

審議結果報告書

平成 27 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] タルグレチンカプセル75mg
[一 般 名] ベキサロテン
[申 請 者 名] 株式会社ミノファーゲン製薬
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 3 月 16 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 11 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

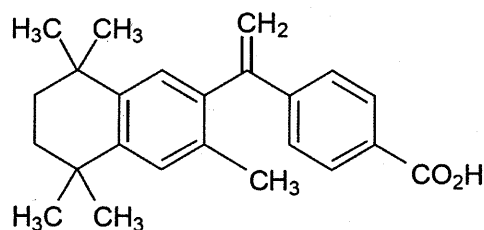
平成 27 年 11 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] タルグレチンカプセル 75mg
[一 般 名] ベキサロテン
[申 請 者 名] 株式会社ミノファージェン製薬
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 3 月 16 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 カプセル中にベキサロテン 75mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式：C₂₄H₂₈O₂

分子量：348.48

化学名：

(日本名) 4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エテニル]安息香酸

(英名) 4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethenyl]benzoic acid

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号：(25 薬) 第 299 号、平成 25 年 3 月 15 日付け薬食審査発 0315 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

- [審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 11 月 20 日

[販 売 名] タルグレチンカプセル 75mg
[一 般 名] ベキサロテン
[申 請 者 名] 株式会社ミノファージェン製薬
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 16 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、脂質異常症及び膵炎、内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）、血液毒性、肝機能障害、感染症、光線過敏症、催奇形性、白内障、間質性肺疾患、ビタミン A 過剰症、血栓症並びに横紋筋融解症については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 皮膚 T 細胞性リンパ腫

[用法・用量] 通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300mg/m²（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 27 年 10 月 1 日

I. 申請品目

〔販売名〕	タルグレチンカプセル 75mg
〔一般名〕	ベキサロテン
〔申請者名〕	株式会社ミノファージェン製薬
〔申請年月日〕	平成 27 年 3 月 16 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にベキサロテン 75mg を含有するカプセル剤
〔申請時効能・効果〕	皮膚 T 細胞性リンパ腫
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には、ベキサロテンとして 1 日 1 回体表面積あたり 300mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減、休薬する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

ベキサロテン（以下、「本薬」）は、米国 Ligand Pharmaceuticals 社により創製された合成レチノイドである。本薬は、レチノイド X 受容体に結合し、アポトーシス誘導及び細胞周期停止作用により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、米国 Ligand Pharmaceuticals 社により、1994 年 3 月から進行がん患者を対象とした本薬の第 I 相試験（L1069-93-01 試験）が実施された。また、1997 年 2 月から 2 種類以上の全身療法に対して難治性の病期 I A、I B 及び II A 期の皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）患者を対象とした本薬の第 II/III 相試験（以下、「L1069-23 試験」）が、1996 年 11 月から 1 種類以上の全身療法に対して難治性の病期 II B 期以上の CTCL 患者を対象とした本薬の第 II/III 相試験（以下、「L1069-24 試験」）が実施された。

米国及び EU では、L1069-23 及び L1069-24 試験を主要な試験成績として、それぞれ 1999 年 6 月及び 1999 年 11 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 1999 年 12 月に「Targretin (bexarotene) capsules are indicated for the treatment of cutaneous manifestations of cutaneous T-cell lymphoma in patients who are refractory to at least one prior systemic therapy.」、EU では 2001 年 3 月に「Targretin is indicated for the treatment of skin manifestations of advanced stage cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in adult patients refractory to at least one systemic treatment.」を効能・効果として承認された。

なお、2015 年 8 月時点において、本薬は、CTCL に関する効能・効果にて 39 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、 年 月から CTCL 患者を対象とした第 I/II 相試験（以下、「B-1101 試験」）が実施された。今般、B-1101 試験成績を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は「皮膚 T 細胞性リンパ腫」を予定される効能・効果として、2013 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(25 薬) 第 299 号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は、白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、粒子径、比表面積、解離定数、分配係数及び熱分析について検討されている。原薬は無水物であり、無水物としては結晶多形が認められていない。ベキサロテンと2種類の溶媒（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）との溶媒和物もそれぞれ結晶を形成することが認められているが、実生産における製造方法では、最終結晶化工程においてXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXは使用されないことから、無水物のみが生成される。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び¹³C-NMR）、質量スペクトル及び元素分析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として合成された後、XXXXXXXXXX工程を経て製造される。XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX*1のXXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX*2のXXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXへのXXXXXXXXXX工程及びベキサロテンのXXXXXXXXXX工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

*1: XXXXXXXXXX

*2: XXXXXXXXXX

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR及び高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験（重金属、類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、水分、強熱残分、XXXXXXXXXX*及び定量法（HPLC）が設定されている。

*: XXXXXXXXXX

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験の結果は下表のとおりであり、保存期間を通じて安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：4ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）	48カ月
加速試験	実生産スケール：4ロット	40℃	75%RH	+金属ドラム（気密）	6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、気密性の遮光容器に入れて室温保存するとき、24カ月と設定された。なお、欧米における承認時に設定されたリテスト期間と同一の期間が設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1カプセル中に原薬75mgを含有する軟カプセル剤である。製剤には、マクロゴール400、ポリソルベート20、ポビドン、ブチルヒドロキシアニソール、ゼラチン、D-ソルビトール・ソルビタン液-濃グリセリン混液（D-ソルビトール・ソルビタン液及び濃グリセリンによって構成されるプレミックス添加剤）及び酸化チタンが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[]の[]、[]の[]、[]の[]及び包装・表示からなる工程により製造される。

重要工程として、[]の[]、[]及び[]工程が設定され、[]の[]、[]及び[]工程には、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 及び HPLC)、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、水分、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、溶出性 ([] [] [])、ブチルヒドロキシアニソール含量 ([]) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験の結果は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装+アルミニウム袋	12 カ月
				高密度ポリエチレンボトル包装	48 カ月
中間的試験	実生産スケール：3ロット	30℃	65%RH	PTP 包装+アルミニウム袋	12 カ月
				高密度ポリエチレンボトル包装	48 カ月
加速試験	実生産スケール：3ロット	40℃	75%RH	PTP 包装+アルミニウム袋	6 カ月
				高密度ポリエチレンボトル包装	

高密度ポリエチレンボトルに包装した製剤 (以下、「ボトル包装品」) について、上記安定性試験において、溶出性の遅延が認められた以降の測定時点で、パンクレアチンを添加した溶出試験液を用いた溶出試験が実施されていたことから、パンクレアチンを添加していない溶出試験液を用いた測定時点までの溶出試験の結果に基づき、有効期間は室温保存するとき 24 カ月と設定された (<審査の概略> 「(1) 製剤の安定性試験における消化酵素を用いた溶出性の評価について」の項参照)。

また、ボトル包装品の加速試験において、溶出性の経時変化にロット間で差異が認められ、当該理由が不明であること等を踏まえ、PTP ([]/アルミニウム箔) に包装し、これをアルミニウム袋 ([]) に入れた製剤 (以下、「PTP 包装品」) について、長期保存試験に基づき、有効期間は室温保存するとき 12 カ月と設定された (<審査の概略> 「(2) PTP に包装した製剤の有効期間について」の項参照)。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、製剤の製造工程で使用されている [] について、現在申請者に照会中である。提出された資料及び以下の検討から、[] 以外の点では原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 製剤の安定性試験における消化酵素を用いた溶出性の評価について

製剤の安定性試験において、溶出性の遅延が認められた場合には、ゼラチンの架橋により硬化したカプセルを溶解することを目的として、次回の測定から溶出試験液に消化酵素であるパンクレアチンを添加した上で溶出試験を行う旨が計画されていた。ボトル包装品では、長期保存試験及び中間的試験の [] カ月を超える保存時以降、並びに加速試験の [] カ月を超える保存時以降の測定時点において、パンクレアチンを添加した溶出試験液を用い

た溶出試験が実施された。

機構は、ゼラチンの架橋が認められたカプセル剤では C_{max} が高くなる旨が報告されていること（医薬品研究 2001, 32: 804-13）等から、安定性試験において、パンクレアチンを添加しない溶出試験液を用いて製剤の溶出性を評価するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ゼラチンの架橋が認められた製剤が、本薬のヒトにおける薬物動態に及ぼす影響は検討されていないことから、溶出試験における、パンクレアチンの添加を許容する旨の規定は削除する。またボトル包装品の有効期間について、パンクレアチンを添加した溶出試験液を用いた溶出試験成績等を踏まえて 12 カ月と設定していたことから、パンクレアチンを添加していない溶出試験液を用いた試験結果に基づき、24 カ月に変更する。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) PTP に包装した製剤の有効期間について

ボトル包装品について、加速試験において、溶出性に経時変化が認められないロットがある一方で、複数のロットで溶出性に経時変化が認められ、測定開始 12 カ月時点でパンクレアチンを用いた溶出試験において規格からの逸脱が認められている。申請者は当該理由について、カプセルの製造に使用するゼラチンの分子量分布に差異があった可能性があり、比較的大きな分子量のゼラチンを用いた製剤において、加速条件下におけるカプセルの硬化及びそれに伴う溶出性の遅延が認められたと考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

経時変化が認められた製剤と、当該製剤のカプセルに使用されたゼラチンの分子量分布を比較する成績が示されていないこと等から、ゼラチンの分子量分布が、加速試験における溶出性の経時変化の理由であるとの説明については根拠が脆弱であり、今後更なる検討の必要があると考える。また、一部のボトル包装品の加速試験における経時変化の理由が明確でないことを踏まえると、PTP 包装品においても同様に加速試験条件において経時変化が認められる可能性を考慮した上で、有効期間を設定すべきと考える。

以上より、機構は、少なくとも PTP 包装品の 12 カ月までの長期保存試験成績、及びボトル包装品の 24 カ月までの長期保存試験成績については、明確な品質の変化が認められないことを確認した上で、PTP 包装品について、長期保存試験成績に基づき有効期間を設定するように申請者に指示し、申請者は現時点で得られている長期保存試験成績に基づき、PTP 包装品の有効期間を 12 カ月と設定する旨を回答した。

(3) 新添加剤について

製剤には、経口投与製剤における使用前例を超える量のポリソルベート 20、及び構成成分の一つである D-ソルビトール・ソルビタン液の添加量が使用前例を超える D-ソルビトール・ソルビタン液-濃グリセリン混液（プレミックス添加剤）が含有されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、医薬品添加物規格適合品であるポリソルベート 20 に関して、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また、D-ソルビトール・ソルビタン液-濃グリセリン混液に関して、日本薬局方等を参考に規格及び試験方法の一部が再設定された。その他の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、ポリソルベート 20 及び D-ソルビトール・ソルビタン液-濃グリセリン混液について、ポリソルベート 20 及び D-ソルビトールの食品添加物としての使用実績及びソルビ

タンの非臨床試験成績等から、承認申請された製剤の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 各種受容体に対する作用 (報告書 RR-750-93-004 [参考資料])

レチノイド X 受容体 (以下、「RXR」) に対するベキサロテン (以下、「本薬」) の結合性が、RXR 及びレチノイン酸受容体 (以下、「RAR」) に結合する [³H] 標識 9-*cis*-retinoic acid (以下、「9-*cis*-RA」) を用いて検討された。また、RAR に対する本薬の結合性が、RAR に結合する [³H] 標識 all-*trans*-retinoic acid (以下、「all-*trans*-RA」) を用いて検討された。その結果、本薬の RXR 及び RAR の各サブタイプに対する解離定数 (以下、「Kd 値」) は下表のとおりであり、本薬は RAR と比較して RXR に高い結合性を示した。

RXR 及び RAR に対する本薬の結合性

	Kd 値 (nmol/L)					
	RXR			RAR		
	α	β	γ	α	β	γ
本薬	30±17	14±5	15±3	6,298±827	>10,000	4,804±899
9- <i>cis</i> -RA	7±1.4	7±1.4	17±1	15.2±0.2	13.4±4	14.7±1.8
all- <i>trans</i> -RA	350±3.7	881±8.6	288±7	15.4±1.7	13.2±2.5	18±1

平均値±標準誤差、n≥6

2) 転写の活性化に対する作用 (報告書 RR-750-93-013、RR-750-98-011、RR-750-98-012、RR-845-98-002 (P503.1)、Drug Metab Dispos 2001; 29: 990-8 [以上、参考資料])

RXR 及び RAR を介する転写の活性化に対する本薬の作用が、受容体遺伝子、及び受容体に応答するプロモーターにより発現調節されるルシフェラーゼ遺伝子を導入したサル腎臓由来 CV-1 細胞株 (以下、「LucCV-1 細胞株」) を用いて検討され、ルシフェラーゼの発現による発光量を指標に EC₅₀ 値が算出された (下表)。

RXR 及び RAR を介した転写に対する本薬の作用 (EC₅₀ 値 (nmol/L))

RXR			RAR		
α	β	γ	α	β	γ
25 [22, 29]	27 [24, 31]	19 [17, 22]	>10,000	>10,000	>10,000

平均値 [95%信頼区間]、n=10

上記の検討に加えて、転写の活性化について、以下の検討が行われた。

- 各種核内受容体と RXR α から形成されるヘテロ 2 量体を介した本薬 (非微粉化原薬) の転写活性化作用が、RXR α 、核内受容体、及び核内受容体に応答するプロモーターにより発現調節される LucCV-1 細胞株を用いて検討された。その結果、検討された核内受容体 (RAR α 、RAR β 、RAR γ 、ビタミン D 受容体 (VDR)、甲状腺ホルモン受容体、ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (以下、「PPAR」) α 、PPAR γ 、神経成長因子誘導遺伝子 (以下、「NGFI-B」)、肝臓 X 受容体 (以下、「LXR」) 及びプレグナン X 受容体 (以下、「PXR」) のうち、本薬により RXR α とヘテロ 2 量体を形成することが認められた核内受容体は PPAR α 、PPAR γ 、NGFI-B、LXR 及び PXR であった。
- ヒト急性前骨髄球性白血病 (APL) 由来 NB4 細胞株及びヒト末梢血単核球 (PBMC) を用いて、レチノイド応答遺伝子である CD38 の mRNA 発現量に対する本薬の作用が、RNA プロテクションアッセイ法等により検討された。その結果、NB4 細胞株及び PBMC において、本薬により CD38 の mRNA 発現量が上昇した。

- 本薬の代謝物である 6-水酸化体、7-水酸化体、6-オキソ体及び 7-オキソ体（「(ii) < 提出された資料の概略 > (3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照）の RXR 及び RAR を介した転写活性化作用が検討された。その結果、本薬（微粉化原薬）と比較して、すべての代謝物の転写活性化作用は弱かった。

3) アポトーシスに対する作用（報告書 RR-750-93-012、RR-750-93-008 [以上、参考資料]）

ヒト前骨髄球性白血病由来 HL60 及びヒト子宮頸癌由来 ME180 細胞株を用いて、本薬のアポトーシス誘導作用が DNA の断片化を指標に検討された。その結果、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

4) 細胞周期に対する作用（報告書 Breast Cancer Res Treat 2006; 96: 147-57 [参考資料]）

ヒト正常乳腺上皮由来 184 及びヒト乳癌由来 T47D 細胞株を用いて、細胞周期に対する本薬の作用がフローサイトメトリーにより検討された。その結果、本薬による G1 期での細胞周期停止作用が認められた。

5) 発がんに対する抑制作用（報告書 RR-750-98-010 [参考資料]）

ラットに *N*-ニトロソ-*N*-メチル尿素（以下、「NMU」）を投与することにより、乳癌が発生することが報告されている（Cancer Res 1994; 54: 4614-17 等）。ラット（17~18 例/群）を用いて、NMU の単回静脈内投与 1 週間後から 12 週間後まで、本薬（微粉化原薬）（30 及び 100mg/kg）が 1 日 1 回、週 5 日間連日経口投与され、NMU 投与から 12 週間後までに腫瘍が発生した割合及び 1 例当たりの平均腫瘍個数が算出された。

その結果、溶媒（9.95%ポリエチレングリコール 400（以下、「PEG400」）、0.05%モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（以下、「Tween80」）及び 0.9%カルボキシメチルセルロース（以下、「CMC」））群の腫瘍発生率は 100%であったのに対して、本薬群での腫瘍発生率は本薬 30 及び 100mg/kg 投与群でそれぞれ 22 及び 12%であり、溶媒群と比較して統計学的に有意に低かった（ $p < 0.001$ 、Fischer's Protected LSD 法）。また、1 例当たりの平均腫瘍個数は、溶媒群の 3.0 個と比較して、本薬 30 及び 100mg/kg 群でそれぞれ 0.333 及び 0.118 個であり、溶媒群と比較して本薬群で統計学的に有意に低かった（ $p < 0.001$ 、Student's *t* 検定）。

6) 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

i) *in vitro*

①皮膚 T 細胞性リンパ腫由来細胞株（報告書 P120544）

ヒト皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）由来 HH、HuT78 及び MJ 細胞株に対する本薬（微粉化原薬）の細胞増殖抑制作用が酸化還元色素を指標に検討された。その結果、HH 及び HuT78 細胞株において、本薬により、濃度依存的な 2 相性の細胞増殖抑制作用が認められ、本薬の低濃度側及び高濃度側での IC₅₀ 値は、HH 細胞株でそれぞれ 0.06 及び 23.28µmol/L、HuT78 細胞株でそれぞれ 0.1 及び 24.32µmol/L であった。なお、MJ 細胞株においては細胞増殖抑制作用が認められず、当該理由について、MJ 細胞株ではアポトーシスを誘導する BAX 及び p73 の発現を調節するシグナル経路が本薬により活性化されないこと（Br J Dermatol 2009; 160: 519-26）が関与している可能性が考えられる、と申請者は説明している。

②CTCL 以外の腫瘍由来細胞株（報告書 RR-750-93-012、RR-750-93-008、RR-740-93-013、Breast Cancer Res Treat 2006; 96: 147-57、RR-750-98-005 [以上、参考資料]）

ヒト多発性骨髄腫（MM）由来 RPMI8226 細胞株及び HL60 細胞株、並びにヒト頭頸部扁平上皮癌由来 1483、SCC25 及び SqCC/Y1 細胞株を用いて、³H チミジンの取込み量を指標に本薬（一部、非微粉化原薬）の細胞増殖抑制作用が検討された。その結果、RPMI8226、

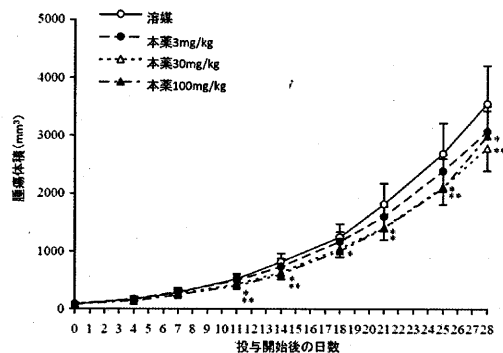
HL60 及び SCC25 細胞株において、本薬による細胞増殖抑制作用が認められた。

184 及び T47D 細胞株、小細胞肺癌由来 NCI-H82 細胞株、非小細胞肺癌由来 SW-900 及び CaLu-3 細胞株を用いて、酸化還元色素を指標に細胞増殖抑制作用が検討された。その結果、184、T47D、NCI-H82 及び SW-900 細胞株において、本薬による細胞増殖抑制作用が認められた。

ii) *in vivo*

①CTCL 由来細胞株 (報告書 P120547)

HH 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全 (SCID) マウスを用いて、本薬 (微粉化原薬) の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植 10 日後 (平均腫瘍体積: 82.8mm³) から、本薬 (3、30 及び 100mg/kg) が 1 日 1 回、28 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された (下図)。その結果、溶媒 (PEG400、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (以下、「Tween20」)、ブチルヒドロキシアニソール (以下、「BHA」) 及びポリビニルピロリドン K-90 (以下、「PVP K-90」)) 群と比較して本薬 30 及び 100mg/kg 投与群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。



本薬の腫瘍増殖抑制作用

平均値±標準偏差、n=10、* : p<0.05 (本薬 30mg/kg 群の Day11、14、21 及び 25、並びに本薬 100mg/kg 群の Day18、21 及び 28)、** : p<0.01 (本薬 30mg/kg 群の Day28、並びに本薬 100mg/kg 群の Day11、14 及び 25) (いずれも Dunnett 検定)

②CTCL 以外の腫瘍由来細胞 (報告書 RR-740-94-007a、RR-740-93-014.a、RR-750-98-006 [以上、参考資料])

ヒト頭頸部扁平上皮癌由来 HN9N、HN21P 及び 1483 細胞株、ヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス (ヌードマウス) を用いて、本薬 (一部、非微粉化原薬) による腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬投与により、HN9N 及び HN21P 細胞株において腫瘍増殖抑制作用が認められた。

(2) 副次的薬理試験 (報告書 RR-740-93-016、RR-740-93-017.a、RR-750-98-013、Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 272-6、RR-740-94-002 [以上、参考資料])

ウサギ (5 例/群) に本薬 (非微粉化原薬) (1、10 及び 100mg/kg) が 1 日 1 回、4 日間連日経口投与され、血漿中総コレステロール、トリグリセリド、高比重リポタンパク (以下、「HDL」) コレステロール及び低比重リポタンパク (以下、「LDL」) コレステロール濃度に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により血漿中総コレステロール及びトリグリセリド濃度が上昇した。

ラット (5 例/群) に本薬 (非微粉化原薬) (10、30 及び 100mg/kg) が 1 日 1 回、30 日間連日経口投与され、HDL コレステロール濃度に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により、HDL コレステロール濃度が上昇した。

マウス (7~12 例/群) に本薬 (微粉化原薬) (3 及び 30mg/kg) が 1 日 1 回 14 日間連日

経口投与され、血漿中トリグリセリド濃度に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により、血漿中トリグリセリド濃度が低下した。申請者は、血漿中トリグリセリドがウサギで上昇し、マウスで低下した理由は不明であると説明している。

申請者は、上記の所見等を基に、高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症のリスクを添付文書で注意喚起する旨を説明している（「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) 脂質異常症及び膵炎」の項参照）。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（報告書 B120666、RR-740-93-007 [非 GLP 試験、参考資料]）

ラット（6 例/群）に本薬（微粉化原薬）（3、30 及び 100mg/kg）が単回経口投与され、一般症状及び行動に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

ラット（10 例/群）に本薬（非微粉化原薬）（10、30 及び 100mg/kg）が 1 日 1 回 4 日間連日経口投与され、行動、自発運動量、感覚反射、運動反射及び電気刺激による痙攣に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響（報告書 B120664）

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（以下、「hERG」）を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬（微粉化原薬）の影響が検討された。その結果、本薬は灌流液の溶解限界濃度である 0.3 μ mol/L まで hERG 電流に影響を及ぼさなかった。

ii) 血圧及び心電図等に及ぼす影響（報告書 B120662、RR-740-93-006 [非 GLP 試験、参考資料]）

イヌ（4 例）に本薬（微粉化原薬）（1、3 及び 10mg/kg）がラテン方格法により 7 日間間隔をあけて単回経口投与され、血圧、心拍数並びに心電図（PR 時間、QRS 幅及び QTc 間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

ラット（10 例/群）に本薬（非微粉化原薬）（10、30 及び 60mg/kg）が 1 日 1 回 4 日間連日経口投与され、血圧及び心拍数に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3) 呼吸系に及ぼす影響（報告書 B121250）

ラット（8 例/群）に本薬（微粉化原薬）（3、30 及び 100mg/kg）が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、CTCL に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

RXR は、ビタミン A 等のリガンドと結合し、ホモ 2 量体又は核内受容体とのヘテロ 2 量体を形成し、転写を調節することが報告されている（EMBO J 2004; 23: 2083-91 等）。

合成レチノイドである本薬は、RXR と結合し、RXR の 2 量体を形成することで転写を活性化することが確認されており（「<提出された資料の概略> (1) 2) 転写の活性化に

対する作用」の項参照)、下記の公表論文も考慮すると、当該活性化により、アポトーシス誘導及び細胞周期停止作用を示し(「<提出された資料の概略>(1)3)アポトーシスに対する作用」及び「<提出された資料の概略>(1)4)細胞周期に対する作用」の項参照)、CTCL由来の細胞株の増殖を阻害する(「<提出された資料の概略>(1)6)悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照)と考える。

- RXR ホモ2量体は、アポトーシスを誘導すること(J Steroid Biochem Mol Biol 2008; 112: 25-31)。
- RXR ホモ2量体は、細胞周期停止に関与するp21の発現を誘導すること(J Biol Chem 2007; 282: 29987-97)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね受け入れ可能と考える。ただし、CTCLにおけるRXRを介した転写因子の関与については、不明な点が残されていると考えることから、本薬の作用機序について、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態(以下、「PK」)は、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。また、提出された試験において、特記した試験を除き、微粉化した原薬が用いられた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雌雄ラットに、¹⁴C標識した本薬(以下、「¹⁴C標識体」)10mg/kgを単回静脈内投与、又は¹⁴C標識体100mg/kgを単回経口投与し、血漿中放射能濃度が検討された(下表)。100mg/kgを経口投与した際の本薬の絶対的バイオアベイラビリティ(以下、「BA」)は、雌雄でそれぞれ41.0及び28.7%であった。本薬のC_{max}及びAUC_{inf}は、雄と比較して雌で高値を示した。本薬の曝露量に性差が認められた理由については不明であり、ラットにおける本薬の代謝酵素は明確ではないものの、ラットではシトクロムP450(以下、「CYP」)分子種(CYP2C、3A等)の発現量に性差があること(J Toxicol Sci 2012; 37: 863-9、Arch Biochem Biophys 1992; 293: 147-52)に起因する可能性があると考え、と申請者は説明している。

放射能のPKパラメータ(雌雄ラット、単回投与)

投与経路	投与量(mg/kg)	性別	C _{max} (µg/L)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/L)	t _{1/2} (h)	CL(L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
静脈内	10	雄	—	—	10.66±3.36	2.33±0.11	0.98±0.26	1.95±0.0379
		雌	—	—	19.76±1.37	2.83±0.42	0.51±0.03	1.31±0.0964
経口	100	雄	3.03±0.06	2.7±1.2	30.91±11.71	—	—	—
		雌	4.04±0.75	2.5±1.3	80.85±50.53	—	—	—

平均値±標準偏差、n=3、—:算出せず

雄性ラットに、本薬(非微粉化原薬)3、10、30及び100mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された(下表)。本薬のC_{max}及びAUC_{inf}は、用量比を下回って上昇した。当該理由について、本薬は難溶性であることから、用量の増加に伴い本薬の溶解性が低下し、消化管での本薬の吸収が低下したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

雌雄イヌ(非微粉化原薬)に、本薬6mg/kgを単回静脈内投与、雌性イヌに、本薬25mg/kgを単回経口投与、又は雄性イヌに、本薬100mgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討

された（下表）。本薬を絶食下及び摂食後に単回経口投与した際の本薬の PK に明確な差異は認められなかった。また、100mg/kg を経口投与した際の本薬の絶対的 BA は 7.46%であった。なお、本薬の絶対的 BA に種差が認められた理由については不明である、と申請者は説明している。

各動物種における本薬の PK パラメータ

	投与経路	投与量 (mg/kg)	食餌	性別	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)
ラット*1	経口	3	摂餌	雄	4*2	1.42	1.5	6.44
		10	摂餌	雄	4*2	3.85	1.5	21.6
		30	摂餌	雄	4*2	7.46	1.5	44.3
		100	摂餌	雄	4*2	24.6	1.0	133
イヌ	静脈内	6	絶食	雄	4	—	—	38.68±11.95
		6	摂餌	雌	8	11.26±4.43	0.50±0	25.61±9.79
	経口	25	絶食	雌	6	4.74±1.68	2.17±0.41	22.41±5.75*3
		25	摂餌	雌	6	4.88±1.37	1.17±0.41	20.56±2.61*3
		100	絶食	雄	4	8.12±2.88	2.0±0.71	50.18±27.29

平均値±標準偏差、*1: PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、*2: 測定時点ごとの例数、*3: AUC_{0-24h}、—: 算出せず

また、カプセル中の有効成分の沈降を防止し、懸濁液の均一性を保つ目的で、原薬を微粉化した製剤が開発されたことから（「2. <提出された資料の概略> (1) 3 原薬の管理」の項参照）、原薬の微粉化が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的として、以下の検討が実施された。

雌性イヌに、本薬の非微粉化原薬（平均粒子径 49.99µm）及び微粉化原薬（平均粒子径 10.22µm）25mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。非微粉化原薬投与時と比較して、微粉化原薬投与時で本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は高値を示した。当該理由について、原薬を微粉化することにより、本薬の溶解性が上昇し、消化管での吸収速度が上昇したことに起因すると考えており、以降の試験においては、本薬の曝露量を高めるために微粉化原薬を用いることとした、と申請者は説明している。

非微粉化原薬及び微粉化原薬投与時の本薬の PK パラメータ（雌性イヌ、単回経口投与）

	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
非微粉化原薬	2.08±0.99	1.69±0.80	11.43±3.97	5.95±2.48
微粉化原薬	12.37±2.93	1.63±0.74	48.79±13.56	3.73±2.60

平均値±標準偏差、n=8

2) 反復投与

雌雄ラットに、本薬 3、30 及び 100mg/kg を 1 日 1 回、26 週間反復経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（下表）。3mg/kg 群では、測定日による本薬の PK の明確な差異は認められなかったが、30 及び 100mg/kg 群では、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、投与 1 日目と比較して、投与 28 及び 182 日目で低値を示した。ラットにおける本薬の代謝酵素は不明であるものの、30 及び 100mg/kg 群において本薬の曝露量が投与 1 日目と比較して投与 28 及び 182 日目で低値を示した理由については、代謝酵素を用量依存的に自己誘導したこと（「(5) 2 酵素誘導」の項参照）に起因すると考える、と申請者は説明している。本薬の PK に明確な性差は認められなかったが、ラットを用いた単回投与試験（「1 単回投与」の項参照）と性差に関する結果が異なった理由については不明である、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、26 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
3	1	雄	0.522±0.082	1.0±0	3.56±0.97
		雌	0.440±0.061	1.0±0	2.14±0.25
	28	雄	0.362±0.058	1.3±0.6	3.37±0.21
		雌	0.595±0.098	0.8±0.3	3.29±0.33
	182	雄	0.430±0.085	1.0±0	3.92±1.39
		雌	0.539±0.325	0.8±0.3	3.49±1.64
30	1	雄	2.48±0.30	1.3±0.6	22.8±1.50
		雌	2.80±0.080	1.0±0	24.0±2.80
	28	雄	1.60±0.260	2.0±1.0	16.4±6.10
		雌	1.76±0.830	2.0±0	17.1±8.90
	182	雄	1.80±0.450	2.3±0.6	20.5±3.30
		雌	2.33±0.360	1.0±0	21.0±6.60
100	1	雄	5.57±1.080	1.0±0	63.8±9.80
		雌	5.32±0.450	1.0±0	55.0±13.6
	28	雄	2.69±0.600	2.0±0	25.6±3.60
		雌	2.40±0.210	1.7±0.6	24.3±3.60
	182	雄	4.19±1.24	1.7±0.6	37.4±8.50
		雌	4.58±0.730	1.7±0.6	35.3±3.50

平均値±標準偏差、n=3

雌雄イヌに、本薬 1、3 及び 10mg/kg を 1 日 1 回、39 週間反復経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された (下表)。1mg/kg 群では、測定日による本薬の PK の明確な差異は認められなかったが、3 及び 10mg/kg 群では、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、投与 1 日目と比較して投与 28 及び 273 日目で低値を示した。3 及び 10mg/kg 群において、本薬の反復投与により曝露量が低値を示した理由について、イヌにおける本薬の代謝酵素は不明であるものの、本薬が代謝酵素を用量依存的に自己誘導 (「(5) 2) 酵素誘導」の項参照) した可能性があると考えられる。本薬の PK に明確な性差は認められなかったと考える、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、39 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
1	1	雄	4	0.791±0.258	0.9±0.3	6.57±1.91
		雌	4	0.649±0.085	1.0±0.7	5.80±0.970
	28	雄	4	0.708±0.180	1.8±0.5	6.66±1.57
		雌	4	0.679±0.183	1.0±0.7	5.79±1.58
	273	雄	4	0.981±0.301	0.6±0.3	7.13±1.96
		雌	4	0.775±0.167	1.1±0.6	7.43±2.34
3	1	雄	4	1.90±0.210	1.0±0	17.2±3.80
		雌	4	2.74±0.660	1.0±0	19.7±2.10
	28	雄	4	1.22±0.410	1.4±0.8	11.1±3.70
		雌	4	1.37±0.170	1.4±0.8	10.4±1.30
	273	雄	4	1.60±0.390	1.3±0.5	12.9±4.20
		雌	4	1.76±0.860	1.5±0.6	14.3±2.20
10	1	雄	6	5.36±1.86	0.8±0.3	43.5±14.4
		雌	6	5.49±1.79	1.7±0.5	48.4±11.1
	28	雄	6	3.11±0.900	0.8±0.3	21.5±8.70
		雌	6	3.15±1.10	1.1±0.5	20.5±5.50
	273	雄	6	3.64±1.53	1.0±0.5	25.3±11.8
		雌	6	4.04±1.89	1.1±0.5	29.2±9.10

平均値±標準偏差

3) *in vitro* での膜透過性

in vitro での膜透過性については、申請後の2015年■月から、ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いた本薬のヒト消化管膜透過性に係る検討が開始され、審査中に当該検討結果が提出された。本薬 1~100 $\mu\text{mol/L}$ での頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数（以下、「 $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ 」）は、19.9~21.6 $\times 10^{-6}\text{cm/sec}$ であり、陰性対照であるマンニトール（10 $\mu\text{mol/L}$ ）及び陽性対照であるメトプロロール（1 $\mu\text{mol/L}$ ）の $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ は、それぞれ 0.257 $\times 10^{-6}$ 及び 7.90 $\times 10^{-6}\text{cm/sec}$ であった。以上より、本薬の膜透過性は高い、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雌雄アルビノラットに、 ^{14}C 標識体 100mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。放射能濃度は、雌雄ともに、大部分の組織で投与4時間後において最高値に達し、消化管（胃、十二指腸、回腸及び空腸）及び肝臓で特に高値を示した。投与4時間後において、雌雄ともに放射能濃度が血漿中（雄及び雌でそれぞれ 24.1 及び 21.2nmol Eq./g）と比較して高値を示した組織は、胃、回腸、空腸、十二指腸、肝臓、副腎、脾臓、腎臓、結腸、白色脂肪、腸間膜リンパ節、心臓、脾臓、肺及び顎下腺（雄及び雌でそれぞれ、28.7~572.7 及び 32.0~578.9nmol Eq./g）であり、雌では、大動脈（46.7nmol Eq./g）、卵巣（34.1nmol Eq./g）及び脳（27.8nmol Eq./g）においても血漿中と比較して高い放射能濃度値を示した。投与48時間後において、検討されたいずれの組織においても放射能量は投与放射能の0.07%以下まで低下したことから、本薬又は代謝物が組織に蓄積する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。なお、本薬の分布について、明確な性差は認められていないと考える、と申請者は説明している。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

^{14}C 標識体 1~100 $\mu\text{mol/L}$ をラット及びイヌの血漿に添加し、限外濾過法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。いずれの動物種においても検討された濃度範囲では、本薬の血漿タンパク結合率は一定の値を示し、ラット及びイヌでそれぞれ 99.9 及び 100% であった。また、雌雄ラットに ^{14}C 標識体 100mg/kg を単回経口投与した際の投与4時間後の放射能の血液/血漿中濃度比は、雌雄でそれぞれ 0.71 及び 0.72 であった。

^{14}C 標識体 0.005~5 $\mu\text{g/L}$ をヒトの血漿と 37 $^{\circ}\text{C}$ で4時間インキュベートし、平衡透析法を用いて、本薬の血漿タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク結合率（各濃度の平均値）は、99.8~99.9% であり、検討された濃度範囲では、本薬の血漿タンパク結合率は概ね一定であった。

申請後の2015年■月から、本薬のヒト血漿中における結合タンパクの種類に係る検討が開始され、審査中に当該検討結果が提出された。本薬 100~10,000ng/mL を、ヒト血漿、ヒト血清アルブミン（以下、「HSA」）（40mg/mL）及び $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（以下、「AGP」）（1mg/mL）と 37 $^{\circ}\text{C}$ で6時間インキュベートした結果、本薬の結合率はそれぞれ 99.76~99.96、99.74~99.88 及び 89.82~92.20% であり、本薬の結合率はヒト血漿と HSA で同程度であった。以上より、ヒト血漿中における本薬の主な結合タンパクはアルブミンであると考え、と申請者は説明している。また、本薬のアルブミン及び AGP との結合率は、臨床使用時における血漿中本薬濃度（3.63 $\mu\text{g/mL}$ ）* を超える濃度まで一定であったことを踏まえると、生理的要因又は病的要因による血漿タンパク濃度の変動が、本薬の血漿タンパク結合率に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

*：日本人 CTCL 患者に本薬 300mg を単回投与した際の本薬の C_{max}

3) 胎盤透過性及び胎児移行性

本薬の胎盤透過性及び胎児移行性については検討されていないものの、ラットを用いた

胚・胎児発生試験において、催奇形性が認められていること（「(iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）から、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があると考え、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

本薬 100 μ mol/L をラット肝ミクロソームと 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、本薬の主な代謝物として 6-水酸化体が検出され、その他の代謝物として、7-水酸化体、6-オキシ体、7-オキシ体及びアシルグルクロン酸抱合体が検出された。また、本薬 100 μ mol/L をラット肝スライスと 37°C で 5 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、本薬の代謝物として、6/7-水酸化体、6/7-オキシ体、アシルグルクロン酸抱合体、タウリン抱合体、並びに水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体、グルクロン酸抱合体が検出された。

本薬 100 μ mol/L をイヌ肝スライスと 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、代謝物として、6/7-水酸化体、6/7-オキシ体及びアシルグルクロン酸抱合体が検出された。

本薬 100 μ mol/L をヒト肝ミクロソームと 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、本薬の代謝物として、6/7-水酸化体及び 6/7-オキシ体が検出された。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討することを目的として、以下の検討が行われた。当該検討結果を基に、ヒトにおける本薬の代謝には、主に CYP3A が関与すると考える、と申請者は説明している。

- 本薬 25 μ mol/L をヒト肝ミクロソームと 37°C で 16 分間インキュベートした際の本薬の代謝速度と、CYP 分子種 (1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A9/11) の活性との関連を検討した結果、本薬の代謝速度と CYP2C9 及び 3A4 の活性との間に相関が認められた。
- 本薬 25 μ mol/L を、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A 及び 4A) の阻害剤存在下で、ヒト肝ミクロソームと 37°C で 15 分間インキュベートした結果、CYP3A 阻害剤非存在下と比較して、CYP3A 阻害剤存在下で本薬の代謝物である水酸化体及びオキシ体の生成速度は 25%低下した。一方、その他の CYP 分子種の阻害剤は、本薬の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。

2) *in vivo* 代謝

雌雄ラットに本薬 100mg/kg を単回経口投与し、血漿中代謝物が検討された。投与 6 時間後における血漿中には、主に未変化体が認められ、主な代謝物として、水酸化体及びオキシ体が認められた。

雄性胆管カニューレ挿入ラットに本薬 100mg/kg を単回経口投与し、胆汁中代謝物が検討された。投与 7 時間後までの胆汁中には、水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体、グルクロン酸抱合体、アシルグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体及びタウリン抱合体が認められた。

雌性イヌに本薬 25mg/kg を単回経口投与し、血漿中代謝物が検討された。投与 3 時間後における血漿中には、主に未変化体が認められ、代謝物として、水酸化体及びオキシ体が認められた。

雌性胆管カニューレ挿入イヌに本薬 25mg/kg を単回経口投与し、胆汁中代謝物が検討された。投与 4 時間後までの胆汁中には、水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体、グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体が認められた。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中排泄

雌雄ラットに、 ^{14}C 標識体 100mg/kg を単回経口投与した結果、投与 48 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）は、0.14 及び 91.1%であったことから、本薬は主に糞中に排泄される、と申請者は説明している。

ラット及びイヌに本薬を静脈内投与した結果、血漿中本薬濃度は腸肝循環を示唆する二峰性の推移を示していないこと等から、本薬の PK における腸肝循環の寄与は大きくないと考える、と申請者は説明している。

2) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていないものの、ビタミン A 誘導体であるエトレチナートはラットにおいて乳汁中に移行することが示されていること（応用薬理 1982; 24: 489）、及び本薬は脂溶性が高いこと（log P 値：5.82）から、本薬は乳汁中に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬 0.003~30 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で、CYP 分子種（1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8 の基質（パクリタキセル）及び CYP2C9 の基質（ジクロフェナク）の代謝を阻害し、 K_i 値は、それぞれ 1.43 及び 29 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

2) 酵素誘導

本薬 100mg/kg 又は溶媒（PEG400、Tween80 及び CMC）を 4 日間反復経口投与した雄性ラットから調製した肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種（1A2、2B1/2、2C11、2E、3A 及び 4A）の発現量が検討された。その結果、溶媒群と比較して本薬群で、CYP2B1/2、3A 及び 4A の発現量は高値を示した。また、本薬 100mg/kg 又は溶媒を 4 日間経口投与した雄性ラットから調製した肝ミクロソームと、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ を 37°C で 6 分間インキュベートし、本薬の代謝速度が検討された。その結果、溶媒群と比較して本薬群で本薬の代謝速度が高値を示した。

ヒト肝細胞に本薬 0.24~30 $\mu\text{mol/L}$ を 3 日間処置し、CYP 分子種（1A2、2C9、2C19 及び 3A）の酵素活性が検討された。その結果、CYP3A の酵素活性は、本薬の用量の増加に伴い、溶媒（ジメチルスルホキシド、以下、「DMSO」）群の 2.1~4.8 倍に増加した。一方、検討された他の CYP 分子種について、本薬処置による酵素活性の明確な増加は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

薬物動態学的相互作用について

申請者は、*in vitro* における薬物動態学的相互作用の検討結果（「<提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro* 代謝」、「<提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」及び「<提出された資料の概略> (5) 2) 酵素誘導」の項参照）を踏まえ、以下のように説明している。

- 本薬が CYP2C8 を阻害すること及び CYP3A の基質であることについて、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

- 本薬が CYP3A を誘導することについて、本薬非併用時に対する本薬併用時の、CYP3A の基質であるアトルバスタチンカルシウム水和物の AUC_{0-24h} の幾何平均比が、約 0.5 であることが報告されていること (Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 563-71) から、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。
- 本薬が CYP2C9 を阻害することについて、日本人 CTCL 患者に本薬 300mg/m² を単回投与及び 15 日間反復投与した際の本薬の C_{max} (3.63 及び 2.48µg/mL) は、CYP2C9 に対する本薬の K_i 値 (29µmol/L (10.1µg/mL)) よりも低値であったことから、注意喚起の必要性は乏しいと考える。

機構は、CYP2C8 及び 2C9 の基質、並びに CYP3A 誘導剤と本薬の薬物動態学的相互作用の検討を目的とした臨床試験を実施する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CYP2C8 の基質 (モンテルカスト等)、CYP2C9 の基質 (セレコキシブ等) 及び CYP3A 誘導剤 (リファンピシン等) との薬物動態学的相互作用について、本薬の臨床試験及び海外での製造販売後の使用経験からは当該相互作用に起因すると考えられる临床上の問題は報告されていないことから、追加の臨床相互作用試験を実施する必要性は低いと考える。

また、機構は、本申請において、トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する試験成績が提出されていないことから、当該相互作用に関する検討を実施する必要性について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

以下の点を踏まえると、本薬の臨床使用時に当該相互作用が発現する可能性は低いと考えることから、トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用に関する検討は実施しなかった。

- Caco-2 細胞を用いた検討の結果、本薬の膜透過性は高いことが示されており (「<提出された資料の概略> (1) 3 *in vitro* での膜透過性」の項参照)、本薬の消化管吸収における排泄トランスポーターの寄与は小さいことが推測されること。
- 本薬の臨床試験及び海外での製造販売後の使用経験において、トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の問題は報告されていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP2C8 の基質、CYP2C9 の基質及び CYP3A 誘導剤との併用時、並びにトランスポーターを介した本薬の臨床薬物動態学的相互作用については不明であると考え。したがって、引き続き情報収集を行い、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A 及びトランスポーターを介した本薬の臨床薬物動態学的相互作用について新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。本薬の臨床薬物動態学的相互作用についての検討結果が限られることを踏まえると、*in vitro* において CYP2C9 を本薬が阻害したことについては、添付文書等を用いて情報提供を行う必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

提出された試験において、特記した試験を除き、微粉化された原薬が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回経口投与毒性試験 (参考資料)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 (非微粉化原薬) 0 (溶媒対照: ごま油) 及び 1,500mg/kg が単回経口投与され、投与 14 日後に剖検された。死亡例は認められなかった。

以上より、本試験における概略の致死量は 1,500mg/kg 超と判断された。

2) マウス単回経口投与毒性試験

マウスにおける単回経口投与時の毒性については、マウス (Swiss-Webster、雌雄各 15 例/群) に本薬 (非微粉化原薬) 0 (溶媒対照 : DMSO)、250、500 及び 1,000mg/kg が単回経口投与され、投与 24、48 及び 72 時間後に雌雄各 5 例/群の骨髄を用いて小核誘発性が検討された小核試験 (「(3) 遺伝毒性試験」の項参照) において評価された。本試験において死亡例は認められなかった。

以上より、本試験における概略の致死量は 1,000mg/kg 超と判断された。

3) イヌ単回経口投与毒性試験 (参考資料)

イヌ (ビーグル、雌雄各 2 例/群) に本薬 (非微粉化原薬) 0 (溶媒対照 : パバス油) 及び 720mg/kg が単回経口投与され、投与 14 日後に剖検された。死亡例は認められず、剖検所見では異常は認められなかった。

以上より、本試験における概略の致死量は 720mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

本薬 (一部、非微粉化原薬) の反復投与毒性試験は、評価資料としてラット 26 週間及びイヌ 39 週間反復経口投与試験、参考資料としてラット 28 日間、5 週間、37 日間、92 日間、3 及び 6 か月間反復経口投与試験並びにイヌ 28 日間、30 日間、91 日間及び 26 週間反復経口投与試験が提出された。ラット及びイヌで、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の増加、肝臓及び副腎重量の増加、肝細胞の所見 (肥大、空胞化、変性及び壊死)、副腎皮質の所見 (肥大及び皮質細胞の空胞化) 等が認められた。また、白内障がイヌ及び本薬 300mg/kg/日が 8 週間反復投与されたラット等で認められている。ラットでは、活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、「APTT」) 及びプロトロンビン時間 (以下、「PT」) 延長、全身の様々な組織における出血、皮膚の表皮肥厚、消化管の過角化及び扁平上皮肥厚等が認められた。イヌでは、耳道腺の過形成、性的に未成熟なイヌで精巣及び精巣上体への影響等が認められた。性成熟したイヌでは精巣及び精巣上体への影響は認められなかった。

1) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 15~21 例/群) に本薬 0 (溶媒対照 : PEG400、Tween20、BHA 及び PVP K-90)、3、30 及び 100mg/kg/日が 26 週間経口投与され、0 及び 100mg/kg 群の雌雄各 6 例/群では投与終了後 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。また、雌雄各 3 例/群では TK が検討された。

30mg/kg 群の雄 1/15 例及び 100mg/kg 群の雄 1/21 例がそれぞれ投与 111 及び 17 日目に死亡し、3mg/kg 群の雄 1/15 例が投与 129 日目に切迫屠殺された。これらの死亡例において、自発運動減少、呼吸緩徐、耳介の外傷及び上顎切歯の歯折が認められ、血液凝固能の低下による外傷部からの失血が死因と判断された。切迫屠殺例においては、下腹部の腫瘍及び赤色尿が認められた。その他、30mg/kg 群の雄 1/15 例及び 100mg/kg 群の雄 1/21 例も死亡したが、死亡前に全身状態の悪化と関連する変化は確認されず、死因は不明とされている。

3mg/kg 以上の群で摂餌量増加、PT 及び APTT 延長、フィブリノーゲン増加、血色素量、平均赤血球容積 (以下、「MCV」) 及び平均赤血球血色素量 (以下、「MCH」) 減少、単球数増加、総タンパク、アルブミン、A/G 比、ALT、ALP、HDL コレステロール、トリグリセリド及びカルシウム増加、カリウム減少、尿検査において尿量及びナトリウム排泄量増加並びに尿の浸透圧減少が認められた。また、眼科学的検査で水晶体混濁、病理組織学的検査で白内障、肝臓重量増加、肝臓の腫大及び小葉中心性の肝細胞肥大、前胃の扁平上皮の肥厚、下垂体中間葉の肥大並びに副腎の肥大が認められた。30mg/kg 以上の群で赤血球数

及びヘマトクリット値減少、血小板数増加、好酸球数減少、コレステロール及びグルコース増加、ナトリウム減少並びに尿検査で潜血反応陽性が認められた。また、胸腺重量減少、雄で下垂体重量増加、下垂体腫大、表皮の肥厚、舌及び食道の扁平上皮の肥厚、腺胃の球状白血球の増加、前胃境界部のびらん、胸骨及び大腿骨の軟骨の肥大、腎皮質への鉍質の沈着並びに腎尿細管上皮への褐色色素の沈着が認められた。100mg/kg 群で体重の増加抑制、血中尿素窒素増加、脱毛、腎臓重量増加、腎皮髄境界部の鉍質沈着及び好塩基性尿細管が認められた。

軟骨の肥大については、胸骨及び大腿骨以外の軟骨及び骨への影響は認められず、投与期間終了時に骨端線閉鎖が完了していたイヌ 39 週間反復投与毒性試験（「2）イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）では認められていないこと及びラットでは生涯にわたり骨端の成長板（軟骨層）が残存し、骨組織が成長し続ける（Toxicol Pathol 2002; 30: 312-21）のに対して、ヒトでは成長に伴い、一般に約 15～17 歳以降に骨端線が閉鎖することが報告されていること（Contemp Top Lab Anim Sci 2002; 41: 21-6）から、臨床で成人患者に本薬を投与した際に軟骨肥大は生じないと考えられる、と申請者は説明している。

なお、回復期間終了後においても、白内障、下垂体の腫大、下垂体の中間葉の肥大、大腿骨及び胸骨の軟骨の肥大及び胸腺重量の減少が認められたが、投与終了後に認められたその他の所見については回復又は回復傾向が確認された。

以上より、本試験における無毒性量は 3mg/kg/日未満と判断された。なお、3mg/kg/日における AUC_{0-24h} (3490～3,920ng・h/mL) は、臨床曝露量*の約 0.3～0.4 倍であった。

*: 国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験) において、日本人 CTCL 患者に本薬 1 日 1 回 300mg/m² を 15 日間反復経口投与した際の平均 AUC_{0-24h} は 10,815ng・h/mL であった。

2) イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 4～6 例/群）に本薬 0（溶媒対照：PEG400、Tween20、BHA 及び PVP K-90）、1、3 及び 10mg/kg/日 が 39 週間経口投与された。溶媒対照群及び 10mg/kg 群の雌雄各 2 例/群では投与終了後 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

1mg/kg 以上の群で小葉中心性肝細胞のグリコーゲンの増加、副腎束状帯皮質細胞の脂肪滴の増加、精細管上皮変性、びまん性のセルトリ細胞空胞化及び精巣上体の管腔内の細胞残屑が認められた。3mg/kg 以上の群でフィブリノーゲン量増加、アルブミン減少、 α 2 グロブリン増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝臓重量増加、肝臓腫大及び精巣上体の管腔内の精子減少が認められた。10mg/kg 群で血小板数増加、トリグリセリド減少、眼科学的検査で水晶体混濁、病理組織学的検査で白内障及び精巣のびまん性間細胞過形成が認められた。

なお、回復期間終了後において、肝臓重量の増加傾向が認められたが、投与期間終了後に認められたその他の所見は回復性が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は 1mg/kg/日未満と判断された。なお、本試験の 1mg/kg/日における AUC_{0-24h} (7,130～7,430ng・h/mL) は、臨床曝露量*の約 0.7 倍であった。

*: 国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験) において、日本人 CTCL 患者に本薬 1 日 1 回 300mg/m² を 15 日間反復経口投与した際の平均 AUC_{0-24h} は 10,815ng・h/mL であった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウス骨髄小核試験が実施され、本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

1) CB6F1/rasH2 トランスジェニックマウス 26 週間経口投与がん原性試験

CB6F1/rasH2 トランスジェニックマウス（雌雄各 25 例/群）に本薬 0（溶媒対照：PEG400、Tween20、BHA 及び PVP K-90）、30、100 及び 300mg/kg/日 が 26 週間反復経口投与された。

なお、陽性対照群として CB6F1/rasH2 トランスジェニックマウス雌雄各 25 例に NMU が 75mg/kg の用量で単回腹腔内投与された。

100 及び 300mg/kg 群の雄では主に出血性心筋症及び肝臓からの出血により死亡及び瀕死例が認められたことから、100 及び 300mg/kg 群の雄はがん原性評価から除外された。

腫瘍発生率には 30mg/kg 群の雄及び 30mg/kg 以上の群の雌で溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照群では腫瘍発生率の増加が認められた。

腫瘍以外の所見としては、30mg/kg 以上の群で肝臓の軽微な好酸性変異肝細胞巣、軽微な胸腺過形成、脾臓における軽微な動脈周囲リンパ鞘組織の増加、白内障、精細管上皮変性、精巣上体の管内精子減少等が認められた。なお、雄 30mg/kg/日及び雌 300mg/kg/日における AUC_{0-24h} (7,750ng·h/mL 及び 29,300ng·h/mL) は、それぞれ臨床曝露量*の約 0.7 倍及び約 2.7 倍であった。

*: 国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験) において、日本人 CTCL 患者に本薬 1 日 1 回 300mg/m² を 15 日間反復経口投与した際の平均 AUC_{0-24h} は 10,815ng·h/mL であった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。

1) 受胎能への影響について

申請者は、雌受胎能への影響について、以下のように説明している。

本薬及び他のレチノイド (レチノール、トレチノイン、イソトレチノイン、エトレチナート等) の反復投与毒性試験において卵巣への影響は認められておらず (「(2) 反復投与毒性試験」の項参照、J Am Acad Dermatol 1982; 6: 652-9 等)、本薬の卵巣以外の雌受胎能に対する影響についてのデータは得られていない。

なお、雄受胎能への影響については、「<審査の概略> (2) 精巣毒性について」の項において議論する。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、25 例/群) に本薬 0 (溶媒対照: PEG400、Tween80 及び CMC)、1、4 及び 16mg/kg/日が妊娠 7~17 日目に経口投与された。

母動物では、4mg/kg 以上の群で体重増加量の減少及び脱毛、16mg/kg 群で摂餌量減少が認められた。

胚・胎児発生への影響として、4mg/kg 以上の群で胎児の骨化遅延の発現率の増加、16mg/kg 群で早期及び後期吸収胚の増加、胚・胎児死亡の増加、胎児体重の減少、外表異常 (口蓋裂、眼球膨隆部の陥没、小耳、耳介低位及び舌突出)、内臓異常 (小眼球) 並びに骨格異常及び変異 (頭蓋骨、椎骨及び胸骨) の発現率の増加が認められた。

以上より、本試験における母動物及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は 1mg/kg/日と判断された。なお、ラット 26 週間反復投与毒性試験 (「(2) 1) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験」の項参照) の 3mg/kg/日群の雌の AUC_{0-24h} 値 (3,290ng·h/mL) に基づき 1mg/kg/日群の AUC は、臨床曝露量*未満であることが推定された。

*: 国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験) において、日本人 CTCL 患者に本薬 1 日 1 回 300mg/m² を 15 日間反復経口投与した際の平均 AUC_{0-24h} は 10,815ng·h/mL であった。

以上の結果より、胚・胎児発生に関する試験において催奇形性を含む胚・胎児に対する影響が認められたことから、妊婦に対する本薬の投与は禁忌とすべきであり、また、臨床において催奇形性を含む生殖発生毒性の発現を防止するために、本薬投与に際して妊娠可能な女性患者は避妊するべきである、と申請者は説明している。

(6) その他の安全性評価

1) 不純物の安全性評価

本薬の原薬に含有される不純物のうち本薬の■■■■である不純物A* (原薬の規格値■■%以下)、■■■■不純物である不純物B* (原薬の規格値■■%以下) 及び■■■■不純物である不純物C* (原薬の規格値■■%以下) については、安全性の評価が必要とされている(「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」(平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号))。

これらの不純物について、それぞれ臨床での不純物の最大摂取量を超える用量で、1及び4週間のマウス反復経口投与毒性試験が実施された結果、規格値上限までの安全性が確認された。また、これらの不純物について、申請後の2015年■■月から、細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター胚由来線維芽細胞を用いた染色体異常試験が開始され、審査中に当該検討結果が提出されたが、遺伝毒性は示されなかった。

以上の結果より、不純物A*、不純物B*及び不純物C*が規格値上限まで含有された原薬においても、当該不純物による安全性上の懸念は小さい、と申請者は説明している。

2) *in vitro* 光毒性試験 (参考資料)

本薬の光毒性については、*in vitro* 試験である光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応試験により検討された。光溶血性試験では、ヒト赤血球に本薬が300µg/mL濃度で添加され、UVA照射された結果、UVA照射群では非照射群と比較して、溶血性が有意に増加した。ヒスチジン光酸化反応試験では、本薬300及び3,000µg/mLがヒスチジン溶液に添加され、UVA照射された結果、UVA照射群では非照射群と比較して、ヒスチジン含量が有意に減少した。

以上の結果より、本薬による光毒性が示唆された。さらに光過敏症がトレチノイン等のレチノイドによって起きることが報告されていること(Dermatol Clin 2014; 32: 363-8、Pharmacotherapy 2001; 21: 258-60)から、添付文書等を用いて、本薬投与による光毒性に関する注意喚起を行う必要がある、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

(1) 血液凝固能の低下について

機構は、反復投与毒性試験及びがん原性試験(「<提出された資料の概略>(2)反復投与毒性試験」及び「<提出された資料の概略>(4)がん原性試験」の項参照)において認められた血液凝固能の低下(PT延長、APTT延長、出血等)に関する発現機序及び本薬の臨床使用時におけるリスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

プロトロンビンの活性化に必須であるビタミンKは、酸化型ビタミンK(ビタミンK-2,3エポキシド)がビタミンKエポキシダーゼ(以下、「VKOR」)により還元型ビタミンKとなることによりプロトロンビンの活性化作用を示す(J Biol Chem 1974; 249: 6347-50、血栓止血雑誌 2007; 18: 584-7)。レチノイド代謝物の4-oxo又は5,6-epoxide誘導体が酸化型ビタミンKと構造的に類似しているため、VKORの活性部位でビタミンKとレチノイド又はその代謝物が競合した結果、血液凝固能の低下が発現する可能性が考えられる(Toxicol Appl Pharmacol 1989; 97: 300-10)。

ヒト体内における活性型ビタミンKの発現量に本薬が及ぼす影響等については検討されていないが、国内第I/II相臨床試験(B-1101試験)においてAPTT延長等が認められていることから、本薬投与により血液凝固能の低下が発現する可能性はあると考える。また、添付文書等を用いて、本薬投与による血液凝固能の低下に関する注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 精巣毒性について

機構は、イヌ反復投与毒性試験及びがん原性試験（「<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」及び「<提出された資料の概略> (4) がん原性試験」の項参照）において精巣毒性が認められたことから、本薬の臨床使用時における精巣への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

レチノール、イソトレチノイン、エトレチナート等のレチノイドをラット又はイヌに反復投与した際に、精巣に萎縮性変化及び精子形成不全が認められている（The retinoids (Academic Press, 1984)、J Am Acad Dermatol 1982; 6: 652-9、Pharmacol Ther 1989; 40: 29-43）。レチノイドは正常な精子形成に必要な不可欠であること（Biol Reprod 1999; 61: 1300-8）から、レチノイド投与によるレチノールの体内動態等の変化が、精巣毒性の発現に関与する可能性が考えられている（Toxicol Sci 2001; 59: 297-308）。

以上のレチノイドにおける毒性学的な知見に加えて、本薬は RXR への結合等により腫瘍の増殖を抑制すると考えられていること、本薬の CB6F1/rasH2 トランスジェニックマウス 26 週間がん原性試験（「<提出された資料の概略> (4) がん原性試験」の項参照）においても、本薬 30mg/kg/日以上の投与群で精細管上皮変性及び精巣上体での管内精子減少が認められたこと等を踏まえると、男性患者に対して本薬を投与する際には、投与期間中及び投与後一定期間は避妊する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、男性患者における本薬投与後の避妊期間については、ヒトの精子形成サイクル等を考慮して、適切に設定する必要があると考える。

(3) 下垂体への影響について

機構は、ラット 26 週間反復投与毒性試験（「<提出された資料の概略> (2) 1) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）において下垂体中間葉の肥大が認められたことから、本薬の臨床使用時における下垂体への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由等から、ラット 26 週間反復投与毒性試験で認められた下垂体中間葉の肥大に相当する変化が、本薬の臨床使用時に認められる可能性は低いと考える。

- イヌを用いた反復投与毒性試験並びにラット 26 週試験以外のラット反復投与毒性試験では、下垂体の肥大は認められていないこと（「<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。
- 下垂体中間葉は、ヒトでは成長に伴うメラニン細胞刺激ホルモン産生細胞の下垂体前葉への移動により、下垂体中間葉が消失し痕跡器官となること（J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2200-6 等）。
- ラット 26 週間反復投与毒性試験では、副腎の肥大が認められていること等から、下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン（以下、「ACTH」）分泌量が増加した可能性があるが、下垂体中間葉以外の下垂体において病理組織学的変化は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の毒性試験成績からは、本薬の臨床使用時における下垂体への影響を考察することには限界があると考えられる。ただし、ラット 26 週間反復投与毒性試験において認められた下垂体中間葉の肥大に加えて、下垂体前葉からの ACTH 分泌量増加と関連する所見が認められていることを踏まえると、本薬の臨床使用により下垂体に影響を及ぼす可能性はあると考えることから、本薬の臨床試験における安全性の結果を踏まえ、適切に注意喚起する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ベキサロテン（以下、「本薬」）の臨床試験で使用された製剤として、非微粉化原薬を用いたカプセル剤（以下、「非微粉化製剤」）（10及び25mg）、微粉化原薬を用いたカプセル剤（以下、「微粉化製剤」）（処方1：10、25、50及び75mg、処方2：10及び75mg）がある（下表）。なお、国内市販予定製剤は、B-1101試験で用いられた75mgカプセル剤と同一処方の製剤である。

各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
非微粉化製剤 (10及び25mg)	海外第I相試験 (L1069-93-01、L1069-93-02及びL1069-94-02試験)
微粉化製剤 (処方1： 10、25、50及び75mg)	海外第I相試験 (L1069-93-01、L1069-93-02及びL1069-94-02試験)、海外第II/III相試験 (L1069-23及びL1069-24試験)
微粉化製剤 (処方2*1： 10*2及び75mg)	国内第I相試験 (B-1101試験) 海外第I相試験 (RR-845-99-003、L1069-93-02、L1069-94-02及びL1069-61試験*3)、海外第II/III相試験 (L1069-23及びL1069-24試験)、海外第II相試験 (L1069DM-01試験)、海外第IV相試験 (E7273-G0000-401試験*3)

*1：処方1からカプセル被膜に含まれる添加剤の含量を変更、*2：L1069-23試験のみで使用、*3：微量の青色インクを用いて印字をした製剤を使用

(1) 定量法

ガスクロマトグラフィー・質量分析法 (L-1069-93-01、L1069-93-02及びL1069-94-02試験)、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (B-1101及びL-1069-61試験) 及び液体クロマトグラフィー・蛍光検出法 (L1069DM-01-PK試験) により本薬のヒト血漿中濃度が測定され、定量下限値は、それぞれ1、3及び3ng/mLであった。

(2) 海外第I相試験 (5.3.1.2-1：RR-845-99-003試験<1999年5月>)

健康成人12例を対象に、本薬のカプセル剤75mgから調製した懸濁液及びカプセル剤75mgを絶食下で単回経口投与し、懸濁液投与時に対するカプセル剤投与時の相対的バイオアベイラビリティを検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

懸濁液又はカプセル剤投与時における本薬の薬物動態（以下、「PK」）パラメータは下表のとおりであった。懸濁液投与時に対するカプセル剤投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比〔90%信頼区間（以下、「CI」）〕はそれぞれ0.795〔0.599, 1.055〕及び0.976〔0.751, 1.270〕であり、本薬の曝露量は、懸濁液投与時と比較してカプセル剤投与時で低値を示した。

懸濁液又はカプセル剤投与時の本薬のPKパラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
懸濁液	98.5±53.5	1.5±0.6	368±217	1.9±0.6
カプセル剤	77.3±50.0	2.8±2.1	332±149	2.2±.9

平均値±標準偏差、n=12

(3) 海外第II相試験 (5.3.1.1-1：L1069DM-01試験<1997年5月～継続中〔データカットオフ：1998年5月1日〕>)

2型糖尿病患者34例（PK解析対象は22例）を対象に、グルコース溶液又は脂肪含有液体流動食（計369kcalのうち28%が脂肪、以下、「高脂肪食」）の摂取1時間前に本薬75～300mg/bodyを単回経口投与した際の本薬のPK、グルコース又は食事負荷を実施した際の本薬の血糖に及ぼす影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

本薬をグルコース溶液又は高脂肪食摂取1時間前に投与した際のPKパラメータは下表

のとおりであった。グルコース溶液摂取時と比較して高脂肪食摂取時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は高値を示した。当該理由について、高脂肪食の摂取により胆汁酸の分泌が促進されたことにより、本薬の溶解性が上昇し、消化管での本薬の吸収に影響を及ぼした可能性があると考えたと申請者は説明している。また、尿試料が得られた 14 例において尿中本薬濃度を検討した結果、投与 24 時間後までの尿中に本薬は検出されず、尿中排泄率は 0.04% 未満であることが推定された。したがって、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さく、主な消失経路は肝代謝であると考え、と申請者は説明している。

グルコース溶液又は高脂肪食摂取前に投与した際の本薬の PK パラメータ

	投与量 (mg/body)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{0-7h} (ng·h/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}^{*1}$ (h)
グルコース 溶液	75	1	204	2.0	560	—	603	1.4
	150	5	199±169	1.5 (1.0, 2.0)	651±524	—	757±596	1.7 (1.5, 3.2)
高脂肪食	75	5	222±86	1.6 (0.9, 4.0)	671±270	925±219 ^{*2}	768±312	2.1 (1.1, 2.6)
	150	4	333±97	1.5 (1.5, 2.0)	880±245	1,343±459	1,498±358	4.8 (2.7, 24.0)
	300	7	570±259	1.5 (1.5, 1.5)	1,590±806	2,077±931	2,190±873	6.9 (3.3, 13.6)

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=3

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

L1069DM-01 試験では、本薬をグルコース溶液又は高脂肪食摂取 1 時間前に投与した際の PK の成績を用いて検討されていたこと（「<提出された資料の概略> (3) 海外第Ⅱ相試験」の項参照）から、機構は、本薬の PK に及ぼす食事の影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした臨床試験は実施していないが、海外第Ⅰ相試験 (RR-845-99-003 試験) で得られた絶食下でのカプセル剤投与時の PK データ、海外第Ⅰ相試験 (L1069-61 試験) で得られた食事中又は食直後に本薬を単独投与した際の PK データ、及び食後に本薬を投与した国内第Ⅰ相試験 (B-1101 試験) を基に、本薬の PK に及ぼす食事の影響について検討した。その結果、実投与量で補正した本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、絶食下投与と比較して、食事中又は食直後投与でそれぞれ 6.1 及び 7.5 倍、並びに食後投与でそれぞれ 7.0 及び 9.0 倍高値を示した（下表）。以上より、本薬の曝露量は食事の摂取により上昇することが示唆された。

各食事条件下で投与した際の PK パラメータ

試験名	食事条件	用量補正*した C_{max} (ng/mL)	用量補正*した AUC_{inf} (ng·h/mL)
RR-845-99-003 試験	絶食下	1.03±0.67	4.43±1.99
L1069-61 試験	食事中又は食直後	6.32±2.11	33.14±11.97
B-1101 試験	食後	7.25±3.02	39.68±16.84

*：実投与量により補正

本薬の曝露量を高めるため、海外臨床試験においては、食事中又は食直後に本薬を投与する旨が規定されたが、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B-1101 試験) においては、服薬管理が容易となるよう本薬の投与時期を食後と設定した。その結果、本薬の有効性及び安全性が示されたことから、申請用法・用量においては、食事に関する規定として食後に本薬を投与する旨を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 胃内 pH の影響について

機構は、本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

pHの上昇に伴い、本薬の溶解度は上昇する (pH 2~10 で溶解度は 0.10~8.04mg/mL) ことから、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤 (以下、「PPI」) 等の制酸剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇により、本薬の溶解度は上昇すると考える。胃内 pH の変動が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないが、L1069-23 及び L1069-24 試験において、PPI の併用例と非併用例との間で本薬投与による有害事象の発現率 (L1069-23 試験でそれぞれ 2/2 例 (100%) 及び 55/56 例 (98.2%)、L1069-24 試験でそれぞれ 5/6 例 (83.3%) 及び 88/92 例 (95.7%)) に明確な差異は認められなかったことから、胃内 pH の変動が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響については不明であると考え。当該情報は、本薬の適正使用の観点から重要であると考えことから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。なお、L1069-23 及び L1069-24 試験の結果に基づく胃内 pH を上昇させる薬剤の併用有無別の安全性の結果については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時、並びにケトコナゾール、レボチロキシナトリウム水和物 (以下、「レボチロキシン」)、アトルバスタチンカルシウム水和物 (以下、「アトルバスタチン」) 及びゲムフィブロジル (本邦未承認) と本薬との併用投与時について検討された。

(1) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 : B-1101 試験<■■■■年■■月~■■■■年■■月 [データカットオフ: ■■■■年■■月■■日]>)

皮膚 T 細胞性リンパ腫 (以下、「CTCL」) 患者 16 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 1 回 150 又は 300mg/m² を 1 日 1 回 (以下、「QD」)、食後に反復経口投与し、投与第 1 及び 15 日目における本薬の PK パラメータが検討された (下表)。単回投与時に対する反復投与時の本薬の AUC_{0-24h} の比は約 0.5 であり、反復投与により本薬の AUC_{0-24h} は低下することが示された。当該理由について、本薬は CYP3A を誘導することが示唆されていること (「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 2) 酵素誘導」の項参照) から、本薬の反復投与により、本薬の代謝酵素である CYP3A が誘導されたことに起因すると考える、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/m ²)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
150	1	3	1,512±547	3.3±1.1	7,767±3,071	2.7±0.2
	15	3	777±545	4.1±0.1	3,831±2,105	3.7±0.9
300	1	6	3,628±1,370	3.7±0.8	20,476±7,603	3.2±0.7
	15	4	2,475±799	2.5±0.9	10,815±3,541	4.2±1.1

平均値±標準偏差

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : L1069-93-01 試験<1994 年 3 月~1996 年 7 月>)

進行がん患者 52 例 (PK 解析対象は 27 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。試験初期においては非微粉化製剤が用いられたが、非臨床試験において非微粉化製剤と比較して微粉化製剤で本薬の曝露量が増加したこと (「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 単回投与」の項参照) から、1994 年 9 月に試験実施計画が改訂され、非微粉化製剤から微粉化製剤を用いることと変更された。な

お、上記の非臨床試験の結果を考慮して、微粉化製剤の開始用量は、非微粉化製剤を用いて検討された最高用量よりも低い用量とされた。

用法・用量は、非微粉化製剤 5~40mg/m² QD、又は微粉化製剤 18~400mg/m² QD を食事中又は食直後に反復経口投与し、本薬の PK パラメータが検討された (下表)。非微粉化製剤 40mg/m² 投与時に対する微粉化製剤 50mg/m² 投与時の投与量で補正した初回投与時の AUC_{0-6h} の比は 9.0 であり、非微粉化製剤と比較して、微粉化製剤投与時で曝露量が上昇することが示された。当該理由について、原薬を微粉化することにより、本薬の溶解性が上昇し、消化管での吸収速度が上昇したことに起因すると考える、と申請者は説明している。また、本薬の曝露量は、反復投与により低下する傾向が認められたが、B-1101 試験、L1069-93-02 試験等と比較して、反復投与による曝露量の低下の程度は小さかった。なお、試験間で曝露量の低下の程度に差異が生じた理由は不明である、と申請者は説明している。

非微粉化製剤及び微粉化製剤を投与した際の本薬の PK パラメータ

	投与量 (mg/m ²)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-6h} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
非微粉化	5	1	4	5±2	2.4±1.9	10±1	—	—
		15	3	5±6	1.7±2.0	9±5	—	—
		29	3	4±3	3.0±2.6	10±3	—	—
	20	1	3	12±4	4.1±2.0	51±22	34 ^{*2}	1.4 ^{*2}
		15	3	15±18	2.2±1.8	56±64	72±76	2.7 (1.8, 2.9)
		29	3	14±15	2.3±1.5	47±53	57±55	1.5 (1.2, 3.3)
	40	1	3	43±37	4.3±0.6	90±27	81 ^{*2}	—
		15	3	43±27	4.1±3.1	107±48	—	—
		29	3	21±5	2.5±3.1	72±26	75 ^{*2}	1.0, 2.0 ^{*2}
微粉化	18	1	3	67±15	4.0 (2.0, 4.0)	232±102	155, 237 ^{*2}	0.8, 1.2 ^{*2}
		15	3	77±28	2.0 (1.0, 4.0)	235±74	237±67	1.1 (0.8, 1.8)
		29	3	102±48	1.6 (1.1, 4.0)	297±126	315±123	1.1 (0.6, 1.4)
	50	1	3	308±121	2.0 (1.0, 2.0)	1,010±527	1,231±622	2.2 (1.0, 2.5)
		15	3	241±72	2.0 (1.0, 2.3)	769±252	873±272	1.6 (0.7, 2.0)
		29	3	255±98	2.0 (1.2, 4.0)	772±320	866±413	1.6 (0.8, 1.8)
	140	1	3	516±53	2.0 (2.0, 2.1)	1,701±175	2,054±99	1.4 (1.3, 2.0)
		15	3	223±10	2.0 (2.0, 4.0)	816±26	1,090, 1,140 ^{*2}	2.0, 2.9 ^{*2}
		29	2	366, 585 ^{*2}	2.0, 4.0 ^{*2}	1,266, 2,162 ^{*2}	1,581, 2,445 ^{*2}	1.4, 1.4 ^{*2}
	300	1	4	791±124	2.0 (1.0, 4.1)	2,826±327	3,830±515	2.3 (1.2, 3.2)
		15	3	978±230	4.0 (2.0, 4.1)	2,723±412	2,954, 4,083 ^{*2}	1.3, 1.5 ^{*2}
		29	3	1,242±255	2.0 (2.0, 2.3)	3,702±506	4,983±1,378	1.9 (1.6, 2.9)
	400	1	3	2,404±855	4.0 (2.0, 4.1)	8,127±2,798	13,062±5,030	2.5 (2.4, 2.6)
		15	4	2,359±1,034	2.95 (2.0, 4.0)	9,036±5,424	10,646±7,797 ^{*3}	1.7 (1.6, 1.8)
		29	1	1,557 ^{*2}	4.0 ^{*2}	6,462 ^{*2}	8,495 ^{*2}	1.9 ^{*2}

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値 (範囲)、*2：個別値、*3：n=3

2) 海外第 I/II 相試験 (5.3.3.2-2 : L1069-93-02 試験<1994 年 3 月~1998 年 5 月>)

進行がん患者 60 例を対象に、本薬 (非微粉化製剤及び微粉化製剤) の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。試験初期においては非微粉化製剤が用いられたが、1994 年 9 月に試験実施計画が改訂され、非微粉化製剤から微粉化製剤を用いることと変更された。非微粉化製剤 5~75mg/m² QD、又は微粉化製剤 21~1,000mg/m² QD を食事中又は食直後に反復経口投与し、本薬の PK パラメータが検討された (下表)。微粉化製剤投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-6h} は、21~500mg/m² の用量範囲では用量に比例して増加した一方、650mg/m² 以上の用量では、用量増加に伴う曝露量の上昇は認められなかった。当該理由について、本薬は難溶性であることから、用量の増加に伴い、本薬の消化管における溶解が飽和したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

非微粉化製剤及び微粉化製剤を投与した際の本薬の PK パラメータ

	投与量 (mg/m ²)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-6h} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	
非微粉化	5	1	3	2±1	3.1±2.7	8±4	—	—	
		15	3	3±1	4.1±1.9	8±3	—	—	
	10	1	3	4±1	2.3±1.5	13±3	—	—	
		15	3	3±3	3.5±3.5	8±8	—	—	
	20	1	3	14±10	2.2±1.8	37±24	—	—	
		15	3	15±7	3.3±2.3	48±31	—	—	
	30	1	3	20±12	2.4±1.5	63±56	—	—	
		15	3	8±1	2.8±2.0	33±7	—	—	
	45	1	3	13±2	4.7±2.3	38±16	—	—	
		15	3	16±5	3.4±1.2	52±21	—	—	
	75	1	3	26±8	3.7±2.5	71±12	—	—	
		15	3	22±6	4.0±2.0	69±11	—	—	
	微粉化	21	1	3	183±90	1.3±0.6	498±260	537±281	1.5±0.2
			15	3	189±58	1.3±0.6	514±153	554±164	1.5±0.4
50		1	3	317±86	2.0±0.0	946±171	1,052±208	1.4±0.3	
		15	3	214±110	2.7±1.3	824±396	919±417	1.2±0.4	
83		1	3	320±153	1.4±0.6	948±494	1,070±578	1.4±0.2	
		15	3	186±99	2.0±0.1	546±211	655±232	2.3±0.5	
140		1	4	858±468	2.6±1.0	3,010±1,228	4,351±2,196	2.7±0.9	
		15	3	754±256	1.4±0.6	2,666±1,128	3,560±1,566	2.8±1.2	
230		1	3	1,998±971	3.3±1.2	6,856±3,026	9482±4,741	1.8±0.3	
		15	3	867±653	4.0±2.0	2,677±1,791	5,166* ¹	1.5* ¹	
380		1	5	1,959±1,215	3.8±1.1	7,657±4,789	11,848±6,742	2.9±1.8	
		15	4	850±550	2.9±2.3	2,528±1,268	2,279±141* ²	2.0±0.8* ²	
500		1	3	3,834±2,966	2.2±1.0	15,134±11,041	20,585±14,241	2.2±1.0	
		15	3	1,818±880	4.1±2.0	7,700±4,696	15,557* ¹	4.0* ¹	
650		1	6	2,792±1,696	3.2±1.1	11,310±6,646	12,709±10,797* ³	2.3±0.6* ³	
		15	5	2,065±1,710	3.3±1.5	7,232±5,808	5,974±3,548* ³	1.7±0.4	
800		1	6	4,138±2,570	3.1±1.8	15,900±10,486	38,628±26,262* ³	3.6±0.9* ³	
		15	5	1,531±576	4.3±1.3	5,926±1,707	7,558±2,353* ²	1.8±0.6	
1,000	1	6	3,647±2,605	3.1±1.6	14,746±12,023	29,963±21,718* ³	2.9±0.8* ³		
	15	4	1,196±222	3.4±2.2	4,299±841	6,099±2,347* ²	2.7±1.3* ²		

平均値±標準偏差、—：算出せず、*¹：個別値、*²：n=3、*³：n=4

3) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.2-3 : L1069-94-02 試験<1994 年 7 月~1997 年 10 月>)

進行頭頸部扁平上皮癌患者 28 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、本薬 (非微粉化製剤及び微粉化製剤) の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。試験初期においては非微粉化製剤が用いられたが、L1069-93-01 及び L1069-93-02 試験の結果を踏まえ、1995 年に試験実施計画書が変更され、非微粉化製剤から微粉化製剤を用いることと変更された。非微粉化製剤 10mg/m² QD 又は微粉化製剤 1 回 25、50、75、150、200 又は 300mg/m² を 1 日 2 回 (以下、「BID」)、食事中又は食直後に経口投与し、本薬の PK パラメータが検討された (下表)。本薬の曝露量は、反復投与により低下する傾向が認められた。

本薬の PK パラメータ

	投与量 (mg/m ²)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
非微粉化	10	1	1* ²	4	4.1	17	—
微粉化* ¹	25	1	3	130±2	2.1±0.1	438±33	1.2±0.5
		15	3	93±18	2.1±0	273±43	2.7±2.1
	50	1	2* ²	154、518	2.0、2.2	589、1,593	1.6、1.7
		15	3	166±123	4.1±2.0	607±406	1.3、1.7* ²
	150	1	1* ²	883	6.0	3,659	—
		15	1* ²	551	6.0	2,446	—
	200	1	1* ²	1,230	4.0	4,528	0.9
		15	1* ²	396	2.0	1,086	2.0
	300	1	3	1,878±2,105	5.4±1.1	6,140±6,409	4.2* ²
		15	2* ²	660、786	2.0、4.0	1,967、2,426	1.8、2.4

平均値±標準偏差、—：算出せず、*¹：75 及び 300mg/m² 群の各 1 例で血漿中本薬濃度を測定することができなかった、*²：個別値

(3) 薬物動態学的相互作用

1) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : L1069-61 試験< 年 月 >)

健康成人 24 例を対象に、本薬の PK に及ぼすケトコナゾールの影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、単独投与期では本薬 400mg/m² を食事中又は食直後に単回経口投与、併用投与期ではケトコナゾール 400mg QD を 6 日間反復投与し、投与開始 4 日目に本薬 400mg/m² を食事中又は食直後に単回経口投与することとされた。なお、単独投与期と併用投与期の間は、最低 4 日間の休薬することとされた。本薬単独又はケトコナゾール併用投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.925 [0.815, 1.049] 及び 0.935 [0.840, 1.040] であった。

以上より、ケトコナゾールとの併用投与は、本薬の PK に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

本薬単独又はケトコナゾール併用投与時における本薬の PK パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
本薬単独	4,940±1,550	25,960±9,276
ケトコナゾール併用	4,400±1,230	23,820±8,330

平均値±標準偏差、n=24

2) レボチロキシシン、アトルバスタチン及びゲムフィプロジルとの薬物相互作用

CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (L1069-23 及び L1069-24 試験) で得られた PK データを基に、当該試験において本薬投与時に高頻度に発現した甲状腺機能低下症及び脂質異常症 (「(iii) < 審査の概略 > (3) 安全性について」の項参照) に対する治療薬として多く使用されたレボチロキシシン、アトルバスタチン及びゲムフィプロジルが本薬の PK に及ぼす影響について検討された。本薬の用法・用量は、L1069-23 試験では、本薬 6.5、300、500 又は 650mg/m² QD を経口投与、L1069-24 試験では、本薬 300、500 又は 650mg/m² QD を経口投与することとされた。本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

レボチロキシシン及びアトルバスタチンについては、非併用投与時と併用投与時で本薬の血漿中トラフ濃度に明確な差異は認められなかった。一方、ゲムフィプロジルとの併用投与により、投与量補正した本薬の血漿中トラフ濃度は上昇することが示唆された。

各薬剤併用投与時における用量補正後の本薬の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

併用薬剤 ^{*1}		n	L1069-23 試験	n	L1069-24 試験
レボチロキシシン ^{*2}	非併用	12	0.30±0.23	27	0.21±0.21
	併用	16	0.35±0.46	27	0.33±0.55
アトルバスタチン ^{*2}	非併用	7	0.23±0.23	32	0.30±0.33
	併用	17	0.28±0.28	32	0.19±0.23
ゲムフィブロジル	非併用	10	0.31±0.49	17	0.23±0.33
	併用	7	1.45±1.01	17	0.93±0.99

平均値±標準偏差、*1: 併用投与時における併用薬剤の用法及び用量については収集されていない、*2: ゲムフィブロジル併用例を除く

(4) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

進行がん患者を対象とした海外臨床試験 (L1069-93-01 及び L1069-93-02 試験)、CTCL 患者を対象とした海外臨床試験 (L1069-23 及び L1069-24 試験)、非小細胞肺癌患者を対象とした海外臨床試験 (L1069-18、L1069-20、L1069-48、L1069-49、L1069-51A 及び L1069-51B 試験) から得られた PK データ (614 例、3,180 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM ver.VI)。なお、本薬の PK は、吸収ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の CL/F、中心コンパートメントの分布容積 (以下、「V/F」) 及び相対的バイオアベイラビリティ (以下、「F」) に対する共変量として、年齢、性別、人種、体重、がん腫、居住地域、クレアチニンクリアランス、血清中アルブミン濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、血漿中本薬濃度測定法、併用薬及び用量について検討された。

その結果、CL/F に対する有意な共変量として、体重、がん腫、居住地域 (東欧、西欧、北米及びその他) 及びゲムフィブロジルの併用、V/F に対する有意な共変量として体重、F に対する有意な共変量としてパクリタキセルの併用が選択された。本解析結果について、申請者は以下のように説明している。

- 体重の増加に伴って、本薬の CL/F 及び V/F が上昇することが示唆された。PPK 解析において体重は体表面積と相関することが認められており ($r^2=0.9089$)、体重と同様に、体表面積の増加に伴い、本薬の CL/F 及び V/F が上昇すると考えることから、体表面積に基づき、本薬の用量を調節することは妥当と考える。
- その他のがん患者と比較して、CTCL 患者における CL/F は 14% 低値を示すことが推定されたが、最終モデルで推定された本薬の CL の個体間変動 (変動係数として 36.2%) を考慮すると、がん腫が本薬の CL に及ぼす影響は、臨床的に重要ではないと考える。なお、がん腫間で当該差異が生じた理由は不明である。
- 他の居住地域の患者と比較して、東西欧州地域における患者の CL/F は 24% 高値を示すことが推定されたが、本薬の PK に対する共変量として人種は選択されておらず、当該差異が生じた理由は不明である。
- 本薬単独投与時と比較して、ゲムフィブロジル併用投与時における本薬の CL/F は 68% 低値を示すことが推定された。ゲムフィブロジルとの併用投与により CL/F が低下する理由は明確ではないが、本薬の代謝をゲムフィブロジルが阻害した可能性があると考える (「<審査の概略> (1) 1) 薬物動態学的相互作用について」の項参照)。
- 本薬単独投与時と比較して、パクリタキセル併用投与時における本薬の F は 58% 高値を示すことが推定された。L1069-51A 試験では、パクリタキセルの非併用時と比較して、併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 2.0 及び 1.8 倍上昇することが示されている (Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 825-34) ことに基づき、パクリタキセルとの併用投与時に薬物動態学的相互作用が生じる可能性があると考える (「<審査の概略> (1) 1) 薬物動態学的相互作用について」の項参照)。

(5) 腎機能低下の影響について

申請者は、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、当該患者に対して本薬を投与した際の情報は限られている。しかしながら、本薬の消失に対する腎排泄の寄与は小さいことが示唆されていること（「(i) <提出された資料の概略> (3) 海外第Ⅱ相試験」の項参照）等から、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(6) 曝露量と有効性及び安全性との関連

1) 曝露量と有効性との関連

CTCL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B-1101 試験) の結果を基に、本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) と、modified Severity Weighted Assessment Tool (以下、「mSWAT」) 基準に基づく投与開始 8 週時点での奏効の有無との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量と投与開始 8 週時点での奏効の有無との間に明確な関連は認められなかった。

2) 曝露量と安全性との関連

本薬の臨床試験において、高トリグリセリド血症が認められていることから、進行がん患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (L1069-93-01 試験) の結果を基に、本薬の曝露量 (投与第 15 日目における C_{max} 及び AUC_{0-24}) と投与第 15 日目における血漿中トリグリセリド濃度との関連が検討された結果、本薬の曝露量と血漿中トリグリセリド濃度との間に関連があることが示唆された。

(7) 本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B-1101 試験) 及び海外第Ⅰ相試験 (L1069-61 試験) で得られた、本薬 150~400mg/m² を単回経口投与した際の体表面積あたりの用量 (B-1101 試験: 150 又は 300mg/m²、L1069-61 試験: 400mg/m²) で補正した C_{max} 及び AUC を基に、本薬の PK の国内外差を検討した結果、下表のとおりであり、用量補正後の C_{max} 及び AUC の平均値に、日本人と外国人で明確な差異はないと考える。

日本人と外国人における本薬の PK パラメータ

	試験名	n	用量補正*した C_{max} (ng/mL)	用量補正*した AUC_{0-24} (ng·h/mL)
日本人	B-1101 試験	9	11.42±4.17	62.76±23.96
外国人	L1069-61 試験	24	12.34±3.87	62.94±23.76

平均値±標準偏差、*: 本薬を投与した際の体表面積あたりの用量により補正

<審査の概略>

(1) 薬物相互作用について

1) 薬物動態学的相互作用

申請者は、本薬とゲムフィブロジル及びパクリタキセルとの薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L1069-23 試験及び L1069-24 試験) 及び PPK 解析の結果から、ゲムフィブロジル及びパクリタキセルとの併用投与により本薬の曝露量が上昇することが示されている（「<提出された資料の概略> (3) 2) レボチロキシシン、アトルバスタチン及びゲムフィブロジルとの薬物相互作用」及び「<提出された資料の概略> (4) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照）。当該薬物相互作用が発現する機序について、本薬の代謝への CYP2C8 の関与については明確となっていないものの、*in vitro* において本薬は CYP2C8 を阻害することが示されていること（「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」の項参照）から本薬が CYP2C8 の基質となる可能性があると考え、ゲムフィブロジ

ルは CYP2C8 阻害剤であること、及びパクリタキセルは CYP2C8 の基質であることを考慮すると、CYP2C8 を介した薬物動態学的相互作用が生じたことにより、本薬の曝露量が上昇した可能性があると考ええる。

また、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（L1069-23 及び L1069-24 試験）における、ゲムフィブロジルの併用の有無別での安全性の概要、及びゲムフィブロジル非併用例と比較して併用例で発現率が 20%以上高かった有害事象は下表のとおりであった。全有害事象の発現率はゲムフィブロジル併用例及び非併用例で明確な差異は認められなかったが、投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象の発現率は、ゲムフィブロジル非併用例と比較して併用例で高値を示す傾向が認められた。なお、CTCL 患者を対象とした本薬の臨床試験において、パクリタキセルの併用例は認められておらず、海外での製造販売後の使用経験からは、パクリタキセル併用投与による安全性上の問題は報告されていない。

以上より、CYP2C8 阻害作用を有する薬剤との併用により懸念される臨床薬物相互作用について、添付文書を用いて注意喚起を行う予定である。

ゲムフィブロジル併用有無別での安全性の概要（L1069-23 試験及び L1069-24 試験）

	例数 (%)			
	L1069-23 試験		L1069-24 試験	
	併用例	非併用例	併用例	非併用例
	11 例	47 例	21 例	73 例
全有害事象	11 (100)	46 (97.8)	21 (100)	72 (98.6)
死亡に至った有害事象	1 (9.1)	2 (4.3)	3 (14.3)	14 (19.2)
重篤な有害事象	6 (54.5)	8 (34.6)	6 (28.6)	31 (42.5)
投与中止に至った有害事象	6 (54.5)	12 (25.5)	4 (19.0)	7 (9.6)
減量に至った有害事象	3 (27.3)	10 (21.3)	12 (57.1)	21 (28.8)
休薬に至った有害事象	5 (45.5)	14 (29.8)	21 (100)	43 (58.9)

ゲムフィブロジル非併用例と比較して併用例で発現率が 20%以上高かった有害事象（L1069-23 試験及び L1069-24 試験）

	例数 (%)			
	L1069-23 試験		L1069-24 試験	
	併用例	非併用例	併用例	非併用例
	11 例	47 例	21 例	73 例
高脂血症	11 (100)	35 (74.5)	21 (100)	52 (71.2)
高コレステロール血症	10 (90.9)	18 (38.3)	15 (71.4)	24 (32.9)
頭痛	8 (72.7)	19 (40.4)	4 (19.0)	19 (26.0)
剥脱性皮膚炎	5 (45.5)	6 (12.8)	4 (19.0)	9 (12.3)
疼痛	4 (36.4)	7 (14.9)	2 (9.5)	5 (6.8)
血中尿素窒素増加	3 (27.3)	1 (2.1)	0	2 (2.7)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP2C8 を介した本薬の臨床薬物相互作用については、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う必要があると考ええる。ただし、CYP2C8 の本薬の代謝への関与は明確となっておらず、現時点において、ゲムフィブロジル及びパクリタキセル投与により本薬の曝露量が上昇する機序について明確ではないと考える。当該機序に関する情報は、本薬の適正使用のために重要と考えることから、今後も引き続き検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考ええる。

2) 薬力学的相互作用

申請者は、本薬の薬力学的相互作用について、以下のように説明している。

2 型糖尿病モデルマウスにおいて、本薬をインスリン等の糖尿病治療薬と併用すること

により、当該併用薬剤の血糖降下作用を増強させることが報告されている (Nature 1997; 386: 407-10)。当該機序について、本薬がレチノイド X 受容体 (以下、「RXR」) α に結合することにより、RXR α がペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) γ とヘテロ 2 量体を形成し (「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) 転写の活性化に対する作用」の項参照)、インスリン抵抗性が改善された可能性があると考え。B-1101、L1069-23、L-1069-24 及び E7273-G000-401 試験 (以下、「401 試験」)) においては、糖尿病治療薬との併用例で低血糖症の発現は認められていないものの、海外での製造販売後の使用経験 (2014 年 9 月 15 日データカットオフ) において、糖尿病治療薬を併用した 5 例*で低血糖症が認められ、また 1 例で低血糖ショックが認められた。したがって、糖尿病治療薬との併用により懸念される臨床薬物相互作用について、注意喚起を行う予定である。

*: 低血糖症により死亡に至った 1 例を含む (「(2) 肝機能低下の影響について」の項参照)

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 肝機能低下の影響について

申請者は、本薬の PK に及ぼす肝機能低下の影響について、以下のように説明している。

本薬は主に肝臓での代謝により消失する (「(i) <提出された資料の概略> (3) 海外第 II 相試験」の項参照) ことから、肝機能の低下に伴い本薬の曝露量が上昇する可能性があると考え。また、本薬の曝露量の上昇に伴い、高トリグリセリド血症の発現率が增加することが示唆されている (「<提出された資料の概略> (6) 2) 曝露量と安全性との関連」の項参照)。以上より、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する本薬の投与は慎重に行う必要があると考え。また、下記の点についても考慮すると、重度の肝機能障害患者に対しては、本薬の投与を禁忌に設定する必要があると考え。

- 本薬の臨床試験 (B-1101、L1069-23、L1069-24 及び 401 試験) における肝機能に係る組入れ基準は、十分な肝機能を保持している患者として、AST、ALT 及び総ビリルビン値が施設基準値上限の 2.5 倍未満と設定されたことから、重度の肝機能障害患者に対する本薬の有効性及び安全性は検討されていないと考えること。
- 海外での製造販売後の使用経験 (2015 年 9 月 1 日データカットオフ) において、肝胆道系障害を既往又は合併を有する患者で、脈絡網膜炎/視力障害/国際標準比 (INR) 異常/排尿困難/不眠症/疲労/多汗症/頭痛/抑うつ気分、血中 ALP 増加、高トリグリセリド血症、低血糖症、急性膵炎、運動不足/血中クレアチンホスホキナーゼ増加/筋肉痛各 1 例が認められているが、肝機能障害の重篤度を含む患者背景が多様であり、肝機能障害患者に本薬を投与した際の安全性を評価することは困難であったこと。なお、低血糖症を発現した 1 例については、繊維化を伴う重症脂肪肝及び糖尿病を有し、糖尿病治療薬が併用された患者であり、低血糖症により死亡に至った。
- EU では肝機能不全の患者に対する本薬の投与が禁忌とされ、米国では肝障害患者に対する本薬の投与が警告の項において注意喚起されていることから、海外での製造販売後の使用経験における肝機能不全の患者に対する投与経験は極めて限られていると考えられること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響については、今後も引き続き情報収集等を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考え。また、海外での製造販売後の使用経験において、低血糖症の発現により死亡に至った例が認められていることを含め、肝機能障害を有する患者での有害事象の発現状況については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考え。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I / II 相試験 1 試験及び海外で実施された第 IV 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第 I 相試験 3 試験、第 I / II 相試験 2 試験、第 II 相試験 1 試験、並びに第 II / III 相試験 2 試験の計 8 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	B-1101	I / II	CTCL 患者	①3 ②13	① 本薬150mg/m ² QD経口投与 ② 本薬300mg/m ² QD経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	E7273-G000-401	IV	CTCL 患者	①30 ②29	①本薬150mg/m ² QD経口投与 ②本薬300mg/m ² QD経口投与	有効性 安全性
参考	海外	L1069-93-01	I	進行がん患者	①17 ②35	① 非微粉化製剤*15、10、20、40又は65mg/m ² QD経口投与 ② 微粉化製剤*118、30、50、83、140、230、300、400又は500mg/m ² QD経口投与	安全性 PK
		L1069-61	I	健康成人	各 12	① 単独投与期：本薬400mg/m ² 単回経口投与、併用投与期：第1-6日目にKCZ 400mg QD経口投与、第4日目に本薬400mg/m ² 単回経口投与、単独投与期と併用投与期の間に最低4日間の休薬期間を設定 ② 上記①の併用投与期、単独投与期の順に投与	安全性 PK
		RR-845-99-003	I	健康成人	各 6	① 第1期：空腹時に本薬75mgを含むカプセル製剤経口投与、第2期：本薬75mgを含む懸濁液を単回経口投与。第1期と第2期の間に最低3日間の休薬期間を設定 ② 上記①の第2期、第1期の順に投与	安全性 PK
		L1069-93-02	I / II	進行がん患者	60	本薬5、10、20、30、45又は75mg/m ² QD経口投与（非微粉化製剤*1） 本薬21、50、83、140、230、380、500、650、800又は1,000mg/m ² QD経口投与（微粉化製剤*1）	安全性 PK
		L1069-94-02	I / II	進行頭頸部扁平上皮癌患者	28	本薬10mg/m ² QD経口投与（非微粉化製剤*） 本薬25、50、75、150、200又は300mg/m ² BID経口投与（微粉化製剤*）	安全性 PK
		L1069DM-01	II	2型糖尿病患者	34*2 ①6 ②16 ③3 ④1	① 本薬75又は150mg/body QD経口投与、本薬投与1時間後に75gブドウ糖液摂取、5時間後に脂質含有標準食摂取 ② 本薬75、150又は300mg/body QD経口投与、本薬投与1及び5時間後に脂質含有標準食摂取 ③ 本薬20mg/body BID経口投与 ④ 本薬150mg/body QD経口投与	安全性 PK
		L1069-23	II / III	CTCL 患者	①15 ②43	① 本薬6.5mg/m ² QD経口投与 ② 本薬650mg/m ² QD経口投与	安全性
		L1069-24	II / III	CTCL 患者	94	本薬300mg/m ² QD経口投与	安全性

CTCL：皮膚 T 細胞リンパ腫、QD：1日1回、BID：1日2回、PK：薬物動態、KCZ：ケトコナゾール、*1：試験開始当初は非微粉化製剤が使用されていたが、治験実施計画書の改訂により微粉化製剤に変更された、*2：データカットオフ（1998年5月1日）以降に組み入れられた8例については、当該症例情報を含む報告書が保管されておらず、用法・用量は不明であった。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-01 : B-1101 試験<■■■■年■■月~■■■■年■■月>)

未治療を含む病期 II B 期以上 (II B~IV B 期)、又は病期 I B 若しくは II A 期で標準的初回治療 (ステロイド外用を除く、紫外線療法又は放射線療法) に対して難治性の CTCL 患者 (目標症例数 : 第 I 相部分 6 例、第 II 相部分 10 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相部分では、本薬 150 又は 300mg/m² QD を 4 週間経口投与することとされた。第 II 相部分では本薬 300mg/m² QD を最大 24 週間、経口投与することとされた。

第 I 相部分の投与開始 4 週間が用量制限毒性*1 (以下、「DLT」) 評価期間とされ、第 I 相部分の 9 例 (150mg/m² QD : 3 例、300mg/m² QD : 6 例) において、忍容性が評価された。150mg/m² QD が経口投与された 3 例では DLT は認められず、300mg/m² QD が経口投与された 3/6 例に DLT が認められた。事象の内訳は、高トリグリセリド血症 (Grade 4)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 (いずれも Grade 3) 及び好中球減少症 (Grade 3) 各 1 例であった。事前に定めた規定*2 に従い、外部医学専門家への助言を求めた結果、認められた 3 例の DLT は、海外ではいずれも本薬の既知の有害事象であること、及び用量調節規定に従うことにより本薬を投与継続することができたことから、本薬の安全性に重大な懸念となる有害事象ではなかったと判断された。以上より、本薬の最大耐量 (以下、「MTD」) は 300mg/m² QD であると判断された上で、第 II 相部分へ移行した。

本試験に登録された第 I 相部分の 9 例 (DLT 発現例を含めた全例が第 II 相部分に移行*3) 及び第 II 相部分の 8 例のうち、本薬が少なくとも 1 回投与されたそれぞれ 9 例及び 7 例が、Full Analysis Set (以下、「FAS」) として有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、本薬投与開始から 24 週時点 (24 週未満の中止例については投与中止時) で評価される mSWAT に基づいた奏効率 (皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第 2 版 日本皮膚悪性腫瘍学会編 (金原出版株式会社、2010 年)) とされた。なお、再発又は難治性の CTCL 患者を対象としたボリノスタットの臨床試験を参考 (J Clin Oncol 2007; 25: 3109-15) として閾値奏効率は 5% と規定された。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた 300mg/m² 群 13 例の本薬投与開始から 24 週時点 (24 週未満の中止例については投与中止時) で評価される mSWAT に基づいた奏効率は下表のとおりであった。

*1 : 「Grade 3 の高トリグリセリド血症ならびに Grade 3 の高コレステロール血症を除く、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 及び 4 の事象」を DLT と定義した。

*2 : 「300mg/m²/day コホートにおいて DLT の発現が 1/3、又は 2/3 例 (少なくとも 1 例は Grade 4 の高トリグリセリド血症又は高コレステロール血症の発現例) の場合には、300mg/m²/day コホートとして更に 3 例を追加する。4 週間の忍容性評価期間中に、DLT の発現が 1/6 例、又は 2/6 例 (少なくとも 1 例は Grade 4 の高トリグリセリド血症又は高コレステロール血症の発現例) の場合には、第 II 相部分への移行を可とし、第 II 相部分の 300mg/m²/day 群の症例登録を開始する」と規定した。また、上記のコホート基準を満たさない場合について、「Grade 4 の高トリグリセリド血症又は高コレステロール血症の発現例を除く DLT 発現例数が 2/3 又は 2/6 例以上の場合には、発現した事象が海外臨床試験で既知の事象であるかを考慮の上、被験者の安全性を確保するための措置 (注意喚起、モニタリング強化、選択・除外基準の変更等) を講じた上で、次のステップへ移行することが可能か否か、更に安全性データを収集するために追加の被験者を組み入れる必要があるか否か、用量の変更を行う必要があるか否かを、治験依頼者が外部医学専門家から助言を受けた上で、決定する」と規定した。

*3 : 第 I 相部分に登録された被験者は、DLT 評価期間終了後に同意の上、第 II 相部分に参加し、総投与期間として 24 週間まで継続投与することが許容された。

mSWAT 奏効率の解析結果 (FAS 集団、治験責任医師判定)

	例数 (%)		
	150mg/m ² 群 3 例	300mg/m ² 群 13 例	全体 16 例
完全寛解 (CR)	0	0	0
部分寛解 (PR)	2 (66.7)	8 (61.5)	10 (62.5)
安定 (SD)	1 (33.3)	3 (25.0)	4 (25.0)
増悪 (PD)	0	2 (15.4)	2 (12.5)
奏効 (CR+PR)	2	8	10
(奏効率 [95%CI] (%))	(66.7 [9.4, 99.2])	(61.5 [31.6, 86.1])	(62.5 [35.4, 84.8])

CI : 信頼区間

安全性について、本薬群における本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、認められなかった。

(2) 海外臨床試験

海外第IV相試験 (5.3.5.2-4 : E7273-G000-401 試験<■■■■年■■月~■■■■年■■月>)

少なくとも 1 種類の全身療法に対して難治性の CTCL 患者 (目標症例数 : 60 例) を対象に、本薬 150 又は 300mg/m² QD 投与による有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外 16 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 150 又は 300mg/m² QD を 24 週間経口投与することとされた。

本試験に登録された 59 例 (150mg/m² 群 30 例、300mg/m² 群 29 例) 全例に本薬が少なくとも 1 回投与され、全例が FAS として有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験期間中 (本薬投与開始から 24 週間) で評価される、Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity (以下、「CA」) による皮膚病変評価に基づく奏効率^{*1}、Physician's Global Assessment (以下、「PGA」) に基づく奏効率^{*2}及び体表面積 (Body Surface Area、以下「BSA」) に占める CTCL 病変に基づく奏効率^{*3} (以下、「BSA による奏効率」) とされた。なお、両群における有効性を比較検討する仮説は設定されなかった。

*1 : 被験者の病態を代表すると思われる皮膚病変を 5 つ選択 (皮膚病変が 5 つ以下の被験者についてはすべての病変) し、当該病変に基づく効果判定で、試験期間中に寛解が得られた (すなわち「CR : 完全寛解」、「CCR : 臨床的完全寛解」又は「PR : 部分寛解」と判定された) 被験者の割合 (%) を CA による奏効率と定義した。

*2 : L1069-24 試験 (J Clin Oncol 2001; 19: 2456-71) で用いられた判定方法を参考に設定された。投与前と比較した CTCL に起因する全般的な症状の改善又は悪化の程度を皮膚病変、臨床的に異常な表在リンパ節及び触知可能な皮膚腫瘤の状態を考慮して 0~6 の評価尺度で判定し、CCR、PR、SD 及び PD の効果判定を行った。ただし、本試験においては評価尺度が 0 (完全に消失) で、かつ病変が消失した部位の皮膚からの生検により、組織学的にも CTCL 疾患が消失したものを CR と定義し、CR、CCR、PR と判定された被験者の割合 (%) を PGA による奏効率と定義した。

*3 : BSA による奏効率の判定基準は以下に示すとおりであり、CR、CCR 及び PR と判定された患者の割合 (%) を BSA による奏効率と定義した。

- 完全寛解 (CR) : BSA に占める病変の割合が 0% で、かつ病変が消失した部位の皮膚からの生検により組織学的にも CTCL 疾患が消失
- 臨床的完全寛解 (CCR) : BSA に占める病変の割合が 0%
- 部分寛解 (PR) : BSA に占める病変の割合がベースライン時よりも少なくとも 50% 減少したが、CR 又は CCR に至らない場合
- 不変 (SD) : その他の判定基準 (CR、CCR、PR 及び PD) のいずれにも該当しない場合
- 増悪 (PD) : BSA に占める病変の割合がベースライン時から少なくとも 25% 増加

有効性について、主要評価項目とされた CA による皮膚病変評価に基づく奏効率、PGA

に基づく奏効率及びBSAによる奏効率は下表のとおりであった。

奏効率の解析結果 (最良総合効果、FAS 集団、治験責任医師判定)			
	奏効 (CR+CCR+PR) 率 [95%CI] (%)		p 値*
	150mg/m ² 群 30 例	300mg/m ² 群 29 例	
CA による皮膚病変評価に基づく奏効率	23.3 [9.9, 42.3]	34.5 [17.9, 54.3]	0.3985
PGA に基づく奏効率	20.0 [7.7, 38.6]	37.9 [20.7, 57.7]	0.1581
BSA による奏効率	23.3 [9.9, 42.3]	34.5 [17.9, 54.3]	0.3985

*: カイ二乗検定

安全性について、試験期間中又は本薬投与終了後 126 日以内の死亡は 1 例 (300mg/m² 群) に認められ、死因は原疾患の悪化/貧血であった。貧血について、本薬との因果関係は否定されなかった。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、以下の試験が提出されている (「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。健康成人を対象とした以下 1) 及び 2) の 2 試験について、治験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-01 : L1069-61 試験<■■■■年■■月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-01 : RR-845-99-003 試験<1999 年 5 月>)

(2) 海外臨床試験

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-01 : L1069-93-01 試験<1994 年 3 月~1996 年 7 月>)

進行がん患者 (目標症例数: 最大 56 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 52 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は本薬投与終了後 4 週間以内*の死亡は 6 例に認められた。死因は病態悪化 2 例、消化器癌、肺癌/癌/中枢神経系の新生物、肺塞栓症及び癌各 1 例であり、いずれの事象についても本薬との因果関係は否定された。

*: 治験実施計画書において本薬投与終了後、最大 6 週間まで追跡期間とされ、本薬投与終了後 29 日目に認められた死亡 1 例を含む。

- 2) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.2-02 : L1069-93-02 試験<1994 年 3 月~1998 年 5 月>)

進行がん患者 (目標症例数: 最大 60 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 60 例全例に本薬が 1 回以上投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は本薬投与終了後 4 週間以内の死亡は 3 例に認められた。死因は病態悪化、偽リンパ腫/消化器癌及び皮膚悪性黒色腫各 1 例であり、いずれの事象についても本薬との因果関係は否定された。

- 3) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.2-03 : L1069-94-02 試験<1994 年 7 月~1997 年 10 月>)

進行頭頸部扁平上皮癌患者 (目標症例数: 最大 100 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

本試験に組み入れられた 29 例中 28 例に本薬が 1 回以上投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は本薬投与終了後 4 週間以内の死亡は 3 例に認められた。死因は、病態の悪化、肺癌/無呼吸及び膵炎各 1 例であり、肺癌/無呼吸及び膵炎については

本薬との因果関係が否定されなかった。

4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.1.1-01 : L1069DM-01 試験<1997年5月～継続中 [データカットオフ : 1998年5月1日] >)

2型糖尿病患者 (目標症例数 : 62例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外5施設で実施された。

用法・用量は、本薬10、75、150若しくは300mg/body QD、本薬20若しくは75mg/body BID、又は本薬を1日量として75mg/bodyを超えない用量を経口投与することとされた。なお、本薬10mg/body QD群、本薬75mg/body BID群及び本薬を1日量として75mg/bodyを超えない用量群への登録は行われなかった。

申請後に、本試験に登録された34例のうち、データカットオフ (1998年5月1日) までに組み入れられた26例 (75mg/body QD : 6例、150mg/body QD : 10例、300mg/body QD : 7例、20mg/body BID : 3例) における安全性情報が提出され、投与期間中又は追跡期間中*までに死亡は認められなかった。なお、本試験に登録された34例のうち、データカットオフ (1998年5月1日) 以降に組み入れられた8例について、当該症例情報を含む報告書が保管されておらず、安全性を含む詳細な情報は不明であった。

* : 本薬投与終了後2~4週間と規定された。

5) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.2-02 : L1069-23 試験<1997年2月～継続中 [データカットオフ : 1998年11月20日] >)

2種類以上の全身療法に対して難治性の病期ⅠA、ⅠB及びⅡA期のCTCL患者 (目標症例数 : 80例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外39施設で実施された。

用法・用量は本薬6.5mg/m² QD及び650mg/m² QDを経口投与とされた。

650mg/m² QD投与後に、本薬の減量に至ったGrade 3以上の有害事象として下痢2例が認められたことから、1997年4月に治験実施計画書が改訂され、開始用量が500mg/m² QDに変更された。その後、500mg/m² QD投与後に、本薬の減量に至ったGrade 3以上の有害事象が7例 (高コレステロール血症/高脂血症4例、好中球減少症/白血球減少症2例及び皮疹/斑状丘疹1例) 認められたことから、1997年9月に治験実施計画書が改訂され、開始用量が300mg/m² QDに変更され、6.5mg/m² 群については割付を中断し、6.5mg/m² QDを投与中又は新規の患者は、300mg/m² QDを投与することとされた。しかし、米国食品医薬品局から、用量間の比較を行うために当初の計画どおり6.5mg/m² 群についての情報を収集すべきという助言を受け、1998年1月に治験実施計画書が改訂され、6.5mg/m² 群への割付が再開された。

本試験に登録された58例 (6.5mg/m² 投与は15例、300mg/m² 投与は28例、300mg/m² 超投与15例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。なお、本薬投与終了後30日後以降の死亡は2例認められた。死因は偽リンパ腫及び肺炎各1例であり、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

6) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.2-03 : L1069-24 試験<1996年11月～継続中 [データカットオフ : 1998年11月20日] >)

1種類以上の全身療法に対して難治性の病期ⅡB期以上のCTCL患者 (目標症例数 : 60例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外43施設で実施された。

用法・用量は本薬650mg/m² QDを経口投与とされた。

650mg/m² QD投与後に、本薬の減量に至ったGrade 3以上の有害事象が12例 (高コレステロール血症/高トリグリセリド血症5例、好中球減少症/白血球減少症3例、血尿、筋痙

縮、頭痛及び下痢各 1 例) 認められたことから、1997 年 4 月に治験実施計画書が改訂され、開始用量が 500mg/m² QD に変更された。その後、500mg/m² QD 投与後に、本薬の減量に至った Grade 3 以上の有害事象が 10 例(高コレステロール血症/高トリグリセリド血症 3 例、好中球減少症/白血球減少症 2 例、貧血、肺炎、下痢、過敏症及び疲労/嗜眠各 1 例) 認められたことから、1997 年 9 月に治験実施計画書が改訂され、開始用量が 300mg/m² QD に変更された。

本試験に登録された 94 例 (300mg/m² 投与は 56 例、300mg/m² 超投与は 38 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は 4 例に認められた。死因は出血、肺炎/肺塞栓症/細菌感染、右室不全及び肺炎各 1 例であり、肺炎については本薬との因果関係は否定されなかった。なお、本薬投与終了後 30 日後以降の死亡は 7 例認められた。死因は偽リンパ腫 3 例、肝不全/出血/凝血異常、敗血症、損傷及び不明各 1 例であり、肝不全/出血/凝血異常及び偽リンパ腫各 1 例については本薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、未治療を含む病期 II B 期以上、又は病期 I B 若しくは II A 期で初回治療に抵抗性を示した CTCL 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、CTCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、B-1101 試験における有効性の主要評価項目を、本薬投与開始から 24 週時点 (24 週未満の中止例については投与中止時) で評価される mSWAT に基づいた奏効率と設定したことについて、以下のように説明している。

CTCL は、皮膚病変が臨床病態像の主体となっており、特に臨床病期が早期の場合には、皮膚病変に対する奏効が得られることにより、病期進行を抑える効果や皮膚病変によるそう痒等の症状を改善することが期待できる。本邦において全身治療後の CTCL に対する治療選択肢の一つとしてボリノスタット等が承認されているが、CTCL 患者に対して全生存期間の延長効果を示した治療法は存在せず、CTCL 患者に対して奏効を得られること自体に臨床的意義があると考えられる。

皮膚病変を評価する指標として、国内外の診療ガイドライン等において mSWAT がリンパ腫における皮膚病変の治療効果判定基準として推奨されていること (J Clin Oncol 2011; 29: 2598-607、皮膚悪性腫瘍取り扱い規約第 2 版 2010; 166-71) から、B-1101 試験においても mSWAT を基に、奏効率を評価することとした。

また、申請者は、本薬の有効性の評価結果について、以下のように説明している。

B-1101 試験の 300mg/m² 群における有効性について、mSWAT に基づく奏効率 [95%CI] (%) は 61.5 [31.6, 86.1] であり、95%CI の下限値は予め設定された閾値を上回った (「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国内臨床試験、国内第 I / II 相試験」の項参照)。病期別の奏効率 [95%CI] (%) については、I B 期 60.0 [14.7, 94.7] (3/5 例)、II B 期 50.0 [6.8, 93.2] (2/4 例)、III A 期 100 [29.2, 100] (3/3 例)、IV B 期 0 [0, 97.5] (0/1 例) であっ

た。なお、組入れ対象とされた病期のうち、IIA、IIIB及びIVA期のCTCL患者は、結果的に組み入れられなかった。

B-1101試験において副次評価項目として設定されたPGAに基づく奏効率、CAによる皮膚病変評価に基づく奏効率及びPrimary Endpoint Classification*（以下、「PEC」）に基づく奏効率は、下表のとおりであった。

*: PGA評価又はCA評価のうちより良い結果を採用することとされ、いずれかの評価指標で確定した結果が得られなかった場合にはSDと判定することとされた（J Clin Oncol 2001; 19: 2456-71）。

奏効率の解析結果（13例、300mg/m²群、治験責任医師判定）

	例数 (%)		
	PGAに基づく奏効率	CAによる皮膚病変評価に基づく奏効率	PECに基づく奏効率
CR	—	0	0
CCR	0	1 (7.7)	1 (7.7)
PR	9 (69.2)	5 (38.5)	8 (61.5)
SD	3 (23.1)	5 (38.5)	2 (15.4)
PD	1 (7.7)	2 (15.4)	2 (15.4)
奏効 (CR+CCR+PR) (奏効率 [95%CI]) (%)	9 (69.2 [38.6, 90.9])	6 (46.2 [19.2, 74.9])	9 (69.2 [38.6, 90.9])

—: 設定なし

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B-1101試験で対象とした標準治療の確立していないCTCL患者において、CTCLに伴う皮膚病変の消失又は改善が、CTCLに対する治療目的の一つとされていることから、mSWATに基づく奏効が得られることには一定の臨床的意義があると考えられる。また、B-1101試験で得られた奏効の結果から、当該患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

なお、mSWATには皮膚以外の臓器病変の評価が含まれていないことから、本薬の血液病変、内臓病変等の皮膚以外の病変に与える影響は不明であるため、当該内容については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討を行った結果、本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、脂質異常症及び膵炎、内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）、血液毒性、肝機能障害、感染症、光線過敏症、催奇形性、白内障、間質性肺疾患、ビタミンA過剰症、血栓症並びに横紋筋融解症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意が必要であると考えられる。しかしながら、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、国内で得られた安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考えられる。

1) 本薬の安全性のプロファイルについて

CTCL患者を対象としたB-1101、401、L1069-23及びL1069-24試験における安全性の概要は、下表のとおりであった。

安全性の概要 (B-1101 試験及び 401 試験)

	例数 (%)			
	B-1101 試験		401 試験	
	150mg/m ² 群	300mg/m ² 群	150mg/m ² 群	300mg/m ² 群
	3 例	13 例	30 例	29 例
全有害事象	3 (100)	13 (100)	30 (100)	29 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	1 (33.3)	10 (76.9)	9 (30.0)	15 (51.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (3.4)
重篤な有害事象	0	3 (23.1)	11 (36.7)	13 (44.8)
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (6.7)	5 (17.2)
休薬に至った有害事象	0	7 (53.8)	8 (26.7)	14 (48.3)
減量に至った有害事象	1 (33.3)	9 (69.2)	8 (26.7)	19 (65.5)

安全性の概要 (L1069-23 試験及び L1069-24 試験)

	例数 (%)				
	L1069-23 試験			L1069-24 試験	
	6.5mg/m ² 群	300mg/m ² 群	300mg/m ² 超群	300mg/m ² 群	300mg/m ² 超群
	15 例	28 例	15 例	56 例	38 例
全有害事象	15 (100)	27 (96.4)	15 (100)	55 (98.2)	38 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	7 (46.7)	10 (35.7)	10 (66.7)	36 (64.3)	29 (76.3)
死亡に至った有害事象*	1 (6.7)	1 (3.6)	1 (6.7)	10 (17.9)	7 (18.4)
重篤な有害事象*	6 (40.0)	3 (10.7)	5 (33.3)	20 (35.7)	17 (44.7)
投与中止に至った有害事象	4 (26.7)	7 (25.0)	7 (46.7)	4 (7.1)	7 (18.4)
休薬に至った有害事象	3 (20.0)	8 (28.6)	8 (53.3)	35 (62.5)	29 (76.3)
減量に至った有害事象	3 (20.0)	4 (14.3)	6 (40.0)	18 (32.1)	15 (39.5)

*: データカットオフ (1998 年 11 月 20 日) 以後も可能な範囲で収集することとされた死亡例 (死因及び重篤性) を含む。

B-1101 試験において、重篤な有害事象は胆管結石、薬物中毒及び高トリグリセリド血症各 1/16 例 (6.3%) が認められ、高トリグリセリド血症は本薬との因果関係が否定されなかった。

401 試験において 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、高トリグリセリド血症 11/59 例 (18.6%)、骨髄機能不全 4/59 例 (6.8%)、好中球減少症 3/59 例 (5.1%) 及び肺炎 2/59 例 (3.4%) (重複あり) であり、高トリグリセリド血症 11 例、骨髄機能不全 4 例及び好中球減少症 3 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

L1069-23 試験において 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、皮膚癌 5/58 例 (8.6%)、膵炎 3/58 例 (5.2%) 胸痛及び脱水各 2/58 例 (3.4%) (重複あり) であり、膵炎 3 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

L1069-24 試験において 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、偽リンパ腫 11/94 例 (11.7%)、肺炎及び発熱 5/94 例 (5.3%)、敗血症 4/94 例 (4.3%)、そう痒症及び感染各 3/94 例 (3.2%)、胸痛、出血、発疹、細菌感染及び帯状疱疹各 2/94 例 (2.1%) (重複あり) であり、偽リンパ腫 4 例、敗血症 2 例、そう痒症、肺炎、発熱及び帯状疱疹各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

①用量別の安全性について

B-1101 試験における、本薬の投与量別 (150mg/m² 群及び 300mg/m² 群) の有害事象の発現状況について、いずれかの群において 2 例以上発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群において2例以上発現を認めた有害事象 (B-1101 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version15)	例数 (%)			
	150mg/m ² 群 3 例		300mg/m ² 群 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	13 (100)	10 (76.9)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	2 (66.7)	0	4 (30.8)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	0	0	4 (30.8)	0
白血球減少症	1 (33.3)	0	5 (38.5)	0
好中球減少症	0	0	5 (38.5)	1 (7.7)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	3 (100)	0	12 (92.3)	0
代謝及び栄養障害				
高コレステロール血症	3 (100)	0	10 (76.9)	0
高トリグリセリド血症	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (76.9)	4 (30.8)
胃腸障害				
悪心	0	0	3 (23.1)	0
嘔吐	0	0	3 (23.1)	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
倦怠感	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
臨床検査				
ALT 増加	2 (66.7)	0	2 (15.4)	1 (7.7)
AST 増加	2 (66.7)	0	2 (15.4)	1 (7.7)
血中 CPK 増加	0	0	3 (23.1)	0
好中球数減少	0	0	3 (23.1)	1 (7.7)
白血球数減少	0	0	5 (38.5)	0

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、CPK : クレアチンホスホキナーゼ

B-1101 試験における本薬の投与量別 (150mg/m² 群 3 例及び 300mg/m² 群 13 例) の有害事象の発現状況について、150mg/m² 群と比較して 300mg/m² 群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、胆管結石、薬物中毒及び高トリグリセリド血症 (以上、いずれも 150mg/m² 群 : 0 例、300mg/m² 群 : 1 例 (7.7%)、以下、同順) であった。150mg/m² 群と比較して 300mg/m² 群で発現率が 10%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

401 試験における本薬の投与量別 (150mg/m² 群 30 例及び 300mg/m² 群 29 例) の有害事象の発現状況について、150mg/m² 群と比較して 300mg/m² 群で発現率が 20%以上高かった有害事象は認められなかった。300mg/m² 群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、高トリグリセリド血症 (150mg/m² 群 : 2 例 (6.7%)、300mg/m² 群 : 9 例 (31.0%)、以下、同順)、好中球減少 (0 例、3 例 (10.3%))、骨髓機能不全 (1 例 (3.3%)、3 例 (10.3%)) 及び肺炎 (0 例、2 例 (6.9%)) であった。150mg/m² 群と比較して 300mg/m² 群で発現率が 10%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象は、高トリグリセリド血症 (7 例 (23.3%)、13 例 (44.8%)) 及び好中球減少症 (0 例、7 例 (24.1%)) であった。なお、300mg/m² 群で発現率が 10%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

L1069-23 試験における本薬の投与量別 (6.5mg/m² 群 15 例、300mg/m² 群 28 例及び 300mg/m² 超群 15 例) の有害事象の発現状況について、低用量と比較して高用量が投与された患者 (6.5mg/m² 群に対して 300mg/m² 群又は 300mg/m² 超群、並びに 300mg/m² 群に対

して 300mg/m² 超群) で発現率が 20%以上高かった有害事象は、背部痛 (6.5mg/m² 群: 0 例、300mg/m² 群: 1 例 (3.6%) 及び 300mg/m² 超群: 3 例 (20.0%)、以下、同順)、肝機能異常 (0 例、0 例、3 例 (20.0%))、インフルエンザ (0 例、0 例、5 例 (33.3%))、嘔吐 (0 例、2 例 (7.1%)、3 例 (20.0%))、悪寒 (0 例、4 例 (14.3%)、3 例 (20.0%))、悪心 (0 例、7 例 (25.0%)、2 例 (13.3%))、損傷 (1 例 (6.7%)、0 例、3 例 (20.0%))、白血球障害 (1 例 (6.7%)、0 例、3 例 (20.0%))、副鼻腔炎 (2 例 (13.3%)、0 例、3 例 (20.0%))、感染 (2 例 (13.3%)、1 例 (3.6%)、4 例 (26.7%))、貧血 (2 例 (13.3%)、1 例 (3.6%)、4 例 (26.7%))、剥脱性皮膚炎 (2 例 (13.3%)、3 例 (10.7%)、6 例 (40.0%))、疼痛 (2 例 (13.3%)、4 例 (14.3%)、5 例 (33.3%))、下痢 (3 例 (20.0%)、2 例 (7.1%)、6 例 (40.0%))、白血球減少症 (3 例 (20.0%)、5 例 (17.9%)、8 例 (53.3%))、頭痛 (3 例 (20.0%)、13 例 (46.4%)、11 例 (73.3%))、高コレステロール血症 (6 例 (40.0%)、10 例 (35.7%)、12 例 (80.0%))、甲状腺機能低下症 (7 例 (46.7%)、8 例 (28.6%)、8 例 (53.3%))、無力症 (8 例 (53.3%)、4 例 (14.3%)、9 例 (60.0%)) 及び高脂血症 (11 例 (73.3%)、20 例 (71.4%)、15 例 (100%)) であった。低用量と比較して高用量で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、下痢、胆汁うっ滞性黄疸、肺炎 (以上、いずれも 0 例、0 例、1 例 (6.7%))、脱水 (0 例、0 例、2 例 (13.3%))、胸痛 (0 例、0 例、2 例 (13.3%))、膵炎 (0 例、1 例 (3.6%)、2 例 (13.3%)) 及び皮膚癌 (2 例 (13.3%)、1 例 (3.6%)、2 例 (13.3%)) であった。低用量と比較して高用量で発現率が 10%以上高かった投与中止に至った有害事象は、無力症 (0 例、0 例、2 例 (13.3%))、膵炎 (0 例、1 例 (3.6%)、2 例 (13.3%)) 及び高脂血症 (0 例、1 例 (3.6%)、3 例 (20.0%)) であった。高用量で発現率が 10%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象は下痢 (0 例、0 例、2 例 (13.3%))、無力症 (1 例 (6.7%)、0 例、2 例 (13.3%))、高コレステロール血症 (1 例 (6.7%)、2 例 (7.1%)、7 例 (46.7%)) 及び高脂血症 (2 例 (13.3%)、7 例 (25.0%)、8 例 (53.3%)) であった。

L1069-24 試験における本薬の投与量別 (300mg/m² 群 56 例及び 300mg/m² 超群 38 例) の有害事象の発現状況について、300mg/m² 群と比較して 300mg/m² 超群で発現率が 20%以上高かった有害事象は、食欲減退 (300mg/m² 群: 1 例 (1.8%) 及び 300mg/m² 超群: 9 例 (23.7%)、以下、同順)、下痢 (4 例 (7.1%)、16 例 (42.1%))、白血球減少症 (9 例 (16.1%)、15 例 (39.5%)) 及び高コレステロール血症 (17 例 (30.4%)、21 例 (55.3%)) であった。300mg/m² 群と比較して 300mg/m² 超群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (1 例 (1.8%)、4 例 (10.5%))、発熱 (1 例 (1.8%)、3 例 (7.9%))、帯状疱疹 (0 例、2 例 (5.2%)) 及び細菌感染 (0 例、2 例 (5.2%)) であった。300mg/m² 群と比較して 300mg/m² 超群で発現率が 10%以上高かった投与中止に至った有害事象は高脂血症 (0 例、4 例 (10.5%)) であった。300mg/m² 群と比較して 300mg/m² 超群で発現率が 10%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象は無力症 (0 例、4 例 (10.5%))、下痢 (2 例 (3.6%)、6 例 (15.8%))、白血球減少症 (3 例 (5.4%)、7 例 (18.4%))、高コレステロール血症 (5 例 (8.9%)、9 例 (23.7%)) 及び高脂血症 (25 例 (44.6%)、22 例 (57.9%)) であった。

②国内外差について

CTCL 患者を対象として実施された海外臨床試験 (401、L1069-23 及び L1069-24 試験) 及び国内臨床試験成績 (B-1101 試験) の安全性の結果を基に、300mg/m² 群において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は下表のとおりであった。

E7273-G000-401 試験、L1069-23 試験又は L1069-24 試験（外国人患者）と比較して
B-1101 試験（日本人患者）において発現率が 10%以上高かった有害事象（いずれも 300mg/m² 群）

基本語*1	例数 (%)							
	B-1101 試験 13 例		401 試験 29 例		L1069-23 28 例		L1069-24 試験 56 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能低下症	12 (92.3)	0	15 (51.7)	0	8 (28.6)	0	16 (28.6)	2 (3.6)
高トリグリセリド血症	10 (76.9)	4 (30.8)	18 (62.1)	10 (34.5)	20 (71.4)	3 (10.7)	46 (82.1)	19 (33.9)
高コレステロール血症	10 (76.9)	0	8 (27.6)	1 (3.4)	10 (35.7)	1 (3.6)	17 (30.4)	1 (1.8)
好中球減少症	5 (38.5)	1 (7.7)	7 (24.1)	6 (20.7)	—*2	—*2	—*2	—*2
白血球数減少	5 (38.5)	0	2 (6.9)	1 (3.4)	—*2	—*2	—*2	—*2
白血球減少症	5 (38.5)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	5 (17.9) *2	1 (3.6) *2	9 (16.1) *2	2 (3.6) *2
貧血	4 (30.8)	0	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (3.6)	0	4 (7.1)	1 (1.8)
鼻咽頭炎	4 (30.8)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	3 (23.1)	0	2 (6.9)	0	7 (20.5)	0	6 (10.7)	0
血中 CPK 増加	3 (23.1)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
嘔吐	3 (23.1)	0	0	0	2 (7.1)	0	1 (1.8)	0
倦怠感	3 (23.1)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	—*2	—*2	—*2	—*2
ALT 増加	2 (15.4)	1 (7.7)	4 (13.8)	0	2 (7.1)	0	2 (3.6)	0
便秘	2 (15.4)	0	2 (6.9)	0	2 (7.2)	0	2 (3.6)	0
低アルブミン血症	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (3.4)	0	1 (3.6)	0	1 (1.8)	0
食欲減退	2 (15.4)	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (1.8)	0
肝機能異常	2 (15.4)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
体重減少	2 (15.4)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0

CPK：クレアチンホスホキナーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、*1：B-1101 試験では、MedDRA/J version 15.0、401 試験では、MedDRA/J version 17.0 を基に集計。L1069-23 及び L1069-24 試験では、Ligand modified COSTART 5 Dictionary で集計された事象名を MedDRA/J version 17.0 の基本語に読み替えた。*2：白血球数減少、好中球減少症及び好中球数減少が「白血球減少症」として集計された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B-1101 及び 401 試験において、150mg/m² 群と比較して 300mg/m² 群で高発現した有害事象（好中球減少症、高トリグリセリド血症等）及び外国人患者と比較して日本人患者で高発現した有害事象（甲状腺機能低下症、高コレステロール血症、白血球減少症、貧血、鼻咽頭炎、好中球減少症等）については特に注意が必要であると考え。当該情報については、資料等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以下の項では、主に B-1101、401、L1069-23 及び L1069-24 試験での安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、日本人患者で発現率が高かった有害事象、本薬の用量調節に至った有害事象等に着眼して検討を行った。

なお、本薬投与による皮膚癌については、L1069-23 試験において重篤な皮膚癌が 5/58 例（8.6%）で認められていること等から、最新の発現状況を申請者に照会中である。

2) 脂質異常症及び脾炎

①脂質異常症

申請者は、本薬投与による脂質異常症について、以下のように説明している。

本薬投与による脂質異常症として、MedDRA 基本語の「脂質異常症」、「脂質異常」、「高脂血症」、「高トリグリセリド血症」、「高コレステロール血症」、「血中トリグリセリド増加」、「血中トリグリセリド異常」、「血中コレステロール増加」、「血中コレステロール異常」及び「脂質増加」に該当する事象を集計した（下表）。

脂質異常症の発現状況

基本語*	発現例数 (%)							
	B-1101 試験 16 例		401 試験 59 例		L1069-23 試験 58 例		L1069-24 試験 94 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
脂質異常症	15 (93.8)	6 (37.5)	41 (69.5)	12 (20.3)	46 (79.3)	10 (17.2)	73 (77.7)	37 (39.4)
高コレステロール血症	13 (81.3)	0	15 (25.4)	1 (1.7)	28 (48.3)	4 (6.9)	38 (40.4)	4 (4.3)
高トリグリセリド血症	12 (75.0)	5 (31.3)	35 (59.3)	11 (18.6)	46 (79.3)	9 (15.5)	73 (77.7)	36 (38.3)
脂質異常症	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	8 (13.6)	1 (1.7)	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
低脂血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0

* : B-1101 試験では、MedDRA/J version 15.0、401 試験では、MedDRA/J version 17.0 を基に集計。L1069-23 及び L1069-24 試験では、Ligand modified COSTART 5 Dictionary で集計された事象名を MedDRA/J version 17.0 の基本語に読み替えた。

B-1101、401、L1069-23 及び L1069-24 試験において、脂質異常症により死亡に至った患者は認められなかった。重篤な脂質異常症は B-1101 及び 401 試験においてそれぞれ 1/16 例 (6.3%) 及び 12/59 例 (20.3%) に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な脂質異常症の内訳は、B-1101 試験では高トリグリセリド血症 1 例 (6.3%) であり、401 試験では高トリグリセリド血症 11 例 (18.6%)、血中トリグリセリド増加及び高コレステロール血症各 1 例 (1.7%) (重複あり) であった。なお、L1069-23 及び L1069-24 試験において該当する重篤例は認められなかった。

脂質異常症により投与中止に至った患者は、L1069-23 及び L1069-24 試験においてそれぞれ 8/58 例 (13.8%) 及び 8/94 例 (8.5%) 認められ、B-1101 及び 401 試験では認められなかった。脂質異常症により休薬に至った患者は、B-1101、401、L1069-23 及び L1069-24 試験において、それぞれ 2/16 例 (12.5%)、11/59 例 (18.6%)、20/58 例 (34.5%) 及び 39/94 例 (41.5%) 認められた。脂質異常症により減量に至った患者は、それぞれ 5/16 例 (31.3%)、18/59 例 (30.5%)、13/58 例 (22.4%) 及び 29/94 例 (30.9%) 認められた。

B-1101 試験において脂質異常症を発現した 15 例 (150mg/m² 群 3 例、300mg/m² 群 12 例) のうち、13 例 (150mg/m² 群 2 例、300mg/m² 群 11 例) で脂質異常症治療薬が投与された。なお、脂質異常症治療薬が投与されなかった 2 例で認められた事象はいずれも Grade 2 以下であり、脂質異常症治療薬の投与が不要と判断された例であった。

②膵炎

申請者は、本薬投与による膵炎について、以下のように説明している。

MedDRA PT の「膵炎」、「急性膵炎」、「慢性膵炎」、「膵酵素増加」、「膵酵素検査異常」、「アミラーゼ増加」、「アミラーゼ異常」、「リパーゼ増加」、「リパーゼ異常」及び「膵腫大」に該当する事象を集計した。

B-1101、401、L1069-23 及び L1069-24 試験において、膵炎により死亡に至った患者は認められなかった。L1069-23 試験において膵炎 3/58 例 (5.2%)、L1069-24 試験において膵炎及びアミラーゼ増加各 1/94 例 (1.1%) が認められ、L1069-23 試験の 3 例 (300mg/m² 群 1 例、300mg/m² 超群 2 例) 及び L1069-24 試験の膵炎 1 例 (300mg/m² 超群) は重篤な事象であり、本薬との因果関係は否定されなかった。いずれの患者も Grade 4 の高トリグリセリド血症を認めた。膵炎の発現日 (範囲) は、本薬投与開始から第 10~88 日目であった。L1069-23 試験の 3 例では、膵炎により本薬の投与中止に至った。また、L1069-24 試験の膵炎及びアミラーゼ増加の患者は当該事象により本薬の休薬に至った。L1069-23 試験及び L1069-24 試験において、膵炎により減量に至った患者は認められなかった。B-1101 試験及び 401 試験において膵炎は認められなかった。

なお、L1069-94-02 試験において、肺炎により死亡に至った例が 1/28 例 (3.6%) に認められている。当該患者では、本薬 300mg/m² BID 投与され、投与開始後 18 日目に高トリグリセリド血症 (Grade 4) 及び肺炎 (Grade 4) が発現したことにより入院し、19 日目に成人呼吸急迫症候群を発症し、21 日目に死亡した。肺炎については、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

以下の理由等から、本薬投与による脂質異常症に注意すべきと考える。

- 外国人患者と比較して、日本人患者で高コレステロール血症等の脂質異常症の発現率が高いこと
- 本薬の曝露量の上昇に伴い、高トリグリセリド血症の発現率が増加する可能性があること (「(ii) <提出された資料の概略> (6) 2) 曝露量と安全性との関連」の項参照)
- 重篤な脂質異常症が認められていること

また、脂質異常症の発現に伴い肺炎を発症し、死亡に至った例が認められていること等から、肺炎についても注意すべきと考える。

以上より、臨床試験における脂質異常症及び肺炎の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供した上で、本薬投与中は定期的に空腹時脂質検査を含む血液検査を行い、異常が認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与、本薬の減量、休薬等の適切な対応が可能となるよう、臨床試験で設定された本薬の減量、休薬等の基準について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える (「(5) 2) 用量調節について」の項参照)。

3) 内分泌障害 (甲状腺機能低下及び低血糖)

申請者は、本薬投与による内分泌障害について、以下のように説明している。

本薬投与による内分泌障害として MedDRA SOC の「内分泌障害」、及び MedDRA SOC の「臨床検査」のうち HLGT の「内分泌検査 (性ホルモン検査を含む)」に該当する事象を集計した (下表)。

内分泌障害の発現状況

基本語*	発現例数 (%)							
	B-1101 試験 16 例		401 試験 59 例		L1069-23 試験 58 例		L1069-24 試験 94 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
内分泌障害	16 (100)	0	40 (67.8)	0	29 (50.0)	1 (1.7)	45 (47.9)	6 (6.4)
甲状腺機能低下症	15 (93.8)	0	28 (47.5)	0	23 (39.7)	1 (1.7)	36 (38.3)	3 (3.2)
遊離サイロキシン減少	1 (6.3)	0	8 (13.6)	0	0	0	0	0
血中 TSH 減少	1 (6.3)	0	2 (3.4)	0	0	0	0	0
サイロキシン減少	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	1 (1.7)	0	3 (5.2)	0	2 (2.1)	0
血中 TSH 増加	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
遊離サイロキシン増加	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
甲状腺機能検査異常	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
低血糖	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
ホルモン値異常	0	0	0	0	7 (12.1)	0	11 (11.7)	2 (2.1)
甲状腺障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	4 (4.3)	0
血中 LH 増加	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
血中 LH 減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
甲状腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)

TSH：甲状腺刺激ホルモン、LH：黄体形成ホルモン、*：B-1101試験では、MedDRA/J version 15.0、401試験では、MedDRA/J version 17.0を基に集計。L1069-23及びL1069-24試験では、Ligand modified COSTART 5 Dictionaryで集計された事象名をMedDRA/J version 17.0の基本語に読み替えた。

B-1101、401、L1069-23及びL1069-24試験において、内分泌障害により死亡に至った患者は認められなかった。重篤な内分泌障害として、401及びL1069-24試験においてそれぞれ甲状腺機能低下症 1/59例（1.7%）及び甲状腺癌 1/94例（1.1%）が認められ、うち甲状腺機能低下症の因果関係は否定されなかった。B-1101及びL1069-23試験において重篤な内分泌障害は認められなかった。内分泌障害により投与中止に至った患者は、401試験において甲状腺機能低下症 1/59例（1.7%）が認められ、B-1101、L1069-23及びL1069-24試験では認められなかった。内分泌障害により休業に至った患者は、401、L1069-23及びL1069-24試験においてそれぞれ 2/59例（3.4%）、7/58例（12.1%）及び 5/94例（5.3%）認められ、B-1101試験では認められなかった。内分泌障害により減量に至った患者は、401及びL1069-24試験においてそれぞれ 1/59例（1.7%）及び 1/94例（1.1%）認められ、B-1101及びL1069-23試験では認められなかった。

B-1101試験において甲状腺機能低下症を発現した15例（150mg/m²群3例、300mg/m²群12例）では、レボチロキシンが11例（150mg/m²群2例、300mg/m²群9例）で投与された。なお、甲状腺機能低下症を発現したいずれの患者（15例）においても、本薬投与開始後1週間時に甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）値が検出限界未満又は検出限界に近い値まで低下*していた。

*：治験責任医師により血中TSH減少の有害事象として集計されておらず、検査値異常として認められた例を含む。

なお、海外での製造販売後の使用経験（2015年8月20日データカットオフ）において、内分泌障害は99例認められ、事象の内訳は、甲状腺機能低下症81例、サイロキシン減少8例、血中TSH減少4例、甲状腺機能亢進症3例、甲状腺機能検査異常、下垂体機能低下症、ホルモン値異常、血中コルチゾール減少、血中テストステロン減少、血中カルシトニン増加、ホルモン値異常、遊離サイロキシン減少及び亜急性甲状腺炎各1例（重複例あり）であった。うち重篤な事象は、甲状腺機能低下症23例、血中TSH減少、血中カルシトニン増加、甲状腺機能亢進症及び下垂体機能低下症各1例であった。

加えて、上記の内分泌障害の事象に含まれないが、海外での製造販売後の使用経験（2014年9月15日データカットオフ）において、糖尿病治療薬を併用した5例で低血糖症が認められ、また1例で低血糖ショックが認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、本薬投与による内分泌障害に注意すべきと考える。

- 非臨床試験において本薬投与による下垂体に対する毒性所見が認められており（「3. (iii) <審査の概略> (3) 下垂体への影響について」の項参照）、TSHの低下を伴う甲状腺機能低下症が認められていること。
- 本薬との因果関係が否定できない重篤な甲状腺機能障害等の内分泌障害が認められていること。
- 海外での製造販売後の使用経験において低血糖ショックが報告されていること。

以上より、臨床試験における内分泌障害の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供した上で、本薬投与中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離サイロキシン等）及び血液検査（電解質、血糖等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

4) 血液毒性

申請者は、本薬投与による血液毒性について、以下のように説明している。

本薬投与による血液毒性として、MedDRA SOC の「血液及びリンパ系障害」及び MedDRA SOC の「臨床検査」のうち HLGT の「血液学的検査（血液型検査を含む）」に該当する事象を集計した（下表）。

血液毒性の発現状況

基本語*	発現例数 (%)							
	B-1101 試験 16 例		401 試験 59 例		L1069-23 試験 58 例		L1069-24 試験 94 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液毒性	13 (81.3)	2 (12.5)	25 (42.4)	14 (23.7)	24 (41.4)	7 (12.1)	49 (52.1)	14 (14.9)
白血球減少症	6 (37.5)	0	2 (3.4)	1 (1.7)	16 (27.6)	3 (5.2)	26 (27.7)	7 (7.4)
好中球減少症	5 (31.3)	1 (6.3)	9 (15.3)	6 (10.2)	0	0	0	0
白血球数減少	5 (31.3)	0	4 (6.8)	1 (1.7)	0	0	0	0
貧血	4 (25.0)	0	3 (5.1)	1 (1.7)	7 (12.1)	0	13 (13.8)	1 (1.1)
好中球数減少	3 (18.8)	1 (6.3)	3 (5.1)	2 (3.4)	0	0	0	0
APTT 延長	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ管炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0
骨髓機能不全	0	0	6 (10.2)	4 (6.8)	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	2 (3.4)	0	4 (6.9)	0	11 (11.7)	0
リンパ球減少症	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血液学的検査異常	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
リンパ腫	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
好中球数異常	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
菌状息肉症	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0
低色素性貧血	0	0	0	0	6 (10.3)	0	6 (6.4)	1 (1.1)
白血球障害	0	0	0	0	4 (6.9)	0	5 (5.3)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	3 (5.2)	2 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
好酸球増加症	0	0	0	0	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (3.2)	0
白血球増加症	0	0	0	0	2 (3.4)	0	6 (6.4)	1 (1.1)
凝固時間延長	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
血液障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0
偽リンパ腫	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	14 (14.9)	6 (6.4)
黄疸	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
リンパ球増加症	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0
出血時間延長	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
凝血異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
顆粒球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
血小板増加症	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、*：B-1101 試験では、MedDRA/J version 15.0、401 試験では、MedDRA/J version 17.0 を基に集計。L1069-23 及び L1069-24 試験では、Ligand modified COSTART 5 Dictionary で集計された事象名を MedDRA/J version 17.0 の基本語に読み替えた。

401、L1069-23 及び L1069-24 試験において、血液毒性により死亡に至った患者は、それぞれ 1/59 例 (1.7%)、1/58 例 (1.7%) 及び 9/94 例 (9.6%) 認められ、死因の内訳は、401

試験では貧血/菌状息肉症（以下、「MF」）各1例（1.7%）、L1069-23試験では偽リンパ腫1例（1.7%）、L1069-24試験では偽リンパ腫8例（8.5%）及び凝血異常1例（1.1%）であった。401試験で認められた貧血1例（1.7%）、L1069-24試験で認められた凝血異常及び偽リンパ腫各1例（1.1%）は本薬との因果関係が否定されなかった。B-1101試験（16例）において該当する死亡例は認められなかった。重篤な血液毒性は401、L1069-23及びL1069-24試験において、それぞれ8/59例（13.6%）、1/58例（1.7%）及び13/94例（13.8%）認められ、重篤な血液毒性の内訳は、401試験では骨髄機能不全4例（6.8%）、好中球減少症3例（5.1%）、貧血及びMF各1例（1.7%）（重複あり）、L1069-23試験では偽リンパ腫1例（1.7%）、L1069-24試験では偽リンパ腫11例（11.7%）、貧血、凝血異常及び高ビリルビン血症各1例（1.1%）（重複あり）であった。401試験の全症例及びL1069-24試験の偽リンパ腫4例（4.3%）、貧血、凝血異常及び高ビリルビン血症各1例（1.1%）で本薬との因果関係が否定されなかった。B-1101試験において該当する重篤例は認められなかった。血液毒性により本薬の投与中止に至った患者は、401、L1069-23及びL1069-24試験において、それぞれ1/59例（1.7%）、2/58例（3.4%）及び1/94例（1.1%）認められ、B-1101試験では認められなかった。血液毒性により休薬に至った患者は、B-1101、401、L1069-23及びL1069-24試験において、それぞれ2/16例（12.5%）、7/59例（11.9%）、9/58例（15.5%）及び16/94例（17.0%）認められた。血液毒性により減量に至った患者は、それぞれ2/16例（12.5%）、9/59例（15.3%）、3/58例（5.2%）及び2/94例（2.1%）認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない貧血等の血液毒性により死亡に至った例が認められていること等から本薬投与による血液毒性に注意すべきと考える。臨床試験における血液毒性の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬投与中は定期的な血液検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

5) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

本薬投与による肝機能障害として、MedDRAHLGTの「肝及び肝胆道系障害」に該当する事象を集計した（下表）。

肝機能障害の発現状況

基本語*	発現例数 (%)							
	B-1101 試験 16例		401 試験 59例		L1069-23 試験 58例		L1069-24 試験 94例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	8 (50.4)	2 (12.5)	11 (18.6)	0	15 (25.9)	2 (3.4)	15 (16.0)	1 (1.1)
ALT 増加	4 (25.0)	1 (6.3)	7 (11.9)	0	6 (10.3)	2 (3.4)	3 (3.2)	0
AST 増加	4 (25.0)	1 (6.3)	7 (11.9)	0	6 (10.3)	2 (3.4)	5 (5.3)	0
肝機能異常	3 (18.8)	0	0	0	3 (5.2)	0	3 (3.2)	0
低アルブミン血症	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血中 ALP 増加	1 (6.3)	0	1 (1.7)	0	5 (8.6)	1 (1.7)	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
TA 上昇	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
肝腫大	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.1)	0
胆嚢炎	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0
BUN 増加	0	0	0	0	4 (6.9)	0	2 (2.1)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	3 (5.2)	2 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
低蛋白血症	0	0	0	0	3 (5.2)	0	4 (4.3)	0
黄疸	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0

基本語*	発現例数 (%)							
	B-1101 試験 16例		401 試験 59例		L1069-23 試験 58例		L1069-24 試験 94例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
肝損傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
肝不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ、TA: トランスアミナーゼ、BUN: 血中尿素窒素、*: B-1101 試験では、MedDRA/J version 15.0、401 試験では、MedDRA/J version 17.0 を基に集計。L1069-23 及び L1069-24 試験では、Ligand modified COSTART 5 Dictionary で集計された事象名を MedDRA/J version 17.0 の基本語に読み替えた。

L1069-24 試験において、肝機能障害により死亡に至った患者は 1/94 例 (1.1%) 認められ、死因の内訳は肝不全であり、本薬との因果関係は否定されなかった。B-1101、401 及び L1069-23 試験において、肝機能障害により死亡に至った患者は認められなかった。重篤な肝機能障害は、401、L1069-23 及び L1069-24 試験においてそれぞれ 1/59 例 (1.7%)、1/58 例 (1.7%) 及び 1/94 例 (1.1%) に認められ、重篤な肝機能障害の内訳は、401 試験では胆嚢炎、L1069-23 試験では胆汁うっ滞性黄疸及び L1069-24 試験では肝不全であった。L1069-23 試験の胆嚢炎及び L1069-24 試験の肝不全は本薬との因果関係は否定されなかった。B-1101 試験においては該当する重篤例は認められなかった。肝機能障害により投与中止に至った患者は、401、L1069-23 及び L1069-24 試験においてそれぞれ 1/59 例 (1.7%)、2/58 例 (1.7%) 及び 1/94 例 (1.1%) 認められ、B-1101 試験では認められなかった。肝機能障害により休薬に至った患者は、B-1101、L1069-23 及び L1069-24 試験においてそれぞれ 1/16 例 (6.3%)、4/58 例 (6.9%) 及び 3/94 例 (3.2%) 認められ、401 試験では認められなかった。肝機能障害により減量に至った患者は、B-1101、401、L1069-23 及び L1069-24 試験においてそれぞれ 1/16 例 (6.3%)、1/59 例 (1.7%)、1/58 例 (1.7%) 及び 2/94 例 (2.1%) 認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない肝不全により死亡に至った例が認められていること等から、本薬投与による肝機能障害に注意すべきと考える。臨床試験における肝機能障害の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬投与中は定期的な肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

6) 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

本薬投与による感染症として、MedDRA SOC (MedDRA/J version 17.0) の「感染症及び寄生虫症」に該当する事象を集計した。

B-1101、401、L1069-23 及び L1069-24 試験において、感染症はそれぞれ 8/16 例 (50.0%)、25/59 例 (42.4%)、27/58 例 (46.6%) 及び 46/94 例 (48.9%) に認められた。感染症により死亡に至った患者は、L1069-23 及び L1069-24 試験において、それぞれ 1/58 例 (1.7%) 及び 5/94 例 (5.3%) 認められ、死因の内訳は、L1069-23 試験では肺炎 1 例 (1.7%)、L1069-24 試験では敗血症 3 例 (3.2%)、肺炎 2 例 (2.1%)、細菌感染 1 例 (1.1%) (重複あり) であった。L1069-24 試験の敗血症 2 例及び肺炎 1 例は因果関係が否定されなかった。B-1101 及び 401 試験において該当する死亡例は認められなかった。重篤な感染症は、401、L1069-23 及び L1069-24 試験においてそれぞれ 2/59 例 (3.4%)、2/58 例 (3.4%) 及び 13/94 例 (13.8%) 認められ、重篤な感染症の内訳は、401 試験では肺炎 2 例 (3.4%)、L1069-23 試験では細菌

感染及び肺炎各 1 例、L1069-24 試験では肺炎 5 例 (5.3%)、敗血症 4 例 (4.3%)、感染 3 例 (3.2%)、細菌感染及び帯状疱疹各 2 例 (2.1%)、ギラン・バレー症候群 1 例 (1.1%) (重複あり) であった。L1069-24 試験での肺炎及び敗血症各 2 例 (2.1%)、ギラン・バレー症候群、感染及び帯状疱疹各 1 例 (1.1%) は本薬との因果関係は否定されなかった。B-1101 試験において該当する重篤例は認められなかった。感染症により投与中止に至った患者は、401、L1069-23 及び L1069-24 試験においてそれぞれ 1/59 例 (1.7%)、2/58 例 (3.4%) 及び 1/94 例 (1.1%) 認められ、B-1101 試験では認められなかった。感染症により休薬に至った患者は、401 及び L1069-24 試験においてそれぞれ 1/59 例 (1.7%) 及び 4/94 例 (4.3%) 認められ、B-1101 及び L1069-23 試験では認められなかった。感染症により減量に至った患者は、B-1101、401、L1069-23 及び L1069-24 試験のいずれにおいても認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない感染症により死亡に至った例が認められていることから、本薬投与による感染症に注意すべきと考え。臨床試験における感染症の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬投与後に発熱等の感染症を疑わせる臨床症状が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7) 光線過敏症

機構は、非臨床試験の結果から、本薬による光毒性が生じる可能性があること(「3. (iii) <提出された資料の概略> (6) 2) *in vitro* 光毒性試験」の項参照) から、上記の皮膚障害に関する発現状況に加えて、光線過敏症の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による光線過敏症として、MedDRA 基本語 (MedDRA/J version 17.0) の「光線痒疹」、「光線過敏性反応」、「日光皮膚炎」、「サンバーン」、「光線性皮膚症」及び「光線性弾性線維症」に該当する事象を集計した。B-1101、401 及び L1069-23 試験において、光線過敏症はそれぞれ 1/16 例 (6.3%)、1/59 例 (1.7%) 及び 1/58 例 (1.7%) に認められ、いずれも非重篤であった。L1069-24 試験 (94 例) において、光線過敏症は認められなかった。なお、B-1101、401、L1069-23 及び L1069-24 試験では、皮膚病変部位の薬効評価を妨げるおそれがないよう、長時間の太陽光又は紫外線光を避けることができないおそれがある患者は組入れから除外することが規定されていた。

海外での製造販売後の使用経験 (2015 年 8 月 20 日データカットオフ) において、光線過敏症は 2 例で認められ、うち 1 例が重篤と判断された。当該患者では、本薬 450mg/body QD 投与開始後 191 日目に、日光曝露後の光線過敏症、顔面浮腫、筋力低下等が認められ、転帰及び因果関係については不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

非臨床試験で認められた本薬の光毒性に関する知見、臨床試験において太陽光等への長時間の曝露を避けることが規定されていたこと等を考慮すると、本薬投与による光線過敏症に注意すべきであり、本薬投与中は長時間の太陽光等への曝露を避けるよう、資材等を用いて注意喚起する必要があると考える。

8) その他

機構は、非臨床試験でラットにおいて認められた毒性所見であり本薬でも投与禁忌に設定されている催奇形性(「3. (iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)、複数の動物種において認められた毒性所見である白内障(「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照)、及び他のレチノイド製剤の添付文書において注意喚起されている本薬との因果関係が否定できない有害事象(以下、「副作用」)

である、間質性肺疾患、ビタミン A 過剰症、血栓症及び横紋筋融解症に関して、本薬投与時の発現状況について説明を求め、申請者は以下の①～⑥のように回答した。

①催奇形性

本薬の非臨床試験では、ラットにおいて口蓋裂、眼球膨隆部の陥落/小眼球症、骨形成の遅延等の催奇形性を有することが示されている（「3. (iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。一方、国内及び海外臨床試験においては、妊娠している女性は除外対象となっており、これまでに使用経験がない。海外での製造販売後の使用経験（2014年9月15日データカットオフ）においても催奇形性の報告はない。なお、催奇形性のリスクは既に他のレチノイド製剤においても報告されているものであり、胎児の発生異常は重篤であり、致死的な転帰に至る可能性もある。

②白内障

本薬投与による白内障として、MedDRA 基本語 (MedDRA/J version 17.0) の「白内障」、「皮質白内障」、「核性白内障」、「囊下白内障」、「水晶体混濁」、「水晶体変色」、「水晶体色素沈着」、「水晶体融解性緑内障」、「球状水晶体」及び「水晶体障害」に該当する事象を集計した。

L1069-23 及び L1069-24 試験において、白内障はそれぞれ 4/58 例 (6.9%) 及び 5/94 例 (5.3%) に認められた。いずれも非重篤な事象であったが、L1069-23 試験において認められた 1/58 例 (1.7%) を除いて、いずれの事象も本薬との因果関係は否定されなかった。また、L1069-24 試験において認められた 1/94 例 (1.1%) を除いて、いずれの患者でも当該事象の転帰は未回復であった。B-1101 試験 (16 例) 及び 401 試験 (59 例) において白内障は認められなかった。これらの事象の発現日 (範囲) は、本薬投与開始から第 13～252 日目であった。なお、ラット及びイヌを用いた 6 カ月反復投与毒性試験において白内障が認められたことから、1997 年 7 月に L1069-23 及び L1069-24 試験の試験実施計画書が改訂され、本薬の投与前、投与期間中及び投与終了後に、1996 年 9 月の試験開始当初は観察項目として設定されていなかった細隙灯顕微鏡による検査を実施することが規定された。また、B-1101 試験においても同様の検査項目により、眼に関連する異常所見の有無を確認することと規定された。

海外での製造販売後の使用経験 (2015 年 8 月 20 日データカットオフ) において、白内障は 4 例で認められ、うち 2 例が重篤と判断された。当該重篤例ではいずれも本薬との因果関係が否定されず、当該事象の発現までの期間はいずれも 5 年であった。

③間質性肺疾患

本薬投与による間質性肺疾患 (以下、「ILD」) 関連事象として、MedDRA 基本語 (MedDRA/J version 17.0) の「間質性肺疾患」、「肺硬化」、「肺浸潤」、「肺線維症」、「間質性肺気腫症候群」、「肺石灰化」、「肺硬結」、「肺壊死」、「肺毒性」、「急性間質性肺臓炎」、「肺穿孔」、「肺障害」及び「呼吸困難」に該当する事象を集計した。

401、L1069-23 及び L1069-24 試験において、ILD はそれぞれ 1/59 例 (1.7%)、6/58 例 (10.3%)、7/94 例 (7.4%) に認められた。ILD による死亡は認められなかった。重篤な ILD は L1069-23 及び L1069-24 試験においてそれぞれ 1/58 例 (1.7%) 及び 2/94 例 (2.1%) に認められ、いずれの事象についても、呼吸困難であり、本薬との因果関係は否定されなかった。401 試験においては該当する重篤例は認められなかった。ILD により投与中止に至った患者は、L1069-23 試験において 2/58 例 (3.4%) 認められ、401 及び L1069-24 試験では認められなかった。B-1101 試験 (16 例) において、ILD 関連事象に該当する有害事象は認められなかった。

海外での製造販売後の使用経験 (2015 年 9 月 4 日データカットオフ) において、ILD は 11 例で認められ、うち 5 例が重篤と判断された。重篤な事象の内訳は、呼吸困難 3 例、肺

線維症/呼吸困難及び肺浸潤各1例であり、肺線維症/呼吸困難は本薬との因果関係が否定できない死亡例と判断された。残りの重篤4例についての本薬との因果関係は不明とされた。

④ビタミンA過剰症

本薬投与によるビタミンA過剰症として MedDRA 基本語の「ビタミンA過剰症」、「ビタミンA」、「ビタミンA異常」及び「ビタミンA増加」を集計した。

国内外の臨床試験においてビタミンA過剰症の発現は報告されていない。また、海外での製造販売後の使用経験（2014年9月15日データカットオフ）においても当該事象の発現は報告されていない。

なお、海外臨床試験ではビタミンAの摂取を15,000IU/日未満に制限するよう患者に対して指示することが規定されたことを踏まえ、EUではビタミンA過剰症の患者に対する本薬の投与は禁忌とされ、また米国ではビタミンAの補充を制限する必要がある旨が添付文書の警告の項において注意喚起されている。

⑤血栓症

本薬投与による血栓症について MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）の「動脈の塞栓及び血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓及び血栓」及び「静脈の塞栓及び血栓」に該当する事象を集計した。

L1069-23及びL1069-24試験において血栓症はそれぞれ2/58例（3.4%）及び3/94例（3.2%）に認められた。B-1101試験（16例）及び401試験（59例）において、血栓症は認められなかった。血栓症による死亡はL1069-23試験で心筋梗塞1/58例（1.7%）、L1069-24試験で肺塞栓1/94例（1.1%）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な血栓症はL1069-23試験において心筋梗塞1/58例（1.7%）、L1069-24試験において脳血管発作及び肺塞栓症各1/94例（1.1%）に認められ、うち脳血管発作は本薬との因果関係は否定されなかった。L1069-23試験においては該当する重篤例は認められなかった。血栓症により投与中止に至った患者はいずれの試験においても認められなかった。

海外での製造販売後の使用経験（2014年9月15日データカットオフ）において、血栓症は9例で認められ、いずれも重篤と判断された。重篤な事象の内訳は、心筋梗塞及び脳血管発作が各2例、急性心筋梗塞、網膜動脈閉塞、一過性脳虚血発作、出血性卒中及び血栓性静脈炎各1例であった。

⑥横紋筋融解症

本薬投与による横紋筋融解症について MedDRA SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー」に該当する全ての事象を集計した。

B-1101、401、L1069-23及びL1069-24試験において横紋筋融解症はそれぞれ4/16例（25%）、5/59例（8.5%）、6/58例（10.3%）及び12/94例（12.8%）認められた。横紋筋融解症による死亡は認められなかった。重篤な横紋筋融解症は401試験において腎不全1/59例（1.7%）で認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。横紋筋融解症により投与中止に至った患者はいずれの臨床試験においても認められなかった。

海外での製造販売後の使用経験（2014年9月15日データカットオフ）において、横紋筋融解症は34例で認められ、うち8例が重篤と判断された。重篤な横紋筋融解症の内訳は、筋肉痛3例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、筋力低下、血中ミオグロビン増加及び腎不全各1例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- ① 非臨床試験の結果等を踏まえると、本薬投与による催奇形性が懸念されることから、妊婦及び妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の曝露を回避するために、該当

- する患者に対する本薬の投与を禁忌とする必要があると考える。
- ② 本薬投与と因果関係が否定できない重篤な白内障が認められていること等から、本薬投与による白内障に注意すべきと考える。本薬投与による白内障の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬の臨床試験における眼科的検査に関する規定については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。
 - ③ 海外での製造販売後の使用経験において肺線維症により死亡に至った例が認められていること等から、本薬投与によるILDに注意すべきと考える。本薬投与によるILDの発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。
 - ④ 本薬投与によるビタミンA過剰症について、国内臨床試験においても、その他のレチノイド類、βカロテン、15,000IU (5,000μg) /日以上ビタミンAの全身投与が禁止されており、本薬とビタミンA製剤との併用を禁忌とする必要があると考える。
 - ⑤ 本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓症が認められていること、海外での製造販売後の使用経験においても重篤例が認められていること等から、本薬投与による血栓症に注意すべきと考える。本薬投与による血栓症の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。
 - ⑥ 本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症が認められていること等から、本薬投与による横紋筋融解症に注意すべきと考える。本薬投与による横紋筋融解症の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「皮膚T細胞性リンパ腫」と設定され、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項に下記の旨が設定されていた。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに本項における以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を、申請どおり「皮膚T細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- ・ 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- ・ 未治療のCTCLに対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

1) 本薬の臨床的位置付け

国内外の診療ガイドライン及び教科書におけるCTCLに対する本薬の記載内容については、以下の内容であった。

<診療ガイドライン>

- ・ 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphomas (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.2.2015) : 本薬は、MF 及びセ

ザリー症候群（以下、「SS」）に対する、病期 I B 及び II A 期の二次治療、並びに病期 II B 期以上の患者における一次治療の選択肢の一つである。

- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2015 年 6 月 23 日版) : 本薬は、病期 I から IV 期及び難治性の MF 及び SS に対する治療選択肢の一つである。
- 欧州臨床腫瘍学会 皮膚リンパ腫診療ガイドライン (ESMO Clinical Practice Guidelines (Ann Oncol 2013; 24 suppl 6: vi149-54)) : 本薬は、進行性又は難治性の MF、SS、原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖性疾患及び皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫に対する選択肢の一つになる可能性はあるが、確立した治療法ではない。
- 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 第 2 版 (金原出版株式会社、2015 年) : MF 及び SS に対してレチノイド内服療法が推奨される。なお、欧米において使用される本薬は、MF 及び SS に対して単独で治療効果を得られるが、本邦未承認である。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2015, PA, USA) : 本薬は治療歴のある難治性の CTCL に対して、病期 I A ~ II A の CTCL 患者に対して 54%の奏効率、進行期 (病期 II B 以降) の CTCL 患者に対して 45%の奏効率を示した。本薬 300mg/m² QD の奏効維持期間中央値は 299 日であった。
- Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2009, USA) : CTCL 患者を対象とした臨床試験の結果、本薬の至適投与量は 300mg/m² QD とされ、45%の奏効率を示した。
- Williams Hematology 8th Edition (McGraw-Hill Companies, Inc. 2010, USA) : 本薬は CTCL 患者に対する全身療法として用いられ、臨床試験における 300mg/m² の全奏効率は 2% の CR を含む 45~57%である。

機構は、CTCL に対する本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
2 種類以上の全身療法に対して難治性の病期 I A ~ II A 期の CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (L1069-23 試験) 及び 1 種類以上の全身療法に対して難治性の病期 II B 期以上の CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (L1069-24 試験) 試験において、開始用量 300mg/m² 群における PEC に基づく奏効率 [95%CI] (%) は、I A ~ II A 期で 53.6 (15/28 例) [35.1, 72.0]、II B ~ IV 期で 44.6 (25/56 例) [31.6, 57.7] であった。当該試験成績等を基に、海外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン等) において、本薬は、ステロイド外用療法、紫外線療法、放射線療法等の初回治療に対し難治性となった、病期 I A ~ II A 期の患者に対する単独投与が推奨されている。また、病期 II B 期以降の患者に対しては、紫外線療法又はインターフェロン製剤との併用投与が推奨されている。

また、B-1101 試験では、無治療経過観察も治療選択肢となる病期 I A 期を除く、初回治療に難治性の病期 I B 又は II A 期及び未治療例を含む病期 II B 期以降の CTCL 患者において一定の奏効が得られ、本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、本邦において、ポリノスタット、モガムリズマブ (遺伝子組換え) 及びインターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) が CTCL 又は MF 若しくは SS に対する治療薬として承認されているが、これらの薬剤と本薬との臨床的位置付けについては、国内外の診療ガイドラインにおいて記載はなく、現時点では明らかでないと考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

診療ガイドライン及び教科書に基づく申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の投与が推奨される組織型、病期及び前治療歴については、添付文書等を用いて、医療現場に

適切に注意喚起する必要があると考える。

2) CTCL の組織型について

申請者は、本薬の臨床試験における CTCL の組織型別での本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

CTCL の組織型としては、MF、SS、原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖症 (未分化大細胞型リンパ腫 (以下、「ALCL」)、リンパ腫様丘疹症)、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、種痘様水疱症様リンパ腫、原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫、原発性 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫、原発性 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (以下、「ATL」) が考えられる (皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第 2 版 日本皮膚悪性腫瘍学会編 (金原出版株式会社、2010 年))。B-1101 試験では、これらの CTCL の組織型のうち、治療体系の異なる ATL を除く組織型が組入れの対象とされた。

B-1101 試験に組み入れられた組織型は、内臓病変を有する ALCL の 1 例を除いていずれも MF であり、組織型別での本薬の奏効率 [95%CI] (%) は、MF では、150mg/m² 群及び 300mg/m² 群においてそれぞれ 66.7 [9.4, 99.2] (2/3 例) 及び 66.7 [34.9, 90.1] (8/12 例) であり、ALCL (300mg/m² QD 投与) 1 例では、mSWAT に基づく奏効が認められなかった。ALCL の当該患者では、Grade 3 以上の有害事象として低アルブミン血症、低ナトリウム血症及び低リン酸血症が認められ、いずれも回復又は軽快したが、組織型別での安全性の考察については投与例数が極めて限られていることから限界があると考えられる。なお、海外臨床試験 (401、L1069-23 及び L1069-24 試験) では CTCL の組織型に関する情報が集積されておらず、組織型別での本薬の有効性及び安全性は不明である。

機構は、MF 以外の組織型の CTCL に対する本薬の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答している。

公表論文を調査した結果、MF 以外の組織型の CTCL として、SS、ATL、ALCL、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫及び原発性 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫患者に対する本薬の使用経験として、本薬を 1 日量として 91~600mg/m² 投与後に奏効が得られたことを示唆する報告が確認された (Acta Derm Venereol 2012; 92: 258-63、Arch Dermatol 2005; 141: 301-4 等)。また、当該報告において甲状腺機能低下症、高トリグリセリド血症等が認められたがいずれの事象も管理可能であったとされている。なお、上記以外の組織型 (節外性 NK/T 細胞リンパ腫、種痘様水疱症様リンパ腫、原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫、原発性 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫) について、本薬が臨床使用された知見は確認されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B-1101 試験における組織型別の結果からは、日本人の CTCL 患者に対する本薬の投与経験は MF に限られており、1 例のみ投与された ALCL 及び組み入れられなかったその他の CTCL の組織型に対する本薬の臨床的有用性を評価することには限界がある。しかしながら、CTCL の組織型に応じた標準的な治療法は確立されておらず、治療体系はほぼ同一であること等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することを前提として、効能・効果において、敢えて組織型について記載する必要性は乏しいと考える。また、B-1101 試験の組入れ対象とされた組織型、組織型別での有効性の結果等については、添付文書及び資料を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- B-1101 試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「臨床成績」の項の内

容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

3) CTCL の病期及び前治療歴

申請者は、CTCL の病期別及び前治療の有無別での本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

B-1101 試験の 300mg/m² 群における病期別での mSWAT に基づく奏効率 [95%CI] (%) について、病期 I B、II B、III A 及び IV B 期でそれぞれ 60.0 [14.7, 94.7] (3/5 例)、50.0 [6.8, 93.2] (2/4 例)、100 [29.2, 100] (3/3 例) 及び 0 [0, 97.5] (0/1 例) であった。病期 II A、III B 及び IV A 期の CTCL 患者は組み入れられなかった(「(2) 有効性について」の項参照)。なお、内臓病変を有する病期 IV B 期の患者 1 例については、本薬投与開始後に新たな皮膚病変及び内臓病変の出現を認め、投与後 6 週時点で病態悪化のために患者の希望により本薬が中止された。病期別の安全性について、重篤な有害事象は、病期 I、II、III 及び IV 期において、それぞれ 1/7 例 (14.3%)、2/5 例 (40.0%)、0/3 例及び 0/1 例に認められ、Grade 3 以上の有害事象は、それぞれ 5/7 (71.4%)、3/5 例 (60.0%)、2/3 例 (66.7%) 及び 1/1 例 (100%) に認められた。

401 試験における病期別での CA による皮膚病変評価に基づく奏効率 [95%CI] (%) について、病期 I、II B、III、IV 期でそれぞれ、40.9 [20.7, 63.6]、0 [0, 70.8]、0 [0, 97.5] 及び 50.0 [1.3, 98.7] であった。病期別での安全性について、重篤な有害事象は、病期 I、II、III、IV 期及び病期不明において、それぞれ 16/37 例 (43.2%)、4/13 例 (30.8%)、0/1 例、3/6 例 (50.0%) 及び 2/2 例 (100%) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は、それぞれ 16/37 (43.2%)、4/13 例 (30.8%)、0/1 例、3/6 例 (50.0%) 及び 1/2 例 (50.0%) に認められた。

病期 I A、I B 及び II A 期を対象として実施された L1069-23 試験の 300mg/m² 群における病期別での PEC に基づく奏効率 [95%CI] (%) について、病期 I A、I B 及び II A 期でそれぞれ 50.0 [6.8, 93.2] (2/4 例)、52.4 [29.8, 74.3] (11/21 例) 及び 66.7 [9.4, 99.2] (2/3 例) であった。病期別の安全性について、重篤な有害事象は、病期 I 及び II 期において、それぞれ 10/51 例 (19.6%) 及び 2/7 例 (28.6%) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は、それぞれ 23/51 (45.1%) 及び 4/7 例 (57.1%) に認められた。

病期 II B 期以上を対象として実施された L1069-24 試験の 300mg/m² 群における病期別での PEC に基づく奏効率 [95%CI] (%) について、病期 II B、III、IV A 及び IV B 期でそれぞれ 56.5 [34.5, 76.8] (13/23 例)、31.6 [12.6, 56.6] (6/19 例)、44.4 [13.7, 78.8] (4/9 例) 及び 40.0 [5.3, 85.3] (2/5 例) であった。病期別の安全性について、重篤な有害事象は、病期 II、III 及び IV 期において、それぞれ 12/41 例 (29.3%)、10/29 例 (34.5%) 及び 9/24 例 (37.5%) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は、それぞれ 27/41 例 (65.9%)、20/29 例 (69.0%) 及び 17/24 例 (70.8%) に認められた。

また、401、L1069-23 及び L1069-24 試験では、前治療歴を有する CTCL 患者が対象とされたのに対し、B-1101 試験において病期 II B 期以上の患者は前治療歴を問わず組み入れられた。B-1101 試験において、前治療歴がない患者は病期 II B 期 (300mg/m² QD 投与) の 1 例のみであり、当該患者での mSWAT に基づく奏効は認められず、甲状腺機能低下症、高トリグリセリド血症、好中球減少症、白血球数減少、高コレステロール血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び口内炎 (いずれも Grade 1 又は 2) が認められ、いずれも回復又は軽快したが、前治療歴の有無別での安全性については、例数が極めて限られていることから考察することには限界がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CTCL の病期については、B-1101 試験の病期別での有効性及び安全性の結果から、本薬の投与対象は B-1101 試験において組入れ対象とされた病期 I B 期以上の CTCL 患者であると考える。なお、B-1101 試験において組み入れられなかった病期 II A、III B 及び IV A 期

については、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（L1069-23 試験及び L1069-24 試験）における病期別での有効性の結果を考慮すると、当該病期に対する本薬の有効性を否定する成績は得られていないと考える。

前治療歴の有無については、B-1101 試験において病期ⅡB 期以上の患者では前治療歴を問わず組入れが許容されたが、前治療歴を有さない患者に対する本薬の投与経験は 1 例のみであり、前治療歴を有さない患者に対する本薬の臨床的有用性は明らかでないとする。

なお、B-1101 試験において本薬の有効性評価に用いられた mSWAT は皮膚病変を評価する指標であり、CTCL 患者の異型リンパ球及び内臓病変への有効性について評価可能な成績は提出されていない。

以上より、CTCL の病期別及び前治療の有無別での本薬の臨床的有用性の評価に限界はあると考えるものの、本薬が、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師による慎重な患者選択が行われる薬剤であること等を考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することを前提として、効能・効果において、敢えて病期及び前治療歴の有無について記載する必要性は乏しいと考える。なお、B-1101 試験における病期別及び前治療歴の有無別での有効性の結果等については、添付文書の臨床成績の項及び資料を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 未治療の CTCL に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性及び安全性は確立していない。
- B-1101 試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回体表面積あたり 300mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減、休薬する。」と設定されていたが、B-1101 試験において 300mg/m² を超える用量への増量が許容されなかったこと等を理由として、申請後に、申請者により「通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回体表面積あたり 300mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量、休薬する。」に変更された。

また、申請者は、承認申請時点において、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、①全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨、②副作用を発現した場合の、本薬の用量調節（休薬、減量及び増量）の目安について注意喚起する予定である旨を説明していた。なお、上記の申請用法・用量の変更に伴い、副作用を発現した場合の本薬の用量調節の目安について、休薬、減量及び増量から休薬、減量及び投与再開に変更されるとともに、副作用発現により減量処置を講じた後に再増量する際の目安について追記された。

機構は、「(i) <審査の概略> (1) 食事の影響について」の項及び下記に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、用法・用量を「通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300mg/m² (体表面積) を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量、休薬する。」と記載整備した上で、設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 体表面積に応じた本薬の 1 日投与量（カプセル数）。
- Grade 3 以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本薬を休薬、減量又は中止すること。

休薬、減量及び中止の基準

Grade 3 以上の副作用が発現した場合（高トリグリセリド血症が発現した場合は別途規定する「高トリグリセリド血症への対応」に従うこと。）	発現時の1日投与量が 300mg/m ² （体表面積）の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、200mg/m ² （体表面積）で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が 200mg/m ² （体表面積）の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、100mg/m ² （体表面積）で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が 100mg/m ² （体表面積）の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、100mg/m ² （体表面積）で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
<p><高トリグリセリド血症への対応></p> <p>血清トリグリセリド値が 200mg/dL を超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方考慮する。脂質異常症治療薬による治療を行っても血清トリグリセリド値が 400mg/dL を超えている場合には、脂質異常症治療薬の処方を調整する。脂質異常症治療薬の処方を調整しても、血清トリグリセリド値が 500mg/dL を超えている場合には投与量を減量する（1日投与量が 300mg/m²（体表面積）の場合、順次 200mg/m²（体表面積）、100mg/m²（体表面積）へと減量する）。また、血清トリグリセリド値が 1,000mg/dL を超えた場合には、本剤を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が 400mg/dL 未満で安定した場合には、休薬前より1段階低用量で投与を再開する。4週間休薬しても回復しない場合には、投与を中止する。</p>	

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0 による。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

B-1101 試験の第 I 相部分においては、本薬の海外での承認用量の半量である 150mg/m² QD 投与、及び臨床用量である 300mg/m² QD 投与の忍容性が検討された。150mg/m² 群で DLT は認められず、300mg/m² 群では 3/6 例に DLT が認められた。DLT と判定された高トリグリセリド血症（Grade 4）、AST 増加/ALT 増加（いずれも Grade 3）及び好中球減少症（Grade 3）各 1 例については、いずれも海外では本薬の既知の有害事象であること等から、本薬の安全性に重大な懸念となる有害事象ではなく、本薬の MTD は 300mg/m² QD であるとの外部医学専門家による助言を参考にして、本薬の MTD は 300mg/m² QD であると判断し、当該用量を第 II 相部分での推奨用量と決定した。CTCL 患者における有効性及び安全性については、B-1101 試験の第 II 相部分の結果を中心として確認したことから、本薬の用法・用量を 300mg/m² QD 投与と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬 300mg/m² QD 投与以外の用量での本薬の臨床的有用性を評価可能な成績は得られていないことから、B-1101 試験の第 II 相部分で設定された 300mg/m² QD を用法・用量として設定することは可能であると判断した。ただし、難治性の CTCL 患者を対象として 300mg/m² 群と 150mg/m² 群での本薬の安全性等を比較することを目的として実施された海外第 IV 相試験（401 試験）において、B-1101 試験と同様に、150mg/m² 群と比較して 300mg/m² 群で好中球減少症、高トリグリセリド血症等の有害事象が高発現したこと等を考慮すると、本薬を投与する際に注意を要する有害事象を含め、本薬投与後に有害事象が発現した場合の本薬の適切な用量調節（「2）用量調節について」の項参照）等の、極めて慎重な安全対策を講じる必要があると考える。

また、本薬の投与を開始する際には、B-1101 試験における開始用量の規定*を基に適切なカプセル数を選択することが可能となるよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項に

において、体表面積に応じた1日投与量（カプセル数）について注意喚起する必要があると考える。

*：カプセル数計算式（体重^{0.425}×身長^{0.725}×0.007184×投与量（mg/m²）/75mg）を基に、整数+0.5以上の場合には少数点以下を切り上げたカプセル数とされ、整数+0.5未満の場合は少数点以下を切り下げたカプセル数とされた。

2) 用量調節について

申請者は、本薬の副作用発現時における用量調節の目安について、以下のように説明している。

B-1101試験では、有害事象発現時における投与量調整ガイダンスが設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性が確認されたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項においても、B-1101試験における休薬・減量及び投与再開に係る規定に準じて、副作用発現時における用量調節の目安を設定することとした。以上より、下記の一部の設定について、B-1101試験での基準から変更した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、Grade 3以上の副作用が発現した場合等には、以下の基準（下表）を目安に、減量、休薬又は投与再開の判断を行う旨を設定した。

- B-1101試験では、①DLTとして定義された、Grade 3の高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症を除く副作用が発現した際の基準、及び②高トリグリセリド血症が発現した際の基準が設定されたが、①については、添付文書ではDLTをGrade 3以上の副作用として読み替えた上で設定した。
- B-1101試験では、150mg/m² QD群に対する本薬の用量調節の基準が設定されていたが、申請用法・用量は300mg/m² QD投与であることから、150mg/m² QD群に対する用量調節に関する記載は削除した。

休薬、減量及び投与再開の基準

副作用の発現なし	投与量を維持
副作用が発現した場合（高トリグリセリド血症が発現した場合は別途規定する「高トリグリセリド血症への対応」に従うこと。）	発現時の1日投与量が体表面積あたり300mgの場合には、副作用が消失、あるいはGrade 1以下に改善するまで休薬し、200mgで投与を再開する。
	発現時の1日投与量が体表面積あたり200mgの場合には、副作用が消失、あるいはGrade 1以下に改善するまで休薬し、100mgで投与を再開する。
	発現時の1日投与量が体表面積あたり100mgの場合には、副作用が消失、あるいはGrade 0又は1に回復するまで休薬し、100mgで投与を再開する。副作用が消失、あるいはGrade 1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
<p><高トリグリセリド血症への対応> 血清トリグリセリド値が200mg/dLを超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方を考慮する。脂質異常症治療薬による治療を行っても血清トリグリセリド値が400mg/dLを超えている場合には、脂質異常症治療薬の処方を調整する。脂質異常症治療薬の処方を調整しても、血清トリグリセリド値が500mg/dLを超えている場合には投与量を減量する（1日投与量が体表面積あたり300mgの場合、順次200mg、100mgへと減量する）。また、血清トリグリセリド値が1,000mg/dLを超えた場合には、本剤を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が400mg/dL未満で安定したら、休薬前より1段階低用量で投与を再開する。4週間休薬しても回復しない場合には、投与を中止する。</p>	

GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）による。

また、減量に至った有害事象が認められ、減量後の用量で8週間以上投与して安全性に問題が認められず、増量により治療利益が期待できると治験責任医師が判断した場合には、本薬を減量前の用量への再増量を許容することが規定され、本薬減量後の再増量が1例認められた。以上より、B-1101試験における休薬・減量及び中止、並びに再増量に係る規定に準じて、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、同様の目安を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B-1101 試験の 300mg/m² 群において、10/13 例で Grade 3 以上の有害事象が認められていること、有害事象による休薬及び減量に至った例がそれぞれ 7 及び 9 例認められていること（「(3) 1) 本薬の安全性のプロファイルについて」の項参照）等から、本薬投与時には副作用発現時における慎重な用量調整が必要であり、以下の点を修正した上で、B-1101 試験における当該規定に準じた目安を、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると考える。

- B-1101 試験において、本薬減量後の再増量が実施された例は極めて限定的であること等から、本薬を再増量することの意義については不明であり、再増量に関する目安を設定する必要性は乏しいと考える。
- B-1101 試験において、DLT 発現後に本薬を最長 4 週間休薬しても回復しない場合には投与を中止する規定とされたことから、目安の表中においても同様に記載すべきと考える。
- 本薬が、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって投与される薬剤であることを考慮すると、目安の表中における、副作用の発現がない場合に投与量を維持する旨について注意喚起する必要性は乏しいと考える。
- 目安の表中の Grade については、B-1101 試験における規定のとおり、NCI-CTCAE ver4.0 であった旨を記載すべきと考える。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、全身投与による他の抗悪性腫瘍剤と併用された場合の本薬の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NCCN ガイドライン等において、本薬と、全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用については、当該併用時における有効性及び安全性の成績が得られておらず、推奨されていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である。なお、上記の診療ガイドライン等において、病期 II B 期以降の CTCL 患者に対して本薬との併用が推奨されている紫外線療法、放射線療法等の局所療法については、全身投与による抗悪性腫瘍剤との併用には含まれないと考えている。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、CTCL 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

重点調査項目については、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況から、発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある事象等として、脂質異常症（高トリグリセリド血症/高コレステロール血症）、膵炎、甲状腺機能検査異常、白血球減少症/好中球減少症、肝機能検査異常を設定した。また、本薬の臨床試験において重篤例等の集積は認められないが、本薬の非臨床試験、他のレチノイド製剤等での発現状況から、本薬の臨床使用時に重要なリスクとなる可能性がある催奇形性及び白内障についても設定した。更に、本薬投与によりインスリン抵抗性が改善される可能性を示唆する非臨床での検討結果が報告されていること（Nature 1997; 386: 407-10）、及び海外での製造販売後の使用経験（2014 年 9 月 15 日データカットオフ）において、糖尿病治療薬の併用例で低血糖症及び低血糖性ショックが認められていること（「(ii) <審査の概略> (1) 2) 薬力学的相互作用」及び「(3) 3) 内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）」の項参照）から、抗糖尿病薬又はインスリンを併用投与されている患者における低血糖症についても重点調査項目に設定することとした。

調査予定症例数については、重点調査項目に設定した事象のうち、発現した場合に重篤な転帰をたどる可能性のある事象であること等から肺炎に着目し、当該事象の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（L1069-23 及び L1069-24 試験）における発現率が 2.6%（4/152 例）であったことから、95%の確率で少なくとも 1 例の肺炎を検出することが可能となるよう、200 例と設定した。

観察期間については、重点調査項目に設定した事象のうち、脂質異常症、甲状腺機能検査異常、白血球減少症/好中球減少症及び肝機能検査異常の国内第Ⅰ/Ⅱ試験（B-1101 試験）での発現時期が、本薬の投与開始後 2 週間から 3 カ月の間であったこと等を考慮して、B-1101 試験で設定された本薬の投与期間である 24 週間と同様に 6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の CTCL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。本調査の重点調査項目については、申請者が設定した項目に加えて、本薬の投与に際して注意を要する有害事象である感染症、光線過敏症、ILD、ビタミン A 過剰症、血栓症及び横紋筋融解症を設定することが適切であると考え。なお、脂質異常症（高トリグリセリド血症/高コレステロール血症）、白血球減少症/好中球減少症及び肝機能検査異常については、それぞれ脂質異常症、血液毒性及び肝機能障害として設定し、甲状腺機能検査異常、及び抗糖尿病薬又はインスリンを併用投与されている患者における低血糖症については、内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）として設定することが適切であると考え。調査予定症例数及び観察期間については、追加する重点調査項目の臨床試験における発現状況も考慮して再検討する必要があると考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B-1101 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は、下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.0)	例数 (%)			
	150mg/m ² 群 3 例		300mg/m ² 群 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	13 (100)	10 (76.9)
感染症及び寄生虫症				
リンパ管炎	1 (33.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	2 (66.7)	0	4 (30.8)	0
爪囲炎	1 (33.3)	0	1 (7.7)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	0	0	4 (30.8)	0
鉄欠乏性貧血	1 (33.3)	0	0	0
白血球減少症	1 (33.3)	0	5 (38.5)	0
好中球減少症	0	0	5 (38.5)	1 (7.7)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	3 (100)	0	12 (92.3)	0
代謝及び栄養障害				

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.0)	例数 (%)			
	150mg/m ² 群 3 例		300mg/m ² 群 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高コレステロール血症	3 (100)	0	10 (76.9)	0
高トリグリセリド血症	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (76.9)	4 (30.8)
高尿酸血症	1 (33.3)	0	0	0
心臓障害				
洞性不整脈	1 (33.3)	0	0	0
胃腸障害				
歯肉炎	1 (33.3)	0	1 (7.7)	0
悪心	0	0	3 (23.1)	0
嘔吐	0	0	3 (23.1)	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
皮膚及び皮下組織障害				
湿疹	1 (33.3)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (33.3)	0	0	0
色素沈着障害	1 (33.3)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
倦怠感	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
臨床検査				
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (33.3)	0	1 (7.7)	0
ALT 増加	2 (66.7)	0	2 (15.4)	1 (7.7)
AST 増加	2 (66.7)	0	2 (15.4)	1 (7.7)
血中 CPK 増加	0	0	3 (23.1)	0
好中球数減少	0	0	3 (23.1)	1 (7.7)
心電図 QT 延長	1 (33.3)	0	0	0
体重増加	1 (33.3)	0	0	0
白血球数減少	0	0	5 (38.5)	0
血小板数増加	1 (33.3)	0	1 (7.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	0	0

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CPK: クレアチンホスホキナーゼ

重篤な有害事象は、300mg/m² 群の 3/13 例 (23.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、胆管結石、薬物中毒及び高トリグリセリド血症各 1 例 (7.7%) であった。このうち、高トリグリセリド血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 I 相試験 (L1069-93-01 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 51/52 例 (98.1%) に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、無力症 30 例 (57.7%)、頭痛 27 例 (51.9%)、疼痛及び便秘各 16 例 (30.8%) であった。うち、便秘 2 例 (3.8%)、頭痛及び疼痛各 1 例 (1.9%) は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、17/52 例 (32.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺癌 4 例 (7.7%)、呼吸困難 3 例 (5.8%)、癌、肺塞栓症及び肺炎各 2 例 (3.8%)、注射部位反応、心膜炎、肺線維症、肺障害、敗血症、背部痛、喘息、声帯麻痺、消化器癌、失神、喀血及び高カルシウム血症各 1 例 (1.9%) (重複あり) であった。このうち、呼吸困難 2 例、心膜炎、肺炎、肺線維症、喘息、声帯麻痺及び高カルシウム血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/52例（5.8%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、心筋症、AST増加、ALT増加、高カルシウム血症各1例（1.9%）（重複あり）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第I相試験（L1069-61試験）

有害事象は単独投与期22/24例（91.7%）、併用投与期23/24例（95.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、単独投与期22/24例（91.7%）、併用投与期20/24例（83.3%）に認められた。

各群で発現率が30%以上の有害事象は、単独投与期で頭痛18例（75.0%）、皮膚乾燥11例（45.8%）及び潮紅8例（33.3%）、併用投与期で頭痛21例（87.5%）、皮膚乾燥12例（50.0%）、悪心8例（33.3%）であった。このうち、単独投与期の頭痛5例（20.8%）、併用投与期の頭痛5例（20.8%）、悪心2例（8.3%）はGrade3以上であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

(4) 海外第I相試験（RR-845-99-003試験）

有害事象は4/12例（33.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も4/12例（33.3%）に認められた。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。この他の本試験の安全性情報は不明であった。

(5) 海外第I/II相試験（L1069-93-02試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は52/60例（86.7%）に認められた。

発現率が30%以上の有害事象は、無力症29例（48.3%）、剥脱性皮膚炎21例（35.0%）、頭痛及び背部痛各20例（33.3%）、疼痛及び皮膚乾燥各19例（31.7%）、悪心、白血球減少症及び発疹各18例（30.0%）であった。このうち、白血球減少症5例（8.3%）、剥脱性皮膚炎4例（6.7%）、頭痛3例（5.0%）、無力症、背部痛及び悪心各2例（3.3%）、疼痛1例（1.7%）はGrade3以上であった。

重篤な有害事象は、19/60例（31.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、消化器癌及び呼吸困難各3例（5.0%）、脱水及び背部痛各2例（3.3%）、貧血、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、髄膜炎、発熱、血中クレアチニン増加、肉腫、うつ病、腸閉塞、肺障害、誤嚥性肺炎、低血圧、気胸、偽リンパ腫、胸水、皮膚黒色腫、疼痛、粘膜障害、損傷及び感染各1例（1.7%）（重複あり）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/60例（5.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、高コレステロール血症、好中球減少症、高トリグリセリド血症、高ビリルビン血症、下痢及び肝機能異常各1例（1.7%）（重複あり）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第I/II相試験（L1069-94-02試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は22/28例（78.6%）に認められた。

発現率が30%以上の有害事象は、便秘16例（57.1%）、高脂血症15例（53.6%）、無力症13例（46.4%）、疼痛12例（42.9%）、悪心10例（35.7%）、食欲減退9例（32.1%）であった。このうち、疼痛及び高脂血症各3例（10.7%）、無力症2例（7.1%）、便秘及び食欲減退各1例（3.6%）はGrade3以上であった。

重篤な有害事象は、11/28例（39.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎及び膀胱炎各2例（7.1%）、出血、便秘、咽頭癌、気管食道瘻、呼吸障害、末梢性ニューロパチー、皮膚癌、脱水、嚥下障害、嘔吐、喀血、発熱及び肺癌各1例（3.6%）（重複あり）であった。このうち、膀胱炎2例、肺炎1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/28 例 (10.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、出血、高コレステロール血症、高脂血症、勃起不全及び肺炎各 1 例 (3.6%) (重複あり) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

(7) 海外第Ⅱ相試験 (L1069DM-01 試験)

有害事象は 25/26 例 (96.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 17/26 例 (65.4%) に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、高脂血症 15 例 (57.7%)、高コレステロール血症 13 例 (50.0%)、頭痛 9 例 (34.6%) に認められた。このうち、高脂血症 11 例 (42.3%)、高コレステロール血症 3 例 (11.5%) は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は 1/26 例 (3.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、狭心症 1 例 (3.8%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10/26 例 (38.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、高脂血症 10 例 (38.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、本試験に登録された 34 例のうち、データカットオフ (1998 年 5 月 1 日) 以降に組み入れられた 8 例について、当該症例情報を含む報告書が保管されておらず、安全性を含む詳細な情報は不明であった。

(8) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L1069-23 試験)

有害事象は 6.5mg/m² 群 15/15 例 (100%)、300mg/m² 群 27/28 例 (96.4%)、300mg 超/m² 群 15/15 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 15/15 例 (100%)、27/28 例 (96.4%) 及び 15/15 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

COSTART*	いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象					
	例数 (%)					
	6.5mg/m ² 群 15 例		300mg/m ² 群 28 例		300mg 超/m ² 群 15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (100)	7 (46.7)	27 (96.4)	10 (35.7)	15 (100)	10 (66.7)
全身						
無力症	8 (53.3)	1 (6.7)	4 (14.3)	0	9 (60.0)	5 (33.3)
インフルエンザ	0	0	0	0	5 (33.3)	1 (6.7)
頭痛	3 (20.0)	0	13 (46.4)	1 (3.6)	11 (73.3)	3 (20.0)
疼痛	2 (13.3)	0	4 (14.3)	0	5 (33.3)	1 (6.7)
消化器系						
下痢	3 (20.0)	0	2 (7.1)	1 (3.6)	6 (40.0)	1 (6.7)
内分泌系						
甲状腺機能低下症	7 (46.7)	0	8 (28.6)	0	8 (53.3)	1 (6.7)
血液及びリンパ系						
白血球減少症	3 (20.0)	0	5 (17.9)	1 (3.6)	8 (53.3)	2 (13.3)
代謝及び栄養障害						
高コレステロール血症	6 (40.0)	1 (6.7)	10 (35.7)	1 (3.6)	12 (80.0)	2 (13.3)
高脂血症	11 (73.3)	1 (6.7)	20 (71.4)	3 (10.7)	15 (100)	5 (33.3)
皮膚及び付属器						
剥脱性皮膚炎	2 (13.3)	0	3 (10.7)	0	6 (40.0)	1 (6.7)
そう痒症	6 (40.0)	1 (6.7)	6 (21.4)	3 (10.7)	3 (20.0)	0

* : Ligand modified COSTART 5 Dictionary で集計された事象名を MedDRA/J version 17.0 の基本語に読み替えた。

重篤な有害事象は、6.5mg/m²群 6/15 例 (40.0%)、300mg/m²群 2/28 例 (7.1%)、300mg 超/m²群 5/15 例 (33.3%) に認められた。当該事象の内訳は、6.5mg/m²群で皮膚癌 2 例 (13.3%)、冠動脈疾患、呼吸困難、発熱、細菌感染、偽リンパ腫及び浮動性めまい各 1 例 (6.7%) (重複あり)、300mg/m²群で皮膚癌及び膵炎各 1 例 (3.6%)、300mg 超/m²群で皮膚癌、膵炎、脱水及び胸痛各 2 例 (13.3%)、胆汁うっ滞性黄疸、肺炎及び下痢各 1 例 (6.7%) (重複あり) であった。うち、6.5mg/m²群の浮動性めまい 1 例、300mg/m²群の膵炎 1 例、300mg 超/m²群の膵炎、脱水及び胸痛各 2 例、胆汁うっ滞性黄疸及び下痢各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6.5mg/m²群 4/15 例 (26.7%)、300mg/m²群 7/28 例 (25.0%)、300mg 超/m²群 7/15 例 (46.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、6.5mg/m²群で冠血管閉塞、細菌感染、発熱、高脂血症、AST 増加、ALT 増加及びビリルビン増加各 1 例 (6.7%) (重複あり)、300mg/m²群で腹痛、膵炎、胸痛、高コレステロール血症、高脂血症、過敏症、頭痛、頻脈、嘔吐及び下痢各 1 例 (3.6%) (重複あり)、300mg 超/m²群で高脂血症 3 例 (20%)、無力症及び膵炎各 2 例 (13.3%)、異常思考、背部痛及び副鼻腔炎各 1 例 (6.7%) (重複あり) であった。うち、6.5mg/m²群の高脂血症、AST 増加、ALT 増加及びビリルビン増加各 1 例、300mg/m²群の腹痛、膵炎、胸痛、高コレステロール血症、高脂血症、過敏症、頭痛、頻脈、嘔吐及び下痢各 1 例、300mg 超/m²群の高脂血症 3 例、無力症及び膵炎各 2 例、異常思考、背部痛及び副鼻腔炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L1069-24 試験)

有害事象は 300mg/m²群 55/56 例 (98.2%)、300mg 超/m²群 38/38 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 54/56 例 (96.4%) 及び 38/38 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

COSTART*	いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象			
	例数 (%)			
	300mg/m ² 群 56 例		300mg 超/m ² 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	55 (98.2)	36 (64.3)	38 (100)	29 (76.3)
全身				
無力症	13 (23.2)	1 (1.8)	15 (39.5)	6 (15.8)
消化器系				
下痢	4 (7.1)	1 (1.8)	16 (42.1)	2 (5.3)
内分泌系				
甲状腺機能低下症	16 (28.6)	2 (3.6)	20 (52.6)	1 (2.6)
血液及びリンパ系				
白血球減少症	9 (16.1)	2 (3.6)	15 (39.5)	5 (13.2)
代謝及び栄養障害				
高コレステロール血症	17 (30.4)	1 (1.8)	21 (55.3)	3 (7.9)
高脂血症	46 (82.1)	19 (33.9)	27 (71.1)	17 (44.7)

* : Ligand modified COSTART 5 Dictionary で集計された事象名を MedDRA/J version 17.0 の基本語に読み替えた。

重篤な有害事象は、300mg/m²群の 16/56 例 (28.6%)、300mg 超/m²群 16/38 例 (42.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、300mg/m²群で偽リンパ腫 4 例 (7.1%)、そう痒症 3 例 (5.4%)、感染、出血、発疹及び胸痛各 2 例 (3.6%)、大腸炎、末梢性ニューロパチー、甲状腺癌、うつ病、皮膚潰瘍、敗血症、貧血、発熱、悪心、脳血管発作、皮膚障害、疼痛、肺炎、低酸素症、ビリルビン血症、凝血異常及び肝不全各 1 例 (1.8%) (重複あり)

り)、300mg 超/m²群で肺炎 4 例 (10.5%)、発熱 3 例 (7.9%)、帯状疱疹、細菌感染及び偽リンパ腫各 2 例 (5.3%)、感染、失神、肺塞栓症、敗血症、損傷、頭痛、喘息、腭炎、右室不全、ギラン・バレー症候群、腎結石症、血尿、呼吸困難及び皮膚癌各 1 例 (2.6%) (重複あり)であった。うち、300mg/m²群の偽リンパ腫 3 例、そう痒症、出血、大腸炎、貧血、脳血管発作、疼痛、ビリルビン血症、凝血異常及び肝不全各 1 例、300mg 超/m²群の肺炎、発熱、帯状疱疹、偽リンパ腫、感染、敗血症、頭痛、喘息、腭炎、ギラン・バレー症候群、血尿及び呼吸困難各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、300mg/m²群の 4/56 例 (7.1%)、300mg 超/m²群の 7/38 例 (18.4%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、300mg/m²群で皮膚障害、末梢性ニューロパチー、そう痒症及び高ビリルビン血症各 1 例 (1.8%)、300mg 超/m²群で高脂血症 4 例 (10.5%)、ギラン・バレー症候群、過敏症及び頭痛各 1 例 (2.6%) であった。うち、300mg/m²群の皮膚障害、そう痒症及び高ビリルビン血症各 1 例、300mg 超/m²群の高脂血症 4 例、ギラン・バレー症候群、過敏症及び頭痛各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(10) 海外第IV相試験 (E7273-G000-401 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 150mg/m²群 29/30 例 (96.7%)、300mg/m²群 29/29 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)			
	150mg/m ² 群 30 例		300mg/m ² 群 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	30 (100)	9 (30.0)	29 (100)	15 (51.7)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	2 (6.7)	0	7 (24.1)	6 (20.7)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	13 (43.3)	0	15 (51.7)	0
代謝及び栄養障害				
高コレステロール血症	7 (23.3)	0	8 (27.6)	1 (3.4)
高トリグリセリド血症	17 (56.7)	1 (3.3)	18 (62.1)	10 (34.5)
神経系障害				
頭痛	7 (23.3)	1 (3.3)	9 (31.0)	0

重篤な有害事象は、150mg/m²群の 11/30 例 (36.7%)、300mg/m²群の 13/29 例 (44.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、150mg/m²群で高トリグリセリド血症 2 例 (6.7%)、水腎症、末梢性血管障害、末梢性浮腫、胆嚢炎、腰椎骨折、胸痛、骨髄機能不全、血中トリグリセリド増加、失神、腎不全、甲状腺機能低下症、第一度房室ブロック及びうっ血性心不全各 1 例 (3.3%) (重複あり)、300mg/m²群で高トリグリセリド血症 8 例 (27.6%)、好中球減少症及び骨髄機能不全各 3 例 (10.3%)、肺炎 2 例 (6.9%)、高コレステロール血症、貧血、MF、慢性閉塞性肺疾患及び上腹部痛各 1 例 (3.4%) (重複あり)であった。このうち、150mg/m²群の高トリグリセリド血症 2 例、骨髄機能不全、血中トリグリセリド増加、失神、腎不全、甲状腺機能低下症及びうっ血性心不全各 1 例、300mg/m²群の高トリグリセリド血症 7 例、好中球減少症及び骨髄機能不全各 3 例、高コレステロール血症及び貧血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、150mg/m²群の 2/30 例 (6.7%)、300mg/m²群の 5/29 例 (17.2%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、150mg/m²群で胆嚢炎及び甲状腺機能低下症各 1 例 (3.3%)、300mg/m²群で末梢性浮腫、MF、貧血、

肺炎、頭痛及び全身性皮疹各 1 例 (3.4%) (重複あり) であった。このうち、150mg/m² 群の甲状腺機能低下症 1 例、300mg/m² 群の貧血、頭痛及び全身性皮疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する本薬の有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、レチノイド X 受容体に結合し、アポトーシス誘導及び細胞周期停止作用により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議において更に議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 11 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名]	タルグレチンカプセル 75mg
[一 般 名]	ベキサロテン
[申 請 者 名]	株式会社ミノファーゲン製薬
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 16 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、未治療を含む病期 II B～IV B 期、又は病期 I B 若しくは II A 期で標準的な初回治療に対して難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）患者を対象とした国内第 I / II 相試験（以下、「B-1101 試験」）において、主要評価項目とされた modified Severity Weighted Assessment Tool（以下、「mSWAT」）に基づく奏効率の結果等から、当該患者に対するベキサロテン（以下、「本薬」）の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は脂質異常症及び膵炎、内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）、血液毒性、肝機能障害、感染症、光線過敏症、催奇形性、白内障、間質性肺疾患、ビタミン A 過剰症、血栓症並びに横紋筋融解症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意すべきであると判断した。

また、機構は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、慎重な患者選択が行われるとともに、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

さらに、審査報告 (1) の作成時点において申請者に確認中であつた、本薬投与による皮膚癌の発現状況について、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による皮膚癌として、MedDRA 高位グループ語 (MedDRA/J version 17.0) の「悪性及び詳細不明の皮膚新生物」、並びに高位語の「良性皮膚新生物」及び「皮膚嚢胞及びポリープ」に該当する事象を集計した (下表)。なお、B-1101 試験において、該当する皮膚癌の例は認められなかった。

海外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において認められた皮膚癌

試験名等*1	年齢	性別	事象名*2	事象発現までの期間*3	Grade	重篤度	因果関係	転帰
E7273-G000-401	66	男	有棘細胞癌	85日	3	非重篤	あり	回復
L1069-23	67	男	基底細胞癌	17日	2	重篤	なし	回復
L1069-23	70	男	基底細胞癌	1日	3	重篤	なし	未回復
L1069-23	66	男	基底細胞癌	37日	1	非重篤	なし	回復
L1069-23	78	男	基底細胞癌	78日	3	重篤	なし	回復
L1069-23	64	男	基底細胞癌	9日	2	重篤	なし	回復
L1069-24	81	男	基底細胞癌	77日	2	重篤	なし	未回復
L1069-93-02	77	男	皮膚悪性黒色腫*4	53日	2	重篤	なし	回復
自発報告	72	女	有棘細胞癌	69日	4	重篤	なし	死亡
自発報告	72	女	有棘細胞癌	8年	-	重篤	あり	回復
自発報告	60	女	基底細胞癌	8週	-	重篤	あり	不明

*1: 自発報告については2015年10月1日データカットオフ、*2: E7273-G000-401試験では、MedDRA/J version 17.0を基に集計。L1069-23及びL1069-24試験では、Ligand modified COSTART 5 Dictionaryで集計された事象名を皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第2版 日本皮膚悪性腫瘍学会編(金原出版株式会社、2010年)に従い分類、*3: 本薬の投与開始日を第1日目とした、*4: 原疾患が皮膚悪性黒色腫であった

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない有棘細胞癌及び基底細胞癌が認められていることから、本薬投与による有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現に注意すべきと考える。本薬投与による有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- B-1101試験において、中枢性の甲状腺機能低下症が認められていること、並びに高トリグリセリド血症及び低血糖症が認められていることから、副腎皮質刺激ホルモン、リポトロピン等の下垂体ホルモンの分泌に及ぼす本薬の影響が懸念される。また、内分泌障害及び脂質異常症については、他の抗悪性腫瘍剤と比較して本薬に特徴的な有害事象であることから、本薬投与による内分泌障害及び脂質異常症に対する安全対策を慎重に検討すべきと考える。
- 紫外線療法と本薬との併用が想定されること、及び本薬投与による光線過敏症が認められていることから、本薬と紫外線療法との併用時における光線過敏症の発現に対する安全対策の必要性を検討すべきと考える。
- 海外臨床試験において、皮膚障害やアレルギー反応等が認められることから、本薬投与による薬剤性過敏症候群(以下、「DIHS」)のリスクについて検討すべきと考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下の①～③の検討を行った。

①視床下部及び下垂体に及ぼす影響

機構は、本薬投与により視床下部及び下垂体に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外の本薬の臨床試験において測定された、視床下部及び下垂体から分泌されるホルモン及びそれに関連する検査値は甲状腺刺激ホルモン(以下、「TSH」)のみであった。なお、本薬投与による視床下部及び下垂体に及ぼす影響に関連する知見として以下の公表論文を確認したが、TSHを除いて、本薬が視床下部及び下垂体に及ぼす影響は不明であると考えられる。

- 健康成人を対象として本薬単回投与（400mg/m²）による、投与後 48 時間の甲状腺機能検査値（TSH、遊離トリヨードサイロニン（以下、「Free T3」）及び遊離サイロキシン（以下、「Free T4」））、プロラクチン及びコルチゾールの検査値への影響が検討され、TSH 値は顕著に減少したが、プロラクチン及びコルチゾールに及ぼす本薬の影響は認められなかった（J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 124-30）。
- 本薬投与後に Free T3 及び Free T4 の低下が認められた菌状息肉症（以下、「MF」）の 1 例（67 歳女性）において、同時期に測定された副腎皮質刺激ホルモン、ゴナドトロピン、卵胞刺激ホルモン、プロラクチン、成長ホルモンについて異常値は認められなかった（Eur J Endocrinol 2014; 170: R253-62）。
- 本薬投与後に血中トリグリセリドの上昇が認められたラットにおいて、肝臓におけるトリグリセリド産生には影響が認められなかったが、血中リポプロテインリパーゼ活性の抑制が認められた（Mol Pharmacol 2001; 59: 170-6）。

また、機構は、本薬投与終了後の内分泌障害の可逆性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B-1101 試験^{*1}に登録された 16 例において、本薬の投与が終了している 11 例のうち 10 例で TSH 又は Free T4 の測定結果に少なくとも 1 項目で異常値が認められた。9/10 例（90.0%）では、本薬の投与終了後に TSH 及び Free T4 が正常に回復し、回復までの日数は 13～59 日であった。1/10 例（10.0%）では、TSH は投与終了後 23 日時点で正常値にまで回復したが、Free T4 は投与終了後 28 日時点で未回復であった。

E7273-G000-401 試験^{*2}（以下、「401 試験」）では、本薬投与終了時に 25 例で TSH 又は Free T4 のいずれかに異常値が認められ、17/25 例（68.0%）では、本薬の投与終了後に TSH 及び Free T4 が正常に回復し、回復までの日数は 17～34 日であった。8/25 例（32.0%）では、追跡調査期間中に TSH 又は Free T4 は未回復であった。L1069-23 及び L1069-24 試験^{*2}では、本薬投与終了時に 17 例で TSH 又は Free T4 のいずれかに異常値が認められ、9/17 例（52.9%）では、本薬の投与終了後に TSH 及び Free T4 が正常に回復し、回復までの日数は 7～42 日であった。8/17 例（40.1%）では、追跡調査期間中に TSH 又は Free T4 は未回復であった。

*1：投与終了時の異常所見の有無によらず、投与終了 4 週後に来院し、観察及び検査を実施する追跡調査期間が規定された。また、治験責任医師の判断により、その後も必要とする期間の追加の追跡調査を行うことが規定された。

*2：投与終了時の異常所見の有無によらず、投与終了 4 週後に来院し、観察及び検査を実施する追跡調査期間が規定された。なお、追加の追跡調査に係る規定はなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

審査報告（1）の「II. 4. (iii) <審査の概略>（3）3 内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）」の項で検討したとおり、国内外の臨床試験及び海外での製造販売後の使用経験より甲状腺機能低下症に加えて低血糖、下垂体機能低下等が認められていることから、本薬投与が下垂体に影響を及ぼす可能性はあると考える。

以上より、内分泌障害の発現状況及び本薬投与終了後も甲状腺機能が回復していない患者がいることを踏まえると、不可逆性の甲状腺機能低下症の発現リスクを周知徹底するとともに、本薬投与により内分泌障害と関連する異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うことが可能となるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。なお、視床下部及びリポトロピンを含む下垂体から分泌されるホルモンに本薬が及ぼす影響については、TSH を除いて現時点では明らかでないと考え、甲状腺機能検査において異常が認められた場合には、必要に応じて、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンの検査を実施することについて、資材等を用いて情報提供する必要があると考える。

②紫外線療法との併用時における光線過敏症

機構は、本薬投与と紫外線療法の併用時における光線過敏症の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による光線過敏症として、臨床試験において3例(B-1101試験:1/16例(6.3%)、401試験:1/59例(1.7%)、L1069-23試験:1/58例(1.7%)、いずれも非重篤)、海外での製造販売後の使用経験において2例(うち1例が重篤)が認められている(審査報告(1)「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 7) 光線過敏症」の項参照)。以上の計5例のうち、B-1101試験の1例において、紫外線療法(UVB療法)の併用時に光線過敏症を発現し、紫外線療法の中止後に当該事象は回復した。なお、401、L1069-23及びL1069-24試験では、試験開始3週間前から本薬投与期間中は紫外線療法の併用を禁止することが規定されたが、B-1101試験では、PUVA療法又はUVB療法を12週間以上受けて状態が安定している患者で、これらの治療を中止すると状態が悪化する恐れがあると判断した場合には、治療法を変更することなく試験期間中継続する旨が規定され、上記の光線過敏症を発現した1例を含む7/16例で紫外線療法が併用された。

海外での製造販売後の使用経験(2015年10月1日データカットオフ)において光線過敏症が認められた2例(うち1例が重篤)のうち、当該重篤例では紫外線療法による前治療が行われたが、本薬との同時併用の有無については不明であった。

CTCL患者を対象としたPUVA療法への本薬の上乗せ効果を検討した比較臨床試験(87例)において、PUVA療法との併用群の1/46例(2.2%)でGrade3の光線過敏症が認められたとの報告がある(Br J Dermatol 2012; 167: 678-87)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PUVA療法及びUVB療法との併用時に本薬投与後に光線過敏症に至った例が認められていること等から、紫外線療法(PUVA療法、UVB療法等)との併用時における光線過敏症の発現については注意が必要であると考え。以上より、紫外線療法との併用時における光線過敏症の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供するとともに、国内臨床試験における紫外線療法の併用例は極めて限られることから、紫外線療法との併用時における安全性については、引き続き、製造販売後に情報収集が必要であると考え。

③DIHS

機構は、本薬投与によるDIHSについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与によるDIHSとして、DIHSの判別基準(重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群(厚生労働省、平成19年))を参考に、MedDRA SOC (MedDRA/J version17.0*)の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する事象の発現例のうち、MedDRA HLGTの「発疹及び皮疹」、「紅斑」、「好酸球障害」、「肝酵素及び肝機能障害」、「肝機能検査」、「腎不全及び腎機能障害」及び「腎機能検査」、並びにMedDRA PTの「発熱」、「口腔咽頭痛」、「倦怠感」、「食欲減退」、「リンパ節症」及び「リンパ球形態異常」に該当する事象をDIHS関連症状として状況を検討した。

B-1101、401、1069-23及び1069-24試験において、DIHSの関連症状の発現状況は下表のとおりであった。B-1101、401、1069-23及び1069-24試験において、DIHSの判別基準に該当する症例は認められなかった。

DIHS の関連症状の発現状況

基本語*	発現例数 (%)			
	B-1101 試験	401 試験	L1069-23 試験	L1069-24 試験
	16 例 全 Grade	59 例 全 Grade	58 例 全 Grade	94 例 全 Grade
DIHS 関連症状	4 (25.0)	3 (5.1)	25 (43.1)	37 (39.4)
AST 増加	2 (12.5)	1 (1.7)	4 (6.9)	5 (5.3)
ALT 増加	2 (12.5)	0	4 (6.9)	3 (3.2)
低アルブミン血症	1 (6.3)	0	0	0
食欲減退	1 (6.3)	0	4 (6.9)	5 (5.3)
肝機能異常	1 (6.3)	0	3 (5.2)	2 (2.1)
倦怠感	1 (6.3)	0	1 (1.7)	0
血中 CPK 増加	1 (6.3)	0	0	1 (1.1)
肝酵素上昇	0	1 (1.7)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.7)	0	0
無力症	0	0	15 (25.9)	18 (19.1)
血中尿素窒素増加	0	0	4 (6.9)	2 (2.1)
リンパ節症	0	0	3 (5.2)	7 (7.4)
白血球障害	0	0	3 (5.2)	5 (5.3)
白血球増加症	0	0	2 (3.4)	4 (4.3)
低タンパク血症	0	0	2 (3.4)	3 (3.2)
発熱	0	0	1 (1.7)	9 (9.6)
好酸球増加症	0	0	1 (1.7)	3 (3.2)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.7)	1 (1.1)
臨床検査異常	0	0	0	1 (1.1)
腎機能障害	0	0	0	1 (1.1)
胃腸障害	0	0	0	1 (1.1)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CPK：クレアチンホスホキナーゼ、*：B-1101 試験では、MedDRA/J version 15.0、401 試験では、MedDRA/J version 17.0 を基に集計。L1069-23 及び L1069-24 試験では、Ligand modified COSTART 5 Dictionary で集計された事象名を MedDRA/J version 17.0 の基本語に読み替えた。

海外での製造販売後の使用経験（2015年8月20日データカットオフ）において DIHS が 1 例認められ、当該事象は重篤であり、本薬との因果関係が否定できないと判断された。また、本薬投与開始から DIHS の発現までの期間は 5 日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外の製造販売後において、DIHS の判別基準に該当する 1 例が認められているが、当該事象については、併用薬（アトルバスタチンカルシウム）との因果関係も否定されておらず、本薬との因果関係が明確ではないこと等から、本薬投与による DIHS の発現状況については、引き続き、製造販売後に情報収集する必要があると考える。また、DIHS の関連症状として集計された上記の事象のうち、本薬との因果関係が否定できない事象（血中尿素窒素増加、白血球増加症、低タンパク血症及び好酸球増加症）については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、CTCL に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えることから、本薬の効能・効果を申請どおり「皮膚 T 細胞性リン

パ腫」と設定することは可能と判断した。ただし、B-1101 試験の結果からは、本薬の有効性が期待できる組織型が MF に限られたこと、並びに CTCL の病期別及び前治療の有無別での本薬の臨床的有用性の評価には限界があることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 未治療の CTCL に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬の安全性プロファイルを考慮すると、特に病早期の患者においてベネフィット・リスクバランスが良好であると判断することは困難である。本薬の安全性の管理を徹底するとともに、得られている有効性に係るエビデンスの周知を徹底し、他の治療法を優先させるべきである。
- CTCL の組織型のうち成人 T 細胞白血病・リンパ腫（以下、「ATL」）については、治療体系が異なること、B-1101 試験の組入れ対象から除外された組織型であること等から、本薬の投与は推奨されないと考える。
- B-1101 試験において本薬の奏効が認められた組織型は MF のみであることから、本薬の安全性プロファイルを考慮すると、本薬の効能・効果は MF に限定するのも一案である。また、MF 以外の組織型の CTCL に対する本薬の有効性については、引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B-1101 試験の結果を踏まえると、本薬の投与が推奨できる組織型は MF であると考えられる。しかしながら、以下の理由等から、本薬の有効性及び安全性に関する情報を周知徹底することを前提として、本薬の効能・効果を CTCL と設定することは可能であると判断した。

- ATL を除く CTCL では、MF に準じた治療が実施されていること。
- 本薬の投与は、CTCL の治療を含む、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により行われると考えること。

また、MF 以外の組織型の CTCL に対する本薬の有効性については、引き続き、製造販売後に情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。なお、①ATL はその他の CTCL の組織型とは異なる治療体系が確立していること、②B-1101 試験において ATL は組入れから除外されたことから、ATL に対する本薬の投与は推奨されないと考えることを踏まえ、添付文書の臨床成績の項において、B-1101 試験では ATL が組入れから除外された旨を記載し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項について、以下のように設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

皮膚 T 細胞性リンパ腫

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 未治療の CTCL に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) < 審査の概略 > (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下の旨を設定した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300mg/m² (体表面積) を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量、休薬する。」と設定することは可能であると判断した。

- 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 体表面積に応じた本薬の 1 日投与量 (カプセル数)。
- Grade 3 以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合の休薬、減量又は中止の目安。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- B-1101 試験において、甲状腺機能低下症が 12/13 例 (92.3%) に発現し、うち 9 例 (69.2%) で甲状腺ホルモン補充療法が必要となったこと等から、B-1101 試験において規定された甲状腺機能低下症への対処法については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外第 II/III 相試験 (L1069-23 及び L1069-24 試験) における甲状腺機能低下症の発現状況から、B-1101 試験では試験期間中は定期的に Free T4 を測定し、Free T4 値が基準値から 25% 以上低下した場合には、レボチロキシナトリウムの投与を行うことが規定されたこと、及び B-1101 試験における甲状腺機能低下症の発現例における甲状腺ホルモンの補充療法の実施状況等から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、B-1101 試験における上記の規定を注意喚起する必要があると考える。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

< 用法・用量 >

通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300mg/m² (体表面積) を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

< 用法・用量に関連する使用上の注意 >

1. 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 体表面積から換算した本薬 (1 カプセルあたりベキサロテンとして 75mg を含有する) の服用量は、以下の表のとおりである。

300mg/m² (初回投与量) 投与時における体表面積換算によるカプセル数

体表面積 (m ²)	カプセル数
0.88-1.12	4
1.13-1.37	5
1.38-1.62	6
1.63-1.87	7
1.88-2.12	8
2.13-2.37	9
2.38-2.62	10

200mg/m² (減量時用量) 投与時における体表面積換算によるカプセル数

体表面積 (m ²)	カプセル数
0.88-0.93	2
0.94-1.31	3
1.32-1.68	4
1.69-2.06	5
2.07-2.43	6
2.44-2.62	7

100mg/m² (減量時用量) 投与時における体表面積換算によるカプセル数

体表面積 (m ²)	カプセル数
0.88-1.12	1
1.13-1.87	2
1.88-2.62	3

3. 甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン等の測定）を実施し、遊離サイロキシンが基準値から 25%以上低下した場合には、レボチロキシンナトリウムの投与を行うこと。
4. Grade 3 以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本薬を休薬、減量又は中止すること。

休薬、減量及び中止の基準

Grade 3 以上の副作用が発現した場合（高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の<高トリグリセリド血症への対応>に従うこと。）	発現時の1日投与量が 300mg/m ² (体表面積) の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、200mg/m ² (体表面積) で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が 200mg/m ² (体表面積) の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、100mg/m ² (体表面積) で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が 100mg/m ² (体表面積) の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、100mg/m ² (体表面積) で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
<高トリグリセリド血症への対応> 血清トリグリセリド値が 200mg/dL を超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方を考慮する。脂質異常症治療薬による治療を行っても血清トリグリセリド値が 400mg/dL を超えている場合には、脂質異常症治療薬を調節する。脂質異常症治療薬の処方を調節しても、血清トリグリセリド値が 500mg/dL を超えている場合には本薬の投与量を減量する（1日投与量が 300mg/m ² (体表面積) の場合、順次 200mg/m ² (体表面積)、100mg/m ² (体表面積) へと減量する)。また、血清トリグリセリド値が 1,000mg/dL を超えた場合には、本薬剤を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が 400mg/dL 未満で安定した場合には、	

休薬前より1段階低用量で投与を再開する。4週間休薬しても回復しない場合には、本薬投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0による。

(5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、CTCLの治療を目的に本薬が投与されたすべての患者を対象とした製造販売後調査(以下、「本調査」)を計画している。

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、日本人のCTCL患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の重点調査項目については、申請者が設定した項目に加えて、本薬の投与に際して注意を要する有害事象である感染症、光線過敏症、間質性肺疾患、ビタミンA過剰症、血栓症及び横紋筋融解症を設定することが適切であると考えた。また、申請者が設定した脂質異常症(高トリグリセリド血症/高コレステロール血症)、白血球減少症/好中球減少症及び肝機能検査異常については、それぞれ脂質異常症、血液毒性及び肝機能障害として設定し、甲状腺機能検査異常、及び抗糖尿病薬又はインスリンを併用投与されている患者における低血糖症については、内分泌障害(甲状腺機能低下及び低血糖)として設定した上で情報収集することが適切であると判断した。本調査の調査予定症例数及び観察期間については、追加する重点調査項目の臨床試験における発現状況も考慮して再検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討結果並びに上記の議論を踏まえ、本調査の計画を再検討するよう指示し、申請者は本調査の計画を以下のように変更する旨を回答した。

- 重点調査項目に感染症、光線過敏症、間質性肺疾患、ビタミンA過剰症、血栓症及び横紋筋融解症を追加する。また、脂質異常症(高トリグリセリド血症/高コレステロール血症)、白血球減少症/好中球減少症及び肝機能検査異常、並びに甲状腺機能検査異常及び抗糖尿病薬又はインスリンを併用投与されている患者については、それぞれ脂質異常症、血液毒性及び肝機能障害、並びに内分泌障害(甲状腺機能低下及び低血糖)として設定する。
- 調査予定症例数については、重点調査項目に設定する事象のうち、海外第IV相試験(E7273-G000-401試験)における発現率が最も低い事象である光線過敏症及び間質性肺疾患を95%の確率で少なくとも1例以上収集可能な例数として、当初の計画どおり200例と設定する。
- 観察期間については、重点調査項目に設定する事象は、海外臨床試験(L1069-23、L1069-24又はE7273-G000-401試験)では本薬投与開始から概ね1年以内に認められたこと、及び本薬投与開始後1年以降に発現率が増加する傾向は認められなかったことから、1年間と設定する。
- MF以外の組織型のCTCLに対する本薬の有効性及び安全性に関する情報についても収集可能となるように、患者の組織型に関する調査事項を設定する。

機構は、本調査計画(案)に関する申請者の回答を了承した。

また、機構は、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果につい

て」の項における検討結果並びに上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 脂質異常症 肺炎 内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖） 血液毒性 肝機能障害 感染症 光線過敏症 催奇形性 白内障 間質性肺疾患 ビタミンA過剰症 血栓症 横紋筋融解症 	<ul style="list-style-type: none"> 有棘細胞癌及び基底細胞癌 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性（特定使用成績調査） 		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験（B-1101試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 患者向け資材による情報提供

特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	1年間
予定症例数	200例
主な調査項目	重点調査項目：脂質異常症、肺炎、内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）、血液毒性、肝機能障害、感染症、光線過敏症、催奇形性、白内障、間質性肺疾患、ビタミンA過剰症、血栓症、横紋筋融解症 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、組織型、病期、病変部位、妊娠又は授乳の有無、既往歴、合併症等）、原疾患に対する前治療歴、本薬の使用状況、併用薬及び併用療法、有害事象（臨床検査値の変動も含む）、有効性（奏効率）等

Ⅲ. 審査報告（1）の追記

審査報告（1）の作成時点で申請者に確認中であった事項について、以下に記載する。

1. 品質に関する資料

<審査の概略>

■■■■の使用に係る製剤の品質管理について

申請者は、製剤の製造工程において軟カプセル皮膜の形成時に使用される■■■■（中鎖脂肪酸トリグリセリド及び大豆レシチン）について、添加剤として管理規格を設定した

上で、XXXXXXXXXXを使用する工程を製造方法において管理し、製剤の品質を管理する旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

IV. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	表中	PTP 包装	PTP 包装+アルミニウム袋
5	下 16	PTP (XXXXXXXXXX /アルミニウム箱) に包装した製剤 (以下、「PTP 包装品」) について、	PTP (XXXXXXXXXX /アルミニウム箱) に包装し、これをアルミニウム袋 (XXXXXXXXXX) に入れた製剤 (以下、「PTP 包装品」) について、
23	下 7	(3) 海外第 II 相試験 (5.3.1.1-1 : L1069DM-01 試験<1997 年 5 月~1998 年 1 月>) 2 型糖尿病患者 22 例 (PK 解析対象) を対象に、	(3) 海外第 II 相試験 (5.3.1.1-1 : L1069DM-01 試験<1997 年 5 月~継続中 [データカットオフ : 1998 年 5 月 1 日]>) 2 型糖尿病患者 34 例 (PK 解析対象は 22 例) を対象に、
33	表中	① 6 ② 16	34 ^{*2} ① 6 ② 16 ③ 3 ④ 1 ^{*2} : データカットオフ (1998 年 5 月 1 日) 以降に組み入れられた 8 例については、当該症例情報を含む報告書が保管されておらず、用法・用量は不明であった。
33	表中	① 本薬 75 又は 150mg/body 単回経口投与、1 時間後に 75g ブドウ糖液摂取、5 時間後に脂質含有標準食摂取 ② 本薬 75、150 又は 300mg/body 単回経口投与、1 及び 5 時間後に脂質含有標準食摂取	① 本薬 75 又は 150mg/body QD 経口投与、本薬投与 1 時間後に 75g ブドウ糖液摂取、5 時間後に脂質含有標準食摂取 ② 本薬 75、150 又は 300mg/body QD 経口投与、本薬投与 1 及び 5 時間後に脂質含有標準食摂取 ③ 本薬 20mg/body BID 経口投与 ④ 本薬 150mg/body QD 経口投与
34	下 8、 下 3	本薬投与開始から 24 週間 (24 週未満の中止例については投与中止時まで) で評価される mSWAT に基づいた奏効率	本薬投与開始から 24 週時点 (24 週未満の中止例については投与中止時) で評価される mSWAT に基づいた奏効率
35	表題	mSWAT 奏効率の解析結果 (最良総合効果、FAS 集団、治験責任医師判定)	mSWAT 奏効率の解析結果 (FAS 集団、治験責任医師判定)
35	上 12	本試験の主要評価項目は、	本試験の主要評価項目は、試験期間中 (本薬投与開始から 24 週間) で評価される、
36	表題	奏効率の解析結果 (FAS 集団、治験責任医師判定)	奏効率の解析結果 (最良総合効果、FAS 集団、治験責任医師判定)
37	上 2	4) 海外第 II 相試験 (5.3.1.1-01 : L1069DM-01 試験<1997 年 5 月~1998 年 1 月>)	4) 海外第 II 相試験 (5.3.1.1-01 : L1069DM-01 試験<1997 年 5 月~継続中 [データカットオフ : 1998 年 5 月 1 日]>)
37	上 6	安全性について、詳細な情報は不明であった。	用法・用量は、本薬 1 回 10、75、150 若しくは 300mg/body QD、本薬 20 若しくは 75mg/body BID、又は本薬を 1 日量として 75mg/body を超えない用量を経口投与することとされた。なお、本薬 10mg/body QD 群、本

			<p>薬 75mg/body BID 群及び本薬を 1 日量として 75mg/body を超えない用量群への登録は行われなかった。</p> <p>申請後に、本試験に登録された 34 例のうち、データカットオフ (1998 年 5 月 1 日) までに組み入れられた 26 例 (75mg/body QD : 6 例、150mg/body QD : 10 例、300mg/body QD : 7 例、20mg/body 1 日 2 回 : 3 例) における安全性情報が提出され、投与期間中又は追跡期間中*までに死亡は認められなかった。なお、本試験に登録された 34 例のうち、データカットオフ (1998 年 5 月 1 日) 以降に組み入れられた 8 例について、当該症例情報を含む報告書が保管されておらず、安全性を含む詳細な情報は不明であった。</p> <p>* : 本薬投与終了後 2~4 週間と規定された。</p>
38	下 19	本薬投与開始から 24 週間 (24 週未満の中止例については投与中止時まで) で評価される mSWAT に基づいた奏効率	本薬投与開始から 24 週時点 (24 週未満の中止例については投与中止時) で評価される mSWAT に基づいた奏効率
64	上 5	(7) 海外第Ⅱ相試験 (L1069DM-01 試験) 安全性について、詳細な情報は不明であった。	<p>(7) 海外第Ⅱ相試験 (L1069DM-01 試験)</p> <p>有害事象は 25/26 例 (96.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 17/26 例 (65.4%) に認められた。</p> <p>発現率が 30%以上の有害事象は、高脂血症 15 例 (57.7%)、高コレステロール血症 13 例 (50.0%)、頭痛 9 例 (34.6%) に認められた。このうち、高脂血症 11 例 (42.3%)、高コレステロール血症 3 例 (11.5%) は Grade3 以上であった。</p> <p>重篤な有害事象は 1/26 例 (3.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、狭心症 1 例 (3.8%) であり、治験薬との因果関係は否定された。</p> <p>治験薬の投与中止に至った有害事象は 10/26 例 (38.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、高脂血症 10 例 (38.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、本試験に登録された 34 例のうち、データカットオフ (1998 年 5 月 1 日) 以降に組み入れられた 8 例について、当該症例情報を含む報告書が保管されておらず、安全性を含む詳細な情報は不明であった。</p>

V. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-01) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申

請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

VI. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

皮膚T細胞性リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人にはベキサロテンとして1日1回300mg/m²（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

1. 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。
2. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌]

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
2. 重度の肝障害のある患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. ビタミンA製剤を投与中の患者
5. ビタミンA過剰症の患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. 未治療の皮膚T細胞性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性及び安全性は確立していない。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 体表面積から換算した本剤(1カプセルあたりベキサロテンとして75mgを含有する)の服用量は、以下の表のとおりである。

300mg/m² (初回投与量) 投与時における体表面積換算によるカプセル数

体表面積 (m ²)	カプセル数
0.88-1.12	4
1.13-1.37	5
1.38-1.62	6
1.63-1.87	7
1.88-2.12	8
2.13-2.37	9
2.38-2.62	10

200mg/m² (減量時用量) 投与時における体表面積換算によるカプセル数

体表面積 (m ²)	カプセル数
0.88-0.93	2
0.94-1.31	3
1.32-1.68	4
1.69-2.06	5
2.07-2.43	6
2.44-2.62	7

100mg/m² (減量時用量) 投与時における体表面積換算によるカプセル数

体表面積 (m ²)	カプセル数
0.88-1.12	1
1.13-1.87	2
1.88-2.62	3

3. 下垂体性甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査(甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン等の測定)を実施し、遊離サイロキシンが基準値から25%以上低下した場合には、レボチロキシンナトリウムの投与を行うこと。
4. Grade 3以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本剤を休薬、減量又は中止すること。

用量調節の目安

Grade 3以上の副作用が発現した場合(高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の<高トリグリセリド血症への対応>に従うこと。)	発現時の1日投与量が300mg/m ² (体表面積)の場合には、副作用が消失又はGrade 1以下に改善するまで休薬し、200mg/m ² (体表面積)で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade 1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が200mg/m ² (体表面積)の場合には、副作用が消失又はGrade 1以下に改善するまで休薬し、100mg/m ² (体表面積)で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade 1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が100mg/m ² (体表面積)の場合には、副作用が消失又はGrade 1以下に改善するまで休薬し、100mg/m ² (体表面積)で投与を再開する。4週間休薬して

	も、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
<p><高トリグリセリド血症への対応></p> <p>血清トリグリセリド値が 200mg/dL を超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方を考慮する。脂質異常症治療薬による治療を行っても血清トリグリセリド値が 400mg/dL を超えている場合には、脂質異常症治療薬の処方を調整する。脂質異常症治療薬の処方を調整しても、血清トリグリセリド値が 500mg/dL を超えている場合には投与量を減量する（1日投与量が 300mg/m²（体表面積）の場合、順次 200mg/m²（体表面積）、100mg/m²（体表面積）へと減量する）。また、血清トリグリセリド値が 1,000mg/dL を超えた場合には、本剤を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が 400mg/dL 未満で安定した場合には、休薬前より 1 段階低用量で投与を再開する。4 週間休薬しても回復しない場合には、投与を中止する。</p>	

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0 による。