)	4 (25.0)	13 (33.3)	8 (19.0)	5 (55.6)
浮動性めまい	0	2 (12.5)	3 (7.7)	2 (4.8)	3 (33.3)
頭痛	2 (4.1)	1 (6.3)	6 (15.4)	4 (9.5)	3 (33.3)
錯感覚	0	0	0	0	1 (11.1)
振戦	0	0	0	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (12.2)	5 (31.3)	8 (20.5)	6 (14.3)	6 (66.7)
呼吸困難	2 (4.1)	2 (12.5)	4 (10.3)	2 (4.8)	2 (22.2)
労作性呼吸困難	1 (2.0)	1 (6.3)	1 (2.6)	0	1 (11.1)
鼻出血	0	1 (6.3)	0	0	1 (11.1)
低酸素症	2 (4.1)	1 (6.3)	2 (5.1)	1 (2.4)	2 (22.2)
鼻閉	0	0	0	0	2 (22.2)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (22.2)
胸水	1 (2.0)	0	0	0	1 (11.1)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (11.1)
頻呼吸	0	0	0	0	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	7 (14.3)	1 (6.3)	5 (12.8)	2 (4.8)	5 (55.6)
斑状出血	0	0	0	0	1 (11.1)
紅斑	0	0	0	0	1 (11.1)
多汗症	2 (4.1)	0	1 (2.6)	0	2 (22.2)
寝汗	0	0	0	0	2 (22.2)
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (11.1)
蕁麻疹	1 (2.0)	0	0	0	1 (11.1)
血管障害	22 (44.9)	3 (18.8)	11 (28.2)	12 (28.6)	4 (44.4)
毛細血管漏出症候群	10 (20.4)	2 (12.5)	4 (10.3)	10 (23.8)	1 (11.1)
潮紅	4 (8.2)	0	3 (7.7)	1 (2.4)	3 (33.3)
高血圧	1 (2.0)	0	0	2 (4.8)	1 (11.1)
低血圧	12 (24.5)	2 (12.5)	5 (12.8)	5 (11.9)	1 (11.1)

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.4B、5.3.5.4-1 Table 14.3.1.3、5.3.5.4-2 Table 14.3.1.4A.1, 14.3.1.4A.2、5.3.5.4-3 Table 14.3.1.3A を改変］

（2） 程度（Grade）別の有害事象

1） BPDCN を対象とした臨床試験の Grade 3 以上の有害事象

BPDCN を対象とした臨床試験における Grade 3 以上の有害事象及び副作用発現率（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：10%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。

Grade 3 以上の有害事象及び副作用発現率は P1-02 試験でいずれも 100.0%（11/11 例）、0114 試験で 84.3%（75/89 例）及び 64.0%（57/89 例）であった。

高頻度（いずれかの試験で 30%以上）に発現した Grade 3 以上の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（P1-02 試験 63.6%、0114 試験 30.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（54.5%、31.5%）、好中球数減少（45.5%、0%）、血小板数減少（36.4%、0%）及び血小板減少症（18.2%、32.6%）であった。

高頻度（いずれかの試験で 20%以上）に発現した Grade 3 以上の副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（63.6%、29.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（54.5%、

28.1%）、好中球数減少（45.5%、0%）、貧血（27.3%、6.7%）、血小板数減少（27.3%、0%）、低カリウム血症（27.3%、2.2%）及び血小板減少症（18.2%、25.8%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-4　Grade 3 以上の有害事象及び副作用発現率
（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：10%以上に発現した有害事象）

SOC PT	P1-02試験 N=11		0114試験 N=89	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
Grade 3以上の有害事象発現例数 n (%)	11 (100.0)	11 (100.0)	75 (84.3)	57 (64.0)
血液およびリンパ系障害	6 (54.5)	5 (45.5)	42 (47.2)	28 (31.5)
貧血	3 (27.3)	3 (27.3)	11 (12.4)	6 (6.7)
白血球減少症	0	0	9 (10.1)	7 (7.9)
リンパ球減少症	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (5.6)	4 (4.5)
好中球減少症	2 (18.2)	1 (9.1)	11 (12.4)	7 (7.9)
血小板減少症	2 (18.2)	2 (18.2)	29 (32.6)	23 (25.8)
眼障害	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0
失明	1 (9.1)	0	0	0
胃腸障害	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	0
直腸炎	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	2 (18.2)	6 (6.7)	2 (2.2)
倦怠感	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
発熱	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
肝胆道系障害	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	0
肝機能異常	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	0	8 (9.0)	0
医療機器関連感染	1 (9.1)	0	0	0
臨床検査	10 (90.9)	9 (81.8)	38 (42.7)	34 (38.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (54.5)	6 (54.5)	28 (31.5)	25 (28.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (63.6)	7 (63.6)	27 (30.3)	26 (29.2)
好中球数減少	5 (45.5)	5 (45.5)	0	0
血小板数減少	4 (36.4)	3 (27.3)	0	0
代謝および栄養障害	6 (54.5)	6 (54.5)	37 (41.6)	14 (15.7)
高血糖	0	0	11 (12.4)	3 (3.4)
高カリウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (3.4)	0
低カリウム血症	3 (27.3)	3 (27.3)	4 (4.5)	2 (2.2)
腫瘍崩壊症候群	2 (18.2)	2 (18.2)	10 (11.2)	7 (7.9)
腎および尿路障害	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (4.5)	1 (1.1)
急性腎障害	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (4.5)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	1 (9.1)	7 (7.9)	2 (2.2)
肺水腫	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	2 (2.2)
血管障害	2 (18.2)	2 (18.2)	15 (16.9)	8 (9.0)
毛細血管漏出症候群	2 (18.2)	2 (18.2)	7 (7.9)	7 (7.9)
出血性ショック	1 (9.1)	0	0	0

P1-02 試験：MedDRA ver. 26.1、0114 試験：MedDRA ver. 19.0

［5.3.5.2-1 Table 12-28、5.3.5.3-2 Table_3.2.1.1、5.3.5.2-2 表 12.2.2.2-1, 12.2.2.2-2 を改変］

2） その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の Grade 3 以上の有害事象

その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験における Grade 3 以上の有害事象発現率（いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す。

Grade 3 以上の有害事象発現率は 0114 試験（AML）で 87.8%（43/49 例）、0214 試験（AML）で 68.8%（11/16 例）、0314 試験（MF）で 71.8%（28/39 例）、0314 試験（CMML）で 85.7%（36/42 例）及び 0414 試験（MM）で 100.0%（9/9 例）であった。

高頻度（いずれかの試験又は疾患で 30%以上）に発現した Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症、好中球減少症、低リン酸血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び発熱性好中球減少症であった。

表 2.7.4.2.1.1-5 Grade 3 以上の有害事象発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した有害事象）

MedDRA ver. 19.0	0114試験	0214試験	0314試験		0414試験
SOC	AML	AML	MF	CMML	MM
PT	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
Grade 3以上の有害事象発現例数 n (%)	43 (87.8)	11 (68.8)	28 (71.8)	36 (85.7)	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害	32 (65.3)	9 (56.3)	17 (43.6)	21 (50.0)	8 (88.9)
貧血	11 (22.4)	2 (12.5)	11 (28.2)	12 (28.6)	2 (22.2)
発熱性好中球減少症	15 (30.6)	1 (6.3)	1 (2.6)	0	0
白血球増加症	4 (8.2)	0	2 (5.1)	6 (14.3)	0
白血球減少症	5 (10.2)	0	0	2 (4.8)	0
リンパ球減少症	3 (6.1)	1 (6.3)	0	0	2 (22.2)
好中球減少症	5 (10.2)	2 (12.5)	0	3 (7.1)	3 (33.3)
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (11.1)
血小板減少症	11 (22.4)	6 (37.5)	6 (15.4)	9 (21.4)	4 (44.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (18.4)	0	7 (17.9)	8 (19.0)	1 (11.1)
無力症	0	0	0	2 (4.8)	1 (11.1)
疲労	4 (8.2)	0	2 (5.1)	5 (11.9)	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	12 (24.5)	1 (6.3)	11 (28.2)	11 (26.2)	2 (22.2)
菌血症	1 (2.0)	0	1 (2.6)	0	1 (11.1)
肺炎	5 (10.2)	0	4 (10.3)	3 (7.1)	2 (22.2)
敗血症	5 (10.2)	0	2 (5.1)	2 (4.8)	0
臨床検査	19 (38.8)	6 (37.5)	4 (10.3)	12 (28.6)	3 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (24.5)	5 (31.3)	0	2 (4.8)	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (28.6)	4 (25.0)	1 (2.6)	3 (7.1)	1 (11.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.0)	0	1 (2.6)	0	1 (11.1)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (11.1)
好中球数減少	0	0	0	2 (4.8)	1 (11.1)
血小板数減少	0	0	3 (7.7)	6 (14.3)	1 (11.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.0)	1 (6.3)	0	0	1 (11.1)
代謝および栄養障害	11 (22.4)	1 (6.3)	10 (25.6)	11 (26.2)	4 (44.4)
高血糖	3 (6.1)	1 (6.3)	2 (5.1)	3 (7.1)	1 (11.1)
低ナトリウム血症	1 (2.0)	0	1 (2.6)	1 (2.4)	1 (11.1)
低リン酸血症	3 (6.1)	0	1 (2.6)	3 (7.1)	3 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	1 (6.3)	2 (5.1)	2 (4.8)	1 (11.1)
筋力低下	0	0	1 (2.6)	0	1 (11.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)	0	0	0	1 (11.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (11.1)
精神障害	2 (4.1)	0	1 (2.6)	0	1 (11.1)
錯乱状態	0	0	1 (2.6)	0	1 (11.1)

表 2.7.4.2.1.1-5 Grade 3 以上の有害事象発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した有害事象）（続き）

MedDRA ver. 19.0	0114試験	0214試験	0314試験		0414試験
SOC	AML	AML	MF	CMML	MM
PT	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (16.3)	1 (6.3)	10 (25.6)	9 (21.4)	1 (11.1)
呼吸困難	1 (2.0)	0	4 (10.3)	4 (9.5)	0
低酸素症	2 (4.1)	1 (6.3)	2 (5.1)	4 (9.5)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (6.1)	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (11.1)
血管障害	9 (18.4)	2 (12.5)	8 (20.5)	11 (26.2)	1 (11.1)
毛細血管漏出症候群	3 (6.1)	2 (12.5)	2 (5.1)	5 (11.9)	0
高血圧	2 (4.1)	0	2 (5.1)	3 (7.1)	1 (11.1)

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.6B、5.3.5.4-1 Table 14.3.1.6、5.3.5.4-2 Table 14.3.1.6.1A.1, 14.3.1.6.1A.2、5.3.5.4-3 Table 14.3.1.6 を引用］

（3） 発現時期別の有害事象

BPDCN を対象とした臨床試験において、各サイクルで発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-6 に示す。各サイクルで発現した有害事象及び副作用は 5.3.5.2-2 Table 14.3.3.1a 及び Table 14.3.3.2a（P1-02 試験）、5.3.5.3-2 Table_3.2.4.1 及び Table_3.2.4.7（0114 試験）に示した。

大部分の有害事象がサイクル 1 及び 2 に発現し、サイクルが進むにつれ減少する傾向にあり、遅発性の有害事象は特に認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1-6 各サイクルで発現した有害事象の要約（P1-02 試験及び 0114 試験）

	P1-02 試験		0114 試験	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
サイクル 1	11/11 (100.0)	11/11 (100.0)	88/89 (98.9)	78/89 (87.6)
サイクル 2	8/9 (88.9)	7/9 (77.8)	51/73 (69.9)	21/73 (28.8)
サイクル 3	8/9 (88.9)	8/9 (88.9)	34/58 (58.6)	14/58 (24.1)
サイクル 4	3/8 (37.5)	2/8 (25.0)	23/45 (51.1)	6/45 (13.3)
サイクル 5	2/7 (28.6)	1/7 (14.3)	9/25 (36.0)	2/25 (8.0)
サイクル 6	2/5 (40.0)	1/5 (20.0)	10/17 (58.8)	1/17 (5.9)
≧サイクル 7	2/4 (50.0)[a]	2/4 (50.0)[a]	6/10 (60.0)	4/10 (40.0)

a：サイクル 7 の有害事象の n/N (%)について示した。

［5.3.5.2-2 Table 14.3.3.1a, Table 14.3.3.2a、5.3.5.3-2 Table_3.2.4.1, Table_3.2.4.7 を改変］

サイクル 1 で発現した有害事象及び副作用発現率（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：10%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.2.1.1-7 に示す。

サイクル 1 で発現した有害事象及び副作用発現率は P1-02 試験でいずれも 100.0%（11/11 例）、0114 試験で 98.9%（88/89 例）及び 87.6%（78/89 例）であった。

高頻度（いずれかの試験で 30%以上）に発現したサイクル 1 の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（P1-02 試験 72.7%、0114 試験 60.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（72.7%、53.9%）、低アルブミン血症（45.5.%、50.6%）、悪心（45.5%、33.7%）、血小板数減少（45.5%、0%）、血小板減少症（18.2%、40.4%）、高尿酸血症（36.4%、11.2%）、

低カリウム血症（36.4%、19.1%）、好中球数減少（36.4%、0%）、疲労（0%、37.1%）及び発熱（27.3%、36.0%）であった。

高頻度（いずれかの試験で 20%以上）に発現したサイクル 1 の副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（72.7%、48.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（72.7%、48.3%）、低アルブミン血症（45.5%、46.1%）、悪心（36.4%、19.1%）、高尿酸血症（36.4%、4.5%）、低カリウム血症（36.4%、4.5%）、好中球数減少（36.4%、0%）、血小板数減少（36.4%、0%）、血小板減少症（18.2%、33.7%）、貧血（27.3%、12.4%）、血中乳酸脱水素酵素増加（27.3%、1.1%）、発熱（18.2%、24.7%）、体重増加（0%、21.3%）及び毛細血管漏出症候群（18.2%、20.2%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-7 BPDCN 患者で発現したサイクル 1 の有害事象及び副作用発現率（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：10%以上に発現した有害事象）

SOC PT	P1-02 試験 N=11		0114 試験 N=89	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
サイクル 1 で発現した有害事象 n (%)	11 (100.0)	11 (100.0)	88 (98.9)	78 (87.6)
血液およびリンパ系障害	6 (54.5)	5 (45.5)	54 (60.7)	35 (39.3)
貧血	3 (27.3)	3 (27.3)	19 (21.3)	11 (12.4)
播種性血管内凝固	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (9.1)	1 (9.1)	7 (7.9)	2 (2.2)
白血球減少症	0	0	9 (10.1)	8 (9.0)
リンパ球減少症	1 (9.1)	1 (9.1)	7 (7.9)	5 (5.6)
好中球減少症	2 (18.2)	1 (9.1)	12 (13.5)	8 (9.0)
血小板減少症	2 (18.2)	2 (18.2)	36 (40.4)	30 (33.7)
心臓障害	0	0	21 (23.6)	10 (11.2)
頻脈	0	0	11 (12.4)	6 (6.7)
胃腸障害	7 (63.6)	4 (36.4)	57 (64.0)	22 (24.7)
腹痛	1 (9.1)	0	3 (3.4)	0
便秘	1 (9.1)	0	17 (19.1)	1 (1.1)
悪心	5 (45.5)	4 (36.4)	30 (33.7)	17 (19.1)
直腸炎	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
嘔吐	2 (18.2)	2 (18.2)	12 (13.5)	8 (9.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (45.5)	4 (36.4)	73 (82.0)	45 (50.6)
悪寒	0	0	20 (22.5)	16 (18.0)
疲労	0	0	33 (37.1)	16 (18.0)
倦怠感	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
末梢性浮腫	0	0	26 (29.2)	13 (14.6)
発熱	3 (27.3)	2 (18.2)	32 (36.0)	22 (24.7)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	0	19 (21.3)	3 (3.4)
外耳炎	1 (9.1)	0	0	0
臨床検査	11 (100.0)	11 (100.0)	73 (82.0)	59 (66.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (72.7)	8 (72.7)	54 (60.7)	43 (48.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (72.7)	8 (72.7)	48 (53.9)	43 (48.3)
血中クレアチニン増加	2 (18.2)	2 (18.2)	9 (10.1)	6 (6.7)
血中フィブリノゲン減少	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (27.3)	3 (27.3)	6 (6.7)	1 (1.1)
フィブリン D ダイマー増加	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
フィブリン分解産物増加	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
フィブリノゲン分解産物増加	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
肝酵素上昇	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
好中球数減少	4 (36.4)	4 (36.4)	0	0

表 2.7.4.2.1.1-7 BPDCN 患者で発現したサイクル 1 の有害事象及び副作用発現率
（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：10%以上に発現した有害事象）（続き）

SOC PT	P1-02 試験 N=11		0114 試験 N=89	
血小板数減少	5 (45.5)	4 (36.4)	0	0
体重増加	0	0	23 (25.8)	19 (21.3)
代謝および栄養障害	8 (72.7)	8 (72.7)	67 (75.3)	51 (57.3)
食欲減退	1 (9.1)	1 (9.1)	14 (15.7)	9 (10.1)
高血糖	1 (9.1)	1 (9.1)	21 (23.6)	4 (4.5)
高カリウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	6 (6.7)	2 (2.2)
高ナトリウム血症	1 (9.1)	0	2 (2.2)	0
高リン血症 [a]	1 (9.1)	1 (9.1)	11 (12.4)	2 (2.2)
高尿酸血症	4 (36.4)	4 (36.4)	10 (11.2)	4 (4.5)
低アルブミン血症	5 (45.5)	5 (45.5)	45 (50.6)	41 (46.1)
低カルシウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	15 (16.9)	3 (3.4)
低カリウム血症	4 (36.4)	4 (36.4)	17 (19.1)	4 (4.5)
低マグネシウム血症	0	0	9 (10.1)	5 (5.6)
低ナトリウム血症	2 (18.2)	2 (18.2)	14 (15.7)	3 (3.4)
低リン血症 [b]	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (3.4)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (9.1)	1 (9.1)	8 (9.0)	7 (7.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	0	29 (32.6)	5 (5.6)
背部痛	1 (9.1)	0	7 (7.9)	1 (1.1)
頚部痛	1 (9.1)	0	3 (3.4)	0
神経系障害	1 (9.1)	0	40 (44.9)	11 (12.4)
浮動性めまい	0	0	11 (12.4)	4 (4.5)
頭痛	0	0	19 (21.3)	3 (3.4)
ヘルペス後神経痛	1 (9.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (36.4)	3 (27.3)	35 (39.3)	10 (11.2)
咳嗽	1 (9.1)	0	2 (2.2)	1 (1.1)
呼吸困難	0	0	11 (12.4)	4 (4.5)
しゃっくり	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (1.1)	0
低酸素症	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	0
肺水腫	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	2 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)	0	26 (29.2)	13 (14.6)
皮膚乾燥	1 (9.1)	0	2 (2.2)	1 (1.1)
発疹	1 (9.1)	0	7 (7.9)	4 (4.5)
血管障害	3 (27.3)	3 (27.3)	35 (39.3)	26 (29.2)
毛細血管漏出症候群	2 (18.2)	2 (18.2)	18 (20.2)	18 (20.2)
潮紅	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	2 (2.2)
低血圧	0	0	14 (15.7)	11 (12.4)

P1-02 試験：MedDRA ver. 26.1、0114 試験：MedDRA ver. 19.0

a：0114 試験で使用した MedDRA ver.19.0 では高リン酸塩血症（PT）

b：0114 試験で使用した MedDRA ver.19.0 では低リン酸血症（PT）

［5.3.5.2-2 表 12.2.2.3-3, 12.2.2.3-4、5.3.5.3-2 Table_3.2.4.1, 3.2.4.7 を改変］

2.7.4.2.1.2 死亡

（1） BPDCN を対象とした臨床試験の死亡に至った有害事象

P1-02 試験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。なお、データカットオフ時点までに、全 BPDCN 患者 11 例のうち 3 例（未治療 BPDCN 患者 1 例、再発又は難治性 BPDCN 患者 2 例）が死亡し、原因はいずれも原疾患によるものであった。

0114 試験において、死亡に至った有害事象は 10.1%（9/89 例）に認められ、その内訳は、毛細血管漏出症候群 3 例、心筋梗塞 2 例、急性腎障害、頭蓋内出血、肺感染及び呼吸不全が各 1 例であったが、いずれも治験薬投与終了後に死亡した。毛細血管漏出症候群 3 例及び心筋梗塞 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.4.2.1.2-1）。

表 2.7.4.2.1.2-1 死亡に至った有害事象一覧（0114 試験）

病期	被験者コード	人種	性別	年齢	投与量[a]	製剤	有害事象[b]	発現日[c]	因果関係	治験薬投与
未治療	[redacted]	白人	女	7[redacted]	12	凍結乾燥	毛細血管漏出症候群	3P	関連あり	中止
		白人	男	7[redacted]	12	凍結乾燥	心筋梗塞	3P	関連なし	変更なし
		白人	男	8[redacted]	7	凍結溶液	毛細血管漏出症候群	4P	関連あり	変更なし
		白人	男	7[redacted]	12	凍結溶液	急性腎障害	15P	関連なし	中止
		白人	男	7[redacted]	12	凍結乾燥	心筋梗塞	1P	関連あり	中止
		白人	女	6[redacted]	12	凍結溶液	毛細血管漏出症候群	2P	関連あり	変更なし
再発/難治性		白人	男	5[redacted]	12	凍結乾燥	頭蓋内出血	7P	関連なし	変更なし
		白人	男	6[redacted]	12	凍結乾燥	肺感染	16P	関連なし	変更なし
		白人	男	6[redacted]	12	凍結溶液	呼吸不全	8P	関連なし	変更なし

a：投与量（μg/kg/日）
b：MedDRA ver 19.0 PT
c：投与終了後に死亡した場合、最終投与日から有害事象発現日までの日数を「P」で示す

［5.3.5.2-1 Table 12-35 を引用］

（2） その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の死亡に至った有害事象

0214 試験（AML）及び 0414 試験（MM）において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

0114 試験（AML）において、死亡に至った有害事象は 16.3%（8/49 例）に認められ、その内訳は疾患進行 2 例、頭蓋内出血、心筋梗塞、毛細血管漏出症候群、肺炎、腫瘍崩壊症候群・急性腎障害及び心停止が各 1 例であった。毛細血管漏出症候群のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。

0314 試験（MF）において、死亡に至った有害事象は 17.9%（7/39 例）に認められ、その内訳は心肺不全、腹壁血腫・急性腎障害・高カリウム血症・多臓器機能不全症候群・出血性ショック・尿路障害、クロストリジウム・ディフィシレ感染、頭蓋内出血、肺炎、敗血症性ショック及び胃穿孔が各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

0314 試験（CMML）において、死亡に至った有害事象は 11.9%（5/42 例）に認められ、その内訳は、肺感染 2 例、脳梗塞、脳血管発作及び急性呼吸不全が各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

（1） BPDCN を対象とした臨床試験の重篤な有害事象

BPDCN を対象とした臨床試験における重篤な有害事象及び副作用発現率（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：2 例以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.2.1.3-1 に示す。重篤な有害事象一覧は表 2.7.6.2.5.5-3（P1-02 試験）及び表 2.7.6.1.5.3-3（0114 試験）に示した。

重篤な有害事象及び副作用発現率は P1-02 試験でいずれも 63.6%（7/11 例）、0114 試験で 52.8%（47/89 例）及び 27.0%（24/89 例）であった。

P1-02 試験で発現した重篤な有害事象は毛細血管漏出症候群 36.4%（4/11 例）、失明、直腸炎、肝機能異常、医療機器関連感染、尿路感染、腫瘍崩壊症候群、急性腎障害及び出血性ショックが各 9.1%（1/11 例）であった。このうち、失明、医療機器関連感染及び出血性ショックは治験薬との因果関係が否定された。失明を除き、いずれも休薬や対症療法等で回復した。

0114 試験で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は毛細血管漏出症候群 12.4%（11/89 例）、発熱 4.5%（4/89 例）、心房細動、敗血症が各 3.4%（3/89 例）、発熱性好中球減少症、心筋梗塞、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腫瘍崩壊症候群、筋力低下、頭蓋内出血、急性腎障害及び高血圧が各 2.2%（2/89 例）であった。このうち、毛細血管漏出症候群 11 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例、発熱性好中球減少症、心房細動、心筋梗塞及び腫瘍崩壊症候群の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡した被験者（表 2.7.4.2.1.2-1）を除き、全ての被験者において休薬や対症療法等で回復（誤嚥性肺炎、トランスアミナーゼ上昇、代謝性脳症、毛細血管漏出症候群・横紋筋融解症の各 1 例は後遺症ありで回復）した。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象及び副作用発現率
（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：2 例以上に発現した有害事象）

SOC PT	P1-02試験 N=11		0114試験 N=89	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
重篤な有害事象発現例数 n (%)	7 (63.6)	7 (63.6)	47 (52.8)	24 (27.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (3.4)	2 (2.2)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)
心臓障害	0	0	7 (7.9)	3 (3.4)
心房細動	0	0	3 (3.4)	1 (1.1)
心筋梗塞	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)
眼障害	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0
失明	1 (9.1)	0	0	0
胃腸障害	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
直腸炎	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	6 (6.7)	0
発熱	0	0	4 (4.5)	0
肝胆道系障害	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
肝機能異常	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (18.2)	1 (9.1)	7 (7.9)	0
医療機器関連感染	1 (9.1)	0	0	0
敗血症	0	0	3 (3.4)	0
尿路感染	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
臨床検査	0	0	3 (3.4)	3 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象及び副作用発現率
（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：2 例以上に発現した有害事象）（続き）

SOC PT	P1-02試験 N=11		0114試験 N=89	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
代謝および栄養障害	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (4.5)	2 (2.2)
腫瘍崩壊症候群	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	4 (4.5)	1 (1.1)
筋力低下	0	0	2 (2.2)	0
神経系障害	0	0	4 (4.5)	2 (2.2)
頭蓋内出血	0	0	2 (2.2)	0
腎および尿路障害	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	0
急性腎障害	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.2)	0
血管障害	4 (36.4)	4 (36.4)	14 (15.7)	11 (12.4)
毛細血管漏出症候群	4 (36.4)	4 (36.4)	11 (12.4)	11 (12.4)
高血圧	0	0	2 (2.2)	0
出血性ショック	1 (9.1)	0	0	0

P1-02 試験：MedDRA ver. 26.1、0114 試験：MedDRA ver. 19.0

［5.3.5.2-1 Table12-36、5.3.5.3-2 Table_3.2.2.1、5.3.5.2-2 表 12.3.2-1, 12.3.2-2 を改変］

（2） その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の重篤な有害事象

その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験における重篤な有害事象発現率（いずれかの試験又は疾患で 2 例以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.2.1.3-2 に示す。重篤な有害事象一覧は 5.3.5.2-1 Table 14.3.2.2（0114 試験）、表 2.7.6.3.5.3-1（0214 試験）、5.3.5.4-2 16.2.7.3（0314 試験）及び表 2.7.6.5.5.3-1（0414 試験）に示した。

重篤な有害事象発現率は 0114 試験（AML）で 67.3%（33/49 例）、0214 試験（AML）で 50.0%（8/16 例）、0314 試験（MF）で 56.4%（22/39 例）、0314 試験（CMML）で 57.1%（24/42 例）及び 0414 試験（MM）で 66.7%（6/9 例）であり、いずれの試験においても発現率は同程度であった。

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 2 例以上に発現した有害事象）

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	0114試験 AML N=49	0214試験 AML N=16	0314試験 MF N=39	 CMML N=42	0414試験 MM N=9
重篤な有害事象発現例数 n (%)	33 (67.3)	8 (50.0)	22 (56.4)	24 (57.1)	6 (66.7)
血液およびリンパ系障害	9 (18.4)	1 (6.3)	0	1 (2.4)	1 (11.1)
発熱性好中球減少症	8 (16.3)	1 (6.3)	0	0	0
胃腸障害	2 (4.1)	2 (12.5)	5 (12.8)	4 (9.5)	0
腹痛	0	0	2 (5.1)	1 (2.4)	0
胃腸出血	0	0	1 (2.6)	2 (4.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (8.2)	1 (6.3)	6 (15.4)	3 (7.1)	0
疾患進行	2 (4.1)	0	0	0	0
発熱	1 (2.0)	1 (6.3)	3 (7.7)	3 (7.1)	0
感染症および寄生虫症	12 (24.5)	1 (6.3)	10 (25.6)	8 (19.0)	2 (22.2)
肺感染	1 (2.0)	0	0	2 (4.8)	0
肺炎	4 (8.2)	0	3 (7.7)	1 (2.4)	2 (22.2)
敗血症	3 (6.1)	0	1 (2.6)	0	0
代謝および栄養障害	4 (8.2)	0	1 (2.6)	1 (2.4)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (4.1)	0	0	1 (2.4)	0
神経系障害	3(6.1)	0	2 (5.1)	4 (9.5)	0
失神寸前の状態	0	0	0	2 (4.8)	0

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 2 例以上に発現した有害事象）（続き）

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	0114試験 AML N=49	0214試験 AML N=16	0314試験 MF N=39	 CMML N=42	0414試験 MM N=9
腎および尿路障害	1 (2.0)	0	2 (5.1)	2 (4.8)	0
急性腎障害	1 (2.0)	0	1 (2.6)	2 (4.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (10.2)	1 (6.3)	6 (15.4)	4 (9.5)	1 (11.1)
呼吸困難	0	0	3 (7.7)	1 (2.4)	1 (11.1)
呼吸不全	2 (4.1)	0	0	1 (2.4)	0
血管障害	9 (18.4)	2 (12.5)	6 (15.4)	7 (16.7)	0
毛細血管漏出症候群	8 (16.3)	2 (12.5)	3 (7.7)	6 (14.3)	0
塞栓症	0	0	2 (5.1)	1 (2.4)	0

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.7B、5.3.5.4-1 Table 14.3.1.4、5.3.5.4-2 Table 39, 40、5.3.5.4-3 Table 14.3.1.4 を改変］

2.7.4.2.1.4 投与中止に至った有害事象

（1） BPDCN を対象とした臨床試験の投与中止に至った有害事象

P1-02 試験において、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

0114 試験において、投与中止に至った有害事象は 6.7%（6/89 例）に認められ、その内訳は急性腎障害、低アルブミン血症、毛細血管漏出症候群、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アシドーシス・毛細血管漏出症候群・心筋梗塞、トランスアミナーゼ上昇が各 1 例であった。このうち急性腎障害 1 例を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。

（2） その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の投与中止に至った有害事象

0114 試験（AML）において、投与中止に至った有害事象は 16.3%（8/49 例）に認められ、その内訳は低アルブミン血症、血中クレアチニン増加・急性腎障害、体重増加・低血圧・毛細血管漏出症候群・低アルブミン血症、肺炎、敗血症性ショック、疾患進行、肝不全、注入に伴う反応が各 1 例であった。

0214 試験（AML）において、投与中止に至った有害事象は 12.5%（2/16 例）に認められ、その内訳は低アルブミン血症及びブドウ球菌性菌血症が各 1 例であった。

0314 試験（MF）において、投与中止に至った有害事象は 23.1%（9/39 例）に認められ、その内訳は毛細血管漏出症候群 2 例、腹壁血腫・急性腎障害・高カリウム血症・多臓器機能不全症候群・出血性ショック・尿路障害、クロストリジウム・ディフィシレ感染、疲労、肺炎、低アルブミン血症、塞栓症、呼吸困難・発熱・肺炎が各 1 例であった。

0314 試験（CMML）において、投与中止に至った有害事象は 21.4%（9/42 例）に認められ、その内訳は急性呼吸不全 2 例、毛細血管漏出症候群・腫瘍崩壊症候群、肺感染、白血球増加症・腹痛、脳血管発作、膵炎、塞栓症、毛細血管漏出症候群が各 1 例であった。

0414 試験（MM）において、投与中止に至った有害事象は 2/9 例（22.2%）に認められ、その内訳は遠隔転移を伴う悪性黒色腫、毛細血管漏出症候群・膵炎・血小板減少症が各 1 例であった。

2.7.4.2.1.5 休薬に至った有害事象

（1） BPDCN を対象とした臨床試験の休薬に至った有害事象

BPDCN を対象とした臨床試験における休薬に至った有害事象及び副作用発現率（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：10%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.2.1.5-1 に示す。

P1-02 試験において、休薬に至った有害事象及び副作用は 90.9%（10/11 例）に認められた。2 例以上に発現した休薬に至った有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低アルブミン血症、毛細血管漏出症候群が各 54.5%（6/11 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 45.5%（5/11 例）及び発熱 18.2%（2/11 例）であり、このうち、発熱 1 例を除き治験薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った有害事象の多くが非重篤であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び心房細動の各 1 例を除き、いずれも回復した。

0114 試験において、休薬に至った有害事象は 68.5%（61/89 例）に認められた。10%以上に発現した休薬に至った有害事象は、体重増加 27.0%（24/89 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 19.1%（17/89 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 16.9%（15/89 例）、低アルブミン血症 15.7%（14/89 例）及び発熱 10.1%（9/89 例）であり、このうち、体重増加 7 例、発熱 2 例、心房細動、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。休薬に至った有害事象の多くが非重篤であった。

表 2.7.4.2.1.5-1 休薬に至った有害事象及び副作用発現率
（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：10%以上に発現した有害事象）

SOC PT	P1-02試験 N=11		0114試験 N=89	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
休薬に至った有害事象発現例数 n (%)	10 (90.9)	10 (90.9)	61 (68.5)	57 (64.0)
心臓障害	1 (9.1)	1 (9.1)	4 (4.5)	1 (1.1)
心房細動	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (27.3)	2 (18.2)	10 (11.2)	8 (9.0)
注入部位溢出	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
発熱	2 (18.2)	1 (9.1)	9 (10.1)	7 (7.9)
肝胆道系障害	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
肝機能異常	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
臨床検査	7 (63.6)	7 (63.6)	42 (47.2)	35 (39.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (45.5)	5 (45.5)	15 (16.9)	14 (15.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (54.5)	6 (54.5)	17 (19.1)	16 (18.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
好中球数減少	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
体重増加	0	0	24 (27.0)	17 (19.1)
代謝および栄養障害	7 (63.6)	7 (63.6)	17 (19.1)	17 (19.1)
高カリウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
低アルブミン血症	6 (54.5)	6 (54.5)	14 (15.7)	14 (15.7)
腎および尿路障害	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
急性腎障害	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
血管障害	6 (54.5)	6 (54.5)	12 (13.5)	9 (10.1)
毛細血管漏出症候群	6 (54.5)	6 (54.5)	7 (7.9)	7 (7.9)
出血性ショック	1 (9.1)	0	0	0

P1-02 試験：MedDRA ver. 26.1、0114 試験：MedDRA ver. 19.0

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.10B、5.3.5.3-2 Table_3.2.3.1、5.3.5.2-2 表 12.3.3-1, 12.3.3-2 を改変］

（2） その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の休薬に至った有害事象

その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験における休薬に至った有害事象発現率（いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.2.1.5-2 に示す。

休薬に至った有害事象発現率は 0114 試験（AML）で 55.1%（27/49 例）、0214 試験（AML）で 43.8%（7/16 例）、0314 試験（MF）で 41.0%（16/39 例）、0314 試験（CMML）で 40.5%（17/42 例）及び 0414 試験（MM）で 66.7%（6/9 例）であり、いずれの試験においても発現率は同程度であった。

表 2.7.4.2.1.5-2 休薬に至った有害事象発現率（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験：いずれかの試験又は疾患で 10%以上に発現した有害事象）

MedDRA ver. 19.0	0114試験	0214試験	0314試験		0414試験
SOC	AML	AML	MF	CMML	MM
PT	N=49	N=16	N=39	N=42	N=9
休薬に至った有害事象発現例数 n (%)	27 (55.1)	7 (43.8)	16 (41.0)	17 (40.5)	6 (66.7)
血液およびリンパ系障害	6 (12.2)	2 (12.5)	0	3 (7.1)	2 (22.2)
発熱性好中球減少症	5 (10.2)	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (10.2)	4 (25.0)	9 (23.1)	5 (11.9)	3 (33.3)
悪寒	0	2 (12.5)	5 (12.8)	1 (2.4)	1 (11.1)
疲労	0	0	0	0	1 (11.1)
発熱	5 (10.2)	4 (25.0)	5 (12.8)	3 (7.1)	2 (22.2)
免疫系障害	0	0	1 (2.6)	0	1 (11.1)
過敏症	0	0	0	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (2.0)	0	3 (7.7)	5 (11.9)	3 (33.3)
菌血症	0	0	0	0	1 (11.1)
口腔内カンジダ症	0	0	0	0	1 (11.1)
肺炎	0	0	1 (2.6)	0	2 (22.2)
上気道感染	1 (2.0)	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
臨床検査	11 (22.4)	5 (31.3)	3 (7.7)	6 (14.3)	1 (11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.2)	1 (6.3)	1 (2.6)	0	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (10.2)	2 (12.5)	1 (2.6)	0	1 (11.1)
C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (11.1)
体重増加	6 (12.2)	3 (18.8)	3 (7.7)	5 (11.9)	0
代謝および栄養障害	7 (14.3)	4 (25.0)	1 (2.6)	7 (16.7)	1 (11.1)
低アルブミン血症	5 (10.2)	4 (25.0)	1 (2.6)	7 (16.7)	1 (11.1)
神経系障害	1 (2.0)	2 (12.5)	2 (5.1)	2 (4.8)	2 (22.2)
頭痛	0	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
振戦	0	0	0	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	3 (18.8)	5 (12.8)	2 (4.8)	2 (22.2)
呼吸困難	0	2 (12.5)	2 (5.1)	1 (2.4)	0
低酸素症	0	1 (6.3)	0	0	1 (11.1)
胸水	0	0	0	1 (2.4)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.6)	0	1 (11.1)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (11.1)
血管障害	6 (12.2)	2 (12.5)	1 (2.6)	5 (11.9)	1 (11.1)
高血圧	1 (2.0)	0	0	0	1 (11.1)

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.10B、5.3.5.4-1 Table 14.3.1.8、5.3.5.4-2 Table 14.3.1.11.1A.1, 14.3.1.11.1A.2、5.3.5.4-3 Table 14.3.1.8 を改変］

2.7.4.2.1.6 減量に至った有害事象

（1） BPDCN を対象とした臨床試験の減量に至った有害事象

P1-02 試験において、減量に至った有害事象は認められなかった。

0114 試験において、減量に至った有害事象は 2.2%（2/89 例）に認められ、その内訳は多発性硬化症再発・発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.9B）。

（2） その他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験の減量に至った有害事象

0114 試験（AML）において、減量に至った有害事象は 2.0%（1/49 例）に一過性脳虚血発作が認められた。

0214 試験（AML）において、減量に至った有害事象は 6.3%（1/16 例）に好中球減少症・血小板減少症が認められた。

0314 試験の MF 患者において減量に至った有害事象は認められなかった。CMML 患者では 2.4%（1/42 例）に呼吸困難が認められた。

0414 試験（MM）において減量に至った有害事象は 33.3%（3/9 例）に認められた。認められた有害事象は、筋力低下・不眠症、潮紅・振戦・好中球減少症、錯乱状態が各 1 例であった。

2.7.4.2.1.7 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象について、本項では BPDCN 患者を対象とした P1-02 試験及び 0114 試験の結果を示した。

（1） CLS 関連の有害事象

CLS 関連の有害事象発現率を表 2.7.4.2.1.7-1 に示す。

CLS 関連の有害事象及び副作用発現率は P1-02 試験でいずれも 81.8%（9/11 例）、0114 試験で 56.2%（50/89 例）及び 55.1%（49/89 例）であった。

P1-02 試験で発現した CLS 関連の有害事象の内訳は、毛細血管漏出症候群及び低アルブミン血症が各 54.5%（6/11 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。毛細血管漏出症候群は 6 例中 4 例で重篤であったが、いずれも休薬後に回復し、NS-401 の投与を再開した。低アルブミン血症はいずれも非重篤であった。

0114 試験で発現した CLS 関連の有害事象の内訳は、低アルブミン血症 50.6%（45/89 例）、毛細血管漏出症候群 21.3%（19/89 例）及び蛋白尿 4.5%（4/89 例）であり、低アルブミン血症及び蛋白尿の各 3 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。毛細血管漏出症候群は 19 例中 11 例で重篤であり、3 例が本有害事象により死亡した。治験初期に Grade 5 の毛細血管漏出症候群が発現したことから選択基準や休薬基準が見直され、また、後に CLS 管理ガイダンス（表 2.7.4.1.1-4）が作成された。その結果、Grade 3 以上の発現率は 8%（10/132 例）［変更前 17%（1/6 例）］、Grade 5 の発現率は 2%（3/132 例）［変更前 17%（1/6 例）］と毛細血管漏出症候群のリスクは軽減された（変更前後の発現率は AML も含めて算出）。死亡した被験者（毛細血管漏出症候群が未回復のまま別事象により死亡した被験者 1 例を含めた計 4 例）を除き、重篤な毛細血管漏出

症候群が発現した被験者 7 例はいずれも休薬や対症療法等で回復（1 例は後遺症ありで回復）した。なお、低アルブミン血症及び蛋白尿はいずれも非重篤であった。

表 2.7.4.2.1.7-1 CLS 関連の有害事象発現率（P1-02 試験及び 0114 試験）

	P1-02 試験 N=11	0114 試験 N=89
	n (%)	n (%)
有害事象	9 (81.8)	50 (56.2)
副作用	9 (81.8)	49 (55.1)
Grade 3 有害事象	1 (9.1)	2 (2.2)
Grade 4 有害事象	1 (9.1)	2 (2.2)
Grade 5（死亡に至った）有害事象	0	3 (3.4)
重篤な有害事象	4 (36.4)	11 (12.4)
投与中止に至った有害事象	0	3 (3.4)
MedDRA PT		
毛細血管漏出症候群	6 (54.5)	19 (21.3)
低アルブミン血症	6 (54.5)	45 (50.6)
蛋白尿	0	4 (4.5)

P1-02 試験：MedDRA ver. 26.1、0114 試験：MedDRA ver. 19.0

［5.3.5.3-2 Table_3.2.5.1.1～3.2.5.1.4, Table_3.1.4.1.1、5.3.5.2-2 表 12.3.4.2-1 を改変］

毛細血管漏出症候群の発現及び回復までの期間を表 2.7.4.2.1.7-2 に示す。

毛細血管漏出症候群の発現までの期間中央値は P1-02 試験で 24.5 日、0114 試験で 6.0 日、回復までの期間中央値は P1-02 試験で 15.5 日、0114 試験で 6.0 日であった。P1-02 試験では 0114 試験と比較して毛細血管漏出症候群の発現が遅く、回復に時間を要したが、両試験ともに多くの毛細血管漏出症候群はサイクル 1 及び 2 の投与期間中又は投与後数日以内に認められ、1～2 週間以内に回復する傾向が認められた（5.3.5.2-2 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.1、5.3.5.2.-1 Listing 16.2.7.1.1A）。毛細血管漏出症候群の大部分は Grade 2 以下であったが、Grade 3 以上でも全体と比較して発現及び回復までの期間は同程度であった。毛細血管漏出症候群に対するアルブミンの投与は、P1-02 試験では 6 例中 5 例で、0114 試験では 19 例全例で行われた。毛細血管漏出症候群の再発は P1-02 試験の 1 例のみであった。

表 2.7.4.2.1.7-2 毛細血管漏出症候群の発現及び回復までの期間（P1-02 試験及び 0114 試験）

	P1-02 試験 N=11	0114 試験 N=89
毛細血管漏出症候群 n (%)		
全 Grade 発現率	6 (54.5)	19 (21.3)
≧Grade 3 発現率	2 (18.2)	7 (7.9)
毛細血管漏出症候群の発現までの期間（日）		
平均値（標準偏差）	19.0 (13.49)	8.6 (10.55)
中央値	24.5	6.0
最小値、最大値	1.0, 31.0	3, 51
毛細血管漏出症候群の回復までの期間（日）		
平均値（標準偏差）	31.5 (47.59)	12.5 (17.11)
中央値	15.5	6.0
最小値、最大値	3.0, 128.0	3, 69
≧Grade 3 の毛細血管漏出症候群の発現までの期間（日）		
平均値（標準偏差）	26.5 (4.95)	8.0 (2.77)
中央値	26.5	8.0
最小値、最大値	23.0, 30.0	4, 12
≧Grade 3 の毛細血管漏出症候群の回復までの期間（日）		
平均値（標準偏差）	15.5 (7.78)	27.7 (35.85)
中央値	15.5	9.0
最小値、最大値	10.0, 21.0	5, 69
毛細血管漏出症候群の再発 n (%)	1 (9.1)	0
アルブミン投与 n (%)	5 (45.5)	19 (21.3)

［5.3.5.3-2 Table 3.1.1.1.1～3.1.1.1.4, Table 3.1.1.1.6～3.1.1.1.8、5.3.5.2-1 Table 12-17 を改変］

（2） 薬剤に関連する肝障害の有害事象

薬剤に関連する肝障害の有害事象発現率を表 2.7.4.2.1.7-3 に示す。

薬剤に関連する肝障害の有害事象及び副作用発現率は P1-02 試験でいずれも 100.0%（11/11 例）、0114 試験で 79.8%（71/89 例）及び 69.7%（62/89 例）であった。

P1-02 試験で 10%以上に発現した薬剤に関連する肝障害の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 81.8%（9/11 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 72.7%（8/11 例）及び低アルブミン血症 54.5%（6/11 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な薬剤に関連する肝障害の有害事象は、肝機能異常が 9.1%（1/11 例）に認められたが、休薬により回復した。

0114 試験で 10%以上に発現した薬剤に関連する肝障害の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 64.0%（57/89 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 59.6%（53/89 例）及び低アルブミン血症 50.6%（45/89 例）であり、これらの副作用発現率は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 50.6%（45/89 例）及び低アルブミン血症 47.2%（42/89 例）であった。重篤な薬剤に関連する肝障害の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.2%（2/89 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 1.1%（1/89 例）に認められたが、いずれも回復（トランスアミナーゼ上昇は後遺症ありで回復）した。

薬剤に関連する肝障害の有害事象の多くはサイクル 1～2 に発現し、一過性であった。

表 2.7.4.2.1.7-3 薬剤に関連する肝障害の有害事象発現率（P1-02 試験及び 0114 試験）

	P1-02 試験 N=11	0114 試験 N=89
	n (%)	n (%)
有害事象	11 (100.0)	71 (79.8)
副作用	11 (100.0)	62 (69.7)
Grade 3 有害事象	7 (63.6)	35 (39.3)
Grade 4 有害事象	1 (9.1)	4 (4.5)
Grade 5（死亡に至った）有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (9.1)	3 (3.4)
投与中止に至った有害事象	0	3 (3.4)
MedDRA PT		
高ビリルビン血症	0	8 (9.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (81.8)	57 (64.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (72.7)	53 (59.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)	8 (9.0)
血中フィブリノゲン減少	1 (9.1)	1 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0
国際標準比増加	0	7 (7.9)
トランスアミナーゼ上昇	0	5 (5.6)
肝酵素上昇	1 (9.1)	0
肝機能異常	1 (9.1)	0
肝機能検査値上昇	0	4 (4.5)
低アルブミン血症	6 (54.5)	45 (50.6)

P1-02 試験：MedDRA ver. 26.1、0114 試験：MedDRA ver. 19.0

［5.3.5.3-2 Table_3.2.5.1.9～12, Table_3.1.4.3.1、5.3.5.2-2 表 12.3.4.5-1 を改変］

（3） 過敏症の有害事象

過敏症の有害事象発現率を表 2.7.4.2.1.7-4 に示す。

過敏症の有害事象及び副作用発現率は P1-02 試験で 45.5%（5/11 例）及び 18.2%（2/11 例）、0114 試験で 44.9%（40/89 例）及び 18.0%（16/89 例）であった。

P1-02 試験で発現した過敏症の有害事象は、発疹 18.2%（2/11 例）、薬疹、潮紅及び注入に伴う反応が各 9.1%（1/11 例）であり、注入に伴う反応及び潮紅は治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれも非重篤であり、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

0114 試験で 10%以上に発現した過敏症の有害事象は、そう痒症 12.4%（11/89 例）、発疹 10.1%（9/89 例）であり、これらの副作用発現率はいずれも 4.5%（4/89 例）であった。重篤な過敏症の有害事象はサイトカイン放出症候群、呼吸不全及び血管浮腫が各 1.1%（1/89 例）であり、サイトカイン放出症候群及び血管浮腫が発現した被験者は回復した。呼吸不全が発現した被験者は本事象により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.7-4 過敏症の有害事象発現率（P1-02 試験及び 0114 試験）

	P1-02 試験 N=11	0114 試験 N=89
	n (%)	n (%)
有害事象	5 (45.5)	40 (44.9)
副作用	2 (18.2)	16 (18.0)
Grade 3 有害事象	0	3 (3.4)
Grade 4 有害事象	0	1 (1.1)
Grade 5（死亡に至った）有害事象	0	1 (1.1)
重篤な有害事象	0	3 (3.4)
投与中止に至った有害事象	0	0
MedDRA PT		
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.1)
口内炎	0	5 (5.6)
舌浮腫	0	1 (1.1)
限局性浮腫	0	1 (1.1)
薬物過敏症	0	1 (1.1)
サイトカイン放出症候群	0	4 (4.5)
注入に伴う反応	1 (9.1)	0
性器発疹	0	1 (1.1)
急性呼吸不全	0	1 (1.1)
呼吸不全	0	2 (2.2)
アレルギー性鼻炎	0	2 (2.2)
喘鳴	0	2 (2.2)
血管浮腫	0	1 (1.1)
皮膚炎	0	1 (1.1)
薬疹	1 (9.1)	1 (1.1)
紅斑	0	3 (3.4)
そう痒症	0	11 (12.4)
発疹	2 (18.2)	9 (10.1)
全身性皮疹	0	1 (1.1)
斑状皮疹	0	1 (1.1)
斑状丘疹状皮疹	0	7 (7.9)
そう痒性皮疹	0	1 (1.1)
皮膚剥脱	0	1 (1.1)
顔面腫脹	0	3 (3.4)
全身性そう痒症	0	1 (1.1)
潮紅	1 (9.1)	3 (3.4)

P1-02 試験：MedDRA ver. 26.1、0114 試験：MedDRA ver. 19.0

［5.3.5.3-2 Table 3.2.5.1.13～3.2.5.1.16、5.3.5.2-2 Table 14.3.4.1a.1, 14.3.4.2a.1, 14.3.4.3a.1, 14.3.4.4a.1, 14.3.4.5a.1 を改変］

（4） 視力関連の有害事象

視力関連の有害事象発現率を表 2.7.4.2.1.7-5 に示す。

視力関連の有害事象発現率は P1-02 試験で 9.1%（1/11 例）、0114 試験で 5.6%（5/89 例）であり、副作用は認められなかった。

P1-02 試験では失明 9.1%（1/11 例）が認められ、重篤かつ未回復であったが、原因は原疾患の中枢神経浸潤によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。

0114 試験では視力障害 3.4%（3/89 例）及び視力低下 2.2%（2/89 例）が認められた。いずれも非重篤かつ Grade 1 で、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.7-5 視力関連の有害事象発現率（P1-02 試験及び 0114 試験）

	P1-02 試験 N=11	0114 試験 N=89
	n (%)	n (%)
有害事象	1 (9.1)	5 (5.6)
副作用	0	0
Grade 3 有害事象	0	0
Grade 4 有害事象	1 (9.1)	0
Grade 5（死亡に至った）有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (9.1)	0
投与中止に至った有害事象	0	0
MedDRA PT		
失明	1 (9.1)	0
視力低下	0	2 (2.2)
視力障害	0	3 (3.4)

P1-02 試験：MedDRA ver. 26.1、0114 試験：MedDRA ver. 19.0

［5.3.5.3-2 Table 3.2.5.1.5～3.2.5.1.8、5.3.5.2-2 Table 14.3.4.1a.3, 14.3.4.2a.3, 14.3.4.3a.3, 14.3.4.4a.3, 14.3.4.5a.3 を改変］

（5） 造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症の有害事象

P1-02 試験では、NS-401 治療後に 2 例が移植を実施したが、移植後の肝中心静脈閉塞症の有害事象は認められなかった。

0114 試験では、NS-401 治療後に移植を実施した 35 例中 3 例（未治療 BPDCN : 2 例、再発又は難治性 BPDCN : 1 例）が移植後に肝中心静脈閉塞症を発現した。このうち 2 例は NS-401 治療後、移植までに BPDCN に対する別治療を受けていた。3 例の詳細は 5.3.5.2-1 12.2.3.4.3 項に示した。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の叙述について、P1-02 試験は 5.3.5.2-2 付録 16.3.1 に、0114 試験は 5.3.5.2-1 14.3.3 に、0214 試験は 5.3.5.4-1 Appendix 16.3.1 に、0314 試験は 5.3.5.4-2 14.3.5 に、0414 試験は 5.3.5.4-3 Appendix 16.3.1 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値について、本項では BPDCN 患者を対象とした P1-02 試験及び 0114 試験の結果を示した。

2.7.4.3.1 血液学的検査

（1） P1-02 試験

血液学的検査値について、ベースライン時及び投与後最悪値の CTCAE Grade 別シフトテーブルを表 2.7.4.3.1-1 に示す。

BPDCN 患者において、血液学的検査値が Grade 0～2（ベースライン時）から Grade 3 以上（NS-401 投与後）に変動した被験者の割合は、リンパ球（減少）が 72.7%（8/11 例）、血小板（減少）が 54.5%（6/11 例）、白血球（減少）が 45.5%（5/11 例）、ヘモグロビン（減少）及び好中球（減少）が各 36.4%（4/11 例）であった。

休薬に至った血液学的検査に関する有害事象は、好中球数減少 9.1%（1/11 例）であった。骨髄抑制による血球減少については大部分が休薬なしで管理可能であり、臨床的に問題となるような血液学的検査の変化は認められなかった（5.3.5.2-2 Listing 16.2.8.1）。

表 2.7.4.3.1-1 血液学的検査値の CTCAE Grade 別のシフトテーブル（P1-02 試験）

		投与後グレードの最悪値 n (%)			
	ベースラインのグレード	0	1	2	≧3
BPDCN（N=11）					
ヘモグロビン濃度	0	0	0	2 (18.2)	0
	1	0	0	3 (27.3)	1 (9.1)
	2	0	0	1 (9.1)	3 (27.3)
	≧3	0	0	0	1 (9.1)
血小板数	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)
	1	0	0	0	4 (36.4)
	2	0	0	0	1 (9.1)
	≧3	0	0	0	2 (18.2)
白血球数	0	2 (18.2)	0	1 (9.1)	0
	1	0	0	0	1 (9.1)
	2	0	0	1 (9.1)	4 (36.4)
	≧3	0	0	0	2 (18.2)
好中球数	0	2 (18.2)	0	0	3 (27.3)
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	1 (9.1)
	≧3	0	0	0	5 (45.5)
リンパ球数	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	5 (45.5)
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	3 (27.3)
	≧3	0	0	0	1 (9.1)

［5.3.5.2-2 表 12.4.2.1-1 を引用］

（2） 0114 試験

NS-401 12 μg/kg/日が投与された BPDCN 患者において、血液学的検査値が Grade 0～2（ベースライン時）から Grade 3～4（NS-401 投与後）に変動した被験者の割合を表 2.7.4.3.1-2 に示す。

NS-401 投与後に Grade 3 及び Grade 4 に移行した被験者の割合は、ヘモグロビン（減少）で 18.6%（16/86 例）及び 0%、血小板（減少）で 22.1%（19/86 例）及び 12.8%（11/86 例）、白血球（減少）で 12.8%（11/86 例）及び 10.5%（9/86 例）、好中球（減少）で 11.6%（10/86 例）及び 10.5%（9/86 例）、リンパ球（減少）で 44.2%（38/86 例）及び 20.1%（18/86 例）であった。

ベースライン時のヘモグロビン濃度及び血小板数の中央値は比較的低値であったが、投与期間中、ヘモグロビン濃度、血小板数及び好中球絶対数の中央値の推移に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

投与中止や休薬に至った血液学的検査に関する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.3.1-2 ベースライン時の血液学的検査値が Grade 0-2 であった BPDCN 患者のうち NS-401 12 μg/kg/日投与後 Grade 3-4 に移行した被験者の割合（0114 試験）

	未治療 N=66 n (%)	再発/難治 N=20 n (%)	全被験者 N=86 n (%)
ヘモグロビン濃度			
Grade 3 へ移行（減少）	11 (17.2)	5 (25.0)	16 (18.6)
Grade 4 へ移行（減少）	0	0	0
血小板数			
Grade 3 へ移行（減少）	15 (22.7)	4 (20.0)	19 (22.1)
Grade 4 へ移行（減少）	6 (9.1)	5 (25.0)	11 (12.8)
白血球数			
Grade 3 へ移行（減少）	7 (10.6)	4 (20.0)	11 (12.8)
Grade 4 へ移行（減少）	6 (9.1)	3 (15.0)	9 (10.5)
好中球数			
Grade 3 へ移行（減少）	7 (10.6)	3 (15.0)	10 (11.6)
Grade 4 へ移行（減少）	5 (7.6)	4 (20.0)	9 (10.5)
リンパ球数			
Grade 3 へ移行（減少）	29 (43.9)	9 (45.0)	38 (44.2)
Grade 4 へ移行（減少）	14 (21.2)	4 (20.0)	18 (20.9)

［5.3.5.2-1 14.3.5.3.1A, 14.3.5.3.1B を改変］

2.7.4.3.2 血液生化学検査

（1） P1-02 試験

血液生化学検査について、ベースライン時及び投与後最悪値の CTCAE Grade 別シフトテーブルを表 2.7.4.3.2-1 に示す。

BPDCN 患者において、血液生化学検査値が Grade 0～2（ベースライン時）から Grade 3 以上（NS-401 投与後）に変動した被験者の割合は、AST（増加）が 63.6%（7/11 例）、カリウム（減少/増加）が 54.5%（6/11 例）、ALT（増加）が 45.5%（5/11 例）、ナトリウム（増加）及びカルシウム（減少）が各 9.1%（1/11 例）であった。肝機能検査値（AST 及び ALT）はサイクル 1 及び 2 の投与後に増加し、次サイクルの初回投与日までにベースラインへ回復する傾向が認められた（5.3.5.2-2 Listing 16.2.8.2）。

休薬に至った血液生化学検査に関する有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症が各 54.5%（6/11 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 45.5%（5/11 例）、フィブリン D ダイマー増加及び高カリウム血症が各 9.1%（1/11 例）であった。

表 2.7.4.3.2-1 血液生化学検査値の CTCAE Grade 別シフトテーブル（P1-02 試験）

		投与後グレードの最悪値 n (%)			
	ベースラインのグレード	0	1	2	≧3
BPDCN（N=11）					
アルブミン	0	1 (9.1)	3 (27.3)	1 (9.1)	0
	1	0	5 (45.5)	1 (9.1)	0
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0
ビリルビン	0	7 (63.6)	2 (18.2)	2 (18.2)	0
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0
アルカリホスファターゼ	0	6 (54.5)	4 (36.4)	1 (9.1)	0
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0
AST	0	0	1 (9.1)	3 (27.3)	7 (63.6)
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0
ALT	0	0	3 (27.3)	3 (27.3)	5 (45.5)
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0
グルコース	0	7 (63.6)	4 (36.4)	0	0
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0
クレアチニン	0	6 (54.5)	2 (18.2)	1 (9.1)	0
	1	0	2 (18.2)	0	0
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0
クレアチンキナーゼ	0	6 (54.5)	4 (36.4)	1 (9.1)	0
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0
ナトリウム	0	0	9 (81.8)	1 (9.1)	1 (9.1)
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0
カリウム	0	0	4 (36.4)	0	5 (45.5)
	1	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0
カルシウム	0	1 (9.1)	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (9.1)
	1	0	0	3 (27.3)	0
	2	0	0	0	0
	≧3	0	0	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.4.2.1-2 を引用］

潜在的薬剤誘発性肝障害の基準に該当する被験者の割合を表 2.7.4.3.2-2 に示す。

BPDCN 患者のうち、AST 及び ALT が＞10×ULN、＞5×ULN、＞3×ULN に変動した被験者はそれぞれ 18.2%（2/11 例）、45.5%（5/11 例）、63.6%（7/11 例）であり、AST 又は ALT が＞10×ULN、＞5×ULN、＞3×ULN に変動した被験者はそれぞれ 36.4%（4/11 例）、81.8%（9/11 例）、100.0%（11/11 例）であった。Hy's Law の基準［AST 又は ALT＞3×ULN かつアルカリホスファターゼ（ALP）＜2×ULN かつ総ビリルビン≧2×ULN］を満たした被験者は認められなかった。

表 2.7.4.3.2-2 潜在的薬剤誘発性肝障害の基準に該当する被験者の割合（P1-02 試験）

	全被験者 (N=11)	未治療 (N=7)	再発/難治 (N=4)
	n (%)	n (%)	n (%)
AST 及び ALT			
＞3×ULN	7 (63.6)	3 (42.9)	4 (100.0)
＞5×ULN	5 (45.5)	2 (28.6)	3 (75.0)
＞10×ULN	2 (18.2)	0	2 (50.0)
＞20×ULN	0	0	0
AST 又は ALT			
＞3×ULN	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)
＞5×ULN	9 (81.8)	5 (71.4)	4 (100.0)
＞10×ULN	4 (36.4)	1 (14.3)	3 (75.0)
＞20×ULN	0	0	0
AST 又は ALT＞3×ULN かつ総ビリルビン≧1.5×ULN	0	0	0
AST 又は ALT＞3×ULN かつ総ビリルビン≧2×ULN	0	0	0
AST 又は ALT>3×ULN かつ ALP<2×ULN かつ総ビリルビン≧2×ULN	0	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.4.2.1-3 を引用］

（2） 0114 試験

NS-401 12 μg/kg/日が投与された BPDCN 患者において、血液生化学検査値が Grade 0～2（ベースライン時）から Grade 3～4（NS-401 投与後）に変動した被験者の割合を表 2.7.4.3.2-3 に示す。

10%以上の被験者において NS-401 投与後に Grade 3 又は Grade 4 に移行した検査項目は、ALT［Grade 3 に移行（増加）］で 23.3%（20/86 例）、AST［Grade 3 に移行（増加）］で 27.9%（24/86 例）、グルコース［Grade 3 に移行（増加）］で 23.3%（20/86 例）であった。

血液生化学検査に関する投与中止に至った有害事象は低アルブミン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 1.1%（1/89 例）、休薬に至った有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 19.1%（17/89 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 16.9%（15/89 例）及び低アルブミン血症 15.7%（14/89 例）であった。

表 2.7.4.3.2-3 ベースライン時の血液生化学検査値が Grade 0-2 であった BPDCN 患者のうち NS-401 12 μg/kg/日投与後 Grade 3-4 に移行した被験者の割合（0114 試験）

	未治療 N=66 n (%)	再発/難治 N=20 n (%)	全被験者 N=86 n (%)
アルブミン			
Grade 3 へ移行（減少）	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Grade 4 へ移行（減少）	0	0	0
アルカリホスファターゼ			
Grade 3 へ移行（増加）	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Grade 4 へ移行（増加）	0	0	0
ALT			
Grade 3 へ移行（増加）	17 (25.8)	3 (15.0)	20 (23.3)
Grade 4 へ移行（増加）	0	0	0
AST			
Grade 3 へ移行（増加）	19 (28.8)	5 (25.0)	24 (27.9)
Grade 4 へ移行（増加）	0	1 (5.0)	1 (1.2)
ビリルビン			
Grade 3 へ移行（増加）	0	0	0
Grade 4 へ移行（増加）	0	0	0
カルシウム			
Grade 3 へ移行（増加）	0	0	0
Grade 4 へ移行（増加）	2 (3.1)	1 (5.0)	3 (3.5)
カルシウム			
Grade 3 へ移行（減少）	1 (1.5)	1 (5.0)	2 (2.3)
Grade 4 へ移行（減少）	0	0	0
クレアチニン			
Grade 3 へ移行（増加）	0	0	0
Grade 4 へ移行（増加）	0	0	0
グルコース			
Grade 3 へ移行（増加）	16 (24.2)	4 (20.0)	20 (23.3)
Grade 4 へ移行（増加）	0	0	0
グルコース			
Grade 3 へ移行（減少）	0	0	0
Grade 4 へ移行（減少）	0	0	0
マグネシウム			
Grade 3 へ移行（増加）	4 (6.2)	0	4 (4.7)
Grade 4 へ移行（増加）	0	1 (5.0)	1 (1.2)
マグネシウム			
Grade 3 へ移行（減少）	0	0	0
Grade 4 へ移行（減少）	0	0	0
リン酸			
Grade 3 へ移行（減少）	7 (10.8)	1 (5.0)	8 (9.3)
Grade 4 へ移行（減少）	0	0	0
カリウム			
Grade 3 へ移行（増加）	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Grade 4 へ移行（増加）	2 (3.1)	0	2 (2.3)
カリウム			
Grade 3 へ移行（減少）	2 (3.1)	0	2 (2.3)
Grade 4 へ移行（減少）	4 (6.2)	0	4 (4.7)
ナトリウム			
Grade 3 へ移行（増加）	0	0	0
Grade 4 へ移行（増加）	0	0	0
ナトリウム			
Grade 3 へ移行（減少）	7 (10.6)	0	7 (8.1)
Grade 4 へ移行（減少）	0	0	0

［5.3.5.2-1 Table 12-43, 14.3.5.3.2A, 14.3.5.3.2B を引用］

潜在的薬剤誘発性肝障害について、BPDCN 患者におけるピーク時の ALT 及び総ビリルビンのプロットを図 2.7.4.3.2-1 に、AST 及び総ビリルビンのプロットを図 2.7.4.3.2-2 に示す。

ALT 又は AST が＞3×ULN かつ総ビリルビンが＞2×ULN を満たしたのは未治療 BPDCN 患者 2 例であり、いずれもサイクル 1 に生じた。両被験者とも ALP はサイクル 1 中で（測定した限りでは）正常範囲内であった。

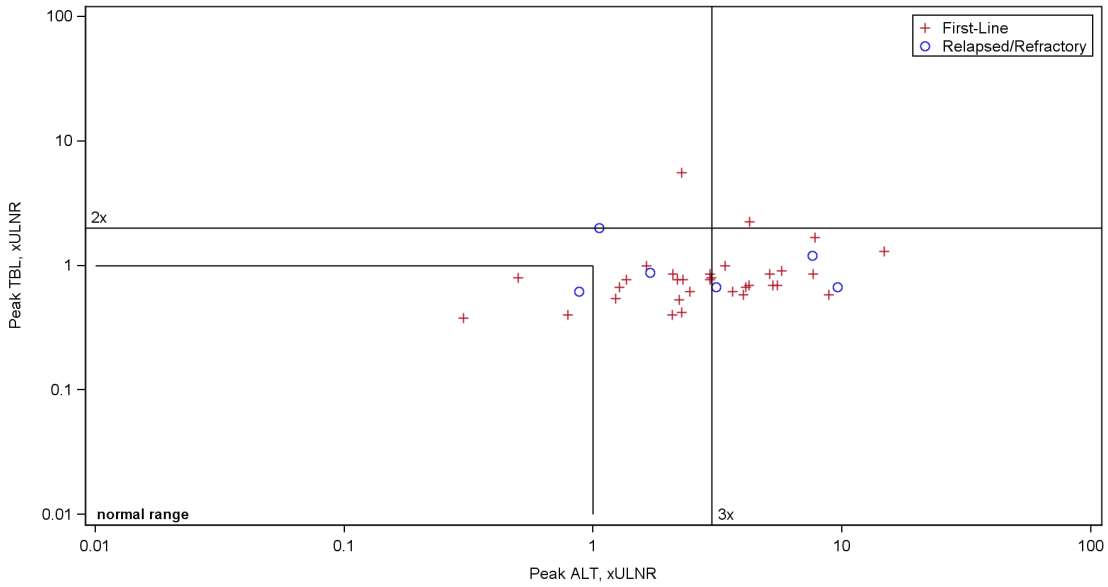


図 2.7.4.3.2-1 BPDCN 患者におけるピーク時の ALT 及び総ビリルビンのプロット（0114 試験）

TBL：総ビリルビン、ULNR：基準値上限
総ビリルビンのピーク値は、ALT のピーク値の±7 日でプロットした。

［5.3.5.2-1 Figure 12-11 を引用］

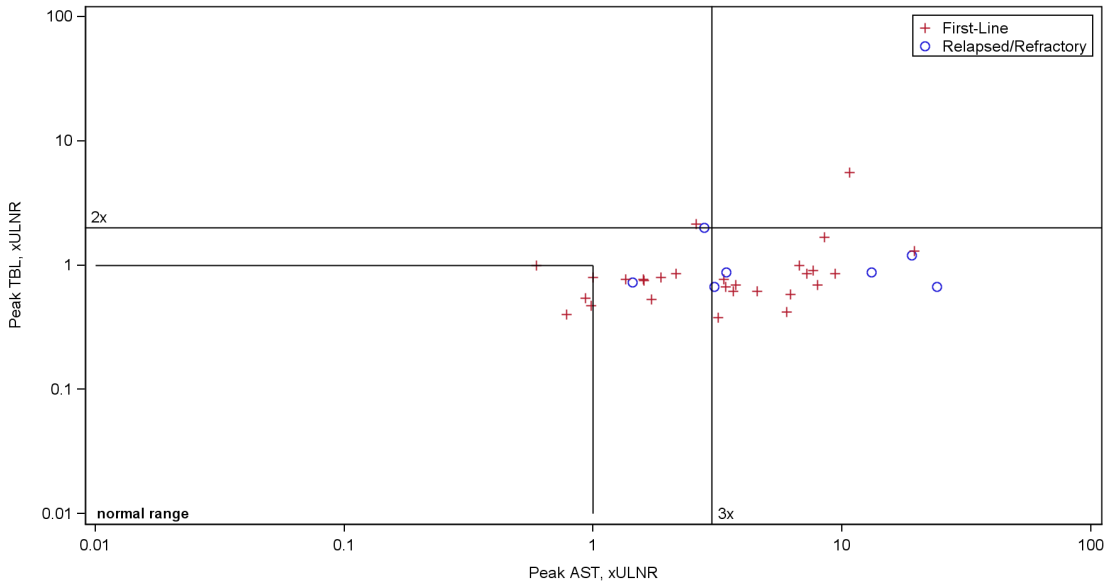


図 2.7.4.3.2-2 BPDCN 患者におけるピーク時の AST 及び総ビリルビンのプロット（0114 試験）

TBL：総ビリルビン、ULNR：基準値上限
総ビリルビンのピーク値は、AST のピーク値の±7 日でプロットした。

［5.3.5.2-1 Figure 12-12 を引用］

また、BPDCN 患者に NS-401 12 μg/kg/日を投与した際の ALT 及び AST の推移（箱ひげ図）を図 2.7.4.3.2-3 及び図 2.7.4.3.2-4 に示す。

未治療 BPDCN 患者及び再発又は難治性 BPDCN 患者のいずれにおいても、サイクル 1 の投与後に ALT 及び AST 中央値がベースラインから徐々に増加した。その後、サイクル 2 の初回投与日までにベースラインへの回復が認められた。ALT についてはサイクル 2 でもサイクル 1 と同様のパターンが見られたが顕著ではなく、サイクル 3～6 では中央値の変化は小さかった。AST についてはサイクル 2～6 で中央値の変化は小さかった。

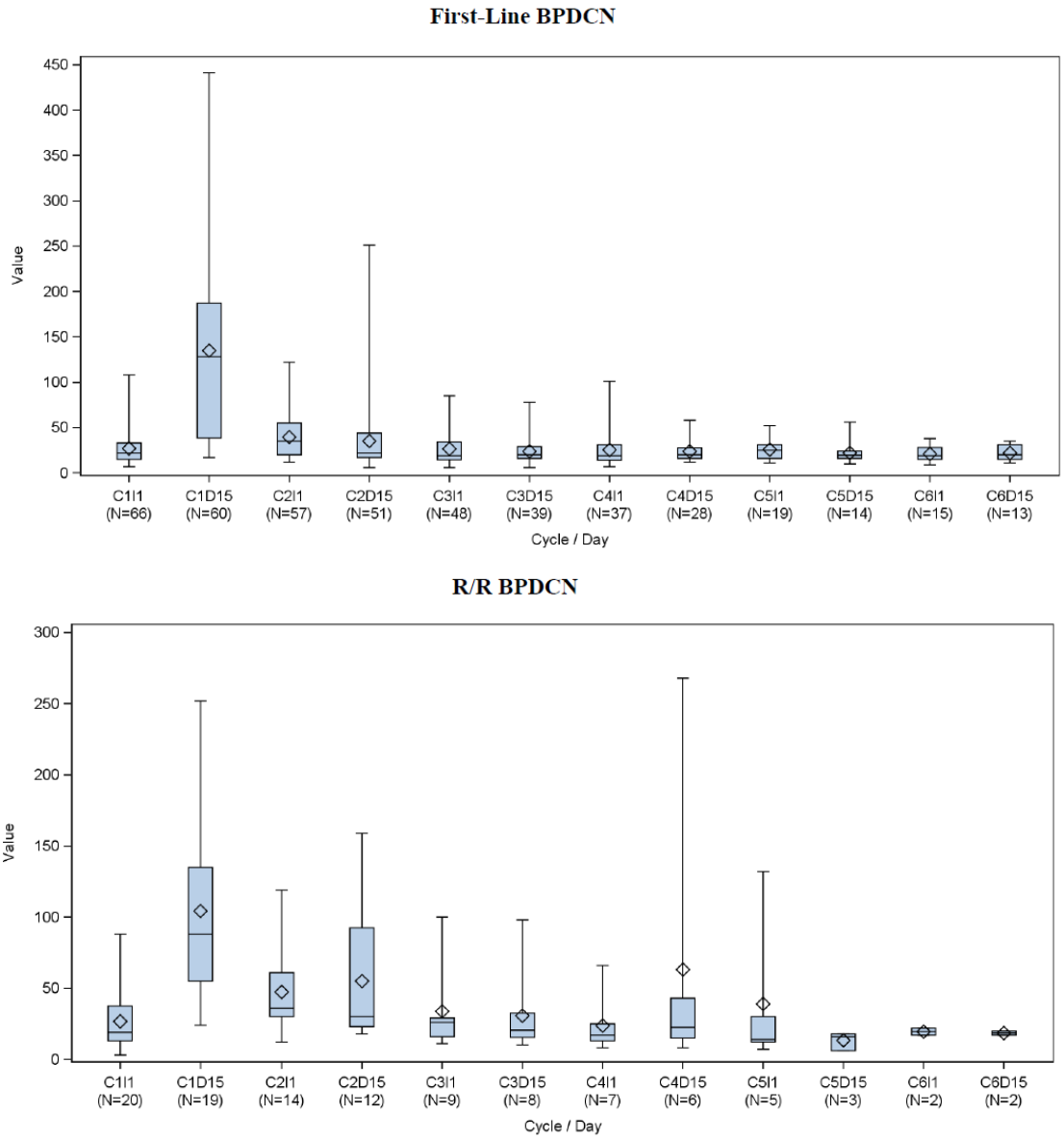


図 2.7.4.3.2-3 NS-401 12 μg/kg/日を投与した際の ALT（U/L）の推移（箱ひげ図）（0114 試験、上図：未治療、下図：再発又は難治性）

C：サイクル、D：日、I：投与、R/R：再発又は難治性、◇：平均値

［5.3.5.2-1 Figure 12-8 を引用］

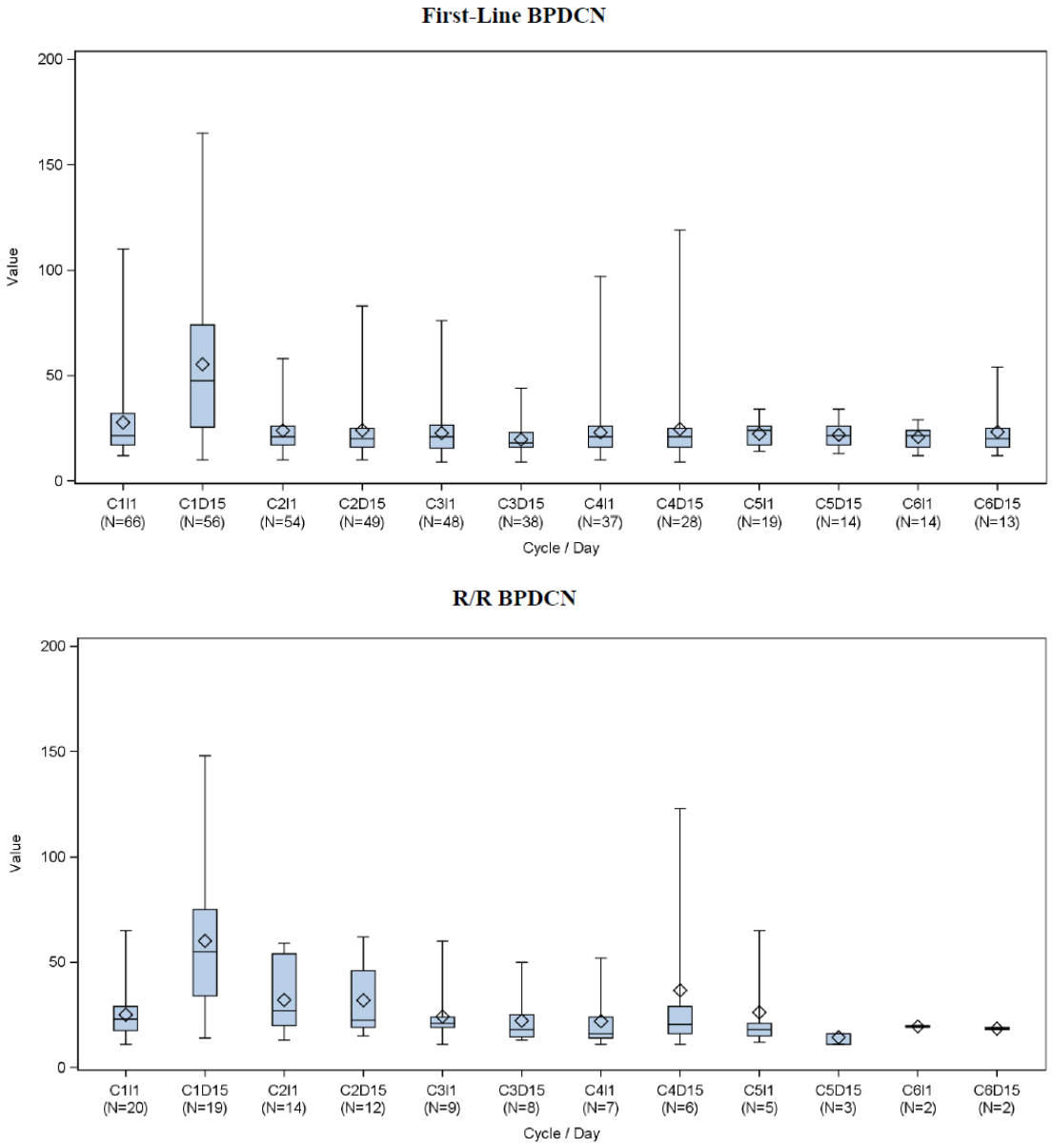


図 2.7.4.3.2-4 NS-401 12 μg/kg/日を投与した際の AST（U/L）の推移（箱ひげ図）（0114 試験、上図：未治療、下図：再発又は難治性）

C：サイクル、D：日、I：投与、R/R：再発又は難治性、◇：平均値

［5.3.5.2-1 Figure 12-9 を引用］

2.7.4.3.3 尿検査

（1） P1-02 試験

BPDCN 患者において、尿蛋白が Grade 0～2（ベースライン時）から Grade 3 以上（NS-401 投与後）に変動した被験者は認められず、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

（2） 0114 試験

NS-401 12 μg/kg/日が投与された BPDCN 患者において、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.4 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

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について、本項では BPDCN 患者を対象とした P1-02 試験及び 0114 試験の結果を示した。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

（1） P1-02 試験

バイタルサイン［血圧、脈拍数、体温、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）］の平均値の推移について、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

バイタルサインの臨床的に重要な変動は、全 BPDCN 患者（11 例）のうち、拡張期血圧低値（＜50 mmHg かつ≧10 mmHg 低下）45.5%（5/11 例）、収縮期血圧低値（＜90 mmHg かつ≧20 mmHg 低下）27.3%（3/11 例）、拡張期血圧高値（＞105 mmHg かつ≧10 mmHg 上昇）及び脈拍数低値（＜50 bpm かつ≧15 bpm 低下）が各 18.2%（2/11 例）及び脈拍数高値（＞120 bpm かつ≧15 bpm 上昇）が 9.1%（1/11 例）であった。

バイタルサインに関連する有害事象として発熱が 45.5%（5/11 例）に認められた。

（2） 0114 試験

NS-401 12 μg/kg/日を投与した BPDCN 患者のバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、SpO_2）の中央値の推移（サイクル 6 まで）について、問題となる変化は認められなかった。

バイタルサインにおいて、臨床的に重要な変動が認められた被験者割合を表 2.7.4.4.1-1 に示す。

10%以上の BPDCN 患者で認められたバイタルサインの臨床的に重要な変動は、収縮期血圧低値（＜90 mmHg かつ≧20 mmHg 低下）20.2%（18/89 例）、心拍数高値（＞120 bpm かつ≧15 bpm 上昇）19.1（17/89 例）及び拡張期血圧低値（＜50 mmHg かつ≧10 mmHg 低下）13.5%（12/89 例）であった。

バイタルサインに関連する有害事象は、発熱 43.8%（39/89 例）、低血圧 23.6%（21/89 例）、頻脈 16.9%（15/89 例）、高血圧 15.7%（14/89 例）、徐脈 5.6%（5/89 例）、低酸素症及び洞性頻脈が各 4.5%（4/89 例）、低体温 2.2%（2/89 例）、心拍数不整、洞性不整脈、洞性徐脈及び心室性頻脈が各 1.1%（1/89 例）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2B）。

表 2.7.4.4.1-1 NS-401 12 μg/kg/日を投与した BPDCN 患者における臨床的に重要な変動が認められたバイタルサイン（0114 試験）

	未治療 N=69	再発/難治 N=20	全被験者 N=89
	n (%)	n (%)	n (%)
収縮期血圧低値（＜90 mmHg かつ≧20 mmHg 低下）	11 (15.9)	7 (35.0)	18 (20.2)
収縮期血圧高値（＞180 mmHg かつ≧20 mmHg 上昇）	5 (7.2)	0	5 (5.6)
拡張期血圧低値（＜50 mmHg かつ≧10 mmHg 低下）	9 (13.0)	3 (15.0)	12 (13.5)
拡張期血圧高値（＞105 mmHg かつ≧10 mmHg 上昇）	6 (8.7)	1 (5.0)	7 (7.9)
心拍数低値（＜50 bpm かつ≧15 bpm 低下）	7 (10.1)	1 (5.0)	8 (9.0)
心拍数高値（＞120 bpm かつ≧15 bpm 上昇）	14 (20.3)	3 (15.0)	17 (19.1)

［5.3.5.2-1 Table 12-44 を引用］

2.7.4.4.2 体重

P1-02 試験において、体重増加及び体重減少の有害事象は認められなかった。

0114 試験の BPDCN 患者において、体重増加及び体重減少の有害事象は、それぞれ 34.8%（31/89 例）及び 2.2%（2/89 例）に認められた。

2.7.4.4.3 心電図

（1） P1-02 試験

ベースラインと投与後最悪値の心電図判定（正常・臨床的に重要ではない異常・臨床的に重要な異常）別シフトテーブルを表 2.7.4.4.3-1 に示す。

治療期間中に臨床的に重要な異常所見が認められた被験者は 18.2%（2/11 例、いずれも未治療 BPDCN 患者）であった。そのうち 1 例は正常（ベースライン）から異常所見あり（治療期間中）に変動し、有害事象として心房細動が認められた。

表 2.7.4.4.3-1 標準 12 誘導心電図判定別シフトテーブル（P1-02 試験）

		投与後の最悪値 n (%)		
	ベースライン	正常	臨床的に重要ではない異常	臨床的に重要な異常
全被験者	正常	4 (36.4)	4 (36.4)	1 (9.1)
N=11	臨床的に重要ではない異常	0	1 (9.1)	0
	臨床的に重要な異常	0	0	1 (9.1)
未治療	正常	2 (28.6)	3 (42.9)	1 (14.3)
N=7	臨床的に重要ではない異常	0	0	0
	臨床的に重要な異常	0	0	1 (14.3)
再発/難治	正常	2 (50.0)	1 (25.0)	0
N=4	臨床的に重要ではない異常	0	1 (25.0)	0
	臨床的に重要な異常	0	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.5.4-1 を引用］

（2） 0114 試験

心電図変数 HR、PR、QRS、QTcF のいずれにおいても NS-401 投与によって一貫した変化は認められなかった。NS-401 による有意な QT 延長は認められず、トルサード・ド・ポワントが認められた被験者はいなかった。2%以上に発現した心電図に関連する有害事象は、頻脈 16.9%（15/89 例）、心房細動 9.0%（8/89 例）、徐脈 5.6%（5/89 例）、洞性頻脈 4.5%（4/89 例）、心房粗動及び心筋梗塞が各 2.2%（2/89 例）であった。

また、QTc に関する曝露-反応解析を実施したところ、血漿中遊離型 NS-401 濃度は QTcF、ΔQTcF（投与開始時のベースラインの値を用いて調整した QTcF）及び ΔQTcFcyc（各サイクルのベースラインの値を用いて調整した QTcF）で評価した場合、濃度依存的な QT 延長効果を示さないと考えられた。また、血漿中遊離型 NS-401 濃度は心拍数の濃度依存的増加と関連していたが、要因は輸液の注入に関連したものと考えられ、臨床的にも問題とはならないと考えられた。（2.7.2.3.5.1 項参照）。

2.7.4.4.4 視覚評価

P1-02 試験において、視力又は色覚の異常所見は、再発又は難治性 BPDCN 患者の 9.1%（1/11 例）で異常（失明）が認められた。サイクル 5 の退院後（Day 9）から両目の視野の暗さを自覚し、徐々に悪化、Day 11 に完全に視力を消失した。原因は原疾患の中枢神経浸潤によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。

0114 試験において、BPDCN 患者で視力障害 3.4%（3/89 例）及び視力低下 2.2%（2/89 例）が認められた。いずれも非重篤かつ Grade 1-2 で、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

P1-02 試験では、試験に組み入れられた女性の被験者が 11 例中 2 例と少数であったため、性別の比較は困難であった。

0114 試験において、NS-401 12 μg/kg/日を投与した BPDCN 患者の性別の有害事象の要約及び有害事象発現率（いずれかの疾患分類で 20%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.5.1.1-1 及び表 2.7.4.5.1.1-2 に示す。

未治療 BPDCN 患者において、性別で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は同程度であった。性別で 20%以上発現率が異なる有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（男性 67.9%、女性 30.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（71.7%、46.2%）、不安（13.2%、38.5%）、低マグネシウム血症（5.7%、30.8%）、発熱（37.7%、61.5%）、低カリウム血症（15.1%、38.5%）及び下痢（17.0%、38.5%）であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者において、女性の被験者が 3 例と少なく比較は困難であったものの、性別で Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止及び休薬に至った有害事象の発現率に大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象は男性で 82.4%（14/17 例）に認められたが、女性では発現しなかった。性別で 40%以上発現率が異なる有害事象は嘔吐（11.8%、66.7%）及び低アルブミン血症（76.5%、33.3%）であった。

表 2.7.4.5.1.1-1 性別の有害事象の要約（0114 試験）

	男性		女性	
	未治療 N=53	再発/難治 N=17	未治療 N=13	再発/難治 N=3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	53 (100.0)	17 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
副作用	50 (94.3)	14 (82.4)	11 (84.6)	2 (66.7)
Grade 3 以上の有害事象	43 (81.1)	15 (88.2)	11 (84.6)	3 (100.0)
死亡に至った有害事象	3 (5.7)	3 (17.6)	2 (15.4)	0
重篤な有害事象	26 (49.1)	14 (82.4)	6 (46.2)	0
投与中止に至った有害事象	4 (7.5)	0	2 (15.4)	0
休薬に至った有害事象	39 (73.6)	12 (70.6)	9 (69.2)	1 (33.3)

12 μg/kg/日を投与した被験者を対象とした。

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.1A.3 を引用］

表 2.7.4.5.1.1-2 性別の有害事象発現率
（0114 試験：いずれかの疾患分類で 20%以上に発現した有害事象）

MedDRA ver. 19.0	男性		女性	
SOC	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	N=53	N=17	N=13	N=3
有害事象発現例数 n (%)	53 (100.0)	17 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
血液およびリンパ系障害	38 (71.7)	11 (64.7)	6 (46.2)	2 (66.7)
貧血	12 (22.6)	4 (23.5)	3 (23.1)	1 (33.3)
白血球減少症	4 (7.5)	4 (23.5)	2 (15.4)	1 (33.3)
リンパ節症	0	0	0	1 (33.3)
好中球減少症	6 (11.3)	5 (29.4)	3 (23.1)	1 (33.3)
血小板減少症	22 (41.5)	9 (52.9)	4 (30.8)	1 (33.3)
心臓障害	20 (37.7)	7 (41.2)	4 (30.8)	0
頻脈	11 (20.8)	2 (11.8)	1 (7.7)	0
胃腸障害	41 (77.4)	13 (76.5)	11 (84.6)	2 (66.7)
腹痛	2 (3.8)	4 (23.5)	1 (7.7)	0
便秘	17 (32.1)	2 (11.8)	2 (15.4)	0
下痢	9 (17.0)	1 (5.9)	5 (38.5)	0
口内乾燥	3 (5.7)	3 (17.6)	1 (7.7)	1 (33.3)
悪心	23 (43.4)	6 (35.3)	5 (38.5)	2 (66.7)
嘔吐	7 (13.2)	2 (11.8)	2 (15.4)	2 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (84.9)	16 (94.1)	12 (92.3)	2 (66.7)
胸痛	3 (5.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (33.3)
悪寒	11 (20.8)	8 (47.1)	2 (15.4)	1 (33.3)
疲労	23 (43.4)	9 (52.9)	5 (38.5)	1 (33.3)
末梢性浮腫	17 (32.1)	12 (70.6)	3 (23.1)	2 (66.7)
発熱	20 (37.7)	9 (52.9)	8 (61.5)	1 (33.3)
肝胆道系障害	3 (5.7)	4 (23.5)	0	0
高ビリルビン血症	3 (5.7)	4 (23.5)	0	0
感染症および寄生虫症	18 (34.0)	9 (52.9)	4 (30.8)	2 (66.7)
口腔カンジダ症	0	0	3 (23.1)	1 (33.3)
尿路感染	1 (1.9)	2 (11.8)	1 (7.7)	1 (33.3)
RS ウイルス感染	0	0	0	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	12 (22.6)	3 (17.6)	1 (7.7)	1 (33.3)
挫傷	3 (5.7)	0	1 (7.7)	1 (33.3)
臨床検査	47 (88.7)	14 (82.4)	11 (84.6)	2 (66.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38 (71.7)	10 (58.8)	6 (46.2)	1 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (67.9)	9 (52.9)	4 (30.8)	1 (33.3)
血中クレアチニン増加	6 (11.3)	5 (29.4)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (3.8)	0	2 (15.4)	1 (33.3)
体重増加	20 (37.7)	5 (29.4)	5 (38.5)	1 (33.3)
代謝および栄養障害	45 (84.9)	14 (82.4)	9 (69.2)	3 (100.0)
食欲減退	9 (17.0)	6 (35.3)	2 (15.4)	0
高血糖	16 (30.2)	6 (35.3)	4 (30.8)	0
高尿酸血症	2 (3.8)	4 (23.5)	3 (23.1)	0
低アルブミン血症	22 (41.5)	13 (76.5)	6 (46.2)	1 (33.3)
低カルシウム血症	5 (9.4)	6 (35.3)	3 (23.1)	1 (33.3)
低カリウム血症	8 (15.1)	4 (23.5)	5 (38.5)	1 (33.3)
低マグネシウム血症	3 (5.7)	3 (17.6)	4 (30.8)	0
低ナトリウム血症	9 (17.0)	4 (23.5)	2 (15.4)	0
低リン酸血症	5 (9.4)	1 (5.9)	1 (7.7)	1 (33.3)
腫瘍崩壊症候群	6 (11.3)	3 (17.6)	0	1 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	26 (49.1)	11 (64.7)	6 (46.2)	1 (33.3)
背部痛	10 (18.9)	4 (23.5)	2 (15.4)	1 (33.3)

表 2.7.4.5.1.1-2 性別の有害事象発現率
（0114 試験：いずれかの疾患分類で 20%以上に発現した有害事象）（続き）

MedDRA ver. 19.0	男性		女性	
SOC	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	N=53	N=17	N=13	N=3
筋痙縮	1 (1.9)	0	0	1 (33.3)
神経系障害	32 (60.4)	10 (58.8)	6 (46.2)	1 (33.3)
浮動性めまい	10 (18.9)	5 (29.4)	1 (7.7)	0
頭痛	14 (26.4)	3 (17.6)	5 (38.5)	0
失神寸前の状態	2 (3.8)	1 (5.9)	0	1 (33.3)
精神障害	19 (35.8)	8 (47.1)	8 (61.5)	0
不安	7 (13.2)	3 (17.6)	5 (38.5)	0
不眠症	5 (9.4)	4 (23.5)	3 (23.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (50.9)	9 (52.9)	7 (53.8)	2 (66.7)
咳嗽	1 (1.9)	2 (11.8)	1 (7.7)	1 (33.3)
呼吸困難	6 (11.3)	6 (35.3)	1 (7.7)	0
労作性呼吸困難	2 (3.8)	0	0	1 (33.3)
鼻出血	4 (7.5)	0	1 (7.7)	1 (33.3)
鼻閉	3 (5.7)	0 (0.0)	3 (23.1)	1 (33.3)
胸膜痛	0	0	0	1 (33.3)
湿性咳嗽	0	2 (11.8)	0	1 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	23 (43.4)	12 (70.6)	7 (53.8)	1 (33.3)
そう痒症	5 (9.4)	3 (17.6)	1 (7.7)	1 (33.3)
皮膚病変	2 (3.8)	0	0	1 (33.3)
血管障害	26 (49.1)	11 (64.7)	6 (46.2)	2 (66.7)
毛細血管漏出症候群	8 (15.1)	6 (35.3)	4 (30.8)	0
高血圧	9 (17.0)	3 (17.6)	1 (7.7)	1 (33.3)
低血圧	13 (24.5)	6 (35.3)	1 (7.7)	1 (33.3)

12 μg/kg/日を投与した被験者を対象とした。

［5.3.5.3-2 Table_3.2.8.2.1 を引用］

2.7.4.5.1.2 年齢別

（1） P1-02 試験

年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の要約及び有害事象発現率を表 2.7.4.5.1.2-1 及び表 2.7.4.5.1.2-2 に示す。

65 歳未満の被験者が 4 例と少なく年齢別の比較は困難であったものの、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は同程度であった。

年齢別で 30%以上発現率が異なる有害事象は、貧血（65 歳未満 0%、65 歳以上 71.4%）、血小板数減少（0%、71.4%）、低カリウム血症（25.0%、71.4%）、血中乳酸脱水素酵素増加（0%、42.9%）、悪心（25.0%、57.1%）、好中球数減少（25.0%、57.1%）及び毛細血管漏出症候群（75.0%、42.9%）であった。

表 2.7.4.5.1.2-1 年齢別の有害事象の要約（P1-02 試験）

	＜65 歳 （N=4）	≧65 歳 （N=7）
	n (%)	n (%)
有害事象	4 (100.0)	7 (100.0)
副作用	4 (100.0)	7 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	4 (100.0)	7 (100.0)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	3 (75.0)	4 (57.1)
投与中止に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	4 (100.0)	6 (85.7)

［5.3.5.3-2 Table_3.1.2.4.1～3.1.2.4.7 を引用］

表 2.7.4.5.1.2-2 年齢別の有害事象発現率（P1-02 試験）

MedDRA ver. 26.1 SOC PT	＜65 歳 （N=4）	≧65 歳 （N=7）
有害事象発現例数 n (%)	4 (100.0)	7 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)	7 (100.0)
貧血	0	5 (71.4)
播種性血管内凝固	0	2 (28.6)
発熱性好中球減少症	0	1 (14.3)
リンパ球減少症	0	1 (14.3)
好中球減少症	0	2 (28.6)
血小板減少症	1 (25.0)	1 (14.3)
心臓障害	0	2 (28.6)
心房細動	0	2 (28.6)
眼障害	0	1 (14.3)
失明	0	1 (14.3)
胃腸障害	1 (25.0)	6 (85.7)
腹痛	0	1 (14.3)
便秘	0	2 (28.6)
胃ポリープ	0	1 (14.3)
血便排泄	0	1 (14.3)
悪心	1 (25.0)	4 (57.1)
直腸炎	0	1 (14.3)
嘔吐	1 (25.0)	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75.0)	5 (71.4)
悪寒	0	1 (14.3)
倦怠感	1 (25.0)	1 (14.3)
発熱	2 (50.0)	3 (42.9)
注入部位溢出	0	1 (14.3)
血管穿刺部位紅斑	0	1 (14.3)
肝胆道系障害	1 (25.0)	0
肝機能異常	1 (25.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	1 (14.3)
外耳炎	1 (25.0)	0
尿路感染	0	1 (14.3)
医療機器関連感染	1 (25.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	0
注入に伴う反応	1 (25.0)	0
臨床検査	4 (100.0)	7 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (75.0)	6 (85.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (75.0)	5 (71.4)
血中クレアチニン増加	0	2 (28.6)
血中フィブリノゲン減少	0	1 (14.3)

表 2.7.4.5.1.2-2 年齢別の有害事象発現率（P1-02 試験）（続き）

MedDRA ver. 26.1 SOC PT	＜65 歳 （N=4）	≧65 歳 （N=7）
血中乳酸脱水素酵素増加	0	3 (42.9)
フィブリン D ダイマー増加	1 (25.0)	0
フィブリン分解産物増加	1 (25.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)
好中球数減少	1 (25.0)	4 (57.1)
血小板数減少	0	5 (71.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (14.3)
肝酵素上昇	0	1 (14.3)
フィブリノゲン分解産物増加	1 (25.0)	0
代謝および栄養障害	3 (75.0)	6 (85.7)
高血糖	0	1 (14.3)
高カリウム血症	0	1 (14.3)
高ナトリウム血症	0	1 (14.3)
高リン血症	0	1 (14.3)
高尿酸血症	1 (25.0)	3 (42.9)
低アルブミン血症	2 (50.0)	4 (57.1)
低カルシウム血症	0	1 (14.3)
低カリウム血症	1 (25.0)	5 (71.4)
低ナトリウム血症	0	2 (28.6)
低リン血症	0	1 (14.3)
腫瘍崩壊症候群	1 (25.0)	1 (14.3)
食欲減退	1 (25.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (14.3)
背部痛	0	1 (14.3)
頚部痛	0	1 (14.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (14.3)
前立腺癌	0	1 (14.3)
神経系障害	0	2 (28.6)
頭痛	0	1 (14.3)
ヘルペス後神経痛	0	1 (14.3)
腎および尿路障害	0	1 (14.3)
急性腎障害	0	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (50.0)	2 (28.6)
咳嗽	1 (25.0)	0
しゃっくり	0	1 (14.3)
低酸素症	1 (25.0)	0
肺水腫	0	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)	2 (28.6)
薬疹	1 (25.0)	0
皮膚乾燥	1 (25.0)	0
発疹	0	2 (28.6)
血管障害	4 (100.0)	3 (42.9)
毛細血管漏出症候群	3 (75.0)	3 (42.9)
潮紅	1 (25.0)	0
出血性ショック	0	1 (14.3)

［5.3.5.3-2 Table_3.1.2.4.1 を引用］

（2） 0114 試験

NS-401 12 μg/kg/日を投与した BPDCN 患者の年齢別の有害事象の要約及び有害事象発現率（いずれかの疾患分類で 20%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.5.1.2-3 及び表 2.7.4.5.1.2-4 に示す。

未治療 BPDCN 患者において、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は同程度であった。年齢別で 20%以上発現率が異なる有害事象は、低アルブミン血症（65 歳未満 26.9%、65 歳以上 52.5%）、末梢性浮腫（15.4%、40.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（80.8%、57.5%）、不安（30.8%、10.0%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（73.1%、52.5%）であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者において、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率に大きな差異は認められなかった。年齢別で 30%以上発現率が異なる有害事象は、低カルシウム血症（0%、50.0%）、血小板減少症（16.7%、64.3%）、発熱（83.3%、35.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（16.7%、64.3%）、食欲減退（0%、42.9%）、貧血（0%、35.7%）、白血球減少症（0%、35.7%）、血中クレアチニン増加（0%、35.7%）、背部痛（50.0%、14.3%）、頸部痛（33.3%、0%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（33.3%、64.3%）であった。

表 2.7.4.5.1.2-3 年齢別の有害事象の要約（0114 試験）

	＜65 歳		≧65 歳	
	未治療 N=26	再発/難治 N=6	未治療 N=40	再発/難治 N=14
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	26 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)	14 (100.0)
副作用	24 (92.3)	5 (83.3)	37 (92.5)	11 (78.6)
Grade 3 以上の有害事象	21 (80.8)	5 (83.3)	33 (82.5)	13 (92.9)
死亡に至った有害事象	1 (3.8)	2 (33.3)	4 (10.0)	1 (7.1)
重篤な有害事象	12 (46.2)	3 (50.0)	20 (50.0)	11 (78.6)
投与中止に至った有害事象	1 (3.8)	0	5 (12.5)	0
休薬に至った有害事象	17 (65.4)	4 (66.7)	31 (77.5)	9 (64.3)

12 μg/kg/日を投与した被験者を対象とした。

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.1A.1 を引用］

表 2.7.4.5.1.2-4 年齢別の有害事象発現率
（0114 試験：いずれかの疾患分類で 20%以上に発現した有害事象）

MedDRA ver. 19.0	＜65 歳		≧65 歳	
SOC	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	N=26	N=6	N=40	N=14
有害事象発現例数 n (%)	26 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)	14 (100.0)
血液およびリンパ系障害	19 (73.1)	3 (50.0)	25 (62.5)	10 (71.4)
貧血	6 (23.1)	0	9 (22.5)	5 (35.7)
発熱性好中球減少症	6 (23.1)	1 (16.7)	2 (5.0)	1 (7.1)
白血球減少症	4 (15.4)	0	2 (5.0)	5 (35.7)
好中球減少症	4 (15.4)	2 (33.3)	5 (12.5)	4 (28.6)
血小板減少症	12 (46.2)	1 (16.7)	14 (35.0)	9 (64.3)
心臓障害	8 (30.8)	2 (33.3)	16 (40.0)	5 (35.7)
頻脈	7 (26.9)	0	5 (12.5)	2 (14.3)
胃腸障害	20 (76.9)	6 (100.0)	32 (80.0)	9 (64.3)
腹痛	1 (3.8)	2 (33.3)	2 (5.0)	2 (14.3)

表 2.7.4.5.1.2-4 年齢別の有害事象発現率
（0114 試験：いずれかの疾患分類で 20%以上に発現した有害事象）（続き）

MedDRA ver. 19.0	＜65 歳		≧65 歳	
SOC	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	N=26	N=6	N=40	N=14
便秘	8 (30.8)	0	11 (27.5)	2 (14.3)
下痢	6 (23.1)	0	8 (20.0)	1 (7.1)
口内乾燥	1 (3.8)	2 (33.3)	3 (7.5)	2 (14.3)
悪心	11 (42.3)	3 (50.0)	17 (42.5)	5 (35.7)
嘔吐	5 (19.2)	2 (33.3)	4 (10.0)	2 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (88.5)	6 (100.0)	34 (85.0)	12 (85.7)
無力症	1 (3.8)	0	2 (5.0)	3 (21.4)
悪寒	7 (26.9)	2 (33.3)	6 (15.0)	7 (50.0)
疲労	12 (46.2)	4 (66.7)	16 (40.0)	6 (42.9)
末梢性浮腫	4 (15.4)	4 (66.7)	16 (40.0)	10 (71.4)
発熱	14 (53.8)	5 (83.3)	14 (35.0)	5 (35.7)
肝胆道系障害	2 (7.7)	1 (16.7)	1 (2.5)	3 (21.4)
高ビリルビン血症	2 (7.7)	1 (16.7)	1 (2.5)	3 (21.4)
感染症および寄生虫症	9 (34.6)	3 (50.0)	13 (32.5)	8 (57.1)
肺炎	1 (3.8)	0	1 (2.5)	3 (21.4)
尿路感染	0	0	2 (5.0)	3 (21.4)
臨床検査	26 (100.0)	5 (83.3)	32 (80.0)	11 (78.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (3.8)	0	0	3 (21.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (80.8)	2 (33.3)	23 (57.5)	9 (64.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (73.1)	1 (16.7)	21 (52.5)	9 (64.3)
血中クレアチニン増加	1 (3.8)	0	5 (12.5)	5 (35.7)
国際標準比増加	2 (7.7)	0	2 (5.0)	3 (21.4)
体重増加	10 (38.5)	2 (33.3)	15 (37.5)	4 (28.6)
代謝および栄養障害	18 (69.2)	4 (66.7)	36 (90.0)	13 (92.9)
食欲減退	3 (11.5)	0	8 (20.0)	6 (42.9)
高血糖	8 (30.8)	1 (16.7)	12 (30.0)	5 (35.7)
高リン酸塩血症	6 (23.1)	0	5 (12.5)	0
高尿酸血症	2 (7.7)	0	3 (7.5)	4 (28.6)
低アルブミン血症	7 (26.9)	4 (66.7)	21 (52.5)	10 (71.4)
低カルシウム血症	3 (11.5)	0	5 (12.5)	7 (50.0)
低カリウム血症	5 (19.2)	1 (16.7)	8 (20.0)	4 (28.6)
低マグネシウム血症	2 (7.7)	0	5 (12.5)	3 (21.4)
低ナトリウム血症	2 (7.7)	1 (16.7)	9 (22.5)	3 (21.4)
腫瘍崩壊症候群	1 (3.8)	0	5 (12.5)	4 (28.6)
筋骨格系および結合組織障害	12 (46.2)	6 (100.0)	20 (50.0)	6 (42.9)
背部痛	4 (15.4)	3 (50.0)	8 (20.0)	2 (14.3)
頚部痛	2 (7.7)	2 (33.3)	3 (7.5)	0
神経系障害	11 (42.3)	2 (33.3)	27 (67.5)	9 (64.3)
浮動性めまい	4 (15.4)	1 (16.7)	7 (17.5)	4 (28.6)
頭痛	8 (30.8)	1 (16.7)	11 (27.5)	2 (14.3)
精神障害	11 (42.3)	1 (16.7)	16 (40.0)	7 (50.0)
不安	8 (30.8)	0	4 (10.0)	3 (21.4)
不眠症	3 (11.5)	1 (16.7)	5 (12.5)	3 (21.4)
精神状態変化	0	0	1 (2.5)	3 (21.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (50.0)	2 (33.3)	21 (52.5)	9 (64.3)
咳嗽	1 (3.8)	0	1 (2.5)	3 (21.4)
呼吸困難	2 (7.7)	1 (16.7)	5 (12.5)	5 (35.7)
湿性咳嗽	0	0	0	3 (21.4)
皮膚および皮下組織障害	8 (30.8)	4 (66.7)	22 (55.0)	9 (64.3)
皮膚乾燥	0	2 (33.3)	2 (5.0)	1 (7.1)
そう痒症	2 (7.7)	2 (33.3)	4 (10.0)	2 (14.3)
発疹	3 (11.5)	0	3 (7.5)	3 (21.4)

表 2.7.4.5.1.2-4 年齢別の有害事象発現率
（0114 試験：いずれかの疾患分類で 20%以上に発現した有害事象）（続き）

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	＜65 歳 未治療 N=26	 再発/難治 N=6	≧65 歳 未治療 N=40	 再発/難治 N=14
血管障害	12 (46.2)	4 (66.7)	20 (50.0)	9 (64.3)
毛細血管漏出症候群	4 (15.4)	1 (16.7)	8 (20.0)	5 (35.7)
高血圧	5 (19.2)	2 (33.3)	5 (12.5)	2 (14.3)
低血圧	4 (15.4)	2 (33.3)	10 (25.0)	5 (35.7)

12 μg/kg/日を投与した被験者を対象とした。

［5.3.5.3-2 Table_.3.2.6.4.1 を引用］

2.7.4.5.1.3 人種

日本人 BPDCN 患者を対象とした P1-02 試験及び外国人 BPDCN 患者を対象とした 0114 試験の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1.1-1 に示した。

日本人と外国人で 30%以上発現率が異なる有害事象は、好中球数減少（P1-02 試験 45.5%、0114 試験 0%）、血小板数減少（45.5%、0%）、疲労（0%、43.8%）、末梢性浮腫（0%、41.6%）、体重増加（0%、34.8%）、低カリウム血症（54.5%、20.2%）及び毛細血管漏出症候群（54.5%、21.3%）であった。

有害事象の発現傾向について国内外で大きな差異は認められず、P1-02 試験で新たなリスクは確認されなかった。

2.7.4.5.1.4 BPDCN 疾患分類別

NS-401 12 μg/kg/日投与時の P1-02 試験及び 0114 試験における BPDCN 疾患分類別（未治療、再発又は難治性）の有害事象の要約及び有害事象発現率（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：いずれかの疾患分類で 20%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.5.1.4-1 及び表 2.7.4.5.1.4-2 に示す。

P1-02 試験及び 0114 試験ともに疾患分類別で Garde 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は概ね同程度であった。

P1-02 試験では、再発又は難治性 BPDCN の被験者数が 4 例と少なく比較は困難であったものの、高頻度に発現した有害事象の多くは両疾患分類で共通していた。疾患分類別で 30%以上発現率が異なる有害事象は、低アルブミン血症（未治療 85.7%、再発又は難治性 0%）、低カリウム血症（71.4%、25.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（57.1%、100.0%）及び血中乳酸脱水素酵素増加（14.3%、50.0%）であった。

0114 試験においても有害事象の発現傾向は両疾患分類で類似しており、疾患分類別で 20%以上発現率が異なる有害事象は末梢性浮腫（30.3%、70.0%）、低アルブミン血症（42.4%、70.0%）、悪寒（19.7%、45.0%）及び低カルシウム血症（12.1%、35.0%）であった。

表 2.7.4.5.1.4-1 BPDCN 疾患分類別の有害事象の要約（P1-02 試験及び 0114 試験）

	P1-02 試験		0114 試験	
	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
	N=7	N=4	N=66	N=20
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	7 (100.0)	4 (100.0)	66 (100)	20 (100)
副作用	7 (100.0)	4 (100.0)	61 (92.4)	16 (80.0)
Grade 3 以上の有害事象	7 (100.0)	4 (100.0)	54 (81.8)	18 (90.0)
死亡に至った有害事象	0	0	5 (7.6)	3 (15.0)
重篤な有害事象	5 (71.4)	2 (50.0)	32 (48.5)	14 (70.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	6 (9.1)	0
休薬に至った有害事象	7 (100.0)	3 (75.0)	48 (72.7)	13 (65.0)

12 μg/kg/日を投与した被験者を対象とした。

［5.3.5.2-2 表 12.2.1-1、5.3.5.3-2 Table_3.2.6.6.1～3.2.6.6.7 を改変］

表 2.7.4.5.1.4-2 BPDCN 疾患分類別の有害事象発現率
（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：20%以上に発現した有害事象）

SOC	P1-02試験		0114試験	
PT	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
	N=7	N=4	N=66	N=20
有害事象発現例数 n (%)	7 (100.0)	4 (100.0)	66 (100.0)	20 (100.0)
血液およびリンパ系障害	5 (71.4)	3 (75.0)	44 (66.7)	13 (65.0)
貧血	3 (42.9)	2 (50.0)	15 (22.7)	5 (25.0)
播種性血管内凝固	1 (14.3)	1 (25.0)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (14.3)	0	8 (12.1)	2 (10.0)
白血球減少症	0	0	6 (9.1)	5 (25.0)
リンパ球減少症	1 (14.3)	0	3 (4.5)	2 (10.0)
好中球減少症	2 (28.6)	0	9 (13.6)	6 (30.0)
血小板減少症	1 (14.3)	1 (25.0)	26 (39.4)	10 (50.0)
心臓障害	1 (14.3)	1 (25.0)	24 (36.4)	7 (35.0)
心房細動	1 (14.3)	1 (25.0)	7 (10.6)	1 (5.0)
眼障害	0	1 (25.0)	17 (25.8)	4 (20.0)
失明	0	1 (25.0)	0	0
胃腸障害	5 (71.4)	2 (50.0)	52 (78.8)	15 (75.0)
腹痛	1 (14.3)	0	3 (4.5)	4 (20.0)
便秘	2 (28.6)	0	19 (28.8)	2 (10.0)
下痢	0	0	14 (21.2)	1 (5.0)
口内乾燥	0	0	4 (6.1)	4 (20.0)
胃ポリープ	1 (14.3)	0	0	0
血便排泄	1 (14.3)	0	0	0
悪心	3 (42.9)	2 (50.0)	28 (42.4)	8 (40.0)
直腸炎	1 (14.3)	0	0	0
嘔吐	1 (14.3)	1 (25.0)	9 (13.6)	4 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (71.4)	3 (75.0)	57 (86.4)	18 (90.0)
悪寒	1 (14.3)	0	13 (19.7)	9 (45.0)
疲労	0	0	28 (42.4)	10 (50.0)
注入部位溢出	1 (14.3)	0	0	0
倦怠感	1 (14.3)	1 (25.0)	2 (3.0)	0
末梢性浮腫	0	0	20 (30.3)	14 (70.0)
発熱	3 (42.9)	2 (50.0)	28 (42.4)	10 (50.0)
血管穿刺部位紅斑	0	1 (25.0)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (25.0)	3 (4.5)	4 (20.0)
肝機能異常	0	1 (25.0)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	3 (4.5)	4 (20.0)
感染症および寄生虫症	2 (28.6)	0	22 (33.3)	11 (55.0)
医療機器関連感染	1 (14.3)	0	0	0

表 2.7.4.5.1.4-2 BPDCN 疾患分類別の有害事象発現率
（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：20%以上に発現した有害事象）（続き）

SOC PT	P1-02試験 未治療 N=7	 再発/難治 N=4	0114試験 未治療 N=66	 再発/難治 N=20
外耳炎	1 (14.3)	0	0	0
尿路感染	1 (14.3)	0	2 (3.0)	3 (15.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3)	0	13 (19.7)	4 (20.0)
注入に伴う反応	1 (14.3)	0	2 (3.0)	1 (5.0)
臨床検査	7 (100.0)	4 (100.0)	58 (87.9)	16 (80.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (71.4)	4 (100.0)	44 (66.7)	11 (55.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (57.1)	4 (100.0)	40 (60.6)	10 (50.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (25.0)	4 (6.1)	3 (15.0)
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	0	6 (9.1)	5 (25.0)
血中フィブリノゲン減少	0	1 (25.0)	0	1 (5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (14.3)	2 (50.0)	5 (7.6)	1 (5.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (14.3)	0	0	0
フィブリン分解産物増加	1 (14.3)	0	0	0
フィブリノゲン分解産物増加	1 (14.3)	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (25.0)	0	0
肝酵素上昇	1 (14.3)	0	0	0
好中球数減少	3 (42.9)	2 (50.0)	0	0
血小板数減少	3 (42.9)	2 (50.0)	0	0
体重増加	0	0	25 (37.9)	6 (30.0)
代謝および栄養障害	7 (100.0)	2 (50.0)	54 (81.8)	17 (85.0)
食欲減退	0	1 (25.0)	11 (16.7)	6 (30.0)
高血糖	1 (14.3)	0	20 (30.3)	6 (30.0)
高カリウム血症	0	1 (25.0)	9 (13.6)	0
高ナトリウム血症	1 (14.3)	0	1 (1.5)	1 (5.0)
高リン血症[a]	1 (14.3)	0	11 (16.7)	0
高尿酸血症	3 (42.9)	1 (25.0)	5 (7.6)	4 (20.0)
低アルブミン血症	6 (85.7)	0	28 (42.4)	14 (70.0)
低カルシウム血症	1 (14.3)	0	8 (12.1)	7 (35.0)
低カリウム血症	5 (71.4)	1 (25.0)	13 (19.7)	5 (25.0)
低ナトリウム血症	1 (14.3)	1 (25.0)	11 (16.7)	4 (20.0)
低リン血症[b]	1 (14.3)	0	6 (9.1)	2 (10.0)
腫瘍崩壊症候群	2 (28.6)	0	6 (9.1)	4 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (25.0)	32 (48.5)	12 (60.0)
背部痛	0	1 (25.0)	12 (18.2)	5 (25.0)
頚部痛	0	1 (25.0)	5 (7.6)	2 (10.0)
四肢痛	0	0	7 (10.6)	2 (10.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (14.3)	0	5 (7.6)	1 (5.0)
前立腺癌	1 (14.3)	0	0	0
神経系障害	1 (14.3)	1 (25.0)	38 (57.6)	11 (55.0)
浮動性めまい	0	0	11 (16.7)	5 (25.0)
頭痛	1 (14.3)	0	19 (28.8)	3 (15.0)
ヘルペス後神経痛	0	1 (25.0)	0	0
精神障害	0	0	27 (40.9)	8 (40.0)
不眠症	0	0	8 (12.1)	4 (20.0)
腎および尿路障害	0	1 (25.0)	15 (22.7)	7 (35.0)
急性腎障害	0	1 (25.0)	6 (9.1)	2 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6)	2 (50.0)	34 (51.5)	11 (55.0)
咳嗽	0	1 (25.0)	2 (3.0)	3 (15.0)
呼吸困難	0	0	7 (10.6)	6 (30.0)
鼻出血	0	0	5 (7.6)	1 (5.0)
しゃっくり	1 (14.3)	0	2 (3.0)	0

表 2.7.4.5.1.4-2 BPDCN 疾患分類別の有害事象発現率
（P1-02 試験：全有害事象、0114 試験：20%以上に発現した有害事象）（続き）

SOC PT	P1-02試験 未治療 N=7	 再発/難治 N=4	0114試験 未治療 N=66	 再発/難治 N=20
低酸素症	0	1 (25.0)	2 (3.0)	2 (10.0)
肺水腫	1 (14.3)	0	1 (1.5)	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (42.9)	1 (25.0)	30 (45.5)	13 (65.0)
薬疹	0	1 (25.0)	1 (1.5)	0
皮膚乾燥	1 (14.3)	0	2 (3.0)	3 (15.0)
そう痒症	0	0	6 (9.1)	4 (20.0)
発疹	2 (28.6)	0	6 (9.1)	3 (15.0)
血管障害	4 (57.1)	3 (75.0)	32 (48.5)	13 (65.0)
毛細血管漏出症候群	4 (57.1)	2 (50.0)	12 (18.2)	6 (30.0)
潮紅	0	1 (25.0)	3 (4.5)	0
高血圧	0	0	10 (15.2)	4 (20.0)
低血圧	0	0	14 (21.2)	7 (35.0)
出血性ショック	0	1 (25.0)	0	0

12 μg/kg/日を投与した被験者を対象とした。
P1-02 試験：MedDRA ver. 26.1、0114 試験：MedDRA ver. 19.0
a：0114 試験で使用した MedDRA ver.19.0 では高リン酸塩血症（PT）
b：0114 試験で使用した MedDRA ver.19.0 では低リン酸血症（PT）

［5.3.5.2-2 表 12.2.2.1-1、5.3.5.3-2 Table_3.2.6.6.1 を引用］

2.7.4.5.1.5 NS-401 に対する ADA の検出状況別

NS-401 に対する ADA の検出状況別の有害事象は、ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上、免疫原性の評価を行った被験者を対象に検討した。

（1） ベースラインの ADA 発現有無別

1） P1-02 試験

ベースラインの ADA 発現有無別の有害事象の要約及び有害事象発現率（陽性又は陰性で 20%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.5.1.5-1 及び表 2.7.4.5.1.5-2 に示す。

ADA 発現有無別で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は同程度であった。

ベースライン時に陰性であった被験者が 11 例中 3 例と少数であったため、ベースラインの ADA 発現有無別の比較は困難であったものの、ADA 発現有無別の有害事象と全体の有害事象で発現傾向が異なることはなかった。

表 2.7.4.5.1.5-1 ベースラインの ADA 発現有無別の有害事象の要約（P1-02 試験）

	Baseline で陽性 N=8	Baseline で陰性 N=3
	n (%)	n (%)
有害事象	8 (100.0)	3 (100.0)
副作用	8 (100.0)	3 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	8 (100.0)	3 (100.0)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	5 (62.5)	2 (66.7)
投与中止に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	7 (87.5)	3 (100.0)

［5.3.5.3-2 Table_3.1.3.1.1～3.1.3.1.7 を改変］

表 2.7.4.5.1.5-2 ベースラインの ADA 発現有無別の有害事象発現率
（P1-02 試験：陽性又は陰性で 20%以上に発現した有害事象）

MedDRA ver.26.1 SOC PT	Baseline で陽性 (N=8)	Baseline で陰性 (N=3)
有害事象発現例数 n (%)	8 (100.0)	3 (100.0)
血液およびリンパ系障害	6 (75.0)	2 (66.7)
貧血	4 (50.0)	1 (33.3)
播種性血管内凝固	2 (25.0)	0
リンパ球減少症	0	1 (33.3)
好中球減少症	1 (12.5)	1 (33.3)
血小板減少症	1 (12.5)	1 (33.3)
心臓障害	2 (25.0)	0
心房細動	2 (25.0)	0
胃腸障害	5 (62.5)	2 (66.7)
便秘	1 (12.5)	1 (33.3)
悪心	3 (37.5)	2 (66.7)
嘔吐	1 (12.5)	1 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (87.5)	1 (33.3)
悪寒	0	1 (33.3)
倦怠感	2 (25.0)	0
発熱	4 (50.0)	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (33.3)
注入に伴う反応	0	1 (33.3)
臨床検査	8 (100.0)	3 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (75.0)	3 (100.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (62.5)	3 (100.0)
血中クレアチニン増加	2 (25.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (25.0)	1 (33.3)
フィブリン D ダイマー増加	0	1 (33.3)
フィブリン分解産物増加	0	1 (33.3)
好中球数減少	4 (50.0)	1 (33.3)
血小板数減少	4 (50.0)	1 (33.3)
フィブリノゲン分解産物増加	0	1 (33.3)
代謝および栄養障害	6 (75.0)	3 (100.0)
高血糖	0	1 (33.3)
高尿酸血症	3 (37.5)	1 (33.3)
低アルブミン血症	3 (37.5)	3 (100.0)
低カリウム血症	4 (50.0)	2 (66.7)
低ナトリウム血症	2 (25.0)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (12.5)	1 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	3 (100.0)
皮膚乾燥	0	1 (33.3)
発疹	0	2 (66.7)
血管障害	5 (62.5)	2 (66.7)
毛細血管漏出症候群	4 (50.0)	2 (66.7)

［5.3.5.3-2 Table_3.1.3.1.1 を引用］

2） 0114 試験

ベースラインの ADA 発現有無別の有害事象の要約及び有害事象発現率（陽性又は陰性で 20%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.5.1.5-3 及び表 2.7.4.5.1.5-4 に示す。

ベースライン時に陰性であった被験者が 6 例と少なく比較は困難であったものの、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率に大きな差異は認められなかった。休薬に至った有害事象はベースライン時に陰性であった被験者

6 例全例に認められた。両区分で 30%以上発現率が異なる有害事象は、便秘（陽性 22.1%、陰性 66.7%）、胃食道逆流性疾患（1.3%、33.3%）及び疲労（46.8%、16.7%）であった。

表 2.7.4.5.1.5-3 ベースラインの ADA 発現有無別の有害事象の要約（0114 試験）

	Baseline で陽性 N=77	Baseline で陰性 N=6
	n (%)	n (%)
有害事象	77 (100.0)	6 (100.0)
副作用	68 (88.3)	6 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	63 (81.8)	6 (100.0)
死亡に至った有害事象	5 (6.5)	0
重篤な有害事象	37 (48.1)	4 (66.7)
投与中止に至った有害事象	2 (2.6)	0
休薬に至った有害事象	49 (63.6)	6 (100.0)

ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上、免疫原性の評価を行った被験者を対象とした。

［5.3.5.3-2 Table 3.2.7.1.1～3.2.7.1.7 を改変］

表 2.7.4.5.1.5-4 ベースラインの ADA 発現有無別の有害事象発現率
（0114 試験：陽性又は陰性で 20%以上に発現した有害事象）

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	Baseline で陽性 (N=77)	Baseline で陰性 (N=6)
有害事象発現例数 n (%)	77 (100.0)	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	53 (68.8)	5 (83.3)
貧血	18 (23.4)	3 (50.0)
血小板減少症	33 (42.9)	3 (50.0)
胃腸障害	56 (72.7)	6 (100.0)
便秘	17 (22.1)	4 (66.7)
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	2 (33.3)
悪心	31 (40.3)	4 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	67 (87.0)	5 (83.3)
悪寒	21 (27.3)	2 (33.3)
疲労	36 (46.8)	1 (16.7)
末梢性浮腫	32 (41.6)	3 (50.0)
発熱	32 (41.6)	3 (50.0)
臨床検査	67 (87.0)	5 (83.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50 (64.9)	4 (66.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46 (59.7)	4 (66.7)
体重増加	26 (33.8)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	63 (81.8)	5 (83.3)
高血糖	20 (26.0)	3 (50.0)
高カリウム血症	5 (6.5)	2 (33.3)
低アルブミン血症	36 (46.8)	4 (66.7)
低カルシウム血症	16 (20.8)	0
低カリウム血症	17 (22.1)	1 (16.7)
低リン酸血症	6 (7.8)	2 (33.3)
食欲減退	13 (16.9)	2 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	40 (51.9)	3 (50.0)
骨痛	3 (3.9)	2 (33.3)
神経系障害	45 (58.4)	3 (50.0)
頭痛	19 (24.7)	2 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 (49.4)	5 (83.3)
口腔咽頭痛	5 (6.5)	2 (33.3)
血管障害	41 (53.2)	1 (16.7)
低血圧	17 (22.1)	1 (16.7)

ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上、免疫原性の評価を行った被験者を対象とした。

［5.3.5.3-2 Table_3.2.7.1.1 を引用］

（2） サイクル 1 又はサイクル 2 における ADA 抗体価別

1） P1-02 試験

サイクル 1 又は 2 の ADA 抗体価別（ベースラインと比較して ADA 抗体価が 100 倍以上の増加、100 倍未満の増加）の有害事象の要約及び有害事象発現率（100 倍以上又は 100 倍未満で 20%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.5.1.5-5 及び表 2.7.4.5.1.5-6 に示す。

サイクル 1 又は 2 の ADA 抗体価別で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は同程度であった。

サイクル 1 又は 2 の ADA 抗体価が 100 倍未満の増加であった被験者が 11 例中 2 例と少数であったため比較は困難であったものの、ADA 抗体価別の有害事象において問題となる傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.5-5 サイクル 1 又は 2 における ADA 抗体価別の有害事象の要約（P1-02 試験）

	100 倍以上 N=9	100 倍未満 N=2
	n (%)	n (%)
有害事象	9 (100.0)	2 (100.0)
副作用	9 (100.0)	2 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	9 (100.0)	2 (100.0)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	6 (66.7)	1 (50.0)
投与中止に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	8 (88.9)	2 (100.0)

100 倍以上：サイクル 1 又は 2 中に ADA 抗体価がベースラインと比較して 100 倍以上に増加した被験者
100 倍未満：サイクル 1 又は 2 中に ADA 抗体価がベースラインと比較して 100 倍未満の増加であった被験者

［5.3.5.3-2 Table_3.1.3.3.1～3.1.3.3.7 を改変］

表 2.7.4.5.1.5-6 サイクル 1 又は 2 における ADA 抗体価別の有害事象発現率
（P1-02 試験：100 倍以上又は 100 倍未満で 20%以上に発現した有害事象）

MedDRA ver.26.1 SOC PT	100 倍以上 (N=9)	100 倍未満 (N=2)
有害事象発現例数 n (%)	9 (100.0)	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害	7 (77.8)	1 (50.0)
貧血	5 (55.6)	0
播種性血管内凝固	2 (22.2)	0
好中球減少症	2 (22.2)	0
血小板減少症	1 (11.1)	1 (50.0)
心臓障害	2 (22.2)	0
心房細動	2 (22.2)	0
胃腸障害	6 (66.7)	1 (50.0)
便秘	2 (22.2)	0
悪心	4 (44.4)	1 (50.0)
嘔吐	1 (11.1)	1 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (66.7)	2 (100.0)
倦怠感	1 (11.1)	1 (50.0)
発熱	4 (44.4)	1 (50.0)
肝胆道系障害	0	1 (50.0)

表 2.7.4.5.1.5-6 サイクル 1 又は 2 における ADA 抗体価別の有害事象発現率
（P1-02 試験：100 倍以上又は 100 倍未満で 20%以上に発現した有害事象）（続き）

MedDRA ver.26.1 SOC　　PT	100 倍以上 (N=9)	100 倍未満 (N=2)
肝機能異常	0	1 (50.0)
臨床検査	9 (100.0)	2 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (77.8)	2 (100.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (66.7)	2 (100.0)
血中クレアチニン増加	2 (22.2)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (33.3)	0
好中球数減少	5 (55.6)	0
血小板数減少	5 (55.6)	0
代謝および栄養障害	8 (88.9)	1 (50.0)
高尿酸血症	3 (33.3)	1 (50.0)
低アルブミン血症	6 (66.7)	0
低カリウム血症	6 (66.7)	0
低ナトリウム血症	2 (22.2)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (22.2)	0
食欲減退	0	1 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (22.2)	2 (100.0)
咳嗽	0	1 (50.0)
低酸素症	0	1 (50.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3)	1 (50.0)
薬疹	0	1 (50.0)
発疹	2 (22.2)	0
血管障害	5 (55.6)	2 (100.0)
毛細血管漏出症候群	5 (55.6)	1 (50.0)
潮紅	0	1 (50.0)

100 倍以上：サイクル 1 又は 2 中に ADA 抗体価がベースラインと比較して 100 倍以上に増加した被験者
100 倍未満：サイクル 1 又は 2 中に ADA 抗体価がベースラインと比較して 100 倍未満の増加であった被験者

［5.3.5.3-2 Table_3.1.3.3.1 を引用］

2） 0114 試験

サイクル 1 又は 2 の ADA 抗体価別（ベースラインと比較して ADA 抗体価が 100 倍以上の増加、100 倍未満の増加）の有害事象の要約及び有害事象発現率（100 倍以上又は 100 倍未満で 20%以上に発現した有害事象）を表 2.7.4.5.1.5-7 及び表 2.7.4.5.1.5-8 に示す。

サイクル 1 又は 2 の ADA 抗体価別で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率に大きな差異は認められなかった。両区分で 20%以上発現率が異なる有害事象は、浮動性めまい（100 倍以上 14.3%、100 倍未満 46.2%）、口内炎（1.4%、30.8%）、高ビリルビン血症（5.7%、30.8%）、発疹（5.7%、30.8%）、背部痛（15.7%、38.5%）、悪寒（24.3%、46.2%）、低酸素症（1.4%、23.1%）及び肺炎（2.9%、23.1%）であった。

表 2.7.4.5.1.5-7 サイクル 1 又は 2 における ADA 抗体価別の有害事象の要約（0114 試験）

	100 倍以上 N=70	100 倍未満 N=13
	n (%)	n (%)
有害事象	70 (100.0)	13 (100.0)
副作用	65 (92.9)	9 (69.2)
Grade 3 以上の有害事象	57 (81.4)	12 (92.3)
死亡に至った有害事象	2 (2.9)	3 (23.1)
重篤な有害事象	35 (50.0)	6 (46.2)
投与中止に至った有害事象	2 (2.9)	0
休薬に至った有害事象	50 (71.4)	5 (38.5)

ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上、免疫原性の評価を行った被験者を対象とした。
100 倍以上：サイクル 1 又は 2 中に ADA 抗体価がベースラインと比較して 100 倍以上に増加した被験者
100 倍未満：サイクル 1 又は 2 中に ADA 抗体価がベースラインと比較して 100 倍未満の増加であった被験者

［5.3.5.3-2 Table_3.2.7.3.1～3.2.7.3.7 を改変］

表 2.7.4.5.1.5-8 サイクル 1 又は 2 における ADA 抗体価別の有害事象発現率
（0114 試験：100 倍以上又は 100 倍未満で 20%以上に発現した有害事象）

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	100 倍以上 (N=70)	100 倍未満 (N=13)
有害事象発現例数 n (%)	70 (100.0)	13 (100.0)
血液およびリンパ系障害	47 (67.1)	11 (84.6)
貧血	17 (24.3)	4 (30.8)
好中球減少症	12 (17.1)	3 (23.1)
血小板減少症	30 (42.9)	6 (46.2)
胃腸障害	50 (71.4)	12 (92.3)
便秘	16 (22.9)	5 (38.5)
下痢	11 (15.7)	3 (23.1)
悪心	28 (40.0)	7 (53.8)
口内炎	1 (1.4)	4 (30.8)
嘔吐	10 (14.3)	3 (23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	62 (88.6)	10 (76.9)
悪寒	17 (24.3)	6 (46.2)
疲労	30 (42.9)	7 (53.8)
末梢性浮腫	29 (41.4)	6 (46.2)
発熱	31 (44.3)	4 (30.8)
肝胆道系障害	4 (5.7)	4 (30.8)
高ビリルビン血症	4 (5.7)	4 (30.8)
感染症および寄生虫症	26 (37.1)	5 (38.5)
肺炎	2 (2.9)	3 (23.1)
臨床検査	62 (88.6)	10 (76.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	47 (67.1)	7 (53.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	44 (62.9)	6 (46.2)
体重増加	24 (34.3)	3 (23.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (7.1)	3 (23.1)
代謝および栄養障害	56 (80.0)	12 (92.3)
高血糖	20 (28.6)	3 (23.1)
低アルブミン血症	33 (47.1)	7 (53.8)
低カルシウム血症	13 (18.6)	3 (23.1)
低カリウム血症	16 (22.9)	2 (15.4)
低ナトリウム血症	11 (15.7)	4 (30.8)
食欲減退	11 (15.7)	4 (30.8)
筋骨格系および結合組織障害	33 (47.1)	10 (76.9)
背部痛	11 (15.7)	5 (38.5)
四肢痛	5 (7.1)	3 (23.1)

表 2.7.4.5.1.5-8 サイクル 1 又は 2 における ADA 抗体価別の有害事象発現率
（0114 試験：100 倍以上又は 100 倍未満で 20%以上に発現した有害事象）（続き）

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	100 倍以上 (N=70)	100 倍未満 (N=13)
神経系障害	40 (57.1)	8 (61.5)
浮動性めまい	10 (14.3)	6 (46.2)
頭痛	18 (25.7)	3 (23.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (47.1)	10 (76.9)
呼吸困難	8 (11.4)	4 (30.8)
低酸素症	1 (1.4)	3 (23.1)
口腔咽頭痛	4 (5.7)	3 (23.1)
皮膚および皮下組織障害	32 (45.7)	10 (76.9)
発疹	4 (5.7)	4 (30.8)
血管障害	34 (48.6)	8 (61.5)
毛細血管漏出症候群	14 (20.0)	1 (7.7)
高血圧	10 (14.3)	4 (30.8)
低血圧	13 (18.6)	5 (38.5)

ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上、免疫原性の評価を行った被験者を対象とした。
100 倍以上：サイクル 1 又は 2 中に ADA 抗体価がベースラインと比較して 100 倍以上に増加した被験者
100 倍未満：サイクル 1 又は 2 中に ADA 抗体価がベースラインと比較して 100 倍未満の増加であった被験者

［5.3.5.3-2 Table_3.2.7.3.1 を引用］

2.7.4.5.1.6 その他のサブグループ解析

その他のサブグループ解析（BMI、ECOG PS、移植歴の有無）について、0114 試験で各カテゴリーに分類される被験者数が少なく、安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は見出せなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2A.4～Table 14.3.1.2A.6）。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 製剤別

0114 試験における NS-401 12 μg/kg/日を投与した被験者の製剤別の有害事象の要約及び有害事象発現率（全体で 10%以上の有害事象）を表 2.7.4.5.2.1-1 及び表 2.7.4.5.2.1-2 に示す。

全有害事象、全副作用、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象発現率は両製剤で同程度であった。

製剤間で 10%以上発現率が異なる有害事象は、貧血（凍結溶液製剤 17.8%、凍結乾燥製剤 30.6%）、低血圧（31.5%、16.3%）、咳嗽（16.4%、4.1%）、血中乳酸脱水素酵素増加（13.7%、2.0%）、背部痛（23.3%、12.2%）、発熱性好中球減少症（23.3%、12.2%）、下痢（24.7%、14.3%）及び口腔咽頭痛（13.7%、2.0%）であったが、NS-401 を投与した被験者全体で高頻度（50%以上）に発現した有害事象発現率は両製剤で同程度であった。

表 2.7.4.5.2.1-1 NS-401 12 μg/kg/日投与の製剤別の有害事象の要約（0114 試験）

	凍結溶液製剤 N=73 [a]	凍結乾燥製剤 N=49 [b]	全体 N=122
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	73 (100.0)	49 (100.0)	122 (100.0)
副作用	62 (84.9)	46 (93.9)	108 (88.5)
Grade 3以上の有害事象	59 (80.8)	43 (87.8)	102 (83.6)
死亡に至った有害事象	6 (8.2)	6 (12.2)	12 (9.8)
重篤な有害事象	41 (56.2)	26 (53.1)	67 (54.9)
投与中止に至った有害事象	5 (6.8)	5 (10.2)	10 (8.2)
休薬に至った有害事象	50 (68.5)	33 (67.3)	83 (68.0)
減量に至った有害事象	1 (1.4)	2 (4.1)	3 (2.5)

a：凍結溶液製剤を投与された被験者は未治療 BPDCN 29 例、再発又は難治性 BPDCN 15 例、AML 29 例
b：凍結乾燥製剤を投与された被験者は未治療 BPDCN37 例、再発又は難治性 BPDCN 5 例、AML 7 例

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.1C を引用］

表 2.7.4.5.2.1-2 NS-401 12 μg/kg/日投与の製剤別の有害事象発現率
（0114 試験：全体で 10%以上の有害事象）

MedDRA ver. 19.0	凍結溶液製剤 N=73 [a]	凍結乾燥製剤 N=49 [b]	全体 N=122
有害事象発現例数 n (%)	73 (100.0)	49 (100.0)	122 (100.0)
血液およびリンパ系障害	47 (64.4)	34 (69.4)	81 (66.4)
貧血	13 (17.8)	15 (30.6)	28 (23.0)
発熱性好中球減少症	17 (23.3)	6 (12.2)	23 (18.9)
白血球減少症	8 (11.0)	6 (12.2)	14 (11.5)
好中球減少症	12 (16.4)	8 (16.3)	20 (16.4)
血小板減少症	27 (37.0)	16 (32.7)	43 (35.2)
心臓障害	28 (38.4)	18 (36.7)	46 (37.7)
頻脈	12 (16.4)	9 (18.4)	21 (17.2)
胃腸障害	57 (78.1)	41 (83.7)	98 (80.3)
便秘	15 (20.5)	14 (28.6)	29 (23.8)
下痢	18 (24.7)	7 (14.3)	25 (20.5)
悪心	35 (47.9)	20 (40.8)	55 (45.1)
嘔吐	16 (21.9)	7 (14.3)	23 (18.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (86.3)	42 (85.7)	105 (86.1)
悪寒	22 (30.1)	10 (20.4)	32 (26.2)
疲労	34 (46.6)	21 (42.9)	55 (45.1)
末梢性浮腫	31 (42.5)	16 (32.7)	47 (38.5)
発熱	31 (42.5)	21 (42.9)	52 (42.6)
臨床検査	60 (82.2)	40 (81.6)	100 (82.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	44 (60.3)	32 (65.3)	76 (62.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	44 (60.3)	30 (61.2)	74 (60.7)
血中クレアチニン増加	8 (11.0)	7 (14.3)	15 (12.3)
体重増加	23 (31.5)	15 (30.6)	38 (31.1)
代謝および栄養障害	61 (83.6)	42 (85.7)	103 (84.4)
食欲減退	19 (26.0)	8 (16.3)	27 (22.1)
高血糖	22 (30.1)	11 (22.4)	33 (27.0)
低アルブミン血症	39 (53.4)	25 (51.0)	64 (52.5)
低カルシウム血症	12 (16.4)	7 (14.3)	19 (15.6)
低カリウム血症	16 (21.9)	10 (20.4)	26 (21.3)
低ナトリウム血症	11 (15.1)	8 (16.3)	19 (15.6)
筋骨格系および結合組織障害	38 (52.1)	19 (38.8)	57 (46.7)
背部痛	17 (23.3)	6 (12.2)	23 (18.9)
神経系障害	37 (50.7)	31 (63.3)	68 (55.7)
浮動性めまい	13 (17.8)	12 (24.5)	25 (20.5)
頭痛	21 (28.8)	13 (26.5)	34 (27.9)

表 2.7.4.5.2.1-2 NS-401 12 μg/kg/日投与の製剤別の有害事象発現率
（0114 試験：全体で 10%以上の有害事象）（続き）

MedDRA ver. 19.0	凍結溶液製剤 N=73 [a]	凍結乾燥製剤 N=49 [b]	全体 N=122
精神障害	29 (39.7)	20 (40.8)	49 (40.2)
不安	12 (16.4)	6 (12.2)	18 (14.8)
不眠症	12 (16.4)	7 (14.3)	19 (15.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (58.9)	27 (55.1)	70 (57.4)
咳嗽	12 (16.4)	2 (4.1)	14 (11.5)
呼吸困難	14 (19.2)	10 (20.4)	24 (19.7)
鼻出血	10 (13.7)	5 (10.2)	15 (12.3)
血管障害	41 (56.2)	22 (44.9)	63 (51.6)
毛細血管漏出症候群	14 (19.2)	10 (20.4)	24 (19.7)
高血圧	11 (15.1)	6 (12.2)	17 (13.9)
低血圧	23 (31.5)	8 (16.3)	31 (25.4)

a：凍結溶液製剤を投与された被験者は未治療 BPDCN 29 例、再発又は難治性 BPDCN 15 例、AML 29 例
b：凍結乾燥製剤を投与された被験者は未治療 BPDCN37 例、再発又は難治性 BPDCN 5 例、AML 7 例

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2C を改変］

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

NS-401 の妊娠への影響は検討していない。動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、本剤の作用機序に基づくと、胚・胎児発生に対する有害な影響を及ぼす可能性がある。NS-401 の臨床試験において妊娠が報告された被験者はいない。また、本剤が乳汁中に排泄されるかは不明であるため、乳汁を介した新生児又は乳児へのリスクは排除できない。

2.7.4.5.5 小児 BPDCN 患者への使用

米国では、医師主導の Single-patient Investigational New Drug Application（IND）による小児 BPDCN 患者 3 例に対する本剤の使用経験（2.7.4.5.5.1 項）を根拠として 2 歳以上の小児 BPDCN 患者を含めた適応で承認を取得している。

現在までに外国人小児 BPDCN 患者 11 例に対する本剤の使用経験が報告されており、その概要を本項に示す。

2.7.4.5.5.1 米国における 3 例の使用経験

医師主導の Single-patient IND により、単施設において小児患者 3 例［未治療 BPDCN 患者 1 例（12 歳女性）、再発/難治性 BPDCN 患者 2 例（10 歳女性及び 15 歳女性）］に本剤が投与された。0114 試験の有効性及び安全性を基に、3 例全例に成人同様、本剤 12 μg/kg/日を 2～3 週間ごとに 5 日間 15 分間かけて静脈内投与した。2 例の疾患進行を除き、複数の患者に認められた有害事象は体重増加が 3 例、低リン血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、悪心、発熱及び食欲不振が各 2 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（Grade 3）、カテーテル由来感染症（Grade 3）及び白血球数減少（Grade 4）が 1[redacted] 歳の患者に認められた。

2.7.4.5.5.2 米国及び欧州における 8 例の使用経験

2～21 歳の小児患者 8 例（未治療 BPDCN 患者 5 例、再発/難治性 BPDCN 患者 3 例）に本剤が投与された。本剤を投与した 8 例中 6 例に有害事象が認められ、複数の患者に認められた有害事象は高トランスアミナーゼ血症が 3 例、低アルブミン血症、毛細血管漏出症候群及び頭痛が各 2 例であった。毛細血管漏出症候群はいずれも Grade 2 でサイクル 1 に発現したが、休薬及びアルブミン投与等の対症療法でコントロール可能であった。他の高トランスアミナーゼ血症、低アルブミン血症、頭痛等の有害事象もコントロール可能であった。各患者の詳細を表 2.7.4.5.5.2-1 に示す。

表 2.7.4.5.5.2-1　小児 BPDCN 患者 8 例に対する本剤の使用経験のまとめ

No.	年齢/性別	病変部位	前治療	本剤投与	最良効果	有害事象	報告時の状態	投与開始からの生存期間
1	16/F	骨髄、皮膚、CNS、リンパ節	なし	4 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）+髄腔内化学療法	CR、その後 SCT	なし	SCT 後も生存	33 ヵ月超
2	20/M	皮膚	なし	1L:3 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg） 2L:2 サイクル（4–6 日目に 12 μg/kg）+ AZA + VEN	1L: SD 2L: CR、その後 SCT	1L:C1D2 後、低アルブミン血症、高トランスアミナーゼ血症（G3）、CLS（G2:治療後 4 日後に回復）、頭痛（G3）	SCT の 13 ヵ月後に死亡	～20 ヵ月
3	16/F	皮膚	なし	4 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）	Good PR with skin MRD その後 SCT	成長ホルモン欠乏症	SCT 後も生存	16 ヵ月
4	15/F	骨髄、リンパ節	なし	4 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）	Morphologic CR（C3 後に芽球 3–5%）、その後 SCT	発疹（G1）、CLS（G2）、高トランスアミナーゼ血症（G3）。いずれも C1 に発現	FLAG-liposomal doxorubicin サイクル 1 後 CR（骨髄）、SCT 後病変なし	6 ヵ月超
5	21/F	皮膚	なし	4 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）	SD	頭痛、ほてり、疲労、口内炎	hyper-CVAD + VEN 後 SCT を計画、SCT 前に PD により死亡	11.5 ヵ月
6	10/F	皮膚、骨髄、リンパ節	AML 型治療、SCT	2 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）（2 回目の SCT 前の導入として）	SD、その後 SCT	なし	病変なし（SCT 後 1 年で骨髄及び PET-CT 陰性）	12 ヵ月超
7	15/F	皮膚	ADE 導入療法後 HDAC + エトポシド強化療法	1 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg）	PD（CNS 病変発現）、その後 SCT	低アルブミン血症（G1）	hyper-CVAD +VEN、週 2 回の髄腔内化学療法により分子生物学的に寛解し SCT 実施	36 ヵ月超
8	2/F	骨髄	ALL 型治療（COG AALL1131, COG AALL07P1）	2L:2 サイクル（1–5 日目に 12 μg/kg） 3L:1 サイクル（1–3 日目に 7 μg/kg）+ AZA + VEN	2L:minor response、その後 SCT（SCT 後 7 ヵ月で再発） 3L:PD	2L:C1 後高トランスアミナーゼ血症（AST 216, ALT 87:C2 に正常化） 3L:高トランスアミナーゼ血症（AST 216, ALT 128）	緩和ケア入院後寛解したが 400 日以上後に死亡	～22 ヵ月

CNS：中枢神経系、CR：完全寛解、SCT：幹細胞移植、L：治療ライン、AZA：アザシチジン、VEN：ベネトクラクス、SD：安定、C：サイクル、D：日、G：グレード、CLS：毛細血管漏出症候群、PR：部分寛解、MRD：微小残存病変、FLAG：フルダラビン、大量シタラビン、顆粒球コロニー刺激因子、hyper CVAD：シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン、PD：疾患進行、AML：急性骨髄性白血病、PET：陽電子放出断層撮影、CT：コンピュータ断層撮影、ADE：ダウノルビシン、シタラビン、エトポシド、HDAC：大量シタラビン、ALL：急性リンパ芽球性白血病、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

2.7.4.5.5.3 市販後データ

小児患者に関する本剤の市販後データは 2.7.4.6 項に示した。

2.7.4.5.6 過量投与

本剤の承認申請用量である 12 µg/kg/日を超える用量は 0114 試験のステージ 1 で計画され、AML 患者 6 例に 16 µg/kg/日が投与された。このうち、2 例に DLT と判断された有害事象が発現し、その詳細を表 2.7.4.5.6-1 に示す。

また、ステージ 2 において誤って 16 µg/kg/日が投与された AML 患者 1 例に重篤な毛細血管漏出症候群が認められたが、本剤の中止及び対症療法によって回復した。

表 2.7.4.5.6-1 AML 患者に 16 µg/kg/日を投与した際の DLT 一覧（0114 試験）

被験者コード	人種	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	転帰日 [b]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	黒人	男	6[redacted]	毛細血管漏出症候群	2P	-	あり	5	重篤	変更なし	死亡
[redacted]	白人	男	4[redacted]	注入に伴う反応	2L	8P	あり	3	重篤	中止	回復

a：MedDRA ver. 19.0 PT

b：投与最終日にイベントが発現した場合「L」、投与終了後にイベントが発現した場合、最終投与日からの日数を「P」で示す

［5.3.5.2-1 14.3.3 を引用］

2.7.4.5.7 薬物乱用

本剤投与により、薬物乱用又は依存性を疑わせる非臨床試験及び臨床試験の報告は得られていない。また、本剤投与に伴う薬物乱用を評価するための特定の試験は実施されていない。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

本剤投与の中止に伴う離脱症状又は反跳現象を評価するための特定の試験は実施されていない。

2.7.4.5.9 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

本剤投与が自動車の運転及び機械操作に及ぼす影響を評価するための特定の試験は実施されていない。

0114 試験において、疲労、浮動性めまい等が認められている。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は、2023 年 12 月現在、世界 30 ヵ国以上の国及び地域にて承認されている。

最新（2022 年 12 月 21 日～2023 年 12 月 20 日）の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）の情報（5.3.6-5 参照）に基づくと、2023 年 12 月までの市販後の推定累積曝露患者数は約 560 例である。2023 年 12 月 20 日までに報告された自発報告及び文献情報からの市販後の副作用 872 件（非重篤 339 件、重篤 533 件）のうち、10 件以上報告された事象を表 2.7.4.6-1 に示す。10 件以上報告された重篤な副作用は、毛細血管漏出症候群 79 件、疾患進行 25 件、死亡 18 件、血小板減少

症 16 件、腫瘍崩壊症候群 14 件、低アルブミン血症 13 件、肝毒性 12 件、血中アルブミン減少 11 件、トランスアミナーゼ上昇 10 件であった。

560 例のうち、小児患者は 17 例（うち 6 例は 2.7.4.5.5.2 項の症例）含まれており、これら小児患者の有害事象一覧を 2.7.4.7.1 項に示した（各患者の CIOMS form は 5.3.6-6 参照）。本報告で認められた有害事象は、いずれも成人患者で認められた事象であり、小児患者特有の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.6-1 市販後安全性報告（自発報告及び文献情報で 10 件以上報告）

MedDRA ver.26.1 SOC	自発報告及び文献情報			非介入の市販後研究及びその他の情報
PT	重篤	非重篤	合計	重篤
報告件数 n	533	339	872	35
血液およびリンパ系障害	30	11	41	3
血小板減少症	16	5	21	1
一般・全身障害および投与部位の状態	82	100	182	4
無力症	2	10	12	0
死亡	18	0	18	2
疾患進行	25	0	25	2
疲労	1	12	13	0
発熱	8	30	38	0
肝胆道系障害	23	7	30	1
肝毒性	12	0	12	1
高トランスアミナーゼ血症	7	5	12	0
臨床検査	85	72	157	1
血中アルブミン減少	11	12	23	0
肝酵素上昇	7	8	15	0
肝機能検査値上昇	9	7	16	0
トランスアミナーゼ上昇	10	1	11	1
体重増加	6	11	17	0
代謝および栄養障害	34	9	43	1
低アルブミン血症	13	1	14	0
腫瘍崩壊症候群	14	1	15	0
筋骨格系および結合組織障害	1	19	20	0
背部痛	0	10	10	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	10	36	1
呼吸困難	5	5	10	0
血管障害	98	12	110	9
毛細血管漏出症候群	79	3	82	9
低血圧	7	4	11	0

［5.3.6-5 Appendix 2b を引用］

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 市販後における小児患者の有害事象一覧（CIOMS forms）

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	1[redacted]	不明	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	6	あり	不明	重篤	継続	回復
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	6	あり	不明	重篤	継続	回復
				発熱	-	-	なし	不明	非重篤	継続	未回復

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	1[redacted]	570 μg[f]	痙攣発作	40	1	なし	不明	重篤	中止	回復
				肝毒性	4	4	あり	不明	重篤	中止	回復
				毛細血管漏出症候群	37	5	あり	不明	重篤	中止	回復

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[g]	
重篤理由	
経過・処置	

経過・処置（続き）	[redacted]
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	1[redacted]	不明	体温上昇	2	不明	評価なし	不明	非重篤	不明	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	1[redacted]	12 μg/kg	発熱	不明	不明	評価なし	不明	非重篤	休薬	回復
				頭痛	不明	不明	評価なし	不明	非重篤	休薬	回復
				悪心	不明	不明	評価なし	不明	非重篤	休薬	回復
				体重増加	不明	不明	評価なし	不明	非重篤	休薬	回復

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	

経過・処置（続き）	[redacted]
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別 年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女 1[redacted]	不明	再発急性骨髄性白血病	不明	不明	なし	不明	重篤	中止	不明
			適応外使用	不明	不明	なし	不明	重篤	中止	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別 年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男 1[redacted]	12 μg/kg	製品投与の欠落の問題	2 又は 3	不明	なし	不明	重篤	該当せず	-
			発熱	2 又は 3	不明	なし	不明	重篤	不明	未回復

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	1[redacted]	不明	発熱	不明	不明	評価なし	不明	非重篤	継続	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	1[redacted]	不明	血中アルブミン減少	不明	不明	なし	不明	重篤	不明	不明
				急性腎障害	不明	不明	なし	不明	重篤	不明	不明
				浮腫	不明	不明	なし	不明	重篤	不明	不明
				血中クレアチニン増加	不明	不明	なし	不明	重篤	不明	不明
				トランスアミナーゼ上昇	不明	不明	あり	不明	重篤	不明	不明
				低血圧	不明	不明	なし	不明	重篤	不明	不明
				頻脈	不明	不明	なし	不明	重篤	不明	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	不明	不明	不明	毛細血管漏出症候群	不明	不明	あり	不明	重篤	不明	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	不明	不明	不明	血中アルブミン減少	不明	不明	なし	不明	重篤	不明	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	不明	不明	不明	悪性新生物進行	不明	不明	なし	不明	重篤	不明	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	不明	不明	不明	血中アルブミン減少	不明	不明	-	不明	重篤	不明	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	不明	不明	不明	トランスアミナーゼ上昇	不明	不明	-	不明	重篤	不明	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	不明	不明	不明	トランスアミナーゼ上昇	不明	不明	あり	不明	重篤	不明	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	1[redacted]	不明	新生物再発	不明	不明	なし	不明	重篤	不明	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	[redacted]
合併症	[redacted]
併用薬[e]	[redacted]
重篤理由	[redacted]
経過・処置	[redacted]
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	1[redacted]	750 μg[h]	播種性血管内凝固	7	不明	あり	不明	重篤	不明	不明
				痙攣発作	7	不明	あり	不明	重篤	不明	不明
				無尿	7	不明	あり	不明	重篤	不明	不明
				腎不全	7	不明	あり	不明	重篤	不明	不明
				毛細血管漏出症候群	7	不明	あり	不明	重篤	不明	不明
				代謝性アシドーシス	7	不明	あり	不明	非重篤	不明	不明
				低血圧	7	不明	あり	不明	非重篤	不明	不明
				四肢痛	6	不明	あり	不明	非重篤	不明	不明
				背部痛	6	不明	あり	不明	非重篤	不明	不明

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	

経過・処置（続き）	[redacted]
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

【[redacted]】

被験者コード	性別	年齢	投与量	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係[d]	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	[redacted]	不明	注入に伴う反応	不明	不明	あり	不明	重篤	不明	回復
				高体温症	不明	不明	あり	不明	非重篤	不明	回復

治療期間	[redacted]
既往歴	
合併症	
併用薬[e]	
重篤理由	
経過・処置	
報告者の見解	
因果関係判定根拠に関する企業の見解	

a：MedDRA ver. 27.0 PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
d：因果関係は企業評価とし、Related 及び Possible を因果関係あり、Unlikely を因果関係なし、Insufficient information を-、記載なしを評価なしとした
e：有害事象発現までに使用した薬剤
f：CIOMS form には 570 μg/kg とあるが、570 μg の誤記と判断した
g：有害事象発現後に使用した薬剤を含む
h：CIOMS form には 750 mg とあるが、750 μg の誤記と判断した

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した文献

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験で引用した文献

該当なし

2.7.3 臨床的有効性で引用した文献

1. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2003; 21: 4642-9. ＜資料番号 5.4-24＞
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007; 25: 579-86. ＜資料番号 5.4-25＞
3. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011; 29: 2598-607. ＜資料番号 5.4-26＞
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Acute myeloid leukemia. ver.3. 2024. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx ＜資料番号 5.4-9＞
5. Laribi K, Baugier de Materre A, Sobh M, Cerroni L, Valentini CG, Aoki T, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. Blood Adv. 2020; 4: 4838-48. ＜資料番号 5.4-13＞
6. Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Kako S, Fujimoto K, Taguchi J, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Blood. 2015; 125: 3559-62. ＜資料番号 5.4-28＞
7. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, Polge E, Bron D, Carreras E, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2013; 121: 440-6. ＜資料番号 5.4-27＞
8. Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F, Raffeld M, Pittaluga S, Wayne AS, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. Haematologica. 2010; 95: 1873–9. ＜資料番号 5.4-21＞
9. Kim MJ, Nasr A, Kabir B, de Nanassy J, Tang K, Menzies-Toman D, et al. Pediatric blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A systematic literature review. J Pediatr Hematol Oncol. 2017; 39: 528-37. ＜資料番号 5.4-19＞
10. Frankel AE, Woo JH, Ahn C, Pemmaraju N, Medeiros BC, Carraway HE, et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. Blood. 2014; 124: 385-92. ＜資料番号 5.4-22＞
11. Pagano L, Zinzani PL, Pileri S, Quaglino P, Cuglievan B, Berti E, et al. Unmet clinical needs and management recommendations for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A consensus-based position paper from an ad hoc international expert panel. Hemasphere. 2023; 7: e841. ＜資料番号 5.4-3＞

2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

1. レミトロ点滴静注用 300 μg 添付文書（2023 年 7 月改訂版）．＜資料番号 5.4-29＞

2.7.6 個々の試験のまとめで引用した文献

1. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. N Engl J Med. 2019;380:1628-37. ＜資料番号 5.4-35＞
2. Pemmaraju N, Sweet KL, Stein AS, Wang ES, Rizzieri DA, Vasu S, et al. Long-term benefits of tagraxofusp for patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. J Clin Oncol. 2022;40:3032-6. ＜資料番号 5.4-36＞
3. Richardson P, Htut M, Scott E, Prada CP, Gupta I. Tagraxofusp in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma shows encouraging preliminary efficacy with a manageable safety profile. Haematologica. 2024; doi: 10.3324/haematol.2024.285380. ＜資料番号 5.4-37＞