タルグレチンカプセル 75 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

2.2　緒言 3

2.2　緒言

皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）は、主に皮膚で悪性化した T 細胞が増殖・進展する皮膚病変を特徴とする、皮膚 T 細胞／NK 細胞リンパ腫に分類される原発性皮膚リンパ腫である。CTCL には、さまざまな病型があり、腫瘍病態の進行パターンやその予後もさまざまである。しかし、いずれの場合も、病変の再燃を繰り返しながら病態が進行する場合、病変が皮膚からリンパ節、血液、内臓とさまざまな部位・組織に浸潤して全身性病変を認めるような段階に至り、予後不良となることがある悪性腫瘍である。

ベキサロテン（以下、「本剤」）は、新規の合成レチノイドで、核内受容体のひとつであるレチノイド X 受容体（retinoid X receptor：以下、「RXR」）に選択的に結合する RXR アゴニストである。

レチノイドは、核内受容体であるレチノイン酸受容体（RAR）もしくは／及び RXR に結合することで、核内受容体のリガンド依存的転写因子機能を活性化させ、視覚、生殖機能、免疫能の維持および上皮組織の分化と生育、さらに形態形成など多彩な生理作用を担っていることがよく知られている。

本剤は、従来のレチノイドと異なり、RXR に対して選択的なアゴニストであり、多様な機能制御プロファイルを持つ RXR 活性の制御を通じて、細胞の分化・増殖をはじめとするさまざまな生理作用を制御することが期待される。

本剤は、造血細胞由来又は扁平上皮細胞由来の腫瘍細胞株を用いた *in vitro* 試験において、腫瘍細胞の生長阻害を示し、また、動物腫瘍モデルを用いた *in vivo* 試験においても、腫瘍退縮効果が確認された。さらに、CTCL の代表的な病態のひとつであるセザリー症候群の患者由来 T 細胞株や CTCL 腫瘍細胞株における本剤によるアポトーシス誘導作用に関する報告をはじめとしたさまざま研究報告により作用機序の面からも本剤の効果が明らかにされてきている[1) 2) 3)]。

本剤は、海外では、既に市販から 10 年以上が経過し、NCCN ガイドライン（NCCN Guidelines Version 3. 2012 Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome）において、CTCL 全身療法のカテゴリ A に分類されており、標準的な治療法のひとつとして広く認知されている。本邦において、本剤は日本皮膚悪性腫瘍学会による皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインで CTCL に対する有効な治療法のひとつとして示されていながら、これまで開発に着手するまでには至らず、本邦では未承認であった。

そこで、2011 年 3 月に、株式会社ミノファーゲン製薬は、海外において本剤の製造販売を行っているエーザイ株式会社との間でライセンス契約を締結して国内開発に着手した。

国内で実施した日本人 CTCL 患者における臨床第 I/II 相試験では、病期 IB～IV 期の CTCL 患者で試験が行われ、さまざまな病期で良好な奏効を示した。また、本試験における本剤の有害事象は、海外での臨床試験、及び市販後安全性報告で得られた情報と同じであり、高トリグリセリド血症や甲状腺機能低下症が高頻度で認められた。このような本剤で特徴的な有害事象に対し、本試験において、想定される臨床上のリスクを最小化するため、海外で取り

入れられている各リスクに対する対応指針（投与量調整規定等）を用いて実施した結果、海外と同様に本剤を安全に投与管理することができた。

以上より、臨床試験成績および海外市販後の有効性・安全性に関する知見に基づくベネフィットおよびリスクの評価の結果、本剤は CTCL 治療に寄与することができると考え、下記の効能･効果及び用法･用量にて、承認申請することとした。

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 回体表面積あたり 300 mg 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。

[参考文献]

1） Budgin JB, Richardson SK, Newton SB, Wysocka M, Zaki MH, Benoit B, et al. Biological effects of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol. 2005;141:315-21. [5.4.2]
2） Nieto-Rementería N, Pérez-Yarza G, Boyano MD, Apraiz A, Izu R, Díaz-Pérez JL, et al. Bexarotene activates the p53/p73 pathway in human cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol. 2009;160:519-26. [5.4.3]
3） Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, Duvic M. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: Relevance to mechanism of therapeutic action. Clin Cancer Res. 2002;8:1234–40. [5.4.1]