2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1 海外第 I/II 相：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（STML-401-0114 試験） 5
2.7.6.2 国内第 I/II 相：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（NS401-P1-02 試験） 47
2.7.6.3 海外第 I/II 相：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（STML-401-0214 試験） 87
2.7.6.4 海外第 I/II 相：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（STML-401-0314 試験） 104
2.7.6.5 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） 139

臨床試験一覧表

試験の種類 （資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者	進行状況報告書の種類
第 I/II 相 （評価資料）	STML-401-0114 米国	5.3.5.2-1 （2.7.6.1）	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	非ランダム化 オープンラベル	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/日（16 μg/kg/日はAMLのみで計画）］ 【ステージ2～4】 ステージ 1 で決定した MTD 又は MTeD（12 μg/kg/日）	138 例 ・ ステージ 1：23 例［未治療 BPDCN 6 例（7 μg/kg/日 3 例、12 μg/kg/日 3 例）、再発又は難治性 BPDCN 3 例（12 μg/kg/日 3 例）、AML 14 例（7 μg/kg/日 3 例、9 μg/kg/日 3 例、12 μg/kg/日 2 例、16 μg/kg/日 6 例）］ ・ ステージ 2：58 例（未治療 BPDCN 13 例、再発又は難治性 BPDCN 10 例、AML 35 例） ・ ステージ 3：未治療 BPDCN 13 例 ・ ステージ 4：44 例（未治療 BPDCN 37 例、再発又は難治性 BPDCN 7 例）	成人の未治療及び再発又は難治性 BPDCN、AML	完了 完全な報告書
第 I/II 相 （評価資料）	NS401-P1-02 日本	5.3.5.2-2 （2.7.6.2）	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	非ランダム化 オープンラベル	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）	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）	成人の未治療及び再発又は難治性 BPDCN	進行中 カットオフまでの中間報告書

試験の種類 （資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者	進行状況報告書の種類
第 I/II 相 （参考資料）	STML-401-0214 米国	5.3.5.4-1 （2.7.6.3）	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	非ランダム化 オープンラベル	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、23 日間休薬し（28 日間を 1 サイクル）、最大 6 サイクル目まで投与を繰り返した。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 μg/kg/日） 【ステージ 2】 ステージ 1 で決定した MTeD（12 μg/kg/日）	16 例 ・ ステージ 1：9 例 （7 μg/kg/日：3 例、 9 μg/kg/日：3 例、 12 μg/kg/日：3 例） ・ ステージ 2：7 例	成人の完全寛解状態の予後不良の AML	完了 完全な報告書
第 I/II 相 （参考資料）	STML-401-0314 米国、カナダ	5.3.5.4-2 （2.7.6.4）	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	非ランダム化 オープンラベル	NS-401 を下記の用量で 1 日 1 回 15 分かけて 3 日間静脈内投与した。1-4 サイクル目は 21 日間（特定の有害事象及び/又はその他の理由がある場合は 28 日間へ延長可）を、5 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとした。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。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 μg/kg/日） （16、20、25 μg/kg/日は計画していたが投与せず） 【ステージ 2、3A】 ステージ 1 で決定した MTeD（12 μg/kg/日）	82 例 ・ SM：1 例（12 μg/kg/日） ・ MF：39 例（7 μg/kg/日：2 例、9 μg/kg/日：1 例、12 μg/kg/日：36 例） ・ CMML：42 例（7 μg/kg/日：1 例、9 μg/kg/日：2 例、12 μg/kg/日：39 例）	成人の CMML、MF（ステージ 1, 2）、SM（ステージ 1）、PED（ステージ 1）、CMML（ステージ 3A）	完了 完全な報告書

試験の種類 （資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者	進行状況 報告書の種類
第 I/II 相 （参考資料）	STML-401-0414 米国	5.3.5.4-3 （2.7.6.5）	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	非ランダム化 オープンラベル	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。 【Phase I：用量漸増期】 ＜run-in cycle＞ 規定した用量（7、9 μg/kg/日）で単独投与した（12 μg/kg/日は計画していたが投与せず）。 ＜cycle 1~6（run-in cycle 中に DLT が認められなかった場合）＞ NS-401：run-in cycle の用量で投与後、23 日間休薬した（28 日間を 1 サイクル）。 POM：各併用療法サイクルの Day 1~21 に 4 mg/日を経口投与 DEX：各併用療法サイクルの Day 1、8、15、22 に 40 mg/日を経口投与 【Phase II：拡大期】 Phase I で決定した NS-401 の MTD 又は MTeD に POM 及び DEX を併用投与することとした（早期終了のため実施せず）。	9 例（7 μg/kg/日：7 例、 9 μg/kg/日：2 例）	成人の再発又は難治性 MM	完了 完全な報告書

AML：急性骨髄性白血病、MTD：最大耐用量、MTeD：最大試験用量、BPDCN：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、CMML：慢性骨髄単球性白血病、MF：原発性骨髄線維症、SM：進行性症候性の全身性肥満細胞症、PED：進行性症候性の原発性好酸球増多症、DLT：用量制限毒性、POM：ポマリドミド、DEX：デキサメタゾン、MM：多発性骨髄腫

2.7.6.1 海外第 I/II 相：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（STML-401-0114 試験）

資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1 試験方法

試験の標題：SL-401 in patients with acute myeloid leukemia or blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
試験番号：STML-401-0114
試験実施施設（実施国）：9 施設（米国）
試験期間： 2014 年 10 月 6 日（最初の被験者の治験薬投与開始日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終投与日） 2020 年[redacted]月[redacted]日（追跡期間最終観察日）
開発のフェーズ：第 I/II 相
公表論文： ・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.[1)] ・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.[2)]
目的： ＜主目的＞ ステージ 1： ・NS-401 の最大耐用量（MTD）又は複数の用量制限毒性（DLT）が認められない最大試験用量（MTeD）を決定する。 ステージ 2： ・芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）患者における奏効［完全寛解（CR）+微小残存皮膚異常を伴う CR（CRc）+血球数の回復が不完全な CR（CRi）+部分寛解（PR）］率を指標とした NS-401 の有効性を確認する。 ・急性骨髄性白血病（AML）及び BPDCN 患者の MTD 又は MTeD における NS-401 の安全性プロファイルを確認する。 ステージ 3： ・未治療 BPDCN 患者における寛解（CR+ CRc）率を確認する。 ・未治療 BPDCN 患者における NS-401 の安全性プロファイルを確認する。 ステージ 4： ・ステージ 2 及びステージ 3 終了後の再発又は難治性 BPDCN 患者及び未治療 BPDCN 患者における寛解（CR+CRc）率を指標とした NS-401 の有効性をさらに確認する。 ・未治療 BPDCN 患者及び再発又は難治性 BPDCN 患者における NS-401 の安全性プロファイルをさらに確認する。 ・未治療 BPDCN 患者及び再発又は難治性 BPDCN 患者における NS-401 の凍結乾燥製剤の有効性及び安全性を確認する。 ＜副次目的＞ ・ステージ 1 及びステージ 2 で寛解（CR+CRc）率、ステージ 3 で奏効（CR+CRc+CRi+PR）率を確認する。 ・BPDCN 患者における奏効持続期間、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を推定する。 ・治療前の芽球数、細胞遺伝学的異常又は CD123 測定結果に基づき、再発又は難治性 AML 患者における推定奏効率に対する予備的な特徴づけを行う。 ・AML 患者における奏効持続期間、PFS 及び OS を推定する。 ・NS-401 における薬物動態及び免疫原性を確認する。
試験デザイン：多施設、多段階（ステージ 1～4）、非ランダム化、オープンラベル
治験デザイン： ステージ 1：未治療 BPDCN、再発又は難治性 BPDCN、AML に NS-401 凍結溶液製剤（7、9、12、16

μg/kg/day）を用量漸増的に投与した。
ステージ 2：未治療 BPDCN、再発又は難治性 BPDCN、AML に NS-401 凍結溶液製剤（12 μg/kg/day）を投与した。
ステージ 3（ピボタルコホート）：未治療 BPDCN に NS-401 凍結溶液製剤（12 μg/kg/day）を投与した。
ステージ 4：未治療 BPDCN、再発又は難治性 BPDCN に NS-401 凍結乾燥製剤（12 μg/kg/day）を投与した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時目標例数	ステージ 1：9-18 例 ステージ 2：BPDCN 患者 40-50 例、再発又は難治性 AML 患者 36 例 ステージ 3：評価可能な未治療 BPDCN 患者 10 例 BPDCN 患者が試験全体で最大 95 例まで継続（全登録患者数は最大 145 例）
投与例数	138 例［ステージ 1：23 例（未治療 BPDCN 6 例、再発又は難治性 BPDCN 3 例、AML 14 例）、ステージ 2：58 例（未治療 BPDCN 13 例、再発又は難治性 BPDCN 10 例、AML 35 例）、ステージ 3：未治療 BPDCN 13 例、ステージ 4：44 例（未治療 BPDCN 37 例、再発又は難治性 BPDCN 7 例］］
Modified intent-to-treat (mITT)	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］
安全性解析対象例数	138 例［BPDCN 患者 89 例（未治療 69 例、再発又は難治性 20 例）、AML 患者 49 例］
免疫原性解析対象例数	138 例［BPDCN 患者 89 例（未治療 69 例、再発又は難治性 20 例）、AML 患者 49 例］

被験者数の設定根拠：
主要評価項目を評価するステージ 3 には、セントラルレビュー委員により BPDCN と診断され、NS-401 が 1 回以上投与されて mITT 集団として評価可能な被験者が 10 例以上登録されることとした。ステージ 1 及び 2 に登録された BPDCN 患者 32 例の中間解析結果を用いた FDA との会議の結果、未治療 BPDCN 患者によるステージ 3 での寛解率を有効性の主要評価項目とし、寛解率において Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間の下限が閾値寛解率の 10%を超えた場合に統計学的有意とした。寛解率が 60%と仮定すると未治療 BPDCN 患者 10 例のサンプルサイズは主要評価に対して 90%の検出力をもつ。

診断及び主要な組み入れ基準：
【対象】
AML 又は BPDCN

【選択基準】
下記の選択基準を全て満たす患者を対象とした。
(1) WHO 分類 2008 年版により急性前骨髄球性白血病（APL、FAB 分類 M3）を除く AML（ステージ 1 及び 2）又は BPDCN（ステージ 1～4）と診断された患者、又は血液病理学的検査により BPDCN と診断された患者
(2) 以下の(a)～(c)のいずれかを満たす患者
(a)末梢血及び/又は骨髄に持続性、再発又は難治性 AML の所見が認められる患者（ステージ 1 及び 2）
・既承認又は治験中の細胞障害性抗がん剤、生物学的製剤及び/又は低メチル化剤を寛解導入を目的として単独又は併用で投与した場合、前治療は寛解導入レジメンとみなす。
・寛解導入を目的とした造血幹細胞移植（HSCT）は寛解導入レジメンとみなす。
・地固め療法及び/又は維持療法（HSCT を含む）は CR/CRi で実施されていた可能性があるが、治療のライン数には含めない。
・ヒドロキシウレアは前治療とみなさない。
(b)疾患進行（PD）のリスクが高いと考えられる、及び/又は以下の項目を 1 つ以上満たし、標準療法では一過性の有効性しか得られないと考えられる未治療 AML の患者（ステージ 1 及び 2）
・予後良好な細胞遺伝学的異常［inv16、t(16;16)、t(8;21)、t(15;17)等］を有しない治療関連 AML
・先行する血液疾患（骨髄異形成症候群、骨髄線維症、真性赤血球増加症等）を伴い、HSCT の候補ではない AML

(c)WHO 分類 2008 年版に従い、造血器腫瘍専門の病理医が治験実施医療機関で病理学的評価を行った結果、BPDCN の組織学的及び/又は細胞学的所見が認められ、また、治療効果判定が可能であり、以下のいずれかを満たす患者
・未治療 BPDCN（ステージ 1～4）
・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）。ステージ 2～4 に登録された全ての BPDCN 患者の病理標本は中央病理検査に利用できるようにしなければならない。

(3) 18 歳以上の患者
(4) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）スコアが 0～2 の患者
(5) 臓器機能（心臓、腎臓、肝臓）が保持されている患者
・治験薬投与開始前 28 日以内に実施された multigated acquisition scan（MUGA スキャン）又は心エコー検査における左室駆出率が施設正常下限値以上であり、12 誘導心電図において臨床的に重要な異常が認められない
・血清クレアチニン≦1.5 mg/dL
・血清アルブミン≧3.2 g/dL（アルブミンを≧3.2g/dL にするためのアルブミン投与は認められない）
・ビリルビン≦1.5 mg/dL
・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≦2.5×施設正常値上限（ULN）
(6) 患者が妊娠可能な女性である場合、治験薬投与開始前 1 週間以内に実施した血清又は尿での妊娠検査が陰性である
(7) 治験手続きや治療開始前に文書による同意が得られた患者
(8) 生存の追跡調査を含む、治験実施計画書を遵守できる患者
(9) 治験薬投与開始から最終投与 2 ヵ月後まで、適切な方法で避妊することに同意した患者

【除外基準】
下記のいずれかに該当する患者は本治験の対象から除外した。
(1) APL と診断された患者
(2) 前治療の化学療法で≧Grade 2 の臨床的に重大な毒性が持続している患者［ただし、脱毛、悪心、疲労及び肝機能検査値（選択基準の肝機能検査値を満たしていることは必須）は除く］
(3) 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
(4) 治験登録前 14 日以内に他の治験薬を投与した患者
(5) 過去に NS-401 を投与した患者
(6) 治験薬の効果判定に影響を与える可能性のある活動性の悪性腫瘍及び/又は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、PD の所見がない非黒色腫皮膚がん、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。
(7) 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 New York Heart Association（NYHA）分類クラス III 又は IV のうっ血性心不全、コントール不能な狭心症、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］
(8) コントロール不能で臨床的に重大な肺疾患（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
(9) 活動性の中枢神経系（CNS）白血病又はその疑いのある患者。CNS 白血病が疑われる場合、画像検査及び/又は脳脊髄液検査を実施し、CNS 白血病ではないことを確認する。
(10) 移植片対宿主病（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/day）を除く］を投与している患者。GVHD 治療又は予防のために免疫抑制剤を投与している場合、少なくとも治験薬投与開始 14 日前までに免疫抑制剤の投与を中止し、Grade 2 以上の GVHD の所見がないことを確認する。
(11) コントロール不能な合併症を有する患者（コントロール不能な感染症、播種性血管内凝固症候群及び/又は治験実施計画書を遵守できない精神疾患又は生活環境を有する患者等）
(12) 妊娠又は授乳中の患者
(13) ヒト免疫不全ウイルス陽性、活動性又は慢性の B 型肝炎又は C 型肝炎の患者
(14) 常時酸素吸入療法を必要とする患者
(15) 許容できない高い毒性リスクがあり、治験責任医師により不適と判断された患者
(16) ヒドロキシウレアを 1 g/day を超えて投与する必要のある AML 患者（≦1g/day は許容される）

治験薬：
・1 バイアル中に NS-401 を 1 mg 含有する注射用凍結溶液製剤
・1 バイアル中に NS-401 を 1 mg 含有する注射用凍結乾燥製剤

用法・用量：
NS-401 を下記の用量で 5 日間 15 分かけて静脈内投与後、16 日間休薬（21 日間を 1 サイクル）し、治療中止までサイクルを繰り返した。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＞
3+3 デザイン*に従い、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/day）

*被験者 3 例に NS-401 を規定した用量で投与し、1 サイクル完了後に 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。
**DLT はステージ 1 の最初のサイクル中に以下が発現した場合とした。
・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
・本剤最終投与後 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）が本剤最終投与 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（経管栄養、中心静脈栄養又は入院を必須とする場合は除く）はこの限りではない。

【NS-401 投与中断・中止・処置】
・体温 ≧38°C：解消するまで中断する。
・心拍数 ≧130 又は≦40 bpm：解消するまで中断する。
・収縮期血圧 ≧160 又は≦80 mmHg：解消するまで中断する。
・血清クレアチニン>1.8 mg/dL 又はクレアチニンクリアランス< 60mL/分：解消するまで中断する。
・AST 又は ALT > 5×ULN：2.5×ULN 以下となるまで中断する。
・投与直前の体重が投与前日の体重と比べ 1.5 kg 以上増加：解消するまで投与を中断し、アルブミン 25 g を 12 時間ごとに静脈内投与し、必要に応じて体液状態の管理を行う。
・過敏症反応：軽度又は中等度の場合は消失するまで中断し、重度又は生命を脅かす場合は中止する。
・浮腫、体液過剰及び/又は低血圧：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（または同等品）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。
・血清アルブミン
　血清アルブミンが 3.0～3.5 g/dL に又は当該サイクル開始時から 0.5 g/dL 以上低下した場合：血清アルブミン値が 3.5 g/dL 以上かつ当該サイクル開始時から 0.5 g/dL 未満の減少となるまで中断し、アルブミン 25 g を 12 時間ごとに静脈内投与する。
　血清アルブミンが 3.0 g/dL 未満又は当該サイクル開始時から 1.0 g/dL 以上低下した場合：当該サイクル期間中の投与を中断し、3.5 g/dL を超えるまでアルブミンを投与する。追加のアルブミン投与を行わずに、血清アルブミン値が 3.5 g/dL を超えたら次サイクルより投与を再開する。

治療期間：全てのステージで、21 日を 1 サイクルとして、そのうち最大 5 日間投与され、治験責任医師の判断で追加サイクルを実施することが可能であったため最大治療期間は設定されなかった。

前治療及び併用療法：
前処置
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
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。
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）の併用を禁止とした。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。

評価項目：
(1) 有効性
1) 主要評価項目
寛解（CR+CRc）率（ステージ 3）
＜判定基準＞
【CR】
骨髄：芽球≦5%
末梢血：好中球数≧1000 /μL、血小板数≧100000 /μL、芽球の消失
皮膚：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：蝕知不能、結節消失
【CRc】
骨髄：芽球≦5%
末梢血：好中球数≧1000 /μL、血小板数≧100000 /μL、芽球の消失
皮膚：ベースラインからのすべての皮膚病変の顕著な消失、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：蝕知不能、結節消失
2) 副次評価項目
・骨髄完全寛解（BMCR）率及び BMCR 期間
・寛解（CR+CRc）率及び寛解期間
・奏効（CR+CRc+CRi+PR）率及び奏効持続期間
・HSCT 実施率
・OS
・PFS
3) 探索的評価項目
寛解までの時間、奏効までの時間、BMCR までの時間、無再発生存期間（RFS）
血液学的寛解評価判定基準は、5.3.5.2-1 Table9-7 参照。
(2) 安全性
DLT（ステージ 1）、有害事象、重篤な有害事象、身体検査、視覚評価、バイタルサイン、臨床検査、心電図
(3) 免疫原性
NS-401 反応性抗体
(4) 薬物動態
サイクル 1 及びサイクル 3 の 1 日目及び 5 日目の投与前、投与後 0、15、30、45、60、90、120、180、240 分後に採血し、遊離型 NS-401 濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。抗薬物抗体（ADA）は各サイクルの投与前、15 日目及び 21 日目に採血した。
K_2EDTA 抗凝固処理血漿中の遊離型 NS-401 濃度は非競合的免疫検定法を用いて測定した。

統計手法：
(1) 解析対象集団
mITT 集団：選択/除外基準に適合し、NS-401 を 1 回以上投与された被験者。BPDCN 患者では中央病理検査で「適格」又は「BPDCN の可能性が高い」となった被験者
安全性解析対象集団：NS-401 を 1 回以上投与された被験者
免疫原性解析対象集団：NS-401 を 1 回以上投与され免疫原性解析に十分な検体が採取された被験者
(2) 有効性
1) 主要評価項目：寛解率（ステージ 3）
寛解率は NS-401 投与後に CR 又は CRc を達成した被験者の割合とした。
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。
2) 副次評価項目
寛解期間：

寛解期間は最初の 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 又は病勢安定（SD）となりその後 CR 又は CRc 到達に回復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、25th percentile、中央値、75th percentile、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。

BMCR 率及び BMCR 期間：

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被験者を BMCR とし、Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を提示した。

BMCR 期間は最初に BMCR 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、25th percentile、中央値、75th percentile、イベント及び打ち切りの割合及び信頼区間を示した。

奏効（CR+CRc+CRi+PR）率及び奏効持続期間：

奏効率は 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%信頼区間を提示した。

奏効持続期間は最初に 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後者で打ち切りとした。Kaplan-Meier 法によりイベント発生までの期間、25th percentile、中央値、75th percentile、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：

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：

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を打ち切りとした。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遅い日で打ち切りとした。PFS は Kaplan-Meier 法により推定し、25th percentile、中央値、75th percentile、イベント及び打ち切りの割合及び信頼区間を示した。

OS：

OS は NS-401 初回投与日から死亡日（原因は問わない）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。

3)探索的評価項目

寛解までの期間、奏効及び BMCR までの期間は、NS-401 投与開始から CR 又は CRc のいずれか早い方まで、寛解、CRi 又は PR のいずれか早い方まで、及び BMCR までの期間であり、それぞれの効果に到達した被験者のみを解析に含めた。期間は記述統計量を用いて要約した。

RFS は寛解から PD 又は死亡までの期間とした。寛解後に HSCT を実施した被験者では移植後再発までの期間を含めた。奏効しており、解析時点で生存している被験者では最終治療日又はカットオフ前に記録された最終評価日のうち遅い日で打ち切りとした。RFS は Kaplan-Meier 法により推定し、25th percentile、中央値、75th percentile、イベント及び打ち切りの割合及び信頼区間を示した。

解析時点で進行中の場合は「＋」又は「超」で示す。

(3) 安全性

安全性の解析は、安全性解析対象集団の全患者、疾患/病期別（未治療 BPDCN、再発又は難治性 BPDCN、AML）に提示した。有害事象は、MedDRA version 19.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。有害事象は NCI の CTCAE Version 4.03 の Grade 別、因果関係別に要約し、投与後 24 時間以内に生じた有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、減量、中断又は中止に至った有害事象を要約した。

心電図は、ベースライン時及び各来院時に正常、異常及び臨床的に重要な異常を示した被験者数及び割合を記述的に要約した。

(4) 免疫原性

免疫原性の解析は、免疫原性解析対象集団の全患者、疾患/病期別（未治療 BPDCN、再発又は難治性 BPDCN、全 BPDCN、AML）に提示した。
(5) 薬物動態
薬物動態の解析は NS-401 を 1 回以上投与され、少なくとも 1 つ PK パラメータ推定が可能なデータを有する被験者で行った。解析はサイクル 1 及びサイクル 3 の 1 日目及び 5 日目の薬物動態パラメータを算出し、用量別、抗体価別、疾患別、製剤別に集計した。

2.7.6.1.2 被験者の内訳

解析対象例数及び被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-1 に示す。

本試験には、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/day 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/day 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/day が投与された。

未治療 BPDCN 患者では登録された 69 例全例を安全性解析対象及び免疫原性集団とし、初回効果判定の前に同意を撤回したステージ 4 の 1 例を除いた 68 例を mITT 集団とした。再発又は難治性 BPDCN 患者では登録された 20 例全例を安全性解析対象及び免疫原性集団とし、初回効果判定の前に同意を撤回したステージ 4 の 1 例を除いた 19 例を mITT 集団とした。AML 患者では登録された 49 例全例を mITT、安全性解析対象及び免疫原性集団とした。

表 2.7.6.1.2-1 解析対象例数及び被験者の内訳

	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 BPDCN	N=6	N=13	N=13	N=37	N=69
7 μg/kg/day	3	0	0	0	3
12 μg/kg/day	3	13	13	37	66
mITT	6 (100)	13 (100)	13 (100)	36 (97.3)	68 (98.6)
安全性解析対象集団	6 (100)	13 (100)	13 (100)	37 (100)	69 (100)
免疫原性集団	6 (100)	13 (100)	13 (100)	37 (100)	69 (100)
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)
医師の判断	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)
同意の撤回	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 2.7.6.1.2-1 解析対象例数及び被験者の内訳（続き）

		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
再発又は難治性 BPDCN		N=3	N=10	N=0	N=7	N=20
	12 μg/kg/day	3	10	0	7	20
	mITT	3 (100)	10 (100)	－	6 (85.7)	19 (95.0)
	安全性解析対象集団	3 (100)	10 (100)	－	7 (100)	20 (100)
	免疫原性集団	3 (100)	10 (100)	－	7 (100)	20 (100)
	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)
	同意の撤回	1 (33.3)	0	－	2 (28.6)	3 (15.0)
	その他 [b]	0	3 (30.0)	－	0	3 (15.0)
	医師の判断	0	0	－	2 (28.6)	2 (10.0)
AML		N=14	N=35	N=0	N=0	N=49
	7 μg/kg/day	3	0	0	0	3
	9 μg/kg/day	3	0	0	0	3
	12 μg/kg/day	2	34	0	0	36
	16 μg/kg/day	6	1[c]	0	0	7
	mITT	14 (100)	35 (100)	－	－	49 (100)
	安全性解析対象集団	14 (100)	35 (100)	－	－	49 (100)
	免疫原性集団	14 (100)	35 (100)	－	－	49 (100)
	中止	14 (100)	35 (100)	－	－	49 (100)
	再発/PD	6 (42.9)	19 (54.3)	－	－	25 (51.0)
	有害事象	6 (42.9)	2 (5.7)	－	－	8 (16.3)
	医師の判断	0	7 (20.0)	－	－	7 (14.3)
	その他	2 (14.3)	3 (8.6)	－	－	5 (10.2)
	同意の撤回	0	4 (11.4)	－	－	4 (8.2)

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
c：ステージ 2 の AML 患者の 1 例で 12 μg/kg/day 群に割り付けられたが 16 μg/kg/day が投与された。

［5.3.5.2-1 Table 10-1、Table10-2、Table10-3、Table10-4 を改変］

2.7.6.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

未治療 BPDCN 患者、再発又は難治性 BPDCN 患者及び AML 患者の mITT 集団の人口統計学的及びベースライン時の特性を表 2.7.6.1.3-1、表 2.7.6.1.3-2 及び 5.3.5.2-1 Table 14.1.2B に示す。

未治療 BPDCN 患者、再発又は難治性 BPDCN 患者及び AML 患者の mITT 集団における人口統計学的及びベースライン時の特性は比較的類似していたが、年齢中央値は未治療 BPDCN 患者（68.5 歳）や AML 患者（62 歳）よりも再発又は難治性 BPDCN 患者（72 歳）の方がわずかに高かった。また、男性の割合は AML 患者（59.2%）よりも未治療 BPDCN 患者（80.9%）及び再発又は難治性 BPDCN 患者(84.2%)の方が高かった。mITT 集団の大部分は男性(73.5%)で白人(88.2%)であり、ほとんどの患者が ECOG PS スコア 0 又は 1 であった。

全ての被験者は 1 つ以上の既往歴を有しており、50%以上の被験者が有していた既往歴は未治療 BPDCN 患者で高血圧(64.6%)及び貧血(52.3%)、再発又は難治性 BPDCN 患者で疲労(68.4%)、貧血（68.4%）、血小板減少症（63.2%）、高血圧（57.9%）及び高脂血症（52.6%）、AML 患者で貧血(89.8%)、血小板減少症(83.7%)、疲労(67.3%)、好中球減少症(61.2%)及び高血圧(55.1%)であった（5.3.5.2-1 Table 11.5、Table 11.6、Table14.1.3B）。

表 2.7.6.1.3-1 未治療 BPDCN の人口統計学的及びベースライン時の特性－mITT－

	ステージ				
	1 (N=6)	2 (N=13)	3 (N=13)	4 (N=36)	全体 (N=68)
性別 n (%)					
男性	5 (83.3)	10 (76.9)	11 (84.6)	29 (80.6)	55 (80.9)
女性	1 (16.7)	3 (23.1)	2 (15.4)	7 (19.4)	13 (19.1)
人種 n (%)					
白人	5 (83.3)	12 (92.3)	13 (100)	30 (83.3)	60 (88.2)
その他	0	1 (7.7)	0	2 (5.6)	3 (4.4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	0	2 (5.6)	2 (2.9)
インディアン又はアラスカ先住民	1 (16.7)	0	0	0	1 (1.5)
アジア人	0	0	0	2 (5.6)	2 (2.9)
ECOG n (%)					
0	3 (50.0)	6 (46.2)	8 (61.5)	16 (44.4)	33 (48.5)
1	3 (50.0)	7 (53.8)	5 (38.5)	17 (47.2)	32 (47.1)
2	0	0	0	2 (5.6)	2 (2.9)
不明	0	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)
年齢（歳）					
N	6	13	13	36	68
平均（標準偏差）	67.0 (10.49)	62.5 (17.72)	61.7 (17.15)	64.1 (14.71)	63.6 (15.24)
中央値	64	69	65	69	68.5
最小値，最大値	54, 82	28, 84	22, 84	22, 82	22, 84
身長（cm）					
N	5	12	13	36	66
平均（標準偏差）	173.4 (7.02)	171.6 (10.88)	176.2 (8.19)	172.6 (9.87)	173.2 (9.50)
中央値	175	171	178	170.5	173.5
最小値，最大値	163, 182	154, 190	163, 188	155, 199	154, 199
体重（kg）					
N	6	13	13	36	68
平均（標準偏差）	92.48 (6.299)	92.35 (16.190)	89.46 (17.674)	89.65 (20.679)	90.38 (18.189)
中央値	92	86.8	83.8	86.1	86.6
最小値，最大値	85.5, 101.9	63.4, 116.0	69.3, 128.2	58.4, 135.9	58.4, 135.9
BPDCN 診断からの経過時間（月）					
N	6	13	13	36	68
平均（標準偏差）	2.89 (3.743)	1.70 (1.257)	1.03 (0.883)	1.27 (1.072)	1.45 (1.522)
中央値	1.36	1.41	0.82	1.13	1.20
最小値，最大値	0.6, 10.4	0.0, 3.6	0.0, 3.1	0.0, 4.8	0.0, 10.4
ベースライン時の病変部位 n (%)					
N	3	13	13	36	65
皮膚病変	3 (100)	12 (92.3)	13 (100)	32 (88.9)	60 (92.3)
リンパ節病変	1 (33.3)	6 (46.2)	6 (46.2)	20 (55.6)	33 (50.8)
骨髄病変	2 (66.7)	5 (38.5)	7 (53.8)	18 (50.0)	32 (49.2)
末梢血病変	2 (66.7)	2 (15.4)	3 (23.1)	10 (27.8)	17 (26.2)
内臓病変	1 (33.3)	1 (7.7)	2 (15.4)	5 (13.9)	9 (13.8)
≥2 病変部位	2 (66.7)	10 (76.9)	10 (76.9)	23 (63.9)	45 (69.2)

［5.3.5.2-1 Table 11-1、Table 11-3 を改変］

表 2.7.6.1.3-2 再発又は難治性 BPDCN の人口統計学的及びベースライン時の特性－mITT－

	ステージ			
	1 (N=3)	2 (N=10)	4 (N=6)[a]	全体 (N=19)
性別 n (%)				
男性	3 (100)	8 (80.0)	5 (83.3)	16 (84.2)
女性	0	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (15.8)
人種 n (%)				
白人	2 (66.7)	10 (100)	5 (83.3)	17 (89.5)
アジア人	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (10.5)
ECOG n (%)				
0	1 (33.3)	4 (40.0)	2 (33.3)	7 (36.8)
1	2 (66.7)	6 (60.0)	4 (66.7)	12 (63.2)
年齢（歳）				
N	3	10	6	19
平均（標準偏差）	72.0 (7.94)	69.7 (9.31)	67.5 (15.32)	69.4 (10.86)
中央値	75	72	69.5	72
最小値，最大値	63, 78	54, 80	44, 87	44, 87
身長（cm）				
N	3	9	6	18
平均（標準偏差）	168.0 (7.81)	167.6 (8.68)	171.0 (11.76)	168.8 (9.27)
中央値	164	166	174.5	168.5
最小値，最大値	163, 177	156, 178	152, 184	152, 184
体重（kg）				
N	3	10	6	19
平均（標準偏差）	67.23 (4.966)	79.62 (9.731)	76.90 (11.108)	76.81 (10.200)
中央値	70	81.4	73.95	74.6
最小値，最大値	61.5, 70.2	61.7, 96.0	65.8, 95.9	61.5, 96.0
BPDCN 診断からの経過時間（月）				
N	3	10	6	19
平均（標準偏差）	16.70 (9.423)	25.91 (25.240)	17.22 (23.860)	21.71 (22.522)
中央値	12.19	13.70	8.64	11.96
最小値，最大値	10.4, 27.5	6.2, 84.4	2.6, 65.2	2.6, 84.4
ベースライン時の病変部位 n (%)				
N	3	10	6	19
皮膚病変	3 (100)	9 (90.0)	3 (50.0)	15 (78.9)
骨髄病変	1 (33.3)	7 (70.0)	4 (66.7)	12 (63.2)
リンパ節病変	1 (33.3)	5 (50.0)	3 (50.0)	9 (47.4)
内臓病変	1 (33.3)	3 (30.0)	0	4 (21.1)
末梢血病変	0	1 (10.0)	0	1 (5.3)
≥2 病変部位	2 (66.7)	9 (90.0)	3 (50.0)	14 (73.7)

a：ステージ 4 では 2 例に凍結溶液製剤を 4 例に凍結乾燥製剤を投与した。

［5.3.5.2-1 Table 11-2、Table 11-4 を改変］

2.7.6.1.4 有効性

NS-401 12 μg/kg/day が投与された BPDCN 患者の mITT 集団における有効性の要約を表 2.7.6.1.4-1 に示す。

表 2.7.6.1.4-1 NS-401 12 μg/kg/day が投与された BPDCN 患者の有効性の要約－mITT－

	未治療 BPDCN				再発又は難治性 BPDCN
	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
フォローアップ期間					
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
寛解率					
n/N (%)	14/16 (87.5)	7/13 (53.8)	16/36 (44.4)	37/65 (56.9)	4/19 (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
寛解までの期間（日）					
中央値（Q1, Q3）	41.0 (24.0, 49.0)	57.0 (22.0, 81.0)	23.5 (21.5, 46.0)	39.0 (22.0, 49.0)	37.0 (26.5, 64.0)
最小値，最大値	20, 131	14, 107	17, 88	14, 131	25, 82
BMCR 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
BMCR 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
BMCR までの期間（日）					
中央値（Q1, Q3）	25.0 (22.0, 43.0)	26.0 (22.0, 39.0)	34.0 (25.0, 46.0)	29.0 (22.0, 43.0)	36.5 (21.0, NE)
最小値，最大値	18, 45	20, 57	14, 53	14, 57	21, 82
奏効率					
n/N (%)	16/16 (100)	10/13 (76.9)	23/36 (63.9)	49/65 (75.4)	11/19 (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
奏効までの期間（日）					
中央値（Q1, Q3）	23.0 (21.0, 41.0)	23.0 (21.0, 39.0)	24.0 (21.0, 43.0)	23.0 (21.0, 42.0)	28.0 (21.0, 46.0)
最小値，最大値	17, 49	14, 97	14, 53	14, 97	21, 82
HSCT 実施率					
n/N (%)	7/16 (43.8)	6/13 (46.2)	8/36 (22.2)	21/65 (32.3)	1/19 (5.3)
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)
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)
RFS（月）					
中央値（95%信頼区間）	8.5 (1.5, 52.9)	NE (1.1, NE)	3.8 (2.3, 26.1)	7.3 (3.0, 26.1)	3.6 (3.0, 14.2)

寛解：CR+CRc、BMCR：骨髄完全寛解、奏効：CR+CRc+CRi+PR、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間、RFS：無再発生存期間、NE：推定不能

イベント発現までの期間の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

［5.3.5.2-1 Table 11-7、Erratum を引用］

2.7.6.1.4.1 未治療 BPDCN 患者における有効性

（1） ステージ 3 における寛解（CR+CRc）率（主要評価項目）及び寛解期間

主要評価項目であるステージ 3 における寛解率は 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、達成基準を満たした（表 2.7.6.1.4-1 参照）。

ステージ 3 の被験者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 例の奏効持続期間は 12 ヵ月を超えていた（485 超～1157 超日）（5.3.5.2-1 Table 11-8）。

（2） 寛解（CR+CRc）率

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者の mITT 集団における寛解率及び寛解期間を表 2.7.6.1.4.1-1 に、寛解期間の Kaplan-Meier 分析を図 2.7.6.1.4.1-1 に示す。

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者全体での寛解率は 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。

表 2.7.6.1.4.1-1 NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者における寛解率及び寛解期間の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	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
寛解率 n (%)	14 (87.5)	7 (53.8)	16 (44.4)	37 (56.9)
（95%信頼区間）[a]	(61.7, 98.4)	(25.1, 80.8)	(27.9, 61.9)	(44.0, 69.2)
寛解後に PD となった被験者 n (%)	7 (50.0)	1 (14.3)	9 (56.3)	17 (45.9)
打ち切り n (%)	7 (50.0)	6 (85.7)	7 (43.8)	20 (54.1)
寛解期間（月）				
25th Percentile	2.5	NE	2.5	3.0
（95%信頼区間）	(1.3, 24.9)	(7.3, NE)	(1.0, 3.8)	(1.5, 5.9)
中央値	24.9	NE	4.4	24.9
（95%信頼区間）	(1.5, NE)	(7.3, NE)	(2.3, NE)	(3.8, NE)
75th Percentile	NE	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(24.9, NE)	(NE、NE)	(3.8, NE)	(NE、NE)
最小値，最大値	(1.31, 57.36+)	(3.91+, 36.14+)	(0.99, 24.90+)	(0.99, 57.36+)

寛解：CR+CRc、NE：推定不能

a：Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間

［5.3.5.2-1 Table 11-9 を引用］

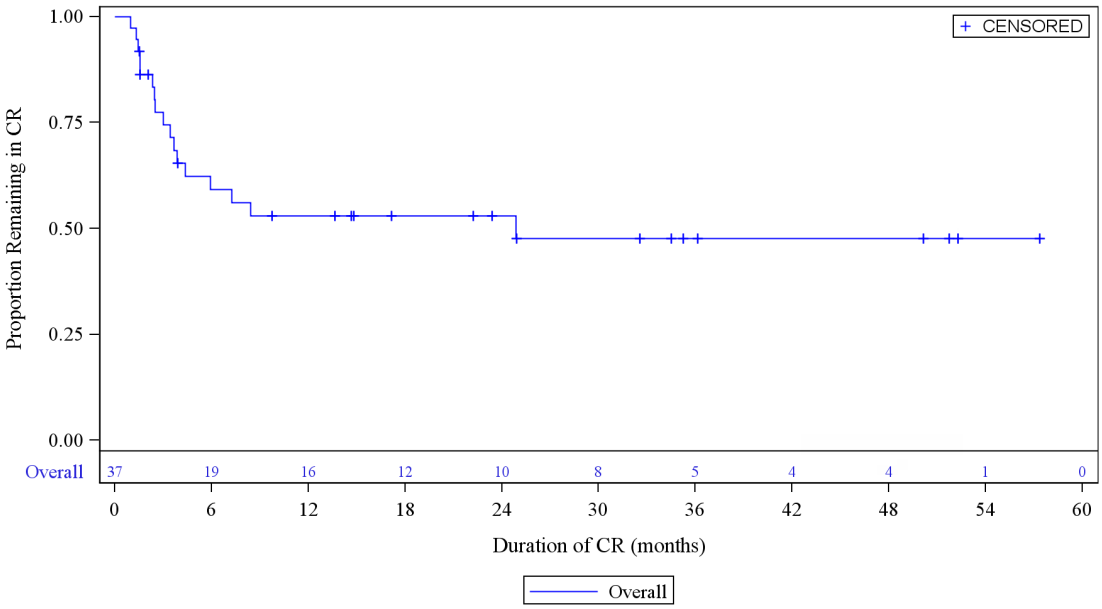


図 2.7.6.1.4.1-1 NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者における寛解期間の Kaplan-Meier 分析－mITT－

［5.3.5.2-1 Figure 11-2 を引用］

（3） BMCR 率

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者の mITT 集団における BMCR 率及び BMCR 期間を表 2.7.6.1.4.1-2 に示す。

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者のうち、ベースライン時に骨髄病変を有していた 30 例での BMCR 率は 70.0%（21/30 例、95%信頼区間：50.6～85.3%）であった。BMCR 到達例 21 例中 17 例が CR、4 例が PR であった。BMCR 期間の中央値は 6.4（範囲：0.72～52.27 超）ヵ月であった。

表 2.7.6.1.4.1-2 NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者における BMCR 率及び BMCR 期間の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	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
ベースライン時の骨髄病変 n	7	7	16	30
BMCR 率 n (%)	7 (100)	6 (85.7)	8 (50.0)	21 (70.0)
（95%信頼区間）[a]	(59.0, 100)	(42.1, 99.6)	(24.7, 75.3)	(50.6, 85.3)
最良総合効果別の BMCR 率 n (%)				
CR での BMCR	7 (100)	5 (71.4)	5 (31.3)	17 (56.7)
CRi での BMCR	0	0	0	0
PR での BMCR	0	1 (14.3)	3 (18.8)	4 (13.3)
BMCR 後の PD n (%)	4 (57.1)	2 (33.3)	6 (75.0)	12 (57.1)
打ち切り n (%)	3 (42.9)	4 (66.7)	2 (25.0)	9 (42.9)
BMCR の期間（月）				
25th Percentile	1.5	7.3	1.2	1.5
（95%信頼区間）	(1.4, 6.4)	(1.4, NE)	(0.7, 3.8)	(0.7, 3.8)
中央値	6.4	NE	1.6	6.4
（95%信頼区間）	(1.4, NE)	(1.4, NE)	(0.7, 4.6)	(1.5, NE)
75th Percentile	NE	NE	4.6	NE
（95%信頼区間）	(3.5, NE)	(7.3, NE)	(1.4, NE)	(6.4, NE)
最小値，最大値	(1.45, 52.27+)	(1.41, 38.01+)	(0.72, 22.21+)	(0.72, 52.27+)

BMCR：骨髄完全寛解、CR：完全寛解、CRi：血球数の回復が不完全な CR、PR：部分寛解、NE：推定不能
a：Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間

［5.3.5.2-1 Table 11-10 を引用］

（4） 奏効率（CR+CRc+CRi+PR）

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者の mITT 集団における奏効率及び奏効持続期間を表 2.7.6.1.4.1-3 に、奏効持続期間の Kaplan-Meier 分析を図 2.7.6.1.4.1-2 に示す。

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者全体での奏効率は 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。

表 2.7.6.1.4.1-3 NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者における奏効率及び奏効持続期間の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	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
奏効率 n (%)	16 (100)	10 (76.9)	23 (63.9)	49 (75.4)
（95%信頼区間）[a]	(79.4, 100)	(46.2, 95.0)	(46.2, 79.2)	(63.1, 85.2)
最良総合効果 n (%)				
CR	11 (68.8)	3 (23.1)	7 (19.4)	21 (32.3)
CRc	3 (18.8)	4 (30.8)	9 (25.0)	16 (24.6)
CRi	0	0	0	0
PR	2 (12.5)	3 (23.1)	7 (19.4)	12 (18.5)
SD	0	2 (15.4)	8 (22.2)	10 (15.4)
PD	0	0	2 (5.6)	2 (3.1)
評価不能	0	1 (7.7)	3 (8.3)	4 (6.2)
奏効後に PD/死亡した被験者 n (%)	8 (50.0)	4 (40.0)	14 (60.9)	26 (53.1)
打ち切り n (%)	8 (50.0)	6 (60.0)	9 (39.1)	23 (46.9)
奏効持続期間（月）				
25th Percentile	2.2	1.4	2.3	2.3
（95%信頼区間）	(0.9, 24.9)	(0.7, NE)	(0.7, 3.9)	(1.0, 3.8)
中央値	24.9	NE	4.4	7.3
（95%信頼区間）	(2.2, NE)	(0.7, NE)	(2.3, NE)	(3.7, NE)
75th Percentile	NE	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(24.9, NE)	(7.3, NE)	(4.6, NE)	(NE、NE)
最小値，最大値	(0.89, 57.36+)	(0.69, 38.01+)	(0.72, 24.90+)	(0.69, 57.36+)

奏効：CR+CRc+CRi+PR、CR：完全寛解、CRc：微小残存皮膚異常のある CR、CRi：血球数の回復が不完全な CR、PR：部分寛解、SD：病勢安定、PD：疾患進行、NE：推定不能
a：Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間

［5.3.5.2-1 Table 11-11 を引用］

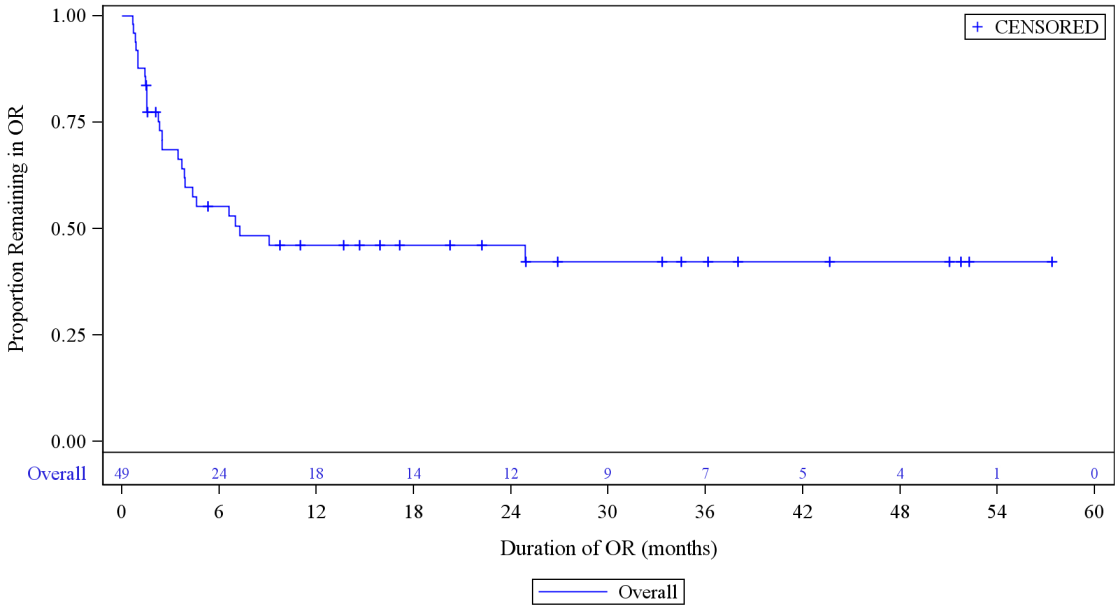


図 2.7.6.1.4.1-2 NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者における奏効持続期間の Kaplan-Meier 分析－mITT－

［5.3.5.2-1 Figure 11-4 を引用］

（5） HSCT 実施率

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者 65 例のうち 21 例（32.3%）が HSCT を実施し、このうち 11 例は HSCT 実施前に CR、8 例は CRc、2 例は PR であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.16.1A）。これら 21 例はベースライン時に広範な病変を有しており 21 例が皮膚病変、11 例がリンパ節病変、7 例が骨髄病変、5 例が末梢血病変、2 例が内臓病変であった（5.3.5.2-1 Table 14.1.5.2.4A.1）。

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。NS-401 初回投与から HSCT までの期間の中央値は 113（範囲：72～203）日、最終投与から HSCT までの期間の中央値は 38 日（範囲：22～65 日）であった。被験者の半数以上（13 例、62%）は最終追跡評価時点（追跡期間中央値 36.6 ヵ月）で生存しており、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、自家移植は 6/7 例（85.7%）、同種移植は 13/14 例（92.9%）であった。寛解期間中央値は全体でも移植の種類別でも推定できず、自家移植患者の寛解期間最長値は 57.4 ヵ月超、同種移植患者では 50.1 ヵ月超で同程度であった。CR 又は CRc 到達から 24 ヵ月時点での CR 又は CRc 持続率は 94（95%信頼区間：63.2～99.1）%、自家及び同種移植患者ではそれぞれ 100%（95%信頼区間：推定不能）及び 91（95%信頼区間：50.8～98.7）%であった。

ベースライン時に骨髄病変を有していた 7 例全例が BMCR に到達した。

HSCT を実施した 21 例全例が奏効となり、内訳は CR 又は CRc19 例、PR2 例であった。追跡期間中央値は 36.6 ヵ月で、奏効持続期間及び OS の中央値は全体でも移植の種類別でも推定できなかった。自家移植患者の奏効持続期間最長値は 57.4 ヵ月超であり、同種移植患者 51.1 ヵ月超と同様であった。

NS-401 投与後、別治療を挟んで HSCT を実施した被験者 11 例の最良総合効果は CR 又は CRc が 2 例、PR が 6 例、SD が 3 例であり、奏効した 8 例の奏効持続期間の中央値は 1.4（範囲：0.7～7.0）ヵ月であった。OS 中央値は 21.5（95%信頼区間：7.2～35.9）ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点での生存率は 73%、62%及び 47%であった。

HSCT を実施しなかった 33 例中 16 例（48.5%）で CR 又は CRc、20 例（60.6%）で奏効となり、奏効持続期間中央値は 2.5（範囲：0.7～52.3 超）ヵ月であった。これらの被験者のうち 4 例は奏効持続期間が 6 ヵ月を超え、2 例は寛解期間が 27 ヵ月及び 52 ヵ月を超えていた。OS 中央値は 9.0 ヵ月（95%信頼区間：5.9～12.0）ヵ月であった。HSCT 未実施で CR 又は CRc に到達した被験者のうち、8 例で 12 ヵ月を、4 例で 24 ヵ月を超えており、OS 最長値は 54 ヵ月であった。

（6） OS

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者の mITT 集団における OS を表 2.7.6.1.4.1-4 に、OS の Kaplan-Meier 分析を図 2.7.6.1.4.1-3 に示す。

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者全体での 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はそれぞれ 54.9（95%信頼区間：41.7～66.3）%、49.7（95%信頼区間：36.7～61.4）%、39.7（95%信頼区間：27.0～52.0）%であった。

表 2.7.6.1.4.1-4 NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者における OS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	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
死亡 n (%)	10 (62.5)	8 (61.5)	23 (63.9)	41 (63.1)
打ち切り n (%)	6 (37.5)	5 (38.5)	13 (36.1)	24 (36.9)
OS 期間（月）				
25th Percentile	11.9	5.9	6.2	6.8
（95%信頼区間）	(4.1, 35.9)	(0.2, 18.9)	(3.4, 9.3)	(5.2, 9.7)
中央値	35.9	18.9	11.5	15.8
（95%信頼区間）	(11.9, NE)	(5.2, NE)	(6.8, 19.1)	(9.7, 25.8)
75th Percentile	53.9	NE	21.5	53.9
（95%信頼区間）	(35.9, NE)	(7.3, NE)	(15.8, NE)	(25.8, NE)
最小値，最大値	(4.07, 58.05+)	(0.23, 38.74+)	(0.20, 30.00+)	(0.20, 58.05+)
生存率 [a]				
12 ヵ月時点 %	68.8	53.8	48.7	54.9
（95%信頼区間）	(40.5, 85.6)	(24.8, 76.0)	(30.9, 64.3)	(41.7, 66.3)
18 ヵ月時点 %	62.5	53.8	41.3	49.7
（95%信頼区間）	(34.9, 81.1)	(24.8, 76.0)	(24.1, 57.7)	(36.7, 61.4)
24 ヵ月時点 %	56.3	46.2	24.8	39.7
（95%信頼区間）	(29.5, 76.2)	(19.2, 69.6)	(9.5, 43.7)	(27.0, 52.0)

OS：全生存期間、NE：推定不能

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

［5.3.5.2-1 Table 11-12 を引用］

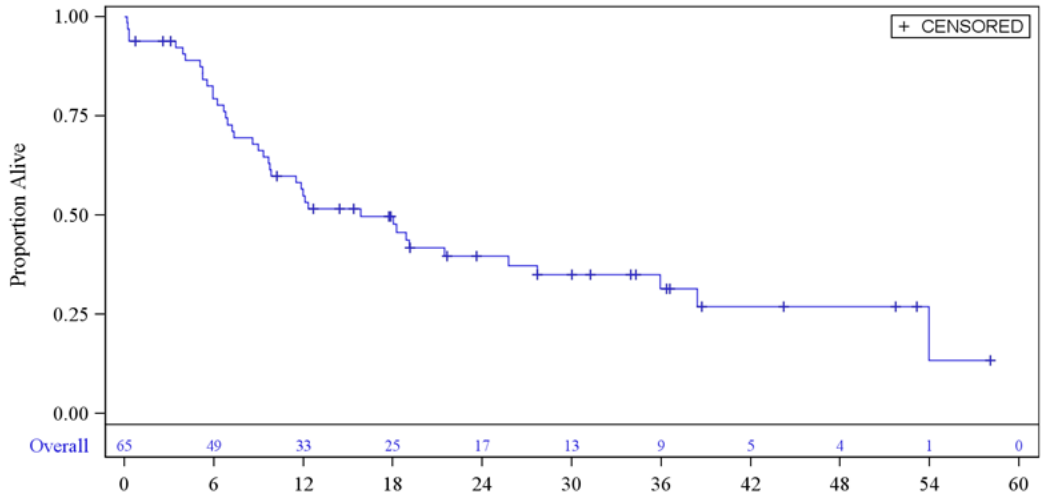


図 2.7.6.1.4.1-3 NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者における OS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

［5.3.5.2-1 Figure 11-5 を引用］

（7） PFS

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者 65 例において、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。

（8） RFS

NS-401 12 μg/kg/day が投与された未治療 BPDCN 患者のうち CR+CRc に到達した 37 例の RFS 中央値は 7.3（95%信頼区間：3.0～26.1、範囲：1.0～57.4 超）ヵ月であった。CR+CRc を達成していた被験者のうち 24 例（64.9%）は、最終評価時点で死亡又は PD となった。

2.7.6.1.4.2 再発又は難治性 BPDCN 患者における有効性

（1） 寛解（CR+CRc）率

NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者の mITT 集団における寛解率及び寛解期間を表 2.7.6.1.4.2-1 に示す。

NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者 19 例での寛解率は 21.1%（4/19 例）であり、寛解期間の中央値は 3.3（範囲：2.79～13.93 超）ヵ月、寛解となった 4 例の寛解期間は 92、109、111 及び 424 超日であった。

表 2.7.6.1.4.2-1 NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者における寛解率及び寛解期間の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	ステージ 1、2、4 凍結溶液製剤 N=15	ステージ 4 凍結乾燥製剤 N=4	全体 N=19
寛解率 n (%)	3 (20.0)	1 (25.0)	4 (21.1)
（95%信頼区間）[a]	(4.3, 48.1)	(0.6, 80.6)	(6.1, 45.6)
寛解後に PD となった被験者 n (%)	2 (66.7)	1 (100)	3 (75.0)
打ち切り n (%)	1 (33.3)	0	1 (25.0)
寛解期間（月）			
25th Percentile	2.8	3.0	2.9
（95%信頼区間）	(2.8, NE)	(NE、NE)	(2.8, 3.6)
中央値	3.6	3.0	3.3
（95%信頼区間）	(2.8, NE)	(NE、NE)	(2.8, NE)
75th Percentile	NE	3.0	NE
（95%信頼区間）	(2.8, NE)	(NE、NE)	(2.8, NE)
最小値，最大値	(2.79, 13.93+)	(3.02, 3.02)	(2.79, 13.93+)

寛解：CR+CRc、NE：推定不能
a：Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間

［5.3.5.2-1 Table 11-15、Erratum を引用］

（2） BMCR 率

NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者の mITT 集団における BMCR 率及び BMCR 期間を表 2.7.6.1.4.2-2 に示す。

ベースライン時に骨髄病変を有する NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者 10 例での BMCR 率は 60.0%（6/10 例、95%信頼区間：26.2～87.8%）、BMCR 期間の中央値は 3.2（範囲：0.72～13.93 超）ヵ月であった。

表 2.7.6.1.4.2-2 NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者における BMCR 率及び BMCR 期間の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	ステージ 1、2、4 凍結溶液製剤 N=15	ステージ 4 凍結乾燥製剤 N=4	全体 N=19
ベースライン時の骨髄病変 n	9	1	10
BMCR 率 n (%)	6 (66.7)	0	6 (60.0)
（95%信頼区間）[a]	(29.9, 92.5)	(0.0, 97.5)	(26.2, 87.8)
最良総合効果別の BMCR 率 n (%)			
CR での BMCR	3 (33.3)	0	3 (30.0)
CRi での BMCR	0	0	0
PR での BMCR	3 (33.3)	0	3 (30.0)
BMCR 後の PD n (%)	5 (83.3)	0	5 (83.3)
打ち切り n (%)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
BMCR の期間（月）			
25th Percentile	1.2	NE	1.2
（95%信頼区間）	(0.7, 3.6)	(NE、NE)	(0.7, 3.6)
中央値	3.2	NE	3.2
（95%信頼区間）	(0.7, NE)	(NE、NE)	(0.7, NE)
75th Percentile	4.3	NE	4.3
（95%信頼区間）	(1.2, NE)	(NE、NE)	(1.2, NE)
最小値，最大値	(0.72, 13.93+)		(0.72, 13.93+)

BMCR：骨髄完全寛解、CR：完全寛解、CRi：血球数の回復が不完全な CR、PR：部分寛解、NE：推定不能
a：Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間

［5.3.5.2-1 Table 11-16、Erratum を引用］

（3） 奏効率（CR+CRc+CRi+PR）

NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者の mITT 集団における奏効率及び奏効持続期間を表 2.7.6.1.4.2-3 に示す。

NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN19 例の奏効率は 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。

表 2.7.6.1.4.2-3 NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者における奏効率及び奏効持続期間の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	ステージ 1、2、4 凍結溶液製剤 N=15	ステージ 4 凍結乾燥製剤 N=4	全体 N=19
奏効率 n (%)	10 (66.7)	1 (25.0)	11 (57.9)
（95%信頼区間）[a]	(38.4, 88.2)	(0.6, 80.6)	(33.5, 79.7)
最良総合効果 n (%)			
CR	1 (6.7)	0	1 (5.3)
CRc	2 (13.3)	1 (25.0)	3 (15.8)
CRi	2 (13.3)	0	2 (10.5)
PR	5 (33.3)	0	5 (26.3)
SD	1 (6.7)	0	1 (5.3)
PD	4 (26.7)	3 (75.0)	7 (36.8)
奏効後に PD/死亡した被験者 n (%)	8 (80.0)	1 (100)	9 (81.8)
打ち切り n (%)	2 (20.0)	0	2 (18.2)
奏効持続期間（月）			
25th Percentile	1.5	3.0	1.5
（95%信頼区間）	(0.7, 2.8)	(NE、NE)	(0.7, 2.9)
中央値	2.8	3.0	2.9
（95%信頼区間）	(0.7, 3.6)	(NE、NE)	(1.2, 3.5)
75th Percentile	3.5	3.0	3.5
（95%信頼区間）	(1.6, NE)	(NE、NE)	(2.8, NE)
最小値，最大値	(0.72, 13.93+)	(3.02, 3.02)	(0.72, 13.93+)

奏効：CR+CRc+CRi+PR、CR：完全寛解、CRc：微小残存皮膚異常のある CR、CRi：血球数の回復が不完全な CR、PR：部分寛解、SD：病勢安定、PD：疾患進行、NE：推定不能
a：Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間

［5.3.5.2-1 Table 11-14、Erratum を引用］

（4） HSCT 実施率

NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者 19 例のうち 1 例（5.3%）が HSCT を実施し、この被験者は HSCT 前の最良総合効果は CRc であり（5.3.5.2-1 Table 14.2.16.1B）、寛解持続期間は 14 ヵ月超、OS は 16 ヵ月であった。

（5） OS

NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者の mITT 集団における OS を表 2.7.6.1.4.2-4 に示す。

NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者 19 例での 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

の推定生存率はそれぞれ 28.1（95%信頼区間：10.3～49.2）%、5.6（95%信頼区間：0.4～22.6）%、5.6（95%信頼区間：0.4～22.6）%であった。

表 2.7.6.1.4.2-4 NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者における OS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	ステージ 1、2、4 凍結溶液製剤 N=15	ステージ 4 凍結乾燥製剤 N=4	全体 N=19
死亡 n (%)	13 (86.7)	4 (100)	17 (89.5)
打ち切り n (%)	2 (13.3)	0	2 (10.5)
OS 期間（月）			
25th Percentile	5.6	1.2	4.1
（95%信頼区間）	(0.6, 7.1)	(1.1, 8.2)	(0.6, 7.1)
中央値	8.5	4.7	8.2
（95%信頼区間）	(4.1, 14.5)	(1.1, 16.4)	(4.1, 11.9)
75th Percentile	14.5	12.3	14.5
（95%信頼区間）	(7.1, NE)	(1.1, 16.4)	(8.2, 17.2)
最小値，最大値	(0.59, 33.54+)	(1.08, 16.36)	(0.59, 33.54+)
生存確率 [a]			
12 ヵ月時点 %	28.7	25.0	28.1
（95%信頼区間）	(8.9, 52.6)	(0.9, 66.5)	(10.3, 49.2)
18 ヵ月時点 %	7.2	0	5.6
（95%信頼区間）	(0.5, 27.6)	0	(0.4, 22.6)
24 ヵ月時点 %	7.2	0	5.6
（95%信頼区間）	(0.5, 27.6)	0	(0.4, 22.6)

OS：全生存期間、NE：推定不能
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

［5.3.5.2-1 Table 11-17 を引用］

（6） PFS

NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者 19 例において、PFS 中央値は 2.2（範囲：0.5～15.7）ヵ月であった。19 例のうち 18 例（94.7%）は PD 又は死亡した。

（7） RFS

NS-401 12 μg/kg/day が投与された再発又は難治性 BPDCN 患者のうち CR+CRc に到達した 4 例の RFS 中央値は 3.6（範囲：3.0～14.2）ヵ月であった。CR+CRc を達成していた被験者は全員 PD 又は死亡した。

2.7.6.1.4.3 AML 患者における有効性

NS-401 12 μg/kg/day が投与された AML 患者 36 例において、奏効率が 3%（1/36 例、95%信頼区間：0.1～14.2%）であり、この 1 例は CR に到達した。この被験者は最終投与 33 日後に HSCT を実施し、奏効持続期間は 261 日（8.6 ヵ月）、生存期間は 367 日（12.1 ヵ月）であった。AML 患者 36 例の OS 中央値は 5.7（範囲：0.49～24.0）ヵ月であり、34 例は死亡し、残りの 2 例は打ち切りとなった。

2.7.6.1.5 安全性

ステージ 1 の結果、AML 及び BPDCN 患者に対する NS-401 の MTD 又は MTeD は 12 μg/kg/day であった。

2.7.6.1.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

疾患及び病期ごとの曝露状況を表 2.7.6.1.5.1-1 に、サイクル別の曝露状況を表 2.7.6.1.5.1-2 に、NS-401 12 μg/kg/day を投与した治験薬の製剤別の曝露状況を表 2.7.6.1.5.1-3 に示す。

全体の曝露期間の中央値は 43 日［範囲：1～1622 日（54.1 ヵ月）］、サイクル数の中央値は 2 サイクル、相対用量強度の中央値は 95%であった。未治療 BPDCN 及び再発又は難治性 BPDCN の曝露期間の中央値は 68 日［範囲：1～1622 日（54.1 ヵ月）］及び 40 日［範囲：3～138 日（4.6 ヵ月）］、サイクル数の中央値は 4 サイクル及び 2 サイクルであった。

NS-401 12 μg/kg/day を投与した被験者の疾患及び病期ごとの曝露状況は安全性解析対象集団全体と類似していた（5.3.5.2-1 Table14.3.5.1B.1）。凍結乾燥製剤と比べて凍結溶液製剤を投与された被験者の曝露期間の方が長かった。

表 2.7.6.1.5.1-1 治験薬の曝露状況－安全性解析対象集団－

	未治療 BPDCN	再発又は難治性 BPDCN	BPDCN 合計	AML	全体
	N=69	N=20	N=89	N=49	N=138
曝露期間（日）[a]					
N	69	20	89	49	138
平均（標準偏差）	98.8 (200.21)	49.0 (42.03)	87.6 (178.30)	36.1 (68.32)	69.3 (1500.56)
中央値	68.0	40.0	68.0	6.0	43.0
最小値，最大値	1, 1622	3, 138	1, 1622	2, 410	1, 1622
サイクル数					
N	69	20	89	49	138
平均（標準偏差）	5.1 (9.25)	2.9 (1.89)	4.6 (8.23)	2.3 (2.94)	3.8 (6.91)
中央値	4.0	2.0	4.0	1.0	2.0
最小値，最大値	1, 76	1, 7	1, 76	1, 18	1, 76
相対用量強度（%）[b]					
N	69	20	89	49	138
平均（標準偏差）	90.18(15.364)	88.12(14.142)	89.72(15.044)	82.75(21.348)	87.25(17.784)
中央値	95.00	92.13	95.00	96.77	95.00
最小値，最大値	20.0, 104.3	55.0, 100.3	20.0, 104.3	36.8, 102.1	20.0, 104.3
総投与量（μg）					
N	69	20	89	49	138
平均（標準偏差）	25768.99 (52067.330)	11943.75 (8414.229)	22662.19 (46301.550)	8614.89 (9217.269)	17674.38 (38109.633)
中央値	18750.00	9000.00	16800.00	5270.00	9440.00
最小値，最大値	1202.0, 435812.0	2462.4, 31045.0	1202.0, 435812.0	1507.2, 43550.0	1202.0, 435812.0

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 12-1 を引用］

表 2.7.6.1.5.1-2 サイクル別の治験薬の曝露状況－安全性解析対象集団－

最低 1 回投与時サイクル	未治療 BPDCN N=69	再発又は難治性 BPDCN N=20	BPDCN 合計 N=89	AML N=49	全体 N=138
サイクル 1	69 (100)	20 (100)	89 (100)	49 (100)	138 (100)
サイクル 2	59 (85.5)	14 (70.0)	73 (82.0)	23 (46.9)	96 (69.6)
サイクル 3	49 (71.0)	9 (45.0)	58 (65.2)	9 (18.4)	67 (48.6)
サイクル 4	38 (55.1)	7 (35.0)	45 (50.6)	6 (12.2)	51 (37.0)
サイクル 5	20 (29.0)	5 (25.0)	25 (28.1)	5 (10.2)	30 (21.7)
サイクル 6	15 (21.7)	2 (10.0)	17 (19.1)	5 (10.2)	22 (15.9)
6 サイクルを超えるサイクル	9 (13.0)	1 (5.0)	10 (11.2)	3 (6.1)	13 (9.4)

n(%)

［5.3.5.2-1 Table 12-2 を引用］

表 2.7.6.1.5.1-3 NS-401 12 μg/kg/day 投与の製剤別の曝露状況－安全性解析対象集団－

	凍結溶液製剤 N=73 [a]	凍結乾燥製剤 N=49 [b]	全体 N=122
曝露期間（日）[c]			
平均（標準偏差）	91.8 (197.80)	39.1 (32.37)	70.6 (156.11)
中央値	55.0	30.0	46.5
最小値，最大値	2, 1622	1, 117	1, 1622
サイクル数			
平均（標準偏差）	4.8 (9.13)	2.4 (1.39)	3.9 (7.19)
中央値	3.0	2.0	2.5
最小値，最大値	1, 76	1, 6	1, 76
相対用量強度（%）[d]			
平均（標準偏差）	89.15 (16.396)	85.28 (18.438)	87.59 (17.276)
中央値	96.00	92.20	94.88
最小値，最大値	40.0, 104.3	20.0, 101.2	20.0, 104.3
総投与量（μg）			
平均（標準偏差）	23480.83 (51187.275)	11593.65 (8596.286)	18706.47 (40282.054)
中央値	13370.40	8280.00	11237.00
最小値，最大値	1507.2, 435812.0	1202.0, 40170.0	1202.0, 435812.0

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
c：曝露期間=（最終投与日-投与開始日）+1
d：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 12-3 を引用］

2.7.6.1.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、疾患及び病期ごとの有害事象の要約を表 2.7.6.1.5.2-1 に示す。

全ての被験者で 1 件以上の有害事象が認められ、いずれの疾患においても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及び低アルブミン血症が多く認められた。副作用発現率は 89.9%（124/138 例）で、いずれの疾患及び病期においても同程度であった。Grade 3 以上の有害事象発現率は 85.5%（118/138 例）で、いずれの疾患及び病期においても同程度であった。重篤な有害事象の発現率は 58.0%（80/138 例）で、未治療 BPDCN 患者（47.8%、33/69 例）の方が再発又は難治性 BPDCN 患者（70.0%、14/20 例）よりも低く、BPDCN 患者（52.8%、47/89 例）の方が AML 患者（67.3%、33/49 例）よりも低かった。死亡に至った有害事象発現率は 12.3%（17/138 例）で、BPDCN 患者で 10.1%（9/89 例）、AML 患者で 16.3%（8/49 例）であった。

中止に至った有害事象発現率は 10.1%（14/138 例）で、BPDCN 患者で 6.7%（6/89 例）、AML 患者で 16.3%（8/49 例）であった。

表 2.7.6.1.5.2-1 有害事象の要約－安全性解析対象集団－

	未治療 BPDCN N=69	再発又は難治性 BPDCN N=20	BPDCN 合計 N=89	AML N=49	全体 N=138
有害事象	69 (100)	20 (100)	89 (100)	49 (100)	138 (100)
副作用	64 (92.8)	16 (80.0)	80 (89.9)	44 (89.8)	124 (89.9)
Grade 3 以上の有害事象	57 (82.6)	18 (90.0)	75 (84.3)	43 (87.8)	118 (85.5)
Grade 3 以上の副作用	44 (63.8)	13 (65.0)	57 (64.0)	28 (57.1)	85 (61.6)
重篤な有害事象	33 (47.8)	14 (70.0)	47 (52.8)	33 (67.3)	80 (58.0)
重篤な副作用	17 (24.6)	7 (35.0)	24 (27.0)	17 (34.7)	41 (29.7)
死亡に至った有害事象	6 (8.7)	3 (15.0)	9 (10.1)	8 (16.3)	17 (12.3)
中止に至った有害事象	6 (8.7)	0	6 (6.7)	8 (16.3)	14 (10.1)
中止に至った副作用	5 (7.2)	0	5 (5.6)	4 (8.2)	9 (6.5)
投与後 24 時間以内に発現した有害事象	10 (14.5)	2 (10.0)	12 (13.5)	7 (14.3)	19 (13.8)
減量に至った有害事象	2 (2.9)	0	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.2)
中断に至った有害事象	48 (69.6)	13 (65.0)	61 (68.5)	27 (55.1)	88 (63.8)
減量/中断に至った副作用	45 (65.2)	12 (60.0)	57 (64.0)	20 (40.8)	77 (55.8)

n(%)

［5.3.5.2-1 Table 12-4 を引用］

NS-401 12 μg/kg/day を投与した被験者の有害事象の要約を製剤別に表 2.7.6.1.5.2-2 に示す。

製剤間で有害事象、副作用、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び中止に至った有害事象等に顕著な差は認められなかった。安全性解析対象集団全体と同様 NS-401 12 μg/kg/day を投与した 122 例においても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及び低アルブミン血症の発現率が高く、いずれの製剤でも同様の傾向が認められた（表 2.7.6.1.5.2-4）。凍結乾燥製剤と比較して凍結溶液製剤を投与した被験者では低血圧（31.5%、16.3%）、背部痛（23.3%、12.2%）、発熱性好中球減少症（23.3%、12.2%）の発現率が高かった。

表 2.7.6.1.5.2-2 NS-401 12 μg/kg/day 投与の製剤別の有害事象の要約－安全性解析対象集団－

	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	73 (100)	49 (100)	122 (100)
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)
Grade 3 以上の副作用	41 (56.2)	31 (63.3)	72 (59.0)
重篤な有害事象	41 (56.2)	26 (53.1)	67 (54.9)
重篤な副作用	18 (24.7)	14 (28.6)	32 (26.2)
死亡に至った有害事象	6 (8.2)	6 (12.2)	12 (9.8)
中止に至った有害事象	5 (6.8)	5 (10.2)	10 (8.2)
中止に至った副作用	2 (2.7)	4 (8.2)	6 (4.9)
投与後 24 時間以内に発現した有害事象	9 (12.3)	6 (12.2)	15 (12.3)
減量に至った有害事象	1 (1.4)	2 (4.1)	3 (2.5)
中断に至った有害事象	50 (68.5)	33 (67.3)	83 (68.0)
減量/中断に至った副作用	42 (57.5)	31 (63.3)	73 (59.8)

n(%)

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 12-5 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

安全性解析対象集団における、疾患及び病期ごとの有害事象発現率（全体で 10%以上）を表 2.7.6.1.5.2-3 に、NS-401 12 μg/kg/day を投与した被験者の有害事象発現率（全体で 10%以上）を製剤別に表 2.7.6.1.5.2-4 に示す。

全ての被験者で 1 件以上の有害事象が認められ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 63.8%（88/138 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 63.0%（87/138 例）、低アルブミン血症 54.3%（75/138 例）が多く認められた。

表 2.7.6.1.5.2-3 有害事象発現率（全体で 10%以上）－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0	未治療 BPDCN N=69	再発又は難治性BPDCN N=20	BPDCN 合計 N=89	AML N=49	全体 N=138
発現例数	69 (100.0)	20 (100.0)	89 (100.0)	49 (100.0)	138 (100.0)
血液およびリンパ系障害	47 (68.1)	13 (65.0)	60 (67.4)	35 (71.4)	95 (68.8)
貧血	16 (23.2)	5 (25.0)	21 (23.6)	13 (26.5)	34 (24.6)
発熱性好中球減少症	8 (11.6)	2 (10.0)	10 (11.2)	17 (34.7)	27 (19.6)
白血球増加症	8 (11.6)	1 (5.0)	9 (10.1)	5 (10.2)	14 (10.1)
白血球減少症	6 (8.7)	5 (25.0)	11 (12.4)	5 (10.2)	16 (11.6)
好中球減少症	9 (13.0)	6 (30.0)	15 (16.9)	7 (14.3)	22 (15.9)
血小板減少症	28 (40.6)	10 (50.0)	38 (42.7)	11 (22.4)	49 (35.5)
心臓障害	26 (37.7)	7 (35.0)	33 (37.1)	21 (42.9)	54 (39.1)
頻脈	13 (18.8)	2 (10.0)	15 (16.9)	10 (20.4)	25 (18.1)
胃腸障害	53 (76.8)	15 (75.0)	68 (76.4)	43 (87.8)	111 (80.4)
便秘	20 (29.0)	2 (10.0)	22 (24.7)	10 (20.4)	32 (23.2)
下痢	14 (20.3)	1 (5.0)	15 (16.9)	13 (26.5)	28 (20.3)
悪心	29 (42.0)	8 (40.0)	37 (41.6)	26 (53.1)	63 (45.7)
嘔吐	10 (14.5)	4 (20.0)	14 (15.7)	14 (28.6)	28 (20.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	60 (87.0)	18 (90.0)	78 (87.6)	42 (85.7)	120 (87.0)
悪寒	15 (21.7)	9 (45.0)	24 (27.0)	12 (24.5)	36 (26.1)
疲労	29 (42.0)	10 (50.0)	39 (43.8)	27 (55.1)	66 (47.8)
末梢性浮腫	23 (33.3)	14 (70.0)	37 (41.6)	19 (38.8)	56 (40.6)
発熱	29 (42.0)	10 (50.0)	39 (43.8)	22 (44.9)	61 (44.2)
臨床検査	61 (88.4)	16 (80.0)	77 (86.5)	38 (77.6)	115 (83.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (66.7)	11 (55.0)	57 (64.0)	31 (63.3)	88 (63.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43 (62.3)	10 (50.0)	53 (59.6)	34 (69.4)	87 (63.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (7.2)	3 (15.0)	8 (9.0)	9 (18.4)	17 (12.3)
血中クレアチニン増加	6 (8.7)	5 (25.0)	11 (12.4)	6 (12.2)	17 (12.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (7.2)	1 (5.0)	6 (6.7)	8 (16.3)	14 (10.1)
体重増加	25 (36.2)	6 (30.0)	31 (34.8)	11 (22.4)	42 (30.4)
代謝および栄養障害	57 (82.6)	17 (85.0)	74 (83.1)	44 (89.8)	118 (85.5)
食欲減退	11 (15.9)	6 (30.0)	17 (19.1)	15 (30.6)	32 (23.2)
高血糖	21 (30.4)	6 (30.0)	27 (30.3)	17 (34.7)	44 (31.9)
高尿酸血症	6 (8.7)	4 (20.0)	10 (11.2)	4 (8.2)	14 (10.1)
低アルブミン血症	31 (44.9)	14 (70.0)	45 (50.6)	30 (61.2)	75 (54.3)
低カルシウム血症	11 (15.9)	7 (35.0)	18 (20.2)	8 (16.3)	26 (18.8)
低カリウム血症	13 (18.8)	5 (25.0)	18 (20.2)	11 (22.4)	29 (21.0)
低マグネシウム血症	8 (11.6)	3 (15.0)	11 (12.4)	3 (6.1)	14 (10.1)
低ナトリウム血症	13 (18.8)	4 (20.0)	17 (19.1)	7 (14.3)	24 (17.4)
低リン酸血症	6 (8.7)	2 (10.0)	8 (9.0)	6 (12.2)	14 (10.1)

表 2.7.6.1.5.2-3 有害事象発現率（全体で 10%以上）－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0	未治療BPDCN N=69	再発又は難治性BPDCN N=20	BPDCN合計 N=89	AML N=49	全体 N=138
筋骨格系および結合組織障害	33 (47.8)	12 (60.0)	45 (50.6)	22 (44.9)	67 (48.6)
背部痛	12 (17.4)	5 (25.0)	17 (19.1)	10 (20.4)	27 (19.6)
四肢痛	7 (10.1)	2 (10.0)	9 (10.1)	8 (16.3)	17 (12.3)
神経系障害	39 (56.5)	11 (55.0)	50 (56.2)	28 (57.1)	78 (56.5)
浮動性めまい	12 (17.4)	5 (25.0)	17 (19.1)	12 (24.5)	29 (21.0)
頭痛	19 (27.5)	3 (15.0)	22 (24.7)	16 (32.7)	38 (27.5)
精神障害	27 (39.1)	8 (40.0)	35 (39.3)	18 (36.7)	53 (38.4)
不安	12 (17.4)	3 (15.0)	15 (16.9)	4 (8.2)	19 (13.8)
不眠症	8 (11.6)	4 (20.0)	12 (13.5)	8 (16.3)	20 (14.5)
腎および尿路障害	16 (23.2)	7 (35.0)	23 (25.8)	13 (26.5)	36 (26.1)
急性腎障害	7 (10.1)	2 (10.0)	9 (10.1)	5 (10.2)	14 (10.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (52.2)	11 (55.0)	47 (52.8)	35 (71.4)	82 (59.4)
咳嗽	2 (2.9)	3 (15.0)	5 (5.6)	13 (26.5)	18 (13.0)
呼吸困難	8 (11.6)	6 (30.0)	14 (15.7)	18 (36.7)	32 (23.2)
鼻出血	5 (7.2)	1 (5.0)	6 (6.7)	12 (24.5)	18 (13.0)
皮膚および皮下組織障害	31 (44.9)	13 (65.0)	44 (49.4)	26 (53.1)	70 (50.7)
そう痒症	7 (10.1)	4 (20.0)	11 (12.4)	4 (8.2)	15 (10.9)
血管障害	33 (47.8)	13 (65.0)	46 (51.7)	28 (57.1)	74 (53.6)
毛細血管漏出症候群	13 (18.8)	6 (30.0)	19 (21.3)	10 (20.4)	29 (21.0)
高血圧	10 (14.5)	4 (20.0)	14 (15.7)	5 (10.2)	19 (13.8)
低血圧	14 (20.3)	7 (35.0)	21 (23.6)	16 (32.7)	37 (26.8)

n(%)

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2B を改変］

表 2.7.6.1.5.2-4 NS-401 12 μg/kg/day 投与の製剤別の有害事象発現率（全体で 10%以上）
－安全性解析対象集団－

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
発現例数	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)

表 2.7.6.1.5.2-4 NS-401 12 μg/kg/day 投与の製剤別の有害事象発現率（全体で 10%以上）
－安全性解析対象集団－（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
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)
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)

n(%)

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］

安全性解析対象集団における、疾患及び病期ごとの副作用発現率（BPDCN 全体で 5%以上）を表 2.7.6.1.5.2-5 に示す。

副作用発現率は全体で 89.9%（124/138 例）であり、未治療 BPDCN92.8%（64/69 例）と再発又は難治性 BPDCN80.0%（16/20 例）及び BPDCN 合計 89.9%（80/89 例）と AML89.8%（44/49 例）で同程度であった。発現率が高かった副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 54.3%（75/138 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 53.6%（74/138 例）、低アルブミン血症 49.3%（68/138 例）、発熱及び血小板減少症 27.5%（38/138 例）であった。

表 2.7.6.1.5.2-5 副作用発現率（BPDCN 全体で 5%以上）－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	未治療 BPDCN N=69	再発又は難治性 BPDCN N=20	BPDCN 合計 N=89	AML N=49	全体 N=138
副作用	64 (92.8)	16 (80.0)	80 (89.9)	44 (89.8)	124 (89.9)
臨床検査	50 (72.5)	13 (65.0)	63 (70.8)	34 (69.4)	97 (70.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (52.2)	9 (45.0)	45 (50.6)	30 (61.2)	75 (54.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36 (52.2)	9 (45.0)	45 (50.6)	29 (59.2)	74 (53.6)
体重増加	18 (26.1)	5 (25.0)	23 (25.8)	8 (16.3)	31 (22.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.3)	2 (10.0)	5 (5.6)	8 (16.3)	13 (9.4)
血中クレアチニン増加	4 (5.8)	3 (15.0)	7 (7.9)	0	7 (5.1)
トランスアミナーゼ上昇	4 (5.8)	1 (5.0)	5 (5.6)	1 (2.0)	6 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (55.1)	10 (50.0)	48 (53.9)	27 (55.1)	75 (54.3)
発熱	19 (27.5)	6 (30.0)	25 (28.1)	13 (26.5)	38 (27.5)
疲労	13 (18.8)	4 (20.0)	17 (19.1)	15 (30.6)	32 (23.2)
悪寒	12 (17.4)	6 (30.0)	18 (20.2)	6 (12.2)	24 (17.4)
末梢性浮腫	10 (14.5)	6 (30.0)	16 (18.0)	10 (20.4)	26 (18.8)
代謝および栄養障害	38 (55.1)	15 (75.0)	53 (59.6)	29 (59.2)	82 (59.4)
低アルブミン血症	28 (40.6)	14 (70.0)	42 (47.2)	26 (53.1)	68 (49.3)
食欲減退	6 (8.7)	3 (15.0)	9 (10.1)	5 (10.2)	14 (10.1)
腫瘍崩壊症候群	4 (5.8)	3 (15.0)	7 (7.9)	0	7 (5.1)
低ナトリウム血症	5 (7.2)	1 (5.0)	6 (6.7)	1 (2.0)	7 (5.1)
低カリウム血症	5 (7.2)	0	5 (5.6)	1 (2.0)	6 (4.3)
低マグネシウム血症	4 (5.8)	1 (5.0)	5 (5.6)	0	5 (3.6)
血管障害	24 (34.8)	7 (35.0)	31 (34.8)	22 (44.9)	53 (38.4)
毛細血管漏出症候群	13 (18.8)	6 (30.0)	19 (21.3)	10 (20.4)	29 (21.0)
低血圧	12 (17.4)	3 (15.0)	15 (16.9)	12 (24.5)	27 (19.6)
血液およびリンパ系障害	27 (39.1)	10 (50.0)	37 (41.6)	14 (28.6)	51 (37.0)
血小板減少症	22 (31.9)	9 (45.0)	31 (34.8)	7 (14.3)	38 (27.5)
貧血	9 (13.0)	4 (20.0)	13 (14.6)	6 (12.2)	19 (13.8)
好中球減少症	7 (10.1)	3 (15.0)	10 (11.2)	4 (8.2)	14 (10.1)
白血球減少症	5 (7.2)	4 (20.0)	9 (10.1)	3 (6.1)	12 (8.7)
リンパ球減少症	4 (5.8)	1 (5.0)	5 (5.6)	2 (4.1)	7 (5.1)
胃腸障害	20 (29.0)	5 (25.0)	25 (28.1)	21 (42.9)	46 (33.3)
悪心	16 (23.2)	3 (15.0)	19 (21.3)	15 (30.6)	34 (24.6)
嘔吐	5 (7.2)	3 (15.0)	8 (9.0)	9 (18.4)	17 (12.3)
消化不良	4 (5.8)	1 (5.0)	5 (5.6)	0	5 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	12 (17.4)	4 (20.0)	16 (18.0)	6 (12.2)	22 (15.9)
背部痛	6 (8.7)	3 (15.0)	9 (10.1)	2 (4.1)	11 (8.0)
神経系障害	9 (13.0)	4 (20.0)	13 (14.6)	6 (12.2)	19 (13.8)
浮動性めまい	4 (5.8)	2 (10.0)	6 (6.7)	0	6 (4.3)
心臓障害	9 (13.0)	3 (15.0)	12 (13.5)	2 (4.1)	14 (10.1)
頻脈	5 (7.2)	2 (10.0)	7 (7.9)	1 (2.0)	8 (5.8)

n(%)

［5.3.5.2-1 Table 12-27 を引用］

Grade 3 以上の有害事象（全体で 1%以上）を表 2.7.6.1.5.2-6 に示す。

Grade 3 以上の有害事象発現率は全体で 85.5%（118/138 例）であり、未治療 BPDCN82.6%（57/69 例）と再発又は難治性 BPDCN90.0%（18/20 例）及び BPDCN 合計 84.3%（75/89 例）と AML87.8%（43/49 例）で同程度であった。全体に臨床検査関連の有害事象が多く認められた。

表 2.7.6.1.5.2-6 Grade 3 以上の有害事象発現率（全体で 1%以上）－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	未治療BPDCN N=69	再発又は難治性BPDCN N=20	BPDCN合計 N=89	AML N=49	全体 N=138
Grade 3 以上の有害事象	57 (82.6)	18 (90.0)	75 (84.3)	43 (87.8)	118 (85.5)
血液およびリンパ系障害	31 (44.9)	11 (55.0)	42 (47.2)	32 (65.3)	74 (53.6)
血小板減少症	19 (27.5)	10 (50.0)	29 (32.6)	11 (22.4)	40 (29.0)
貧血	7 (10.1)	4 (20.0)	11 (12.4)	11 (22.4)	22 (15.9)
発熱性好中球減少症	6 (8.7)	1 (5.0)	7 (7.9)	15 (30.6)	22 (15.9)
好中球減少症	7 (10.1)	4 (20.0)	11 (12.4)	5 (10.2)	16 (11.6)
白血球減少症	4 (5.8)	5 (25.0)	9 (10.1)	5 (10.2)	14 (10.1)
リンパ球減少症	3 (4.3)	2 (10.0)	5 (5.6)	3 (6.1)	8 (5.8)
臨床検査	28 (40.6)	10 (50.0)	38 (42.7)	19 (38.8)	57 (41.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (29.0)	7 (35.0)	27 (30.3)	14 (28.6)	41 (29.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (31.9)	6 (30.0)	28 (31.5)	12 (24.5)	40 (29.0)
肝機能検査値上昇	3 (4.3)	0	3 (3.4)	0	3 (2.2)
心電図 QT 延長	1 (1.4)	2 (10.0)	3 (3.4)	0	3 (2.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.2)
代謝および栄養障害	28 (40.6)	9 (45.0)	37 (41.6)	11 (22.4)	48 (34.8)
高血糖	7 (10.1)	4 (20.0)	11 (12.4)	3 (6.1)	14 (10.1)
腫瘍崩壊症候群	6 (8.7)	4 (20.0)	10 (11.2)	2 (4.1)	12 (8.7)
低ナトリウム血症	5 (7.2)	3 (15.0)	8 (9.0)	1 (2.0)	9 (6.5)
低リン酸血症	3 (4.3)	2 (10.0)	5 (5.6)	3 (6.1)	8 (5.8)
低カリウム血症	3 (4.3)	1 (5.0)	4 (4.5)	1 (2.0)	5 (3.6)
高尿酸血症	2 (2.9)	1 (5.0)	3 (3.4)	0	3 (2.2)
高カリウム血症	3 (4.3)	0	3 (3.4)	0	3 (2.2)
低カルシウム血症	0	2 (10.0)	2 (2.2)	0	2 (1.4)
乳酸アシドーシス	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)	0	2 (1.4)
血管障害	12 (17.4)	3 (15.0)	15 (16.9)	9 (18.4)	24 (17.4)
毛細血管漏出症候群	6 (8.7)	1 (5.0)	7 (7.9)	3 (6.1)	10 (7.2)
低血圧	4 (5.8)	1 (5.0)	5 (5.6)	4 (8.2)	9 (6.5)
高血圧	4 (5.8)	2 (10.0)	6 (6.7)	2 (4.1)	8 (5.8)
感染症および寄生虫症	5 (7.2)	3 (15.0)	8 (9.0)	12 (24.5)	20 (14.5)
肺炎	2 (2.9)	2 (10.0)	4 (4.5)	5 (10.2)	9 (6.5)
敗血症	2 (2.9)	1 (5.0)	3 (3.4)	5 (10.2)	8 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.9)	4 (20.0)	6 (6.7)	9 (18.4)	15 (10.9)
疲労	2 (2.9)	3 (15.0)	5 (5.6)	4 (8.2)	9 (6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.2)	2 (10.0)	7 (7.9)	8 (16.3)	15 (10.9)
呼吸不全	0	2 (10.0)	2 (2.2)	4 (8.2)	6 (4.3)
呼吸困難	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.2)
肺水腫	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)	0	2 (1.4)
肺塞栓症	2 (2.9)	0	2 (2.2)	0	2 (1.4)
心臓障害	7 (10.1)	1 (5.0)	8 (9.0)	3 (6.1)	11 (8.0)
心房細動	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)	0	2 (1.4)
心筋梗塞	2 (2.9)	0	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.2)
神経系障害	3 (4.3)	2 (10.0)	5 (5.6)	4 (8.2)	9 (6.5)
頭蓋内出血	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.2)
失神寸前の状態	2 (2.9)	0	2 (2.2)	0	2 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.8)	2 (10.0)	6 (6.7)	1 (2.0)	7 (5.1)
背部痛	2 (2.9)	0	2 (2.2)	0	2 (1.4)
筋力低下	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)	0	2 (1.4)
腎および尿路障害	3 (4.3)	1 (5.0)	4 (4.5)	2 (4.1)	6 (4.3)
急性腎障害	3 (4.3)	1 (5.0)	4 (4.5)	2 (4.1)	6 (4.3)
肝胆道系障害	2 (2.9)	0	2 (2.2)	2 (4.1)	4 (2.9)
高ビリルビン血症	2 (2.9)	0	2 (2.2)	0	2 (1.4)

n(%)

［5.3.5.2-1 Table 12-28 を引用］

2.7.6.1.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡を含めた重篤な有害事象発現症例ごとの叙述は 5.3.5.2-1 14.3.3 に示す。

（1） 死亡

死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.1.5.3-1 に示す。

死亡に至った有害事象発現率は 12.3%（17/138 例）であり、BPDCN 患者 10.1%（9/89 例）と AML 患者 16.3%（8/49 例）で同程度であった。2 例以上で認められた死亡に至った有害事象は、毛細血管漏出症候群（4 例）、心筋梗塞（3 例）、急性腎障害、頭蓋内出血及び疾患進行（各 2 例）であった。毛細血管漏出症候群 4 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 2.7.6.1.5.3-1 死亡に至った有害事象一覧

疾患/病期	被験者コード	人種	性別	年齢	ステージ 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 BPDCN (N=69)	[redacted]	白人	女	7[redacted]	4 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]	4 12	凍結乾燥	心筋梗塞	3P	関連なし	変更なし
		白人	男	8[redacted]	1 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]	2 12	凍結溶液	急性腎障害	15P	関連なし	中止
		白人	男	7[redacted]	4 12	凍結乾燥	心筋梗塞	1P	関連あり	中止
		白人	女	6[redacted]	3 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 BPDCN (N=20)		白人	男	5[redacted]	4 12	凍結乾燥	頭蓋内出血	7P	関連なし	変更なし
		白人	男	6[redacted]	4 12	凍結乾燥	肺感染	16P	関連なし	変更なし
		白人	男	6[redacted]	1 12	凍結溶液	呼吸不全	8P	関連なし	変更なし
AML (N=49)		白人	女	7[redacted]	1 16	凍結溶液	頭蓋内出血	23P	関連なし	変更なし
		白人	男	6[redacted]	2 12	凍結溶液	心筋梗塞	27P	関連なし	変更なし
		黒人	男	6[redacted]	1 16	凍結溶液	毛細血管漏出症候群	2P	関連あり	変更なし
		アジア人	女	5[redacted]	2 12	凍結溶液	肺炎	6P	関連なし	中止
		白人	女	5[redacted]	1 16	凍結溶液	腫瘍崩壊症候群	1P	関連なし	中断
							急性腎障害	3P	関連なし	中止
		白人	男	5[redacted]	1 12	凍結溶液	心停止	3P	関連なし	変更なし
		白人	男	6[redacted]	1 16	凍結溶液	疾患進行	7P	関連なし	変更なし
		白人	男	7[redacted]	2 12	凍結乾燥	疾患進行	1P	関連なし	中止

いずれも Grade 5、重篤
a：投与量（μg/kg/日）
b：MedDRA/ ver 19.0 PT
c：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 Table 12-35 を引用］

（2） 重篤な有害事象

全体で 2 例以上発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.1.5.3-2 に、BPDCN 患者で認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1.5.3-3 に示す。

重篤な有害事象発現率は 58.0%（80/138 例）であり、再発又は難治性 BPDCN 患者 70.0%（14/20 例）よりも未治療 BPDCN 患者 47.8%（33/69 例）で低く、AML 患者 67.3%（33/49 例）よりも BPDCN 患者 52.8%（47/89 例）で低かった。主な重篤な有害事象は、毛細血管漏出症候群（19 例）、発熱性好中球減少症（10 例）、敗血症（6 例）、肺炎及び発熱（各 5 例）、腫瘍崩壊症候群（4 例）、呼吸不全、心房細動、心筋梗塞、頭蓋内出血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、急性腎障害（各 3 例）であった。NS-401 12 μg/kg/day を投与した被験者の重篤な有害事象は、製剤別で顕著な差は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 12-37）。

重篤な副作用は 41 例認められた。2 例以上で認められた重篤な副作用は、毛細血管漏出症候群（19 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 例）、発熱性好中球減少症（4 例）、トランスアミナーゼ上昇、注入に伴う反応及び肺水腫（各 2 例）であった。

表 2.7.6.1.5.3-2 重篤な有害事象発現率（全体で 2 例以上）－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	未治療 BPDCN N=69	再発又は難治性 BPDCN N=20	BPDCN 合計 N=89	AML N=49	全体 N=138
1 例以上認められた重篤な有害事象	33 (47.8)	14 (70.0)	47 (52.8)	33 (67.3)	80 (58.0)
血管障害	10 (14.5)	4 (20.0)	14 (15.7)	9 (18.4)	23 (16.7)
毛細血管漏出症候群	7 (10.1)	4 (20.0)	11 (12.4)	8 (16.3)	19 (13.8)
高血圧	2 (2.9)	0	2 (2.2)	0	2 (1.4)
低血圧	1 (1.4)	0	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (1.4)
感染症および寄生虫症	4 (5.8)	3 (15.0)	7 (7.9)	12 (24.5)	19 (13.8)
敗血症	2 (2.9)	1 (5.0)	3 (3.4)	3 (6.1)	6 (4.3)
肺炎	0	1 (5.0)	1 (1.1)	4 (8.2)	5 (3.6)
肺感染	0	1 (5.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (1.4)
血液およびリンパ系障害	2 (2.9)	1 (5.0)	3 (3.4)	9 (18.4)	12 (8.7)
発熱性好中球減少症	2 (2.9)	0	2 (2.2)	8 (16.3)	10 (7.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.3)	3 (15.0)	6 (6.7)	4 (8.2)	10 (7.2)
発熱	3 (4.3)	1 (5.0)	4 (4.5)	1 (2.0)	5 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.8)	1 (5.0)	5 (5.6)	5 (10.2)	10 (7.2)
呼吸不全	0	1 (5.0)	1 (1.1)	2 (4.1)	3 (2.2)
誤嚥性肺炎	1 (1.4)	0	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (1.4)
肺水腫	1 (1.4)	0	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (1.4)
心臓障害	6 (8.7)	1 (5.0)	7 (7.9)	2 (4.1)	9 (6.5)
心房細動	2 (2.9)	1 (5.0)	3 (3.4)	0	3 (2.2)
心筋梗塞	2 (2.9)	0	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.2)
代謝および栄養障害	3 (4.3)	1 (5.0)	4 (4.5)	4 (8.2)	8 (5.8)
腫瘍崩壊症候群	2 (2.9)	0	2 (2.2)	2 (4.1)	4 (2.9)
神経系障害	2 (2.9)	2 (10.0)	4 (4.5)	3 (6.1)	7 (5.1)
頭蓋内出血	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.2)

表 2.7.6.1.5.3-2 重篤な有害事象発現率（全体で 2 例以上）－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	未治療 BPDCN N=69	再発又は難治性 BPDCN N=20	BPDCN 合計 N=89	AML N=49	全体 N=138
臨床検査	1 (1.4)	2 (10.0)	3 (3.4)	3 (6.1)	6 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (10.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4)	0	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (5.0)	1 (1.1)	3 (6.1)	4 (2.9)
注入に伴う反応	0	1 (5.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.9)	2 (10.0)	4 (4.5)	0	4 (2.9)
筋力低下	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)	0	2 (1.4)
腎および尿路障害	2 (2.9)	0	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.2)
急性腎障害	2 (2.9)	0	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.2)

［5.3.5.2-1 Table 12-36 を引用］

表 2.7.6.1.5.3-3 BPDCN 患者で認められた重篤な有害事象一覧

疾患/病期ステージ	被験者コード	人種	性別	年齢	投与量[a] 剤形	有害事象[b]	発現日[c]	転帰日[c]	Grade	因果関係	治験薬投与
未治療 BPDCN ステージ 1 (N=6)	[redacted]	白人	男	[redacted]	7 凍結溶液	毛細血管漏出症候群	4P	継続	5	関連あり	変更なし
	[redacted]	インディアン	男	[redacted]	12 凍結溶液	発熱	16	18	1	関連なし	変更なし
未治療 BPDCN ステージ 2 (N=13)	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	低血圧	213	214	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	扁桃炎	42	46	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	高血圧	79	80	1	関連なし	変更なし
						敗血症	9P	継続	3	関連なし	中断
						急性腎障害	15P	継続	5	関連なし	中止
	[redacted]	白人	女	[redacted]	12 凍結溶液	発熱	120	122	1	関連なし	変更なし
	[redacted]	その他	男	[redacted]	12 凍結溶液	四肢痛	16P	41P	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	腎細胞癌	49	16P	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	血管浮腫	5	14	3	関連あり	中断
未治療 BPDCN ステージ 3 (N=13)	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	顔面麻痺	13P	28P	2	関連あり	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	発熱性好中球減少症	6	8	3	関連あり	変更なし
						高血圧	80	1P	3	関連なし	中断
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	腫瘍崩壊症候群	18P	26P	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	女	[redacted]	12 凍結溶液	毛細血管漏出症候群	2P	継続	5	関連あり	変更なし
						心室細動	5P	継続	4	関連あり	変更なし

表 2.7.6.1.5.3-3 BPDCN 患者で認められた重篤な有害事象一覧（続き）

疾患/病期ステージ	被験者コード	人種	性別	年齢	投与量[a] 剤形	有害事象[b]	発現日[c]	転帰日[c]	Grade	因果関係	治験薬投与
未治療 BPDCN ステージ 4 (N=37)	[redacted]	白人	女	[redacted]	12 凍結乾燥	毛細血管漏出症候群	3P	継続	5	関連あり	中止
	[redacted]	黒人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	敗血症	78	81	4	関連なし	変更なし
	[redacted]	黒人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	発熱	10P	12P	1	関連なし	変更なし
						筋力低下	14P	20P	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	肺水腫	2P	継続	4	関連あり	変更なし
						心筋梗塞	3P	継続	5	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	腫瘍崩壊症候群	2	6	4	関連あり	中断
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	毛細血管漏出症候群	3	9	2	関連あり	中断
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	心房細動	11P	20P	3	関連なし	変更なし
						ブドウ球菌性菌血症	11P	20P	3	関連なし	変更なし
						急性腎障害	22P	25P	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	サイトカイン放出症候群	1P	27P	3	関連あり	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	肺塞栓症	43	51	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	発熱性好中球減少症	28P	32P	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	誤嚥性肺炎	24	継続	4	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	アシドーシス	1P	継続	3	関連あり	中止
						毛細血管漏出症候群	1P	継続	4	関連あり	中止
						心筋梗塞	1P	継続	5	関連あり	中止
	[redacted]	その他	女	[redacted]	12 凍結乾燥	大腸穿孔	11	19	3	関連なし	変更なし
						頭蓋内出血	19	1P	4	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	女	[redacted]	12 凍結乾燥	心房細動	7	15	2	関連あり	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	狭心症	8	11	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	毛細血管漏出症候群	12	16	3	関連あり	中断
	[redacted]	白人	女	[redacted]	12 凍結乾燥	毛細血管漏出症候群	6	10	2	関連あり	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	悪心	6	7	2	関連あり	変更なし
						嘔吐	6	7	2	関連あり	変更なし

表 2.7.6.1.5.3-3 BPDCN 患者で認められた重篤な有害事象一覧（続き）

疾患/病期ステージ	被験者コード	人種	性別	年齢	投与量[a] 剤形	有害事象[b]	発現日[c]	転帰日[c]	Grade	因果関係	治験薬投与
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	胸水	10	5P	1	関連あり	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	トランスアミナーゼ上昇	1P	継続	4	関連あり	中止
再発/難治性 BPDCN ステージ 1 (N=3)	[redacted]	アジア人	男	[redacted]	12 凍結溶液	毛細血管漏出症候群	8L	8P	4	関連あり	中断
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	10	3	関連あり	変更なし
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	10	3	関連あり	変更なし
						低体温	10P	11P	2	関連なし	変更なし
						乳酸アシドーシス	12P	29P	3	関連なし	変更なし
						心房細動	15P	29P	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	呼吸不全	8P	継続	5	関連なし	変更なし
再発/難治性 BPDCN ステージ 2 (N=10)	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	血小板減少症	35	37	4	関連あり	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	毛細血管漏出症候群	4	22	2	関連あり	中断
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	13	3	関連あり	中断
						注入に伴う反応	28	35	3	関連あり	中断
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	大腸菌性敗血症	17P	22P	3	関連なし	変更なし
						肺炎	28P	43P	3	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	眼痛	7P	12P	2	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	代謝性脳症	7	継続	3	関連あり	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結溶液	非心臓性胸痛	20	28	3	関連なし	変更なし
再発/難治性 BPDCN ステージ 4 (N=7)	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	毛細血管漏出症候群	4P	継続	2	関連あり	変更なし
						横紋筋融解症	4P	継続	3	関連あり	変更なし
	[redacted]	アジア人	男	[redacted]	12 凍結溶液	発熱	5P	7P	1	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	筋力低下	15	2P	3	関連なし	変更なし
						敗血症	3P	9P	3	関連なし	変更なし
						頭蓋内出血	7P	継続	5	関連なし	変更なし
	[redacted]	白人	男	[redacted]	12 凍結乾燥	肺感染	16P	継続	5	関連なし	変更なし

表 2.7.6.1.5.3-3 BPDCN 患者で認められた重篤な有害事象一覧（続き）

疾患/病期ステージ	被験者コード	人種	性別	年齢	投与量[a] 剤形	有害事象[b]	発現日[c]	転帰日[c]	Grade	因果関係	治験薬投与
	[redacted]	白人	男	7[redacted]	12 凍結乾燥	毛細血管漏出症候群	3	6P	2	関連あり	中断

いずれも重篤、インディアン：インディアン又はアラスカ先住民、黒人：黒人又はアフリカ系アメリカ人
a：投与量（μg/kg/日）
b：MedDRA/ ver 19.0 PT
c：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 Table 14.3.2.2、Listing 16.2.5.1A を改変］

（3） 中止、中断、減量に至った有害事象

中止に至った有害事象は全体で 14 例、未治療 BPDCN6 例、AML8 例で、低アルブミン血症及び毛細血管漏出症候群が各 3 例、急性腎障害 2 例、アシドーシス、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、トランスアミナーゼ上昇、体重増加、低血圧、肺炎、敗血症性ショック、心筋梗塞、疾患進行、肝不全、注入に伴う反応が各 1 例であった（5.3.5.2-1 Table 12-38）。

中断に至った有害事象は全体で 63.8%（88/138 例）、BPDCN68.5%（61/89 例）、AML55.1%（27/49 例）認められ、主な事象は体重増加 30 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 22 例、アラニン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 19 例、発熱 14 例、毛細血管漏出症候群 11 例、発熱性好中球減少症 7 例であった（5.3.5.2-1 Table 12-39）。

減量に至った有害事象は全体で 3 例認められ、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、一過性脳虚血発作が各 1 例であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.9B）。

（4） 注目すべき有害事象

1） 過敏症

MedDRA/SMQ「過敏症（広域）」に該当する事象は 44.9%（62/138 例）で認められた（5.3.5.2-1 Table 12-31）。全体で 5%以上認められた事象は、そう痒症 10.9%（15/138 例）、発疹 9.4%（13/138 例）、口内炎 7.2%（10/138 例）、斑状丘疹状皮疹 6.5%（9/138 例）、潮紅 5.1%（7/138 例）であった。Grade 3 以上の事象は 8.7%（12/138 例）で、Grade 5 の事象は呼吸不全 1 例のみであった。疾患/病期別では未治療 BPDCN で 44.9%（31/69 例）、再発又は難治性 BPDCN で 45.0%（9/20 例）、AML で 44.9%（22/49 例）と同様であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.14.2B、Table 14.3.1.14.3、Table 14.3.1.14.4）。

2） 毛細血管漏出症候群、低アルブミン血症、蛋白尿

NS-401 を投与した被験者における毛細血管漏出症候群の発現率を表 2.7.6.1.5.3-4 に示す。毛細血管漏出症候群の発現率は、全体で 21.0%（29/138 例）であり、疾患/病期別では未治療 BPDCN で 18.8%（13/69 例）、再発又は難治性 BPDCN で 30.0%（6/20 例）、AML で 20.4%（10/49 例）と比較的類似していた。毛細血管漏出症候群は 19 例が Grade 2 以下であり、Grade 3 が 3 例（2.2%）、

Grade 4 が 3 例（2.2%）、Grade 5 が 4 例（2.9%）であった。毛細血管漏出症候群は最も多く認められた重篤な有害事象であった。

毛細血管漏出症候群発現までの期間中央値（範囲）は 5.0（3～51）日、回復までの期間中央値（範囲）は 6.0（3～69）日であった。毛細血管漏出症候群発現した被験者 29 例は全例アルブミンを投与されており、アルブミンの初回投与は遅くとも 2 回目の NS-401 投与までに実施された（5.3.5.2-1 Table 12-17）。

低アルブミン血症の発現率は、全体で 54.3%（75/138 例）であり、疾患/病期別では未治療 BPDCN で 44.9%（31/69 例）、再発又は難治性 BPDCN で 70.0%（14/20 例）、AML で 61.2%（30/49 例）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2B）。低アルブミン血症を発現した 75 例のうち 20 例が治験期間中に毛細血管漏出症候群を発現した。

蛋白尿の発現率は、全体で 5.1%（7/138 例）であり、疾患/病期別では未治療 BPDCN で 1.4%（1/69 例）、再発又は難治性 BPDCN で 15.0%（3/20 例）、AML で 6.1%（3/49 例）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2B）。

表 2.7.6.1.5.3-4 NS-401 を投与した被験者における毛細血管漏出症候群の発現率
－安全性解析対象集団－

	毛細血管漏出症候群の発現率 n(%)						
	有害事象	副作用	Grade 3	Grade 4	Grade 5	重篤な有害事象	中止に至った有害事象
全被験者(N=138)	29 (21.0)	29 (21.0)	3 (2.2)	3 (2.2)	4 (2.9)	19 (13.8)	3 (2.2)
未治療 BPDCN (N=69)	13 (18.8)	13 (18.8)	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.3)	7 (10.1)	2 (2.9)
再発又は難治性 BPDCN(N=20)	6 (30.0)	6 (30.0)	0	1 (5.0)	0	4 (20.0)	0
AML(N=49)	10 (20.4)	10 (20.4)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	8 (16.3)	1 (2.0)

［5.3.5.2-1 Table 12-16 を引用］

3） 眼障害（視力低下、一過性視力低下、視力検査異常）

全体で 2.2%（3/138 例）、疾患/病期別では未治療 BPDCN、再発又は難治性 BPDCN 及び AML で各 1 例の視力低下が発現した。いずれも NS-401 との因果関係は否定され、Grade 1-2 であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.14.1、Table 14.3.1.14.2B、Table 14.3.1.14.3、Table 14.3.1.14.4）。

4） HSCT 後に発現した肝中心静脈閉塞症（VOD）

NS-401 治療後に HSCT を実施した 38 例中 3 例（未治療 BPDCN2 例、再発又は難治性 BPDCN1 例）が HSCT 後に VOD を発現した。このうち 2 例は NS-401 治療後に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。

5） 薬剤に関連する肝障害

NS-401 を投与した被験者における MedDRA/SMQ「薬剤に関連する肝障害（広域）」に該当する事象の発現率を表 2.7.6.1.5.3-5 に示す。薬剤に関連する肝障害に該当する有害事象は 80.4%（111/138 例）に認められ、全体で 10%以上認められた事象は、アラニンアミノトランスフェラー

ゼ増加 63.8%（88/138 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 63.0%（87/138 例）、低アルブミン血症 54.3%（75/138 例）、血中アルカリホスファターゼ増加 12.3%（17/138 例）であった。

表 2.7.6.1.5.3-5 NS-401 を投与した被験者における薬剤に関連する肝障害の発現率
－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SMQ/ PT	有害事象	副作用	Grade 3	Grade 4	Grade 5	≧Grade 3	重篤な有害事象	中止に至った有害事象
薬剤に関連する肝障害	111 (80.4)	99 (71.7)	57 (41.3)	6 (4.3)	0	58 (42.0)	6 (4.3)	6 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	88 (63.8)	74 (53.6)	40 (29.0)	0	0	40 (29.0)	1 (0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	87 (63.0)	75 (54.3)	40 (29.0)	4 (2.9)	0	41 (29.7)	3 (2.2)	1 (0.7)
低アルブミン血症	75 (54.3)	68 (49.3)	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)	0	3 (2.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	17 (12.3)	13 (9.4)	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	13 (9.4)	4 (2.9)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	0
国際標準比増加	10 (7.2)	4 (2.9)	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	6 (4.3)	6 (4.3)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.2)	2 (1.4)	1 (0.7)
肝機能検査値上昇	4 (2.9)	4 (2.9)	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)	0	0
血中フィブリノゲン減少	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
肝不全	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
腹水	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
肝性脳症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
高アンモニア血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
肝損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
門脈圧亢進症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
食道静脈瘤	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

［5.3.5.2-1 Table 12-12 を引用］

2.7.6.1.5.4 臨床検査値

ベースライン時の臨床検査値が正常（Grade 0）又は Grade 1-2 であった BPDCN 患者のうち NS-401 12 μg/kg/day 投与後試験期間中の最悪値が Grade 3-4 であった被験者の割合を表 2.7.6.1.5.4-1 に示す。

BPDCN 患者で NS-401 投与後に Grade 3 及び Grade 4 に移行した割合は、ヘモグロビン濃度（減少）で 18.6%（16/86 例）及び 0%、血小板数（減少）で 22.1%（19/86 例）及び 12.8%（11/86 例）、好中球数（減少）で 11.6%（10/86 例）及び 10.5%（9/86 例）、ALT（増加）で 23.3%（20/86 例）及び 0%、AST（増加）で 27.9%（24/86 例）及び 1.2%（1/86 例）、アルブミン（減少）で 1.2%（1/86 例）及び 0%、クレアチニン（増加）でいずれも 0%、グルコース（増加）で 23.3%（20/86 例）及び 0%であった。

表 2.7.6.1.5.4-1 ベースライン時の臨床検査値が正常（Grade 0）又は Grade 1-2 であった BPDCN 患者のうち NS-401 12 μg/kg/day 投与後 Grade 3-4 に移行した被験者の割合
－安全性解析対象集団－

	未治療 BPDCN N=66	再発又は難治性 BPDCN N=20	BPDCN 合計 N=86
ヘモグロビン濃度 (g/L)			
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 (10^9/L)			
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)
好中球数 (10^9/L)			
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)
ALT (U/L)			
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 (U/L)			
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)
アルブミン (g/L)			
Grade 3 へ移行（減少）	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Grade 4 へ移行（減少）	0	0	0
クレアチニン (μmol/L)			
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 (mmol/L)			
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

n/N(%)

［5.3.5.2-1 Table 12-41、12-43、Table14.3.5.3.1A、Table14.3.5.3.1B を改変］

2.7.6.1.5.5 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

（1） バイタルサイン

NS-401 12 μg/kg/day を投与した未治療 BPDCN 患者 66 例の Cycle 6 までのバイタルサインの記述統計量では、問題となる結果は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.5.7A）。

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 2.7.6.1.5.5-1 に示す。

表 2.7.6.1.5.5-1 臨床的に重要な変動が認められたバイタルサイン－安全性解析対象集団－

	未治療 BPDCN N=69	再発又は難治性 BPDCN N=20	BPDCN 合計 N=89	AML N=49	全体 N=138
収縮期血圧 ＜90 mmHg かつ≧20 mmHg 低下	11 (15.9)	7 (35.0)	18 (20.2)	6 (12.2)	24 (17.4)
収縮期血圧 ＞180 mmHg かつ≧20 mmHg 上昇	5 (7.2)	0	5 (5.6)	2 (4.1)	7 (5.1)
拡張期血圧 ＜50 mmHg かつ≧10 mmHg 低下	9 (13.0)	3 (15.0)	12 (13.5)	8 (16.3)	20 (14.5)
拡張期血圧 ＞105 mmHg かつ≧10 mmHg 上昇	6 (8.7)	1 (5.0)	7 (7.9)	1 (2.0)	8 (5.8)
心拍数 ＜50 bpm かつ≧15 bpm 低下	7 (10.1)	1 (5.0)	8 (9.0)	3 (6.1)	11 (8.0)
心拍数 ＞120 bpm かつ≧15 bpm 上昇	14 (20.3)	3 (15.0)	17 (19.1)	11 (22.4)	28 (20.3)

n(%)

［5.3.5.2-1 Table 12-44 を引用］

（2） 心電図

ECG 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。

QTc/曝露分析を実施した結果､NS-401 は用量依存的な QTcF を指標とした心室再分極を示さず、ADA 及び中和抗体は、遊離型 NS-401 濃度と QTcF や RR 間隔との関係性に明確な影響を与えなかった。

なお、心電図の結果において、AML の被験者（STML-401-0114-[redacted]）に本被験者死亡後（Cycle 5/Day 5）のデータが存在し、このデータは BPDCN の被験者（STML-401-0114-[redacted]）の該当時点のデータである可能性がある。しかしながら、正誤の確定が困難なこと、このデータ取り違えにより、心電図の結果に臨床的に重要な影響はなく、両被験者に心電図に関連する有害事象は認められないことから[redacted]相談における相談の結果、データの修正は行わなかった。このデータ取り違えにより、安全性評価の結論に影響はないと考える。

2.7.6.1.6 免疫原性

免疫原性解析対象集団のうち、NS-401 投与後の ADA の結果が得られた免疫原性評価可能集団 123 例において、ベースライン時に tagraxofusp に対する ADA 陽性の被験者は 117 例（95.1%）、中和抗体陽性の被験者は 33 例（28.2%）であった。各疾患におけるベースライン時に ADA 陽性の被験者は、未治療 BPDCN で 92.2%（59/64 例）、再発又は難治性 BPDCN で 94.7%（18/19 例）、AML で 100%（40/40 例）であった。NS-401 投与後に全例（100%）が陽性と判定された。ADA 陽性被験者のベースライン時の抗体価中央値はいずれの疾患においても 800 であった（5.3.5.2-1 Table12-46）。NS-401 投与後、抗体価は ADA 陽性患者全体で最大 80000000 まで増加し、抗体価が 100 倍以上増加した被験者の割合は、ADA 陽性患者全体で 76.1%（89/117 例）、未治療 BPDCN で 93.2%（55/59 例）、再発又は難治性 BPDCN で 83.3%（15/18 例）、AML で 47.5%（19/40 例）であった。未治療 BPDCN では Cycle 2/Day 21 までに、再発又は難治性 BPDCN 及び AML では Cycle 1/Day 15 までに抗体価は最大となった（5.3.5.2-1 Table12-47）。

免疫原性評価可能な 123 例のうち、ベースライン時に抗 IL-3 抗体陽性の被験者は 1 例（0.8%）のみであったが、陰性であった 122 例のうち 85 例（69.7%）が NS-401 投与後に陽性となった。最大抗体価（発現時期）は、全体で 819200（Cycle 2/Day 21）、未治療 BPDCN で 409600（Cycle 3/Day 21）、再発又は難治性 BPDCN で 51200（Cycle 3/Day 15）、AML で 819200（Cycle 2/Day 21）であった（5.3.5.2-1 Table12-49）。

2.7.6.1.7 薬物動態

Cycle 1/Day 1、Cycle 1/Day5、Cycle 3/Day 1、Cycle 3/Day 5 における用量ごとの遊離型 NS-401 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.7-1 に、Cycle 1/Day 1 の用量ごとの PK パラメータを表 2.7.6.1.7-1 に示す。

薬物動態の解析は NS-401 を 1 回以上投与され、少なくとも 1 つ PK パラメータ推定が可能なデータを有する被験者で行った。Cycle 1/Day 1 では、計 96 例が評価症例であり、7 μg/kg/day が 6 例、

9 µg/kg/day が 3 例、12 µg/kg/day が 80 例、16 µg/kg/day が 7 例であった。

Cycle 1/Day 1 の 12 µg/kg/day 投与後の CL 平均値（標準偏差）は 16.7（21.0）L/hr、$t_{1/2}$ 平均値（標準偏差）は 1.26（0.597）hr であった。被験者数の少ない 9 µg/kg/day を除き C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は用量増加に伴い増加した。

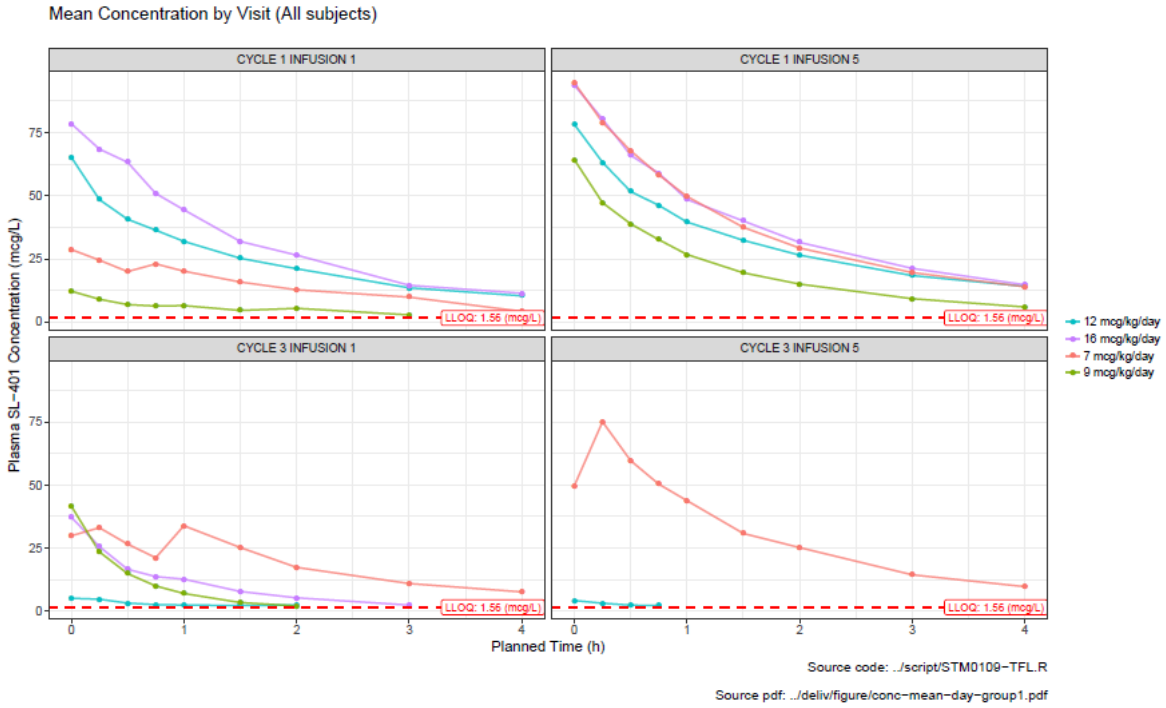


図 2.7.6.1.7-1 Cycle 1/Day 1、Cycle 1/Day5、Cycle 3/Day 1、Cycle 3/Day 5 における用量ごとの遊離型 NS-401 血漿中濃度推移

［5.3.5.2-1 PK report Figure 1 を引用］

表 2.7.6.1.7-1 Cycle 1/Day 1 の血漿 NS-401 濃度に基づく用量ごとの PK パラメータ

Treatment (µg/kg/day)	Statistic	C_{max} (µg /L)	t_{max} (hr)	AUC_{last} (hr*µg/L)	λ_z (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (hr*µg/L)	CL (L/hr)	MRT (hr)	V_{ss} (L)	V_z (L)
7 (Total N = 6)	N	6	6	6	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	29.1	0.313	44.8	0.495	1.47	67.6	9.09	2.01	18.6	19.5
	SD	25.1	0.109	36.9	0.141	0.359	16.4	1.64	0.596	7.54	6.80
	Min	5.75	0.230	2.34	0.408	1.05	56.8	8.05	1.32	10.9	12.5
	Median	27.3	0.260	47.4	0.420	1.65	59.7	8.24	2.34	18.8	19.7
	Max	74.2	0.480	88.3	0.657	1.70	86.5	11.0	2.37	26.0	26.1
	CV%	86.2	34.6	82.4	28.4	24.5	24.2	18.0	29.6	40.6	34.9
	Geometric Mean	20.1	0.299	21.2	0.483	1.44	66.4	8.99	1.94	17.5	18.6
	Geometric CV%	135	33.1	424	27.2	27.2	23.3	17.4	34.2	46.1	38.3
9 (Total N = 3)	N	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1
	Mean	12.2	0.280	13.2	0.704	0.984	35.0	19.1	1.43	27.4	27.2
	SD	10.8	0.0173	15.4	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Min	5.21	0.270	3.35	0.704	0.984	35.0	19.1	1.43	27.4	27.2
	Median	6.70	0.270	5.29	0.704	0.984	35.0	19.1	1.43	27.4	27.2
	Max	24.6	0.300	31.0	0.704	0.984	35.0	19.1	1.43	27.4	27.2
	CV%	88.8	6.19	117	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Geometric Mean	9.51	0.280	8.19	0.704	0.984	35.0	19.1	1.43	27.4	27.2
	Geometric CV%	100	6.09	173	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

表 2.7.6.1.7-1 Cycle 1/Day 1 の血漿 NS-401 濃度に基づく用量ごとの PK パラメータ（続き）

Treatment (μg/kg/day)	Statistic	C_{max} (μg /L)	t_{max} (hr)	AUC_{last} (hr*μg/L)	λ_z (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (hr*μg/L)	CL (L/hr)	MRT (hr)	V_{ss} (L)	V_z (L)
12 (Total N = 80)	N	79	79	79	50	50	50	50	50	50	50
	Mean	66.4	0.314	82.8	0.695	1.26	141	16.7	1.73	24.0	25.8
	SD	70.8	0.0766	88.1	0.413	0.597	92.5	21.0	0.847	24.9	27.0
	Min	1.91	0.170	0.729	0.237	0.296	10.1	2.88	0.384	3.44	3.14
	Median	37.2	0.300	39.9	0.568	1.22	141	7.78	1.58	14.3	14.9
	Max	353	0.570	320	2.35	2.92	347	98.8	4.14	112	113
	CV%	107	24.4	106	59.4	47.2	65.6	126	48.9	104	105
	Geometric Mean	31.7	0.306	28.9	0.612	1.13	101	10.2	1.54	15.7	16.7
	Geometric CV%	240	22.1	501	52.0	52.0	121	115	53.3	112	115
16 (Total N = 7)	N	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	78.5	0.303	118	0.677	1.08	152	26.4	1.51	31.1	31.4
	SD	66.2	0.0419	103	0.192	0.264	106	38.7	0.336	36.9	36.1
	Min	5.01	0.250	1.76	0.469	0.670	9.72	3.41	0.985	5.14	5.31
	Median	91.7	0.330	171	0.651	1.07	196	7.32	1.51	13.5	14.3
	Max	171	0.350	254	1.03	1.48	274	103	2.02	101	99.4
	CV%	84.3	13.8	86.9	28.3	24.4	69.8	147	22.3	119	115
	Geometric Mean	42.8	0.300	47.8	0.657	1.05	93.3	12.5	1.48	18.5	19.1
	Geometric CV%	255	14.3	639	26.6	26.6	229	196	23.9	150	146

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{last}：測定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、λ_z：消失速度定数、$t_{1/2}$：消失半減期、AUC_{inf}：無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、MRT：平均滞留時間、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、NC：算出不可、ND：データなし

［5.3.5.2-1 PK report Table 40 を引用］

Cycle 1/Day 1 における ADA による AUC_{last} の概要を表 2.7.6.1.7-2 に、Cycle 1/Day 1 及び Cycle 3/Day 1 における血漿 NS-401 曝露（AUC_{last}）と ADA の比較プロットを図 2.7.6.1.7-2 に示す。

NS-401 の曝露量に対する ADA の影響を調べるために、12 μg/kg/day 投与の Cycle 1/Day 1 のデータを使用した。なお、5 日目の投与前に ADA のデータが入手できなかったため Cycle 1/Day 5 のデータは使用しなかった。NS-401 の曝露は ADA の存在により影響を受け、抗体価の大きさに依存した。Cycle 1/Day 1 において、12 μg/kg/day の投与を受けた被験者のうちベースラインで ADA が検出されなかった被験者の平均 AUC_{last}（標準偏差）は 183（130）hr*μg/L であったが、最大抗体価（1:80000）を示した被験者の平均 AUC_{last}（標準偏差）は 3.96（2.84）hr*μg/L であった。ほぼ全ての被験者において、ADA の抗体価は Cycle 1/Day 1 と比較して Cycle 3/Day 1 で高かった（5.3.5.2-1 PK report Table 61 参照）。

表 2.7.6.1.7-2 Cycle 1/Day 1 における ADA による AUC_{last} の概要

Treatment	Anti-NS401 ADA Titer	Count	Mean AUC_{last} ($hr^{*}\mu g/L$)	SD AUC_{last} ($hr^{*}\mu g/L$)
7 µg/kg/day	80	3	71.8	22.6
	800	3	17.8	26.8
9 µg/kg/day	800	3	13.2	15.4
12 µg/kg/day	8	3	208	109
	80	14	143	72.0
	800	37	66.6	69.7
	8000	17	31.0	56.1
	80000	3	3.96	2.84
	Not Detected	5	183	130
16 µg/kg/day	80	2	215	55.4
	800	5	79.6	92.3
All	8	3	208	109
	80	19	139	73.3
	800	48	61.6	69.4
	8000	17	31.0	56.1
	80000	3	3.96	2.84
	Not Detected	5	183	130

［5.3.5.2-1 PK report Table 59 を引用］

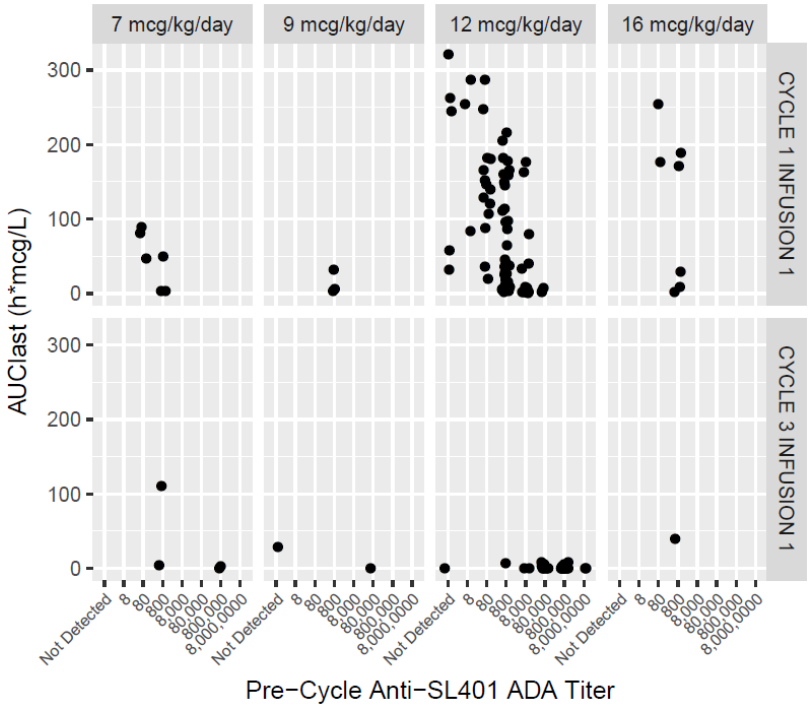


図 2.7.6.1.7-2 Cycle 1/Day 1 及び Cycle 3/Day 1 における血漿 NS-401 曝露（AUC_{last}）と ADA の比較プロット

［5.3.5.2-1 PK report Figure 27 を引用］

12 µg/kg/day の疾患別では、Cycle 1/Day 1 における平均 AUC_{last}（標準偏差）は BPDCN 患者で 106（98.4）hr*µg/L、AML 患者で 54.8（64.7）hr*µg/L であった（5.3.5.2-1 PK report Table 44、Table 49）。

12 µg/kg/day の製剤別では、Cycle 1/Day 1 において、凍結乾燥製剤を投与された AML 患者 7 例の平均 C_{max}（標準偏差）及び平均 AUC_{last}（標準偏差）は 44.4（30.4）µg/L 及び 83.3（74.2）hr*µg/L であり、凍結液体製剤を投与された AML 患者 29 例ではそれぞれ 37.2（41.4）µg/L 及び 47.9（61.7）hr*µg/L であった（5.3.5.2-1 PK report Table 53、Table 57）。

2.7.6.1.8 結論

ステージ 1 の結果、AML 及び BPDCN 患者に対する NS-401 の MTD 又は MTeD は 12 µg/kg/day であった。安全性プロファイルは予測可能で蓄積毒性のエビデンスは認められなかった。BPDCN 患者に NS-401 を投与した結果、CR に到達し持続的な CR が維持され、また、寛解中に HSCT 実施可能となることから治癒の可能性が高くなるなど、有効性が実証された。以上のように NS-401 による良好なリスク・ベネフィットが得られることから、致死的な疾患である BPDCN 患者に対する NS-401 投与はアンメットニーズを満たす治療法であると考えられた。

2.7.6.2 国内第 I/II 相：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（NS401-P1-02 試験）

資料番号：5.3.5.2-2（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1 試験方法

試験の標題： 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）患者を対象とした NS-401（タグラキソフスプ）の臨床第 I/II 相試験
試験番号：NS401-P1-02
試験実施施設（実施国）：15 施設（日本）
試験期間： 2022 年 7 月 [redacted] 日（治験薬投与に至った最初の被験者の同意取得日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（未治療 BPDCN の最終被験者の治験薬投与開始後 6 ヵ月のデータカットオフ日）
開発のフェーズ：第 I/II 相
目的： 【第 I 相パート】 ＜主要目的＞ 18 歳以上の日本人 BPDCN 患者における NS-401 の薬物動態、忍容性、安全性及び寛解［完全寛解（CR）+微小残存皮膚異常を伴う臨床的完全寛解（CRc）］率を指標とした有効性を評価する。 ＜副次目的＞ 18 歳以上の日本人 BPDCN 患者を対象に、寛解（CR+CRc）持続期間、全生存期間（OS）、奏効［CR+CRc+血球数の回復が不完全な完全寛解（CRi）+部分寛解（PR）］率、奏効（CR+CRc+CRi+PR）持続期間、造血幹細胞移植（HSCT）実施率、無増悪生存期間（PFS）、骨髄寛解率及び骨髄寛解持続期間を指標とした NS-401 の有効性を評価する。 【第 II 相パート】 第 I 相パートで忍容性が確認された NS-401 の用法・用量における以下の項目について評価する。 ＜主要目的＞ 18 歳以上の日本人 BPDCN 患者を対象に寛解（CR+CRc）率を指標とした NS-401 の有効性及び安全性を評価する。 ＜副次目的＞ 18 歳以上の日本人 BPDCN 患者を対象に、寛解（CR+CRc）持続期間、OS、奏効（CR+CRc+CRi+PR）率、奏効（CR+CRc+CRi+PR）持続期間、HSCT 実施率、PFS、骨髄寛解率及び骨髄寛解持続期間を指標とした NS-401 の有効性を評価する。
試験デザイン：多施設共同、非盲検、単群
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 第 I 相パート：6 例（最大 12 例） 第 II 相パート：第 I 相パートを含め、未治療 BPDCN 患者として 7 例（再発又は難治性の BPDCN 患者も可能な限り集積） 投与例数：11 例 有効性解析対象例数（FAS）：11 例［うち、有効性の主要評価を行う最大の解析対象集団（FAS-PA）7 例］ 安全性解析対象例数（SAF）：11 例 薬物動態解析対象例数：7 例 被験者数の設定根拠： 【第 I 相パート】 開始コホート： 通常の第I相試験で最大耐用量探索方法として用いられる3＋3デザインを参考に、6例で用量制限毒性（DLT）を評価した。

減量コホート（実施する場合）：
開始コホートと同様に最大で 6 例とした。
【第 II 相パート】
海外第I/II相試験（STML-401-0114試験）を参考に寛解（CR+CRc）率の期待寛解率を60%、閾値寛解率を10%と仮定すると、二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson法）を用いた仮説検定において、7例で帰無仮説（寛解率が10%）を両側10%で棄却できる検出力は90.4%であった。

診断及び主要な組み入れ基準：
【対象】
BPDCN

【選択基準】
下記の選択基準を全て満たす患者を対象とした。
(1) 組織学的又は細胞学的に、WHO 分類 2017 に基づく BPDCN と診断され、以下のいずれかを満たす患者
・未治療 BPDCN 患者
・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 を有する患者
(2) 同意取得時点で 18 歳以上の日本人患者（性別不問）
(3) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）スコアが 0～2 の患者
(4) 臓器機能（心臓、腎、肝等）が十分保持されている患者
治験薬投与開始前 14 日以内［左室駆出率（LVEF）については 28 日以内］の最新の検査値が以下を満たす。
・心エコー検査又は Multiple-gated acquisition scan（MUGA スキャン）における LVEF≧施設基準値下限かつ標準 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
・アルブミン≧3.2 g/dL（アルブミンを≧3.2 g/dL にするためのアルブミン投与は認められない）
・総ビリルビン≦1.5 mg/dL
・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≦2.5×施設基準値上限（ULN）
(5) 治験への参加について本人から文書による同意が得られた患者
(6) 治験実施計画書を遵守できる患者
(7) 治療期開始時から治療期終了／中止後 2 ヵ月間、適切な方法（避妊具、避妊薬等）で避妊することに同意した患者［閉経後（他の医学的理由がなく最終月経から 1 年以上経過）又は子宮・両側卵巣摘出等により妊娠する可能性がない女性患者は同意不要］
(8) 治験責任（分担）医師が治験薬投与開始から 12 週以上の生存が期待できると判断した患者

【除外基準】
下記のいずれかに該当する患者は本治験の対象から除外した。
(1) 前治療による Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に基づくグレード 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）
(2) 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、生物学的療法を実施した患者
(3) 投与開始前 1 年以内に HSCT を実施した患者
(4) 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
(5) 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患者登録は可とする）
(6) 臨床的に重大な心血管疾患がある患者［コントロール不能又は New York Heart Association（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によりコントロールできない臨床的に重大な不整脈等］
(7) 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（分担）医師が治験期間中に肺疾患に重大なリスクがもたらされるおそれがあると判断した患者

(8) BPDCN の中枢神経系（CNS）浸潤がある患者
BPDCN の CNS 浸潤が疑われる場合には、画像検査や脳脊髄液検査を実施し、BPDCN の CNS 浸潤がないことを確認する。
(9) 移植片対宿主病（GVHD）治療又は予防のための免疫抑制剤［ただし、低用量プレドニゾロン（≦10 mg/day）は除く］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の投与を受けていた場合、治験薬投与開始 14 日以上前に免疫抑制剤の投与を中止し、CTCAE に基づくグレード 2 以上の GVHD がないことを確認する必要がある。
(10) 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を有する患者等を含む）
(11) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性、活動性又は慢性の B 型肝炎又は C 型肝炎の患者
(12) 常時酸素吸入療法を必要とする患者
(13) 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
(14) 妊娠又はその疑いがある患者及び授乳中の患者
女性患者の場合、観察期に妊娠検査を実施する。ただし、閉経後（他の医学的理由がなく最終月経から 1 年以上経過）又は子宮・両側卵巣摘出等により妊娠する可能性がない患者については実施不要とする。なお、授乳中の女性において、授乳中断による本治験への組み入れは可とするが、投与中及び最終投与後 1 週間授乳しないことに同意した患者に限る。
(15) その他、治験責任（分担）医師により不適と判断された患者

【第 II 相パートへの移行基準】
第 I 相パートに登録された 12 μg/kg/日投与例 6 例（減量コホートに移行した場合、9 μg/kg/日投与例 6 例）の DLT 評価期間終了時点で、DLT 発現が 6 例中 1 例以下の場合、治験依頼者は、効果・安全性評価委員等の意見を参考に第 II 相パート移行を決定することとした。なお、6 例中 5 例の DLT 評価期間が終了した時点で、DLT の発現が 1 例もみられない場合、その時点で効果・安全性評価委員等の意見を参考に第 II 相パート移行可否を判定可能とした。

治験薬：
1 バイアル中に NS-401 を 1.0 mg 含有する注射用凍結乾燥製剤

用法・用量：
NS-401 を下記の投与量で 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 日間で 1 サイクル）、治療中止までサイクルを繰り返した。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
【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）

＜減量コホート実施及び被験者の追加登録基準＞
（1）開始コホートとして 12 μg/kg/日で 3 例に投与
DLT の発現例数
1）3 例中 2 例以上：減量（9 μg/kg/日）して投与
2）3 例中 1 例以下：さらに 12 μg/kg/日で 3 例に投与
12 μg/kg/日における DLT の発現例数
6 例中 1 例以下：被験者登録終了
6 例中 2 例以上：減量（9 μg/kg/日）して投与
（2）減量コホートとして 9 μg/kg/日で 3 例に投与
DLT の発現例数
1）3 例中 2 例以上：治験中止
2）3 例中 1 例以下：さらに 9 μg/kg/日で 3 例に投与
9 μg/kg/日における DLT の発現例数
6 例中 1 例以下：被験者登録終了
6 例中 2 例以上：治験中止

なお、DLT は以下のとおり定義した。
・グレード 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（CPK）上昇

・NS-401 の最終投与後 21 日を超えて持続するグレード 4[*1] の血液毒性、あるいは顆粒球コロニー形成刺激因子（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）
・グレード 3 以上の非血液毒性（原疾患とは無関係で本剤と関連がある）
ただし、グレード 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 日以内にグレード 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）

*1：輸血状況等を考慮した上で DLT を検討する
*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

＜投与中断基準＞
以下のいずれかに該当する場合、治験薬の投与を中断することとした。
(1) 体温≧38°C
(2) 心拍数≧130 回/分又は≦40 回/分
(3) 収縮期血圧≧160 mmHg 又は≦80 mmHg
(4) 血清クレアチニン＞1.8 mg/dL
(5) 血清アルブミン
・血清アルブミン値が 3.0～3.5 g/dL に低下した場合、又は当該サイクル開始時から 0.5 g/dL 以上低下した場合、アルブミン 25 g を 24 時間ごと又は 12 時間ごとに静脈内投与する。アルブミンの投与及び NS-401 の投与中断は、アルブミン値が 3.5 g/dL 以上かつ当該サイクル開始時から 0.5 g/dL 以上の低下がないことを確認するまで継続する。
・血清アルブミン値が 3.0 g/dL 未満又は当該サイクル開始時から 1.0 g/dL 以上低下した場合、当該サイクル期間中の NS-401 の投与を中断する。アルブミンは少なくとも 3.5 g/dL を超えるまで投与する。追加のアルブミンの静脈内投与を行わずに、アルブミン値が 3.5 g/dL を超えていた場合、次サイクルの投与を開始する。
(6) AST 又は ALT＞5×ULN
(7) 治験薬投与直前の体重が、投与前日の体重と比べ 1.5 kg 以上増加している。

治療期間：
第 I 相パート及び第 II 相パート
各パート：観察期（同意取得時点から最長 14 日間）、治療期［各サイクルの期間を原則 21 日（5 日間投与＋16 日間休薬）とし、中止基準に該当せず被験者の利益が続く限り、サイクルを継続］、長期追跡期（治療期中止後から長期追跡期中止/治験終了まで）であった。

前治療及び併用療法：
＜前処置＞
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）
・ ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤（ラニチジン等）

＜併用推奨薬＞
治療期中は各実施医療機関の基準に従い、以下の薬剤を投与することが推奨された。
・ 抗菌薬（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）

＜併用禁止薬・併用禁止療法＞
治療期中は、評価に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤/療法の併用を禁止とした。
・ 治験薬以外の抗悪性腫瘍薬（化学療法、分子標的薬等）
ヒドロキシウレアについては、治験責任（分担）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

＜併用可能薬・併用可能療法＞

治療期中は、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（抗生物質、アルブミン、水分補給、G-CSF、赤血球造血刺激因子、輸血等）

評価項目：
(1) 有効性
1) 主要評価項目
・寛解（CR+CRc）率[*1]
＜判定基準＞
【CR】
骨髄：芽球≦5%
末梢血：好中球数≧1000/μL、血小板数≧100000/μL、芽球の消失
皮膚：ベースラインからの全ての皮膚病変が 100%消失（ベースラインで病変が認められない被験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
【CRc】
骨髄：芽球≦5%
末梢血：好中球数≧1000/μL、血小板数≧100000/μL、芽球の消失
皮膚：ベースラインからの全ての皮膚病変の顕著な消失、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
*1：主な解析対象を未治療 BPDCN 患者とし、独立評価委員会（IRC）による評価を主評価とした。

2) 副次評価項目
・寛解（CR+CRc）持続期間
・OS
・奏効（CR+CRc+CRi+PR）率
・奏効（CR+CRc+CRi+PR）持続期間
・HSCT 実施率
・PFS
・骨髄寛解率
・骨髄寛解持続期間
(2) 安全性
・PS
・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）］
・体重
・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
・標準 12 誘導心電図
・視覚評価
・有害事象、DLT
(3) 薬物動態（第 I 相パート）
・血漿中遊離型 NS-401 濃度
・薬物動態パラメータ
(4) 免疫原性試験
・NS-401 反応性抗体

統計手法：
(1) 解析対象集団
有効性解析対象集団［最大の解析対象集団（FAS）］
登録された被験者のうち、対象外疾患の被験者（セントラルレビューにて BPDCN ではないと診断される等）、治験薬未投与及び GCP 違反例を除いた集団
安全性解析対象集団（SAF）
登録された被験者のうち、安全性に関して解析すべきデータがない被験者、治験薬未投与及び GCP 違反例を除いた集団

DLT 解析対象集団
安全性解析対象集団から、DLT 評価期間を終了せずに治療期を中止し、かつ DLT が発現しなかった被験者を除いた集団
薬物動態解析対象集団
登録された被験者のうち、薬物動態に関して解析すべきデータがない被験者、治験薬未投与及び GCP 違反例を除いた集団

(2) 有効性
FAS-PA（未治療 BPDCN 患者 7 例）を主たる有効性の解析対象集団とした。有効性の解析は全て疾患分類別に実施した。

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、評価による CR 又は CRc に到達した被験者数、割合（%）及びその両側 90%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。主解析は FAS-PA（未治療 BPDCN 患者 7 例）とし、IRC による評価を主評価とした。また、治験責任（分担）医師評価も実施し、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：
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）その両側90%信頼区間を示した。
OS：
治験薬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）その両側90%信頼区間を示した。
奏効（CR+CRc+CRi+PR）率：
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（%）及びその両側 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：
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）その両側90%信頼区間を示した。
HSCT実施率：
HSCTを実施した被験者数、割合（%）及びその両側90%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて算出した。
PFS：
治験薬投与開始日を基準として、イベント［死亡（死因を問わない）又は疾患進行（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）その両側90%信頼区間を示した。
骨髄寛解率：
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両側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：
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）その両側90%信頼区間を示した。

(3) 安全性
DLT：
DLT 解析対象集団を対象として、用量コホートごとに DLT 評価期間での DLT 発現被験者数及び発現割合（%）を算出した。
有害事象・副作用：

MedDRA ver.26.1 に従って、SOC 別、PT 別に要約表を作成した。グレードは CTCAE ver.5.0 に従って判定した。全有害事象、グレード別有害事象、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、減量に至った有害事象、注目すべき有害事象［過敏症の有害事象、毛細血管漏出症候群関連の有害事象、視力関連の有害事象、移植後の肝中心静脈閉塞症の有害事象、薬剤に関連する肝障害の有害事象（各定義は 5.3.5.2-2 付録 16.1.9 参照）］、投与後 24 時間以内に発現した有害事象について、有害事象及び副作用を要約した。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）：

サイクル/Day 別に測定値とベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。CTCAE グレード別にベースライン値と投与後の最悪値のシフトテーブルを作成した。潜在的薬物誘発性肝障害の基準を満たす被験者数及び割合（%）を算出した。

バイタルサイン：

サイクル/Day 別に測定値とベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。臨床的に重要な可能性があるパラメータの基準を満たす被験者の数及び割合（%）を算出した。

ECOG PS：

ベースライン値と投与後の最悪値のシフトテーブルを作成した。

標準 12 誘導心電図：

臨床的意義のある所見の有無のベースライン値と投与後の最悪値のシフトテーブルを作成した。

視覚評価：

ベースライン値から投与後の最悪値のシフトテーブルを作成した。

(4) 薬物動態

第 I 相パートに登録された被験者について、血漿中遊離型 NS-401 濃度をサイクル 1 及び 3 の Day 1 及び 5（休薬した場合は 5 回目の投与日）に測定し、血漿中濃度及び以下の薬物動態パラメータを算出した。

最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、トラフ血漿中濃度（C_{trough}）、測定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（$AUC_{0\text{-}last}$）、無限大までの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$）、$AUC_{0\text{-}inf}$ 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（$\%AUC_{ex}$）、消失速度定数（λ_z）、消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）、分布容積（V_z）、$AUC_{0\text{-}last}$ の蓄積比（$R_{ac,AUClast}$）、C_{max} の蓄積比（$R_{ac,Cmax}$）、C_{trough} の蓄積比（$R_{ac,Ctrough}$）

また、本試験と海外第 I/II 相試験（STML-401-0114 試験）の薬物動態パラメータを比較した。

(5) 免疫原性試験

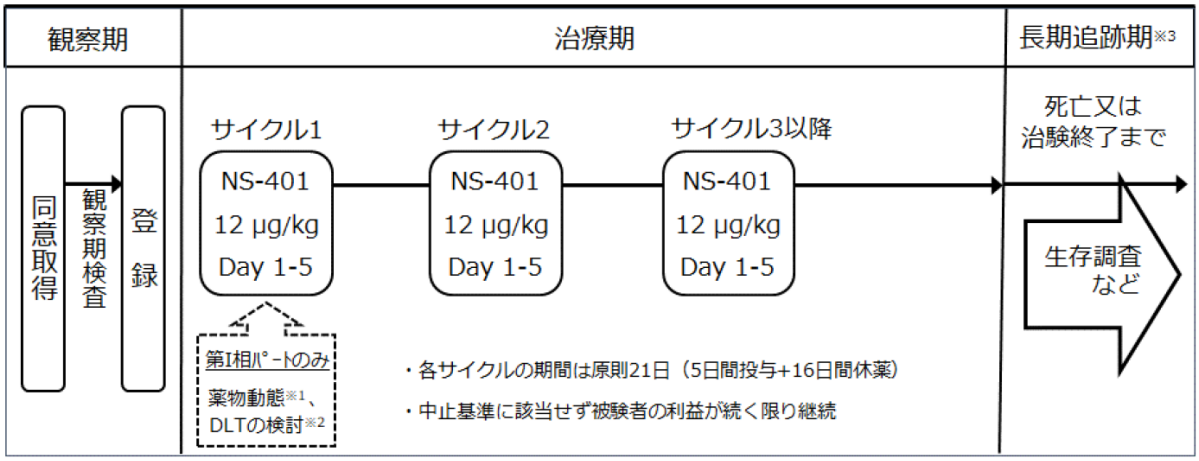
抗 NS-401 抗体に関するデータ［NS-401 に対する抗薬物抗体（ADA）、組み換えヒト Interleukin-3（hIL-3）に対する ADA、NS-401 に対する中和抗体（NAb）、hIL-3 に対する NAb を含む］を疾患分類別に要約した。

- ADA 及び NAb の陽性被験者数及び割合（%）を算出した。
- ADA 抗体価のベースラインからの平均増加倍数及び幾何平均力価について、サイクル別に記述統計量を算出した。
- NS-401 に対する ADA 抗体価が 10 倍以上増加した被験者数及び割合（%）をサイクル別に算出した。
- NS-401 に対する ADA 抗体価が 10 倍以上増加した被験者について、寛解率、奏効率及びその両側 90%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
- 有害事象、注目すべき有害事象、免疫複合体関連の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象を NS-401 に対する ADA の検出状況別に要約した。
- ベースライン時の NS-401 に対する ADA 抗体価別の遊離型 NS-401 の薬物動態パラメータ（CL、V_z、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}）を算出した。

(6) 中間解析

未治療 BPDCN の最終被験者の治験薬投与開始後 6 ヵ月時点でカットオフしたデータを用いて、有効性及び安全性解析を行った。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日



*1：サイクル 1 及び 3 の Day 1 及び 5 に検体を採取した。
*2：DLT の発現が開始用量（12 μg/kg/日）で 2/6 例以上認められた場合、減量することとした（9 μg/kg/日）。
*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った。

＜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した。また第 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した。

図 2.7.6.2.1-1 試験デザイン図

［5.3.5.2-2 図 9.1.1-1 を引用］

2.7.6.2.2 被験者の内訳

未治療 BPDCN の最終被験者の治験薬投与開始後 6 ヵ月時点でデータカットオフした時の被験者の内訳を表 2.7.6.2.2-1 に示す。また、本試験の解析対象集団を表 2.7.6.2.2-2 に示す。

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 患者）が治療期を継続中、4 例が中止であった。中止理由は、後治療（HSCT を含む）の開始 2 例、疾患の進行/再発 2 例であった。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 I 相パートの開始コホート（12 μg/kg/日）において、DLT 発現がなかったため、忍容性ありと判断し、第 II 相パートが実施された。

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ていた。中止理由は、疾患の進行/再発 2 例、後治療（HSCT を含む）の開始 1 例、同意撤回 1 例であった。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。

第 I 相パートでは、治験薬が投与された 7 例全例が FAS、SAF 及び薬物動態解析対象集団であった。そのうち、疾患の進行のため早期に中止した 1 例を除いた 6 例が DLT 解析対象集団であった。第 II 相パートでは、治験薬が投与された 4 例全例が FAS 及び SAF であった。また、第 I 相パ

ート及び第 II 相パートで治験薬を投与した未治療 BPDCN 患者 7 例が、有効性の主要な解析集団である FAS-PA であった。

表 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳（同意取得例）

	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)
PD/再発	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)
治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「5.3.5.2-2　9.3.4（1）3）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］

表 2.7.6.2.2-2 解析対象集団

	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)
FAS の採否 n (%)						
採用	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
不採用	0	0	0	0	0	0
FAS-PA の採否 n (%)						
採用	7 (100.0)	-	5 (100.0)	-	2 (100.0)	-
不採用	0	-	0	-	0	-
SAF の採否 n (%)						
採用	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
不採用	0	0	0	0	0	0
DLT 解析対象集団の採否 n (%)						
採用	-	-	5 (100.0)	1 (50.0)	-	-
不採用	-	-	0	1 (50.0)	-	-
薬物動態解析対象集団の採否 n (%)						
採用	-	-	5 (100.0)	2 (100.0)	-	-
不採用	-	-	0	0	-	-

［5.3.5.2-2 表 10.3-1 を引用］

2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び疾患の特性を表 2.7.6.2.3-1 に示す。

未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）7 例では、男性は 6 例（85.7%）、年齢中央値（範囲）は 76.0（58～86）歳であった。病変部位は骨髄及び皮膚が各 6 例（85.7%）、リンパ節 3 例（42.9%）、血液 2 例（28.6%）、頭部/頸部、軟部組織及び脾臓が各 1 例（14.3%）であり、ECOG PS は全例が 0 又は 1 であった。相別では、年齢、PS 及び各病変部位を有する被験者の割合が第 II 相パートでやや高い傾向が認められたが、概ね同様であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者 4 例では、男性は 3 例（75.0%）、年齢中央値（範囲）は 57.0（39～79）歳であった。病変部位は骨髄及び皮膚が各 4 例（100.0%）、血液 2 例（50.0%）、頭部/頸部、リンパ節、骨盤、脊椎及び脾臓が各 1 例（25.0%）であり、ECOG PS は全例が 0 又は 1 であった。

表 2.7.6.2.3-1 人口統計学的及び疾患の特性（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)
性別 n(%)						
男性	6 (85.7)	3 (75.0)	4 (80.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
女性	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
年齢（歳）						
N	7	4	5	2	2	2
Mean (SD)	72.7 (9.98)	58.0 (19.97)	69.4 (9.42)	57.0 (19.80)	81.0 (7.07)	59.0 (28.28)
Median	76.0	57.0	72.0	57.0	81.0	59.0
Min，Max	58, 86	39, 79	58, 78	43, 71	76, 86	39, 79
BMI（kg/m^2）						
N	7	4	5	2	2	2
Mean (SD)	25.11 (3.050)	21.15 (5.860)	25.38 (3.263)	25.40 (5.233)	24.45 (3.465)	16.90 (1.838)
Median	26.80	19.95	26.80	25.40	24.45	16.90
Min，Max	19.6, 27.3	15.6, 29.1	19.6, 27.3	21.7, 29.1	22.0, 26.9	15.6, 18.2
ECOG PS n (%)						
0	5 (71.4)	3 (75.0)	4 (80.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
1	2 (28.6)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
2	0	0	0	0	0	0
ベースライン時の病変部位 n (%)						
血液	2 (28.6)	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
骨髄	6 (85.7)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
頭部/頸部	1 (14.3)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
リンパ節	3 (42.9)	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
骨盤	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
皮膚	6 (85.7)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
軟部組織	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
脊椎	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
脾臓	1 (14.3)	1 (25.0)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
≧2 病変部位	6 (85.7)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
BPDCN 診断からの期間（月）						
N	7	4	5	2	2	2
Mean (SD)	1.71 (1.161)	21.50 (11.826)	2.00 (1.283)	13.20 (11.879)	1.00 (0.283)	29.80 (1.697)

表 2.7.6.2.3-1 人口統計学的及び疾患の特性（FAS）（続き）

	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)
Median	1.20	25.10	1.40	13.20	1.00	29.80
Min，Max	0.7, 3.7	4.8, 31	0.7, 3.7	4.8, 21.6	0.8, 1.2	28.6, 31
染色体異常 n (%)						
有	3 (42.9)	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	0	0
無	3 (42.9)	1 (25.0)	2 (40.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)
不明	1 (14.3)	2 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
他のがんの既往 n (%)						
有	0	3 (75.0)	0	1 (50.0)	0	2 (100.0)
無	7 (100.0)	1 (25.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0

［5.3.5.2-2 表 10.4-1 を引用］

2.7.6.2.4 有効性

2.7.6.2.4.1 主要評価項目［寛解（CR+CRc）率］

FAS における IRC 評価による寛解（CR+CRc）率を表 2.7.6.2.4.1-1 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、90%信頼区間：22.5～87.1%）であり、90%信頼区間の下限値 22.5%は事前に設定した閾値寛解率 10%を超え、本試験の成功基準を達成した。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、寛解（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 患者では寛解（CR 又は CRc）に到達した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.4.1-1 寛解（CR+CRc）率（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%CI	22.53, 87.12	NA	34.26, 98.98	NA	NA	NA
最良総合効果 n(%)						
CR	3 (42.9)	0	3 (60.0)	0	0	0
CRc	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
CRi	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
PR	1 (14.3)	1 (25.0)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
SD	0	0	0	0	0	0
PD	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
Not evaluable	1 (14.3)[a]	0	0	0	1 (50.0)[a]	0
Not applicable	0	1 (25.0)[b]	0	0	0	1 (50.0)[b]

SD：安定、PD：疾患進行、NA：該当せず

a：同意撤回により早期中止となり、皮膚及びリンパ節病変の効果判定はされなかった

b：CR、CRi、CRc、PR を達成しておらず、進行はなかったが、8 週未満であった

［5.3.5.2-2 表 11.3.1.1.1-1 を引用］

2.7.6.2.4.2 副次評価項目

（1） 寛解（CR+CRc）持続時間

未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）における寛解（CR+CRc）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（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 CR 又は CRc に到達した被験者はいなかった。

（2） 全生存期間（OS）

FAS における OS を表 2.7.6.2.4.2-1 に示す。

未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）における OS 中央値は、データカットオフ時点で死亡していた被験者が 7 例中 1 例であったため推定できなかった。相別では、第 I 相パート及び第 II 相パートともに推定できなかった。

再発又は難治性 BPDCN 患者における OS 中央値（90%信頼区間）は、6.67（5.53～NA）ヵ月であった。

表 2.7.6.2.4.2-1 OS（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)
イベント n(%)						
死亡	1 (14.3)	2 (50.0)	0	2 (100.0)	1 (50.0)	0
打ち切り n(%)						
生存	6 (85.7)	2 (50.0)	5 (100.0)	0	1 (50.0)	2 (100.0)
OS（月）						
25%パーセンタイル値（90%CI）	NA (5.67, NA)	5.53 (5.53, NA)	NA (NA)	5.53 (5.53, NA)	5.67 (5.67, NA)	NA (NA)
OS 中央値（90%CI）	NA (5.67, NA)	6.67 (5.53, NA)	NA (NA)	6.10 (5.53, NA)	NA (5.67, NA)	NA (NA)
75%パーセンタイル値（90%CI）	NA (NA)	NA (5.53, NA)	NA (NA)	6.67 (5.53, NA)	NA (5.67, NA)	NA (NA)

NA：該当せず

［5.3.5.2-2 表 11.3.1.2.2-1 を引用］

（3） 奏効（CR+CRc+CRi+PR）率

FAS における IRC 評価による奏効（CR+CRc+CRi+PR）率を表 2.7.6.2.4.2-2 に示す。

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、相別では、第 I 相パートで 80.0%（4/5 例）、第 II 相パートで 50.0%（1/2 例）であった。

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）であった。

表 2.7.6.2.4.2-2 奏効（CR+CRc+CRi+PR）率（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)
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%CI	34.13, 94.66	9.76, 90.24	34.26, 98.98	2.53, 97.47	2.53, 97.47	2.53, 97.47
最良総合効果 n(%)						
CR	3 (42.9)	0	3 (60.0)	0	0	0
CRc	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
CRi	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
PR	1 (14.3)	1 (25.0)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
SD	0	0	0	0	0	0
PD	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
Not evaluable	1 (14.3)[a]	0	0	0	1 (50.0)[a]	0
Not applicable	0	1 (25.0)[b]	0	0	0	1 (50.0)[b]

a：同意撤回により早期中止となり、皮膚及びリンパ節病変の効果判定はされなかった
b：CR、CRi、CRc、PR を達成しておらず、進行はなかったが、8 週未満であった

［5.3.5.2-2 表 11.3.1.2.3-1 を引用］

（4） 奏効（CR+CRc+CRi+PR）持続期間

未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）における奏効（CR+CRc+CRi+PR）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（再発又は PR 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。相別では、第 I 相パートで推定不可、第 II 相パートで 2.83 ヵ月であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者における奏効（CR+CRc+CRi+PR）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 2 例中 1 例（奏効持続時間：2.60 ヵ月）であったため推定できなかった。

（5） 造血幹細胞移植（HSCT）実施率

FAS における HSCT 実施率を表 2.7.6.2.4.2-3 に示す。

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、HSCT を実施した 1 例は 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、HSCT を実施した 1 例は 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。

いずれの被験者においても、移植後の肝類洞閉塞症候群及び生着不全は認められなかった。

表 2.7.6.2.4.2-3 HSCT 実施率（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)
HSCT 実施率						
n (%)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
90%CI	0.73, 52.07	1.27, 75.14	1.02, 65.74	2.53, 97.47	NA	NA

NA：該当せず

［5.3.5.2-2 表 11.3.1.2.5-1 を引用］

（6） 無増悪生存期間（PFS）

未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）における PFS 中央値（IRC 評価）は、データカットオフ時点でイベント（PD、PD 前に死亡）が発生した被験者が 7 例中 2 例（PD：1 例、PD 前に死亡：1 例）であったため推定できなかった。相別では、第 I 相パート及び第 II 相パートともに推定できなかった。

再発又は難治性 BPDCN 患者における PFS 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 4 例中 2 例（PD：2 例）であったため推定できなかった。

（7） 骨髄寛解率

FAS における IRC 評価による骨髄寛解率を表 2.7.6.2.4.2-4 に示す。

未治療 BPDCN 患者（FAS-PA）における骨髄寛解率（IRC 評価）は 66.7%（4/6 例）であり、相別では第 I 相パートで 75.0%（3/4 例）、第 II 相パートで 50.0%（1/2 例）であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者における骨髄寛解率（IRC 評価）は 50.0%（2/4 例）であった。

表 2.7.6.2.4.2-4 骨髄寛解率（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)
骨髄寛解率 N	6	4	4	2	2	2
n (%)	4 (66.7)	2 (50.0)	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
90%CI	27.13, 93.72	9.76, 90.24	24.86, 98.73	2.53, 97.47	2.53, 97.47	2.53, 97.47

骨髄寛解率：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、かつ総合評価で CR、CRc、CRi 又は PR となった被験者の割合

［5.3.5.2-2 表 11.3.1.2.7-1 を引用］

（8） 骨髄寛解持続期間

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 4 例中 1 例であ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 2.77 ヵ月であった。

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 2 例中 1 例（骨髄寛解持続期間：1.37 ヵ月）であったため推定できなかった。

2.7.6.2.5 安全性

2.7.6.2.5.1 治験薬の投与量及び投与期間

SAF における NS-401 の投与状況を表 2.7.6.2.5.1-1 に、サイクル別の投与状況を表 2.7.6.2.5.1-2 に示す。

未治療 BPDCN 患者の投与期間の中央値（範囲）は 131.0（9～324）日、サイクル数の中央値（範囲）は 7.0（1～14）サイクル、累積投与量の中央値（範囲）は 21957.60（3950.0～58269.6）μg であった。相別では、投与期間及びサイクル数の中央値（範囲）が第 I 相パートで 243.0（71～324）日及び 10.0（4～14）サイクル、第 II 相パートで 62.5（9～116）日及び 3.5（1～6）サイクルであった。

再発又は難治性 BPDCN 患者の投与期間の中央値（範囲）は 66.5（3～120）日、サイクル数の中央値（範囲）は 4.0（1～5）サイクル、累積投与量の中央値（範囲）は 8378.95（2836.8～9363.6）μg であった。

表 2.7.6.2.5.1-1 治験薬の投与状況（SAF）

	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)
投与期間（日）						
Mean (SD)	170.4 (119.61)	64.0 (50.43)	213.6 (108.98)	61.5 (82.73)	62.5 (75.66)	66.5 (27.58)
Median	131.0	66.5	243.0	61.5	62.5	66.5
Min, Max	9, 324	3, 120	71, 324	3, 120	9, 116	47, 86
サイクル数						
Mean (SD)	8.0 (4.93)	3.5 (1.91)	9.8 (4.38)	3.0 (2.83)	3.5 (3.54)	4.0 (1.41)
Median	7.0	4.0	10.0	3.0	3.5	4.0
Min, Max	1, 14	1, 5	4, 14	1, 5	1, 6	3, 5
累積投与量（μg）						
Mean (SD)	28774.11 (19049.972)	7239.58 (2978.272)	35102.24 (18127.888)	5729.35 (4090.683)	12953.80 (12733.296)	8749.80 (868.044)
Median	21957.60	8378.95	38160.00	5729.35	12953.80	8749.80
Min, Max	3950.0, 58269.6	2836.8, 9363.6	13953.6, 58269.6	2836.8, 8621.9	3950.0, 21957.6	8136.0, 9363.6
相対用量強度[a]（%）						
Mean (SD)	95.59 (3.313)	84.80 (10.709)	94.60 (3.212)	79.10 (5.798)	98.05 (2.758)	90.50 (13.435)
Median	96.10	82.10	94.40	79.10	98.05	90.50
Min, Max	90.0, 100.0	75.0, 100.0	90.0, 98.4	75.0, 83.2	96.1, 100.0	81.0, 100.0

a：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

［5.3.5.2-2 表 12.1-1 を引用］

表 2.7.6.2.5.1-2 サイクル別の投与状況（SAF）

	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)
サイクル 1	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
サイクル 2	6 (85.7)	3 (75.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
サイクル 3	6 (85.7)	3 (75.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
サイクル 4	6 (85.7)	2 (50.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
サイクル 5	5 (71.4)	2 (50.0)	4 (80.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
サイクル 6	5 (71.4)	0	4 (80.0)	0	1 (50.0)	0
＞6 サイクル	4 (57.1)	0	4 (80.0)	0	0	0

n (%)

［5.3.5.2-2 表 12.1-2 を引用］

2.7.6.2.5.2 有害事象

第 I 相パートにて NS-401 12 μg/kg/日が投与された 6 例（DLT 解析対象集団）において、DLT 評価期間（治験薬投与開始後から第 1 サイクル Day 35 又は次サイクル開始時のいずれか早い日まで）に DLT の発現は認められなかった。なお、症例取扱い基準検討会において、DLT 評価期間中に使用禁止としていた G-CSF を原疾患に対し使用した被験者については、DLT 発現なしと断定することは困難であるとの指摘があり、DLT 発現例として取り扱うこととなった。ただし、その場合も DLT 発現は 6 例中 1 例であることから、第 II 相パートへの移行基準は満たしており、本剤の忍容性については問題ないと判断された。第 II 相パートでは、第 I 相パートで忍容性が認められた 12 μg/kg/日が被験者に投与された。

本項では、第 I 相パート及び第 II 相パートにて NS-401 が投与された 11 例（SAF）において、治験薬投与開始から最終投与 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）に発現した有害事象を疾患分類別（未治療及び再発又は難治性 BPDCN 患者）及び相別（第 I 相及び第 II 相パート）に評価した。

2.7.6.2.5.3 有害事象の簡潔な要約

SAF における有害事象の要約を表 2.7.6.2.5.3-1 に示す。

BPDCN 患者 11 例全例で有害事象及び副作用が認められた。30%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、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、低カリウム血症、毛細血管漏出症候群、貧血、悪心、発熱、好中球数減少、血小板数減少、高尿酸血症であり、高頻度で発現する有害事象の多くは両疾患分類及び両相で共通していた。

Grade 3 以上の有害事象及び副作用は 11 例全例に認められ、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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、血小板数減少であった。

重篤な有害事象及び副作用は 7 例（63.6%）に認められ、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 4 例（36.4%）のみであった。

休薬に至った有害事象及び投与後 24 時間以内に発現した有害事象は 10 例（90.9%）に認められた。死亡、投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.5.3-1 有害事象の要約（SAF）

	全体			第 I 相パート		第 II 相パート	
	全被験者 (N=11)	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)
有害事象	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
副作用	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
Grade 3 以上の副作用	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	7 (63.6)	5 (71.4)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
重篤な副作用	7 (63.6)	5 (71.4)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
減量に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	10 (90.9)	7 (100.0)	3 (75.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
休薬に至った副作用	10 (90.9)	7 (100.0)	3 (75.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
投与後 24 時間以内に発現した有害事象	10 (90.9)	6 (85.7)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
投与後 24 時間以内に発現した副作用	10 (90.9)	6 (85.7)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)

n (%)

［5.3.5.2-2 表 12.2.1-1 を引用］

2.7.6.2.5.4 有害事象の表示及び分析

（1） 因果関係別

有害事象及び副作用発現率を表 2.7.6.2.5.4-1 及び表 2.7.6.2.5.4-2 に示す。

BPDCN 患者 11 例全例で有害事象及び副作用が認められた。30%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 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）、低アルブミン血症、低カリウム血症、毛細血管漏出症候群が各 54.5%（6/11 例）、貧血、悪心、発熱、好中球数減少、血小板数減少が各 45.5%（5/11 例）、高尿酸血症 36.4%（4/11 例）であった。このうち、発熱 2 例、悪心、血小板数減少各 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

疾患分類別の有害事象について、未治療 BPDCN 患者（7 例）のうち 3 例以上に発現した事象は低アルブミン血症 6 例（85.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、低カリウム血症が各 5 例（71.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、毛細血管漏出症候群が各 4 例（57.1%）、貧血、悪心、発熱、好中球数減少、血小板数減少、高尿酸血症が各 3 例（42.9%）であった。再発又は難治性 BPDCN 患者（4 例）のうち 2 例以上に発現した事象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 4 例（100.0%）、貧血、悪心、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、好中球数減少、血小板数減少、毛細血管漏出症候群が各 2 例（50.0%）であった。

表 2.7.6.2.5.4-1 有害事象発現率（SAF）

MedDRA ver. 26.1	全体			第 I 相パート		第 II 相パート	
SOC	全被験者	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	(N=11)	(N=7)	(N=4)	(N=5)	(N=2)	(N=2)	(N=2)
全有害事象 n (%)	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害	8 (72.7)	5 (71.4)	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
貧血	5 (45.5)	3 (42.9)	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
播種性血管内凝固	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
発熱性好中球減少症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
リンパ球減少症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
好中球減少症	2 (18.2)	2 (28.6)	0	2 (40.0)	0	0	0
血小板減少症	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
心臓障害	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
心房細動	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
眼障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
失明	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
胃腸障害	7 (63.6)	5 (71.4)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
腹痛	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
便秘	2 (18.2)	2 (28.6)	0	2 (40.0)	0	0	0
胃ポリープ	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
血便排泄	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
悪心	5 (45.5)	3 (42.9)	2 (50.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
直腸炎	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
嘔吐	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (72.7)	5 (71.4)	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
悪寒	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
注入部位溢出	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
倦怠感	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
発熱	5 (45.5)	3 (42.9)	2 (50.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
血管穿刺部位紅斑	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
肝胆道系障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝機能異常	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
感染症および寄生虫症	2 (18.2)	2 (28.6)	0	1 (20.0)	0	1 (50.0)	0
医療機器関連感染	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
外耳炎	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
尿路感染	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
注入に伴う反応	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
臨床検査	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (81.8)	5 (71.4)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (72.7)	4 (57.1)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	0	2 (100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
血中クレアチニン増加	2 (18.2)	2 (28.6)	0	0	0	2 (100.0)	0
血中フィブリノゲン減少	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (27.3)	1 (14.3)	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	1 (50.0)
フィブリン D ダイマー増加	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
フィブリン分解産物増加	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
フィブリノゲン分解産物増加	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝酵素上昇	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
好中球数減少	5 (45.5)	3 (42.9)	2 (50.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)

表 2.7.6.2.5.4-1 有害事象発現率（SAF）（続き）

MedDRA ver. 26.1	全体			第 I 相パート		第 II 相パート	
SOC	全被験者	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	(N=11)	(N=7)	(N=4)	(N=5)	(N=2)	(N=2)	(N=2)
血小板数減少	5 (45.5)	3 (42.9)	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
代謝および栄養障害	9 (81.8)	7 (100.0)	2 (50.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	0
食欲減退	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
高血糖	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
高カリウム血症	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
高ナトリウム血症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
高リン血症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
高尿酸血症	4 (36.4)	3 (42.9)	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
低アルブミン血症	6 (54.5)	6 (85.7)	0	5 (100.0)	0	1 (50.0)	0
低カルシウム血症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
低カリウム血症	6 (54.5)	5 (71.4)	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0
低ナトリウム血症	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
低リン血症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (18.2)	2 (28.6)	0	1 (20.0)	0	1 (50.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
背部痛	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
頚部痛	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
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 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
前立腺癌	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
神経系障害	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	0	0	1 (50.0)
頭痛	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
腎および尿路障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
急性腎障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (36.4)	2 (28.6)	2 (50.0)	0	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
咳嗽	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
しゃっくり	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
低酸素症	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
肺水腫	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (36.4)	3 (42.9)	1 (25.0)	3 (60.0)	0	0	1 (50.0)
薬疹	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
皮膚乾燥	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
発疹	2 (18.2)	2 (28.6)	0	2 (40.0)	0	0	0
血管障害	7 (63.6)	4 (57.1)	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
毛細血管漏出症候群	6 (54.5)	4 (57.1)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
潮紅	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
出血性ショック	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.2.2.1-1 を引用］

表 2.7.6.2.5.4-2 副作用発現率（SAF）

MedDRA ver. 26.1	全体			第 I 相パート		第 II 相パート	
SOC	全被験者	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	(N=11)	(N=7)	(N=4)	(N=5)	(N=2)	(N=2)	(N=2)
全副作用 n (%)	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害	7 (63.6)	4 (57.1)	3 (75.0)	2 (40.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
貧血	5 (45.5)	3 (42.9)	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
播種性血管内凝固	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
発熱性好中球減少症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
リンパ球減少症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
好中球減少症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
血小板減少症	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
心臓障害	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
心房細動	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
胃腸障害	4 (36.4)	3 (42.9)	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
悪心	4 (36.4)	3 (42.9)	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
直腸炎	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
嘔吐	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (54.5)	3 (42.9)	3 (75.0)	2 (40.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
悪寒	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
注入部位溢出	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
倦怠感	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
発熱	3 (27.3)	1 (14.3)	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	1 (50.0)
肝胆道系障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝機能異常	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
尿路感染	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
注入に伴う反応	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
臨床検査	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (81.8)	5 (71.4)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (72.7)	4 (57.1)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	0	2 (100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
血中クレアチニン増加	2 (18.2)	2 (28.6)	0	0	0	2 (100.0)	0
血中フィブリノゲン減少	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (27.3)	1 (14.3)	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	1 (50.0)
フィブリン D ダイマー増加	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
フィブリン分解産物増加	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
フィブリノゲン分解産物増加	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝酵素上昇	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
好中球数減少	5 (45.5)	3 (42.9)	2 (50.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
血小板数減少	4 (36.4)	2 (28.6)	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
代謝および栄養障害	9 (81.8)	7 (100.0)	2 (50.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	0
食欲減退	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
高血糖	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
高カリウム血症	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
高リン血症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
高尿酸血症	4 (36.4)	3 (42.9)	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
低アルブミン血症	6 (54.5)	6 (85.7)	0	5 (100.0)	0	1 (50.0)	0
低カルシウム血症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0

表 2.7.6.2.5.4-2 副作用発現率（SAF）（続き）

MedDRA ver. 26.1	全体			第 I 相パート		第 II 相パート	
SOC	全被験者	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	(N=11)	(N=7)	(N=4)	(N=5)	(N=2)	(N=2)	(N=2)
低カリウム血症	6 (54.5)	5 (71.4)	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0
低ナトリウム血症	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
低リン血症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (18.2)	2 (28.6)	0	1 (20.0)	0	1 (50.0)	0
神経系障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
頭痛	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
急性腎障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (27.3)	2 (28.6)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	2 (100.0)	0
しゃっくり	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
低酸素症	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
肺水腫	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
血管障害	7 (63.6)	4 (57.1)	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
毛細血管漏出症候群	6 (54.5)	4 (57.1)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
潮紅	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.2.2.1-2 を引用］

（2） Grade 別

Grade 3 以上の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.6.2.5.4-3 及び表 2.7.6.2.5.4-4 に示す。

BPDCN 患者 11 例全例で Grade 3 以上の有害事象及び副作用が認められた。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 63.6%（7/11 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 54.5%（6/11 例）、好中球数減少 45.5%（5/11 例）、血小板数減少 36.4%（4/11 例）であった。このうち、血小板数減少 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

疾患分類別の Grade 3 以上の有害事象について、未治療 BPDCN 患者（7 例）のうち 3 例以上に発現した事象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、好中球数減少、低カリウム血症が各 3 例（42.9%）であり、再発又は難治性 BPDCN 患者（4 例）のうち 2 例以上に発現した事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4 例（100.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例（75.0%）、貧血、好中球数減少、血小板数減少が各 2 例（50.0%）であった。

表 2.7.6.2.5.4-3 Grade 3 以上の有害事象発現率（SAF）

MedDRA ver. 26.1	全体			第 I 相パート		第 II 相パート	
SOC PT	全被験者 (N=11)	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)
Grade 3 以上の有害事象 n (%)	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害	6 (54.5)	3 (42.9)	3 (75.0)	2 (40.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
貧血	3 (27.3)	1 (14.3)	2 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
リンパ球減少症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
好中球減少症	2 (18.2)	2 (28.6)	0	2 (40.0)	0	0	0
血小板減少症	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
眼障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
失明	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
胃腸障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
直腸炎	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
倦怠感	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
発熱	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝胆道系障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝機能異常	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
臨床検査	10 (90.9)	6 (85.7)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (54.5)	3 (42.9)	3 (75.0)	2 (40.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (63.6)	3 (42.9)	4 (100.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	0	2 (100.0)
好中球数減少	5 (45.5)	3 (42.9)	2 (50.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
血小板数減少	4 (36.4)	2 (28.6)	2 (50.0)	0	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
代謝および栄養障害	6 (54.5)	5 (71.4)	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0
高カリウム血症	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
低カリウム血症	3 (27.3)	3 (42.9)	0	2 (40.0)	0	1 (50.0)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (18.2)	2 (28.6)	0	1 (20.0)	0	1 (50.0)	0
腎および尿路障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
急性腎障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
肺水腫	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
血管障害	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
毛細血管漏出症候群	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
出血性ショック	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.2.2.2-1 を引用］

表 2.7.6.2.5.4-4 Grade 3 以上の副作用発現率（SAF）

MedDRA ver 26.1	全体			第 I 相パート		第 II 相パート	
SOC PT	全被験者 (N=11)	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)
Grade 3 以上の副作用 n (%)	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害	5 (45.5)	2 (28.6)	3 (75.0)	1 (20.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
貧血	3 (27.3)	1 (14.3)	2 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
リンパ球減少症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
好中球減少症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
血小板減少症	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
胃腸障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
直腸炎	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
倦怠感	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
発熱	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝胆道系障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝機能異常	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
臨床検査	9 (81.8)	5 (71.4)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (54.5)	3 (42.9)	3 (75.0)	2 (40.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (63.6)	3 (42.9)	4 (100.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	0	2 (100.0)
好中球数減少	5 (45.5)	3 (42.9)	2 (50.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
血小板数減少	3 (27.3)	1 (14.3)	2 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
代謝および栄養障害	6 (54.5)	5 (71.4)	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0
高カリウム血症	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
低カリウム血症	3 (27.3)	3 (42.9)	0	2 (40.0)	0	1 (50.0)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (18.2)	2 (28.6)	0	1 (20.0)	0	1 (50.0)	0
腎および尿路障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
急性腎障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
肺水腫	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
血管障害	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
毛細血管漏出症候群	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.2.2.2-2 を引用］

（3） 発現時期別

1） 投与後 24 時間以内に発現した有害事象

全 BPDCN 患者（11 例）のうち、10 例（90.9%）で投与後 24 時間以内に有害事象及び副作用が発現した。30%以上に発現した投与後 24 時間以内の有害事象は発熱 36.4%（4/11 例）であり、このうち 1 例は治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.2-2 表 12.2.2.3-1 及び 5.3.5.2-2 表 12.2.2.3-2）。

2） サイクル 1 で発現した有害事象

BPDCN 患者 11 例全例にサイクル 1 で有害事象及び副作用が認められた。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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 72.7%（8/11 例）、悪心、血小板数減少、低アルブミン血症が各 45.5%（5/11 例）、好中球数減少、高尿酸血症、低カリウム血症が各 36.4%（4/11 例）であった。このうち、悪

心 1 例、血小板数減少 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった（5.3.5.2-2 表 12.2.2.3-3 及び 5.3.5.2-2 表 12.2.2.3-4）。

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

2.7.6.2.5.5 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡、投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

（1） 死亡

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）が死亡した。いずれの被験者も原疾患による死亡であり、死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用発現率を表 2.7.6.2.5.5-1 及び表 2.7.6.2.5.5-2 に、重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.2.5.5-3 に示す。また、重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.2-2 付録 16.3.1 に添付した。

全 BPDCN 患者（11 例）のうち、7 例（63.6%）に重篤な有害事象及び副作用が認められ、有害事象の内訳は毛細血管漏出症候群 4 例（36.4%）、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、出血性ショックが各 1 例（9.1%）であった。このうち、失明、医療機器関連感染、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。

表 2.7.6.2.5.5-1 重篤な有害事象発現率（SAF）

MedDRA ver. 26.1	全体			第 I 相パート		第 II 相パート	
SOC	全被験者	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	(N=11)	(N=7)	(N=4)	(N=5)	(N=2)	(N=2)	(N=2)
重篤な有害事象 n (%)	7 (63.6)	5 (71.4)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
眼障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
失明	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
胃腸障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
直腸炎	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
肝胆道系障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝機能異常	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
感染症および寄生虫症	2 (18.2)	2 (28.6)	0	1 (20.0)	0	1 (50.0)	0
医療機器関連感染	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
尿路感染	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
代謝および栄養障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
急性腎障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
血管障害	4 (36.4)	3 (42.9)	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	0	0
毛細血管漏出症候群	4 (36.4)	3 (42.9)	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	0	0
出血性ショック	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.3.2-1 を引用］

表 2.7.6.2.5.5-2 重篤な副作用発現率（SAF）

MedDRA ver. 26.1	全体			第 I 相パート		第 II 相パート	
SOC	全被験者	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	(N=11)	(N=7)	(N=4)	(N=5)	(N=2)	(N=2)	(N=2)
重篤な副作用 n (%)	7 (63.6)	5 (71.4)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
胃腸障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
直腸炎	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
肝胆道系障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝機能異常	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
尿路感染	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0	0	1 (50.0)	0
代謝および栄養障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
急性腎障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
血管障害	4 (36.4)	3 (42.9)	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	0	0
毛細血管漏出症候群	4 (36.4)	3 (42.9)	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.3.2-2 を引用］

表 2.7.6.2.5.5-3 重篤な有害事象一覧（SAF）

投与群	被験者コード[a]	性別	年齢	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
第 I 相未治療	[redacted]	女	6	毛細血管漏出症候群	23	21	あり	3	重篤	休薬	回復
				腫瘍崩壊症候群	27	17	あり	3	重篤	変更なし	回復
	[redacted]	男	5	毛細血管漏出症候群	3	15	あり	2	重篤	休薬	回復
				医療機器関連感染	35	8	なし	3	重篤	変更なし	回復
	[redacted]	男	7	毛細血管漏出症候群	31	16	あり	2	重篤	休薬	回復
第 I 相再発/難治	[redacted]	男	7	急性腎障害	28	16	あり	4	重篤	休薬	回復
				毛細血管漏出症候群	30	30	あり	4	重篤	休薬	回復
				出血性ショック	31	13	なし	4	重篤	休薬	回復
				毛細血管漏出症候群	67	10	あり	3	重篤	休薬	回復
				失明	126	23	なし	4	重篤	該当なし	未回復
第 II 相未治療	[redacted]	男	8	尿路感染	37	9	あり	2	重篤	変更なし	回復
		男	7	直腸炎	7	9	あり	3	重篤	変更なし	回復
第 II 相再発/難治	[redacted]	男	3	肝機能異常	26	40	あり	4	重篤	休薬	回復

a：被験者識別コードの「NS401P102-」は省略
b：MedDRA ver. 26.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.2-2 表 12.3.2-3 を引用］

（3） 投与中止及び減量に至った有害事象

投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

再発又は難治性 BPDCN 患者 1 例で、重篤と判断された有害事象（急性腎障害・毛細血管漏出症候群・出血性ショック）により、休薬（次サイクルの開始延期）、並びに投与再開時の治験薬の減量（9 μg/kg/日）の両方を行ったが、休薬に至った有害事象として取り扱った。

（4） 休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象及び副作用発現率を表 2.7.6.2.5.5-4 及び表 2.7.6.2.5.5-5 に、休薬に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.2.5.5-6 に示す。

全 BPDCN 患者（11 例）のうち、10 例（90.9%）に休薬に至った有害事象及び副作用が認められた。30%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）であり、これらはいずれも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うち多くの事象が非重篤であり、また、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。

疾患分類別の休薬に至った有害事象について、未治療 BPDCN 患者では 7 例全例で休薬に至った有害事象が認められ、3 例以上に発現した事象は低アルブミン血症 6 例（85.7%）、毛細血管漏出症候群 4 例（57.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 例（42.9%）であった。再発又は難治性 BPDCN 患者では 4 例中 3 例（75.0%）で休薬に至った有害事象が認められ、2 例以上に発現した事象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 3 例（75.0%）、毛細血管漏出症候群 2 例（50.0%）であった。

表 2.7.6.2.5.5-4 休薬に至った有害事象発現率（SAF）

MedDRA ver. 26.1	全体			第 I 相パート		第 II 相パート	
SOC	全被験者	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治	未治療	再発/難治
PT	(N=11)	(N=7)	(N=4)	(N=5)	(N=2)	(N=2)	(N=2)
休薬に至った有害事象 n (%)	10 (90.9)	7 (100.0)	3 (75.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
心臓障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
心房細動	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (27.3)	2 (28.6)	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	0	0
注入部位溢出	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
発熱	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
肝胆道系障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝機能異常	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
臨床検査	7 (63.6)	4 (57.1)	3 (75.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	0	1 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (45.5)	2 (28.6)	3 (75.0)	2 (40.0)	2 (100.0)	0	1 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (54.5)	3 (42.9)	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	0	1 (50.0)
フィブリン D ダイマー増加	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
好中球数減少	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (63.6)	6 (85.7)	1 (25.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
高カリウム血症	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
低アルブミン血症	6 (54.5)	6 (85.7)	0	5 (100.0)	0	1 (50.0)	0
腎および尿路障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
急性腎障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
血管障害	6 (54.5)	4 (57.1)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
毛細血管漏出症候群	6 (54.5)	4 (57.1)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
出血性ショック	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.3.3-1 を引用］

表 2.7.6.2.5.5-5 休薬に至った副作用発現率（SAF）

MedDRA ver. 26.1 SOC PT	全体 全被験者 (N=11)	 未治療 (N=7)	 再発/難治 (N=4)	第 I 相パート 未治療 (N=5)	 再発/難治 (N=2)	第 II 相パート 未治療 (N=2)	 再発/難治 (N=2)
休薬に至った副作用 n (%)	10 (90.9)	7 (100.0)	3 (75.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
心臓障害	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
心房細動	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0
注入部位溢出	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
発熱	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
肝胆道系障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
肝機能異常	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (50.0)
臨床検査	7 (63.6)	4 (57.1)	3 (75.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	0	1 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (45.5)	2 (28.6)	3 (75.0)	2 (40.0)	2 (100.0)	0	1 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (54.5)	3 (42.9)	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	0	1 (50.0)
フィブリン D ダイマー増加	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
好中球数減少	1 (9.1)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (63.6)	6 (85.7)	1 (25.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
高カリウム血症	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
低アルブミン血症	6 (54.5)	6 (85.7)	0	5 (100.0)	0	1 (50.0)	0
腎および尿路障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
急性腎障害	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0
血管障害	6 (54.5)	4 (57.1)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
毛細血管漏出症候群	6 (54.5)	4 (57.1)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)

［5.3.5.2-2 表 12.3.3-2 を引用］

表 2.7.6.2.5.5-6 休薬に至った有害事象一覧（SAF）

投与群	被験者コード[a]	性別	年齢	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
第 I 相未治療	[redacted]	男	7[redacted]	低アルブミン血症	4	328	あり	1	非重篤	休薬	回復
				注入部位溢出	106	3	あり	2	非重篤	休薬	回復
				心房細動	147	-	あり	2	非重篤	休薬	-
	[redacted]	男	7[redacted]	低アルブミン血症	5	15	あり	1	非重篤	休薬	回復
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	25	あり	3	非重篤	休薬	回復
				低アルブミン血症	34	7	あり	1	非重篤	休薬	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35	4	あり	3	非重篤	休薬	回復
				低アルブミン血症	60	5	あり	1	非重篤	休薬	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	61	4	あり	3	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	フィブリン D ダイマー増加	2	3	あり	2	非重篤	休薬	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	17	あり	3	非重篤	休薬	回復
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	85	あり	3	非重篤	休薬	回復
				低アルブミン血症	4	16	あり	1	非重篤	休薬	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23	21	あり	3	非重篤	休薬	回復
				毛細血管漏出症候群	23	21	あり	3	重篤	休薬	回復
				毛細血管漏出症候群	44	9	あり	2	非重篤	休薬	回復

表 2.7.6.2.5.5-6 休薬に至った有害事象一覧（SAF）（続き）

投与群	被験者コード[a]	性別	年齢	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
第 I 相未治療	[redacted]	男	5[redacted]	発熱	2	14	なし	1	非重篤	休薬	回復
				毛細血管漏出症候群	3	15	あり	2	重篤	休薬	回復
				好中球数減少	19	13	あり	3	非重篤	休薬	回復
				低アルブミン血症	46	8	あり	1	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	男	7[redacted]	低アルブミン血症	2	5	あり	1	非重篤	休薬	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	16	あり	3	非重篤	休薬	回復
				毛細血管漏出症候群	31	16	あり	2	重篤	休薬	回復
第 I 相再発/難治	[redacted]	女	4[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	7	あり	3	非重篤	休薬	回復
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	13	あり	3	非重篤	休薬	未回復
	[redacted]	男	7[redacted]	高カリウム血症	2	2	あり	3	非重篤	休薬	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	12	あり	3	非重篤	休薬	回復
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	19	あり	3	非重篤	休薬	回復
				発熱	26	21	あり	2	非重篤	休薬	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27	12	あり	3	非重篤	休薬	回復
				急性腎障害	28	16	あり	4	重篤	休薬	回復
				毛細血管漏出症候群	30	30	あり	4	重篤	休薬	回復
				出血性ショック	31	13	なし	4	重篤	休薬	回復
				毛細血管漏出症候群	67	10	あり	3	重篤	休薬	回復
				毛細血管漏出症候群	95	3	あり	2	非重篤	休薬	回復
第 II 相未治療	[redacted]	男	8[redacted]	毛細血管漏出症候群	1	128	あり	1	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	男	7[redacted]	低アルブミン血症	3	11	あり	1	非重篤	休薬	回復
第 II 相再発/難治	[redacted]	男	3[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	13	あり	3	非重篤	休薬	回復
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	57	あり	3	非重篤	休薬	回復
				毛細血管漏出症候群	26	18	あり	2	非重篤	休薬	回復
				肝機能異常	26	40	あり	4	重篤	休薬	回復

a：被験者識別コードの「NS401P102-」は省略
b：MedDRA ver. 26.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.2-2 表 12.3.3-3 を引用］

（5） 注目すべき有害事象

過敏症の有害事象、毛細血管漏出症候群関連の有害事象、視力関連の有害事象、移植後の肝中心静脈閉塞症の有害事象及び薬剤に関連する肝障害の有害事象を注目すべき有害事象とした。各定義については、5.3.5.2-2 付録 16.1.9 統計解析計画書に示した。

過敏症の有害事象は、全 BPDCN 患者（11 例）のうち 5 例（45.5%）に認められ、その内訳は発疹 2 例（18.2%）、薬疹、潮紅、注入に伴う反応が各 1 例（9.1%）であった。いずれも非重篤であり、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。なお、Grade 3 以上の事象は認められなかった。疾患分類別の過敏症の有害事象発現率は、未治療 BPDCN 患者で 42.9%（3/7 例）、再発又は難治性 BPDCN 患者で 50.0%（2/4 例）と同程度であった。

毛細血管漏出症候群関連の有害事象は、全 BPDCN 患者（11 例）のうち 9 例（81.8%）に認められた。毛細血管漏出症候群は 6 例（54.5%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。このうち、4 例（36.4%）は重篤であったが、いずれも休薬後に回復し、NS-401 の投与を再開した。疾患分類別の発現率は、未治療 BPDCN 患者で 57.1%（4/7 例）、再発又は難治性 BPDCN 患者で 50.0%（2/4 例）と同程度であった。低アルブミン血症は 6 例（54.5%）に認められ、いずれも非重篤で、治験薬との因果関係は否定されなかった。6 例はいずれも未治療 BPDCN 患者で認められた。

視力関連の有害事象は、全 BPDCN 患者（11 例）のうち、失明が 1 例（9.1%、再発又は難治性 BPDCN 患者）に認められた。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。

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。

薬剤に関連する肝障害の有害事象は、BPDCN 患者 11 例全例に認められ、その内訳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）、低アルブミン血症 54.5%（6/11 例）、血中アルカリホスファターゼ増加、血中フィブリノゲン減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能異常が各 9.1%（1/11 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。肝機能異常を除き、いずれも非重篤であった。Grade 3 以上の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はそれぞれ 7 例（63.6%）及び 6 例（54.5%）認められた。再発又は難治性 BPDCN 患者では、4 例全例で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が認められ、未治療 BPDCN 患者より発現率が高かった。

2.7.6.2.5.6 臨床検査値

（1） 血液学的検査

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 2.7.6.2.5.6-1 に示す。

全 BPDCN 患者（11 例）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）に変動した被験者は、リンパ球（減少）が 8 例（72.7%）、血小板（減少）が 6 例（54.5%）、白血球（減少）が 5 例（45.5%）、ヘモグロビン（減少）、好中球（減少）が各 4 例（36.4%）であった。

表 2.7.6.2.5.6-1 血液学的検査値の CTCAE Grade 別のシフトテーブル（SAF）

		投与後グレードの最悪値			
	ベースラインのグレード	0	1	2	≧3
全 BPDCN（N=11）					
ヘモグロビン濃度	0	0	0	2 (18.2)	0
n (%)	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)
n (%)	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
n (%)	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)
n (%)	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)
n (%)	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） 血液生化学検査

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 2.7.6.2.5.6-2 に示す。

全 BPDCN 患者（11 例）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）に変動した被験者は、AST（増加）で 7 例（63.6%）、カリウム（減少/増加）で 6 例（54.5%）、ALT（増加）で 5 例（45.5%）、ナトリウム（増加）、カルシウム（減少）で各 1 例（9.1%）であった。

表 2.7.6.2.5.6-2 血液生化学検査値の CTCAE Grade 別シフトテーブル（SAF）

		投与後グレードの最悪値			
	ベースラインのグレード	0	1	2	≧3
全 BPDCN（N=11）					
アルブミン	0	1 (9.1)	3 (27.3)	1 (9.1)	0
n (%)	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
n (%)	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
n (%)	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)
n (%)	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)
n (%)	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
n (%)	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
n (%)	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
n (%)	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)
n (%)	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)
n (%)	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)
n (%)	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］

また、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 2.7.6.2.5.6-3 に示す。

全 BPDCN 患者（11 例）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 2 例（18.2%）、5 例（45.5%）、7 例（63.6%）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 4 例（36.4%）、9 例（81.8%）、11 例全例（100.0%）であった。再発又は難治性 BPDCN 患者では、未治療 BPDCN 患者と比較して、AST 及び/又は ALT 上昇が認められた被験者割合及び検査値の上昇率が高かった。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 2.7.6.2.5.6-3 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（SAF）

	全体			第 I 相パート n (%)		第 II 相パート n (%)	
	全被験者 (N=11)	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)
AST 及び ALT n (%)							
＞3×ULN	7 (63.6)	3 (42.9)	4 (100.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	0	2 (100.0)
＞5×ULN	5 (45.5)	2 (28.6)	3 (75.0)	2 (40.0)	2 (100.0)	0	1 (50.0)
＞10×ULN	2 (18.2)	0	2 (50.0)	0	2 (100.0)	0	0
＞20×ULN	0	0	0	0	0	0	0
AST 又は ALT n (%)							
＞3×ULN	11 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
＞5×ULN	9 (81.8)	5 (71.4)	4 (100.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
＞10×ULN	4 (36.4)	1 (14.3)	3 (75.0)	1 (20.0)	2 (100.0)	0	1 (50.0)
＞20×ULN	0	0	0	0	0	0	0
AST 又は ALT＞3×ULN かつ総ビリルビン≧ 1.5×ULN n (%)	0	0	0	0	0	0	0
AST 又は ALT＞3×ULN かつ総ビリルビン≧ 2×ULN n (%)	0	0	0	0	0	0	0
AST 又は ALT＞3×ULN かつ ALP＜2×ULN かつ総ビリルビン≧2×ULN n (%)	0	0	0	0	0	0	0

［5.3.5.2-2 表 12.4.2.1-3 を引用］

（3） 尿検査

全 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。

2.7.6.2.5.7 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

（1） バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、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）5 例（45.5%）、収縮期血圧低値（＜90 mmHg かつ≧20 mmHg 低下）3 例（27.3%）、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 2 例（18.2%）、脈拍数高値（＞120 bpm

かつ≧15 bpm 上昇）が 1 例（9.1%）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 5 例（45.5%）に認められた。

標準 12 誘導心電図による判定において、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 11 例中 2 例（18.2%、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。

（2） 体重

体重増加及び体重減少の有害事象は認められなかった。体重増加に関する規定に該当し休薬した被験者は 11 例中 3 例（27.3%）であった。

（3） ECOG PS

治療期間中に ECOG PS が悪化した被験者は、未治療 BPDCN 患者 7 例中 3 例（42.9%）、再発又は難治性 BPDCN 患者 4 例中 1 例（25.0%）であった。

（4） 視覚評価

視力又は色覚の異常所見は、全 BPDCN 患者（11 例）のうち、再発又は難治性 BPDCN 患者の 1 例（9.1%）で認められた。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。

2.7.6.2.6 薬物動態

2.7.6.2.6.1 遊離型 NS-401 の血漿中濃度推移

薬物動態解析対象集団（未治療 BPDCN : 5 例、再発又は難治性 BPDCN : 2 例）における NS-401 12 μg/kg/日投与後の遊離型 NS-401 の血漿中濃度推移（サイクル 1 及びサイクル 3 の Day 1）を図 2.7.6.2.6.1-1 に、その時の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6.1-1 示す。

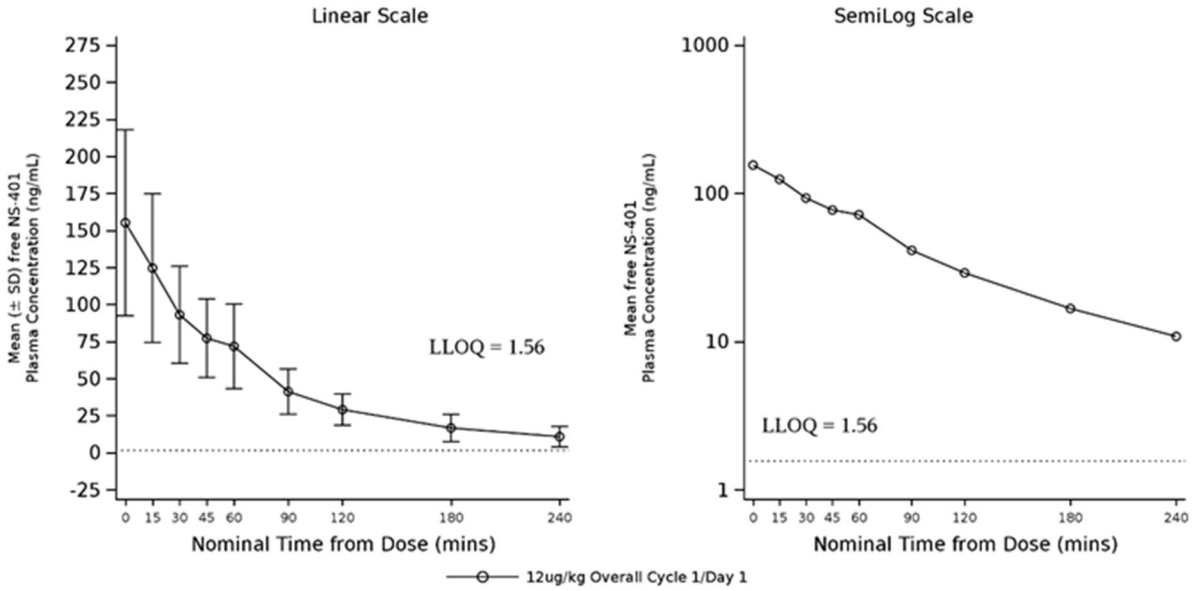
遊離型 NS-401 の血漿中濃度の平均値は、投与後 240 分までのいずれの時点においてもサイクル 1/Day 1 がサイクル 3/Day 1 を上回っており、サイクル 1 と比較してサイクル 3 で NS-401 の曝露量が減少した。サイクル 3/Day 1 では投与後 120 分には半数（3/6 例）の被験者で定量下限（1.56 ng/mL）未満の濃度となった。

C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び CL の平均値（標準偏差）は、サイクル 1/Day 1 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、サイクル 3/Day 1 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} 及び $t_{1/2}$ の中央値について、サイクル 1/Day 1 では 2.00 分及び 54.4 分であり、サイクル 3/Day 1 では 4.00 分及び 66.8 分であった。

$R_{ac,AUClast}$（$AUC_{0\text{-last}}$ の蓄積比）及び $R_{ac,Cmax}$（C_{max} の蓄積比）は、サイクル 1 及びサイクル 3 とも Day 5 で血漿中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 患者及び再発又は難治性 BPDCN 患者）の薬物動態に顕著な差異は認められなかった。

＜サイクル 1/Day 1＞



＜サイクル 3/Day 1＞

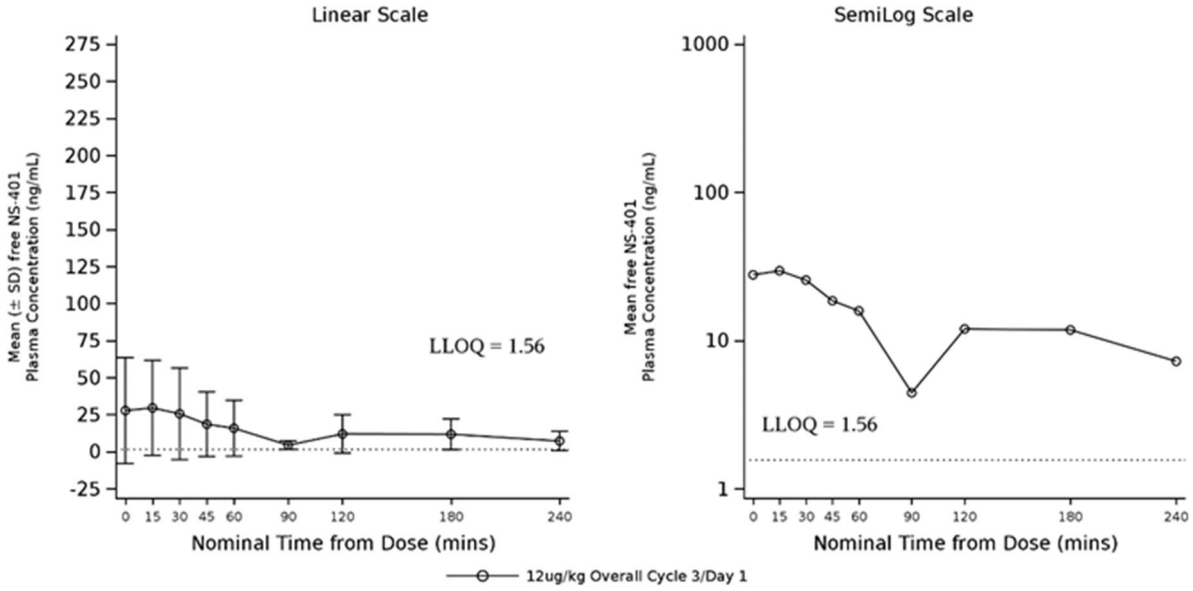


図 2.7.6.2.6.1-1 NS-401 12 μg/kg/日投与後の遊離型 NS-401 の血漿中濃度推移
（サイクル 1 及びサイクル 3 の Day 1）（薬物動態解析対象集団）

［5.3.5.2-2 図 11.1.1-1 を引用］

表 2.7.6.2.6.1-1　NS-401 12 μg/kg/日投与後の遊離型 NS-401 濃度に基づく薬物動態パラメータ
（サイクル 1 及びサイクル 3 の Day 1 及び Day 5）

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)	$R_{ac,AUClast}$	$R_{ac,Cmax}$
Cycle 1/Day 1	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	–	–
	Geometric Mean	141	1.82	NA	10300	11900	5.57	0.0111	62.2	1.01	90.4	–	–
	Geometric CV%	54.2	163.1	NA	29.0	32.0	186.8	80.3	80.3	32.0	61.8	–	–
Cycle 1/Day 5	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
	Geometric Mean	160	10.0	0.780	16700	17500	4.38	0.0123	56.3	0.686	55.7	1.82	0.796
	Geometric CV%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cycle 3/Day 1	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	–	–
	Geometric Mean	14.6	6.02	NA	462	1850	16.7	0.0124	56.1	6.49	525	–	–
	Geometric CV%	227.8	152.6	NA	5838.6	183.5	42.6	54.8	54.8	183.5	115.0	–	–
Cycle 3/Day 5	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 (0.00)	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	0.0	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
	Geometric Mean	4.96	3.87	0.780	33.6	930	14.9	0.0177	39.2	12.9	729	0.709	1.23
	Geometric CV%	190.2	617.5	0.0	2166354.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	123.0	70.8

薬物動態解析対象集団が対象。$R_{ac,Ctrough}$（C_{trough} の蓄積比）が算出された被験者はいなかった。$\%AUC_{ex}$：$AUC_{0\text{-}inf}$ 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、$R_{ac,AUClast}$：$AUC_{0\text{-}last}$ の蓄積比（各サイクルの Day 5/Day 1）、$R_{ac,Cmax}$：C_{max} の蓄積比、CV：変動係数、NA：該当せず、－：算出せず

［5.3.5.2-2 表 11.1.1-1 を引用］

2.7.6.2.6.2 NS-401 の薬物動態に対する抗薬物抗体（ADA）の影響

NS-401 12 μg/kg/日投与後の ADA 抗体価ごとの薬物動態パラメータ（サイクル 1 及びサイクル 3 の Day 1）を表 2.7.6.2.6.2-1 に示す。

NS-401 の曝露は ADA の存在による影響を受け、また抗体価の大きさに依存して低下した。サイクル 1/Day 1 のベースライン時に ADA が検出されなかった被験者（3 例）の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の平均値（標準偏差）は 11300（1880）ng· min/mL 及び 11800（2240）ng· min/mL であった。

これら被験者のサイクル 3/Day 1 における NS-401 の曝露量は ADA 抗体価の増加（800～800000）に伴って減少し、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の平均値（標準偏差）は 2690（4100）ng·min/mL 及び 5190（6300）ng·min/mL であった。ベースライン時の抗体価 8（1 例）及び抗体価 800（2 例）の被験者も同様に、サイクル 1 と比較してサイクル 3 で抗体価が増加し、NS-401 の曝露量が減少した。

表 2.7.6.2.6.2-1 ベースラインの ADA 抗体価ごとの薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）（サイクル 1 及びサイクル 3 の Day 1）（SAF）

ADA Titer at baseline 測定時点	Not detected[a] (N=3)		8[b] (N=1)		80[c] (N=1)		800[d] (N=2)	
	Cycle 1	Cycle 3	Cycle 1	Cycle 3	Cycle 1	Cycle 3	Cycle 1	Cycle 3
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·min/mL)	11300 (1880)	2690 (4100)	9130 (NA)	1910 (NA)	16100 (NA)	-	7590 (321)	566 (NA)[e]
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·min/mL)	11800 (2240)	5190 (6300)[f]	9560 (NA)	2200 (NA)	17500 (NA)	-	12200 (6380)	743 (NA)[e]
$t_{1/2}$ (min)[g]	45.5 (17.4)	53.8 (37.0)[f]	54.4 (NA)	83.6 (NA)	62.5 (NA)	-	158 (152)	53.7 (NA)[e]
CL (mL/min/kg)[g]	1.04 (0.218)	8.72 (10.6)[f]	1.26 (NA)	5.46 (NA)	0.688 (NA)	-	1.14 (0.598)	16.1 (NA)[e]
V_z (mL/kg)[g]	64.8 (14.9)	394 (354)[f]	98.5 (NA)	658 (NA)	62.0 (NA)	-	195 (114)	1250 (NA)[e]

Mean (SD)、NA：該当せず、いずれのサイクルも Day 1 の測定値
a：Cycle 3/Day 1 における抗体価は 800、8000 及び 800000 が各 1 例であった。
b：Cycle 3/Day 1 における抗体価は 8000 であった。
c：PD のため中止（Cycle 3 は欠測値）
d：Cycle 3/Day 1 における抗体価は 2 例とも 8000000 であった。
e：n=1、f：n=2、g：Cycle 3 は 5.3.5.2-2 Listing 16.2.6.2 より引用し算出

［5.3.5.2-2 表 11.1.1-2 を引用］

2.7.6.2.7 免疫原性

免疫原性は NS-401 又は NS-401 の hIL-3 部分に対する ADA と NAb について評価した。抗体の検出状況を表 2.7.6.2.7-1 に、NS-401 に対する ADA 抗体価（各時期の抗体価／ベースライン時の抗体価）に関する記述統計量を表 2.7.6.2.7-2 に、NS-401 に対する ADA 抗体価が増加した被験者の割合を表 2.7.6.2.7-3 示す。

ベースライン時に NS-401 に対する ADA が陽性の被験者は 72.7%（8/11 例）であり、陰性の被験者 3 例は NS-401 投与後にいずれも陽性となった。NS-401 に対する ADA 抗体価（各時期の抗体価／ベースライン時の抗体価）の中央値は投与サイクルごとに増大した。ベースライン時と比較して ADA 抗体価が 10 倍未満、10 倍以上 100 倍未満及び 100 倍以上増加した被験者の割合は、サイクル 2/Day 1 でそれぞれ 22.2%（2/9 例）、33.3%（3/9 例）及び 44.4%（4/9 例）、サイクル 3/Day 1 でそれぞれ 11.1%（1/9 例）、0%（0/9 例）及び 88.9%（8/9 例）であった。

ベースライン時に NS-401 に対する ADA が検出され、投与期間中に ADA 抗体価が増大した被験者が大部分であった。そのため、NS-401 の暴露量は減少したが（2.7.6.2.6.1 項）、未治療 BPDCN 患者では寛解率 57.1%（4/7 例）及び奏効率 71.4%（5/7 例）が得られ、免疫応答が有効性に影響を与える傾向は認められなかった。安全性についても、ADA の検出状況（ベースライン時の陽性/陰性、投与後の ADA 抗体価＞10 倍/＞100 倍）別の有害事象において、有害事象の種類や発現頻度に顕著な差はなく、免疫応答が安全性に影響を与える傾向は認められなかった。

NS-401 に対する NAb は評価可能な 8 例全例でベースライン時に陰性であり、7 例（87.5%）で NS-401 投与後に陽性となった。hIL-3 に対する ADA は 11 例全例でベースライン時に陰性であり、9 例（81.8%）が NS-401 投与後に陽性となった。hIL-3 に対する NAb を測定した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.7-1 抗体の検出状況（SAF）

	全体		未治療		再発/難治	
	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
NS-401 に対する ADA N	11		7		4	
ベースライン時 n (%)	8 (72.7)	3 (27.3)	4 (57.1)	3 (42.9)	4 (100.0)	0
ベースライン以降 n (%)	11 (100.0)	0	7 (100.0)	0	4 (100.0)	0
NS-401 に対する NAb N	8		4		4	
ベースライン時 n (%)	0	8 (100.0)	0	4 (100.0)	0	4 (100.0)
ベースライン以降 n (%)	7 (87.5)	1 (12.5)	4 (100.0)	0	3 (75.0)	1 (25.0)
hIL-3 に対する ADA N	11		7		4	
ベースライン時 n (%)	0	11 (100.0)	0	7 (100.0)	0	4 (100.0)
ベースライン以降 n (%)	9 (81.8)	2 (18.2)	6 (85.7)	1 (14.3)	3 (75.0)	1 (25.0)
hIL-3 に対する NAb N	0		0		0	
ベースライン時 n (%)	0	0	0	0	0	0
ベースライン以降 n (%)	0	0	0	0	0	0

N：評価可能例数

［5.3.5.2-2 表 11.2.1-1 を引用］

表 2.7.6.2.7-2 NS-401 に対する ADA 抗体価に関する記述統計量
（各時期の抗体価／ベースライン時の抗体価）（SAF）

	全体 (N=11)	未治療 (N=7)	再発/難治 (N=4)
Cycle 1/Day 1 N	11	7	4
Mean (SD)	1.00 (0.000)	1.00 (0.000)	1.00 (0.000)
Median	1.00	1.00	1.00
Min, Max	1.0, 1.0	1.0, 1.0	1.0, 1.0
Cycle 2/Day 1 N	9	6	3
Mean (SD)	2364.23 (4340.458)	3528.00 (5026.573)	36.70 (55.042)
Median	80.00	540.00	10.00
Min, Max	0.1, 10000.0	8.0, 10000.0	0.1, 100.0
Cycle 3/Day 1 N	9	6	3
Mean (SD)	92322.23 (265413.851)	138300.00 (324192.628)	366.70 (550.724)
Median	1000.00	9000.00	100.00
Min, Max	0.1, 800000.0	800.0, 800000.0	0.1, 1000.0
Cycle 4/Day 1 N	8	6	2
Mean (SD)	24988.75 (40655.608)	16650.00 (31312.346)	50005.00 (70703.607)
Median	4500.00	4500.00	50005.00
Min, Max	10.0, 100000.0	100.0, 80000.0	10.0, 100000.0

表 2.7.6.2.7-2 NS-401 に対する ADA 抗体価に関する記述統計量
（各時期の抗体価／ベースライン時の抗体価）（SAF）（続き）

	全体 (N=11)	未治療 (N=7)	再発/難治 (N=4)
Cycle 5/Day 1 N	7	5	2
Mean (SD)	15301.43 (28838.846)	19420.00 (34070.985)	5005.00 (7063.997)
Median	8000.00	8000.00	5005.00
Min, Max	10.0, 80000.0	100.0, 80000.0	10.0, 10000.0
Cycle 6/Day 1 N	5	5	0
Mean (SD)	1618000.00 (3567802.054)	1618000.00 (3567802.054)	NA
Median	8000.00	8000.00	NA
Min, Max	1000.0, 8000000.0	1000.0, 8000000.0	NA

N：評価可能症例数、NA：該当せず
抗体が検出されなかった場合、抗体価を 1 とした。

［5.3.5.2-2 表 11.2.1-2 を引用］

表 2.7.6.2.7-3 NS-401 に対する ADA 抗体価が増加した被験者の割合（SAF）

	全体 (N=11)	未治療 (N=7)	再発/難治 (N=4)
Cycle 1/Day 1 N	11	7	4
10 倍未満 n(%)	0	0	0
10 倍以上 100 倍未満 n(%)	0	0	0
100 倍以上 n(%)	0	0	0
Cycle 2/Day 1 N	9	6	3
10 倍未満 n(%)	2 (22.2)	1 (16.7)	1 (33.3)
10 倍以上 100 倍未満 n(%)	3 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)
100 倍以上 n(%)	4 (44.4)	3 (50.0)	1 (33.3)
Cycle 3/Day 1 N	9	6	3
10 倍未満 n(%)	1 (11.1)	0	1 (33.3)
10 倍以上 100 倍未満 n(%)	0	0	0
100 倍以上 n(%)	8 (88.9)	6 (100.0)	2 (66.7)
Cycle 4/Day 1 N	8	6	2
10 倍未満 n(%)	0	0	0
10 倍以上 100 倍未満 n(%)	1 (12.5)	0	1 (50.0)
100 倍以上 n(%)	7 (87.5)	6 (100.0)	1 (50.0)
Cycle 5/Day 1 N	7	5	2
10 倍未満 n(%)	0	0	0
10 倍以上 100 倍未満 n(%)	1 (14.3)	0	1 (50.0)
100 倍以上 n(%)	6 (85.7)	5 (100.0)	1 (50.0)
Cycle 6/Day 1 N	5	5	0
10 倍未満 n(%)	0	0	0
10 倍以上 100 倍未満 n(%)	0	0	0
100 倍以上 n(%)	5 (100.0)	5 (100.0)	0

N：評価可能症例数
倍数は各時期の抗体価／ベースライン時の抗体価で算出した。
抗体が検出されなかった場合、抗体価を 1 とした。

［5.3.5.2-2 表 11.2.1-3 を引用］

2.7.6.2.8 結論

18 歳以上の日本人 BPDCN 患者に NS-401 を投与した結果、外国人と同じ ADA 抗体価を持つ被験者において、NS-401 濃度の薬物動態に外国人と大きな違いはないことが示された。また、NS-401 の投与前及び投与後の ADA 抗体価についても、日本人と外国人で大きな差はなかった。NS-

401 投与後、ADA 抗体価の増加により NS-401 の曝露量が減少するが、有効性（寛解率及び奏効率）及び安全性への臨床上問題となる影響は認められず、主要評価項目である未治療 BPDCN 患者の寛解（CR+CRc）率は STML-401-0114 試験と比較して同様の結果が示された。日本人においても NS-401 12 μg/kg 投与の忍容性は良好で、安全性プロファイルは海外臨床試験と類似しており、新たなリスクは確認されなかった。

2.7.6.3 海外第 I/II 相：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（STML-401-0214 試験）

資料番号：5.3.5.4-1（参考資料）

2.7.6.3.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1-1 試験方法

試験の標題：A phase 1/2 study of SL-401 as consolidation therapy for patients with adverse risk acute myeloid leukemia in first CR, and/or evidence of minimal residual disease in first CR
試験番号：STML-401-0214
試験実施施設（実施国）：8 施設（米国）
試験期間： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の治験薬投与開始日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（追跡期間最終観察日）
開発のフェーズ：第 I/II 相
目的： ＜主目的＞ NS-401 の最大耐用量（MTD）又は複数の用量制限毒性（DLT）が認められない最大試験用量（MTeD）を決定し、MTD 又は MTeD における NS-401 の安全性プロファイルを確認する。 ＜副次目的＞ ・微小残存病変（MRD）の存在及び NS-401 治療におけるその変化を評価する。 ・無再発生存期間（RFS）を推定する。 ・全生存期間（OS）を推定する。 ・NS-401 の薬物動態及び免疫原性を確認する。
試験デザイン：多施設、非ランダム化、オープンラベル、用量漸増
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 21～33 例（ステージ 2 では MRD 陽性被験者の投与例数 15 例） 投与例数 16 例 Modified intent-to-treat (mITT) 16 例 安全性解析対象例数 16 例 被験者数の設定根拠： 本試験の主目的は MTD 又は MTeD を決定し（ステージ 1）、その用量での NS-401 の安全性プロファイルを確認することであり（ステージ 1 及び 2）、目標被験者数（21～33 例）はこれらを評価するのに十分であった。副次目的は NS-401 の有効性を評価することであり、ステージ 2 では MRD 陽性被験者を最大 20 例登録し、MTD 又は MTeD の NS-401 を投与する MRD 陽性被験者の目標症例数を 15 例とした。被験者数に関する仮定は以下の通りである。 ・帰無仮説：MRD 陰性化率≦5% ・対立仮説：MRD 陰性化率≧20% ・第一種過誤：片側 17% ・検出力：＞80%
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 予後不良の急性骨髄性白血病（AML） 【選択基準】 下記の選択基準を全て満たす患者を対象とした。 (1) WHO 分類により AML と診断された患者 (2) 寛解導入療法を受け、スクリーニング前に地固め療法を受けた可能性がある患者 (3) 初回又は 2 回目の完全寛解（CR）又は血球数の回復が不完全な CR（CRi）を達成した患者。CR/CRi 時に MRD が認められない場合、スクリーニング前 12 ヵ月以内に最初の CR 又は CRi を達成していること。または、幹細胞移植後 6 ヵ月以内に MRD を伴う初回又は 2 回目の CR

又は CRi を達成した患者（移植後に急性または慢性の移植片対宿主病が認められず、NS-401 投与前 14 日間は免疫抑制療法を受けていないこと）。
(4) 以下を含むがこれらに限定されない予後不良な疾患であり、再発リスクの高い患者。予後不良な核型、FLT3 遺伝子内縦列重複変異、先行する血液疾患の既往、治療関連 AML、初回寛解を達成するために 1 サイクルを超える強力寛解導入療法を必要とした既往、及び/又は初回の寛解導入サイクル後に持続的に MRD が認められること（細胞遺伝学的検査、分子マーカー又はフローサイトメトリーによって検出）
(5) ステージ 2 への登録は、過去 6 ヵ月以内に治験実施医療機関で行われた骨髄評価により MRD が認められた患者
(6) 治験責任医師により同種幹細胞移植の適応ではないと判断された患者
(7) 18 歳以上の患者
(8) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）スコアが 0～2 の患者
(9) 臓器機能（心臓、腎臓、肝臓）が保持されている患者
・治験薬投与開始前 28 日以内に実施された multigated acquisition scan（MUGA スキャン）又は心エコー検査における左室駆出率が施設正常下限値以上であり、12 誘導心電図において臨床的に重要な異常が認められない
・血清クレアチニン≦1.5 mg/dL
・血清アルブミン≧3.2 g/dL（72 時間以内にアルブミンの静脈内投与なし）
・ビリルビン≦1.5 mg/dL
・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≦2.5×施設正常値上限（ULN）
・クレアチンホスホキナーゼ≦2.5×ULN
(10) 十分な骨髄予備能のある患者（好中球絶対数＞0.5×10^9/L）
(11) 妊娠可能な女性の場合、治験薬投与開始前 1 週間以内に実施した血清又は尿での妊娠検査が陰性である患者
(12) 治験手続き開始前に文書による同意が得られた患者
(13) 生存期間評価のための追跡期間を含み、治験実施計画書で規定された要件を遵守できる患者
(14) 治験期間中及び治験薬最終投与 2 ヵ月後まで、適切な方法で避妊することに同意した患者（男女）

【除外基準】
下記のいずれかに該当する患者は本治験の対象から除外した。
(1) 核型 t（15:17）に関連する AML と診断されている患者
(2) 寛解導入療法又は地固め療法により Grade 2 以上の臨床的に重大な毒性が持続しており、支持療法では管理できない患者［ただし、脱毛、悪心、疲労及び肝機能検査値（選択基準の肝機能検査値を満たしていることは必須）は除く］
(3) スクリーニング前 14 日以内に他の治験薬を投与した患者
(4) 過去に NS-401 治療歴がある患者
(5) 治験薬の効果判定に影響を与える可能性のある活動性の悪性腫瘍及び/又はがんの既往歴を有する患者（AML 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、疾患進行（PD）の所見がない非黒色腫皮膚がん、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。
(6) 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 New York Heart Association（NYHA）分類クラス III 又は IV のうっ血性心不全、コントール不能な狭心症、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不能の臨床的に重大な不整脈等］
(7) コントロール不能で臨床的に重大な肺疾患（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可能性があると判断した患者
(8) 活動性の中枢神経系（CNS）白血病又はその疑いのある患者。CNS 白血病が疑われる場合、画像検査及び/又は脳脊髄液検査を実施し、CNS 白血病ではないことを確認する。
(9) コントロール不能な合併症を有する患者（コントロール不能な感染症、播種性血管内凝固症候群又は治験実施計画書を遵守できない精神疾患又は生活環境を有する患者等）
(10) 妊娠又は授乳中の患者
(11) ヒト免疫不全ウイルス陽性、活動性又は慢性の B 型肝炎又は C 型肝炎の患者
(12) 常時酸素吸入療法を必要とする患者
(13) 許容できない高い毒性リスクがあると治験責任医師が判断した病態にある患者

治験薬：
・1 バイアル中に NS-401 を 1 mg 含有する注射用凍結溶液製剤

用法・用量：
本試験は用量漸増期（ステージ 1）と用量拡大期（ステージ 2）から構成された。
NS-401 を下記の用量で 15 分かけて 5 日間静脈内投与後、23 日間休薬（28 日間を 1 サイクルとして最大 6 サイクル*）。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。
*治験責任医師が寛解は持続していると判断している限り最大 6 サイクルまで投与可能であった。また、治験責任医師及びメディカルモニターにより被験者に有益であると判断された場合は更に追加で治療が可能であった。

＜ステージ 1＞
3+3 デザイン**に従い 7 ug/kg/day から開始し用量漸増（7、9、12 μg/kg/day）
＜ステージ 2＞
ステージ 1 で決定した MTD 又は MTeD（12 μg/kg/day）

被験者 3 例に NS-401 を規定した用量で投与し、1 サイクル完了後に 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。
***DLT はステージ 1 のサイクル 1 で以下が発現した場合とした。
・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）
・治験薬最終投与後 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、発熱又は悪心・嘔吐、下痢）が治験薬最終投与 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（経管栄養、中心静脈栄養又は入院を必須とする場合は除く）はこの限りではない。
減量・中止・中断については、5.3.5.4-1 付録 16.1.1 7.5.5 項に示す。

治療期間：
PD や他の中止理由がない場合、1 サイクル 28 日間で最大 6 サイクル（延長も可）。追跡調査期間は投与開始後 1 年以上とした。

前治療及び併用療法：
前処置
NS-401 投与の約 60 分前に以下を投与した。
・アセトアミノフェン 650 mg 経口投与
・ジフェンヒドラミン 50 mg 静脈内投与
・メチルプレドニゾロン 50 mg 静脈内投与（又は同等量の他のコルチコステロイド）
・ラニチジン 50 mg 静脈内投与（又は同等量の他のヒスタミン H_2 拮抗薬）
併用推奨薬
施設のガイドラインに従い、以下の予防的投与を推奨した。
・抗菌薬（シプロフロキサシン、レボフロキサシン又は同等の他の抗生物質）
・抗真菌薬（フルコナゾール、ボリコナゾール又は同等の他の抗真菌薬）
・抗ウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビル又は同等の他の抗ウイルス薬）
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の併用を可能とした。
投与日の血清アルブミンが 3.0～3.5 g/dL の場合、又は治療中断時又は治療後の血清アルブミンが 3.0 g/dL 未満の場合はアルブミン 25 g を連日静脈内投与することを推奨した。
併用禁止薬・併用禁止療法
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、モノクローナル抗体）の併用を禁止とした。

評価項目：
(1) 有効性
MRD、RFS、OS
(2) 安全性
DLT、有害事象、重篤な有害事象、身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、毒性による治療中止理由

統計手法：
(1) 解析対象集団
mITT 集団：適格性基準に適合し、NS-401 を 1 回以上投与された被験者
安全性解析対象集団：NS-401 を 1 回以上投与された被験者
(2) 有効性
AML の国際ワーキンググループ（IWG）が定める効果判定基準（2003）に基づき奏効/寛解を評価した。
＜判定基準＞
【CR】
骨髄：芽球≦5%、アウエル小体なし
末梢血：好中球数≧1000/μL、血小板数≧100000/μL、芽球の消失
骨髄外：骨髄外疾患を認めない（CNS 又は軟部組織）
【CRi】
骨髄：芽球≦5%
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
骨髄外：骨髄外疾患を認めない（CNS 又は軟部組織）

MRD 陰性化率：NS-401 初回投与前に MRD が認められ、投与後の評価で MRD が検出されなかった被験者の割合と定義した。MRD 陰性化率について、正確な片側 95%信頼区間を算出した。
RFS：NS-401 初回投与日から再発又は死亡日（原因は問わない）のうち、早い方までの期間と定義した。無再発生存率は AML の再発がなく生存している被験者の割合と定義した。RFS は Kaplan-Meier 法により推定し（追跡不能又は再発評価不能な被験者は打ち切りとして解析）、中央値、6 ヵ月及び 12 ヵ月後の無再発生存率を算出した。
OS：NS-401 初回投与日から死亡日（原因は問わない）までの期間と定義した。OS は Kaplan-Meier 法により推定された。
(3) 安全性
NS-401 の最終投与から 30 日後までに発現した有害事象を MedDRA version 19.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。有害事象は NCI の CTCAE Version 4.03 の Grade 別、因果関係別に要約し、DLT、Grade 3-4 の有害事象、重篤な有害事象、用量変更又は中止に至った有害事象を要約した。臨床検査値は NCI の CTCAE Version 4.03 に従って分類し、臨床検査値異常の発現率は記述統計量を用いて要約した。バイタルサイン、身体検査結果及び心電図についても記述統計量を用いて要約した。

本試験は、被験者集積の遅延のため早期に中止した。

2.7.6.3.2 被験者の内訳

解析対象例数及び被験者の内訳を表 2.7.6.3.2-1 に示す。

NS-401 をステージ 1 では 7、9 及び 12 μg/kg/day を各 3 例、ステージ 2 では 12 μg/kg/day を 7 例の計 16 例に投与された。これら全例が治験薬の投与を中止した。

治験薬が投与された 16 例全例を安全性解析対象集団及び mITT 集団とした。

表 2.7.6.3.2-1 解析対象例数及び被験者の内訳

	ステージ 1			ステージ 2	Total	Total
	NS-401 7 μg/kg/day	NS-401 9 μg/kg/day	NS-401 12 μg/kg/day	NS-401 12 μg/kg/day	NS-401 12 μg/kg/day	NS-401
スクリーニング						27
投与	3	3	3	7	10	16
安全性解析対象集団 n (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	16 (100.0)
mITT n (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	16 (100.0)
投与中止, n (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	16 (100.0)
投与中止理由, n (%)						
有害事象	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
医師の判断	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	2 (12.5)
同意の撤回	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
再発	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (12.5)
PD	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (42.9)	4 (40.0)	7 (43.8)
6サイクル以上治療完了[a]	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
その他	0	0	0	1 (14.3) [b]	1 (10.0)	1 (6.3)
治験中止, n (%)	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	10 (62.5)
治験中止理由 n (%)						
死亡	3 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	9 (90.0)
PD	0	0	1 (50.0)	0	1 (20.0)	1 (10.0)

a : 効果の持続が認められた場合はメディカルモニターと相談し、6 サイクルを超えて NS-401 の投与が可能であった。

b : AML の再発と一致する兆候及び症状のため中止した。

［5.3.5.4-1 Table 14.1.1 を改変］

2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン時の特性を表 2.7.6.3.3-1 に示す。

安全性解析対象集団の大部分は男性（75.0%）及び白人（87.5%）で年齢の中央値は 63.5 歳であった。ほとんどの被験者が ECOG PS スコア 0 又は 1 であり、MRD は陽性が 56.3%、陰性が 43.8%であった。

表 2.7.6.3.3-1 人口統計学的及びベースライン時の特性－安全性解析対象集団－

	ステージ 1			ステージ 2	Total	Total
	NS-401 7 μg/kg/day (N=3)	NS-401 9 μg/kg/day (N=3)	NS-401 12μg/kg/day (N=3)	NS-401 12μg/kg/day (N=7)	NS-401 12μg/kg/day (N=10)	NS-401 (N=16)
性別 n (%)						
男性	2 (66.7)	3 (100.0)	1 (33.3)	6 (85.7)	7 (70.0)	12 (75.0)
女性	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (30.0)	4 (25.0)
人種 n (%)						
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
白人	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	6 (85.7)	9 (90.0)	14 (87.5)
その他	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
民族 n (%)						
ヒスパニック又はラテン系	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
その他	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (85.7)	9 (90.0)	15 (93.8)
年齢（歳）						
N	3	3	3	7	10	16
平均（標準偏差）	66.0 (7.00)	66.3 (10.69)	59.0 (7.00)	63.9 (14.02)	62.4 (12.14)	63.8 (10.67)
中央値	63.0	64.0	62.0	71.0	63.0	63.5
最小値，最大値	61, 74	57, 78	51, 64	45, 82	45, 82	45, 82

表 2.7.6.3.3-1 人口統計学的及びベースライン時の特性－安全性解析対象集団－（続き）

	ステージ 1			ステージ 2	Total	Total
	NS-401 7 μg/kg/day (N=3)	NS-401 9 μg/kg/day (N=3)	NS-401 12μg/kg/day (N=3)	NS-401 12μg/kg/day (N=7)	NS-401 12μg/kg/day (N=10)	NS-401 (N=16)
身長（cm）						
N	3	3	3	7	10	16
平均（標準偏差）	167.1 (8.36)	173.1 (5.55)	168.2 (15.53)	179.5 (13.82)	176.1 (14.51)	173.9 (12.34)
中央値	166.0	174.6	170.0	180.3	176.7	173.8
最小値，最大値	159, 176	167, 178	152, 183	164, 207	152, 207	152, 207
体重（kg）						
N	3	3	3	7	10	16
平均（標準偏差）	74.5 (10.79)	80.2 (10.17)	82.2 (22.29)	85.3 (12.07)	84.4 (14.48)	81.8 (13.07)
中央値	79.7	85.2	91.9	83.9	86.3	82.8
最小値，最大値	62, 82	69, 87	57, 98	73, 108	57, 108	57, 108
ECOG n (%)						
0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (71.4)	6 (60.0)	8 (50.0)
1	3 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	7 (43.8)
2	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
MRD n (%)						
陽性	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (71.4)	6 (60.0)	9 (56.3)
陰性	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	7 (43.8)
先行する血液疾患 n (%)						
骨髄異形成症候群	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (12.5)
その他	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
AML 診断からの期間（月）						
N	3	3	3	7	10	16
平均（標準偏差）	4.5 (1.06)	13.1 (7.78)	6.1 (3.53)	13.2 (6.56)	11.1 (6.58)	10.2 (6.54)
中央値	5.0	11.5	4.7	12.3	10.2	8.6
最小値，最大値	3, 5	6, 21	3, 10	4, 21	3, 21	3, 21

［5.3.5.4-1 Table 14.1.2、Table 14.1.4 を改変］

2.7.6.3.4 有効性

2.7.6.3.4.1 MRD 陽性陰性状況

NS-401 12 μg/kg/day を投与されたステージ 2 の被験者 7 例中 5 例ではベースライン時に MRD が確認され、単一及び複数評価において MRD が陰性となった被験者はいなかった（5.3.5.4-1 Note to file、Table 14.2.1.1A、Table 14.2.1.1B）。

2.7.6.3.4.2 RFS

NS-401 12 μg/kg/day を投与されたステージ 2 の被験者における、ベースライン時の MRD 状態ごとの RFS を表 2.7.6.3.4.2-1 に示す。

NS-401 12 μg/kg/day を投与されたステージ 2 の被験者 7 例は全例 PD 又は死亡した。RFS の中央値は全体で 5.0（範囲：1.81～14.62）ヵ月であった。6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の無再発率（95%信頼区間）は 42.9（9.8～73.4）%及び 14.3（0.7～46.5）%であった。

表 2.7.6.3.4.2-1 ステージ 2 の被験者におけるベースライン時の MRD の状態ごとの RFS
－mITT－

	ベースライン時		
	MRD 陽性	MRD 陰性	合計
	N=5	N=2	N=7
イベント発生率 n (%)	5 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)
PD	3 (60.0)	2 (100.0)	5 (71.4)
死亡	2 (40.0)	0	2 (28.6)
打ち切り n (%)	0	0	0
RFS（月）			
25th Percentile（95%CI）	1.9 (1.8, 8.7)	1.9 (1.9, NE)	1.9 (1.8, 5.0)
中央値（95%CI）	8.5 (1.8, NE)	3.4 (1.9, NE)	5.0 (1.8, 8.7)
75th Percentile（95%CI）	8.7 (1.8, NE)	5.0 (1.9, NE)	8.7 (1.9, NE)
最小値，最大値	1.81, 14.62	1.87, 5.03	1.81, 14.62
6 ヵ月後の評価	5	2	7
再発なし n (%)	3 (60.0)	0	3 (42.9)
PD 又は死亡 n (%)	2 (40.0)	2 (100.0)	4 (57.1)
無再発率 %（95%CI）	60.0 (12.6, 88.2)	0.0	42.9 (9.8, 73.4)
12 ヵ月後の評価	5	2	7
再発なし n (%)	1 (20.0)	0	1 (14.3)
PD 又は死亡 n (%)	4 (80.0)	2 (100.0)	6 (85.7)
無再発率 %（95%CI）	20.0 (0.8, 58.2)	0.0	14.3 (0.7, 46.5)

NE：推定不能

［5.3.5.4-1 Table 2、Table 3 を改変］

2.7.6.3.4.3 OS

NS-401 12 μg/kg/day を投与されたステージ 2 の被験者における、ベースライン時の MRD 状態ごとの OS を表 2.7.6.3.4.3-1 に示す。

NS-401 12 μg/kg/day を投与されたステージ 2 の被験者全体の OS 中央値は推定できなかった。6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の生存率（95%信頼区間）は 85.7（33.4～97.9）%及び 71.4（25.8～92.0）%であった。

表 2.7.6.3.4.3-1 ステージ 2 の被験者におけるベースライン時の MRD の状態ごとの OS
－mITT－

	ベースライン時		
	MRD 陽性	MRD 陰性	合計
	N=5	N=2	N=7
死亡率 n (%)	3 (60.0)	0	3 (42.9)
打ち切り n (%)	2 (40.0)	2 (100.0)	4 (57.1)
OS（月）			
25th Percentile（95%CI）	8.5 (5.9, NE)	NE (NE, NE)	8.5 (5.9, NE)
中央値（95%CI）	14.6 (5.9, NE)	NE (NE, NE)	NE (5.9, NE)
75th Percentile（95%CI）	NE (5.9, NE)	NE (NE, NE)	NE (14.6, NE)
最小値，最大値	5.95, 26.45	14.46, 22.31	5.95, 26.45
6 ヵ月後の生存率	5	2	7
生存 n (%)	4 (80.0)	2 (100.0)	6 (85.7)
死亡 n (%)	1 (20.0)	0	1 (14.3)
生存率 %（95%CI）	80.0 (20.4, 96.9)	100.0 (NE, NE)	85.7 (33.4, 97.9)
12 ヵ月後の生存率	5	2	7
生存 n (%)	3 (60.0)	2 (100.0)	5 (71.4)
死亡 n (%)	2 (40.0)	0	2 (28.6)
生存率 %（95%CI）	60.0 (12.6, 88.2)	100.0 (NE, NE)	71.4 (25.8, 92.0)

NE：推定不能

［5.3.5.4-1 Table 4、Table 5 を改変］

2.7.6.3.5 安全性

2.7.6.3.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

安全性解析対象集団におけるステージ及び投与量ごとの曝露状況を表 2.7.6.3.5.1-1 に示す。

全体及び 12 μg/kg/day が投与された被験者の曝露期間の中央値は 51.0 日（範囲：2～236 日）及び 52.5 日（範囲：2～236 日）、サイクル数の中央値はいずれも 2.5 サイクル、相対用量強度の中央値はいずれも 100.0%、総投与量の平均値は 149.9 μg 及び 165.2 μg であった。

表 2.7.6.3.5.1-1 治験薬の曝露状況－安全性解析対象集団－

	ステージ 1			ステージ 2	Total	Total
	NS-401 7 μg/kg/day (N=3)	NS-401 9 μg/kg/day (N=3)	NS-401 12μg/kg/day (N=3)	NS-401 12μg/kg/day (N=7)	NS-401 12μg/kg/day (N=10)	NS-401 (N=16)
曝露期間（日）[a]						
平均（標準偏差）	23.0 (32.92)	102.7 (87.27)	66.0 (26.06)	81.1 (81.16)	76.6 (67.79)	71.4(67.82)
中央値	5.0	130.0	64.0	34.0	52.5	51.0
最小値，最大値	3, 61	5, 173	41, 93	2, 236	2, 236	2, 236
サイクル数						
平均（標準偏差）	1.7 (1.15)	4.3 (3.06)	3.0 (1.00)	3.3 (2.36)	3.2 (1.99)	3.1 (2.13)
中央値	1.0	5.0	3.0	2.0	2.5	2.5
最小値，最大値	1, 3	1, 7	2, 4	1, 8	1, 8	1, 8
相対用量強度（%）[b]						
平均（標準偏差）	100.0 (0)	100.0 (0)	98.5 (2.61)	95.2 (8.38)	96.2 (7.13)	97.6 (5.84)
中央値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
最小値，最大値	100, 100	100, 100	95, 100	80, 100	80, 100	80, 100
総投与量（μg）						
平均（標準偏差）	53.7 (45.00)	195.0 (137.48)	130. 7(94.72)	180.0 (148.72)	165.2 (131.55)	149.9 (124.86)
中央値	35.0	225.0	80.2	120.0	120.0	112.5
最小値，最大値	21, 105	45, 315	72, 240	24, 480	24, 480	21, 480
サイクル1における投与回数						
平均（標準偏差）	4.3 (1.15)	5.0 (0)	4.7 (0.58)	4.3 (1.11)	4.4 (0.97)	4.5 (0.89)
中央値	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
最小値，最大値	3, 5	5, 5	4, 5	2, 5	2, 5	2, 5

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

［5.3.5.4-1 Table 6 を引用］

2.7.6.3.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.3.5.2-1 に示す。

全ての被験者で有害事象が認められ、14/16 例（87.5%）で副作用が認められた。DLT は認められず、MTeD は 12 μg/kg/day であった。

表 2.7.6.3.5.2-1 有害事象の要約－安全性解析対象集団－

	ステージ1			ステージ2	Total	Total
	NS-401 7 µg/kg/day (N=3)	NS-401 9 µg/kg/day (N=3)	NS-401 12µg/kg/day (N=3)	NS-401 12µg/kg/day (N=7)	NS-401 12µg/kg/day (N=10)	NS-401 (N=16)
有害事象	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	16 (100.0)
副作用	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	14 (87.5)
Grade 3 以上の有害事象	1 (33.3)	0	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	11 (68.8)
Grade 3 以上の副作用	0	0	3 (100.0)	6 (85.7)	9 (90.0)	9 (56.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (33.3)	0	3 (100.0)	4 (57.1)	7 (70.0)	8 (50.0)
重篤な副作用	0	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	3 (18.8)
中止に至った有害事象	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
中止に至った副作用	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
中断に至った有害事象	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	7 (43.8)
中断に至った副作用	1 (33.3)	0	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	6 (37.5)
減量に至った有害事象	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
減量に至った副作用	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)

n (%)

［5.3.5.4-1 Table 7 を改変］

(2) 有害事象の表示及び分析

安全性解析対象集団における有害事象発現率を表 2.7.6.3.5.2-2 に示す。

全ての被験者で有害事象が認められ、全体で 20%以上認められた有害事象は、血小板減少症（56.3%）、低アルブミン血症（50.0%）、悪心、疲労及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 43.8%）、発熱及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 37.5%）、悪寒（31.3%）、末梢性浮腫、体重増加、浮動性めまい、頭痛及び呼吸困難（各 25.0%）であった。

表 2.7.6.3.5.2-2 有害事象発現率－安全性解析対象集団－

	ステージ1			ステージ2	Total	Total
	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401
MedDRA/ ver 19.0	7 µg/kg/day	9 µg/kg/day	12µg/kg/day	12µg/kg/day	12µg/kg/day	
SOC PT	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=10)	(N=16)
発現例数	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	16 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	6 (85.7)	9 (90.0)	13 (81.3)
貧血	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (18.8)
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
好中球減少症	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (18.8)
血小板減少症	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	3 (42.9)	6 (60.0)	9 (56.3)
心臓障害	0	0	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (30.0)	3 (18.8)
頻脈	0	0	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (30.0)	3 (18.8)
耳および迷路障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
聴力低下	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
眼障害	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	4 (40.0)	5 (31.3)
眼乾燥	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
眼充血	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
霧視	0	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	3 (18.8)
胃腸障害	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	6 (85.7)	9 (90.0)	13 (81.3)
腹痛	1 (33.3)	0	0	2 (28.6)	2 (20.0)	3 (18.8)
下腹部痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
便秘	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (12.5)

表 2.7.6.3.5.2-2 有害事象発現率－安全性解析対象集団－（続き）

	ステージ1			ステージ2	Total	Total
	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401
MedDRA/ ver 19.0	7 μg/kg/day	9 μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	
SOC PT	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=10)	(N=16)
下痢	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (10.0)	3 (18.8)
消化不良	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
鼓腸	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
悪心	2 (66.7)	0	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	7 (43.8)
膵炎	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
レッチング	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
嘔吐	0	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	3 (18.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	12 (75.0)
胸痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
悪寒	0	0	3 (100.0)	2 (28.6)	5 (50.0)	5 (31.3)
疲労	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	7 (43.8)
末梢性浮腫	0	0	1 (33.3)	3 (42.9)	4 (40.0)	4 (25.0)
疼痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
発熱	0	0	3 (100.0)	3 (42.9)	6 (60.0)	6 (37.5)
免疫系障害	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (12.5)
薬物過敏症	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
過敏症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (18.8)
RS ウイルス感染	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
上気道感染	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (66.7)	0	2 (20.0)	2 (12.5)
挫傷	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
処置による低血圧	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
臨床検査	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (71.4)	8 (80.0)	12 (75.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	7 (43.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	6 (37.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
血中ビリルビン	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
血中尿素増加	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
体重増加	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	4 (25.0)
代謝および栄養障害	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100.0)	4 (57.1)	7 (70.0)	11 (68.8)
食欲減退	0	0	2 (66.7)	0	2 (20.0)	2 (12.5)
水分過負荷	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
高血糖	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0	2 (20.0)	3 (18.8)
高カリウム血症	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
高脂血症	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
低アルブミン血症	2 (66.7)	0	2 (66.7)	4 (57.1)	6 (60.0)	8 (50.0)
低カルシウム血症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
低カリウム血症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
低マグネシウム血症	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
低ナトリウム血症	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (57.1)	6 (60.0)	10 (62.5)
関節痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
背部痛	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (10.0)	2 (12.5)

表 2.7.6.3.5.2-2 有害事象発現率－安全性解析対象集団－（続き）

	ステージ1			ステージ2	Total	Total
	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401
MedDRA/ ver 19.0	7 µg/kg/day	9 µg/kg/day	12µg/kg/day	12µg/kg/day	12µg/kg/day	
SOC PT	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=10)	(N=16)
筋痙縮	1 (33.3)	0	0	2 (28.6)	2 (20.0)	3 (18.8)
筋力低下	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
筋骨格痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
筋肉痛	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	2 (12.5)
四肢痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
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 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
頭頚部癌	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
神経系障害	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (42.9)	6 (60.0)	9 (56.3)
浮動性めまい	0	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (30.0)	4 (25.0)
頭痛	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	4 (25.0)
失神寸前の状態	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
失神	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
振戦	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
精神障害	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (10.0)	3 (18.8)
錯乱状態	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
構語障害	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
不眠症	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (10.0)	2 (12.5)
落ち着きのなさ	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
乳房痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (33.3)	3 (100.0)	4 (57.1)	7 (70.0)	8 (50.0)
咳嗽	0	0	2 (66.7)	0	2 (20.0)	2 (12.5)
呼吸困難	0	1 (33.3)	0	3 (42.9)	3 (30.0)	4 (25.0)
労作性呼吸困難	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
鼻出血	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
低酸素症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
鼻閉	0	0	0	2 (28.6)	2 (20.0)	2 (12.5)
口腔咽頭痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
肺臓炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
肺うっ血	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
鼻漏	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (42.9)	3 (30.0)	6 (37.5)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
皮膚乾燥	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
多形紅斑	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
多汗症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
そう痒症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
発疹	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
皮膚変色	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
乾皮症	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
血管障害	0	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	4 (25.0)
毛細血管漏出症候群	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
潮紅	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
低血圧	0	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	3 (18.8)
起立性低血圧	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)

n (%)

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.2 を引用］

安全性解析対象集団における副作用発現率を表 2.7.6.3.5.2-3 に示す。

副作用発現率は全体で 87.5%（14/16 例）であり、全体で 20%以上認められた副作用は、低アルブミン血症（50.0%）、血小板減少症（43.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 37.5%）、悪心及び発熱（各 31.3%）、悪寒（25.0%）であった。

表 2.7.6.3.5.2-3 副作用発現率－安全性解析対象集団－

	ステージ1			ステージ2	Total	Total
	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401
MedDRA/ ver 19.0	7 μg/kg/day	9 μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	
SOC PT	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=10)	(N=16)
副作用	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	14 (87.5)
血液およびリンパ系障害	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	5 (71.4)	7 (70.0)	10 (62.5)
貧血	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (12.5)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
好中球減少症	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
血小板減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	7 (43.8)
心臓障害	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
頻脈	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
眼障害	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
胃腸障害	1 (33.3)	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	5 (31.3)
腹痛	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
悪心	1 (33.3)	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	5 (31.3)
嘔吐	0	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	3 (18.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	0	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	6 (37.5)
悪寒	0	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	4 (25.0)
疲労	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (20.0)	3 (18.8)
末梢性浮腫	0	0	0	2 (28.6)	2 (20.0)	2 (12.5)
発熱	0	0	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	5 (31.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
処置による低血圧	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
臨床検査	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (100.0)	5 (71.4)	8 (80.0)	10 (62.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	6 (37.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	6 (37.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
体重増加	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (18.8)
代謝および栄養障害	2 (66.7)	0	2 (66.7)	4 (57.1)	6 (60.0)	8 (50.0)
食欲減退	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
高血糖	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
低アルブミン血症	2 (66.7)	0	2 (66.7)	4 (57.1)	6 (60.0)	8 (50.0)
低カルシウム血症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (18.8)
関節痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
筋力低下	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
筋肉痛	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
神経系障害	0	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	4 (25.0)
浮動性めまい	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
頭痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)

表 2.7.6.3.5.2-3 副作用発現率－安全性解析対象集団－（続き）

	ステージ1			ステージ2	Total	Total
	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401
MedDRA/ ver 19.0	7 μg/kg/day	9 μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	
SOC PT	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=10)	(N=16)
失神寸前の状態	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
失神	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
精神障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
不眠症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	5 (31.3)
呼吸困難	0	0	0	2 (28.6)	2 (20.0)	2 (12.5)
労作性呼吸困難	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
鼻出血	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
低酸素症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
そう痒症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
血管障害	0	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	3 (18.8)
毛細血管漏出症候群	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
低血圧	0	0	0	2 (28.6)	2 (20.0)	2 (12.5)
起立性低血圧	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)

n (%)

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.3 を引用］

安全性解析対象集団における Grade 3 以上の有害事象発現率を表 2.7.6.3.5.2-4 に示す。

Grade 3 以上の有害事象発現率は全体で 68.8%（11/16 例）であり、全体で 20%以上認められた有害事象は、血小板減少症（37.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（31.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（25.0%）であった。

表 2.7.6.3.5.2-4 Grade 3 以上の有害事象発現率－安全性解析対象集団－

	ステージ1			ステージ2	Total	Total
	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401
MedDRA/ ver 19.0	7 μg/kg/day	9 μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	
SOC PT	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=10)	(N=16)
Grade 3 以上の有害事象	1 (33.3)	0	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	11 (68.8)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	0	3 (100.0)	5 (71.4)	8 (80.0)	9 (56.3)
貧血	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
好中球減少症	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (12.5)
血小板減少症	1 (33.3)	0	3 (100.0)	2 (28.6)	5 (50.0)	6 (37.5)
胃腸障害	0	0	0	2 (28.6)	2 (20.0)	2 (12.5)
下腹部痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
膵炎	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
臨床検査	0	0	3 (100.0)	3 (42.9)	6 (60.0)	6 (37.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	5 (31.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	4 (25.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)

表 2.7.6.3.5.2-4 Grade 3 以上の有害事象発現率－安全性解析対象集団－（続き）

	ステージ1		ステージ2		Total	Total
	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401
MedDRA/ ver 19.0	7 µg/kg/day	9 µg/kg/day	12µg/kg/day	12µg/kg/day	12µg/kg/day	
SOC PT	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=10)	(N=16)
代謝および栄養障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
高血糖	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
関節痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
神経系障害	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
失神寸前の状態	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
失神	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
低酸素症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
血管障害	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
毛細血管漏出症候群	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
起立性低血圧	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)

n (%)

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.6 を引用］

2.7.6.3.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

追跡調査期間中に 8 例が死亡し、死因は原疾患又は PD 6 例、心肺停止 1 例、死因の記録なし 1 例であった。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、7 µg/kg/day で 1/3 例（33.3%）、12 µg/kg/day で 7/10 例（70.0%）認められた（ステージ 1 で 3 例、ステージ 2 で 4 例）。認められた重篤な有害事象は、毛細血管漏出症候群が 2/16 例（12.5%）、構語障害、発熱性好中球減少症、過敏性腸症候群、膵炎、肺臓炎、発熱及びブドウ球菌性菌血症が各 1/16 例（6.3%）であった。そのうち毛細血管漏出症候群 2 例及び発熱 1 例は NS-401 との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3.5.3-1 に、発現症例ごとの叙述は 5.3.5.4-1 16.3 に示す。

表 2.7.6.3.5.3-1 重篤な有害事象一覧

被験者コード	人種	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	転帰日[c]	Grade	因果関係	治験薬投与	転帰
[redacted]	白人	男	7[redacted]	7	構語障害	13P	15P	1	なし	変更なし	回復
	白人	女	6[redacted]	12	肺臓炎	76	81	2	なし	変更なし	回復
	白人	女	5[redacted]	12	毛細血管漏出症候群	41L	2P	3	あり	中断	回復
	白人	男	6[redacted]	12	ブドウ球菌性菌血症	64L	2P	3	なし	中止	回復
	白人	男	8[redacted]	12	膵炎	2P	3P	3	なし	NA	回復
	白人	男	5[redacted]	12	発熱性好中球減少症	4P	6P	3	なし	変更なし	回復
					発熱	5	7	1	あり	変更なし	回復
	白人	男	7[redacted]	12	毛細血管漏出症候群	7P	10P	3	あり	NA	回復
	不明	男	5[redacted]	12	過敏性腸症候群	105	106	2	なし	変更なし	回復
					過敏性腸症候群	114	114	2	なし	変更なし	回復

NA：Not Applicable
a：投与量（μg/kg/日）
b：MedDRA ver 19.0 PT
c：治療中にイベントが発生した場合は投与開始日を 1 日目として整数で表し、治験薬投与最終日の場合は更に L を追記した。治療終了後の場合は、最終投与日からの日数を P で示す。

［5.3.5.4-1 16.2.1.2、16.2.7.1、16.2.7.3 を改変］

（3） 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は 2/16 例（12.5%）で認められ、いずれも 12 μg/kg/day であった（ステージ 1 及びステージ 2 で各 1 例）。認められた有害事象は、低アルブミン血症及びブドウ球菌性菌血症が各 1 例であり、低アルブミン血症は NS-401 との因果関係が否定されなかった。

（4） 中断に至った有害事象

中断に至った有害事象を表 2.7.6.3.5.3-2 に示す。

中断に至った有害事象は、全体で 7/16 例（43.8%）認められた。全体で 2 例以上認められた有害事象は発熱及び低アルブミン血症（各 4 例）、体重増加（3 例）、悪寒、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び呼吸困難（各 2 例）で、体重増加 1 例を除いて NS-401 との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.3.5.3-2 中断に至った有害事象－安全性解析対象集団－

	ステージ1			ステージ2	Total	Total
	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401
MedDRA/ ver 19.0	7 μg/kg/day	9 μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	
SOC PT	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=10)	(N=16)
中断に至った有害事象	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	7 (43.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	2 (28.6)	2 (20.0)	2 (12.5)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
血小板減少症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
胃腸障害	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
悪心	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
嘔吐	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	4 (25.0)
悪寒	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
発熱	0	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	4 (25.0)
臨床検査	0	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	5 (31.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
体重増加	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (18.8)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	4 (25.0)
低アルブミン血症	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	4 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
関節痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
神経系障害	0	0	0	2 (28.6)	2 (20.0)	2 (12.5)
浮動性めまい	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
失神寸前の状態	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	3 (18.8)
呼吸困難	0	0	0	2 (28.6)	2 (20.0)	2 (12.5)
低酸素症	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
血管障害	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
毛細血管漏出症候群	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
低血圧	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
起立性低血圧	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)

n (%)

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.8 を引用］

（5） 減量に至った有害事象

減量に至った有害事象は、1/16 例（6.3%）認められた（ステージ 2 の 12 μg/kg/day）。認められた有害事象は、好中球減少症及び血小板減少症が各 1 例で、いずれも NS-401 との因果関係が否定されなかった。

（6） 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、MedDRA/SMQ「過敏症（広域）」及び「薬剤に関連する肝障害（広域）」に該当する事象、毛細血管漏出症候群、低アルブミン血症及び霧視を集計し、表 2.7.6.3.5.3-3 に示す。全体で 15/16 例（93.8%）に注目すべき有害事象が認められ、全体で 2 例以上に認められた有害事象は、低アルブミン血症（8 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6 例）、霧視（3 例）及び毛細血管漏出症候群（2 例）であった。

表 2.7.6.3.5.3-3 注目すべき有害事象－安全性解析対象集団－

	ステージ1			ステージ2	Total	Total
	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401	NS-401
MedDRA/ ver 19.0	7 μg/kg/day	9 μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	12μg/kg/day	
SMQ PT	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=10)	(N=16)
注目すべき有害事象	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	15 (93.8)
過敏症	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (40.0)	6 (37.5)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
薬物過敏症	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
多形紅斑	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
潮紅	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
過敏症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
肺臓炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
そう痒症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
発疹	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (6.3)
毛細血管漏出症候群	0	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (12.5)
低アルブミン血症	2 (66.7)	0	2 (66.7)	4 (57.1)	6 (60.0)	8 (50.0)
霧視	0	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	3 (18.8)
薬剤に関連する肝障害	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	6 (85.7)	9 (90.0)	13 (81.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	7 (43.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	5 (50.0)	6 (37.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)
低アルブミン血症	2 (66.7)	0	2 (66.7)	4 (57.1)	6 (60.0)	8 (50.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	1 (6.3)

n (%)

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.14 を引用］

2.7.6.3.5.4 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のいずれにおいても、治療群内及び群間で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.3.5.5 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、身体所見及び心電図について臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.3.6 結論

予後不良の AML 患者に対する NS-401 の安全性及び忍容性は良好であった。12 μg/kg/day で治療をうけた被験者数が少ないため有効性の結果の解釈については限定的なものとなるが、NS-401 単独療法で MRD が陰性となった被験者は認められなかった。

2.7.6.4 海外第 I/II 相：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（STML-401-0314 試験）

資料番号：5.3.5.4-2（参考資料）

2.7.6.4.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.4.1-1 に示す。

表 2.7.6.4.1-1 試験方法

試験の標題：Tagraxofusp (SL-401) in patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and myelofibrosis (MF)
試験番号：STML-401-0314
試験実施施設（実施国）：25 施設（米国、カナダ）
試験期間： 2016 年 2 月 [redacted] 日（初回来院日） 2023 年 3 月 [redacted] 日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I/II 相
目的： ＜主目的＞ 【ステージ 1】 高リスクの骨髄増殖性腫瘍（MPN）患者における NS-401 の最大耐用量（MTD）又は複数の用量制限毒性（DLT）が認められない最大試験用量（MTeD）を決定し、安全性プロファイルを確認する。 【ステージ 2［骨髄線維症（MF）及び慢性骨髄単球性白血病（CMML）］】 ・MF は International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European LeukemiaNet 奏効基準（IWG-MRT/ELN）2013 に、CMML は IWG-骨髄異形成症候群（MDS）奏効基準（IWG-MDS）2006 に基づき、奏効率により NS-401 の予備的評価を行う。 ・NS-401 の安全性プロファイルを確認する。 【ステージ 3A（CMML）】 ・MDS/ MPN 基準 2015 に基づき、NS-401 の有効性を評価する。 ・NS-401 の安全性プロファイルを確認する。 ＜副次目的＞ 【ステージ 1、2】 ・NS-401 の有効性を奏効率、奏効持続期間、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）にて確認する。 ・NS-401 の薬物動態及び免疫原性を確認する。 【ステージ 3A（CMML）】 ・MDS/ MPN 基準 2015 に基づき NS-401 治療に対する効果の予備的評価を行い、治療効果の決定に使用できる追加の臨床パラメータに関するデータを取得する。CMML における CD123 の発現を確認する。
試験デザイン：多施設、非ランダム化、オープンラベル、用量漸増
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数：88～112 例（ステージ 1：12～36 例、ステージ 2：36 例、ステージ 3A：40 例） 投与例数：82 例［進行性症候性の全身性肥満細胞症（SM）：1 例、MF：39 例、CMML：42 例］ Modified intent-to-treat (mITT)：72 例（SM：0 例、MF：32 例、CMML：40 例］ 安全性解析対象例数：82 例（SM：1 例、MF：39 例、CMML：42 例］ 免疫原性解析対象例数：82 例（SM：1 例、MF：39 例、CMML：42 例］ 被験者数の設定根拠： 本試験の主目的は MTD 又は MTeD を決定し NS-401 の安全性プロファイルを確認することであり、計画時目標例数はこれらを評価するのに十分であった。ステージ 2 の主目的は CMML 及び MF に対する NS-401 の奏効率の予備的評価であり、当初サンプルサイズを 18 例と計画した。MPN における NS-401 の追加検討を実施するためにステージ 2 の被験者数を約 20～25 例増やし、全体として約 50

～55 例の MF 患者を登録する計画とした。ステージ 3A では、特定のベースライン時疾患特性を持つ被験者を十分な数登録するため、未治療又は再発難治性の 2 つのコホートに各 20 例ずつ組み入れることとした。各 20 人の患者コホートには、ベースラインで脾腫のある患者が約 8～10 人、ベースラインで輸血依存状態の患者が約 8～10 人含むよう割りつけする予定であった。例えば、真の奏功確率が 0.15 であった場合、10 人の患者を評価すると、80%の確率で少なくとも 1 つの奏功が得られる。

診断及び主要な組み入れ基準：

【対象】

CMML、MF、進行性症候性の SM、進行性症候性の原発性好酸球増多症（PED）（ステージ 1）
CMML、MF（ステージ 2）
CMML（ステージ 3A）

【選択基準】

＜全被験者の選択基準（ステージ 1、2、3A）＞

(1) 18 歳以上の患者
(2) 余命が 6 ヵ月を超える患者
(3) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）スコアが 0～2 の患者
(4) 臓器機能（心臓、腎臓、肝臓）が保持されている患者
- 治験薬投与開始前 28 日以内に実施された multigated acquisition scan（MUGA スキャン）又は心エコー検査における左室駆出率が施設正常下限値以上であり、12 誘導心電図において臨床的に重要な異常が認められない
- 血清クレアチニン≦1.5 mg/dL（又は≦114 μmol/L）
- 血清アルブミン≧3.2 g/dL（又は≧32 g/L）で 72 時間以内にアルブミンの投与がない
- ビリルビン≦1.5 mg/dL（又は≦26 μmol/L）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≦2.5×施設正常値上限（ULN）
- クレアチンホスホキナーゼ（CPK）≦2.5×ULN
- 好中球絶対数（ANC）≧0.5×10^9 /L

(5) 患者が妊娠可能な女性である場合、治験薬投与開始前 1 週間以内に実施した血清又は尿での妊娠検査が陰性である
(6) 治験薬投与開始から最終投与 1 週間後まで、適切な方法で避妊することに同意した患者
(7) 治験手続きや治療開始前に文書による同意が得られた患者
(8) 奏効の追跡調査を含む、治験実施計画書を遵守できる患者

＜CMML 患者の選択基準（ステージ 1 及び 2）＞

(1) 以下により CMML と診断された患者
- 感染症、自己免疫/結合組織疾患、その他の非腫瘍性疾患に起因せず末梢血単球増加（≧1×10^9 /L）
- フィラデルフィア染色体 t(9,22)陰性［細胞遺伝学的プロファイル（骨髄）又は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）又はポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による BCR-ABL1 融合遺伝子（血液又は骨髄）により評価］
- 好酸球増多の患者については以下に定義する PDGFR-α 又は PDGFR-β 遺伝子再構成を認めない：
  - 血液又は骨髄の評価において、逆転写（RT）-PCR 又は間期/中期 FISH による FIPL1-PDGFRA 融合遺伝子の欠失（すなわち FISH により CHIC2 欠失[4q12]）
  - 骨髄穿刺/生検の細胞遺伝学的解析における 5q33 転座の欠失（PDGFRB 再構成）
- 末梢血と骨髄の両方で芽球及び前単球が 20%未満
- 1 系統以上に骨髄異形成が認められる
（異形成がないか最小限である場合、上記 4 つの基準が満たされ、造血細胞に後天性、クローン性又は分子遺伝学的な異常が存在し、かつ/又は単球増多が 3 ヵ月以上持続しており他の非腫瘍性病因が排除されていれば、CMML の診断が適切である）

(2) WHO 分類 2016 年版により CMML-1（末梢血芽球 2-4%及び/又は骨髄芽球 5-9%）及び CMML-2（末梢血芽球 5-19%及び/又は骨髄芽球 10-19%及び/又はアウエル小体が認められる）と定義された患者［治療歴にかかわらず、低メチル化剤（HMA）及び治験薬は治験登録 14 日前に中止されている］
(3) 同種造血幹細胞移植（SCT）の候補ではない患者
(4) 治験登録の 14 日以上前に抗 CMML 療法を中止した患者

＜CMML 患者の選択基準（ステージ 3A）＞
(1) WHO 分類 2016 年版による CMML と診断された患者
・3 ヵ月以上持続する単球増多>1×10^9 /L（他の要因は除外）かつ白血球が 10%以上を占める
・慢性骨髄性白血病（CML）、本態性血小板血症（ET）、真性多血症（PV）、急性前骨髄球性白血病に該当せず既往もない
・好酸球増多の場合、PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 遺伝子の再構成、PCM1-JAK2 転座が認められない
・末梢血及び骨髄のいずれも芽球比率<20%
・1 系統以上の骨髄異形成を認める、又は、造血細胞において後天的なクローン性の細胞遺伝学的異常もしくは分子遺伝学的異常を有する
(2) WHO 分類 2016 年版による CMML-1 及び CMML-2 の患者
(3) HMA、ヒドロキシウレア（HU）又は強力化学療法に不応性/抵抗性/不耐容の患者
・HU に対する抵抗性/不耐容は以下のように定義される
o コントロール不良の骨髄増殖（HU 2 g/日以上を 3 ヵ月投与した後、血小板数>400×10^9 /L、白血球数>10×10^9 /L） 又は
o 臨床的に適切な用量での骨髄抑制 又は
o HU の投与量にかかわらず、皮膚粘膜症状、消化器症状、肺炎、発熱など許容できない HU 関連の非血液毒性が認められる
・HMA に対する抵抗性/不耐容は以下のように定義される
o アザシチジン又はデシタビン 4-6 サイクル後の疾患進行 又は
o 奏効後の再発 又は
o 処方量のアザシチジン又はデシタビンに対する不耐容
又は
・WHO 分類 2016 年版に基づく予後システムによる形態学的特徴並びに Group Français des Myélodysplasies (GFM)、Mayo Molecular Model (MMM)及び CMML-specific prognostic model (CPSS-Mol)の分子統合予後システムによる臨床的及び分子的特徴により高リスクに分類され、HMA の効果は期待できない患者
(4) 同種 SCT の候補ではない患者

＜MF 患者の選択基準（ステージ 1）＞
(1) 原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症後（pPV）MF 又は本態性血小板血症後（pET）MF のいずれかと診断された患者
(2) DIPSS-plus スコアが 2-3（中間-II リスク）又は 4 以上（高リスク）であり、以下のうち 2 つ以上を満たす患者
・65 歳を超える患者
・ヘモグロビン<10 g/dL
・白血球数>25×10^9 /L
・末梢血芽球≧1%
・以下のいずれかの症状を有する：6 ヵ月続く体重減少（>10%）、発熱（>37.5℃）、1 ヵ月を超えて続く寝汗（他の病因によらない）
・複雑核型又は+8、-7/7q-、i(17q)、inv(3)、-5/5q-、12p-、11q23 再構成を含む異常を有する
・血小板数<100×10^9 /L
・赤血球輸血依存［出血又は治療誘発性貧血がない場合、ヘモグロビン<8.5 g/dL とするための治験登録前 12 週間における 6 単位以上の濃厚赤血球輸血（輸血依存患者はヘモグロビン<10 g/dL であるため、スコアに 2 加算されることに注意）］
(3) ルキソリチニブ又は他の JAK 阻害薬により難治性、抵抗性又は治療後再発したと治験責任医師が判断した症候性 MF 患者、又は JAK 阻害薬による治療の候補とならない患者（血小板数が少ないなど）
(4) 治験登録の 14 日以上前に JAK 阻害薬（ルキソリチニブ等）又はインターフェロン、サリドマイド、レナリドミド、細胞毒性療法を含む治験による MF に対する治療を中止した患者
(5) 同種 SCT の候補ではない患者

＜MF 患者の選択基準（ステージ 2）＞
(1) IWG-MRT/ELN 2018 で推奨されているとおり、WHO 分類 2016 年版の診断基準を満たし、IPSS/ DIPSS/ DIPSS-plus スコアが中間-II 又は高リスクである患者。もしくは低リスク又は中間-I リスクであり以下のうち 1 つ以上を満たす患者。
・MF 関連貧血（ヘモグロビン<10 g/dL）
・触知可能な脾腫（>10 cm）

・白血球数>25×10^9 /L
・顕著な血小板増加症（血小板数>100×10^9 /L）
・過去 6 ヵ月間に 10%を超える体重減少又は発熱（>37.5℃）又は 6 週間を超えて続く寝汗

(2) IWG-MRT/ELN 2018 に基づき JAK 療法（JAK1/JAK2 又は JAK2）に抵抗性、難治性又は不耐容の MF 患者であり、MF に対する治療を治験登録の 4 週間以上前に中止している患者（ただし、HU は治験登録の 2 週間前まで可）
(3) 同種 SCT の候補ではない患者

＜進行性 SM 患者の選択基準（ステージ 1）＞
5.3.5.4-2 付録 16.1.1 protocol ver.6　5.6 項に示した。

＜進行性症候性の PED 患者の選択基準（ステージ 1）＞
5.3.5.4-2 付録 16.1.1 protocol ver.6　5.7 項に示した。

【除外基準】
＜全被験者の除外基準（ステージ 1、2、3A）＞
(1) 前治療の化学療法から、支持療法でコントロール不能の≧Grade 2 の臨床的に重大な毒性が持続している患者（ただし、脱毛、悪心、疲労は除く）
(2) 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
(3) 治験登録前 3 ヵ月以内に同種 SCT を実施した患者
(4) 治験登録前 14 日以内に他の治験薬を投与した患者
(5) 過去に NS-401 治療歴がある、又は本剤の成分に過敏症がある患者
(6) 治験薬の効果判定に影響を与える可能性のある活動性の悪性腫瘍及び/又はがんの既往歴を有する患者（選択基準で規定された骨髄増殖性疾患及び付随する骨髄性悪性腫瘍を除く）。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、疾患進行の所見がない非黒色腫皮膚がん、上皮内がん（表在性膀胱がんを含む）、子宮頸部上皮内がん及び限局性前立腺がん患者の登録は可能とする。
(7) 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 New York Heart Association（NYHA）分類クラス III 又は IV のうっ血性心不全、コントール不能な狭心症、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］
(8) コントロール不能で臨床的に重大な肺疾患（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
(9) 活動性の中枢神経系（CNS）白血病又はその疑いのある患者。CNS 白血病が疑われる場合、画像検査及び/又は脳脊髄液検査を実施し、CNS 白血病ではないことを確認する。
(10) 移植片対宿主病（GVHD）治療又は予防のために免疫抑制剤（選択基準で規定されたコルチコステロイド及びタクロリムスを除く）を投与している患者。GVHD 治療又は予防のために免疫抑制剤を投与している場合、少なくとも治験薬投与開始 14 日前までに免疫抑制剤の投与を中止し、Grade 2 以上の GVHD の所見がないことを確認する。
(11) コントロール不能な合併症を有する患者（コントロール不能な感染症、播種性血管内凝固症候群及び/又は治験実施計画書を遵守できない精神疾患を有する患者等）
(12) 妊娠又は授乳中の患者
(13) ヒト免疫不全ウイルス陽性の患者
(14) 活動性又は慢性の B 型肝炎又は C 型肝炎の患者
(15) 常時酸素吸入療法を必要とする患者
(16) 許容できない高い毒性リスクがあると治験責任医師が判断した病態にある患者

＜CMML 患者の除外基準（ステージ 1 及び 2）＞
(1) 20 mg/日を超えるコルチコステロイドの投与が必要、又はスクリーニング 28 日以内にステロイド療法を変更した患者

＜CMML 患者の除外基準（ステージ 3A）＞
(1) 20 mg/日を超えるコルチコステロイドの投与が 7 日を超えて必要、又はスクリーニング 28 日以内にステロイド療法を変更した患者
(2) WHO 分類 2016 年版により定義された白血病転化を認める患者
(3) AML M4（FAB 分類の骨髄単球性）の患者（疑われる場合は NPM1 遺伝子を評価して適格性を判定する必要がある）

＜MF 患者の除外基準（ステージ 1）＞
(1) 細胞遺伝学的プロファイル（骨髄）によりフィラデルフィア染色体陽性 t(9,22)、もしくは FISH 又は PCR（末梢血又は骨髄）により BCR-ABL1 融合癌遺伝子を有すると評価された患者
(2) 10 mg/日を超えるプレドニゾン（又は同等量）のコルチコステロイド療法が必要な患者
(3) 継続的な HU 療法を必要とする患者（高増殖性疾患の管理のための HU は、治験依頼者とメディカルモニターの承認があれば可）
(4) 治験登録前 28 日以内に脾臓へ放射線照射を受けた患者。
(5) MF の白血病転化の既往がある患者。

＜MF 患者の除外基準（ステージ 2）＞
(1) 血小板数が$<20\times10^9$/L で出血（直近の出血歴も含む）、又は後天性フォンヴィレブランド病の既往がある患者
(2) WHO 分類 2016 年版により定義された MF の白血病転化を認める患者（末梢血又は骨髄芽球 >20%）
(3) 治験登録前 28 日以内に脾臓へ放射線照射を受けた患者。

＜進行性症候性の PED 患者の除外基準（ステージ 1）＞
5.3.5.4-2 付録 16.1.1 protocol ver.6　5.7 項に示した。

治験薬：
1 バイアル中に NS-401 を 1 mg 含有する注射用凍結溶液製剤

用法・用量：
NS-401 を下記の用量で各サイクルの最初の 3 日間（毒性により必要な場合は 10 日目まで延長可）に 15 分かけて静脈内投与した。1-4 サイクル目は 21 日間（特定の有害事象及び/又はその他の理由がある場合は 28 日間へ延長可）を、5 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとした。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。
各用量コホートの全被験者が最初のサイクルを完了後、次の用量コホートの投与を開始した。同一被験者での用量漸増は行わなかった。

＜ステージ 1＞
3+3 デザイン*に従い NS-401 7、9、12 μg/kg/日を用量漸増
（16、20、25 μg/kg/日は計画されていたが投与されず）
＜ステージ 2、3A＞
ステージ 1 で決定した MTD 又は MTeD（MTD は認められず、MTeD12 μg/kg/日）

*被験者 3 例に NS-401 を規定した用量で投与し、1 サイクル完了後に 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。
**DLT はステージ 1 の最初のサイクル中に以下が発現した場合とした。
・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、発熱又は悪心・嘔吐、下痢）が治験薬最終投与 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（経管栄養、中心静脈栄養又は入院を必須とする場合は除く）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
用量変更・中止・中断については、5.3.5.4-2 付録 16.1.1 protocol ver.9　8.2.3 項に示した。

治療期間：
全奏効［完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）］を達成していなくても、治療により病勢がコントロールされている（臨床的に重大な PD 又は許容できない毒性がない）と治験責任医師が判断した被験者は、最大 7 サイクルまで NS-401 の投与が可能であった。7 サイクル終了時に奏効（又は病勢コントロール）が確認された被験者は治療継続有無の選択が可能であった。7 サイクルを超えた投与に関しては、メディカルモニターと相談が必要であり、被験者ごとの追加治療によるリスク/ベネフィットにより決定した。

前治療及び併用療法：
前治療
NS-401 投与 60 分前（±15 分）に以下の薬剤を投与した。
・アセトアミノフェン 650 mg 経口投与（又は同等量のパラセタモール）
・ジフェンヒドラミン 50 mg 静脈内投与（又は同等量の他の H_1 受容体拮抗剤）
・メチルプレドニゾロン 50 mg 静脈内投与（又は同等量の他のコルチコステロイド）
・ファモチジン 20 mg 静脈内投与（又は同等量の他の H_2 受容体拮抗剤）

併用推奨薬
施設のガイドライン/慣行に従い、以下の予防的投与を推奨した。
・抗菌薬（シプロフロキサシン、レボフロキサシン又は同等の他の抗生物質）
・抗真菌薬（フルコナゾール、ボリコナゾール又は同等の他の抗真菌薬）
・抗ウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビル又は同等の他の抗ウイルス薬）

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の併用を可能とした。
治療中断時又は治療直後の血清アルブミンが 3.0 g/dL 未満の場合はアルブミン 25 g を連日静脈内投与することを推奨した。
コルチコステロイドの投与は可能であったが、併用禁止薬・併用禁止療法の規定に従うこととした。
顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）は発熱性好中球減少症の治療にのみ許可された。発熱性好中球減少症発現後、奏効しており、継続的な治験治療が良好なリスク・ベネフィットプロファイルと関係していると治験責任医師が判断した場合はメディカルモニターと相談の上 G-CSF の予防的投与が考慮されることがあった。

併用禁止薬・併用禁止療法
NS-401 の投与中止前は、以下の抗がん剤/抗骨髄増殖剤の投与を禁止した：JAK 阻害剤（ルキソリチニブなど）、インターフェロン、サリドマイド、レナリドミド、細胞障害性抗癌剤（2-クロロデオキシアデノシン及び他のプリン類似体を含む）、HMA（アザシチジン、デシタビンなど）、チロシンキナーゼ阻害剤（イマチニブなどの BCR-ABL キナーゼ阻害剤を含む）、HU 又は治験中の抗がん剤。ダナゾール又はアナグレリド等の疾患修飾薬又は細胞減少薬の追加投与は禁止した。
赤血球又は血小板刺激成長因子の投与は禁止した。HU は、サイクル 1 を除き治験参加中は禁止されており、サイクル 2 以降はメディカルモニターの承認を得た上で、HU による短期間の治療が認められた。
20 mg/日超のプレドニゾン（又は同等の薬剤）での 7 日を超えるコルチコステロイド療法は認められないが、感染症やその他のストレス環境下での一時的なコルチコステロイドの増量は認められた。

評価項目：
(1) 安全性
DLT、有害事象、重篤な有害事象、身体検査、バイタルサイン、臨床検査、心電図、有害事象による治験中止理由
(2) 有効性
1)主要評価項目
奏効率（CR+ PR）（責任医師による評価）
2)副次評価項目
奏効持続期間、脾臓容積の変化、腫瘍症状スコア、輸血（赤血球）、PFS、OS
奏効の判定基準については、5.3.5.4-2 付録 16.1.1 protocol ver.9　18.1 項に示した。
(3) 免疫原性

統計手法：
(1) 解析対象集団
mITT 集団：適格性基準に適合し、NS-401 を 1 回以上投与され有効性の評価可能な（初回投与後の有効性評価がある、又は死亡又は PD により中止された）被験者
Per-Protocol（PP）集団：治験実施計画書の主要な基準を順守し NS-401 を 1 サイクル以上投与された mITT 被験者（又は治療に関連する安全性の所見により治療が遅れたか治療を早期に中止した被験者）

安全性解析対象集団：NS-401 を 1 回以上投与された被験者
免疫原性解析対象集団：NS-401 を 1 回以上投与され免疫原性が欠測していない検体が 1 回以上採取された被験者
(2) 安全性
NS-401 の最終投与から 30 日後までに発現した有害事象を MedDRA version 19.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。有害事象は NCI の CTCAE Version 4.03 以上の Grade 別、因果関係別に要約し、DLT、Grade 3-4 の有害事象、重篤な有害事象、用量変更又は中止に至った有害事象を要約した。臨床検査値は NCI の CTCAE Version 4.03 以上に従って分類し、臨床検査値異常の発現率は記述統計量を用いて要約した。バイタルサイン、身体検査結果及び心電図についても記述統計量を用いて要約した。
(3) 有効性
有効性評価には、全奏効、CR、各疾患に対する奏効基準、奏効持続期間、PFS 及び OS が含まれる。有効性の結果は疾患別に定義されたサブグループ別に提示した。ステージ 2 のデータは、奏効率の推定値を得るために記述統計学的手法を用いて解析した。

2.7.6.4.2 被験者の内訳

投与された 82 例は、進行性症候性の SM 患者が 1 例、MF 患者が 39 例及び CMML 患者が 42 例であり、全ての被験者が投与及び治験を中止した。

MF 及び CMML の解析対象例数及び被験者の内訳を表 2.7.6.4.2-1 及び表 2.7.6.4.2-2 に示す。MF 患者では、投与された 39 例のうち 2 例には 7 μg/kg/日、1 例には 9 μg/kg/日、36 例には 12 μg/kg/日が投与され、全例を安全性解析対象集団、32 例を mITT 集団とした。中止後に SCT を実施した被験者は 1 例であった。CMML 患者では、投与された 42 例のうち 1 例には 7 μg/kg/日、2 例には 9 μg/kg/日、39 例には 12 μg/kg/日が投与され、全例を安全性解析対象集団、40 例を mITT 集団とした。中止後に SCT を実施した被験者は 6 例であった。

表 2.7.6.4.2-1 MF の解析対象例数及び被験者の内訳

	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36) n (%)	Total NS-401 (N=39) n (%)
スクリーニング				70
投与	2	1	36	39
mITT	2 (100.0)	0	30 (83.3)	32 (82.1)
PP	2 (100.0)	0	26 (72.2)	28 (71.8)
安全性解析対象集団	2 (100.0)	1 (100.0)	36 (100.0)	39 (100.0)
免疫原性解析対象集団	2 (100.0)	1 (100.0)	36 (100.0)	39 (100.0)
投与中止	2 (100.0)	1 (100.0)	36 (100.0)	39 (100.0)
投与中止理由				
有害事象	0	1 (100.0)	9 (25.0)	10 (25.6)
疾患の再発／進行	1 (50.0)	0	8 (22.2)	9 (23.1)
同意の撤回	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
医師の判断	1 (50.0)	0	5 (13.9)	6 (15.4)
死亡	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
その他	0	0	7 (19.4)	7 (17.9)
治験中止	2 (100.0)	1 (100.0)	36 (100.0)	39 (100.0)
治験中止理由				
同意の撤回	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
7サイクル以上治療完了	0	0	7 (19.4)	7 (17.9)
追跡不能	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
死亡	2 (100.0)	1 (100.0)	21 (58.3)	24 (61.5)
その他	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)

表 2.7.6.4.2-1 MF の解析対象例数及び被験者の内訳（続き）

	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36) n (%)	Total NS-401 (N=39) n (%)
中止後のSCT実施				
有	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
無	1 (50.0)	0	10 (27.8)	11 (28.2)
不明	1 (50.0)	1 (100.0)	25 (69.4)	27 (69.2)

［5.3.5.4-2 Table 7 を引用］

表 2.7.6.4.2-2 CMML の解析対象例数及び被験者の内訳

	NS-401 7 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=39) n (%)	Total NS-401 (N=42) n (%)
スクリーニング				74
投与	1	2	39	42
mITT	1 (100.0)	2 (100.0)	37 (94.9)	40 (95.2)
PP	1 (100.0)	2 (100.0)	34 (87.2)	37 (88.1)
安全性解析対象集団	1 (100.0)	2 (100.0)	39 (100.0)	42(100.0)
免疫原性解析対象集団	1 (100.0)	2 (100.0)	39 (100.0)	42(100.0)
投与中止	1 (100.0)	2 (100.0)	39 (100.0)	42(100.0)
投与中止理由				
有害事象	0	0	8 (20.5)	8 (19.0)
疾患の再発／進行	0	2 (100.0)	23 (59.0)	25 (59.5)
同意の撤回	1 (100.0)	0	3 (7.7)	4 (9.5)
医師の判断	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
その他	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
治験中止	1 (100.0)	2 (100.0)	39 (100.0)	42(100.0)
治験中止理由				
疾患の再発／進行	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
同意の撤回	1 (100.0)	0	4 (10.3)	5 (11.9)
7サイクル以上治療完了	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
医師の判断	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
治験依頼者による試験中止	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
追跡不能	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
死亡	0	2 (100.0)	26 (66.7)	28 (66.7)
中止後のSCT実施				
有	0	0	6 (15.4)	6 (14.3)
無	0	1 (50.0)	7 (17.9)	8 (19.0)
不明	1 (100.0)	1 (50.0)	26 (66.7)	28 (66.7)

［5.3.5.4-2 Table 8 を引用］

2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

MF 及び CMML の安全性解析対象集団における人口統計学的及びベースライン時の特性を表 2.7.6.4.3-1 に示す。

両疾患共に男性が多く（MF：53.8%、CMML：73.8%）、ほとんどの被験者が白人で、ECOG PS スコア 0 又は 1 であった。年齢の中央値は MF 70.0 歳及び CMML 69.5 歳であった。

表 2.7.6.4.3-1 人口統計学的及びベースライン時の特性－安全性解析対象集団－

	MF （N = 39）	CMML （N = 42）
性別n (%)		
男性	21 (53.8)	31 (73.8)
女性	18 (46.2)	11 (26.2)
人種 n (%)		
アジア人	5 (12.8)	5 (11.9)
アメリカ人	0	0
黒人	3 (7.7)	2 (4.8)
先住民	0	0
白人	28 (71.8)	33 (78.6)
その他	2 (5.1)	2 (4.8)
不明	1 (2.6)	0
民族 n (%)		
ヒスパニック	2 (5.1)	5 (11.9)
ヒスパニック以外	37 (94.9)	37 (88.1)
ECOG n (%)		
0	4 (10.3)	5 (11.9)
1	24 (61.5)	32 (76.2)
2	11 (28.2)	5 (11.9)
年齢（歳）		
N	39	42
平均値（標準偏差）	70.5 (7.96)	68.3 (9.55)
中央値	70.0	69.5
最小値、最大値	54, 87	42, 87
身長 (cm)		
N	39	41
平均値（標準偏差）	163.0 (29.06)	172.4 (9.41)
中央値	168.0	172.0
最小値、最大値	2, 188	156, 189
体重（kg）		
N	39	42
平均値（標準偏差）	72.7 (19.02)	79.1 (22.48)
中央値	68.3	74.6
最小値、最大値	43, 146	37, 134
診断からの期間（月）		
N	39	42
平均値（標準偏差）	62.8 (44.53)	23.7 (27.75)
中央値	46.1	12.4
最小値、最大値	0, 168	0, 105

［5.3.5.4-2 Table 10、Table 12、Table 13、Table 15 を改変］

2.7.6.4.4 有効性

2.7.6.4.4.1 主要評価項目：奏効率及び奏効持続期間

（1） MF

NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者の mITT 集団における奏効率及び奏効持続期間を表 2.7.6.4.4.1-1 に示す。7 μg/kg/日又は 9 μg/kg/日が投与された MF 患者では、PR 以上の最良総合効果が得られた被験者はいなかった。12 μg/kg/日が投与された MF 患者の奏効率は 3.3%（1/30 例）であり、再発/難治性の 1 例のみが PR に到達した。奏効持続期間及び PR 持続期間は推定不能であった。

表 2.7.6.4.4.1-1 NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者における奏効率及び奏効持続期間の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	未治療 (N = 5)	再発/難治性 (N = 25)	全体 (N = 30)
奏効（CR＋PR）率 n (%)	0	1 (4.0)	1 (3.3)
（95%信頼区間）[a]	(NE、NE)	(0.1, 20.4)	(0.1, 17.2)
最良総合効果 n (%)			
CR	0	0	0
PR	0	1 (4.0)	1 (3.3)
SD	5 (100.0)	18 (72.0)	23 (76.7)
PD	0	4 (16.0)	4 (13.3)
評価不能	0	2 (8.0)	2 (6.7)
奏効後にPD n (%)	0	0	0
打ち切り数 n (%) [b]	0	1 (4.0)	1 (3.3)
奏効持続期間（月）			
25th Percentile	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
中央値	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
75th Percentile	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
最小値，最大値	(NE、NE)	(0.03, 0.03)	(0.03, 0.03)
PR持続期間（月）			
25th Percentile	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
中央値	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
75th Percentile	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
最小値，最大値	(NE、NE)	(0.03, 0.03)	(0.03, 0.03)

NE：推定不能

a：Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間

b：追跡不能又はカットオフ時点で CR/PR 後に再発しなかった被験者は、最終投与日又は最終評価日のいずれか遅い時点で打ち切った。

［5.3.5.4-2 Table 16 を引用］

（2） CMML

NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者の mITT 集団におけるステージ別の奏効率及び奏効持続期間を表 2.7.6.4.4.1-2 に示す。ステージ 1、2 では、PR 以上の最良総合効果が得られた被験者はいなかった。ステージ 3A の奏効率は 8.3%（1/12 例）であり、未治療の 1 例のみが PR に到達した。奏効持続期間及び PR 持続期間は推定不能であった。なお、生データ解析では PR ではなく CCyR 及び MR であった。

NS-401 7 μg/kg/日又は 9 μg/kg/日が投与された CMML 患者のうち、ステージ 1 の再発/難治性 1 例（9 μg/kg/日）が CR に到達し、ステージ 1、2 での奏効率は 33.3%（1/3 例）であり、走行持続期間は 11.7 ヵ月であった（5.3.5.4-2 Table 18）。ステージ 3A で 7 μg/kg/日及び 9 μg/kg/日が投与された被験者はいなかった。

表 2.7.6.4.4.1-2 NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者における奏効率及び奏効持続期間の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	ステージ1、2			ステージ3A		
	未治療 (N = 8)	再発・難治性 (N = 17)	全体 (N = 25)	未治療 (N = 7)	再発・難治性 (N = 5)	全体 (N = 12)
奏効（CR＋PR）率n (%)	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
（95%信頼区間）[a]	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(0.4, 57.9)	(NE、NE)	(0.2, 38.5)
最良総合効果 n (%)						
CR	0	0	0	0	0	0
CCyR	NA	NA	NA	0	0	0
PR	0	0	0	1 (14.3)[c]	0	1 (8.3)[c]
MR	NA	NA	NA	0	2 (40.0)	2 (16.7)
SD	2 (25.0)	10 (58.8)	12 (48.0)	2 (28.6)	1 (20.0)	3 (25.0)
PD	6 (75.0)	6 (35.3)	12 (48.0)	3 (42.9)	0	3 (25.0)
評価不能	0	1 (5.9)	1 (4.0)	0	0	0
奏効後にPD n (%)	0	0	0	0	0	0
打ち切り数 n (%)[b]	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
奏効持続期間（月）						
25th Percentile	NE	NE	NE	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
中央値	NE	NE	NE	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
75th Percentile	NE	NE	NE	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
最小値，最大値	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(5.19,5.19)	(NE、NE)	(5.19,5.19)
PR持続期間（月）						
25th Percentile	NE	NE	NE	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
中央値	NE	NE	NE	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
75th Percentile	NE	NE	NE	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)
最小値，最大値	(NE、NE)	(NE、NE)	(NE、NE)	(5.19,5.19)	(NE、NE)	(5.19,5.19)

CCyR：細胞遺伝学的完全奏効、MR：骨髄寛解、NA：該当なし、NE：推定不能

a：Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間

b：追跡不能又はカットオフ時点で CR/PR 後に再発しなかった被験者は、最終投与日又は最終評価日のいずれか遅い時点で打ち切った。

c：生データ解析では PR ではなく CCyR 及び MR であった。

［5.3.5.4-2 Table 17 を引用］

2.7.6.4.4.2 副次評価項目：奏効までの期間

（1） MF

NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者の mITT 集団における奏効までの期間を表 2.7.6.4.4.2-1 に示す。奏効を達成した 1 例の奏効までの期間は 119 日であった。全体の最良総合効果までの期間中央値は 85 日であった。

表 2.7.6.4.4.2-1 NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者における奏効までの期間－mITT－

	未治療 (N = 5)	再発/難治性 (N = 25)	全体 (N = 30)
奏効達成	0	1 (4.0)	1 (3.3)
奏効までの期間（日）			
中央値	0	119	119
Q1，Q3	0	119, 119	119, 119
最小値，最大値	0	119, 119	119, 119
奏効までの期間（サイクル）			
中央値	0	5	5
Q1，Q3	0	5, 5	5, 5
最小値，最大値	0	5, 5	5, 5
最良総合効果までの期間（日）			
中央値	92.0	85.0	85.0
Q1，Q3	85, 107	31, 92	69, 93
最小値，最大値	85, 206	18, 190	18, 206
最良総合効果までの期間（サイクル）			
中央値	4	4	4
Q1，Q3	4, 4	1, 4	4, 4
最小値，最大値	4, 4	1, 7	1, 7
CRまでの期間（日）			
中央値	0	0	0
Q1，Q3	0	0	0
最小値，最大値	0	0	0
CRまでの期間（サイクル）			
中央値	0	0	0
Q1，Q3	0	0	0
最小値，最大値	0	0	0
PRまでの期間（日）			
中央値	0	119	119
Q1，Q3	0	119, 119	119, 119
最小値，最大値	0	119, 119	119, 119
PRまでの期間（サイクル）			
中央値	0	5	5
Q1，Q3	0	5, 5	5, 5
最小値，最大値	0	5, 5	5, 5

［5.3.5.4-2 Table 19 を引用］

（2） CMML

NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者の mITT 集団における奏効までの期間を表 2.7.6.4.4.2-2 に示す。奏効を達成した 1 例の奏効までの期間は 22 日であった。ステージ 1、2 で全体の最良総合効果までの期間中央値は 85 日、ステージ 3A で全体の最良総合効果までの期間中央値は 22.5 日であった。

表 2.7.6.4.4.2-2 NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者における奏効までの期間
－mITT－

	ステージ1、2			ステージ3A		
	未治療 (N = 8)	再発・難治性 (N = 17)	全体 (N = 25)	未治療 (N = 7)	再発・難治性 (N = 5)	全体 (N = 12)
奏効達成	0	0	0	1(14.3)	0	1(8.3)
奏効までの期間（日）						
中央値	0	0	0	22	0	22
Q1，Q3	0	0	0	22, 22	0	22, 22
最小値，最大値	0	0	0	22, 22	0	22, 22
奏効までの期間（サイクル）						
中央値	0	0	0	1	0	1
Q1，Q3	0	0	0	1, 1	0	1, 1
最小値，最大値	0	0	0	1, 1	0	1, 1
最良総合効果までの期間（日）						
中央値	86	81	85	22	23	22.5
Q1，Q3	86, 93	38, 96	43, 93	21, 23	21, 31	21, 27
最小値，最大値	22, 145	12, 167	12, 167	21, 87	20, 60	20, 87
最良総合効果までの期間（サイクル）						
中央値	4	4	4	1	1	1
Q1，Q3	4, 4	2, 4	2, 4	1, 1	1, 1	1, 1
最小値，最大値	1, 6	1, 7	1, 7	1, 4	1, 4	1, 4
CRまでの期間（日）						
中央値	0	0	0	0	0	0
Q1，Q3	0	0	0	0	0	0
最小値，最大値	0	0	0	0	0	0
CRまでの期間（サイクル）						
中央値	0	0	0	0	0	0
Q1，Q3	0	0	0	0	0	0
最小値，最大値	0	0	0	0	0	0
PRまでの期間（日）						
中央値	0	0	0	22	0	22
Q1，Q3	0	0	0	22, 22	0	22, 22
最小値，最大値	0	0	0	22, 22	0	22, 22
PRまでの期間（サイクル）						
中央値	0	0	0	1	0	1
Q1，Q3	0	0	0	1, 1	0	1, 1
最小値，最大値	0	0	0	1, 1	0	1, 1

［5.3.5.4-2 Table 20 を引用］

2.7.6.4.4.3 副次評価項目：脾臓容積の変化

（1） MF

NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者 30 例中 18 例にベースライン時に脾腫が認められ、そのうち評価可能であった 11 例の脾臓容積の最大減少を図 2.7.6.4.4.3-1 に示す。再発/難治性の 2 例（6.7%）の被験者で試験期間中に脾臓容積がベースラインから 35%以上減少した。脾臓容積のベースラインからの最大変化率の平均値（標準偏差）は-7.0（25.90）%であった（5.3.5.4-2 Table 14.2.3.1A）。

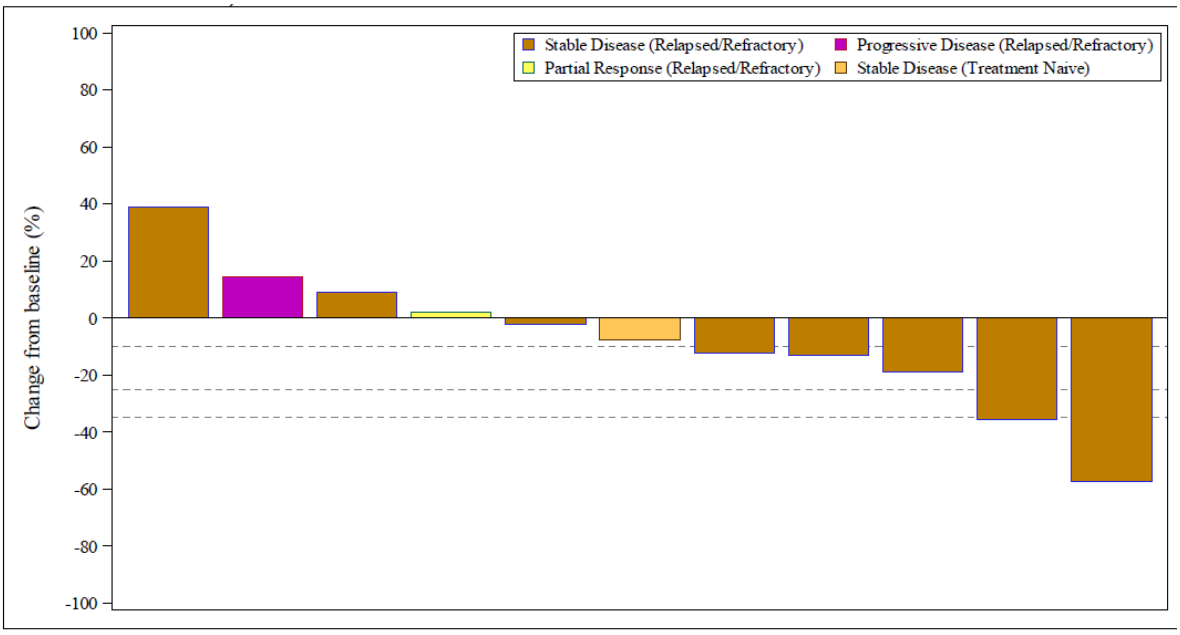


図 2.7.6.4.4.3-1 NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者（ベースライン時に脾腫あり）における脾臓容積の最大減少－mITT－

［5.3.5.4-2 Figure 3 を引用］

（2） CMML

NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者では脾臓容積の減少は認められなかった（5.3.5.4-2 Table 14.2.3.1B）。

2.7.6.4.4.4 副次評価項目：腫瘍症状スコア

（1） MF

NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者 30 例のうち評価可能であった 23 例の腫瘍症状スコアの最大減少を図 2.7.6.4.4.4-1 に示す。53.3%（16/30 例）（未治療 4 例、再発/難治性 12 例）の被験者で試験期間中に腫瘍症状スコアがベースラインから 25%以上、40.0%（12/30 例）（未治療 2 例、再発/難治性 10 例）の被験者で 50%以上減少した。腫瘍症状スコアのベースラインからの最大変化率の平均値（標準偏差）は-16.5%（107.3）であった（5.3.5.4-2 Table 14.2.3.2A）。

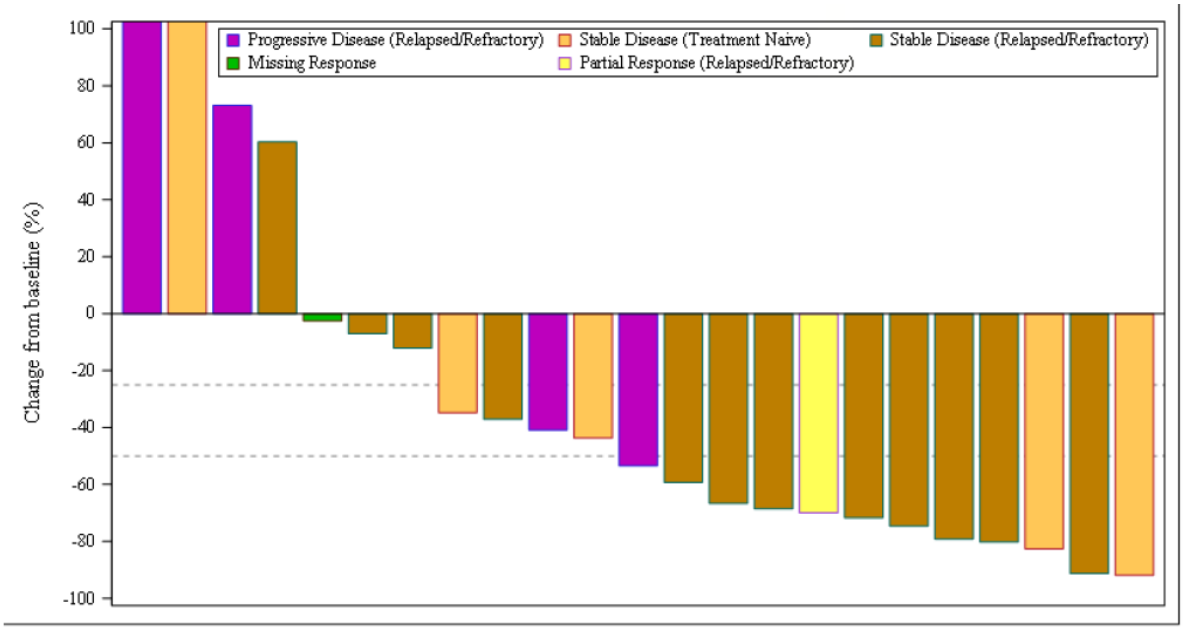


図 2.7.6.4.4.4-1 NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者における
腫瘍症状スコアの最大減少－mITT－

［5.3.5.4-2 Figure 4 を引用］

（2） CMML

NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者 37 例において、10.8%（4/37 例）（未治療 2 例、再発/難治性 2 例）の被験者で試験期間中に腫瘍症状スコアがベースラインから 25%以上、8.1%（3/37 例）（未治療 2 例、再発/難治性 1 例）の被験者で 50%以上減少した。腫瘍症状スコアのベースラインからの最大変化率の平均値（標準偏差）は-51.8%（43.44）であった（5.3.5.4-2 Table 14.2.3.2B）。

2.7.6.4.4.5 副次評価項目：輸血（赤血球）

（1） MF

NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者のうちベースライン時に輸血が必要であった 3 例の被験者は 12 週間を通して輸血が必要であった（5.3.5.4-2 Table 14.2.3.3A）。ベースライン時に輸血が不要であった被験者 27 例のうち、74.1%（20/27 例）は 12 週間のうちに 1 度は輸血が必要となった。

（2） CMML

NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者のうちベースライン時に輸血が必要であった被験者はいなかった（5.3.5.4-2 Table 14.2.3.3B）。ベースライン時に輸血が不要であったステージ 1、2 の被験者 25 例のうち、84.0%（21/25 例）は 8 週間のうちに 1 度は輸血が必要であった。ベースライン時に輸血が不要であったステージ 3A の被験者 12 例のうち、50.0%（6/12 例）は 8 週間のうちに 1 度は輸血が必要となった。

2.7.6.4.4.6 副次評価項目：PFS

（1） MF

NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者の mITT 集団における PFS の Kaplan-Meier 分析を表 2.7.6.4.4.6-1 及び図 2.7.6.4.4.6-1 に示す。12 μg/kg/日が投与された MF 患者のうち 63.3%（19/30 例）が疾患進行又は死亡となった。PFS の中央値（95%信頼区間）は 12.9 ヵ月（6.6～19.1）であった。

表 2.7.6.4.4.6-1 NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者における PFS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	未治療 (N = 5)	再発/難治性 (N = 25)	全体 (N = 30)
PFSイベントn (%)	3 (60.0)	16 (64.0)	19 (63.3)
疾患進行	1 (20.0)	10 (40.0)	11 (36.7)
死亡	2 (40.0)	6 (24.0)	8 (26.7)
打ち切り数 n (%)	2 (40.0)	9 (36.0)	11 (36.7)
PFS（月）			
25th Percentile	5.6	3.1	4.5
（95%信頼区間）	(4.5, NE)	(1.0, 11.4)	(2.1, 11.4)
中央値	9.8	15.1	12.9
（95%信頼区間）	(4.5, NE)	(3.1, 19.1)	(6.6, 19.1)
75th Percentile	12.9	24.0	19.1
（95%信頼区間）	(4.5, NE)	(15.1, NE)	(12.9, NE)
最小値，最大値	(3.9, 12.9)	(0.8, 42.9)	(0.8, 42.9)

NE：推定不能

［5.3.5.4-2 Table 21 を引用］

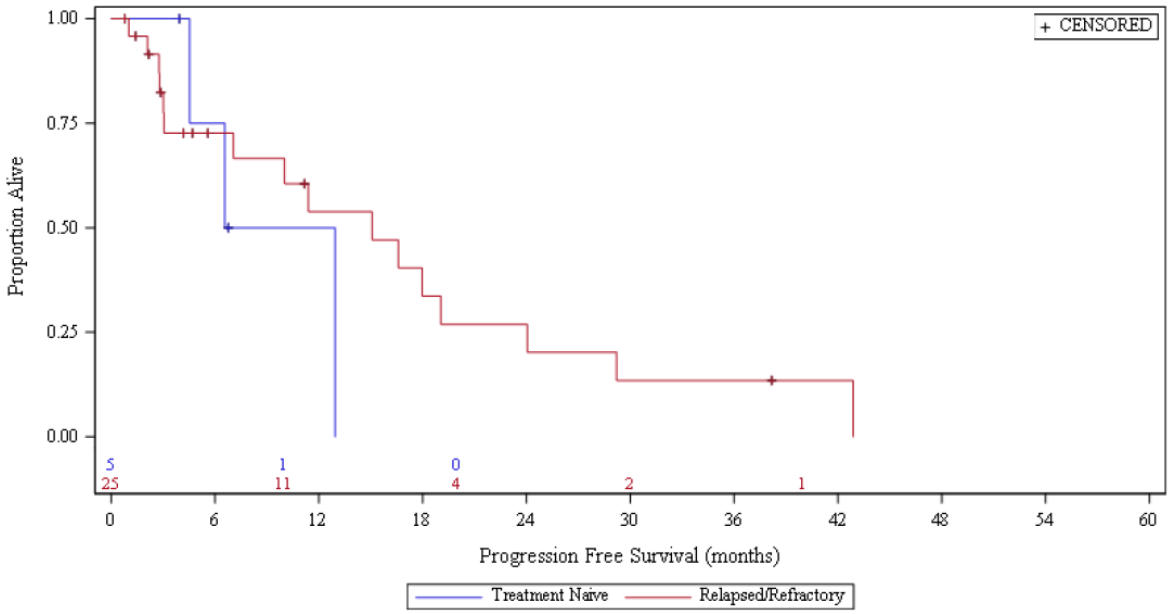


図 2.7.6.4.4.6-1 NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者における PFS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

［5.3.5.4-2 Figure 6 を引用］

（2） CMML

NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者の mITT 集団における PFS の Kaplan-Meier 分析を表 2.7.6.4.4.6-2、図 2.7.6.4.4.6-2（ステージ 1、2）及び図 2.7.6.4.4.6-3（ステージ 3A）に示す。12 μg/kg/日が投与されたステージ 1、2 の CMML 患者のうち 88.0%（22/25 例）が疾患進行又は死亡となった。ステージ 1、2 における PFS の中央値（95%信頼区間）は 3.0 ヵ月（2.8～5.8）であった。ステージ 3A の CMML 患者のうち 66.7%（8/12 例）が疾患進行又は死亡となった。ステージ 3A における PFS の中央値（95%信頼区間）は 5.6 ヵ月（0.8～推定不能）であった。

表 2.7.6.4.4.6-2 NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者における PFS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	ステージ1、2			ステージ3A		
	未治療 (N = 8)	再発・難治性 (N = 17)	全体 (N = 25)	未治療 (N = 7)	再発・難治性 (N = 5)	全体 (N = 12)
PFSイベントn (%)	8 (100.0)	14 (82.4)	22(88.0)	5 (71.4)	3 (60.0)	8 (66.7)
疾患進行	8 (100.0)	8 (47.1)	16(64.0)	4 (57.1)	3 (60.0)	7 (58.3)
死亡	0	6 (35.3)	6 (24.0)	1 (14.3)	0	1 (8.3)
打ち切り数 n (%)	0	3 (17.6)	3 (12.0)	2 (28.6)	2 (40.0)	4 (33.3)
PFS（月）						
25th Percentile	2.8	2.6	2.8	0.8	3.1	2.3
（95%信頼区間）	(0.7, 2.8)	(0.4, 3.0)	(0.4, 2.8)	(0.7, 5.6)	(1.8, 5.8)	(0.7, 5.6)
中央値	2.8	3.0	3.0	5.6	5.8	5.6
（95%信頼区間）	(0.7, 5.8)	(2.6, 8.0)	(2.8, 5.8)	(0.7, NE)	(1.8, NE)	(0.8, NE)
75th Percentile	5.3	8.0	5.8	8.8	NE	8.8
（95%信頼区間）	(2.8, NE)	(3.0, NE)	(3.0, 17.7)	(2.9, NE)	(1.8, NE)	(5.6, NE)
最小値，最大値	(0.7, 5.8)	(0.1, 23.2)	(0.1, 23.2)	(0.7, 8.8)	(1.8, 8.8)	(0.7, 8.8)

NE：推定不能

［5.3.5.4-2 Table 22 を引用］

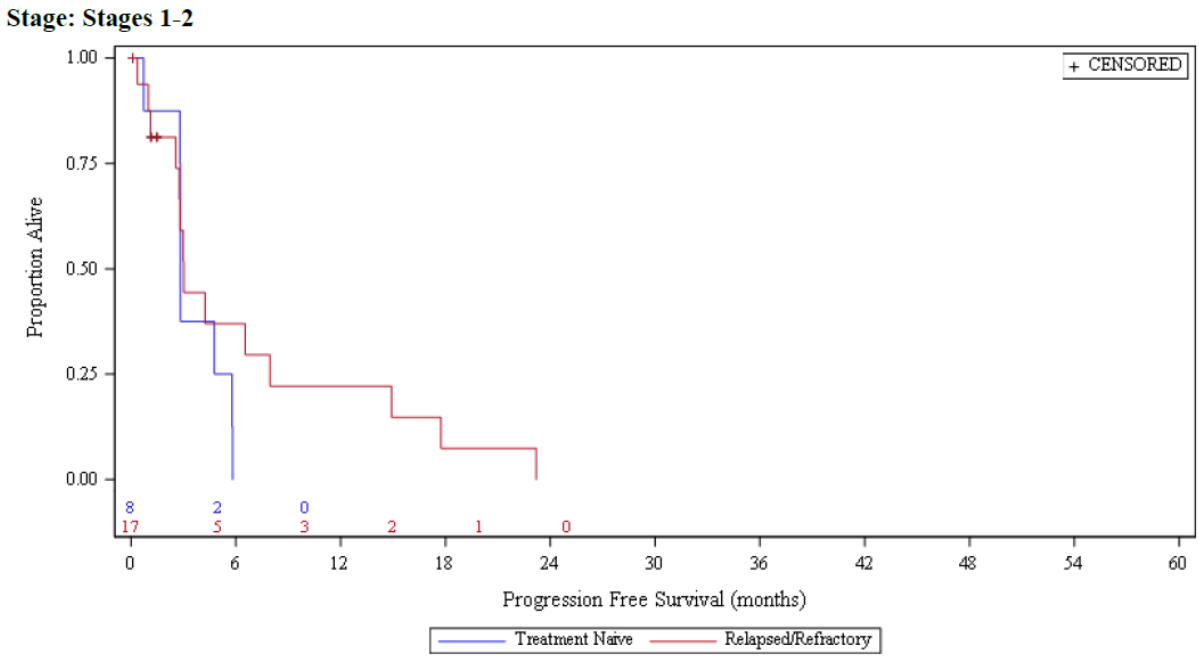


図 2.7.6.4.4.6-2 NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者（ステージ 1、2）における PFS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

［5.3.5.4-2 Figure 7 を引用］

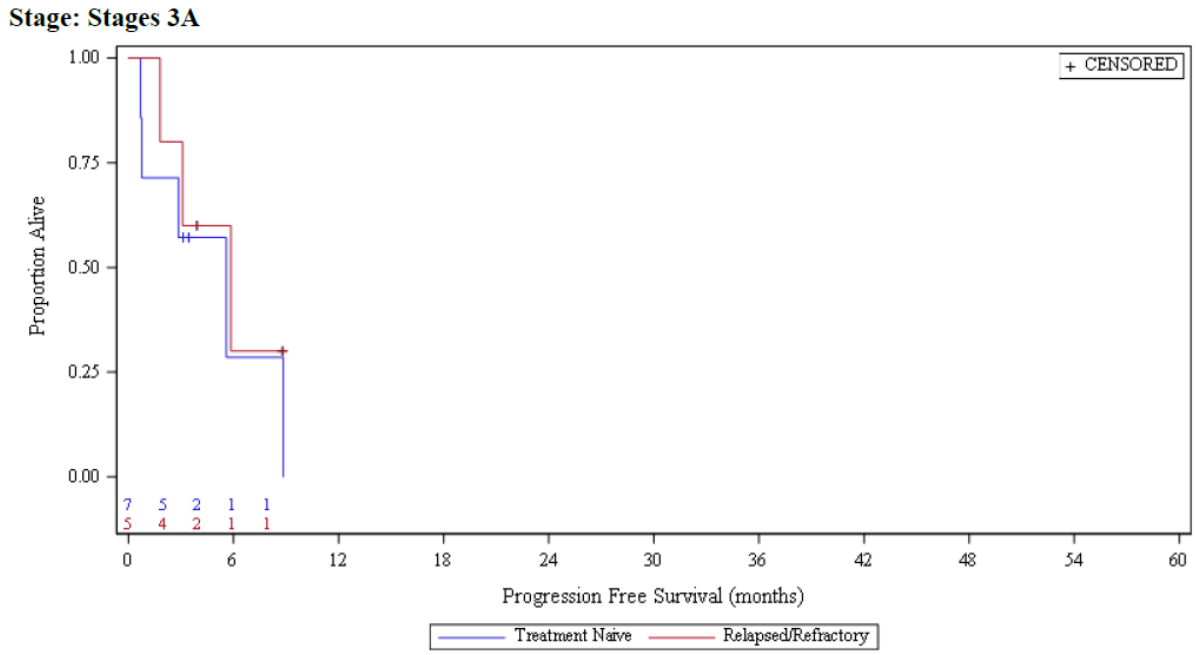


図 2.7.6.4.4.6-3 NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者（ステージ 3A）における PFS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

［5.3.5.4-2 Figure 8 を引用］

2.7.6.4.4.7 副次評価項目：OS

（1） MF

NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者の mITT 集団における OS の Kaplan-Meier 分析を表 2.7.6.4.4.7-1 及び図 2.7.6.4.4.7-1 に示す。12 μg/kg/日が投与された MF 患者のうち 60.0%（18/30 例）が死亡した。OS の中央値（95%信頼区間）は 26.6 ヵ月（12.9～51.1）であった。

表 2.7.6.4.4.7-1 NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者における OS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	未治療 (N = 5)	再発/難治性 (N = 25)	全体 (N = 30)
死亡 n (%)	3 (60.0)	15 (60.0)	18(60.0)
打ち切り数 n (%)	2 (40.0)	10 (40.0)	12(40.0)
OS持続期間（月）			
25th Percentile	12.9	12	12
（95%信頼区間）	(4.5, 26.6)	(3.8, 19.1)	(7.1, 19.1)
中央値	26.6	19.3	26.6
（95%信頼区間）	(4.5, NE)	(12.0, 51.1)	(12.9, 51.1)
75th Percentile	NE	51.1	51.1
（95%信頼区間）	(4.5, NE)	(29.2, NE)	(29.2, NE)
最小値，最大値	(4.53, 47.93)	(1.97, 57.59)	(1.97, 57.59)

NE：推定不能

［5.3.5.4-2 Table 23 を引用］

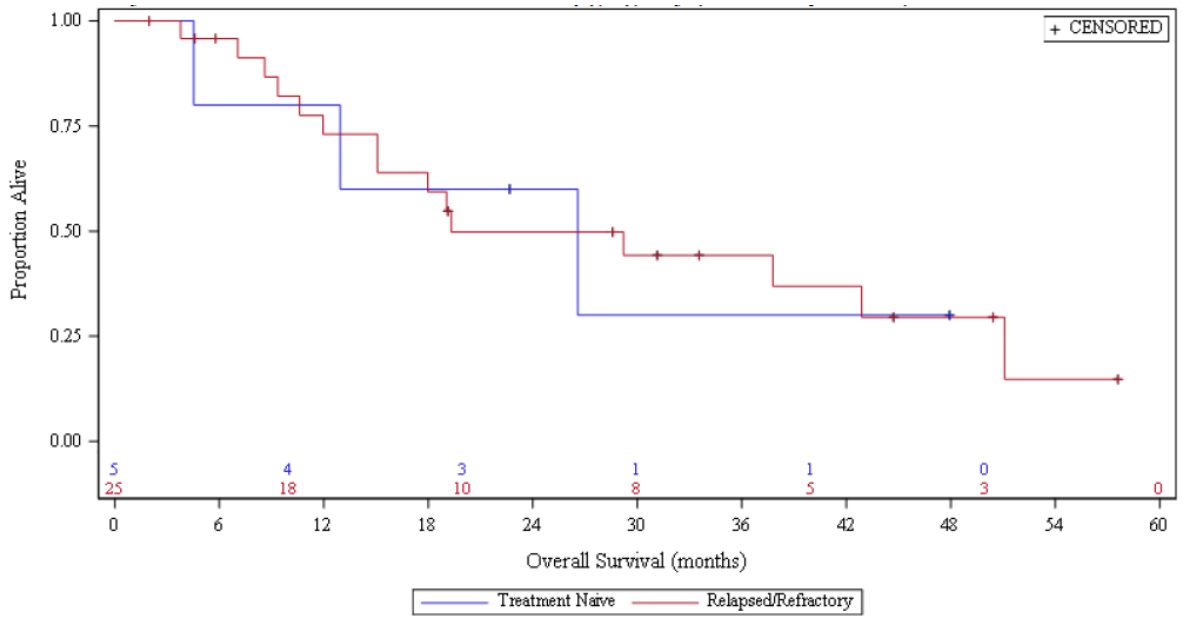


図 2.7.6.4.4.7-1 NS-401 12 μg/kg/日が投与された MF 患者における OS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

［5.3.5.4-2 Figure 9 を引用］

（2） CMML

NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者の mITT 集団における OS の Kaplan-Meier 分析を表 2.7.6.4.4.7-2 及び図 2.7.6.4.4.7-2 に示す。12 μg/kg/日が投与された CMML 患者のうち 70.3%（26/37 例）が死亡した。OS の中央値（95%信頼区間）は 15.3 ヵ月（8.0～17.5）であった。

表 2.7.6.4.4.7-2 NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者における OS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

	未治療 (N = 15)	再発/難治性 (N = 22)	全体 (N = 37)
死亡 n (%)	12 (80.0)	14 (63.6)	26 (70.3)
打ち切り数 n (%)	3 (20.0)	8 (36.4)	11 (29.7)
OS持続期間（月）			
25th Percentile	4.8	3.1	4
（95%信頼区間）	(1.0, 11.2)	(0.4, 8.1)	(2.9, 8.1)
中央値	11.2	15.6	15.3
（95%信頼区間）	(4.0, 16.7)	(3.1, 23.2)	(8.0, 17.5)
75th Percentile	16.7	23.2	18.9
（95%信頼区間）	(11.2, NE)	(15.6, NE)	(15.9, NE)
最小値，最大値	(0.99, 47.18)	(0.36, 45.01)	(0.36, 47.18)

NE：推定不能

［5.3.5.4-2 Table 24 を引用］

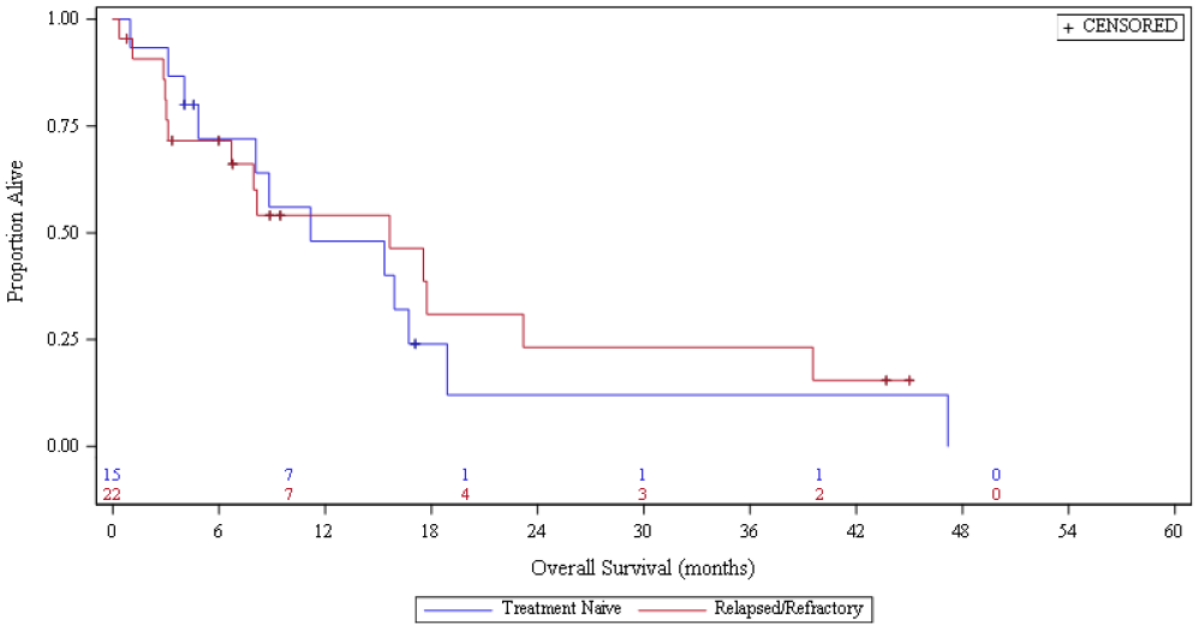


図 2.7.6.4.4.7-2 NS-401 12 μg/kg/日が投与された CMML 患者における OS の Kaplan-Meier 分析－mITT－

［5.3.5.4-2 Figure 10 を引用］

2.7.6.4.5 安全性

用量漸増期（ステージ 1）においていずれの用量においても DLT は認められず、NS-401 の MTeD は 12 μg/kg/day であった。

2.7.6.4.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

MF 患者及び CMML 患者における曝露状況を表 2.7.6.4.5.1-1 及び表 2.7.6.4.5.1-2 に示す。

MF 患者において、全体の曝露期間の中央値は 94 日（範囲：1～1115 日）、サイクル数の中央値は 5 サイクル、相対用量強度の中央値は 100.0%、総投与量の平均値は 20186.0 μg であった。

CMML 患者において、全体の曝露期間の中央値は 74 日（範囲：2～464 日）、サイクル数の中央値は 4 サイクル、相対用量強度の中央値は 100.0%、総投与量の平均値は 12994.8 μg であった。

表 2.7.6.4.5.1-1 MF における被験薬の曝露状況－安全性解析対象集団－

	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36)	Total NS-401 (N=39)
曝露期間（日）[a]				
平均値（標準偏差）	24.5 (0.71)	24.0 (NA)	198.9 (242.10)	185.5 (237.08)
中央値	24.5	24.0	96.5	94.0
最小値、最大値	24, 25	24, 24	1, 1115	1, 1115
サイクル数				
平均値（標準偏差）	2.0 (0.00)	2.0 (NA)	7.8 (7.05)	7.4 (6.94)
中央値	2.0	2.0	5.0	5.0
最小値、最大値	2, 2	2, 2	1, 30	1, 30
相対用量強度（%）[b]				
平均値（標準偏差）	100.0 (0.00)	100.0 (NA)	94.8 (15.65)	95.2 (15.09)
中央値	100.0	100.0	100.0	100.0
最小値、最大値	100, 100	100, 100	33, 100	33, 100

表 2.7.6.4.5.1-1 MF における被験薬の曝露状況－安全性解析対象集団－（続き）

	NS-401 7 μg/kg/日 （N=2）	NS-401 9 μg/kg/日 （N=1）	NS-401 12 μg/kg/日 （N=36）	Total NS-401 （N=39）
総投与量（μg）				
平均値（標準偏差）	2702.7 (1048.36)	4590.0 (NA)	21590.5 (21096.36)	20186.0 (20840.03)
中央値	2702.7	4590.0	12799.8	11575.2
最小値、最大値	1961, 3444	4590, 4590	575, 87588	575, 87588
サイクル1の投与回数				
平均値（標準偏差）	3.0 (0.00)	3.0 (NA)	2.7 (0.71)	2.7 (0.69)
中央値	3.0	3.0	3.0	3.0
最小値、最大値	3, 3	3, 3	1, 3	1, 3

NA：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

［5.3.5.4-2 Table 25 を引用］

表 2.7.6.4.5.1-2 CMML における被験薬の曝露状況－安全性解析対象集団－

	NS-401 7 μg/kg/日 （N=1）	NS-401 9 μg/kg/日 （N=2）	NS-401 12 μg/kg/日 （N=39）	Total NS-401 （N=42）
曝露期間（日）[a]				
平均値（標準偏差）	25.0 (NA)	218.5 (265.17)	104.6 (101.50)	108.1(109.72)
中央値	25.0	218.5	75.0	74.0
最小値、最大値	25, 25	31, 406	2, 464	2, 464
サイクル数				
平均値（標準偏差）	2.0 (NA)	7.5 (7.78)	4.8 (3.22)	4.9 (3.41)
中央値	2.0	7.5	4.0	4.0
最小値、最大値	2, 2	2, 13	1, 15	1, 15
相対用量強度（%）[b]				
平均値（標準偏差）	100.0 (NA)	100.0 (0.00)	96.7 (9.15)	96.9 (8.85)
中央値	100.0	100.0	100.0	100.0
最小値、最大値	100, 100	100, 100	67, 100	67, 100
総投与量（μg）				
平均値（標準偏差）	3826.2 (NA)	14875.7 (14851.58)	13133.4 (9347.75)	12994.8 (9413.17)
中央値	3826.2	14875.7	10332.0	10269.0
最小値、最大値	3826, 3826	4374, 25377	1615, 39096	1615, 39096
サイクル1の投与回数				
平均値（標準偏差）	3.0 (NA)	3.0 (0.00)	2.9 (0.41)	2.9 (0.40)
中央値	3.0	3.0	3.0	3.0
最小値、最大値	3, 3	3, 3	1, 3	1, 3

NA：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

［5.3.5.4-2 Table 26 を引用］

2.7.6.4.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、MF 患者及び CMML 患者の有害事象の要約を表 2.7.6.4.5.2-1 及び表 2.7.6.4.5.2-2 に示す。

MF 患者では、97.4%（38/39 例）の被験者で 1 件以上の有害事象が認められ、副作用発現率は 82.1%（32/39 例）であった。Grade 3 以上の有害事象発現率は 71.8%（28/39 例）、重篤な有害事

象発現率は 56.4%（22/39 例）、死亡に至った有害事象発現率は 17.9%（7/39 例）であった。

CMML 患者では、全ての被験者で 1 件以上の有害事象が認められ、副作用発現率は 90.5%（38/42 例）であった。Grade 3 以上の有害事象発現率は 85.7%（36/42 例）、重篤な有害事象発現率は 57.1%（24/42 例）、死亡に至った有害事象発現率は 11.9%（5/42 例）であった。

表 2.7.6.4.5.2-1 MF における有害事象の要約－安全性解析対象集団－

	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36) n (%)	Total NS-401 (N=39) n (%)
有害事象	2 (100.0)	1 (100.0)	35 (97.2)	38 (97.4)
副作用	2 (100.0)	1 (100.0)	29 (80.6)	32 (82.1)
Grade 3以上の有害事象	2 (100.0)	1 (100.0)	25 (69.4)	28 (71.8)
Grade 3以上の副作用	2 (100.0)	1 (100.0)	12 (33.3)	15 (38.5)
重篤な有害事象	1 (50.0)	1 (100.0)	20 (55.6)	22 (56.4)
重篤な副作用	0	0	6 (16.7)	6 (15.4)
死亡に至った有害事象	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (13.9)	7 (17.9)
死亡に至った副作用	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	1 (100.0)	8 (22.2)	9 (23.1)
中止に至った副作用	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
投与後24時間以内に発現した有害事象	0	0	8 (22.2)	8 (20.5)
減量に至った有害事象	0	0	0	0
減量に至った副作用	0	0	0	0
中断に至った有害事象	0	0	16 (44.4)	16 (41.0)
中断に至った副作用	0	0	14 (38.9)	14 (35.9)

［5.3.5.4-2 Table 27 を引用］

表 2.7.6.4.5.2-2 CMML における有害事象の要約－安全性解析対象集団－

	NS-401 7 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=39) n (%)	Total NS-401 (N=42) n (%)
有害事象	1 (100.0)	2 (100.0)	39 (100.0)	42 (100.0)
副作用	0	2 (100.0)	36 (92.3)	38 (90.5)
Grade 3以上の有害事象	1 (100.0)	1 (50.0)	34 (87.2)	36 (85.7)
Grade 3以上の副作用	0	1 (50.0)	24 (61.5)	25 (59.5)
重篤な有害事象	1 (100.0)	0	23 (59.0)	24 (57.1)
重篤な副作用	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)
死亡に至った有害事象	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
死亡に至った副作用	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)
中止に至った副作用	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
投与後24時間以内に発現した有害事象	0	0	11 (28.2)	11 (26.2)
減量に至った有害事象	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
減量に至った副作用	0	0	0	0
中断に至った有害事象	0	1 (50.0)	16 (41.0)	17 (40.5)
中断に至った副作用	0	1 (50.0)	13 (33.3)	14 (33.3)

［5.3.5.4-2 Table 28 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

安全性解析対象集団における、MF 患者及び CMML 患者の有害事象発現率（全体で 10%以上）を表 2.7.6.4.5.2-3 及び表 2.7.6.4.5.2-4 に示す。

MF 患者では、97.4%（38/39 例）の被験者で 1 件以上の有害事象が認められ、全体で 30%以上に認められた有害事象は、低アルブミン血症 43.6%（17/39 例）、悪心及び呼吸困難 41.0%（16/39 例）、末梢性浮腫 35.9%（14/39 例）及び発熱 33.3%（13/39 例）であった。

CMML 患者では、全ての被験者で 1 件以上の有害事象が認められ、全体で 30%以上に認められた有害事象は、疲労 45.2%（19/42 例）、低アルブミン血症及び低カリウム血症 42.9%（18/42 例）、貧血及び悪心 40.5%（17/42 例）、背部痛及び咳嗽 38.1%（16/42 例）、便秘、下痢及び食欲減退 35.7%（15/42 例）、末梢性浮腫及び呼吸困難 33.3%（14/42 例）及び頭痛 31.0%（13/42 例）であった。

表 2.7.6.4.5.2-3 MF における有害事象発現率（全体で 10%以上）－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 （N=2） n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 （N=1） n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 （N=36） n (%)	Total NS-401 （N=39） n (%)
有害事象	2 (100.0)	1 (100.0)	35 (97.2)	38 (97.4)
血液およびリンパ系障害	2 (100.0)	1 (100.0)	18 (50.0)	21 (53.8)
貧血	2 (100.0)	1 (100.0)	8 (22.2)	11 (28.2)
血小板減少症	1 (50.0)	0	9 (25.0)	10 (25.6)
胃腸障害	2 (100.0)	1 (100.0)	28 (77.8)	31 (79.5)
腹痛	0	0	10 (27.8)	10 (25.6)
便秘	0	0	10 (27.8)	10 (25.6)
下痢	1 (50.0)	0	9 (25.0)	10 (25.6)
悪心	1 (50.0)	0	15 (41.7)	16 (41.0)
嘔吐	1 (50.0)	0	10 (27.8)	11 (28.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (100.0)	1 (100.0)	27 (75.0)	30 (76.9)
無力症	0	0	6 (16.7)	6 (15.4)
胸痛	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
悪寒	0	0	10 (27.8)	10 (25.6)
早期満腹	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
疲労	1 (50.0)	0	9 (25.0)	10 (25.6)
末梢性浮腫	1 (50.0)	1 (100.0)	12 (33.3)	14 (35.9)
発熱	1 (50.0)	0	12 (33.3)	13 (33.3)
免疫系障害	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
サイトカイン放出症候群	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
感染症および寄生虫症	0	0	19 (52.8)	19 (48.7)
肺炎	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
上気道感染	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
尿路感染	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	13 (36.1)	13 (33.3)
挫傷	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
転倒	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
臨床検査	0	0	20 (55.6)	20 (51.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	8 (22.2)	8 (20.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (16.7)	6 (15.4)
血中クレアチニン増加	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
体重減少	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
体重増加	0	0	8 (22.2)	8 (20.5)
代謝および栄養障害	0	1 (100.0)	29 (80.6)	30 (76.9)

表 2.7.6.4.5.2-3 MF における有害事象発現率（全体で 10%以上）－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36) n (%)	Total NS-401 (N=39) n (%)
食欲減退	0	0	11 (30.6)	11 (28.2)
高血糖	0	0	6 (16.7)	6 (15.4)
高リン酸塩血症	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
高尿酸血症	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
低アルブミン血症	0	0	17 (47.2)	17 (43.6)
低カリウム血症	0	0	8 (22.2)	8 (20.5)
低マグネシウム血症	0	0	6 (16.7)	6 (15.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (50.0)	0	17 (47.2)	18 (46.2)
関節痛	1 (50.0)	0	7 (19.4)	8 (20.5)
背部痛	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
頚部痛	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
四肢痛	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
神経系障害	0	1 (100.0)	21 (58.3)	22 (56.4)
浮動性めまい	0	0	11 (30.6)	11 (28.2)
頭痛	0	0	10 (27.8)	10 (25.6)
精神疾患	1 (50.0)	0	13 (36.1)	14 (35.9)
不安	1 (50.0)	0	4 (11.1)	5 (12.8)
錯乱状態	0	0	7 (19.4)	7 (17.9)
不眠症	1 (50.0)	0	6 (16.7)	7 (17.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (100.0)	1 (100.0)	23 (63.9)	26 (66.7)
咳嗽	1 (50.0)	0	6 (16.7)	7 (17.9)
呼吸困難	1 (50.0)	1 (100.0)	14 (38.9)	16 (41.0)
鼻出血	0	0	6 (16.7)	6 (15.4)
低酸素症	0	0	6 (16.7)	6 (15.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (100.0)	0	18 (50.0)	20 (51.3)
多汗症	2 (100.0)	0	2 (5.6)	4 (10.3)
寝汗	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
そう痒症	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)
発疹	1 (50.0)	0	3 (8.3)	4 (10.3)
血管障害	1 (50.0)	1 (100.0)	20 (55.6)	22 (56.4)
毛細血管漏出症候群	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
潮紅	1 (50.0)	0	4 (11.1)	5 (12.8)
低血圧	0	1 (100.0)	10 (27.8)	11 (28.2)

［5.3.5.4-2 Table 14.3.1.2A.1 を改変］

表 2.7.6.4.5.2-4 CMML における有害事象発現率（全体で 10%以上）－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=39) n (%)	Total NS-401 (N=42) n (%)
有害事象	1 (100.0)	2 (100.0)	39 (100.0)	42 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (50.0)	29 (74.4)	30 (71.4)
貧血	0	0	17 (43.6)	17 (40.5)
白血球増加症	0	0	12 (30.8)	12 (28.6)
血小板減少症	0	1 (50.0)	9 (23.1)	10 (23.8)
心臓障害	1 (100.0)	1 (50.0)	14 (35.9)	16 (38.1)
洞性頻脈	1 (100.0)	1 (50.0)	6 (15.4)	8 (19.0)
頻脈	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
胃腸障害	0	2 (100.0)	32 (82.1)	34 (81.0)
腹部膨満	0	1 (50.0)	5 (12.8)	6 (14.3)
腹痛	0	1 (50.0)	5 (12.8)	6 (14.3)

表 2.7.6.4.5.2-4 CMML における有害事象発現率（全体で 10%以上）ー安全性解析対象集団ー（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=39) n (%)	Total NS-401 (N=42) n (%)
便秘	0	1 (50.0)	14 (35.9)	15 (35.7)
下痢	0	1 (50.0)	14 (35.9)	15 (35.7)
消化不良	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
悪心	0	0	17 (43.6)	17 (40.5)
嘔吐	0	2 (100.0)	10 (25.6)	12 (28.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	2 (100.0)	32 (82.1)	35 (83.3)
無力症	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
悪寒	0	0	11 (28.2)	11 (26.2)
疲労	0	1 (50.0)	18 (46.2)	19 (45.2)
末梢性浮腫	0	2 (100.0)	12 (30.8)	14 (33.3)
疼痛	0	1 (50.0)	7 (17.9)	8 (19.0)
発熱	1 (100.0)	0	11 (28.2)	12 (28.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (50.0)	7 (17.9)	8 (19.0)
挫傷	0	1 (50.0)	5 (12.8)	6 (14.3)
感染症および寄生虫症	1 (100.0)	1 (50.0)	19 (48.7)	21 (50.0)
上気道感染	0	1 (50.0)	4 (10.3)	5 (11.9)
臨床検査	1 (100.0)	0	29 (74.4)	30 (71.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0)	0	11 (28.2)	12 (28.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)
血中クレアチニン増加	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)
血小板数減少	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)
体重増加	0	0	12 (30.8)	12 (28.6)
代謝および栄養障害	0	2 (100.0)	36 (92.3)	38 (90.5)
食欲減退	0	0	15 (38.5)	15 (35.7)
高血糖	0	0	8 (20.5)	8 (19.0)
高カリウム血症	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
低アルブミン血症	0	0	18 (46.2)	18 (42.9)
低カルシウム血症	0	0	7 (17.9)	7 (16.7)
低カリウム血症	0	1 (50.0)	17 (43.6)	18 (42.9)
低リン酸血症	0	0	6 (15.4)	6 (14.3)
腫瘍崩壊症候群	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (100.0)	1 (50.0)	27 (69.2)	29 (69.0)
関節痛	0	1 (50.0)	8 (20.5)	9 (21.4)
背部痛	0	1 (50.0)	15 (38.5)	16 (38.1)
骨痛	0	0	6 (15.4)	6 (14.3)
筋力低下	0	1 (50.0)	4 (10.3)	5 (11.9)
筋肉痛	0	1 (50.0)	4 (10.3)	5 (11.9)
頚部痛	0	0	8 (20.5)	8 (19.0)
四肢痛	1 (100.0)	0	4 (10.3)	5 (11.9)
神経系障害	1 (100.0)	2 (100.0)	23 (59.0)	26 (61.9)
浮動性めまい	0	1 (50.0)	10 (25.6)	11 (26.2)
頭痛	0	2 (100.0)	11 (28.2)	13 (31.0)
精神疾患	1 (100.0)	1 (50.0)	16 (41.0)	18 (42.9)
不眠症	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)
腎および尿路障害	0	0	18 (46.2)	18 (42.9)
急性腎障害	0	0	10 (25.6)	10 (23.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (50.0)	29 (74.4)	30 (71.4)
咳嗽	0	1 (50.0)	15 (38.5)	16 (38.1)
呼吸困難	0	1 (50.0)	13 (33.3)	14 (33.3)
低酸素症	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
血管障害	0	1 (50.0)	22 (56.4)	23 (54.8)
毛細血管漏出症候群	0	1 (50.0)	9 (23.1)	10 (23.8)

表 2.7.6.4.5.2-4 CMML における有害事象発現率（全体で 10%以上）－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 （N=1） n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 （N=2） n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 （N=39） n (%)	Total NS-401 （N=42） n (%)
高血圧	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
低血圧	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)

［5.3.5.4-2 Table 14.3.1.2A.2 を改変］

安全性解析対象集団における、MF 患者及び CMML 患者の副作用発現率（全体で 5%以上）を表 2.7.6.4.5.2-5 及び表 2.7.6.4.5.2-6 に示す。

MF 患者では、副作用発現率は 82.1%（32/39 例）であり、全体で 10%以上に認められた副作用は、低アルブミン血症 25.6%（10/39 例）、発熱及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 17.9%（7/39 例）、血小板減少症、悪寒、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛 15.4%（6/39 例）、低血圧 12.8%（5/39 例）、貧血、悪心、サイトカイン放出症候群、呼吸困難及び毛細血管漏出症候群 10.3%（4/39 例）であった。

CMML 患者では、副作用発現率は 90.5%（38/42 例）であり、全体で 10%以上に認められた副作用は、低アルブミン血症 33.3%（14/42 例）、血小板減少症、悪心及び毛細血管漏出症候群 23.8%（10/42 例）、貧血 21.4%（9/42 例）、嘔吐、末梢性浮腫、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び体重増加 16.7%（7/42 例）、発熱及び血小板数減少 14.3%（6/42 例）、白血球増加症、疲労、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低血圧 11.9%（5/42 例）であった。

表 2.7.6.4.5.2-5 MF における副作用発現率（全体で 5%以上）－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 （N=2） n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 （N=1） n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 （N=36） n (%)	Total NS-401 （N=39） n (%)
副作用	2 (100.0)	1 (100.0)	29 (80.6)	32 (82.1)
血液およびリンパ系障害	2 (100.0)	1 (100.0)	8 (22.2)	11 (28.2)
貧血	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (5.6)	4 (10.3)
血小板減少症	1 (50.0)	0	5 (13.9)	6 (15.4)
胃腸障害	1 (50.0)	0	10 (27.8)	11 (28.2)
便秘	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
下痢	1 (50.0)	0	1 (2.8)	2 (5.1)
悪心	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
口内炎	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
嘔吐	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	15 (41.7)	15 (38.5)
胸部不快感	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
悪寒	0	0	6 (16.7)	6 (15.4)
疲労	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
全身性浮腫	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
浮腫	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
末梢性浮腫	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
疼痛	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
発熱	0	0	7 (19.4)	7 (17.9)
免疫系障害	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
サイトカイン放出症候群	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)

表 2.7.6.4.5.2-5 MF における副作用発現率（全体で 5%以上）－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 （N=2） n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 （N=1） n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 （N=36） n (%)	Total NS-401 （N=39） n (%)
臨床検査	0	0	11 (30.6)	11 (28.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	7 (19.4)	7 (17.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (16.7)	6 (15.4)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
血中クレアチニン増加	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
体重増加	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
代謝および栄養障害	0	0	12 (33.3)	12 (30.8)
食欲減退	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
低アルブミン血症	0	0	10 (27.8)	10 (25.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
関節痛	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
神経系障害	0	0	13 (36.1)	13 (33.3)
糖尿病性ニューロパチー	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
浮動性めまい	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
頭痛	0	0	6 (16.7)	6 (15.4)
精神疾患	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
錯乱状態	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	8 (22.2)	8 (20.5)
呼吸困難	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
低酸素症	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
血管障害	0	0	11 (30.6)	11 (28.2)
毛細血管漏出症候群	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
潮紅	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
低血圧	0	0	5 (13.9)	5 (12.8)

［5.3.5.4-2 Table 31 を引用］

表 2.7.6.4.5.2-6 CMML における副作用発現率（全体で 5%以上）－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 （N=1） n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 （N=2） n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 （N=39） n (%)	Total NS-401 （N=42） n (%)
副作用	0	2 (100.0)	36 (92.3)	38 (90.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (50.0)	16 (41.0)	17 (40.5)
貧血	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)
白血球増加症	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
好中球減少症	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
血小板減少症	0	1 (50.0)	9 (23.1)	10 (23.8)
心臓障害	0	1 (50.0)	4 (10.3)	5 (11.9)
洞性頻脈	0	1 (50.0)	3 (7.7)	4 (9.5)
眼障害	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
霧視	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
胃腸障害	0	1 (50.0)	18 (46.2)	19 (45.2)
悪心	0	0	10 (25.6)	10 (23.8)
嘔吐	0	1 (50.0)	6 (15.4)	7 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (50.0)	18 (46.2)	19 (45.2)
悪寒	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
疲労	0	1 (50.0)	4 (10.3)	5 (11.9)
末梢性浮腫	0	1 (50.0)	6 (15.4)	7 (16.7)
発熱	0	0	6 (15.4)	6 (14.3)
臨床検査	0	0	21 (53.8)	21 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	7 (17.9)	7 (16.7)

表 2.7.6.4.5.2-6 CMML における副作用発現率（全体で 5%以上）－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=39) n (%)	Total NS-401 (N=42) n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
血中クレアチニン増加	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
血小板数減少	0	0	6 (15.4)	6 (14.3)
体重増加	0	0	7 (17.9)	7 (16.7)
代謝および栄養障害	0	1 (50.0)	19 (48.7)	20 (47.6)
高血糖	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
低アルブミン血症	0	0	14 (35.9)	14 (33.3)
低カリウム血症	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
低リン酸血症	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (50.0)	6 (15.4)	7 (16.7)
背部痛	0	1 (50.0)	3 (7.7)	4 (9.5)
神経系障害	0	0	8 (20.5)	8 (19.0)
頭痛	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
腎および尿路障害	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
急性腎障害	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
血管障害	0	1 (50.0)	11 (28.2)	12 (28.6)
毛細血管漏出症候群	0	1 (50.0)	9 (23.1)	10 (23.8)
低血圧	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)

［5.3.5.4-2 Table 32 を引用］

安全性解析対象集団における MF 患者及び CMML 患者の Grade 3 以上の有害事象発現率（全体で 5%以上）を表 2.7.6.4.5.2-7 及び表 2.7.6.4.5.2-8 に示す。

MF 患者では、Grade 3 以上の有害事象発現率は 71.8%（28/39 例）であり、全体で 10%以上に認められた事象は、貧血 28.2%（11/39 例）、血小板減少症 15.4%（6/39 例）、肺炎及び呼吸困難 10.3%（4/39 例）であった。

CMML 患者では、Grade 3 以上の有害事象発現率は 85.7%（36/42 例）であり、全体で 10%以上に認められた事象は、貧血 28.6%（12/42 例）、血小板減少症 21.4%（9/42 例）、白血球増加症及び血小板数減少 14.3%（6/42 例）、疲労及び毛細血管漏出症候群 11.9%（5/42 例）であった。

表 2.7.6.4.5.2-7 MF における Grade 3 以上の有害事象発現率（全体で 5%以上）
－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36) n (%)	Total NS-401 (N=39) n (%)
Grade 3以上の有害事象	2 (100.0)	1 (100.0)	25 (69.4)	28 (71.8)
血液およびリンパ系障害	2 (100.0)	1 (100.0)	14 (38.9)	17 (43.6)
貧血	2 (100.0)	1 (100.0)	8 (22.2)	11 (28.2)
白血球増加症	1 (50.0)	0	1 (2.8)	2 (5.1)
血小板減少症	1 (50.0)	0	5 (13.9)	6 (15.4)
胃腸障害	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (16.7)	9 (23.1)
腹痛	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
下痢	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (100.0)	6 (16.7)	7 (17.9)
疲労	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
発熱	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)

表 2.7.6.4.5.2-7 MF における Grade 3 以上の有害事象発現率（全体で 5%以上）
－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36) n (%)	Total NS-401 (N=39) n (%)
免疫系障害	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
サイトカイン放出症候群	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
感染症および寄生虫症	0	0	11 (30.6)	11 (28.2)
肺炎	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
敗血症	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
尿路感染	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
臨床検査	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
血小板数減少	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
代謝および栄養障害	0	1 (100.0)	9 (25.0)	10 (25.6)
高血糖	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
高カリウム血症	0	1 (100.0)	1 (2.8)	2 (5.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (50.0)	0	9 (25.0)	10 (25.6)
呼吸困難	0	0	4 (11.1)	4 (10.3)
低酸素症	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
血管障害	0	1 (100.0)	7 (19.4)	8 (20.5)
毛細血管漏出症候群	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
高血圧	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)

［5.3.5.4-2 Table 33 を引用］

表 2.7.6.4.5.2-8 CMML における Grade 3 以上の有害事象発現率（全体で 5%以上）
－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=39) n (%)	Total NS-401 (N=42) n (%)
Grade 3以上の有害事象	1 (100.0)	1 (50.0)	34 (87.2)	36 (85.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (50.0)	20 (51.3)	21 (50.0)
貧血	0	0	12 (30.8)	12 (28.6)
白血球増加症	0	0	6 (15.4)	6 (14.3)
好中球減少症	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
血小板減少症	0	1 (50.0)	8 (20.5)	9 (21.4)
胃腸障害	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)
下痢	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	8 (20.5)	8 (19.0)
疲労	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
感染症および寄生虫症	1 (100.0)	0	10 (25.6)	11 (26.2)
肺炎	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
臨床検査	0	0	12 (30.8)	12 (28.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
血小板数減少	0	0	6 (15.4)	6 (14.3)
代謝および栄養障害	0	0	11 (28.2)	11 (26.2)
高血糖	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
低リン酸血症	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
腫瘍崩壊症候群	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
腎および尿路障害	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
急性腎障害	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)
急性呼吸不全	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
呼吸困難	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
低酸素症	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)

表 2.7.6.4.5.2-8 CMML における Grade 3 以上の有害事象発現率（全体で 5%以上）
－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 （N=1） n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 （N=2） n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 （N=39） n (%)	Total NS-401 （N=42） n (%)
血管障害	0	0	11 (28.2)	11 (26.2)
毛細血管漏出症候群	0	0	5 (12.8)	5 (11.9)
高血圧	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
低血圧	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)

［5.3.5.4-2 Table 34 を引用］

2.7.6.4.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡を含めた重篤な有害事象発現症例ごとの叙述は 5.3.5.4-2 14.3.5 に示した。

（1） 死亡

MF 患者では、死亡に至った有害事象発現率は 17.9%（7/39 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。認められた事象は、7 μg/kg/日が投与された被験者で心肺不全 1 例、9 μg/kg/日が投与された被験者で腹壁血腫/多臓器機能不全症候群/高カリウム血症/急性腎障害/尿路障害/出血性ショック 1 例、12 μg/kg/日が投与された被験者で胃穿孔、クロストリジウム・ディフィシレ感染、肺炎、敗血症及び頭蓋内出血各 1 例であった（5.3.5.4-2 Table 37）。

CMML 患者では、死亡に至った有害事象発現率は 11.9%（5/42 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。認められた事象は、肺感染 2 例、脳梗塞、脳血管発作及び急性呼吸不全各 1 例であり、いずれも 12 μg/kg/日を投与された被験者で認められた（5.3.5.4-2 Table 38）。

MF 患者及び CMML 患者における死亡に至った有害事象の一覧表を 5.3.5.4-2 16.2.7.1 に示した。

（2） 重篤な有害事象

MF 患者及び CMML 患者における重篤な有害事象発現率を表 2.7.6.4.5.3-1 及び表 2.7.6.4.5.3-2 に、重篤な有害事象の一覧表を 5.3.5.4-2 16.2.7.3 に示した。

MF 患者では、重篤な有害事象発現率は 56.4%（22/39 例）であり、重篤な副作用発現率は 15.4%（6/39 例）であった。2 例以上で認められた重篤な有害事象は、発熱、肺炎、呼吸困難及び毛細血管漏出症候群各 3 例、腹痛及び塞栓症各 2 例であり、治験薬との因果関係が認められた事象は、毛細血管漏出症候群 3 例、発熱、肺炎、呼吸困難各 1 例であった（5.3.5.4-2 Table 41 参照）。

CMML 患者では、重篤な有害事象発現率は 57.1%（24/42 例）であり、重篤な副作用発現率は 21.4%（9/42 例）であった。2 例以上で認められた重篤な有害事象は、毛細血管漏出症候群 6 例、発熱 3 例、胃腸出血、肺感染、失神寸前の状態及び急性腎障害各 2 例であり、治験薬との因果関係が認められた事象は、発熱及び急性腎障害各 1 例であった（5.3.5.4-2 Table 42 参照）。

表 2.7.6.4.5.3-1 MF における重篤な有害事象発現率－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36) n (%)	Total NS-401 (N=39) n (%)
重篤な有害事象	1 (50.0)	1 (100.0)	20 (55.6)	22 (56.4)
心臓障害	1 (50.0)	0	4 (11.1)	5 (12.8)
心房細動	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
心房血栓症	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
心肺不全	1 (50.0)	0	0	1 (2.6)
上室性頻脈	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
頻脈	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
心室性不整脈	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
胃腸障害	0	1 (100.0)	4 (11.1)	5 (12.8)
腹痛	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
腹壁血腫	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
胃穿孔	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
胃ポリープ	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
胃腸出血	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
上部消化管出血	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (100.0)	5 (13.9)	6 (15.4)
疲労	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
全身性浮腫	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
多臓器機能不全症候群	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
発熱	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
感染症および寄生虫症	0	0	10 (27.8)	10 (25.6)
蜂巣炎	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
精巣炎	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
肺炎	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
敗血症	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
敗血症性ショック	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
尿路感染	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
外陰部炎	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
転倒	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
硬膜下血腫	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
高カリウム血症	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
背部痛	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
神経系障害	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
認知症	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
頭蓋内出血	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
精神障害	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
錯乱状態	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
腎および尿路障害	0	1 (100.0)	1 (2.8)	2 (5.1)
急性腎障害	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
腎結石症	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
尿路障害	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (50.0)	0	5 (13.9)	6 (15.4)
呼吸困難	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
喉頭損傷	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
肺臓炎	1 (50.0)	0	0	1 (2.6)
肺水腫	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
血管障害	0	1 (100.0)	5 (13.9)	6 (15.4)
毛細血管漏出症候群	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)

表 2.7.6.4.5.3-1 MF における重篤な有害事象発現率－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36) n (%)	Total NS-401 (N=39) n (%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
塞栓症	0	1 (100.0)	1 (2.8)	2 (5.1)
出血性ショック	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)

［5.3.5.4-2 Table 39 を引用］

表 2.7.6.4.5.3-2 CMML における重篤な有害事象発現率－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=39) n (%)	Total NS-401 (N=42) n (%)
重篤な有害事象	1 (100.0)	0	23 (59.0)	24(57.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
白血球増加症	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
心臓障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
心不全	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
耳および迷路障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
鼓室内出血	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
胃腸障害	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
腹痛	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
胃腸出血	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
膵炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	0	2 (5.1)	3 (7.1)
発熱	1 (100.0)	0	2 (5.1)	3 (7.1)
肝胆道系障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
胆嚢炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
胆石症	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	0	0	8 (20.5)	8 (19.0)
蜂巣炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
肺感染	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
耳下腺炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
肺炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
シュードモナス菌性肺炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
気管気管支炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
上気道感染	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
尿路感染	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
背部痛	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
神経系障害	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
脳梗塞	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
脳血管発作	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
浮動性めまい	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
失神寸前の状態	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
腎および尿路障害	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
急性腎障害	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	4 (10.3)	4 (9.5)
急性呼吸不全	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
呼吸困難	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)

表 2.7.6.4.5.3-2 CMML における重篤な有害事象発現率－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=39) n (%)	Total NS-401 (N=42) n (%)
呼吸不全	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
蜂巣炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
外科および内科処置	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
鼻腔内タンポン挿入	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
血管障害	0	0	7 (17.9)	7 (16.7)
毛細血管漏出症候群	0	0	6 (15.4)	6 (14.3)
塞栓症	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)

［5.3.5.4-2 Table 40 を引用］

(3) 中止、中断、減量に至った有害事象

MF 患者及び CMML 患者における中止に至った有害事象発現率を表 2.7.6.4.5.3-3 及び表 2.7.6.4.5.3-4 に示す。

MF 患者では、中止に至った有害事象の発現率は 23.1%（9/39 例）であり、中止に至った副作用発現率は 7.7%（3/39 例）であった。2 例以上で認められた中止に至った有害事象は、肺炎及び毛細血管漏出症候群各 2 例であった。減量に至った有害事象は認められなかった。中断に至った有害事象の発現率は 41.0%（16/39 例）であり、中断に至った副作用発現率は 35.9%（14/39 例）であった。

CMML 患者では、中止に至った有害事象の発現率は 21.4%（9/42 例）であり、中止に至った副作用発現率は 7.1%（3/42 例）であった。2 例以上で認められた中止に至った有害事象は、急性呼吸不全及び毛細血管漏出症候群各 2 例であった。減量に至った有害事象は 2.4%（1/42 例）であり、治験薬との因果関係は認められなかった。中断に至った有害事象の発現率は 40.5%（17/42 例）であり、中断に至った副作用発現率は 33.3%（14/42 例）であった。

表 2.7.6.4.5.3-3 MF における中止に至った有害事象－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36) n (%)	Total NS-401 (N=39) n (%)
中止に至った有害事象	0	1 (100.0)	8 (22.2)	9 (23.1)
胃腸障害	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
腹壁血腫	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (100.0)	2 (5.6)	3 (7.7)
疲労	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
多臓器機能不全症候群	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
発熱	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	0	0	3 (8.3)	3 (7.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
肺炎	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
代謝および栄養障害	0	1 (100.0)	1 (2.8)	2 (5.1)
高カリウム血症	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
低アルブミン血症	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
腎および尿路障害	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
急性腎障害	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)

表 2.7.6.4.5.3-3 MF における中止に至った有害事象－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=36) n (%)	Total NS-401 (N=39) n (%)
尿路障害	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
呼吸困難	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
血管障害	0	1 (100.0)	3 (8.3)	4 (10.3)
毛細血管漏出症候群	0	0	2 (5.6)	2 (5.1)
塞栓症	0	0	1 (2.8)	1 (2.6)
出血性ショック	0	1 (100.0)	0	1 (2.6)

［5.3.5.4-2 Table 45 を引用］

表 2.7.6.4.5.3-4 CMML における中止に至った有害事象－安全性解析対象集団－

MedDRA/ ver 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/日 (N=1) n (%)	NS-401 9 μg/kg/日 (N=2) n (%)	NS-401 12 μg/kg/日 (N=39) n (%)	Total NS-401 (N=42) n (%)
中止に至った有害事象	0	0	9 (23.1)	9 (21.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
白血球増加症	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
胃腸障害	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
腹痛	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
膵炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
肺感染	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
神経系障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
脳血管発作	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
急性呼吸不全	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
血管障害	0	0	3 (7.7)	3 (7.1)
毛細血管漏出症候群	0	0	2 (5.1)	2 (4.8)
塞栓症	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)

［5.3.5.4-2 Table 46 を引用］

（4） 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、MedDRA/SMQ「過敏症（広域）」及び「薬剤に関連する肝障害（広域）」に該当する事象、毛細血管漏出症候群、低アルブミン血症、蛋白尿、視力（視覚変化に関する MedDRA PT）、SCT 後に発現した肝中心静脈閉塞症（肺静脈閉塞性疾患、静脈閉塞性肝疾患）を集計した（5.3.5.4-2 Table 49、Table 50）。

MF 患者では、注目すべき有害事象の発現率は 87.2%（34/39 例）であり、注目すべき副作用発現率は 59.0%（23/39 例）であった。Grade 3 以上の注目すべき有害事象は 9 例で認められ、Grade 5 の事象は認められなかった。MF 患者では、12 μg/kg/日を投与された被験者で毛細血管漏出症候群が 4 例 5 件認められた。これらの被験者にはステロイド又はアルブミンが投与された。毛細血管漏出症候群発現までの期間平均値は 4.5 日、消失までの期間平均値は 7.0 日であった（5.3.5.4-2 Table 51）。

CMML 患者では、注目すべき有害事象の発現率は 83.3%（35/39 例）であり、注目すべき副作用発現率は 61.9%（26/39 例）であった。Grade 3 以上の注目すべき有害事象は 12 例で認められ、Grade 5 の事象は急性呼吸不全の 1 例であった。CMML 患者では、10 例 12 件（12 μg/kg/日：9 例 11 件、9 μg/kg/日：1 例 1 件）の毛細血管漏出症候群が認められた。これらの被験者のうち 2 件にはステロイドが、7 件にはアルブミンが投与された。毛細血管漏出症候群発現までの期間平均値は 22.6 日、消失までの期間平均値は 8.9 日であった（5.3.5.4-2 Table 52）。

2.7.6.4.5.4 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のいずれにおいても、治療群内及び群間で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.4.5.5 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、身体所見及び心電図について臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.4.6 免疫原性

ベースライン時に抗 NS-401 抗体検査が実施された 75 例のうち、ベースライン時では 74 例が抗 NS-401 抗体陽性であり、1 例が陰性であった。ベースライン時に陰性であった被験者も含め、評価可能な被験者全例（68 例）で Cycle 1 までに陽性となった（5.3.5.4-2 Table 53）。

ベースライン時に抗 NS-401 NAb 検査が実施された 26 例のうち、ベースライン時では 7 例が抗 NS-401 NAb 陽性であり、19 例が陰性であった。陰性 19 例のうち、17 例は Cycle 1 までに陽性となった。ベースライン時に陰性であった被験者も含め、評価可能な被験者全例（14 例）で Cycle 4 までに陽性となった（5.3.5.4-2 Table 54）。

抗 NS-401 抗体価の平均増加率は Cycle 4 Day 15 に最大となった（5.3.5.4-2 Note to File Table 55）。

治療後に抗 NS-401 抗体価が 10 倍以上増加した被験者は 96.0%（72/75 例）であり、Cycle 1 では 91.2%（62/68 例）であった。Cycle 6 までに評価可能な被験者全例（22 例）で抗 NS-401 抗体価は 10 倍以上増加した（5.3.5.4-2 Table 56）。

2.7.6.4.7 結論

MF 患者及び CMML 患者に対する NS-401 の安全性及び忍容性は良好であり、認められた有害事象は作用機序から予測可能であり、管理可能な安全性プロファイルが確認できた。また、NS-401 単剤は、ベースライン時に脾腫を伴う MF 患者に対して一定の有効性があり、CMML 患者に対しては限定的ではあるが有効性が認められた。

2.7.6.5 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）

2.7.6.5.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.5.1-1 に示す。

表 2.7.6.5.1-1 試験方法

試験の標題：A phase 1/2 open label study of SL-401 in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma
試験番号：STML-401-0414
試験実施施設（実施国）：3 施設（米国）
試験期間： 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の割り付け日） 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最終被験者試験終了日）
開発のフェーズ：第 I/II 相
公表論文： 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. [3)]
目的： ＜主目的＞ ・多発性骨髄腫（MM）患者に対する run-in cycle における NS-401 単剤の安全性を評価する。 ・再発又は難治性（RR）MM に対するポマリドミド（POM）/デキサメタゾン（DEX）併用時の NS-401 の最大耐用量（MTD）又は最大試験用量を決定する。 ・POM/DEX 併用時の MTD における NS-401 の安全性と忍容性を確認する。 ＜副次目的＞ ・POM/DEX 併用時の NS-401 の免疫原性を評価する。 ・NS-401 単剤投与時及び POM/DEX 併用時の NS-401 の薬物動態を評価する。 ・RRMM に対する NS-401/POM/DEX 併用療法時の、国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）が定義した奏効基準に基づく全奏効［完全奏効（CR）＋最良部分奏効（VGPR）＋部分奏効（PR）］率、臨床的有用［CR+VGPR+PR+最小奏効（MR）］率並びに奏効期間、無増悪生存期間（PFS）、6 ヵ月時 PFS（PFS-6）、全生存期間（OS）を評価する。
試験デザイン：多施設、非ランダム化、オープンラベル
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 32 例 投与例数 9 例 被験者数の設定根拠： 用量漸増期（Phase I）では 3+3 デザインで 3 用量を評価するために最大 18 例の被験者が必要である。用量拡大期（Phase II）では合計で 20 例となるように少なくとも 14 例の追加被験者に Phase I で決定した用量で投与される予定である。20 例に Phase II 推奨用量を投与するとき、PFS-6 の真の値を 60%とすると、PFS-6 が 40%未満であるという帰無仮説に対する検出力は約 60%、第 1 種の過誤の片側発生確率は 6%となる。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 再発又は難治性 MM 【選択基準】 下記の選択基準を全て満たす患者を対象とした。 (1) 18 歳以上の男女 (2) 標準的な（非研究的な）医療に該当しない治験に関連する処置を実施する前に文書による同意を得られた患者 (3) 標準的な基準に基づき、過去に MM と診断されたことがある

(4) 以下の治療を受けたことがある
a)プロテアソーム阻害薬（2 サイクル以上）及びレナリドミド（2 サイクル以上）を含む、2 種類以上の前治療を受けている
b)1 サイクル以上実施した前治療において、少なくとも病勢安定（SD）が得られた
c)直近の治療中又は治療終了後 90 日以内に病勢進行が認められている
(5) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status （PS）スコアが 2 以下
(6) 以下のうち 1 つ以上の測定可能な病変がある
a)血清モノクローナル（M）蛋白≧0.5 g/dL（≧5 g/L）
b)尿中 M 蛋白≧200 mg/24 hours
c)血清遊離軽鎖（FLC）アッセイ：FLC≧10 mg/dL（≧100 mg/L）及び血清 FLC 比異常（＜0.26 or >1.65）
(7) 臨床検査値が治験薬投与前 14 日以内に以下の値を満たす
a)好中球絶対数（ANC）≧1000 /μL（7 日以内の造血成長因子使用不可）
b)アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≦2.5×正常値上限（ULN）
c)血小板数≧50000 /μL（7 日以内の血小板輸血不可）
d)総ビリルビン≦1.5 mg/dL
e)血清クレアチニン≦2.0 mg/dL 及びクレアチニンクリアランス≧40 mL/min（Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿当たりで算出）
f)過去 72 時間以内にアルブミンの静脈内投与を受けていない状態で、血清アルブミン≧3.2 g/dL
g)血清クレアチンホスホキナーゼ（CK）≦2.5×ULN
h)血清カルシウム（アルブミン補正値）≦ULN（高カルシウム血症が標準治療で正常値に回復した場合は登録可）
(8) 治療開始前 28 日以内にマルチゲート収集スキャン又は 2 次元心エコー検査（ECHO）で測定した左室駆出率（LVEF）が施設基準値下限以上であり、12 誘導心電図（ECG）に臨床上の重要な異常が認められない
(9) 妊娠可能な女性は、run-in cycle 開始前に血清又は尿による妊娠検査が陰性であり、その前後 10～14 日以内に少なくとも 50 mIU/mL の感度で検査を繰り返す必要がある。POM 開始 10-14 日前及び POM 投与後 24 時間以内に少なくとも 50 mIU/mL の感度で検査を繰り返す必要がある。POM 投与開始 28 日前から最終投与 30 日まで、NS-401 最終投与 60 日までは異性間性交を継続的に中止することを誓約するか、2 つの避妊方法（非常に効果的な方法と追加の方法）を同時に開始する必要がある。また、治療期間を通じて妊娠検査を継続することに同意する必要がある。男性は同意取得時から POM 又は NS-401 の投与終了 60 日後まで精管切除術を受けていてもラテックス又は合成コンドームの使用に同意しなければならない。精子の提供は禁止とする。全ての患者は妊娠に関する注意事項や胎児への曝露のリスクについて少なくとも 28 日毎に説明を受ける必要がある。この試験に登録された全ての患者は POM REMS™ プログラムに登録されることに同意し、全ての要件を遵守しなければならない。

【除外基準】
(1) 治験薬の効果判定に影響を与える可能性のある活動性の悪性腫瘍及び/又はがんの既往歴を有する患者。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、登録前に依頼者と相談する。ただし、非黒色腫皮膚がん、上皮内がん（表在性膀胱がんを含む）、子宮頚部上皮内がん、疾患進行の所見がない限局性前立腺がんの登録は可能とする。
(2) 過去の NS-401 治療又は他の治験薬投与から 30 日又は 5 半減期のうちいずれか長い方の期間が経過していない患者
(3) 治験薬投与前 14 日以内に抗がん剤治療を実施した患者［化学療法、分子標的薬、放射線療法、免疫療法。ただし、28 日以内のアルキル化剤（メルファランなど）は除く。］
(4) POM 不応性疾患（単剤又は併用 POM に反応しなかった、又は単剤又は併用 POM から 60 日以内に再発/増悪）。患者の MM が上記のような POM 不応性の MM 患者でない限り、POM の投与歴は許容とする。
(5) いずれの治療法でも非反応性で病勢が安定（SD）以上に達したことがない原発性難治性 MM の患者
(6) 過去の治療で未回復、又は支持療法で容易にコントロールできない Grade 1［米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語基準（CTCAE）v4.03］を超える有害事象が認められる患者。ただし、脱毛症及び疼痛を伴わない Grade 2 以下の末梢神経障害は許容とする。

(7) 治験登録 2 ヵ月以内に活動性移植片対宿主病を伴う同種幹細胞移植又は免疫抑制療法による治療を受けた患者
(8) プレドニゾロン 10 mg/日（又は同等量）を超えるコルチコステロイドの連日投与が必要な患者（吸入コルチコステロイドは可）
(9) ヒト免疫不全ウイルス陽性、慢性又は活動性 B 型肝炎（中心又は表面抗原陽性）又は活動性 C 型肝炎患者
(10) 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 New York Heart Association（NYHA）分類クラス III 又は IV のうっ血性心不全、コントロール不良な狭心症、治験登録前 6 ヵ月以内の心筋梗塞又は脳卒中の既往、コントロール不能な高血圧又は薬剤治療でコントロールできない臨床的に重大な不整脈等]
(11) コントロール不能で臨床的に重大な肺疾患（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の重大なリスクが生じると判断した患者
(12) コントロール不能な合併症を有する患者（コントロール不能な感染症、播種性血管内凝固症候群及び/又は治験実施計画書を遵守できない精神疾患又は生活環境を有する患者等）
(13) 多形紅斑、又はサリドマイドやレナリドマイドなどの免疫調整薬による重度の過敏症の病歴のある患者
(14) 強力な CYP1A2 阻害薬投与中の患者［CYP1A2 阻害薬（シプロフロキサシン、フルボキサミンなど）は少なくとも 5 半減期前までに中止する］
(15) 喫煙者（CYP1A2 を発現誘導する可能性あり）
(16) 血栓予防療法に忍容性のない患者
(17) 妊婦又は授乳中の女性

治験薬：
・1 バイアル中に NS-401 を 1 mg 含有する注射用凍結溶液製剤

用法・用量：
本試験は用量漸増期*（Phase I）と用量拡大期（Phase II）から構成された。
Phase I
・run-in cycle：連続 5 日間（1 から 5 日目）NS-401 を単剤投与した。
・サイクル 1（初回併用療法サイクル）：run-in cycle 中に用量制限毒性（DLT）が認められなかった被験者には run-in cycle の用量の NS-401 に POM 及び DEX を追加した。run-in cycle 中に DLT が認められた被験者は中止した。
　NS-401：7 又は 9μg /kg/日を 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 23 日間休薬（12 μg /kg/日は計画していたが投与されず）。1 サイクル 28 日間。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。
　POM：1 から 21 日目に 4 mg/日を経口投与
　DEX：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
・サイクル 2 以降：サイクル 1 と同様に 3 剤併用で投与した。
Phase II
・Phase I の NS-401 の MTD 又は最大試験用量に POM 及び DEX を併用投与した。

次サイクルを開始するには、以下の基準を満たす必要があった。
・好中球絶対数≧1000 /μL（基準を満たすための Day1 における G-CSF 投与は不可）
・血小板数≧50000 /μL（基準を満たすための Day1 における血小板輸血は不可）
・NS-401 関連の非血液毒性は Grade 1 以下又は被験者のベースライン状態に回復
・NS-401 の投与を中断するような有害事象が発現しておらず、アナフィラキシーや Grade 3 以上の過敏症反応の既往歴がない。
・POM/DEX 関連の非血液毒性は Grade 2 以下又は被験者のベースライン状態に回復
・血清アルブミン 3.2 g/dL 以上で、かつ 72 時間以内にアルブミンの静脈内投与がない。

*：3+3 デザインに従い実施した。開始用量を投与された最初の 3 例いずれにも run-in cycle 又はサイクル 1 中に DLT**が認められなければ、次の 3 例には次に高い用量を投与する。3 例中 1 例に DLT が認められた場合、新たに 3 例を登録し同用量を投与した。計 6 例中 1 例に DLT が発現した場合は次の用量に増量したが、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 とみなした。
**：DLT は run-in cycle 又はサイクル 1 で、治験薬との因果関係が否定されない以下の事象が発現した場合とした。
　・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 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 CK 上昇（初回確認から 24 時間以内に認められたもの）
用量変更・中止・中断については、5.3.5.4-3 付録 16.1.1 7.7 項に示す。

治療期間：
疾患進行や他の中止理由がない場合、NS-401 を 5 日間 15 分かけて静脈内投与した。疾患進行、許容できない有害事象又は他の中止理由がなければ最大 6 サイクルまで投与可能であった。また、治験責任医師及びメディカルモニターにより被験者に有益であると判断された場合は更に追加で治療が可能であった。

前治療及び併用療法：
前処置
NS-401 投与の約 60 分前に以下を投与した。
・アセトアミノフェン 650 mg 経口投与
・ジフェンヒドラミン 25～50 mg 静脈内投与
・メチルプレドニゾロン 50 mg 静脈内投与（又は同等量の他のコルチコステロイド）
・ラニチジン 50 mg 静脈内投与（又は同等量の他のヒスタミン H_2 拮抗薬）

必要な併用療法
出血の危険因子を確認後、出血リスクがない場合は抗凝固予防を実施した（POM は血栓塞栓症リスクを高めるため）。

併用推奨療法
抗菌薬（強力な CYP1A2 阻害薬は避ける）、抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防的投与を推奨する。また、治療中又は治療後に血清アルブミンが 3.0 g/dL 未満の場合はアルブミン 25 g を連日静脈内投与することを推奨した。

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、ビスフォスフォネートを治験責任医師の裁量のもと必要に応じて併用可能とした。

併用禁止療法
・プロトコルで規定された治療レジメンに含まれる薬剤以外の MM に有効な抗腫瘍薬による治療
・メディカルモニターの許可がない場合の放射線療法
・適格性判定前 7 日以内の run-in cycle 及びサイクル 1 期間中の成長因子投与及び血小板輸血（好中球減少症又は血小板減少症に関連する DLT が認められた場合を除く）
・CYP1A2 阻害薬［強力な CYP1A2 阻害薬（シプロフロキサシンやフルボキサミン等）と POM の併用を避ける］

評価項目：
(1) 有効性
全奏効（CR＋VGPR＋PR）率、臨床的有用（CR+VGPR+PR+ MR）率並びに奏効期間、PFS、OS
(2) 安全性
DLT、有害事象、重篤な有害事象、身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）、臨床検査値、毒性による治療中止理由

統計手法：
(1) 解析対象集団
mITT 集団：適格性基準に適合し、ベースライン時と試験期間中に疾患の評価が行われ、NS-401、POM 又は DEX の併用治療を 1 回以上投与された被験者
安全性解析対象集団：NS-401、POM 又は DEX を 1 回以上投与された被験者
(2) 有効性
IMWG が定める効果判定基準に基づいた全奏効率及び臨床的有用率、並びに正確な 95%信頼区間を算出し、奏効期間、PFS、PFS-6 及び OS を Kaplan-Meier 法により推定する。
(3) 安全性

NS-401 又は NS-401/POM/DEX の最終投与から 30 日後までに発現した有害事象を MedDRA version 19.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。有害事象は NCI の CTCAE Version 4.03 の Grade 別、因果関係別に要約し、DLT、Grade 3-4 の有害事象、重篤な有害事象、用量変更又は中止に至った有害事象を要約した。臨床検査値は NCI の CTCAE Version 4.03 に従って分類し、臨床検査値異常の発現率は記述統計量を用いて要約した。バイタルサイン、身体検査結果及び心電図についても記述統計量を用いて要約した。
本試験は、被験者集積の遅延及び治験依頼者における開発プログラムの優先順位変更のため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に被験者登録を早期中止した。

2.7.6.5.2 被験者の内訳

解析対象例数及び被験者の内訳を表 2.7.6.5.2-1 に示す。9 例が登録され、7 例に NS-401 7 µg/kg/day、2 例に 9 µg/kg/day が投与された。NS-401 を 1 回以上投与した全 9 例を安全性解析対象集団とし、そのうち 3 例は run-in cycle 終了後に中止し、NS-401、POM 及び DEX の併用治療を受けなかったため mITT 集団には含めなかった。

表 2.7.6.5.2-1 解析対象例数及び被験者の内訳

	NS-401 7 µg/kg/day n (%)	NS-401 9 µg/kg/day n (%)	合計 n (%)
治療実施例数	7	2	9
安全性解析対象集団	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
mITT集団	5 (71.4)	1 (50.0)	6 (66.7)
治療中止	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
有害事象	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
医師の判断	1 (14.3)	0	1 (11.1)
被験者による中止（同意撤回）	3 (42.9)	0	3 (33.3)
疾患進行	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
治験中止	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
同意撤回	3 (42.9)	0	3 (33.3)
死亡	1 (14.3)	0	1 (11.1)
その他	3 (42.9)	2 (100.0)	5 (55.6)

［5.3.5.4-3 Table 2 を引用］

2.7.6.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン時の特性並びに病歴を表 2.7.6.5.3-1 に示す。登録された被験者 9 例のうち、5 例（55.6%）が男性、4 例（44.4%）が女性で、全例が白人、年齢中央値（最小値、最大値）は 65（57、70）歳であった。MM 診断からの期間中央値（最小値、最大値）は 60（24、111）ヵ月で全例が過去に MM に関する全身治療を受けていた。全例が再発しており、再発からの期間中央値（最小値、最大値）は 1.5（0、39）ヵ月であった。

表 2.7.6.5.3-1 人口統計学的及びベースライン時の特性並びに病歴－安全性解析対象集団－

	NS-401 7 μg/kg/day (N=7)	NS-401 9 μg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
性別 n (%)			
男性	4 (57.1)	1 (50.0)	5 (55.6)
女性	3 (42.9)	1 (50.0)	4 (44.4)
人種 n (%)			
白人	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
民族 n (%)			
非ヒスパニック又はラテン	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
年齢（歳）			
N	7	2	9
平均（標準偏差）	65.3 (4.35)	57.0 (0.00)	63.4 (5.25)
中央値	66.0	57.0	65.0
最小値，最大値	57, 70	57, 57	57, 70
身長（cm）			
N	6	2	8
平均（標準偏差）	164.6 (14.39)	164.7 (6.65)	164.6 (12.42)
中央値	165.2	164.7	164.7
最小値，最大値	142, 182	160, 169	142, 182
体重（kg）			
N	7	2	9
平均（標準偏差）	85.6 (18.40)	92.9 (16.62)	87.2 (17.29)
中央値	79.8	92.9	81.1
最小値，最大値	69, 123	81, 105	69, 123
ECOG n (%)			
0	3 (42.9)	2 (100.0)	5 (55.6)
1	4 (57.1)	0	4 (44.4)
2	0	0	0
ベースライン時診断 (%)			
MM	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
MM 診断からの期間（月）[a]			
N	7	2	9
平均（標準偏差）	58.3 (24.50)	85.7 (36.33)	64.4 (27.60)
中央値	54.3	85.7	60.0
最小値，最大値	24, 90	60, 111	24, 111
過去の MM 全身治療の有無 n (%)			
無	0	0	0
有	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
過去の治療の最良総合効果 n (%)			
完全奏効（CR）	4 (57.1)	1 (50.0)	5 (55.6)
部分奏効（PR）	2 (28.6)	0	2 (22.2)
最小奏効（MR）	0	0	0
安定（SD）	0	0	0
疾患進行（PD）	0	0	0
その他	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
治療中又は治療後の再発 n (%)			
無	0	0	0
有	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
再発からの期間（月）[a]			
N	7	2	9
平均（標準偏差）	12.3 (18.10)	0.4 (0.12)	9.6 (16.54)
中央値	1.7	0.4	1.5
最小値，最大値	0, 39	0, 0	0, 39

a：同意取得日までの期間

［5.3.5.4-3 Table 14.1.2、Table14.1.3 を改変］

2.7.6.5.4 有効性

2.7.6.5.4.1 全奏効率

mITT 集団における用量別の全奏効（CR＋VGPR＋PR）率及び奏効期間の Kaplan-Meier 解析を表 2.7.6.5.4.1-1 に示す。mITT 集団 6 例のうち 7 μg/kg/day 群では 5 例全例が PR となったが、9 μg/kg/day 群（1 例）の最良総合効果は SD であった。mITT 集団全体での全奏効率は 83.3%であり、奏効期間の中央値は推定されなかった。

表 2.7.6.5.4.1-1 用量別の全奏効率及び奏効期間の Kaplan-Meier 解析－mITT 集団－

		NS-401 7 μg/kg/day (N = 5)	NS-401 9 μg/kg/day (N = 1)	合計 (N = 6)
全奏効率（ORR）[a]	n (%)	5 (100.0)	0	5 (83.3)
95%CI [b]		(47.8, 100.0)	(NE, NE)	(35.9, 99.6)
最良総合効果	n (%)			
完全奏効（CR）		0	0	0
厳格な完全奏効（sCR）		0	0	0
最良部分奏効（VGPR）		0	0	0
部分奏効（PR）		5 (100.0)	0	5 (83.3)
最小奏効（MR）		0	0	0
安定（SD）		0	1 (100.0)	1 (16.7)
疾患進行（PD）		0	0	0
全奏効後のPD又は死亡		1 (20.0)	0	1 (20.0)
打ち切り数[c]	n (%)	4 (80.0)	0	4 (80.0)
奏効期間[d,e]	（月）			
25th Percentile (95% CI)		5.4 (5.4, NE)		5.4 (5.4, NE)
50th Percentile (Median) (95% CI)		NE (5.4, NE)		NE (5.4, NE)
75th Percentile (95% CI)		NE (5.4, NE)		NE (5.4, NE)
範囲 (min, max)		(1.64, 5.62)		(1.64, 5.62)

NE：推定不能

a：NS-401 投与後に全奏効（CR、VGPR、PR）のいずれかに到達した被験者数（率）

b：Clopper の正確な 95%信頼区間

c：追跡不能、奏効後に再発しなかった、又はカットオフ時点で死亡していた被験者は最終評価日で打ち切りとした。

d：奏効期間は、最初の奏効日（CR、VGPR 又は PR のいずれかに最初に到達した日）から奏効後の再発又は死亡のいずれか早い日までと定義した。疾患進行した被験者では奏効消失した最初の日とした。被験者は、最終評価日又は疾患進行せずに生存が確認された最後の日で打ち切りとした。

e：Kaplan-Meier 法による生存確率。二重対数変換による信頼区間

［5.3.5.4-3 Table 3 を引用］

2.7.6.5.4.2 無増悪生存期間（PFS）

mITT 集団における用量別の PFS の Kaplan-Meier 解析を表 2.7.6.5.4.2-1 に示す。

PFS の中央値（95%信頼区間）は、7 μg/kg/day 群では 8.8 ヵ月（NE、NE）であったが、9 μg/kg/day 群では推定されなかった。

表 2.7.6.5.4.2-1 用量別の PFS の Kaplan-Meier 解析－mITT 集団－

		NS-401 7 μg/kg/day (N = 5)	NS-401 9 μg/kg/day (N = 1)	合計 (N = 6)
イベント発生	n (%)	1 (20.0)	0	1 (16.7)
疾患進行		1 (20.0)	0	1 (16.7)
死亡		0	0	0
打ち切り数	n (%)	4 (80.0)	1 (100.0)	5 (83.3)
PFS[a]	（月）			
25th Percentile (95% CI)		8.8 (NE, NE)	NE (NE, NE)	8.8 (NE, NE)
50th Percentile (Median) (95% CI)		8.8 (NE, NE)	NE (NE, NE)	8.8 (NE, NE)
75th Percentile (95% CI)		8.8 (NE, NE)	NE (NE, NE)	8.8 (NE, NE)
範囲 (min, max)		(4.63, 8.80)	(4.53, 4.53)	(4.53, 8.80)
6ヵ月後の無増悪生存	N	4	0	4
6ヵ月時点で生存	n (%)	4 (100.0)	0	4 (100.0)
6ヵ月以前にPD又は死亡	n (%)	0	0	0
生存率 (95% CI)	%	100.0 (NE, NE)	0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
12ヵ月後の無増悪生存	N	1	0	1
12ヵ月時点で生存	n (%)	0	0	0
12ヵ月以前にPD又は死亡	n (%)	1 (100.0)	0	1 (100.0)
生存率 (95% CI)	%	0.0 (NE, NE)	0 (NE, NE)	0.0 (NE, NE)

NE：推定不能

a：PFS は、NS-401 初回投与日から疾患進行又は死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。解析時点で進行せず、生存している被験者はカットオフ日前の最後の評価日で打ち切りとした。

［5.3.5.4-3 Table 4 を引用］

2.7.6.5.4.3 臨床的有用率及び期間

mITT 集団における用量別の臨床的有用（CR+VGPR+PR+ MR）率及び臨床的有用期間の Kaplan-Meier 解析を表 2.7.6.5.4.3-1 に示す。

治験期間中に 7 μg/kg/day 群では 5 例が PR を達成し、9 μg/kg/day 群 1 例の最良総合効果は SD であった（表 2.7.6.5.4.1-1）。mITT 集団全体での臨床的有用率は 83.3%であり、臨床的有用期間の中央値（95%信頼区間）は 6.5 ヵ月（NE、NE）であった。

表 2.7.6.5.4.3-1 用量別の臨床的有用率及び臨床的有用期間の Kaplan-Meier 解析－mITT 集団－

		NS-401 7 μg/kg/day (N = 5)	NS-401 9 μg/kg/day (N = 1)	合計 (N = 6)
臨床的有用率[a]	n (%)	5 (100.0)	0	5 (83.3)
(95% CI)[b]		(47.8, 100.0)	(NE, NE)	(35.9, 99.6)
臨床的有用後のPD又は死亡	n (%)	1 (20.0)	0	1 (20.0)
打ち切り数[c] n (%)		4 (80.0)	0	4 (80.0)
臨床的有用期間[d,e]	（月）			
25th Percentile (95% CI)		6.5 (NE, NE)	NA	6.5 (NE, NE)
50th Percentile (Median) (95% CI)		6.5 (NE, NE)	NA	6.5 (NE, NE)
75th Percentile (95% CI)		6.5 (NE, NE)	NA	6.5 (NE, NE)
範囲 (min, max)		(2.56, 6.51)		(2.56, 6.51)

NE：推定不能、NA：該当なし

a：NS-401 投与後に臨床的有用（CR、VGPR、PR 又は MR）のいずれかに到達した被験者数（率）

b：Clopper の正確な 95%信頼区間

c：追跡不能、臨床的有用後に再発しなかった、又はカットオフ時点で死亡していた被験者は最終評価日で打ち切りとした。

d：臨床的有用期間は、最初の臨床的有用日（CR、VGPR 又は PR のいずれかに最初に到達した日）から臨床的有用後の再発又は死亡のいずれか早い日までと定義した。疾患進行した被験者では奏効を失った最初の日とした。被験者は、最終評価日又は疾患進行せずに生存が確認された最後の日で打ち切りとした。

e：Kaplan-Meier 法による生存確率。二重対数変換による信頼区間

［5.3.5.4-3 Table 5 を引用］

2.7.6.5.4.4 全生存期間

mITT 集団における用量別の全生存期間の Kaplan-Meier 解析を表 2.7.6.5.4.4-1 に示す。

全生存期間の中央値はいずれの用量群でも推定できなかった。

表 2.7.6.5.4.4-1 用量別の全生存期間の Kaplan-Meier 解析－mITT 集団－

		NS-401 7 µg/kg/day (N = 5)	NS-401 9 µg/kg/day (N = 1)	合計 (N = 6)
死亡	n (%)	1 (20.0)	0	1 (16.7)
打ち切り数	n (%)	4 (80.0)	1 (100.0)	5 (83.3)
全生存期間[a]	（月）			
25th Percentile (95% CI)		NE (15.3, NE)	NE (NE, NE)	NE (15.3, NE)
50th Percentile (Median) (95% CI)		NE (15.3, NE)	NE (NE, NE)	NE (15.3, NE)
75th Percentile (95% CI)		NE (15.3, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
範囲 (min, max)		(15.34, 21.19)	(16.36, 16.36)	(15.34, 21.19)
6ヵ月後の生存	N	5	1	6
6ヵ月時点で生存	n (%)	5 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)
6ヵ月以前に死亡	n (%)	0	0	0
生存率 (95% CI)	%	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
12ヵ月後の生存	N	5	1	6
12ヵ月時点で生存	n (%)	5 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)
12ヵ月以前に死亡	n (%)	0	0	0
生存率 (95% CI)	%	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)

NE：推定不能

a：全生存期間は、NS-401 初回投与日から死亡までの期間と定義した。解析時点で生存している又は追跡不能な被験者は、直接訪問又は電話連絡により判明したカットオフ日前の最後の生存日で打ち切りとした。

［5.3.5.4-3 Table 6 を引用］

2.7.6.5.5 安全性

2.7.6.5.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

NS-401 の曝露状況を表 2.7.6.5.5.1-1 に示す。曝露期間の中央値（最小値、最大値）は 138.0（1、236）日、サイクル数の中央値（最小値、最大値）は 5.0（1、8）サイクルであった。

表 2.7.6.5.5.1-1 NS-401 の曝露状況－安全性解析対象集団－

	NS-401 7 µg/kg/day (N=7)	NS-401 9 µg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
曝露期間（日）[a]			
N	7	2	9
平均（標準偏差）	140.0 (101.96)	71.5 (94.05)	124.8 (99.07)
中央値	173.0	71.5	138.0
最小値，最大値	1, 236	5, 138	1, 236
サイクル数			
N	7	2	9
平均（標準偏差）	5.4 (3.21)	3.0 (2.83)	4.9 (3.14)
中央値	7.0	3.0	5.0
最小値，最大値	1, 8	1, 5	1, 8

表 2.7.6.5.5.1-1 NS-401 の曝露状況－安全性解析対象集団－（続き）

	NS-401 7 μg/kg/day (N=7)	NS-401 9 μg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
相対用量強度（%）[b]			
N	7	2	9
平均（標準偏差）	100.0 (0.00)	100.0 (0.00)	100.0 (0.00)
中央値	100.0	100.0	100.0
最小値，最大値	100, 100	100, 100	100, 100
総投与量（μg）			
N	7	2	9
平均（標準偏差）	14300.7 (9189.15)	11236.1 (10564.81)	13619.7 (8894.29)
中央値	17990.7	11236.1	17990.7
最小値，最大値	498, 22050	3766, 18707	498, 22050
サイクル 1 における投与回数			
N	7	2	9
平均（標準偏差）	3.6 (2.44)	2.5 (3.54)	3.3 (2.50)
中央値	5.0	2.5	5.0
最小値，最大値	0, 5	0, 5	0, 5

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/サイクルでの累積用量）×100

［5.3.5.4-3 Table 7 を引用］

2.7.6.5.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.5.5.2-1 に示す。

全ての被験者で 1 件以上の有害事象及び副作用が認められた。9 μg/kg/day で DLT を認めた被験者はいなかった。

表 2.7.6.5.5.2-1 有害事象の要約－安全性解析対象集団－

	NS-401 7 μg/kg/day (N=7)	NS-401 9 μg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
有害事象	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
いずれかの治療に関連のある有害事象	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
NS-401 に関連のある有害事象	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
Grade3 以上の有害事象	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
いずれかの治療に関連のある Grade3 以上の有害事象	5 (71.4)	2 (100.0)	7 (77.8)
NS-401 に関連のある Grade3 以上の有害事象	5 (71.4)	2 (100.0)	7 (77.8)
重篤な有害事象	4 (57.1)	2 (100.0)	6 (66.7)
いずれかの治療に関連のある重篤な有害事象	3 (42.9)	2 (100.0)	5 (55.6)
NS-401 に関連のある重篤な有害事象	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
中止に至った有害事象	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
いずれかの治療に関連のある中止に至った有害事象	0	1 (50.0)	1 (11.1)
NS-401 に関連のある中止に至った有害事象	0	1 (50.0)	1 (11.1)
中断に至った有害事象	4 (57.1)	2 (100.0)	6 (66.7)
いずれかの治療に関連のある中断に至った有害事象	4 (57.1)	2 (100.0)	6 (66.7)
NS-401 に関連のある中断に至った有害事象	3 (42.9)	2 (100.0)	5 (55.6)
減量に至った有害事象	3 (42.9)	0	3 (33.3)
いずれかの治療に関連のある減量に至った有害事象	3 (42.9)	0	3 (33.3)
NS-401 に関連のある減量に至った有害事象	0	0	0

n (%)

［5.3.5.4-3 Table 8、14.3.1.3A、14.3.1.5A、14.3.1.7A、14.3.1.9A、14.3.1.11A、14.3.1.13A を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

安全性解析対象集団における有害事象一覧を表 2.7.6.5.5.2-2 に示す。全ての被験者で 1 件以上の有害事象が認められ、全体で 50%以上認められた有害事象は、疲労及び低アルブミン血症（各 77.8%）、悪心及び発熱（各 66.7%）、悪寒、頭痛、低リン酸血症及び不眠症（各 55.6%）であった。

表 2.7.6.5.5.2-2 有害事象一覧－安全性解析対象集団－

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/day (N=7)	NS-401 9 μg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
発現例数	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害	6 (85.7)	2 (100.0)	8 (88.9)
貧血	2 (28.6)	0	2 (22.2)
白血球増加症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
白血球減少症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
リンパ球減少症	2 (28.6)	0	2 (22.2)
好中球減少症	3 (42.9)	0	3 (33.3)
汎血球減少症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
血小板減少症	3 (42.9)	1 (50.0)	4 (44.4)
心臓障害	3 (42.9)	0	3 (33.3)
不整脈	1 (14.3)	0	1 (11.1)
徐脈	2 (28.6)	0	2 (22.2)
頻脈	2 (28.6)	0	2 (22.2)
眼障害	1 (14.3)	0	1 (11.1)
遠視	1 (14.3)	0	1 (11.1)
霧視	1 (14.3)	0	1 (11.1)
視力障害	1 (14.3)	0	1 (11.1)
硝子体浮遊物	1 (14.3)	0	1 (11.1)
胃腸障害	6 (85.7)	2 (100.0)	8 (88.9)
腹部膨満	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
腹痛	0	1 (50.0)	1 (11.1)
便秘	3 (42.9)	1 (50.0)	4 (44.4)
下痢	1 (14.3)	0	1 (11.1)
悪心	5 (71.4)	1 (50.0)	6 (66.7)
膵炎	0	1 (50.0)	1 (11.1)
嘔吐	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
無力症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
胸部不快感	1 (14.3)	0	1 (11.1)
悪寒	5 (71.4)	0	5 (55.6)
顔面浮腫	1 (14.3)	0	1 (11.1)
疲労	5 (71.4)	2 (100.0)	7 (77.8)
倦怠感	1 (14.3)	0	1 (11.1)
浮腫	1 (14.3)	0	1 (11.1)
末梢性浮腫	3 (42.9)	1 (50.0)	4 (44.4)
疼痛	2 (28.6)	0	2 (22.2)
末梢腫脹	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
発熱	4 (57.1)	2 (100.0)	6 (66.7)
免疫系障害	0	1 (50.0)	1 (11.1)
サイトカイン放出症候群	0	1 (50.0)	1 (11.1)
過敏症	0	1 (50.0)	1 (11.1)

表 2.7.6.5.5.2-2 有害事象一覧－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	NS-401 7 µg/kg/day (N=7)	NS-401 9 µg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
感染症および寄生虫症	4 (57.1)	2 (100.0)	6 (66.7)
菌血症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
蜂巣炎	0	1 (50.0)	1 (11.1)
ウイルス性消化管感染	1 (14.3)	0	1 (11.1)
口腔カンジダ症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
肺炎	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
鼻炎	1 (14.3)	0	1 (11.1)
上気道感染	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (28.6)	0	2 (22.2)
挫傷	1 (14.3)	0	1 (11.1)
サンバーン	1 (14.3)	0	1 (11.1)
臨床検査	5 (71.4)	1 (50.0)	6 (66.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
アミラーゼ増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
血中クレアチニン増加	1 (14.3)	0	1 (11.1)
血中ブドウ糖増加	1 (14.3)	0	1 (11.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (28.6)	0	2 (22.2)
C－反応性蛋白増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
尿中ブドウ糖	0	1 (50.0)	1 (11.1)
リパーゼ増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
好中球数減少	1 (14.3)	0	1 (11.1)
血小板数減少	1 (14.3)	0	1 (11.1)
赤血球数減少	1 (14.3)	0	1 (11.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (14.3)	0	1 (11.1)
尿量減少	1 (14.3)	0	1 (11.1)
体重増加	1 (14.3)	0	1 (11.1)
代謝および栄養障害	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
食欲減退	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
脱水	1 (14.3)	0	1 (11.1)
高血糖	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
高リン酸塩血症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
高尿酸血症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
低アルブミン血症	5 (71.4)	2 (100.0)	7 (77.8)
低カルシウム血症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
低カリウム血症	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
低マグネシウム血症	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
低ナトリウム血症	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
低リン酸血症	4 (57.1)	1 (50.0)	5 (55.6)
代謝性アシドーシス	1 (14.3)	0	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (85.7)	1 (50.0)	7 (77.8)
関節痛	1 (14.3)	0	1 (11.1)
関節炎	1 (14.3)	0	1 (11.1)
背部痛	3 (42.9)	0	3 (33.3)
筋痙縮	2 (28.6)	0	2 (22.2)
筋力低下	2 (28.6)	0	2 (22.2)
筋骨格痛	1 (14.3)	0	1 (11.1)
筋肉痛	2 (28.6)	0	2 (22.2)
頚部痛	1 (14.3)	0	1 (11.1)
四肢痛	0	1 (50.0)	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 (14.3)	0	1 (11.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (14.3)	0	1 (11.1)

表 2.7.6.5.5.2-2 有害事象一覧－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	NS-401 7 µg/kg/day (N=7)	NS-401 9 µg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
神経系障害	6 (85.7)	2 (100.0)	8 (88.9)
浮動性めまい	4 (57.1)	0	4 (44.4)
頭痛	3 (42.9)	2 (100.0)	5 (55.6)
末梢性ニューロパチー	2 (28.6)	0	2 (22.2)
錯感覚	1 (14.3)	0	1 (11.1)
下肢静止不能症候群	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
振戦	2 (28.6)	0	2 (22.2)
精神障害	4 (57.1)	1 (50.0)	5 (55.6)
不安	2 (28.6)	0	2 (22.2)
錯乱状態	1 (14.3)	0	1 (11.1)
感情的苦悩	1 (14.3)	0	1 (11.1)
不眠症	4 (57.1)	1 (50.0)	5 (55.6)
腎および尿路障害	1 (14.3)	0	1 (11.1)
急性腎障害	1 (14.3)	0	1 (11.1)
生殖系および乳房障害	2 (28.6)	0	2 (22.2)
勃起不全	1 (14.3)	0	1 (11.1)
閉経後出血	1 (14.3)	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (85.7)	2 (100.0)	8 (88.9)
咳嗽	2 (28.6)	0	2 (22.2)
発声障害	1 (14.3)	0	1 (11.1)
呼吸困難	3 (42.9)	0	3 (33.3)
労作性呼吸困難	1 (14.3)	0	1 (11.1)
鼻出血	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
低酸素症	2 (28.6)	0	2 (22.2)
鼻閉	2 (28.6)	0	2 (22.2)
口腔咽頭痛	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
口腔咽頭プラーク	1 (14.3)	0	1 (11.1)
胸水	0	1 (50.0)	1 (11.1)
鼻漏	1 (14.3)	0	1 (11.1)
副鼻腔うっ血	0	1 (50.0)	1 (11.1)
頻呼吸	1 (14.3)	0	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	5 (71.4)	1 (50.0)	6 (66.7)
斑状出血	3 (42.9)	0	3 (33.3)
紅斑	0	1 (50.0)	1 (11.1)
多汗症	2 (28.6)	0	2 (22.2)
寝汗	2 (28.6)	0	2 (22.2)
発疹	1 (14.3)	0	1 (11.1)
斑状皮疹	1 (14.3)	0	1 (11.1)
顔面腫脹	1 (14.3)	0	1 (11.1)
蕁麻疹	0	1 (50.0)	1 (11.1)
血管障害	3 (42.9)	1 (50.0)	4 (44.4)
毛細血管漏出症候群	0	1 (50.0)	1 (11.1)
潮紅	3 (42.9)	0	3 (33.3)
高血圧	1 (14.3)	0	1 (11.1)
低血圧	1 (14.3)	0	1 (11.1)

［5.3.5.4-3 Table 14.3.1.2 を引用］

安全性解析対象集団における NS-401 との因果関係が認められた有害事象一覧を表 2.7.6.5.5.2-3 に示す。全ての被験者に 1 件以上の NS-401 との因果関係が認められた有害事象が発現し、全体で

50%以上認められた有害事象は、悪心、疲労及び発熱（各 66.7%）、低アルブミン血症（55.6%）であった。

表 2.7.6.5.5.2-3 NS-401 との因果関係が認められた有害事象一覧－安全性解析対象集団－

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	NS-401 7 µg/kg/day (N=7)	NS-401 9 µg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
発現例数	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害	4 (57.1)	2 (100.0)	6 (66.7)
貧血	1 (14.3)	0	1 (11.1)
白血球減少症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
リンパ球減少症	2 (28.6)	0	2 (22.2)
好中球減少症	3 (42.9)	0	3 (33.3)
汎血球減少症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
血小板減少症	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
心臓障害	2 (28.6)	0	2 (22.2)
頻脈	2 (28.6)	0	2 (22.2)
眼障害	1 (14.3)	0	1 (11.1)
霧視	1 (14.3)	0	1 (11.1)
硝子体浮遊物	1 (14.3)	0	1 (11.1)
胃腸障害	5 (71.4)	2 (100.0)	7 (77.8)
腹部膨満	0	1 (50.0)	1 (11.1)
腹痛	0	1 (50.0)	1 (11.1)
便秘	0	1 (50.0)	1 (11.1)
下痢	1 (14.3)	0	1 (11.1)
悪心	5 (71.4)	1 (50.0)	6 (66.7)
膵炎	0	1 (50.0)	1 (11.1)
嘔吐	1 (14.3)	0	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
悪寒	4 (57.1)	0	4 (44.4)
顔面浮腫	1 (14.3)	0	1 (11.1)
疲労	5 (71.4)	1 (50.0)	6 (66.7)
倦怠感	1 (14.3)	0	1 (11.1)
末梢性浮腫	3 (42.9)	0	3 (33.3)
疼痛	1 (14.3)	0	1 (11.1)
発熱	4 (57.1)	2 (100.0)	6 (66.7)
免疫系障害	0	1 (50.0)	1 (11.1)
サイトカイン放出症候群	0	1 (50.0)	1 (11.1)
過敏症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
ウイルス性消化管感染	1 (14.3)	0	1 (11.1)
上気道感染	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
臨床検査	4 (57.1)	1 (50.0)	5 (55.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
アミラーゼ増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
血中クレアチニン増加	1 (14.3)	0	1 (11.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (14.3)	0	1 (11.1)
C－反応性蛋白増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
リパーゼ増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
好中球数減少	1 (14.3)	0	1 (11.1)
血小板数減少	1 (14.3)	0	1 (11.1)
赤血球数減少	1 (14.3)	0	1 (11.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (14.3)	0	1 (11.1)

表 2.7.6.5.5.2-3 NS-401 との因果関係が認められた有害事象一覧－安全性解析対象集団－（続き）

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/day (N=7)	NS-401 9 μg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
代謝および栄養障害	5 (71.4)	1 (50.0)	6 (66.7)
食欲減退	1 (14.3)	0	1 (11.1)
低アルブミン血症	4 (57.1)	1 (50.0)	5 (55.6)
低カリウム血症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
低ナトリウム血症	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
低リン酸血症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (57.1)	0	4 (44.4)
関節痛	1 (14.3)	0	1 (11.1)
関節炎	1 (14.3)	0	1 (11.1)
背部痛	1 (14.3)	0	1 (11.1)
筋痙縮	1 (14.3)	0	1 (11.1)
筋力低下	1 (14.3)	0	1 (11.1)
筋肉痛	2 (28.6)	0	2 (22.2)
神経系障害	4 (57.1)	1 (50.0)	5 (55.6)
浮動性めまい	3 (42.9)	0	3 (33.3)
頭痛	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
錯感覚	1 (14.3)	0	1 (11.1)
振戦	1 (14.3)	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (57.1)	2 (100.0)	6 (66.7)
呼吸困難	2 (28.6)	0	2 (22.2)
労作性呼吸困難	1 (14.3)	0	1 (11.1)
鼻出血	0	1 (50.0)	1 (11.1)
低酸素症	2 (28.6)	0	2 (22.2)
鼻閉	2 (28.6)	0	2 (22.2)
口腔咽頭痛	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
胸水	0	1 (50.0)	1 (11.1)
副鼻腔うっ血	0	1 (50.0)	1 (11.1)
頻呼吸	1 (14.3)	0	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (57.1)	1 (50.0)	5 (55.6)
斑状出血	1 (14.3)	0	1 (11.1)
紅斑	0	1 (50.0)	1 (11.1)
多汗症	2 (28.6)	0	2 (22.2)
寝汗	2 (28.6)	0	2 (22.2)
顔面腫脹	1 (14.3)	0	1 (11.1)
蕁麻疹	0	1 (50.0)	1 (11.1)
血管障害	3 (42.9)	1 (50.0)	4 (44.4)
毛細血管漏出症候群	0	1 (50.0)	1 (11.1)
潮紅	3 (42.9)	0	3 (33.3)
高血圧	1 (14.3)	0	1 (11.1)
低血圧	1 (14.3)	0	1 (11.1)

［5.3.5.4-3 Table 14.3.1.3A を引用］

安全性解析対象集団における Grade3 以上の有害事象一覧を表 2.7.6.5.5.2-4 に示す。全ての被験者で Grade3 以上の有害事象が認められ、全体で 20%以上認められた有害事象は、血小板減少症（44.4%）、好中球減少症及び低リン酸血症（各 33.3%）、貧血、リンパ球減少症及び肺炎（各 22.2%）であった。

表 2.7.6.5.5.2-4 Grade3 以上の有害事象一覧－安全性解析対象集団－

MedDRA ver. 19.0 SOC PT	NS-401 7 μg/kg/day (N=7)	NS-401 9 μg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
発現例数	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害	6 (85.7)	2 (100.0)	8 (88.9)
貧血	2 (28.6)	0	2 (22.2)
リンパ球減少症	2 (28.6)	0	2 (22.2)
好中球減少症	3 (42.9)	0	3 (33.3)
汎血球減少症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
血小板減少症	3 (42.9)	1 (50.0)	4 (44.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	0	1 (11.1)
無力症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
疲労	1 (14.3)	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
菌血症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
肺炎	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
臨床検査	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (14.3)	0	1 (11.1)
リパーゼ増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
好中球数減少	1 (14.3)	0	1 (11.1)
血小板数減少	1 (14.3)	0	1 (11.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (14.3)	0	1 (11.1)
代謝および栄養障害	2 (28.6)	2 (100.0)	4 (44.4)
高血糖	0	1 (50.0)	1 (11.1)
低ナトリウム血症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
低リン酸血症	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	0	1 (11.1)
筋力低下	1 (14.3)	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 (14.3)	0	1 (11.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (14.3)	0	1 (11.1)
精神障害	1 (14.3)	0	1 (11.1)
錯乱状態	1 (14.3)	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	0	1 (11.1)
低酸素症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (50.0)	1 (11.1)
蕁麻疹	0	1 (50.0)	1 (11.1)
血管障害	1 (14.3)	0	1 (11.1)
高血圧	1 (14.3)	0	1 (11.1)

［5.3.5.4-3 Table 14.3.1.6 を引用］

2.7.6.5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、7 μg/kg/day で 4/7 例（57.1%）、9 μg/kg/day で 2/2 例（100.0%）認められた。認められた有害事象は、7 μg/kg/day で肺炎、錯乱状態、呼吸困難、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、血小板減少症が各 1 例、9 μg/kg/day で肺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパ

ラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例で、そのうち 7 μg/kg/day の呼吸困難、9 μg/kg/day のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は NS-401 との因果関係が認められた。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.5.5.3-1 に、発現症例ごとの叙述は 5.3.5.4-3 16.3.1 に示す。

表 2.7.6.5.5.3-1 重篤な有害事象一覧

被験者コード	人種	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	転帰日[c]	Grade	因果関係[d]	治験薬投与	転帰
[redacted]	白人	女	5[redacted]	7	血小板減少症	305	311	4	関連なし	NA	回復
	白人	男	6[redacted]	7	肺炎	43	64	3	おそらく関連なし	NA	回復
					遠隔転移を伴う悪性黒色腫	143	ongoing	3	関連なし	中止	未回復
	白人	男	6[redacted]	7	呼吸困難	4	5	2	おそらく関連あり	NA	回復
	白人	男	7[redacted]	7	錯乱状態	106	113	3	おそらく関連なし	NA	回復
	白人	女	5[redacted]	9	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	7	2	関連あり	中断	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	9	3	関連あり	中断	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	9	3	関連あり	NA	回復
	白人	男	5[redacted]	9	肺炎	151	191	3	おそらく関連なし	NA	回復

NA：Not Applicable
a：投与量（μg/kg/日）
b：MedDRA ver 19.0 PT
c：投与開始日を 1 日目とする。
d：NS-401 との因果関係

［5.3.5.2-1 Table 16.2.7.1、16.2.7.3、16.3.1 を改変］

（3） 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、7 μg/kg/day で 1/7 例（14.3%）、9 μg/kg/day で 1/2 例（50.0%）認められた。認められた有害事象は、7 μg/kg/day で遠隔転移を伴う悪性黒色腫 1 例、9 μg/kg/day で毛細血管漏出症候群、膵炎及び血小板減少症が各 1 例で、遠隔転移を伴う悪性黒色腫を除き NS-401 との因果関係が認められた。

（4） 中断に至った有害事象

中断に至った有害事象を表 2.7.6.5.5.3-2 に示す。中断に至った有害事象は、7 μg/kg/day で 4/7 例（57.1%）、9 μg/kg/day で 2/2 例（100.0%）認められた。全体で 2 例以上認められた有害事象は発熱及び肺炎（各 2 例）で、発熱 2 例は NS-401 との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.5.5.3-2 中断に至った有害事象－安全性解析対象集団－

MedDRA ver. 19.0 PT	NS-401 7 μg/kg/day (N=7)	NS-401 9 μg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
中断に至った有害事象	4 (57.1)	2 (100.0)	6 (66.7)
発熱	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
肺炎	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
菌血症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
悪寒	1 (14.3)	0	1 (11.1)
C－反応性蛋白増加	0	1 (50.0)	1 (11.1)
疲労	1 (14.3)	0	1 (11.1)
頭痛	0	1 (50.0)	1 (11.1)
過敏症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
高血圧	1 (14.3)	0	1 (11.1)
低アルブミン血症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
低酸素症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
好中球減少症	1 (14.3)	0	1 (11.1)
口腔カンジダ症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
汎血球減少症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
胸水	0	1 (50.0)	1 (11.1)
振戦	1 (14.3)	0	1 (11.1)
上気道感染	1 (14.3)	0	1 (11.1)
蕁麻疹	0	1 (50.0)	1 (11.1)

［5.3.5.4-3 Table 14 を引用］

（5） 減量に至った有害事象

減量に至った有害事象は、7 μg/kg/day で 3/7 例（42.9%）認められた。認められた有害事象は、錯乱状態、潮紅、不眠症、筋力低下、好中球減少症及び振戦が各 1 例で、いずれも NS-401 との因果関係は否定された。9 μg/kg では減量に至った有害事象は認められなかった。

（6） 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、MedDRA/SMQ「過敏症（広域）」及び「薬剤に関連する肝障害（広域）」に該当する事象、毛細血管漏出症候群、低アルブミン血症及び視力変化を集計し、表 2.7.6.5.5.3-3 に示す。全ての被験者で 1 件以上の注目すべき有害事象が認められ、全体で 2 例以上に認められた有害事象は、低アルブミン血症（7 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び潮紅（各 3 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例）であった。

表 2.7.6.5.5.3-3 注目すべき有害事象－安全性解析対象集団－

MedDRA ver. 19.0 SMQ PT	NS-401 7 μg/kg/day (N=7)	NS-401 9 μg/kg/day (N=2)	合計 (N=9)
注目すべき有害事象	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)
過敏症	6 (85.7)	1 (50.0)	7 (77.8)
サイトカイン放出症候群	0	1 (50.0)	1 (11.1)
紅斑	0	1 (50.0)	1 (11.1)
顔面浮腫	1 (14.3)	0	1 (11.1)
潮紅	3 (42.9)	0	3 (33.3)
過敏症	0	1 (50.0)	1 (11.1)
発疹	1 (14.3)	0	1 (11.1)
斑状皮疹	1 (14.3)	0	1 (11.1)
顔面腫脹	1 (14.3)	0	1 (11.1)
蕁麻疹	0	1 (50.0)	1 (11.1)
毛細血管漏出症候群	0	1 (50.0)	1 (11.1)
低アルブミン血症	5 (71.4)	2 (100.0)	7 (77.8)
視力変化	1 (14.3)	0	1 (11.1)
薬剤に関連する肝障害	5 (71.4)	2 (100.0)	7 (77.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (22.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (28.6)	1 (50.0)	3 (33.3)
低アルブミン血症	5 (71.4)	2 (100.0)	7 (77.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (14.3)	0	1 (11.1)

［5.3.5.4-3 Table 14.3.1.14 を引用］

2.7.6.5.5.4 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査いずれにおいても、臨床的に重要な変化は認められなかった。ベースラインから Grade が 2 以上悪化したのは、白血球数減少 1 例（Grade 0→3）、リンパ球減少 6 例（Grade 0→3：4 例、0→4：1 例、1→4：1 例）、好中球数減少 1 例（Grade 0→4）、血小板数減少 1 例（Grade 0→3）、ビリルビン増加 1 例（Grade 0→3）、カルシウム減少 1 例（Grade 0→4）、マグネシウム増加 1 例（Grade 0→4）、リン酸塩減少 5 例（Grade 0→3）、ナトリウム減少 1 例（Grade 0→4）であった。

2.7.6.5.5.5 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、身体所見及び心電図について臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.5.6 結論

被験者数が少ないため有効性の結果の解釈については限定的なものとなるが、mITT 集団において併用療法を受けた 6 例中 5 例が PR に到達し、1 例は SD であった。また、PFS の中央値は 8.8 ヵ月であり、一般的な POM/DEX 治療の結果と同程度であった。忍容性は NS-401 を 5 日間単剤投与した場合も POM/DEX と併用した場合も良好であった。