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）

2.5　臨床に関する概括評価

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

略語・略号一覧 5
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　ベキサロテンの薬理学的分類 6
2.5.1.2　皮膚 T 細胞性リンパ腫の病態 7
2.5.1.3　皮膚 T 細胞性リンパ腫治療の現状 9
2.5.1.4　ベキサロテンの臨床開発の経緯 13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.2.1　製剤の開発 15
2.5.2.2　バイオアベイラビリティ 16
2.5.2.2.1　投与間隔 16
2.5.2.2.2　食事の影響 16
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1　薬物動態 17
2.5.3.1.1　臨床薬理試験 17
2.5.3.1.2　母集団薬物動態解析 18
2.5.3.2　薬物動態に変動を及ぼす要因の検討 18
2.5.3.2.1　年齢 18
2.5.3.2.2　性別 18
2.5.3.2.3　腎機能障害 19
2.5.3.2.4　肝機能障害 19
2.5.3.2.5　薬物相互作用 19
2.5.4　有効性の概括評価 20
2.5.4.1　有効性試験のデザイン 20
2.5.4.1.1　有効性を評価した試験 20
2.5.4.1.2　対象患者の選択 20
2.5.4.1.3　試験デザイン 20
2.5.4.1.4　投与量、投与方法 21
2.5.4.1.5　有効性の評価項目 22
2.5.4.1.6　有効性の統計手法 24
2.5.4.2　対象被験者の特性 25
2.5.4.3　CTCL に対する有効性 27
2.5.4.3.1　主要又は重要な有効性の結果 27
2.5.4.3.2　その他の有効性の結果 36
2.5.4.3.3　海外臨床試験で実施したその他の有効性評価 40

2.5.4.3.4　CTCL 病期別の有効性 43
2.5.4.4　効果の持続性 44
2.5.4.5　有効性の観点からの推奨用法用量 45
2.5.5　安全性の概括評価 47
2.5.5.1　安全性を評価した試験 47
2.5.5.2　ベキサロテンへの曝露 47
2.5.5.3　対象被験者の特徴 49
2.5.5.4　有害事象 50
2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象 51
2.5.5.4.2　死亡及びその他の重篤な有害事象 52
2.5.5.4.2.1　死亡 52
2.5.5.4.2.2　他の重篤な有害事象 53
2.5.5.4.3　その他の重要な有害事象 54
2.5.5.4.3.1　投与中止に至った有害事象 54
2.5.5.4.3.2　用量制限毒性 55
2.5.5.4.3.3　「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」 58
2.5.5.4.3.4　膵炎 60
2.5.5.4.3.5　「甲状腺機能低下症」 62
2.5.5.4.3.6　「好中球減少症」 64
2.5.5.4.3.7　白内障 66
2.5.5.5　臨床検査の結果 67
2.5.5.5.1　ヘモグロビン量 67
2.5.5.5.2　肝機能検査値 68
2.5.5.6　バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図検査 68
2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性 69
2.5.5.7.1　人口統計学的特性 69
2.5.5.7.2　肝機能障害 70
2.5.5.7.3　腎機能障害 70
2.5.5.7.4　脂質異常症 70
2.5.5.7.5　併用薬 71
2.5.5.7.6　妊娠及び授乳時の使用 71
2.5.5.7.7　過量投与 72
2.5.5.7.8　薬物乱用 72
2.5.5.7.9　離脱症状及び反跳現象 72
2.5.5.7.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 72
2.5.5.8　市販後データ 73
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 74

2.5.6.1　ベネフィット……74
2.5.6.2　リスク……75
2.5.6.3　結論……78
2.5.7　参考文献……80

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
BB UVB	Broad Band Ultraviolet B	ブロードバンド短波長紫外線
BID	Bis in die	1日2回
BRM	Biological response modifier	生体応答調節剤
BSA	Body Surface Area	体表面積
CA	Composite assessment of index lesion disease severity	指標とする病変部位の疾病重症度の複合評価
CCR	Clinical complete response	臨床的完全寛解
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COSTART	Coding symbols for thesaurus of adverse reaction term	副作用用語集
CR	Complete response	完全寛解
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTCL	Cutaneous T-Cell Lymphomas	皮膚T細胞性リンパ腫
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECP	Extracorporeal photochemotherapy	体外光化学療法
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	欧州癌研究治療学会
Free T4	Free thyroxin	遊離サイロキシン
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mSWAT	Modified Severity Weighted Assessment Tool	---
NB UVB	Narrow Band Ultraviolet B	ナローバンド短波長紫外線
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria	米国国立癌研究機関—毒性共通用語規準
PD	Progressive disease	増悪
PEC	Primary endpoint classification	（主要エンドポイント分類）
PGA	Physician's global assessment of clinical condition	（医師による臨床状態の概括評価）
PR	Partial response	部分寛解
PT	Preferred Terms	基本語（MedDRA 用語集階層の名称）
PUVA	Psoralen-ultraviolet A therapy	ソラレン長波長紫外線治療
RAR	Retinoic acid receptor	レチノイン酸受容体
RXR	Retinoid X receptor	レチノイドX受容体
SD	Stable disease	不変
SD	Standard deviation	標準偏差
SGOT (AST)	Serum glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) =aspartate aminotransferase (AST)	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
SGPT (ALT)	Serum glutamic pyruvate transaminase (GPT) =alanine aminotransferase (ALT)	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ＝アラニンアミノトランスフェラーゼ
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TSEB	Total skin electron beam	全身皮膚電子線
UVB	Ultraviolet B	短波長紫外線
VAS	Visual analog scale	視角的評価スケール

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　ベキサロテンの薬理学的分類

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、視覚、生殖機能、免疫能の維持および上皮組織の分化と増殖、さらに形態形成など多彩な生理作用を担っていることはよく知られている。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ることが知られている。

RXRを含む細胞核内に存在する一連の核内受容体は、細胞内タンパク質のひとつであり、細胞膜を透過してきたビタミンA、ビタミンD等の脂溶性ビタミン、甲状腺ホルモン、ステロイドホルモン等の様々なリガンドと結合する。リガンドと結合した核内受容体は、ホモダイマーとして、あるいは、RXRとヘテロダイマーを形成して活性化される。そして、転写因子として細胞核内でDNA転写を制御することで、発生、恒常性維持、代謝などを含む一連の生体恒常性維持に関わる細胞の分化や増殖を制御する遺伝子発現を調節し、生体の形態形成や細胞分化増殖に対する制御作用を示す。また、リガンドが結合した核内受容体とRXRとのヘテロダイマー上でRXRに対するアゴニスト又はリガンドが作用すると、ヘテロダイマーを形成しているRAR、ビタミンD受容体、甲状腺ホルモン受容体、ペルオキシソーム増殖応答性受容体（PPAR）などの様々な受容体も同時に転写活性化されることが知られている。このことから、RXRが細胞内の受容体伝達経路の制御で多様な役割を果たしていると考えられている。

本剤は、従来のレチノイドと異なり、RARへの親和性が低く、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・増殖の制御をはじめとするさまざまな生理作用の制御が期待される。

本剤は、造血細胞由来あるい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が観察された。また、同様に動物腫瘍モデルを用いた *in vivo* 試験においても、本剤投与により腫瘍退縮が観察された。なお、近年、本剤が皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）の代表的な病態のひとつであるセザリー症候群患者由来末梢血T細胞株やCTCL腫瘍細胞株のアポトーシス誘導に関する報告をはじめとして、本剤のRXRアゴニストとしてのCTCLに対する作用機序に関する研究が報告されるようになり、本剤のCTCLにおける効果が作用機序の面からも明らかにされつつある[1) 2) 3)]。

2.5.1.2　皮膚T細胞性リンパ腫の病態

皮膚T細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）は、皮膚を初発病変として悪性化したT細胞の増殖で発症し、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では、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。

CTCLでは、菌状息肉症、及び、白血化を伴いながら紅皮症型の病態を呈するセザリー症候群の2つが、その代表的な病型としてよく知られている。また、その他の病型として、成人T細胞白血病・リンパ腫、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫やリンパ腫様丘疹症を含む原発性皮膚CD30陽性リンパ増殖症、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、あるいは、非特定の末梢性T細胞リンパ腫などがよく知られている。なお、CTCLには、通例、白血病や節性リンパ腫から皮膚に病変が浸潤した病態は含めていない。

菌状息肉症は、CTCLの代表的な病型であり、湿疹と間違えるような斑状の紅斑（色素異常、鱗屑、痴皮、皺襞を伴うことがある、明らかな盛り上がりや浸潤のない病変）を初発病変として、徐々に、表皮向性に悪性T細胞浸潤を認めながら、病変の浸潤に伴う局面（色素異常、鱗屑、痴皮、皺襞、毛包性病変を伴うことがある、明らかな盛り上がりや浸潤のある病変）が出現し、数年から数十年かけて腫瘍期に進展する。腫瘍期に進展すると、1 cm以上の孤発性もしくは結節性の潰瘍形成した局面が深達性または垂直方向に増殖するような腫瘤が現れる。さらに、進行すると、病変がリンパ節、血液、臓器といった組織に浸潤していくこともある。菌状息肉症の予後は、病期、皮膚病変の型や範囲及び皮膚以外の病変の存在によって異なることがよく知られており、海外の調査によれば、疾患特異的10年生存率は、紅斑／局面病変が限局性（体表面積の10%未満）である患者で97～98%、紅斑／局面病変が全身性（体表面積の10%以上）である患者で83%、腫瘍期の患者で42%、組織学的に確認されたリンパ節の病変を有する患者で20%であったと報告されている。

セザリー症候群は、ごく稀な病型であるが、その特徴的な病態像からCTCLの代表的な病型のひとつとしてよく知られている。セザリー症候群は、紅皮症（体表面積の80%以上の融合した紅斑）と末梢血の異型細胞のクローン増殖（セザリー細胞）で確認される白血化病態像を併発した原発性皮膚T細胞性リンパ腫である。セザリー症候群は、菌状息肉症の病態進展に伴い続発することも知られており、菌状息肉症が紅皮症化・白血化した典型的な病態像のひとつとしてとらえることもできる。セザリー症候群では、びまん性の紅斑症、皮膚浮腫、手足の過角化、脱毛、全身のリンパ節腫脹、循環血中の異型リンパ球といった臨床症候が認められ、5年生存率24%程度とされる予後不良の病型であるとされている。

CTCL は中高年で発症することが多いとされ、罹患患者の平均年齢は 60 歳代前半と報告している調査が多い。人口 10 万人あたりの年間発症例数は、0.3~0.9 人程度とされており、米国で 16,000 人、欧州で 14,000 人と推計されている希少疾病である。CTCL 患者のおよそ半数が菌状息肉症であるとされている一方で、セザリー症候群は、CTCL 全体の数%と極めて少ないとされている。

厚生労働省大臣官房統計情報部が集計した患者調査(平成 23 年患者調査、閲覧第 97 表　総患者数、傷病基本分類別）によれば、CTCL の病型のひとつである菌状息肉症について、その患者数は国内で 1,000 人と報告されている。総務省による人口推計で平成 23 年（2011 年）の日本人推計総人口 127,799,000 人に当てはめた場合、菌状息肉症の罹患率は人口 10 万人あたりおよそ 0.8 人である。

一方、日本皮膚悪性腫瘍学会の皮膚がん予後統計委員会（濱田利久、岩月啓氏ら）による皮膚リンパ腫全国症例数調査によれば、原発性皮膚リンパ腫は、2007 年から 2011 年までの 5 年間で新たに合計 1,733 症例が登録された。そのうち、1,485 症例が CTCL であった。その病型別集計によると、1,733 例中 750 例（43.3%）が菌状息肉症であり、最も多かった[4]。

CTCL の病期分類では、現在、ISCL (International Society for Cutaneous Lymphomas) と EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer) が共同で 2007 年に提案した、菌状息肉症・セザリー症候群の病期分類として使用されている病期分類がよく使用されている（表 2.5.1-1)。

表 2.5.1-1　菌状息肉症及びセザリー症候群の病期分類（2007 年 ISCL/EORTC 分類）

出典： E Olsen et al. Blood 2007;110:1713-1722

病期	皮膚 T	リンパ節 N	内臓 M	末梢血 B
IA	T_1： 体表面積の<10%の紅斑/局面	N_0： 臨床的に異常な表在リンパ節なし	M_0： 内臓病変なし	B_0： セザリー細胞≦5% B_1： セザリー細胞＞5%、B2 基準を満たさない
IB	T_2： 体表面積の≥10%の紅斑/局面	N_0	M_0	B_0～B_1
IIA	T_1～T_2	N_1： 臨床的に異常な表在リンパ節、病理組織 Dutch Grade 1 または $NCILN_{0-2}$ N_2： 臨床的に異常な表在リンパ節、病理組織 Dutch Grade 2 または NCILN3	M_0	B_0～B_1
IIB	T_3： 1 つ以上の皮膚腫瘤	N_0～N_2	M_0	B_0～B_1
IIIA	T_4： 紅皮症（体表面積の80%以上の融合する紅斑）	N_0～N_2	M_0	B_0
IIIB	T_4	N_0～N_2	M_0	B_1
IVA_1	T_1～T_4	N_0～N_2	M_0	B_2： クローン陽性で、かつ、以下のいずれか： ・セザリー細胞≥1000/μL ・CD4/CD8 比≥10 を示す CD+4 細胞の増加 ・異常な免疫学的表現型を示す CD4+細胞の増加（CD4+/CD7-細胞≥40%、又は CD4+/CD26-細胞≥30%）
IVA_2	T_1～T_4	N_3： 臨床的に異常な表在リンパ節、病理組織 Dutch Grade 3,4 または NCILN4 、クローン陽性又は陰性	M_0	B_0～B_2
IVB	T_1～T_4	N_0～N_3	M_1： 内臓病変あり	B_0～B_2

2.5.1.3　皮膚 T 細胞性リンパ腫治療の現状

CTCL に対する治療は、紅斑や局面が主体である病期早期段階では、ステロイド外用療法や紫外線療法を含むいくつかの局所療法が、一時的な寛解が得られる点、あるいは、自覚症状が軽減される等の点で有効であると考えられている。しかし、これらの治療法は疾患の根

治療法ではないため、難治性あるいは治療抵抗性の皮膚症状の再燃を繰り返しながら病期が進展していくこともある。そして、病期が進展して全身性病変を認めるような進行期の腫瘍病態像を呈するようになると、侵襲度の高い化学療法を行わざるを得ない状態になる。

近年、CTCL の診断基準や病期分類については、菌状息肉症・セザリー症候群を中心に国際的な標準化が進んできた。治療ガイドラインについても、WHO や EORTC をはじめとする欧米の主要な地域において、治療ガイドラインが提示され、普及されるようになった 。このような国際的な流れを受けて、日本皮膚科学会／日本皮膚悪性腫瘍学会により、本邦の治療ガイドラインが作成され、治療指針が示されている[5]。

CTCL の代表的な病型である菌状息肉症・セザリー症候群に対する治療指針を表 2.5.1-2 に示した。

早期（病期 IA~IIA）に対する治療では、ステロイド外用療法、紫外線療法（UVB 療法：Ultraviolet B therapy や PUVA 療法：Psoralen-ultraviolet A therapy）、あるいは、根治的／姑息的局所放射線照射療法といった治療選択肢が第 1 選択とされており、その中から、患者の症状、病変特性を考慮しながら、治療を開始することが推奨されている。なお、病期分類 IA のごく初期症例では無治療で経過を観察することも選択肢とされている。

ステロイド外用療法は、早期症例ではよく用いられる治療法で、特に早期症例の紅斑に対して有効で、本邦においても多数のステロイド外用薬が使用されている。

紫外線療法や局所放射線照射も早期症例の皮膚病変に対する治療としては有効である。特に、narrow-band UVB (NB-UVB) 療法及び PUVA 療法は、病期 IA から IIA の早期患者において、有効な局所療法として汎用されている。なお、紫外線療法は、紫外線の線量や回数による皮膚発がんのリスクの課題や高い再発率、あるいは再発後の治療抵抗性等の懸念から、寛解後の維持療法としての有効性については、未だ見解が定まっていない。

ステロイド外用療法や紫外線療法等による初回治療で治療抵抗性を示した早期患者に対しては、初回治療で使用しなかった第 1 選択療法、あるいは第 2 選択療法での治療を検討する。第 2 選択としては、レチノイド製剤であるエトレチナートによる治療、インターフェロン療法の単独あるいは PUVA との併用療法、もしくは、全身皮膚電子線療法が推奨されている。なお、これらの治療で治療抵抗性を示した症例では、病期早期であっても、化学療法の実施も考慮されている。

表 2.5.1-2　本邦における菌状息肉症・セザリー症候群に対する治療指針

（日本皮膚科学会／日本皮膚悪性腫瘍学会編　科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ：皮膚リンパ腫に基づき作成）

病期	第1選択	第2選択
IA～IIA	• 無治療経過観察（病期IA） • ステロイド外用療法（病期IA/IBで紅斑期） • BB UVB（病期IA/IBで紅斑期） • NB UVB • PUVA • 根治的局所放射線照射 • 姑息的局所放射線照射	• 全身皮膚電子線療法（TSEB） • エトレチナート[注1)] • IFN-α[注1)] • IFN-γ[注1)] • エトレチナート＋PUVAの併用 • IFN＋PUVAの併用 注1）全身療法が必要な場合（病理組織で毛包向性菌状息肉症あるいはlarge cell transformationが確認された場合）には第1選択としてもよい
IIB	• IFN-α＋PUVAの併用 • BRM（Biological Response Modifiers）療法＋局所療法の併用 －BRM療法として： ・エトレチナート ・IFN-α（単独療法を第1選択としてもよい） ・IFN-γ（単独療法を第1選択としてもよい） －局所療法として： ・PUVA±姑息的放射線照射 ・姑息的放射線照射 ・TSEB（病変範囲が体表面積の10%未満の場合には、単独療法を第1選択としてもよい）	化学療法
IIIA／IIIB	• 体外光化学療法（ECP）± IFN-αの併用 • TSEB＋ECPの併用 • BRM療法＋局所療法の併用 －BRM療法として： ・エトレチナート ・IFN-α（単独療法を第一選択としてもよい） ・IFN-γ（単独療法を第一選択としてもよい） －局所療法として： ・PUVA ・TSEB（病期ⅢAでは単独療法を第1選択としてもよい）	化学療法
IV	[セザリー症候群] • ECP±IFN-αの併用 • TSEB＋ECPの併用 • 化学療法±IFN-αの併用 [菌状息肉症] • 化学療法	----

進行期（病期 IIB 以降）の菌状息肉症・セザリー症候群に対する治療では、皮膚腫瘤が生じてきた病期 IIB は、病期進行を阻止するためにより積極的な治療介入する段階とされており、エトレチナートやインターフェロンなどの全身療法や複数の治療法を組み合わせた併用療法が第 1 選択とされている。この病期においても、治療抵抗性を示す等、他の治療選択肢の適応がない場合には、化学療法の実施も推奨されている。さらに、病期分類 IIIA/IIIB では、皮膚病変は、紅斑性病変が体表面積の 80%以上にわたり融合した紅皮症を呈していることから、治療選択肢としては、エトレチナートやインターフェロンに体外光化学療法や全身皮膚電子線療法を組み合わせた治療も推奨されている。なお、末期の病態とされる病期 IVA/IVB では、リンパ節構造が異型リンパ球や腫瘍細胞に部分的あるいは完全に置換されている、もしくは内臓病変の出現、あるいは、セザリー細胞のクローン性増殖が認められる等、腫瘍の浸潤が顕著な状態になっている。このような末期病態に対しては、全身療法や化学療法を含むあらゆる治療選択肢が試みられる。

また、米国の主要ながんセンターネットワークが運営しているガイドライン策定組織 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) が公表しているがん診療ガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology) は国際的にも広く利用されている。そのガイドラインにおいても、菌状息肉症・セザリー症候群に関して、本邦と同様な治療指針が示されている（NCCN Guidelines Version 3. 2012 Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome)。NCCN ガイドラインでは、本邦同様な病気別の治療指針に加えて、菌状息肉症・セザリー症候群に関して治療レジメを具体的に分類・整理して例示しているが、ベキサロテンは全身療法のカテゴリ A に分類されており、早期（IA～IIA）病期の症例において、局所療法の第 2 選択療法として局所療法後の再発や病勢進行を認めた症例に対する治療レジメとして推奨されている。病期 IIB 期及び III 期の進行期症例に対しては、第 1 選択の治療レジメとされている。病期 IV 期においても、セザリー症候群に対する治療選択肢として示されている。

現在、本邦では、RXR アゴニストである本剤と同じ RXR を作用点とする医薬品は存在しない。一方で、RAR を作用点とするレチノイド製剤としては、エトレチナート、トレチノイン、タミバロテンの 3 つが、乾癬・角化症治療薬、もしくは、急性前骨髄球性白血病治療薬として、国内では承認されている。このような現状で、本邦では、乾癬・角化症治療薬として市販されているエトレチナートが、適応外使用ながら、レチノイド療法として、CTCL 治療において、早期症例では、ステロイド外用や紫外線療法で治療抵抗性を示した症例に対する第 2 選択治療法、もしくは早期であっても予後不良の徴候が認められ、全身療法が必要な場合には第 1 選択治療法として用いられている。また、進行期症例においては第 1 選択治療法として、単独もしくは他の治療法との併用で用いられてきた。

2.5.1.4　ベキサロテンの臨床開発の経緯

ベキサロテンは、CTCL に対する治療薬として、1990 年代に欧米で臨床開発された。米国、欧州及び豪州において実施された第 II/III 相試験（L1069-23 及び L1069-24 試験）では、PGA（Physician's global assessment of clinical condition）による有効性評価で、開始用量 300 mg/m^2/day にて、早期 CTCL 患者および進行期 CTCL 患者で、それぞれ、50.0%（14/28 例）と 48.2%(27/56 例)の症例に PR(部分奏効)以上の奏効を認めた。また、開始用量 300 mg/m^2/day では、用量制限毒性（DLT）として、脂質異常症 39.3%、好中球減少症／白血球減少症 3.6%、甲状腺機能低下症 2.4%、頭痛 2.4%、悪心 2.4%などが認められた。本剤投与終了後、いずれの DLT も可逆的で、速やかに消失した。これらの臨床試験成績に基づき、本剤は米国で 1999 年に「少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した CTCL 患者」を適応とする希少疾病医薬品として初めて承認された。その後、今日までに、欧州主要国を含む 39 ヵ国で承認され、37,600 症例以上に使用されている。

本剤は、海外では市販から 10 年以上が経過し、NCCN 診療ガイドライン（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るに至っている。本邦においては、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にて 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、これまで本邦では開発に着手するまでには至らず、未承認の状況にあった。

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。

臨床開発計画立案に際しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）との対面助言相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）および医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し、機構から助言を得た結果、本邦における本剤の承認申請に際しては、臨床第 I/II 相試験(B-1101 試験）を実施することとした。

本試験は、本剤 2 用量の薬物動態、ならびに 4 週間投与の忍容性を段階的に検討する第 I 相部分と、24 週間投与の有効性及び安全性を検討する第 II 相部分で構成されている多施設共同オープン試験であった。本試験の目的は、海外で承認されている用法用量と同じ用法用量（開始用量を 300 mg/m^2/day とし、毒性の発現に応じて用量調整を行う）にて、日本人 CTCL 患者における本剤の有効性・安全性を確認することであった。

主要評価項目である mSWAT 奏効率（「CR」＋「PR」）において、開始用量 300 mg/m^2/day 群は、投与完了時点（終了／中止）時点で 61.5%（FAS 集団：8/13 例）（95%信頼区間下限値：31.6%）と良好な奏効率を示した。また、CTCL 重症度・病期別集計においても、300 mg/m^2/day 群は、病期 IB～IIA の早期 CTCL で 60.0%（3/5 例）の良好な奏効率を示した。さらに、病期 IIB 以上の進行期 CTCL においても、病期 IV では奏効例は認められなかったものの(0/1 例)、

IIB と IIIA のそれぞれで、50.0%（2/4 例）と 100%（3/3 例）の奏効率を示し、本剤は早期から進行期の各病期で良好な奏効を示した。

開始用量 300 mg/m^2/day 群において、高率で発現した有害事象は、甲状腺機能低下症（12/13、92%）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症（各 10/13、77%）、白血球減少症、好中球減少症、白血球数減少（各 5/13、39%）、鼻咽頭炎、貧血（各 4/13、31%）であった。これらのうちで、海外で知られていない新たな有害事象の発現はなかった。また、開始用量 300 mg/m^2/day 群では、好中球減少症 1 例、好中球数減少 1 例、AST・ALT 増加 1 例、高トリグリセリド血症 1 例の計 4/13 例（31%）に用量制限毒性が認められ、海外と同様であった。これらの用量制限毒性は、いずれも治験薬の休薬処置により回復もしくは軽快し、その後、あらかじめ規定していた投与量調整ガイダンスによる用量減量により本剤の投与が継続され、治験中止例はなく、用量制限毒性に関しても本剤は良好な忍容性プロファイルを示していると考えられた。

また、米国では、市販後の第IV相試験として、300 mg/m^2/day 及び 150 mg/m^2/day の 2 用量群による本剤 24 週間投与における難治性 CTCL に対する有効性及び安全性を検討した臨床試験（E7273-G000-401 試験）が実施された。本試験は、[redacted] 年に開始され、[redacted] 年に完了した。

本試験の主要評価項目であった CA、PGA 及び BSA による奏効率では、いずれも開始用量 300 mg/m^2/day 群のほうが開始用量 150 mg/m^2/day 群よりも高く、CA では 34.5%及び 23.3%（p=0.3985）、PGA では 37.9%及び 20.0%（p=0.1581）、BSA では 34.5%及び 23.3%（p=0.3985）であった。

Grade 3 又は 4 の因果関係が否定できない有害事象の発現率は、開始用量 300 mg/m^2/day において 51.7%（15/29 例）、開始用量 150 mg/m2/day において 20.0%（6/30 例）であり、150 mg/m^2/day で有意に発現率が低かった（p=0.0150）。2 例以上で発現した Grade 3 又は 4 の因果関係が否定できない有害事象は、開始用量 300 mg/m^2/day では高トリグリセリド血症 34.5%（10/29 例）、骨髄機能不全 10.3%（3/29 例）及び好中球減少症 20.7%（6/29 例）であり、開始用量 150 mg/m^2/day では、好中球数減少 6.7%（2/30 例）のみであった。これらの事象はいずれも本薬の減量又は休薬により管理することができ、これらの事象により試験中止に至った症例はなかった。

以上の経緯を経て、皮膚 T 細胞性リンパ腫を効能効果として本剤の承認申請を行うに至った。

なお、本剤は、2013 年に希少疾病用医薬品として指定されている（指定番号：（25 薬）第 299 号）（薬食審第 0315 第 2 号、2013 年 3 月 15 日）。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤の開発

[2.6.4.3.1] [2.7.1.3.1] [2.7.1.1.1]

国内臨床試験には、エーザイ株式会社より提供された、海外市販製剤である軟カプセル製剤を用いた。参考資料として提出した海外で実施された臨床試験においても、同一組成比の処方の製剤を全ての試験に用いた。動物実験において微粉化原薬を用いることによりバイオアベイラビリティが改善することを確認し、これに基づいて微粉化原薬を用いた製剤を検討した。動物実験に加えて、海外第 I/II 相試験において、非微粉化原薬を用いた SG-1 処方と微粉化原薬を用いた SG-2～SG-5 処方の薬物動態を比較した。その結果、ヒトでも微粉化原薬を用いることによりバイオアベイラビリティが予想通り改善されることを確認した。以降、臨床試験製剤～市販製剤まで微粉化製剤が用いられた。

海外臨床試験では、市販製剤(海外市販製剤及び国内市販予定製剤)と同一含量の 75 mg ベキサロテン含有製剤(SG-5 及び SG-6)と共に、含量違いのベキサロテン 10～50 mg 含有製剤(SG-2～SG-4 及び SG-7)も併せて使用した。SG-2～SG-5 処方は、同一組成比の処方であり、海外第 II/III 相試験等で使用した。SG-6 及び SG-7 は最終製剤であり、海外第 III 相試験等に使用した。SG-8 は市販製剤であり、カプセルへの印字以外には最終製剤からの変更はない。国内臨床試験では、海外市販製剤を用いた(印字は消去)。

表 2.5.2-1 ベキサロテンカプセル製剤開発経緯

	製剤処方	臨床試験番号	用量	原薬
試験製剤	SG-1	L1069-93-01 L1069-93-02 L1069-94-02	10 mg 25 mg	非微粉化原薬
	SG-2	L1069-93-01 L1069-93-02 L1069-23 L1069-94-02	10 mg	微粉化原薬
	SG-3	L1069-93-01 L1069-93-02 L1069-94-02	25 mg	
	SG-4	L1069-93-02 L1069-94-02	50 mg	
	SG-5	L1069-93-02 L1069-23 L1069-24 L1069-94-02	75 mg	
最終製剤	SG-6	L1069-93-02 L1069-94-02 L1069-23 L1069-24 L1069DM-01	75 mg	微粉化原薬
	SG-7	L1069-23	10 mg	
市販製剤	SG-8	L1069-61 B-1101 E7273-G000-401	75 mg	微粉化原薬

2.5.2.2　バイオアベイラビリティ

[2.7.1.3.1] [2.7.1.3.2] [2.7.1.2.4] [2.7.2.2.2.2]

L1069-DM01 試験において、ベキサロテンカプセル製剤及び懸濁液を外国人健康被験者に経口投与(75 mg)して薬物動態を比較した。その結果、カプセル製剤の懸濁液に対する相対的 BA は 0.976(AUC_{inf}比の平均値、90%信頼区間: 0.751-1.270)と算出され、カプセル製剤のバイオアベイラビリティは良好であることを示唆した。また、ベキサロテンを 1 日 1 回投与(QD: L1069-93-01 及び L1069-93-02 試験)及び 1 日 2 回投与(BID: L1069-94-02 試験)で 15 日間反復投与したとき、QD と BID 投与で C_{max} 及び AUC_{0-6} にはほとんど差はなかった。食事の影響に関しては、L1069-DM01 試験で、空腹時及び高脂肪食負荷時のベキサロテン薬物動態を比較した。その結果、高脂肪食負荷時の投与量補正 C_{max} 及び AUC_{0-7} は、空腹時に比べてそれぞれ 48%及び 35%上昇した。

ベキサロテンをヒトに経口投与したとき、血漿中には未変化体と共に 6/7-水酸化体及び 6/7-オキソ体が認められた。6/7-水酸化体の血漿中濃度は、未変化体よりも高かった。なお、ベキサロテンのヒトでの絶対的バイオアベイラビリティは評価されておらず、標識体を用いた検討もヒトでは行われていない。

2.5.2.2.1　投与間隔

[2.7.1.3.2]

外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、ベキサロテンを 1 日 2 回反復投与(BID、15 日間)したとき(L1069-94-02 試験)の薬物動態と外国人進行癌患者にベキサロテンを 1 日 1 回反復投与(QD、15 及び 29 日間)したとき(L1069-93-01 及び L1069-93-02 試験)の薬物動態とを比較した。その結果、同一投与量(50 mg/m^2)で QD 投与、BID 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-6} を比較したとき、顕著な差は認められなかった。

2.5.2.2.2　食事の影響

[2.7.1.2.4]

外国人 2 型糖尿病患者を対象に、空腹時及び高脂肪食負荷時でのベキサロテンの薬物動態を比較した。その結果、空腹時に比べ、高脂肪食負荷時の用量換算した C_{max} と AUC_{0-7} は、それぞれ 48%及び 35%上昇した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　臨床薬理試験

[2.7.2.2.2.1]

日本人CTCL患者を対象に、ベキサロテン150 mg/m^{2}及び300 mg/m^2 を単回経口投与した。その結果、ベキサロテンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与量の増加に伴い増加し、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は両投与量でほぼ同程度であった。

日本人 CTCL 患者を対象にベキサロテンを 150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2 の用量で、1 日 1 回 15 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目と 15 日目の間で t_{max} 及び $t_{1/2}$ に顕著な差は認められなかった。一方、投与 15 日目の C_{max} は投与 1 日目に対し、150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2 でそれぞれ 51%及び 68%に低下した。投与 15 日目の AUC_{0-24} は投与 1 日目に対し、150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2 でそれぞれ 49%及び 53%に低下した。

日本人 CTCL 患者を対象にベキサロテンカプセルを 150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2 の用量で、1 日 1 回 24 週間 反復経口投与したとき、2 週目以降の血漿中濃度トラフ値及び投与後 2 時間後の血漿中濃度に大きな変化はなく、ベキサロテンの薬物動態は 15 日間の反復投与でほぼ定常状態になっていると考えられた。

[外国人との薬物動態の比較]

[2.7.2.3.3]

投与量が類似しており、消失相まで血漿中濃度推移の評価が可能な試験として、日本人 CTCL 患者を対象とした B-1101 試験(150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2)、及び外国人健康被験者を対象とした L1069-61 試験(400 mg/m^2)を比較の対象とした。ベキサロテンを日本人及び外国人被験者に単回投与したとき、投与量補正血漿中濃度推移はほぼ一致しており、吸収相・消失相共に類似していると考えられた。また、投与量補正した C_{max} 及び AUC_{0-24} に顕著な差は認められなかった。

また、日本人及び外国人 CTCL 患者にベキサロテンを反復経口投与(日本人: 150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2、外国人: 300～500 mg/m^2)したときの投与量補正 C_{max} 及び AUC_{0-24} についても比較した。その結果、個体差は大きいものの、日本人と外国人との間で顕著な差は見られなかった。

以上の結果から、日本人-外国人間でベキサロテンの薬物動態は類似していると考えられた。

[薬物動態の線形性]

[2.7.2.3.4]

B-1101 試験でベキサロテンを日本人 CTCL 患者に単回経口投与(150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2)したとき、ベキサロテンの C_{max} 及 AUC_{0-24} は用量比を超えて増加した。しかし、その乖離は

小さく、両投与量で t_{max} 及び $t_{1/2}$ はほぼ同程度あることから、検討した用量範囲ではベキサロテンの薬物動態はほぼ線形であり、C_{max} 及び AUC_{0-24} ほぼ用量に比例すると考えられた。

また、L1069-93-01 試験で外国人進行癌患者に単回経口投与(18-400 mg/m^2)したとき、C_{max} 及び AUC_{0-6} は、日本人の場合と同様にほぼ用量に比例すると考えられた。さらに、L1069-93-02 試験で、より広い用量範囲(21-1000 mg/m^2)で単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-6} は 800 mg/m^2 以上で頭打ち又は低下が認められた。これは、非常に高い用量では吸収が低下するためである可能性が考えられるが、臨床用量(開始用量 300 mg/m^2)付近では、こうした吸収の低下は起きていないと考えられた。

以上の結果から、臨床用量(開始用量: 300 mg/m^2)では、ベキサロテンの薬物動態はほぼ線形であると判断された。

2.5.3.1.2　母集団薬物動態解析

[2.7.2.3.5]

海外において CTCL 及びその他の癌を対象とした 11 の臨床試験で測定された血漿中ベキサロテン濃度について母集団薬物動態解析を行い、患者集団におけるベキサロテンの薬物動態に及ぼす種々の要因を検討した。614 例の被験者から得られた 3180 点の血漿中ベキサロテン濃度に対し、遅延時間ありの一次吸収・2-コンパートメント、反復投与によりクリアランスが上昇するモデルを用いて解析を行った。その結果、年齢、性別、人種は、ベキサロテンの薬物動態に影響しないこと、CTCL 患者と他の癌患者で臨床的に問題となるようなクリアランスの差はないこと、ゲムフィブロジル併用時にクリアランスが低下すること、ヨーロッパ地域では、他の居住地域に比べてクリアランスが高いこと等が示された。また、パクリタキセル併用時相対的バイオアベイラビリティが上昇することが示唆された。

2.5.3.2　薬物動態に変動を及ぼす要因の検討

2.5.3.2.1　年齢

[2.7.2.3.6.1.1]

日本人 CTCL 患者にベキサロテン 150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2 を単回及び反復経口投与したとき、65 歳以上/未満の被験者の間でベキサロテンの薬物動態に顕著な差は見られなかった。また、海外での種々の癌患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析において、年齢は有意な共変量として同定されなかった。以上の結果から、ベキサロテンの薬物動態に対して年齢は顕著な影響を与えないと考えられた。

2.5.3.2.2　性別

[2.7.2.3.6.1.2]

日本人 CTCL 患者にベキサロテン 150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2 を単回及び反復経口投与したとき、性別でベキサロテンの薬物動態に顕著な差は見られなかった。また、海外での種々の癌患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析において、性別は有意な共変量として同

定されなかった。以上の結果から、ベキサロテンの薬物動態に対して性別は顕著な影響を与えないと考えられた。

2.5.3.2.3　腎機能障害

[2.7.2.3.6.1.3]

腎機能障害の影響を検討するための臨床薬理試験は、実施しなかった。海外での種々の癌患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析において、クレアチニンクリアランスは有意な共変量として同定されなかった。また、ベキサロテンは、未変化体としては尿に排泄されなかった。以上の結果から、ベキサロテンの薬物動態に対して腎機能は顕著な影響を与えないことが示唆された。

2.5.3.2.4　肝機能障害

[2.7.2.3.6.1.4]

肝機能障害の影響を検討するための臨床薬理試験は、実施しなかった。海外での種々の癌患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析において、ビリルビン、ALT、AST といった肝機能検査値は有意な共変量として同定されなかった。この結果から、ベキサロテンの薬物動態に対して肝機能は顕著な影響を与えないことが示唆された。

2.5.3.2.5　薬物相互作用

[2.7.2.3.5] [2.7.2.3.6.2.2]

外国人健康被験者を対象に、ケトコナゾール併用/非併用時の、ベキサロテンの単回投与後の薬物動態を比較した。その結果、薬物速度論的パラメータには統計学的に有意な差は認められなかった。この結果から、ベキサロテンの薬物動態は CYP3A4 の阻害による顕著な影響を受けないと考えられた。

また、外国人 CTCL 患者を対象とした後期臨床試験(L1069-23 及び L1069-24 試験)において、レボチロキシン及びアトルバスタチンの併用は、ベキサロテンのトラフ付近の血漿中濃度に対して、顕著な影響を与えなかった。更に、海外での種々の癌患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析において、レボチロキシン、アトルバスタチン、CYP3A4 阻害薬(アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗生物質、プロテアーゼ阻害薬)、CYP3A4 誘導薬(フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン)、及び脂質異常症治療薬(アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フェノフィブラート、ナイアシン)の併用は、ベキサロテンの薬物動態の変動に対する有意な共変量として同定されなかった。一方、ゲムフィブロジルの併用は、ベキサロテンのトラフ付近の血漿中濃度を上昇させた。また、母集団薬物動態解析において、パクリタキセルの併用によりベキサロテンの相対的バイオアベイラビリティが上昇する可能性が示唆された。

2.5.4　有効性の概括評価

[2.7.6.6] [2.7.6.7] [2.7.6.8]

2.5.4.1　有効性試験のデザイン

2.5.4.1.1　有効性を評価した試験

皮膚T細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）日本人患者を対象としたベキサロテンの有効性について、国内第I/II相試験（B-1101試験）を評価資料として検討した。また、ベキサロテンの米国及び欧州での承認申請時の主要試験である早期CTCL患者における海外第II/III相試験（L1069-23試験）及び進行期CTCL患者における海外第II/III相試験（L1069-24試験）を参考とした。米国において市販後臨床試験として実施された、難治性CTCL患者を対象としてベキサロテン2用量の有効性を検討した第IV相試験（E7273-G000-401試験）は、評価資料とした。

2.5.4.1.2　対象患者の選択

国内第I/II相試験は、病期IIB以上又は病期IB～IIAで標準的初回治療（ただし、ステロイド外用を除く）に治療抵抗性を示した日本人CTCL患者を対象とした。

ベキサロテンは、国内の診療ガイドライン[5)]で規定されたBiological Response Modifiers（BRM）療法の一つとして、早期患者では第2選択、進行期患者では第1選択の治療法として使用されることが妥当と考えられる。そこで、国内第I/II相試験では、早期患者では初回標準治療に抵抗性を示すことを選択基準として設定し、進行期患者については治療抵抗性は条件として設定しなかった。また、ガイドラインにおいて無治療での経過観察が推奨されている病期IAは軽症であるため治験対象から除外した。

先行の早期CTCL患者における海外第II/III相試験では、難治性又は持続性の早期CTCL患者（病期IA、IB及びIIA）で、2種類以上の前治療に対し、治療抵抗性を示した、治療に耐えられなかった又は治療に対する反応が6ヵ月以上変化しなかった患者を対象として実施された。また、進行期CTCL患者における海外第II/III相試験では、難治性の進行期CTCL患者（病期IIB、III、IVA及びIVB）で、CTCLに対する抗腫瘍全身療法に少なくとも1回治療抵抗性を示した患者を対象として実施された。

海外第IV相試験（E7273-G000-401試験）では、少なくとも1種類の全身療法に対して治療抵抗性を示した早期及び進行期の難治性CTCL患者を対象として実施された。

2.5.4.1.3　試験デザイン

国内第I/II相試験は、ベキサロテン150 mg/m^2/day又は300 mg/m^2/day投与時の薬物動態及び4週間反復投与の忍容性を段階的に検討する第I相部分と、ベキサロテンを24週間投与し

たときの有効性及び安全性を検討する第II相部分からなる多施設共同、オープン試験として実施した。主要評価項目はModified severity-weighted assessment tool（mSWAT）による奏効率とした。

日本皮膚悪性腫瘍学会が行った皮膚リンパ腫全国症例数調査によれば、CTCLの代表的な疾患である菌状息肉症の発症数（新規症例数）は、年間でも2007年145例、2008年146例と、極めて少ないことが報告されている[6]。CTCL日本人患者を対象とした国内試験では、限られた患者数のなかでベキサロテンの評価を最大限に行うため、同一被験者で、忍容性及び薬物動態の評価、及び24週間投与の有効性及び安全性の評価までを行う、第I/II相試験として実施した。国内第I/II相試験で評価対象としている患者は、自然治癒は期待できないとされており、現時点では適用可能な治療法が限られている。また、これらの患者にプラセボを投与することは倫理的に問題があると考えられている。そこで、ベキサロテンの有効性及び安全性の評価は、同時対照群を置かない非盲検の試験デザインにて評価することとした。有効性の評価は、無治療にて改善が認められる患者は全体の5%以下と推測されること（historical control）に基づき、無治療に対する優越性を検証することとした。

先行の早期CTCL患者における海外第II/III相試験及び進行期CTCL患者における海外第II/III相試験は、いずれも多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照試験であった。これらの試験は、CTCL患者、特に難治性の患者の理論上の最大自然奏効率は5%以下であるという既存対照（historical control）に基づいてデザインされた。既存対照の使用については試験開始前に米国食品医薬品局(FDA)と協議し、合意した。主要評価項目はPhysician's Global Assessment（PGA）、Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）及びPrimary Endpoint Classification（PEC）による奏効率［臨床的完全寛解（CCR）+部分寛解（PR)］とした。20%以上の奏効率が認められ、95%信頼区間の下限が最大自然奏効率の5%を上回った場合に、有効性が確認できたものと解釈することとした。

海外第IV相試験（E7273-G000-401試験）は、多施設共同、無作為化、オープンラベル、本薬150 mg/m^2/day群および300 mg/m^2/day群2群間による比較試験であった。主要評価項目は、Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity (CA)による奏効率、Physician's Global Assessment（PGA）に基づく奏効率、及び体表面積（BSA）に占める皮膚病変の割合による奏効率とした。本試験では、無治療での最大自然奏効率を5%として、本剤治療による奏効率は、それを15%上回る、すなわち、本剤による奏効率を20%と仮定したとき、95%信頼区間は7.7%～38.6%となる各群30例、計60例で実施した。

2.5.4.1.4　投与量、投与方法

国内第I/II相試験では、ベキサロテンは1日1回経口投与とし、投与量は第I相部分が150 mg/m^2/day又は300 mg/m^2/day、第I相部分に参加した被験者は、第II相部分で引き続き

第 I 相部分の投与量を継続して投与することとした。第 II 相部分で新たに参加した被験者は 300 mg/m^2/day で投与を開始することとした。投与期間は 24 週間とした。

なお、国内第 I/II 相試験では治験実施計画書に「投与量調整ガイダンス」を規定し、用量制限毒性の発現に応じて、毒性が改善するまで休薬し、300 mg/m^2/day→200 mg/m^2/day、200 mg/m^2/day 又は 150 mg/m^2/day→100 mg/m^2/day の減量を可能とした。また、減量後に回復した場合は 100 mg/m^2/day 単位で増量を可能とした。

先行の早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量を 300 mg/m^2/day としたベキサロテンの有効性及び安全性が確認され、海外で「開始用量を 300 mg/m^2/day として、毒性の発現に応じて適宜用量を調整する」用法用量が承認されている。そこで、国内第 I/II 相試験では有効性及び安全性評価のための用量として開始用量を 300 mg/m^2/day とした。また、日本人患者を対象としたベキサロテンの忍容性を段階的に確認するため、忍容性評価のための用量として半量の 150 mg/m^2/day を設定した。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、ベキサロテンの開始用量は低用量と高用量の 2 用量とし、被験者をいずれかの開始用量にランダムに割り付け、ベキサロテンを 1 日 1 回投与することとした。ベキサロテンの開始用量は、低用量は 6.5 mg/m^2/day とした。高用量は試験開始当初、治験実施計画書では 650 mg/m^2/day としていたが、用量制限毒性の発現により、その後 500 mg/m^2/day に変更し、最終的には 300 mg/m^2/day に変更された。投与期間は最低 16 週間とした。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、ベキサロテンは 1 日 1 回投与とし、開始用量は、試験開始当初、治験実施計画書では 650 mg/m^2/day としていたが、試験開始初期に組み入れられた被験者で用量制限毒性が高率で発現したため、その後 500 mg/m^2/day に変更し、最終的には 300 mg/m^2/day に変更された。投与期間は最低 16 週間とした。

海外第IV相試験（E7273-G000-401 試験）では、開始用量 300 mg/m^2/day 又は 150 mg/m^2/day のいずれかの用量群に被験者を無作為に割り付け、本剤を 1 日 1 回、24 週間投与することとした。投与期間中、毒性が発現した場合は、必要に応じて、用量を減量可能とした。開始用量 300 mg/m^2/day の被験者では、200 mg/m^2/day、100 mg/m^2/day、50 mg/m^2/day に減量することとし、開始用量が 150 mg/m^2/day の被験者では、100 mg/m^2/day、50 mg/m^2/day に減量することとした。

2.5.4.1.5　有効性の評価項目

各試験の有効性評価項目を表 2.5.4-1 に示す。

国内第 I/II 相試験の有効性の主要評価項目は、mSWAT による奏効率（CR+PR）とした。mSWAT は、皮膚悪性腫瘍取扱い規約第 2 版でリンパ腫の皮膚病変に対する治療効果判定基

準として推奨されている基準であり、International Society for Cutaneous Lymphomas（ISCL）、米国皮膚リンパ腫協会（USCLC）及び European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）のコンセンサスとして推奨されている国際的基準であるため、国内第 I/II 相試験の有効性の主要評価項目として設定した。

先行の早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験の主要評価項目は、PGA、CA 及び PEC による奏効率（CCR+PR）であった。これらの評価項目は、国内第 I/II 相試験でも副次評価項目として検討した。

PGA は、肉眼で容易に観察できる皮膚病変を主体とする CTCL、乾癬、カポジ肉腫などの皮膚疾患の領域において、長年にわたり、臨床研究や日常診療に広く用いられてきた評価ツールである。CA は、CTCL の主病変である皮膚病変について、体系的かつ皮膚病変の各病変要素（鱗屑、紅斑、局面隆起、低/高色素沈着、表面積）毎に評価尺度を定義してスコア化し、スコアの変化を評価するツールであり、ベキサロテンの効果判定のために開発されたものである。PGA 及び CA の使用は両試験開始前に FDA と合意した。PEC の評価は、原則として、PGA 評価及び CA 評価で確定した判定（CR、CCR、PR 又は PD）のうち評価が良い方を採用したものである。ここで、評価が良いとは、良い方から順に CR、CCR、PR 及び PD の順とした。

海外第IV相試験（E7273-G000-401 試験）の主要評価項目は、CA、PGA 及び体表面積（BSA）に占める皮膚病変の割合による奏効率であった。なお、BSA における奏効率は、国内第 I/II 相試験および海外第 II/III 相試験では用いられていなかった評価項目である。BSA による評価では、mSWAT における病変面積の測定と同様に被験者の手のひらの大きさを体表面積の 1%と定義して、体表面積に占める病変面積の割合を測定したものである。

表 2.5.4-1 有効性評価項目

評価項目	国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）（評価）	海外第 II/III 相試験（L1069-23、L1069-24 試験）（参考）	海外第IV相試験（E7273-G000-401 試験）（評価）
mSWAT 奏効率	主要	-	-
BSA 奏効率	-	-	主要
PGA 及び CA 奏効率	副次	主要	主要
PEC 奏効率	副次	副次	-
mSWAT 及び PEC に基づく奏効前期間*	副次	副次	-
PGA、CA 及び BSA に基づく奏効前期間	-	-	副次
mSWAT 及び PEC に基づく奏効期間*	副次	副次	-
PGA、CA 及び BSA に基づく奏効期間	-	-	副次
mSWAT 及び PEC に基づく無増悪期間*	副次	副次	-
PGA、CA 及び BSA に基づく無増悪期間	-	-	副次
PEC に基づく疾患コントロール期間*	-	副次	-
体表面積に占める CTCL 病変の割合	-	副次	-
mSWAT に基づく紅斑、局面、腫瘤の各病変面積及びこれらの合計面積の体表面積に占める割合	副次	-	-
CA に基づく指標病変の紅斑、鱗屑、局面隆起、低/高色素沈着、病変部位面積の評価グレード	副次	副次	-
指標病変のそう痒	-	副次	探索的
リンパ節病変	副次	副次	探索的
皮膚腫瘤	副次	副次	探索的
内臓病変	副次	副次	探索的
血中セザリー細胞	副次	（L1069-24 試験のみ副次）	-
Quality of Life（QOL）質問表	-	副次	探索的
CTCL 病変の組織学的分析	-	-	探索的
血小板数の変化	-	-	探索的

-：設定せず
*：PEC に基づく奏効前期間、奏効期間、無増悪期間及び疾患コントロール期間については、CA 及び PGA に基づく各奏効前期間、奏効期間、無増悪期間及び疾患コントロール期間も検討した。

2.5.4.1.6　有効性の統計手法

（1）解析対象集団

国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）の解析対象集団の定義を以下に示した。

- Full Analysis Set（FAS）：治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者
- 有効性解析対象集団：FAS のうち、ベキサロテン投与後の有効性データが 1 つ以上ある被験者

国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）では、第 I 相部分で 150 mg/m^2/day を投与した被験者（150 mg/m^2/day コホート）は「開始用量 150 mg/m^2/day 群」とし、第 I 相部分で 300 mg/m^2/day を投与した被験者（300 mg/m^2/day コホート）と第 II 相部分で新たに登録した被験者（300 mg/m^2/day 群）を合わせて「開始用量 300 mg/m^2/day 群」として解析を実施した。

なお、有効性の解析は、有効性解析対象集団のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群を対象として行い、その結果を主とした。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）では、有効性解析対象集団は、intent-to-treat patient（ITT 集団）とした。ITT 集団は、試験に組み入れられ、治験薬が 1 回以上処方された被験者と定義した。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）では、有効性解析対象集団は FAS とした。FAS は、無作為に割付され、本剤が 1 回以上投与された被験者と定義した。

(2)　主要な有効性の解析手法

国内第 I/II 相試験の主要評価項目である mSWAT に基づく奏効率は、21 日以上の間隔を空けて判定が再確認されている「CR」又は「PR」が得られた被験者の解析集団に占める割合（%）を mSWAT 奏効率と定義して、mSWAT 奏効率及びその 95%信頼区間を算出した。また、mSWAT 効果判定別の被験者の割合（%）を一覧表として示した。

副次評価項目の PGA、CA 及び PEC に基づく奏効率（CR+CCR+PR）についても、同様に解析した。また、奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間は Kaplan-Meier 法により解析した。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、主要評価項目である PGA、CA 及び PEC に基づく奏効率は、各評価について奏効率(CCR+PR)及びその 95%信頼区間を開始用量群ごとに算出し、20%以上の奏効率(CCR+PR)が認められ、95%信頼区間の下限が最大自然奏効率の 5%を上回った場合に、本試験は主要試験（pivotal study）として有効性が確認できたものと解釈することとした。副次評価項目の解析方法は、国内第 I/II 相試験と同様であった。

海外第 IV 相試験の主要評価項目である PGA、CA 及び BSA 評価に基づく奏効率とは、各評価について「CR」、「CCR」又は「PR」と判定された被験者の割合（%）の合計と定義し、奏効率の点推定値とその 95%信頼区間を算出した。データベースを固定後、開始用量群を比較検討するため、カイ二乗検定を用いて p 値を算出した。

副次評価項目である奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間は、Kaplan-Meier 法により解析することとしたが、打ち切り例が極端に多い場合は Kaplan-Meier 法が適切ではないため、記述統計量を算出することとした。データベース固定後、各副次的評価項目について、開始用量群を比較するため、2 標本 t 検定を用いて p 値を算出した。

2.5.4.2　対象被験者の特性

(1)　国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）

治験薬を投与した被験者は 16 例（開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群 13 例）であり、これらの被験者集団を FAS とした。このうち 14 例（開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群 11 例）が 24 週間の治験薬投与を完了した。

FAS 全体の人口統計学的特性として、

- 男性 63%（10/16）、女性 38%（6/16）
- 年齢の中央値は 57.0 歳（範囲：32～74 歳）

FAS 全体の疾患特性として、

- 病期 IB が 44%（7/16）と最も多かったが、IIB 及び IIIA も多くみられた［それぞれ 25%（4/16）及び 19%（3/16）］。
- mSWAT スコアの平均値（標準偏差）は 37.39（29.319）、中央値は 33.25（範囲：0.2～99.0）であった。
- FAS 全体（16 例）のうち 1 例を除き、ほぼすべての被験者が治験開始前に CTCL の治療を受けていた。CTCL に対する前治療の種類は、紫外線/放射線療法が 81%（13/16）、局所薬物療法が 75%（12/16）及び全身薬物療法が 31%（5/16）であった。

(2)　早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）

<u>早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験</u>

組み入れられた被験者 58 例すべてに治験薬が処方された。開始用量群ごとの被験者数は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 15 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群 28 例及び開始用量>300 mg/m^2/day 群 15 例であった。

ITT 集団（58 例）の人口統計学的特性として、

- 男性の割合が 69%
- 年齢の中央値は 64 歳（範囲：24～88）
- 人種は白人が多く（85%）、アジア系は含まれていなかった。

ITT 集団（58 例）の疾患特性として、

- CTCL の病期は、対象とした病期 IA～IIA のうち、59%が病期 IB
- 最も多かった CTCL に対する前治療は紫外線・放射線照射療法（97%）、次いで局所療法（95%）であった。59%の被験者が 1 種類以上の全身療法を受けていた。

<u>進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験</u>

組み入れられた被験者 94 例すべてに治験薬が処方された。開始用量群ごとの被験者数は、開始用量 300 mg/m^2/day 群 56 例及び開始用量>300 mg/m^2/day 群 38 例であった。

ITT 集団（94 例）の人口統計学的特性として、

- 男性の割合が 57%
- 年齢の中央値は 64 歳（範囲：27～89）
- 人種は白人が多く（82%）、アジア系は含まれていなかった。

ITT 集団（94 例）の疾患特性として、

- CTCL の病期は、対象とした病期 IIB～IVB のうち、43%が病期 IIB であった。
- 最も多かった CTCL に対する前治療は全身療法（98%）であった。次いで多かった前治療は、紫外線・放射線照射療法（85%）、続いて局所療法（79%）であった。

（3） 海外第Ⅳ相試験（E7273-G000-401 試験）

無作為化割付された被験者は 59 例であり、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 29 例、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 30 例であった。割り付けられた被験者すべてに本剤が投与され、59 例全例を FAS とした。

FAS 集団（59 例）の人口統計学的特性として、

- 男性の割合が 55.9%
- 平均年齢は 60.6 歳（範囲：25~88 歳）
- 白人が 67.8%を占めており、アジア系被験者は含まれていなかった。

FAS 集団（59 例）の疾患特性として、

- CTCL 病期は、病期 IB が 54.2%と最も多く、病期 IIB 以上の進行期は 22.0%であった。
- 98.3%の被験者が全身療法の前治療歴があった。

2.5.4.3　CTCL に対する有効性

2.5.4.3.1　主要又は重要な有効性の結果

日本人 CTCL 患者に対する有効性を評価した国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）及び海外第Ⅳ相試験（E7273-G000-401 試験）の主要な結果を以下に要約する。

（1） mSWAT に基づく奏効率（国内第 I/II 相試験における主要評価項目）

国内第 I/II 相試験での開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT 奏効率及び 95%信頼区間、並びに皮膚病変評価判定別被験者数を表 2.5.4-2 に示した。

国内第 I/II 相試験の主要評価項目である mSWAT 奏効率（CR+PR）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）では、投与終了（24 週）/中止時点で 61.5%であり、その 95%信頼区間の下限値は 31.6%であった。なお、治験薬投与 8 週時以降は 24 週時の投与完了までのいずれの評価時点でも、奏効率の 95%信頼区間の下限値は無治療での最大自然奏効率 5%を下回ることはなかった。

また、開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT による PD は、投与終了（24 週）/中止時点で 2 例（15.4%）であった。

開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）では、24 週投与終了時点で、mSWAT に基づく PR が 2 例、SD が 1 例であった。PR となった 2 例のうち、1 例は 8 週時、別の 1 例は 20 週時に初めて PR となった。

表 2.5.4-2　開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT スコアによる皮膚病変評価（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験

評価時期	mSWAT 奏効率			mSWAT 効果判定別被験者数（開始用量 300 mg/m^2/day 群　n=13）			
	[CR+PR]の割合	95%信頼区間		完全寛解 (CR)	部分寛解 (PR)	不変 (SD)	増悪 (PD)
		下限	上限				
4 週時	23.1%	5.0	53.8	0	3	8	1
8 週時	53.8%	25.1	80.8	0	7	5	0
12 週時	46.2%	19.2	74.9	0	6	3	0
16 週時	69.2%	38.6	90.9	0	9	3	0
20 週時	61.5%	31.6	86.1	0	8	2	1
24 週時	53.8%	25.1	80.8	0	7	2	1
終了/中止時	61.5%	31.6	86.1	0	8	3	2 (15.4%)

Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-5

(2)　体表面積に占める CTCL 病変面積の割合（BSA 評価）に基づく奏効率（海外第IV相試験における主要評価項目）

海外第IV相試験では、BSA 奏効率（CR＋CCR＋PR）を主要評価項目としていた。BSA 奏効率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 34.5%（10/29）であり、開始用量 150 mg/m^2/day 群の 23.3%（7/30）よりも高かったが、開始用量群間に有意差は認められなかった（p=0.3985：t 検定）（表 2.5.4-3）。BSA 評価では、PR がみられた被験者の割合は、300 mg/m^2/day 群が 24.1%（7/29）、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 20.0%（6/30）と同様であった。CR は開始用量 300 mg/m^2/day 群で 2 例、開始用量 150 mg/m^2/day 群で 1 例に認められた。PD はみられなかった。

表 2.5.4-3　BSA 評価に基づく最良の効果（FAS）：海外第IV相試験

	開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m^2/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
CR+CCR+PR	10 (34.5)	7 (23.3)	17 (28.8)
奏効率の 95%信頼区間*	(17.9, 54.3)	(9.9, 42.3)	(17.8, 42.1)
CR	2 (6.9)	1 (3.3)	3 (5.1)
CCR	1 (3.4)	0	1 (1.7)
PR	7 (24.1)	6 (20.0)	13 (22.0)
SD	17 (58.6)	22 (73.3)	39 (66.1)
PD	0	0	0
不明	2 (6.9)	1 (3.3)	3 (5.1)

*：95%信頼区間は二項分布（exact method）により算出した。
CR：完全寛解、CCR：臨床的完全寛解、PR：部分寛解、SD：不変、PD：増悪
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-4

(3) Physician's Global Assessment（PGA）に基づく奏効率（海外第Ⅳ相試験における主要評価項目）

海外第Ⅳ相試験では、PGA に基づく奏効率（CR＋CCR＋PR）を主要評価項目としていた。PGA に基づく奏効率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 37.9%（11/29）であり、開始用量 150 mg/m^2/day 群の 20.0%（6/30）よりも高かったが、開始用量群間に有意差は認められなかった（p=0.1581：t 検定）（表 2.5.4-4）。PGA 評価では、PR がみられた被験者の割合は、300 mg/m^2/day 群が 27.6%（8/29）、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 16.7%（5/30）であり、また、CCR も開始用量 300 mg/m^2/day 群で 10.3%（3/29）、開始用量 150 mg/m^2/day 群で 3.3%（1/30）であり、PR、CCR ともに、いずれも開始用量 300 mg/m^2/day でその割合が高かった。なお、いずれの開始用量においても PD はみられなかった。

表 2.5.4-4　PGA に基づく最良の効果（FAS）：海外第Ⅳ相試験

	開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=29) n（%）	開始用量 150 mg/m^2/day 群 (N=30) n（%）	合計 (N=59) n（%）
CR+CCR+PR	11（37.9）	6（20.0）	17（28.8）
奏効率の 95%信頼区間*	(20.7, 57.7)	(7.7, 38.6)	(17.8, 42.1)
CR	0	0	0
CCR	3（10.3）	1（3.3）	4（6.8）
PR	8（27.6）	5（16.7）	13（22.0）
SD	16（55.2）	23（76.7）	39（66.1）
PD	0	0	0
不明	2（6.9）	1（3.3）	3（5.1）

*：95%信頼区間は二項分布（exact method）により算出した。
CR：完全寛解、CCR：臨床的完全寛解、PR：部分寛解、SD：不変、PD：増悪
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-4

(4) Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）に基づく奏効率（海外第Ⅳ相試験における主要評価項目）

海外第Ⅳ相試験では、CA に基づく奏効率（CR＋CCR＋PR）を主要評価項目としていた。CA に基づく奏効率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 34.5%（10/29）であり、開始用量 150 mg/m^2/day 群の 23.3%（7/30）よりも高かったが、開始用量群間に有意差は認められなかった（p=0.3895：t 検定）（表 2.5.4-5）。CA 評価では、PR がみられた被験者の割合は、300 mg/m^2/day 群が 24.1%（7/29）、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 16.7%（5/30）であり、また、CCR も開始用量 300 mg/m^2/day 群で 10.3%（3/29）、開始用量 150 mg/m^2/day 群で 6.7%（2/30）であり、PR、CCR ともに、いずれも開始用量 300 mg/m^2/day でその割合が高かった。なお、開始用量 300 mg/m^2/day では 1 例で PD であった。

表 2.5.4-5　CA に基づく最良の効果（FAS）：海外第 IV 相試験

	開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m^2/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
CR+CCR+PR	10 (34.5)	7 (23.3)	17 (28.8)
奏効率の 95%信頼区間*	(17.9, 54.3)	(9.9, 42.3)	(17.8, 42.1)
CR	0	0	0
CCR	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)
PR	7 (24.1)	5 (16.7)	12 (20.3)
SD	16 (55.2)	22 (73.3)	38 (64.4)
PD	1 (3.4)	0	1 (1.7)
不明	2 (6.9)	1 (3.3)	3 (5.1)

*：95%信頼区間は二項分布（exact method）により算出した。
CR：完全寛解、CCR：臨床的完全寛解、PR：部分寛解、SD：不変、PD：増悪
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-4

(5)　奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間

奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間は以下のとおり定義した。

- 奏効前期間：ベキサロテンを初めて投与された日から、初めて寛解が得られるまでの期間
- 奏効期間：初めて寛解が得られた日から効果がなくなるまでの期間。なお、海外第IV相試験では、再発又は死亡するまでの期間と定義し、また、試験期間中に再発を認めなかった場合には、効果の持続が最後に確認された日までの期間とした。
- 無増悪期間：ベキサロテンを初めて投与された日から、初めて「PD」と判定されるまでの期間

国内第 I/II 相試験での開始用量 300 mg/m^2/day 群の Kaplan-Meier 法により推定した mSWAT に基づく奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間を表 2.5.4-6 に示した。また、開始用量 300 mg/m^2/day 群の無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-1 に示した。

国内第 I/II 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）の mSWAT に基づく奏効前期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は 58 日（範囲：27～168 日）であった。

本試験期間中に効果がなくなった日を確認された、もしくは継続投与試験に参加せず治験薬投与完了となったことにより、奏効期間を確定できた3例では、その奏効期間は、それぞれ、85日、115日、141日であった。また、本試験完了時点で引き続き奏効が認められている症例のうちで、本試験24週投与完了時点での最長の奏効期間は146日であった。なお、これらの症例はその後も本剤が継続投与されており、奏効期間がさらに延びている。

本試験期間中にPDになり、無増悪期間が確定された3例では、その無増悪期間は、それぞれ、28日、146日、170日であった。

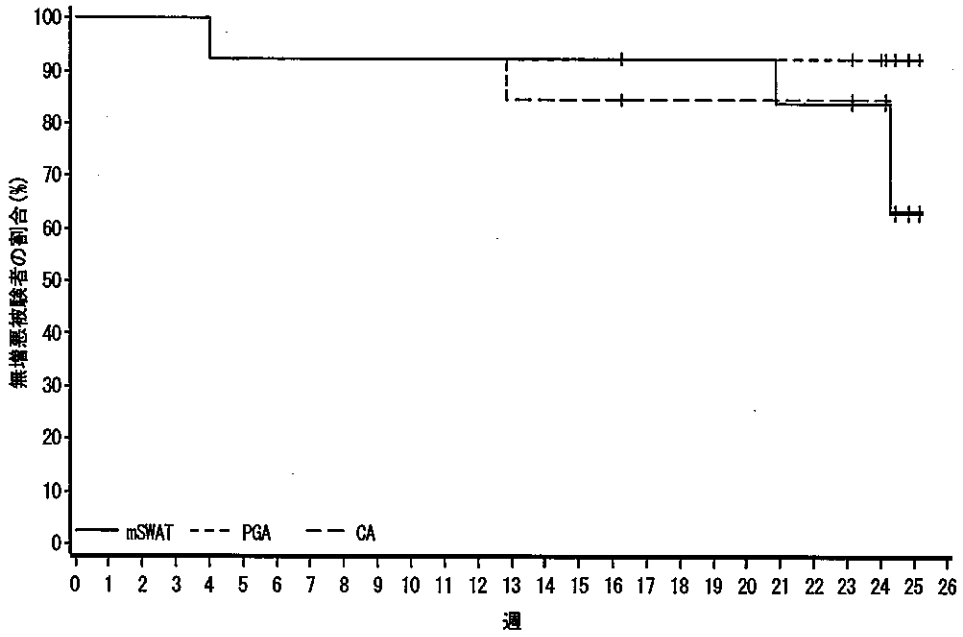
なお、国内第 I/II 相試験での 24 週間のベキサロテン投与終了後、被験者の多くが継続投与試験で投与を継続しており、mSWAT に基づく奏効期間及び無増悪期間は更に延長すると予想される。

表 2.5.4-6　開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT による奏効前期間、奏効期間、無増悪期間（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験

評価項目	中央値 (Kaplan-Meier 法)	最短	最長
奏効前期間	58 日	27 日	168 日
奏効期間	—*	85 日	(146 日以上) *
無増悪期間	—*	28 日	(174 日以上) *

*：奏効期間及び無増悪期間の中央値及び最長値については、本試験終了後、継続投与試験にて治験薬を引き続き投与されている被験者が含まれているため、本試験完了時点では確定されていない。
Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-10

図 2.5.4-1 開始用量 300 mg/m^2/day 群の無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（mSWAT 評価は実線）（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



Source: B-1101 治験総括報告書 14.2 章 図 2.7.2

海外第 IV 相試験では、奏効例の奏効前期間について、CA での平均値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び 150 mg/m^2/day 群でそれぞれ 91.6 日（10 例）及び 99.9 日（7 例）であり、両群間に有意差は認められなかった（p=0.6655：t 検定）。一方、PGA 及び BSA 評価による奏効前期間の平均値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群よりも開始用量 150 mg/m^2/day 群が短く、PGA ではそれぞれ 103.5 日（11 例）及び 53.5 日（6 例）（p=0.0160：t 検定）、BSA 評価ではそれぞれ 117.0 日（10 例）及び 66.1 日（7 例）（p=0.0209：t 検定）であり、両群間に有意差が認められた。

奏効例の奏効期間について、CA での平均値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群よりも長く、それぞれ 83.7 日（10 例）及び 65.9 日（7 例）であったが、両群間に有意差は認められなかった（p=0.3647：t 検定）。一方、PGA 及び BSA 評価による奏効前期間の平均値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群よりも開始用量 150 mg/m^2/day 群が長く、PGA ではそれぞれ 69.4 日（11 例）及び 111.5 日（6 例）（p=0.0430：t 検定）、BSA 評価ではそれぞれ 54.1 日（10 例）及び 99.4 日（7 例）（p=0.0447：t 検定）であり、両群間に有意差が認められた。

無増悪期間について、海外第 IV 相試験期間中に PD が認められた被験者は、いずれの評価方法でも、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群ともに少なかった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、CA、PGA 及び BSA 評価による無増悪期間の平均値は、それぞれ 77.5 日（2 例）、115.5 日（2 例）及び 88.0 日（2 例）であった。開始用量 150 mg/m^2/day 群では、CA 及び BSA 評価により PD が認められた被験者の無増悪期間の平均値はそれぞれ 203.0 日（1 例）及び 86.0 日（2 例）であり、PGA では PD は認められなかった。

（6）　mSWAT に基づく紅斑、局面及び腫瘤の体表面積に占める割合の変化（国内第 I/II 相試験）

国内第 I/II 相試験では、mSWAT に基づく紅斑、局面及び腫瘤の体表面積に占める割合の変化量の平均値を検討した。開始用量 300 mg/m^2/day 群の結果を以下に要約する。

- 紅斑は、8 週時以降いずれの評価時期でも投与開始前に比べて 50%を超える罹患面積の減少が認められ、24 週時には投与開始前に比べて 69.3%の減少が確認された。
- 局面も同様に、4 週時以降いずれの評価時期でも投与開始前に比べて 50%以上の罹患面積の減少が認められ、24 週時には 85.1%の減少が確認された。
- 腫瘤では、8 週時から 24 週時までは罹患面積の減少が認められた。なお、4 週時は罹患面積が増加したが、これは、投与開始前に腫瘤がなかった被験者で 4 週時に新たに腫瘤が出現し、罹患面積の体表面積に占める割合が 2.0%となったことによるものであった。
- 紅斑、局面及び腫瘤の合計の罹患面積スコアでは、8 週時以降 24 週時まで、いずれの評価時期も投与開始前に比べて 50%以上の罹患面積の減少が認められ、24 週時では 70%以上の減少が確認された。

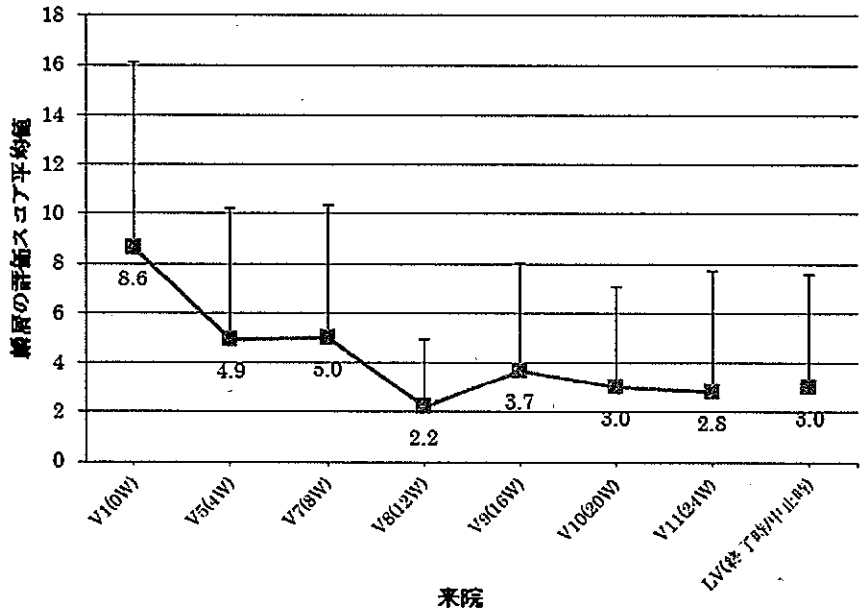
(7)　Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）に基づく鱗屑、紅斑、局面隆起、低/高色素沈着及び病変部位面積の評価グレードの変化（国内第 I/II 相試験）

国内第 I/II 相試験での、開始用量 300 mg/m^2/day 群の鱗屑、紅斑、局面隆起、低/高色素沈着及び病変部位面積の評価グレードの平均値の推移をそれぞれ図 2.5.4-2、図 2.5.4-3、図 2.5.4-4、図 2.5.4-5、及び図 2.5.4-6 に示した。

CA に基づく鱗屑、紅斑、局面隆起及び低/高色素沈着の評価グレードは、0（なし）～8、病変面積の評価グレードは 0（なし）～18（>300 cm^2）で判定した。

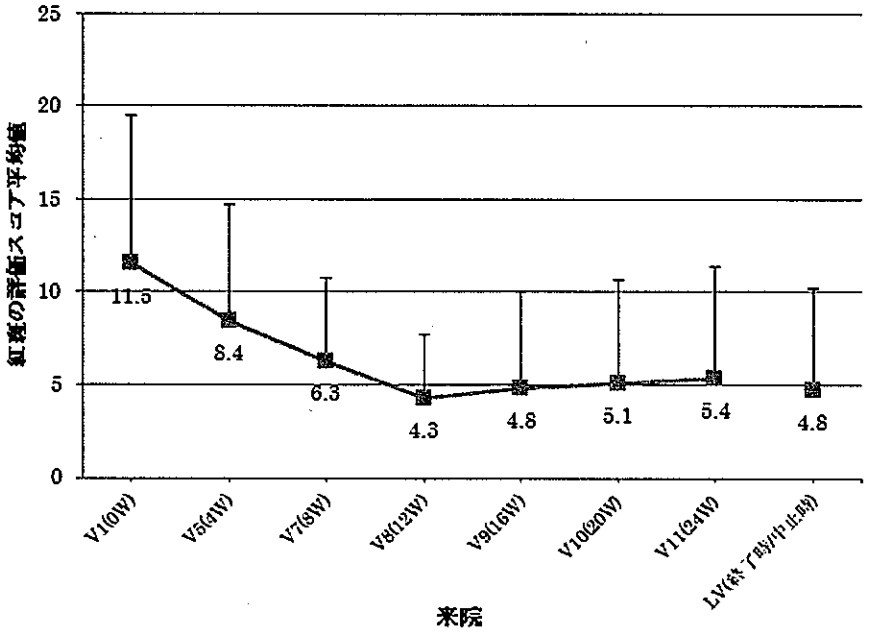
鱗屑、紅斑及び局面隆起では、評価グレードの平均値は 4 週時から減少がみられ、12 週時まで減少し、その後 24 週時までほぼ維持されていた。一方、低/高色素沈着では、評価グレードの平均値は 16 週時以降で減少が認められた。また、病変部位面積では、評価グレードの平均値は徐々に減少した。

図 2.5.4-2　CA 評価指標病変の要素スコアの変化（平均+SD）　－鱗屑－（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



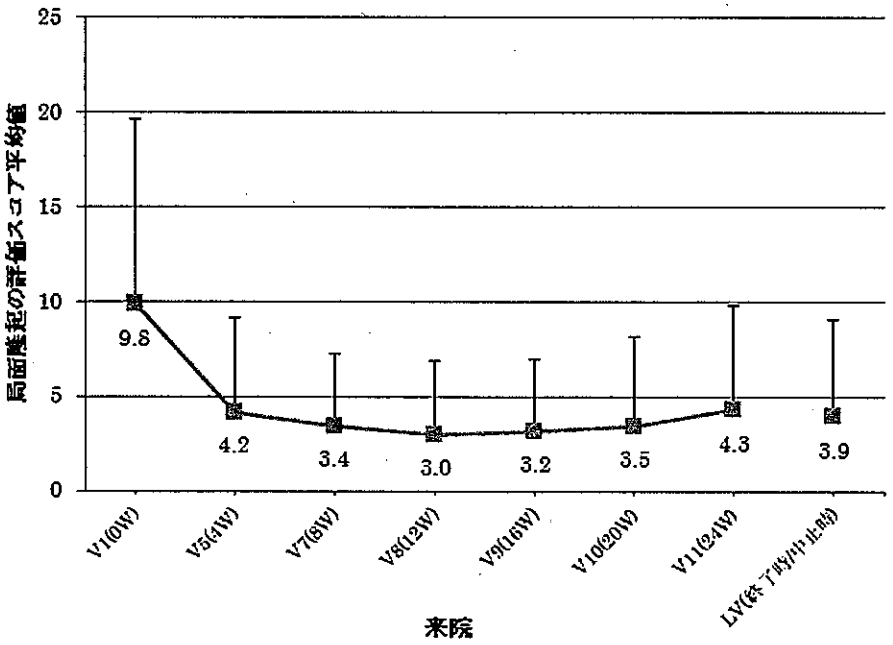
V1(0W)：投与前値、V5(4W)：4 週時、V7(8W)：8 週時、V8(12W)：12 週時、V9(16W)：16 週時、V10(20W)：20 週時、V11(24W)：24 週時　　Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-6

図 2.5.4-3　CA 評価指標病変の要素スコアの変化（平均+SD）　－紅斑－（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



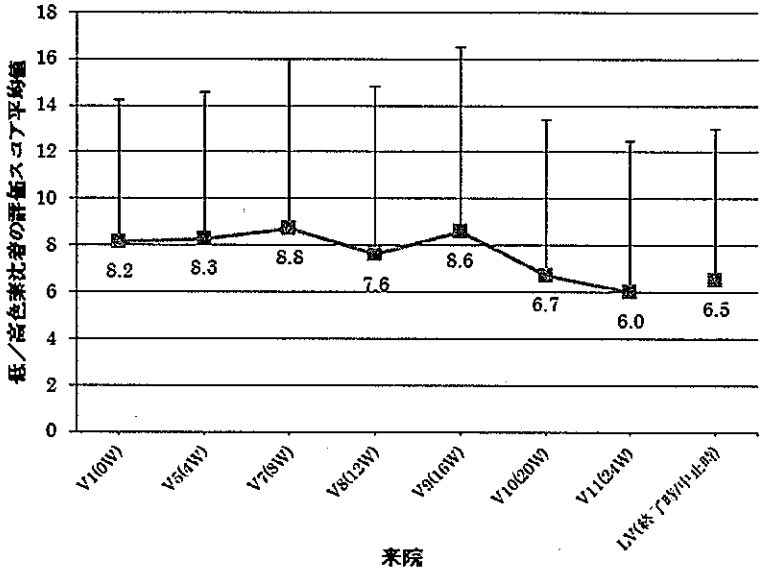
V1(0W)：投与前値、V5(4W)：4 週時、V7(8W)：8 週時、V8(12W)：12 週時、V9(16W)：16 週時、V10(20W)：20 週時、V11(24W)：24 週時　　Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-7

図 2.5.4-4　CA 評価指標病変の要素スコアの変化（平均+SD）　－局面隆起－（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



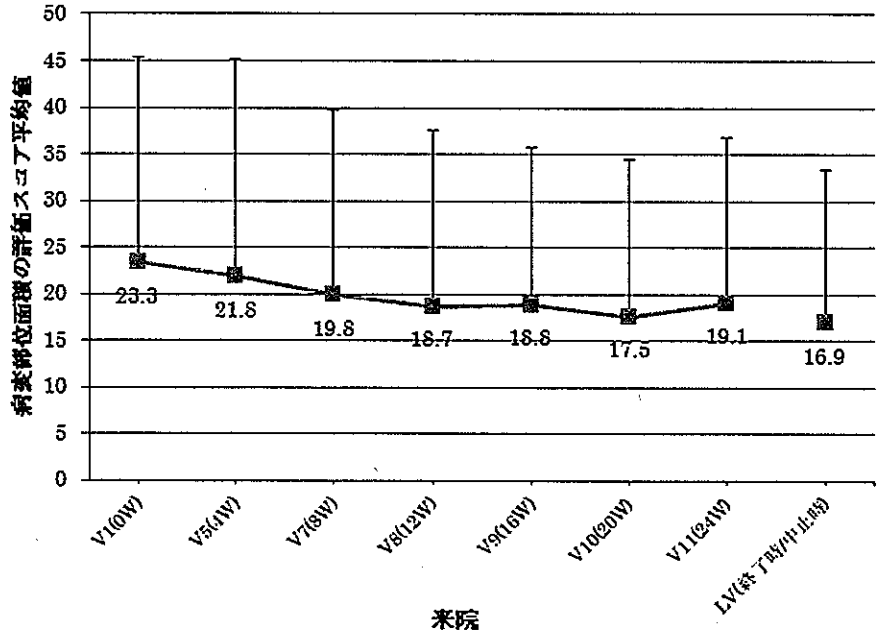
V1(0W)：投与前値、V5(4W)：4 週時、V7(8W)：8 週時、V8(12W)：12 週時、V9(16W)：16 週時、V10(20W)：20 週時、V11(24W)：24 週時　　Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-8

図 2.5.4-5　CA 評価指標病変の要素スコアの変化（平均+SD）　－低／高色素沈着－（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



V1(0W)：投与前値、V5(4W)：4 週時、V7(8W)：8 週時、V8(12W)：12 週時、V9(16W)：16 週時、V10(20W)：20 週時、V11(24W)：24 週時　　Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-9

図 2.5.4-6　CA 評価指標病変の要素スコアの変化（平均+SD）　－病変部位面積－（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



V1(0W)：投与前値、V5(4W)：4 週時、V7(8W)：8 週時、V8(12W)：12 週時、V9(16W)：16 週時、V10(20W)：20 週時、V11(24W)：24 週時　　Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-10

2.5.4.3.2　その他の有効性の結果

（1） Physician's Global Assessment（PGA）、Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）及び Primary Endpoint Classification（PEC）に基づく効果判定

PEC は、PGA 評価及び CA 評価で確定した判定（CR、CCR、PR 又は PD）のうち評価が良い方とした。

国内第 I/II 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群について、投与終了（24 週）/中止時点の各評価基準による奏効率及び 95%信頼区間、並びに皮膚病変評価判定別被験者数を表 2.5.4-7 に示した。

国内第 I/II 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）の PGA、CA 及び PEC に基づく奏効率（CR+CCR+PR）は、投与終了（24 週）/中止時点で、それぞれ 69.2%、46.2%及び 69.2%であった。また、PD の割合は、それぞれ 7.7%、15.4%及び 15.4%であった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群（28 例）の PGA、CA 及び PEC に基づく奏効率（CCR+PR）は、データカットオフ時点*で、それぞれ 50.0%（95%信頼区間=31.5～68.5%）、35.7%（95%信頼区間=18.0～53.5%）及び 53.6%（95%信頼区間=35.1～72.0%）であった。また、PD の割合は、それぞれ 14.3%、17.9%及び 21.4%であった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群（56 例）の PGA、CA 及び PEC に基づく奏効率（CCR＋PR）は、データカットオフ時点*で、それぞれ 48.2%（95%信頼区間=35.1～61.3）、26.8%（95%信頼区間=15.2～38.4）及び 44.6%（95%信頼区間=31.6～57.7）であった。また、PD の割合は、それぞれ 17.9%、35.7%及び 39.3%であった。

PGA、CA 及び PEC に基づく奏効率は、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では主要評価項目である。両試験とも、PGA、CA 及び PEC による奏効率はすべて 20%以上を示し、95%信頼区間の下限は理論上の最大自然奏効率である 5%を超えており、治験実施計画書で規定した主要試験（pivotal study）として有効性が確認できたとする要件を満たした。

また、開始用量 300 mg/m^2/day 投与時の奏効率は、PGA、CA 及び PEC のいずれも、国内第 I/II 相試験が海外第 II/III 相試験 2 試験よりも高かった。また、開始用量 300 mg/m^2/day 投与時の PD の割合は、PGA、CA 及び PEC のいずれも、国内第 I/II 相試験が海外第 II/III 相試験 2 試験よりも低かった。

*データカットオフ時点のベキサロテン投与期間中央値は、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験が 112 日（28 例）、進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験が 111 日（56 例）であった。

表 2.5.4-7　開始用量 300 mg/m^2/day 群の奏効率及び効果判定別被験者数－投与終了(24 週)/中止時点（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験

評価基準	奏効率			判定別被験者数（開始用量 300 mg/m^2/day 群　n=13）				
	[CR+CCR+PR]の割合	95%信頼区間		完全寛解 (CR)	臨床的完全寛解 (CCR)	部分寛解 (PR)	不変 (SD)	増悪 (PD)
		下限	上限					
mSWAT	61.5%	31.6	86.1	0	-	8	3	2 (15.4%)
PGA	69.2%	38.6	90.9	-	0	9	3	1 (7.7%)
CA	46.2%	19.2	74.9	0	1	5	5	2 (15.4%)
PEC	69.2%	38.6	90.9	0	1	8	2	2 (15.4%)

-：評価基準に設定なし
Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-5、表 11-7、表 11-8、表 11-9

(2)　Primary Endpoint Classification（PEC）に基づく奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間

PEC に基づく奏効前期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は、国内第 I/II 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群では 54 日であった。早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群では、それぞれ 57 日及び 180 日であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 投与時の PEC に基づく奏効前期間の中央値は、国内第 I/II 相試験と早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験ではほぼ同様であった。また、進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験での奏効前期間中央値は、他の 2 試験と比較して長かった。

PEC に基づく奏効期間の中央値は、国内第 I/II 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の奏効例 9 例について、本試験完了時点では、奏効が持続しており、奏効期間は終わっていなかった。さらに、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）の無増悪期間の中央値も未達であった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC に基づく再発例がデータカットオフ時点で 2 例のみであり、その奏効期間は、それぞれ 92 日及び 176 日であった。また、PEC による無増悪期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 210 日（範囲：8～210 日）であった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、PEC による奏効例の奏効期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群（25 例）で 159 日（範囲：29～159 日）であった。また、PEC による無増悪期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群で、97 日（範囲：1～188 日）であった。

(3)　Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）に基づく鱗屑、紅斑、局面隆起、低/高色素沈着及び病変部位面積の評価グレードの変化

国内第 I/II 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群の結果は、2.5.4.3.1 に記載したごとく、鱗屑、紅斑及び局面隆起では、評価グレードの平均値は 4 週時から減少がみられ、12 週時まで減少し、その後 24 週時までほぼ維持されていた。一方、低/高色素沈着では、評価グレードの平

均値は 16 週時以降で減少が認められた。また、病変部位面積では、評価グレードの平均値は徐々に減少した。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、鱗屑、紅斑、局面隆起及び低/高色素沈着の評価グレードの変化量の平均値又は中央値の推移を検討した。指標病変の合計面積については、実測値の変化量の中央値の推移を検討した。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群では、紅斑、鱗屑及び局面隆起について、評価グレードの変化量の中央値に経時的な減少がみられ、改善が認められた。指標病変の合計面積の変化量の中央値にも経時的な減少がみられ、改善が認められた。低/高色素沈着は、評価グレードの変化量の中央値に経時的な変化はみられず、変化量の平均値の推移に一定の傾向は認められなかった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群でも、鱗屑、紅斑、局面隆起及び低/高色素沈着の評価グレード及び指標病変の合計面積の推移について、同様の結果が得られた。

(4)　リンパ節病変、皮膚腫瘤、内臓病変、セザリー細胞の評価

国内第 I/II 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群では、リンパ節病変の数及び皮膚腫瘤の数の平均値は、試験期間を通じて、治験薬投与開始前値（13 例、それぞれ 0.6 個及び 1.4 個）からの減少傾向がみられた [24 週時（10 例）にそれぞれ 0.3 個及び 1.0 個]。内臓病変を有する被験者は 1 例であり、内臓病変に関する評価はできなかった。セザリー細胞数の平均値は、4 週時に一時的に低値を示したものの、試験期間を通じてほとんど変化はみられなかった [治験薬投与開始前（13 例）73.7 個/μL、24 週時（10 例）71.0 個/μL]。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、ベースライン時に臨床的異常リンパ節を有する被験者は 12.1%（7/58）であり、1 例を除いて、臨床的異常リンパ節数は 1 又は 2 個であった。ベースライン時に臨床的異常リンパ節を有していた被験者のうち奏効例が 2 例認められており（いずれも開始用量 300 mg/m^2/day 群）、試験期間中にそれらのリンパ節は病変が消失した。

皮膚腫瘤については、病期 IIB で試験に組み入れられた 1 例（治験実施計画書からの逸脱）を除いて、ベースライン及び試験期間中に皮膚腫瘤が確認された被験者はいなかった。

内臓病変についても、ベースライン及び試験期間中に内臓病変が確認された被験者はいなかった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、臨床的異常リンパ節数を評価した被験者を対象に解析したところ、開始用量 300 mg/m^2/day 群のベースライン（56 例）の平均値は 1.7 個であり、ベースラインからの変化量の平均値は、Week 2（42 例）から Week 28（12 例）

まで、0.2～−0.5 個の間で変動した。また、臨床的異常リンパ節の合計面積を計測した被験者を対象に解析したところ、開始用量 300 mg/m^2/day 群のベースライン（56 例）の平均値は 5.8 cm^2 であり、ベースラインからの変化量の平均値は、Week 2（42 例）に−0.7 cm^2、Week 4（51 例）に−1.9 cm^2 となり、Week 12（37 例）から Week 32（10 例）まで−1.0～−4.7 cm^2 の範囲で推移した。

皮膚腫瘤数を評価した被験者を対象に解析したところ、ベースラインからの変化量の平均値の推移に一定の傾向は認められなかった。全般的に皮膚腫瘤数が少ないことから、集団として解析した場合に臨床的な改善を示すのは困難であった。

皮膚腫瘤の合計体積の変化量は、すべての被験者を対象に解析したところ、開始用量 300 mg/m^2/day 群のベースライン（56 例）の平均値は 12.7 cm^3 であり、ベースラインからの変化量の平均値は、Week 2（53 例）に−8.3 cm^3、Week 8（47 例）に−7.7 cm^3、Week 24（13 例）に−16.3 cm^3 となった。

セザリー細胞数を治験薬投与開始前後で測定した被験者は全体で 5 例であり、セザリー細胞数の推移は、2 例で改善が認められ、2 例が一定の傾向は認められず、残りの 1 例はほとんど変化しなかった。

海外第 IV 相試験では、臨床的異常リンパ節、皮膚腫瘤、内臓病変及びその他の腫瘍に対する治療効果について、探索的に評価した。ほとんどの被験者で、臨床的異常リンパ節、皮膚腫瘤、内臓病変及びその他の腫瘍に対するベースライン時又は投与終了時の評価が実施されていないため、効果判定が不明であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では臨床的異常リンパ節、皮膚腫瘤、内臓病変及びその他の腫瘍に対する治療効果はみられなかった。開始用量 150 mg/m^2/day 群では、1 例で皮膚腫瘤に効果がみられたが、臨床的異常リンパ節及び内臓病変に対する効果がみられた被験者は認められなかった。

2.5.4.3.3　海外臨床試験で実施したその他の有効性評価

国内第 I/II 相試験では実施していない評価項目であるが、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験、進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び海外第IV相試験で実施された評価について以下に要約する。

（1）そう痒

そう痒の程度は、0（なし）～8（極めて重度）の 9 段階で評価した。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

そう痒を評価した被験者のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群について、そう痒の程度のベースライン（28 例、中央値 2.1）からの変化量の中央値は、Week 4（23 例）では−1.0、Week 16（16 例）では−0.9 となった。

また、開始用量 300 mg/m^2/day 群のベースラインからの変化量の中央値は、抗そう痒薬を併用していた被験者では、Week 4（10 例）に−1.5、Week 16（6 例）に−1.0 であった。一方、併用していなかった被験者では、Week 4（13 例）に−0.3、Week 16（10 例）に−0.9 であった。抗そう痒薬を併用していた被験者では、併用していなかった被験者と比べて、早期からそう痒の程度の減少がみられたが、Week 16 以降は、両者でそう痒の改善は同程度であった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

そう痒を評価した被験者のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群について、そう痒の程度のベースライン（56 例、中央値 3.2）からの変化量の中央値は、Week 2（53 例）に−0.6、Week 16（27 例）に−1.0、Week 44（4 例）に−2.5 であった。

また、開始用量 300 mg/m^2/day 群について、ベースラインからの変化量の中央値は、抗そう痒薬を併用していた被験者で Week 2（32 例）に−0.5、Week 16（17 例）に−1.0 であった。一方、併用していなかった被験者で Week 2（21 例）に−0.6、Week 16（10 例）に−1.8 となった。抗そう痒薬を併用していた被験者及び併用していなかった被験者とも、そう痒の程度は Week 2 から減少しはじめ、試験期間を通して減少が維持された。Week 16 では抗そう痒薬を併用していない被験者の方が併用していた被験者と比べて改善が大きかった。

海外第 IV 相試験

試験期間中 1 回以上そう痒の評価を実施した被験者（53 例）において、開始用量にかかわらず、そう痒を感じる部位がない（Grade 0）被験者の割合は、ベースライン時の 16.9%（10/53）に比べ、24 週時までの各評価時点（4、8、12、16、20、24 週時）で、それぞれ、25.4%（15/53）、33.9%（20/53）、28.8%（17/53）、42.4%（25/53）、33.9%（20/53）、42.4%（25/53）と、増加した。

ベースライン時にそう痒スコアが 2 以上であった被験者のうち、開始用量 150 mg/m^2/day 群の 91.7%（22/24）及び開始用量 300 mg/m^2/day 群の 100%（20/20）の被験者で、そう痒スコアの 2 段階以上の改善が 4 週間以上維持され、そう痒の改善及び維持が認められた。

(2)　Quality of Life (QOL)

QOL の評価は、全身状態質問表（Spitzer）及び CTCL 特異的 QOL 質問表の 2 種類を用いた。Week 16 の来院を完了した被験者で、QOL 質問表に回答した被験者を対象とした解析結果を示した。

また、海外第 IV 相試験では、CTCL 特異的 QOL 質問表を用いた QOL の評価を探索的に検討した。

1)　全身状態質問表（Spitzer）

全身状態質問表（Spitzer）の質問は 6 項目から成る。このうち「初めの 5 項目」（1. activity、2. daily living、3. health、4. support、5. outlook）は 1 項目あたり 0（最も悪い）～2（最も良い）で判定し、合計スコア（最も良い：10）で評価した。6 項目目は visual analogue scale（VAS）を用いて QOL 全体を 0 mm（最も低い）～100 mm（最も高い）で評価した。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、「初めの 5 項目」について、開始用量 300 mg/m^2/day 群のベースライン時の合計スコアの平均値は 8.4 であり、治験薬投与開始後の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、Week 4 から 24 の間で最大+0.8 の改善を示した。なお、QOL 全体を VAS で評価した 6 項目目については、ベースライン時の VAS の平均値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 84.3 であり、投与開始後、減少傾向がみられた。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、「初めの 5 項目」について、開始用量 300 mg/m^2/day 群のベースライン時の合計スコアの平均値は 8.0 であり、治験薬投与開始後の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、Week 8 に+0.5、Week 16 に+0.2、その後 Week 28 から Week 36 まで+0.6～+0.8 であった。なお、6 項目目については、ベースライン時の VAS の平均値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 78.9 であり、投与開始後、減少傾向がみられた。

2)　CTCL 特異的 QOL 質問表

CTCL 特異的 QOL 質問表は、被験者自身が CTCL の徴候及び症状に関して評価した。

CTCL 特異的 QOL 質問表の質問は 9 項目から成る。Q1 は被験者の全般的な印象を 5 つのカテゴリ（Q1a～Q1e）に分けたものであり、Q2～Q9 は CTCL の状態と治験薬治療に特有の質問であった。Q1a～Q1e[a) Overall, in general?、b) Physically?、c) Emotionally?、d) Personal/Social Life?、e) About your job, work?] については、1（最も悪い）～10（最も良い）で評価し、Q1b～Q1e は 4 項目の合計スコア（最も良い：40）で評価した。

Q1b～Q1e の 4 項目の合計スコアについて、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群のベースライン時の平均値は 30.3 であり、治験薬投与開始後の推移には一定の傾向はみられなかった。また、開始用量 300 mg/m^2/day 群のベースライン時の Q1a の平均値は 7.3 であり、治験薬投与開始後は、経時的な変化はみられなかった。

Q1b～Q1e の 4 項目の合計スコアについて、進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群のベースライン時の平均値は 28.1 であり、治験薬投与開始

後の推移に一定の傾向はみられなかった。Q1a については、ベースライン時のスコアの平均値は 6.9 であり、経時的な変化はほとんどみられなかった

Q2～Q9 に関しては、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群（Week 16 を完了した被験者）について、治験薬投与開始前及び Week 16 の各項目の平均スコアを表 2.5.4-8 にまとめた。

Q2～Q9 については、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験ともに、開始用量 300 mg/m^2/day 群では、ほとんどすべての項目でベースラインからの改善がみられた（進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験の Q7 を除く）。

表 2.5.4-8　開始用量 300 mg/m^2/day 群の CTCL 特異的 QOL 質問表 Q2～Q9 の各項目の平均値（Week 16 を完了した被験者）：早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

		早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験		進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験	
Q#	カテゴリ	ベースライン	Week 16	ベースライン	Week 16
Q2	そう痒 1（全くない）～5（極めて強い）	3.4	2.1	3.9	3.2
Q3	発赤、鱗屑、局面の隆起 1（全くない）～5（極めて強い）	3.9	2.6	4.1	3.1
Q4	CTCL に関連した外見に対する満足度 1（大変不満）～5（大変満足）	2.4	3.8	2.5	3.4
Q5	通常の作業活動への支障の程度 1（全く支障はない）～5（極めて支障あり）	2.5	1.5	2.7	2.6
Q6	社会活動への支障の程度 1（全く支障はない）～5（極めて支障あり）	2.4	1.6	2.6	2.4
Q7	通常の身体活動への支障の程度 1（全く支障はない）～5（極めて支障あり）	2.3	1.8	2.4	2.6
Q8	ベースラインと比較した CTCL の変化 1（大きく悪化）～5（大きく改善）	-	中等度改善又は大きく改善が 100%	-	中等度改善又は大きく改善が 79%
Q9	本試験での治験薬投与に対する全般的な満足度 1（大変不満）～5（大変満足）	-	やや満足又は大変満足が 100%	-	やや満足又は大変満足が 72%

注：Q8 及び Q9 は、ベースラインからの変化を問う質問のため、ベースライン値はない

海外第IV相試験では、QOL 質問票の項目（Q1～7）は、CTCL の状態及び CTCL が通常の生活、社会的活動、身体的活動への支障について、被験者の認識を評価する項目であった。これらの項目では、被験者の回答スコアの中央値について、ベースラインからの顕著な変化はみられず、開始用量群間の差も見られなかった。

Q8 はベースラインと比較した CTCL の変化を、1（大きく悪化）～5（大きく改善）の 5 段階で評価した。24 週時/投与終了時の評価では、ベースライン時に比べて CTCL が中等度改善（スコア 4）と回答した被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群より多く、それぞれ 48.1%（13/27）及び 31.0%（9/29）であった。大きく改

善(スコア 5)と回答した被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量 150 mg/m^2/day 群で同様であった［それぞれ 22.2%（6/27）及び 20.7%（6/29)］。

Q9 は本試験での本剤投与に対する全般的な満足度を 1（大変不満）～5（大変満足）の 5 段階で評価した。24 週時/投与終了時の評価で、大変満足（スコア 5）と回答した被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群より多く、それぞれ 22.2%(6/27)及び 13.8%（4/29）であった。

2.5.4.3.4　CTCL 病期別の有効性

国内第 I/II 相試験での、開始用量 300 mg/m^2/day 群の CTCL 病期別の mSWAT 奏効率及び mSWAT 判定別被験者数（投与終了/中止時）を表 2.5.4-9 に示した。

国内第 I/II 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群に病期 IIA の被験者登録はなかったため、早期 CTCL（病期 IB～IIA）の被験者はすべて病期 IB であり、これらの被験者の mSWAT 奏効率は 60.0% (3/5) であった。また、いわゆる進行期 CTCL である病期 IIB 以上でも、mSWAT 奏効率は、病期 IIB 及び IIIA でそれぞれ 50.0%（2/4）及び 100%（3/3）であった。PD は、病期 IB と IV でそれぞれ 1 例に認められた。

また、開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）では、24 週投与終了時点で、mSWAT に基づく PR が 2 例、SD が 1 例であった。PR の 2 例はいずれも病期 IB であり、SD の 1 例は病期 IIA であった。なお、開始用量 150 mg/m^2/day 群では、病期 IIB 以上の被験者はいなかった。

表 2.5.4-9　開始用量 300 mg/m^2/day 群の CTCL 病期別の mSWAT 奏効率（終了時/中止時）（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験

投与開始前の CTCL 病期	mSWAT 奏効率 [CR+PR]の割合	例数	mSWAT 効果判定別被験者数（開始用量 300 mg/m^2/day 群　n=13）			
			完全寛解 (CR)	部分寛解 (PR)	不変 (SD)	増悪 (PD)
IB	60.0%	5	0	3	1	1 (20.0%)
IIA	---	0	--	--	--	--
IIB	50.0%	4	0	2	2	0 (0%)
IIIA	100%	3	0	3	0	0 (0%)
IIIB	---	0	--	--	--	--
IV*	0%	1	0	0	0	1 (100%)
合計	61.5%	13	0	8	3	2 (15.4%)

*IV A1、IV A2 及び IV B
Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-11

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群について、ベースライン時の病期別の PGA 又は CA による奏効率は、IA が 50%（2/4）、IB が 52%（11/21）及び IIA が 67%（2/3）であった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群について、ベースライン時の病期別の PGA 又は CA による奏効率は、IIB が 57% (13/23)、III が 32% (6/19)、IVA が 44% (4/9) 及び IVB が 40% (2/5) であった。

国内第 I/II 相試験では、早期 CTCL 及び進行期 CTCL において開始用量 300 mg/m^2/day の有効性が認められ、病期による有効性の大きな差異は認められなかった。ただし、この結果については、各病期の被験者数が少ないことに留意する必要があると考える。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験においても、開始用量 300 mg/m^2/day の有効性について、病期による著しい差異は認められず、また、これらの２つの海外第 II/III 相試験における有効性の結果は、国内第 I/II 相試験の結果と同様であった。これらを踏まえると、ベキサロテンは、日本人 CTCL 患者においても病期に関わらず早期から進行期の症例で有効性を示すと考えられる。

2.5.4.4　効果の持続性

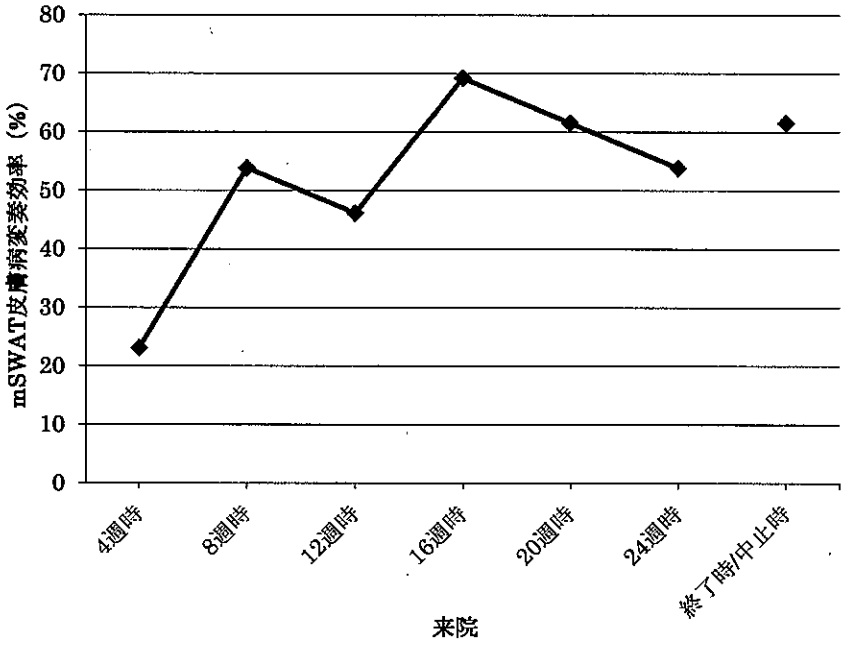
国内第 I/II 相試験では、被験者 16 例に対し、ベキサロテンを開始用量 150 mg/m^2/day (3 例) 又は 300 mg/m^2/day (13 例) で 24 週間投与した。

国内第 I/II 相試験の主要評価項目である、開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT 奏効率の推移を図 2.5.4-7 に示した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、ベキサロテン投与 27 日後から奏効例が認められ、mSWAT 奏効率は投与 8 週後に 53.8% (7/13) となり、投与 24 週後も 53.8% (7/13) であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、ベキサロテンの 24 週間の投与期間中、mSWAT 奏効率は安定した推移を示した。

開始用量 150 mg/m^2/day 群 (3 例) では、24 週投与終了時点で、mSWAT に基づく PR が 2 例、SD が 1 例であった。PR となった 2 例のうち、1 例は 8 週時、別の 1 例は 20 週時に初めて PR となった。

一方、本試験完了時点で引き続き奏効が認められている症例のうちで、本試験 24 週投与完了時点での最長の奏効期間は 146 日であった。これらの症例はその後も本剤が継続投与されており、奏効期間がさらに延長していることから、投与の継続により、より長期間にわたる効果の持続が示唆されている。

図 2.5.4-7　開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT 奏効率の経時的推移



Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-2

2.5.4.5　有効性の観点からの推奨用法用量

CTCL 患者に対するベキサロテンの推奨用法・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 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。」とした。この推奨用法・用量は、米国及び欧州で販売されているベキサロテンの用法・用量に準じている。この海外承認用法・用量を用いて国内第 I/II 相試験を実施した。

国内第 I/II 相試験では、主要評価項目である mSWAT 奏効率（「CR」＋「PR」）において、開始用量 300 mg/m^2/day 群は、投与完了（終了／中止）時点で 61.5%（8/13 例）（95%信頼区間下限値：31.6%）と良好な奏効率を示した。

CTCL 患者では無治療では改善効果が期待できないことから、本試験では無治療での最大自然奏効率を 5%と想定した。開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT 奏効率の 95%信頼区間下限値は、治験薬投与後 4 週時で 5.0%であったことを除き、8 週時以降は 19.2%から 38.6%を示しており、いずれの時点でも閾値奏効率 5%を大きく上回っており、効果が発現していたと言える。また、開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例では、完了（24 週投与終了）時点の mSWAT 効果判定で 2 例の「PR」が認められたものの、それらの奏効例は、それぞれ、8 週時と 20 週時に至り「PR」になったものであった。開始用量 150 mg/m^2/day 群における効果発現は開始用量 300 mg/m^2/day 群に比べると穏やかな治療反応に留まっていたと推察された。

海外第IV相試験では、PGA 奏効率において、開始用量 300 mg/m^2/day 群の効果発現例（PR 以上）12 例中 11 例（91.6%）で PR 以上の効果が試験終了時点まで維持されていた。一方、

開始用量 150 mg/m^2/day 群では、効果持続例は 33.3%（3/9）に留まっており、PR が認められた 9 例中 6 例（66.7%）では 24 週投与期間完了まで効果が持続できなかった。同様に BSA に基づく奏効率においても、開始用量 300 mg/m^2/day 群では全例（10 例中 10 例）が効果を持続できたのに対して、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 71.4%（7 例中 5 例）に留まっていた。

2 つの海外臨床第 II/III 相試験の併合集計によれば[7) 8)]、外国人被験者における PGA 評価および CA 評価による奏効率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では、それぞれ、49%と 30%であった。また、海外第IV相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群における CA、PGA 及び BSA のそれぞれの評価項目別の奏効率は、CA では 34.5%、PGA では 37.9%、BSA では 34.5%であった。これらに対して、国内第 I/II 相試験における PGA 評価および CA 評価による奏効率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では、それぞれ、本試験完了時点で、それぞれ、69.2%および 46.2%であり、日本人では、海外先行試験に比べていずれの評価においても高い奏効率を示しており、良好な結果であったと言える（表 2.5.4-10）。

表 2.5.4-10　CTCL に対する開始用量 300 mg/m^2/day における奏効率

評価項目	開始用量 300 mg/m^2/day における奏効率（95%信頼区間）		
	日本人第 I/II 相試験 n=13	外国人第 II/III 相試験* n=84	外国人第IV相試験 n=29
mSWAT	61.5%　(31.6 – 86.1)	---	---
BSA	---	---	34.5% (17.9 – 54.3)
PGA	69.2%　(38.6 – 90.9)	49%	37.9% (20.7 – 57.7)
CA	46.2%　(19.2 – 74.9)	30%	34.5% (17.9 – 54.3)

*：L1069-23 試験および L1069-24 試験の合計

また、国内第 I/II 相試験完了時点での増悪率（PD 症例の割合）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では、mSWAT 評価、PGA 評価、CA 評価で、それぞれ、15.4%（2/13 例）、7.7%（1/13 例）、15.4%（2/13 例）であった。2 つの海外臨床第 II/III 相試験によれば、外国人被験者における PGA 評価と CA 評価における増悪率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群でそれぞれ、17%および 30%であった。海外第IV相試験では、PGA 評価と CA 評価における増悪率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群でそれぞれ、0%および 3.4%であった。海外第IV相試験と比べると、国内第 I/II 相試験において増悪を認めた被験者の割合はやや高いものの、海外臨床第 II/III 相試験と比べると割合はやや低く、良好な結果であったと考えられる。

以上より、有効性の観点からは、本剤による CTCL 治療に際しては、開始用量 300 mg/m^2/day 1 日 1 回投与が推奨用量・用法として適切であると考える。

2.5.5　安全性の概括評価

[2.7.6.2] [2.7.6.3] [2.7.6.4] [2.7.6.6] [2.7.6.7] [2.7.6.8]

2.5.5.1　安全性を評価した試験

皮膚 T 細胞性リンパ腫(CTCL)患者を対象としたベキサロテンの安全性については、CTCL 日本人患者を対象とした国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）及び CTCL 外国人患者における海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）に基づいて評価した。

また、海外でのベキサロテンの承認申請時に主要試験として位置づけられた、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験(L1069-23 試験)及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）を参考とした。

その他、CTCL 以外の疾患を対象としてベキサロテンの安全性を評価した試験（一部 CTCL 患者が含まれる）である、種々の進行癌を対象とした海外第 I 相用量漸増試験（L1069-93-01 試験）及び海外第 I/II 相用量漸増試験（L1069-93-02 試験）及び進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第 I/II 相用量漸増試験（L1069-94-02 試験）の安全性情報は、重篤な有害事象などの情報を参考とした。

2.5.5.2　ベキサロテンへの曝露

CTCL 患者を対象とした試験について、ベキサロテン曝露状況のまとめを表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1　CTCL 患者対象試験でのベキサロテン曝露状況のまとめ

試験	対象	ベキサロテン投与量及び被験者数	投与期間
国内第 I/II 相試験	日本人 CTCL 患者 病期 IB～IVB	開始用量 150 mg/m^2/day：3 例 開始用量 300 mg/m^2/day：13 例 計 16 例	24 週
早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験	CTCL 患者 病期 IA～IIA	開始用量 6.5 mg/m^2/day：15 例 開始用量 300 mg/m^2/day：28 例 開始用量>300 mg/m^2/day：15 例 計 58 例	16 週以上 （中央値： 約 16～42 週）
進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験	CTCL 患者 病期 IIB～IVB	開始用量 300 mg/m^2/day：56 例 開始用量>300 mg/m^2/day：38 例 計 94 例	16 週以上 （中央値： 約 19～34 週）
海外第IV相試験	CTCL 患者 病期 IA～IVB	開始用量 150 mg/m^2/day：30 例 開始用量 300 mg/m^2/day：29 例 計 59 例	24 週

国内第 I/II 相試験で、ベキサロテンを 1 回以上投与した被験者は、開始用量 150 mg/m^2/day（開始用量 150 mg/m^2/day 群）の被験者が 3 例、開始用量 300 mg/m^2/day（開始用量 300 mg/m^2/day 群）の被験者が 13 例、合計 16 例であった。投与期間は 24 週間としたが、治

験実施計画書に「投与量調整ガイダンス（表 2.5.5-3）」を規定し、用量制限毒性（表 2.5.5-2）の発現状況に応じて休薬及び減量を実施した。

国内第 I/II 相試験で、ベキサロテンの投与を 16 週間以上受けた被験者の割合は、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 100%（3/3）、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 85%（11/13）であった。また、試験中に減量又は休薬した被験者の割合は、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 33%（1/3）、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 69%（9/13）であった。

表 2.5.5-2　用量制限毒性の定義

試験	用量制限毒性の定義
国内第 I/II 相試験	有害事象共通用語規準（CTCAE）ver. 4.0 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、ベキサロテンとの因果関係が否定できない Grade 3/4 の事象
早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験、 進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験	治験担当医師の判断で、ベキサロテンの投与に起因し、かつ、ベキサロテンの減量又は中止を必要とする事象。通常、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）ver. 2 Grade 3 又は 4 の事象とする

表 2.5.5-3　ベキサロテンの投与量調整ガイダンス（国内第 I/II 相試験）

用量制限毒性の発現なし	現在の投与量を継続する。
用量制限毒性が発現した場合（Grade 4 の高トリグリセリド血症の発現例については別途規定する「高トリグリセリド血症への対応」指針に従うこと）	発現時 300 mg/m^2/day の投与を受けている場合には、毒性が消失、あるいは CTCAE ver.4.0 Grade 1 以下に改善するまで休薬し（最長 4 週間）、200 mg/m^2/day で投与を再開する。
	発現時 200 mg/m^2/day 又は 150 mg/m^2/day の投与を受けている場合には、毒性が消失、あるいは CTCAE ver.4.0 Grade 1 以下に改善するまで休薬し（最長 4 週間）、100 mg/m^2/day で投与を再開する。
	発現時 100 mg/m^2/day の投与を受けている場合には、毒性が消失又は CTCAE ver.4.0 Grade 0 又は 1 まで回復するまで休薬し（最長 4 週間）、100 mg/m^2/day で投与を再開する。毒性が消失、あるいは CTCAE ver.4.0 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 200 mg/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 400 mg/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 500 mg/dL を超えている場合にはベキサロテンの投与量を減量する（300 mg/m^2/day 投与被験者では、順次 200 mg/m^2/day、100 mg/m^2/day へ、150 mg/m^2/day 投与被験者では、100 mg/m^2/day へと減量する）。また、血清トリグリセリド値が 1000 mg/dL を超えた場合には、ベキサロテンを休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が 400 mg/dL 未満で安定したら、休薬前より 1 段階低用量で治験薬の投与を再開してもよい。4 週間休止しても再開できなければ、治験を中止する。	

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、それぞれ 58 例及び 94 例にベキサロテンを投与した。これらの試験では、日本人及びアジア系の被験者はいなかった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量 6.5 mg/m^2/day の被験者（以降、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群）が 15 例、開始用量 300 mg/m^2/day の被験者（以降、開始用量

300 mg/m^2/day 群）が 28 例、開始用量>300 mg/m^2/day の被験者（以降、開始用量>300 mg/m^2/day 群）が 15 例であった。進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day の被験者（以降、開始用量 300 mg/m^2/day 群）が 56 例、開始用量>300 mg/m^2/day の被験者（以降、開始用量>300 mg/m^2/day 群）が 38 例であった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、被験者の状態に応じて、国内第 I/II 相試験と同様に休薬及び減量を行い、適切な場合には増量を可能とした。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量群別のベキサロテンの投与期間の中央値は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（15 例）が 166 日、開始用量 300 mg/m^2/day 群（28 例）が 112 日、開始用量>300 mg/m^2/day 群（15 例）が 138 日であった。なお、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群については、治験実施計画書の変更等により、15 例中 11 例が投与量を高用量（主に 300 mg/m^2/day）に変更した。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量群別のベキサロテンの投与期間の中央値は開始用量 300 mg/m^2/day 群（56 例）が 111 日、開始用量>300 mg/m^2/day 群（38 例）が 123 日であった。

海外第 IV 相試験で本剤を少なくとも 1 回投与された被験者数は、開始用量が 300 mg/m^2/day である被験者（以降、開始用量 300 mg/m^2/day 群）が 29 例、開始用量が 150 mg/m^2/day である被験者（以降、開始用量 150 mg/m^2/day 群）が 30 例、合計 59 例であった。本剤の投与量は、開始用量を 300 mg/m^2/day 又は 150 mg/m^2/day としたが、国内第 I/II 相試験と同様に、被験者の状態に応じて休薬及び減量を実施した。治療期間（休薬した期間を含む）の中央値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群のいずれも 167 日であった。また、休薬した期間を含まないように考慮した本剤への曝露状況として、被験者あたりの総投与期間（実際に投与した日数の合計）を週単位で示した投与週数の中央値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群でそれぞれ 19 週及び 23 週であった。

2.5.5.3　対象被験者の特徴

国内第 I/II 相試験の人口統計学的特性について、男性 63%（10/16）、女性 38%（6/16）と男性がやや多く、年齢の中央値は 57.0 歳（範囲：32～74 歳）であった。CTCL の病期については、早期 CTCL とされる病期 IB が 43%（7/16）と最も多かったが、進行期 CTCL とされる病期 IIB 及び病期 IIIA も多く［それぞれ 25%（4/16）及び 19%（3/16）］、早期 CTCL と進行期 CTCL の被験者割合はほぼ同じであった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、ほとんどが白人（85%、49/58）で、男性（69%、40/58）の割合が多かった。年齢の中央値は 64 歳（範囲：24～88 歳）であった。CTCL の病期は、被験者全体の 59%（34/58）が病期 IB であった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、ほとんどが白人（82%、77/94）で、男性（57%、54/94）の割合が多かった。年齢の中央値は 64 歳（範囲：27～89 歳）であった。被験者全体の 43%（40/94）が病期 IIB であったが、多くの被験者［56%（53/94）］が病期 III～IVB であった。

海外第 IV 相試験の FAS（59 例）は、男性が 55.9%（33/59）、白人が 67.8%（40/59）であった。また、年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：25～88 歳）で、BMI の平均値（標準偏差）は 30.29（6.834）kg/m^2、体表面積（BSA）の平均値（標準偏差）は 2.04（0.293）m^2 であった。なお、人口統計学的及びベースライン時の特性について、開始用量群間で意義のある差異は認められなかった。病期分類では、全体の 54.2%（32/59）の被験者が IB であった。IA 又は IB の被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 75.9%（22/29）、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 50.0%（15/30）、II 又は IIB の被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 10.3%（3/29）、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 33.3%（10/30）であった。病期 III 以上の進行期例は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 10.3%（3/29）、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 13.3%（4/30）であった。なお、病期が不明な被験者が各群 1 例含まれていた。

2.5.5.4　有害事象

国内第 I/II 相試験では、有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）version 15.0 に従いコーディングした。

海外第 IV 相試験では、有害事象は、ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）version 17.0 に従いコーディングした。日本語訳は、MedDRA/J version 17.0 を使用した。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、有害事象は、Ligand 社が修正した COSTART 5 dictionary（modified COSTART 5 dictionary）を使用してコーディングされた。日本語訳は、MedDRA/J version 16.0 を参考とした。

有害事象名は、特に断りのない限り、基本語で記載した。

有害事象及び臨床検査値異常の重症度は、国内第 I/II 相試験では、有害事象共通用語規準（CTCAE）ver.4.0 に基づき、Grade 1～Grade 5 で評価した。

海外第 IV 相試験では、有害事象の重症度は CTCAE ver.3.0、臨床検査異常の重症度は CTCAE ver.4.0 に基づき、Grade 1～Grade 4 で評価した。

2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象

国内第 I/II 相試験では、有害事象は、開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）及び開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）のすべての被験者（100%）に発現した。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ともにすべての被験者に発現した。

開始用量 300 mg/m^2/day 群について、13 例中 4 例以上に認められた有害事象は、甲状腺機能低下症（92%、12/13）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症（各 77%、10/13）、白血球減少症、好中球減少症、白血球数減少（各 39%、5/13）、鼻咽頭炎、貧血（各 31%、4/13）であった。鼻咽頭炎を除き、これらの有害事象のほとんどは、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、これらの有害事象のうち、甲状腺機能低下症及び高コレステロール血症は、開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）でも 3 例すべてに発現し、高トリグリセリド血症も 2 例に発現していた。白血球減少症は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 1 例に発現していた。（2.7.4.2.1.1.1 表 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-6）

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験について、すべての被験者の 25%以上に発現した有害事象は、高脂血症（79%、46/58）、高コレステロール血症（48%、28/58）、頭痛（47%、27/58）、甲状腺機能低下症（40%、23/58）、無力症（36%、21/58）、白血球減少症（28%、16/58）及びそう痒症（26%、15/58）であった。（2.7.4.7 表 2.7.4.7-25）

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験について、すべての被験者の 25%以上に発現した有害事象は、高脂血症（78%、73/94）、高コレステロール血症（40%、38/94）、甲状腺機能低下症（38%、36/94）、無力症（30%、28/94）及び白血球減少症（26%、24/94）であった。（2.7.4.7 表 2.7.4.7-26）

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験と進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、すべての被験者の 25%以上に発現した有害事象の種類及び発現率はほぼ同程度であった。これらの有害事象は、無力症及びそう痒症を除き、国内第 I/II 相試験でも同様に発現していた。なお、甲状腺機能低下症の発現率については、海外第 II/III 相試験よりも国内第 I/II 相試験で発現率が高かった。その要因の一つとして、国内第 I/II 相試験では、先行の海外第 II/III 相試験の結果を基に、甲状腺ホルモン検査を詳細に行っており、甲状腺機能低下症をより正確に把握することができたことによるものと推察された。

海外第 IV 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群又は 150 mg/m^2/day 群のいずれかで、発現率が 15%以上の有害事象は、高トリグリセリド血症［300 mg/m^2/day 群：62.1%（18/29）及び開始用量 150 mg/m^2/day 群：56.7%（17/30）、以下同様］、甲状腺機能低下症［51.7%（15/29）及び 43.3%（13/30）］、頭痛［31.0%（9/29）及び 23.3%（7/30）］、高コレステロール血症［27.6%（8/29）及び 23.3%（7/30）］、皮膚剥脱［17.2%（5/29）及び 16.7%（5/30）］及び好中球減少

症［24.1%（7/29）及び6.7%（2/30）］であった。これらの高頻度で認められた有害事象は、開始用量150 mg/m^2/day群の甲状腺機能低下症2例を除き、すべて試験薬との因果関係が否定されなかった（表2.7.4.2-6）。

全般的に、国内第I/II相試験でよくみられた有害事象及びその発現率に関して、早期CTCL患者における海外第II/III相試験、進行期CTCL患者における海外第II/III相試験及び海外第IV相試験の結果から予測できないような新たな事象の発現や発現率の著しい差異はみられなかった。

なお、国内外のCTCL患者対象試験で、特によくみられた高トリグリセリド血症/高コレステロール血症、甲状腺機能低下症及び好中球減少症については、個別に検討した結果をそれぞれ2.5.5.4.3.3、2.5.5.4.3.5及び2.5.5.4.3.6の各章に記載した。

2.5.5.4.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.4.2.1　死亡

国内第I/II相試験では、治験薬投与期間中及び治験薬投与終了/中止後4週間のフォローアップ期間中に死亡は認められなかった。

早期CTCL患者における海外第II/III相試験でも、治験薬投与期間又は治験薬投与終了後30日間のフォローアップ期間中に死亡は認められなかった。

進行期CTCL患者における海外第II/III相試験では、データカットオフ日までに、治験薬投与期間又は治験薬投与終了後30日間のフォローアップ期間中の死亡が4例（出血、肺炎/肺塞栓症/細菌感染、右心不全及び肺炎が各1例）が認められた。このうち、肺炎の1例が、治験担当医師により治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」と判断され、他の3例は「関連なし」と判断された。

なお、フォローアップ期間終了後に発現した死亡については、治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された死亡が、進行期CTCL患者における海外第II/III相試験被験者であった患者1名（肝不全/出血/凝固障害）で報告されていた。また、「おそらく関連なし」と判断された死亡が、同試験被験者であった患者2名（リンパ腫様反応、敗血症が各1名）で報告されていた。

海外第IV相試験では、開始用量300 mg/m^2/day群に1例で、原疾患の悪化及び貧血が死亡に至った重篤な有害事象として報告された。原疾患の悪化は担当医師により試験薬との関連性は否定されたが、貧血は試験薬と関連性があるかもしれないと判断された。

また、CTCL患者以外を対象とした海外試験では、進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第I/II相用量漸増試験（L1069-94-02試験）で、フォローアップ期間中に急性膵炎で死亡した1例について、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された

（2.5.5.4.3.4 章参照）。また、同試験のフォローアップ期間中に肺癌及び無呼吸で死亡した 1 例が「おそらく関連なし」と判断された。その他の死亡はすべて、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

2.5.5.4.2.2　他の重篤な有害事象

国内第 I/II 相試験では、試験期間中に重篤な有害事象は、開始用量 300 mg/m^2/day 群の 13 例中 3 例に 4 件が認められた。これらの重篤な有害事象は、高トリグリセリド血症（1 例、2 件）、各種物質毒性（1 例、1 件）及び胆管結石（1 例、1 件）であった。これらの重篤な有害事象はすべて、回復又は軽快した。

このうち、高トリグリセリド血症の 1 例（被験者識別コード B10-01）については、Grade 4 の高トリグリセリド血症が 2 件報告されたが、脂質異常症治療薬（ベザフィブラート、イコサペント酸エチル及びロスバスタチンカルシウム）を使用し、治験薬を休薬及び減量することで回復又は軽快し、治験薬投与を継続した。これらは 2 件とも、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。

開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）では重篤な有害事象は認められなかった。

なお、本試験では治験実施計画書で「原疾患（CTCL）の悪化については、疾患の状態及び重症度から予測される範囲内の悪化については有害事象として取り扱わないこととするが、重篤な有害事象の定義に該当する場合に限り、重篤な有害事象として報告すること」と規定した。このため、上記 4 件の他に「重篤な有害事象」として「状態悪化」が 2 例に 2 件報告されているが、これらは有害事象のデータベースに含まれていない。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験で、重篤な有害事象はすべての被験者の 22%（13/58）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、皮膚癌（8.6%、5/58）*、膵炎（5.2%、3/58）、脱水及び胸痛（各 3.4%、2/58）であった。このうち、開始用量 300 mg/m^2/day 群で認められた重篤な有害事象は 2 件（膵炎及び皮膚癌）のみであった。重篤な有害事象は主に開始用量>300 mg/m^2/day 群及び開始用量 6.5 mg/m^2/day 群の高用量への投与量変更後で認められた（2.7.4.7 表 2.7.4.7-29）。

*早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）の CSR 本文では「Carcinoma Skin（6.9%, 4/58）」と記載されているが、Table 12-3-B の脚注を参考に、Table 12-3-B の数値に基づいて記載した。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験で、重篤な有害事象はすべての被験者の 34%（32/94）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、リンパ腫様反応（6%、6/94）、肺炎（5%、5/94）、発熱（4%、4/94）、感染（3%、3/94）及びそう痒症（3%、3/94）であった。なお、COSTART 5 の基本語「リンパ腫様反応」には CTCL の増悪が含まれている。重篤な有害事象の発現率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群（29%、16/56）よりも開始用量>300 mg/m^2/day 群（42%、16/38）が高かった（2.7.4.7 表 2.7.4.7-30）。

海外第 IV 相試験では、重篤な有害事象の発現率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 44.8%（13/29）、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 36.7%（11/30）と、開始用量 150 mg/m^2/day 群よりも開始用量 300 mg/m^2/day 群が高かった。試験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率も、開始用量 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群よりも高く、それぞれ 41.4%（12/29）及び 20.0%（6/30）であった。

すべての被験者の 5%以上に認められた、試験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、高トリグリセリド血症［18.6%（11/59）］、骨髄機能不全［6.8%（4/59）］及び好中球減少症［5.1%（3/59）］であった。これらの重篤な有害事象は、開始用量 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群よりも高頻度に認められ、高トリグリセリド血症がそれぞれ 31.0%（9/29）及び 6.7%（2/30）、骨髄機能不全がそれぞれ 10.3%（3/29）及び 3.3%（1/30）、好中球減少症がそれぞれ 10.3%（3/29）及び 0%であった。

2.5.5.4.3　その他の重要な有害事象

2.5.5.4.3.1　投与中止に至った有害事象

国内第 I/II 相試験では、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、31%（18/58）の被験者が有害事象により試験を中止した。これら 18 例のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象により中止した被験者は 15 例であった。試験中止に至った有害事象を開始用量群ごとに以下に示した（注：有害事象名は COSTART 5 で分類された基本語ではない。日本語訳は MedDRA/J v.16.0 を参考とした）。なお、括弧内は治験薬との関連性を記載した。

開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（高用量へ投与量変更後）（4/15 例）：冠血管閉塞（関連なし）1 例、細菌感染及び発熱（関連なし）1 例、高脂血症（関連あり）1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びビリルビン増加（関連あり）1 例

開始用量 300 mg/m^2/day 群（7/28 例）：腹痛（関連あり）1 例、膵炎（関連あり）1 例、胸痛（関連なし）1 例、高コレステロール血症及び高脂血症（いずれも関連あり）1 例、アレルギー反応（関連あり）1 例、頭痛、頻脈及び嘔吐（いずれも関連あり）1 例、下痢（関連あり）1 例

開始用量>300 mg/m^2/day 群（7/15 例）：無力症、高脂血症及び異常思考（いずれも関連あり）1 例、無力症（関連あり）1 例、膵炎（関連あり）2 例、高脂血症（関連あり）2 例、背部痛及び副鼻腔炎（いずれも関連あり）1 例

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、中止理由として最も多かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、高脂血症/高コレステロール血症（8.6%、5/58）であっ

た。次いで、膵炎（5.2%、3/58）が多かった。その他、無力症（3.4%、2/58）以外は、すべて各1例であった。

進行期CTCL患者における海外第II/III相試験では、12%（11/94）の被験者が有害事象により試験を中止した。これら11例はすべて、治験薬との因果関係が否定できない有害事象により試験を中止した。試験中止に至った有害事象を開始用量群ごとに以下に示した（注：有害事象名はCOSTART 5で分類された基本語ではない。日本語訳はMedDRA/J v.16.0を参考とした）。

開始用量300 mg/m^2/day群（4/56例）：皮膚障害1例、ニューロパチー1例、そう痒症1例、高ビリルビン血症1例

開始用量>300 mg/m^2/day群（7/38例）：高脂血症4例、ギラン・バレー症候群1例、アレルギー反応1例、頭痛1例

進行期CTCL患者における海外第II/III相試験では、中止理由として最も多かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、高脂血症（4%、4/94）であった。その他はすべて各1例であった。

海外第IV相試験では、開始用量150 mg/m^2/day群と開始用量300 mg/m^2/day群で、それぞれ6.7%（2/30）と17.2%（5/29）の被験者が有害事象により試験を中止した。これらの7例のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象により中止した被験者は4例であった。

開始用量300 mg/m^2/day群（5/29例）：頭痛（多分関連あり）1例、全身湿疹（多分関連あり）1例、原疾患の悪化（関連なし）及び貧血（関連あるかもしれない）1例、末梢性浮腫（関連なし）1例、肺炎（関連なし）1例

開始用量150 mg/m^2/day群（2/30例）：甲状腺機能低下症（関連あるかもしれない）1例、胆嚢炎（関連なし）1例

2.5.5.4.3.2　用量制限毒性

国内第I/II相試験では、用量制限毒性は、開始用量300 mg/m^2/day群の31%（4/13）に認められた。認められた用量制限毒性（重症度）は、好中球減少症（Grade 3）、好中球数減少（Grade 3）及び高トリグリセリド血症（Grade 4）が各1例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）が1例であった。Grade 4の高トリグリセリド血症は、重篤な有害事象として報告された（2.5.5.4.2：被験者識別コードB10-01）。

開始用量150 mg/m^2/day群（3例）に用量制限毒性は認められなかった。

いずれの用量制限毒性も治験薬の休薬処置により回復もしくは軽快し、その後、治験実施計画書に規定した投与量調整ガイダンス（表 2.5.5-3）に従った用量減量により治験薬投与を再開し、その後も投与が継続されており、用量制限毒性に伴う治験薬投与中止はなかった。

また、国内第 I/II 相試験の用量制限毒性の発現率について、発現時のベキサロテンの用量別に検討したところ、ベキサロテン 150 mg/m^2/day 以下の用量では用量制限毒性は認められなかった。用量制限毒性は、200 mg/m^2/day 投与時に 33%（3/9）、300 mg/m^2/day 投与時に 31%（4/13）の発現率で認められた。

国内第 I/II 相試験の用量制限毒性の一覧を表 2.5.5-4 に示した。

表 2.5.5-4　用量制限毒性一覧（開始用量 300 mg/m^2/day）：国内第 I/II 相試験

被験者識別コード	有害事象（PT）[1]	有害事象発現までの日数（日）[2]	DLT となるまでの日数（日）[2]	DLT となった時点での重症度（Grade）[3]	重篤度	発現時治験薬投与量 mg/m^2/day	治験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]
B01-01	好中球数減少	15[5]	29[5]	3[5]	非重篤	300	継続[5]	回復	29
[redacted]歳・男	好中球数減少	58	92	3	非重篤	200	休薬	軽快	56
B06-01	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	10	3	非重篤	300	休薬	軽快	21
[redacted]歳・男	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	10	3	非重篤	300	休薬	回復	21
B07-03	好中球減少症	15	45	3	非重篤	300	休薬	回復	45
[redacted]歳・女	好中球減少症	87	141	3	非重篤	200	休薬	回復	69
B10-01	高トリグリセリド血症	4	11	4	重篤	300	休薬	回復	26
[redacted]歳・男	高トリグリセリド血症	36	43	4	重篤	200	休薬	軽快	15

1) MedDRA/J version 15.0 によりコーディング
2) 投与開始日から発現までの日数：事象発現日−投与開始日+1
3) 重症度は CTCAE ver.4.0 を参考に Grade 1～5 で判定
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1
5) 被験者識別コード B01-01 は、投与開始 15 日目に重症度 Grade 2 の好中球減少が発現し、投与 29 日目の機械測定による好中球数は重症度 Grade 2 であったものの、目視による再測定結果が 29 日目来院後、後日、重症度 Grade 3 となっていたことが判明した。そのため、29 日目来院の時点では DLT に伴う休薬措置は取られなかった。なお、本被験者では、29 日目で Grade 3 高トリグリセリド血症発現のため、治験薬減量措置があり、用量は 200 mg/m^2/day に変更されていた。その次の来院時点（治験開始後 43 日目）で好中球は正常に回復していた。

Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-11 抜粋

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、用量制限毒性は、71%（41/58）の被験者に認められ、その発現率は、開始用量に応じて増加していた。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（15 例）では、その多くが試験中にベキサロテンの投与量を増量しているが、増量前に認められた用量制限毒性は 2 件（好中球減少症/白血球減少症及び発疹/斑状丘疹状皮疹）であった。なお、投与量変更後（主に 300 mg/m^2/day へ変更）も併せると 11 件であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群（28 例）では 21 件、開始用量>300 mg/m^2/day 群（15 例）では 31 件であった。すべての被験者について、最もよくみられた用量制限毒性（COSTART 5 によらない用語）は、高コレステロール血症/高脂血症（43%、25/58）であり、次いで、好中球減少症/白血球減少症（10%、6/58）、肝機能検査値異常（7%、4/58）であった。高コレステロール血症/高脂血症の発現率は開始用量に応じて増加し、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（投与量変更前）、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群でそれぞれ 0%（0/15）、39%（11/28）及び 67%（10/15）であった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、用量制限毒性は、すべての被験者の 66%（62/94）に認められた。用量制限毒性の発現率は、開始用量に応じて増加した。用量制限毒性は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 50%（28/56）の被験者に 31 件、開始用量 >300 mg/m^2/day 群では 89%（34/38）の被験者に 54 件が報告された。最もよくみられた用量制限毒性（COSTART 5 によらない用語）は、高コレステロール血症/高トリグリセリド血症（43%、40/94）であり、開始用量 300 mg/m^2/day 群（39%、22/56）と開始用量>300 mg/m^2/day 群（47%、18/38）でほぼ同程度であった。次いで多くみられたのは、好中球減少症/白血球減少症（9%、8/94）であり、開始用量 300 mg/m^2/day 群（4%、2/56）よりも開始用量>300 mg/m^2/day 群（16%、6/38）が高かった。

なお、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験とも、開始用量>300 mg/m^2/day 群で用量制限毒性を発現した被験者が比較的多かったため、治験実施計画書を変更し、開始用量を 300 mg/m^2/day にすることとなった。

海外第IV相試験では、用量制限毒性は、治験実施計画書で「治験担当医師の判断で、試験薬の投与に起因し、かつ、試験薬の減量又は中止を必要とする事象。通常、NCI-CTC Grade 3 又は 4 の事象であるが Grade 3 又は 4 に限定するものではない」と定義されていた。用量制限毒性発現時は、毒性が消失あるいは有害事象共通用語規準（CTCAE） Grade 1 以下に改善するまで休薬し（最長 4 週間）、一段階下の用量に減量して投与を再開することが推奨されていたが、試験医師により減量が適切と判断された場合、減量前に休薬することは必須ではないとされていた。

Grade 3 又は 4 の因果関係が否定できない有害事象の発現率は、開始用量 300 mg/m^2/day において 51.7%（15/29 例）、開始用量 150 mg/m^2/day において 20.0%（6/30 例）であり、150 mg/m^2/day で有意に発現率が低かった（p=0.0150）。2 例以上で発現した Grade 3 又は 4 の因果関係が否定できない有害事象は、開始用量 300 mg/m^2/day では高トリグリセリド血症 34.5%（10/29 例）、骨髄機能不全 10.3%（3/29 例）及び好中球減少症 20.7%（6/29 例）であり、開始用量 150 mg/m^2/day では、好中球数減少 6.7%（2/30 例）のみであった。これらの事象はいずれも本薬の減量又は休薬により管理することができ、これらの事象により試験中止に至った症例はなかった。

開始用量 150 mg/m^2/day と 300 mg/m^2/day のいずれにおいても、減量・休薬・中止を要する用量制限毒性の発現が認められていた。治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群よりも高く、それぞれ 48.3%（14/29）及び 26.7%（8/30）であった。治験薬の休薬に至った有害事象のうち、最もよくみられた事象は高トリグリセリド血症（開始用量 300 mg/m^2/day 群で 14 例中 6 例、開始用量 150 mg/m^2/day 群で 8 例中 1 例）であった。なお、治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量 150 mg/m^2/day 群で、それぞれ 65.5%（19/29）及び 26.7%（8/30）であった。

国内第 I/II 相試験でみられた用量制限毒性は、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験、進行期CTCL患者における海外第II/III相試験及び海外第IV相試験でよくみられた用量制限毒性と同様であった。

2.5.5.4.3.3　「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」

国内第 I/II 相試験では、基本語として、高トリグリセリド血症、脂質異常、脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、血中トリグリセリド異常、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール異常、血中コレステロール増加及び脂質増加をあわせて、「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」として解析した。

国内第 I/II 相試験では、「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」を発現した被験者数及び件数は、開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）に 3 例 5 件、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）に 12 例 40 件であり、ほとんどの被験者で発現した。

Grade 3 以上の高度の事象は開始用量 150 mg/m^2/day 群の 1 例（Grade 3 の高トリグリセリド血症）、開始用量 300 mg/m^2/day 群の 5 例に認められた。開始用量 300 mg/m^2/day 群の内訳は、Grade 3 の高トリグリセリド血症 3 例、Grade 3 の脂質異常症 1 例、Grade 4 の高トリグリセリド血症 1 例であった。このうち、Grade 4 の高トリグリセリド血症については、重篤な有害事象として報告された（2.5.5.4.2 章参照：被験者識別コード B10-01）。Grade 3 以上の高度の事象は、いずれも、回復又は軽快した。

「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」の発現後、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 5 件中 4 件、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 40 件中 30 件が休薬や減量なく治験薬投与を継続した。休薬及び/又は減量を実施した場合も、その後治験薬投与の継続が可能であり、治験薬投与中止はなかった。

「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」の持続期間（発現日から転帰日までの日数）は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 5 件すべてが 91 日< （3 ヵ月以上）であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では 40 件中、91 日< （3 ヵ月以上）が 10 件、28<～≤91 日が 15 件、14<～≤28 日が 12 件、7<～≤14 日が 2 件、0<～≤7 日が 1 件であった。

なお、国内第 I/II 相試験では、血清トリグリセリド値 500 mg/dL を超える高度な高トリグリセリド血症（Grade 3 以上）が発現した場合には、治験薬の減量・休薬規定が設定されていた（表 2.5.5-3）。

また、国内第 I/II 相試験の「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」に関連する臨床検査値の推移について以下に記載する。

トリグリセリド値、総コレステロール値及び LDL-C 値の中央値は、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ともに、治験薬投与開始後速やかに増加した。開始用量 300 mg/m^2/day 群のトリグリセリド値の中央値は、治験薬投与開始前の 85 mg/dL から、治験薬投与第 1 週（1 週時）には 240 mg/dL に増加し、1 週時の治験薬投与開始前からの変化量の中央値は+161 mg/dL であった。同様に、開始用量 300 mg/m^2/day 群の総コレステロール値の

中央値は 189 mg/dL から 236 mg/dL に、LDL-C 値の中央値は 112 mg/dL から 144 mg/dL に増加し、変化量の中央値は、それぞれ、+42.5 mg/dL と+28.0 mg/dL であった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験で認められた、高トリグリセリド血症/高コレステロール血症に関連する NCI-CTC version 2.0 による Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常について以下に記載した。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、高トリグリセリド血症は、Grade 4 が 6.4%（3/47）、Grade 3 が 23%（11/47）の被験者に認められた。高コレステロール血症は、Grade 4 が 17%（8/47）、Grade 3 が 19%（9/47）の被験者に認められた。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、高トリグリセリド血症は、Grade 4 が 11%（9/85）、Grade 3 が 27%（23/85）の被験者に認められた。高コレステロール血症は、Grade 4 が 15%（13/85）、Grade 3 が 16%（14/85）の被験者に認められた。

海外第 IV 相試験では、国内第 I/II 試験において特に注目すべき「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」と定義された有害事象を発現した被験者数及び件数は、300 mg/m^2/day（29 例）では 22 例 47 件、150 mg/m^2/day（30 例）では 21 例 38 件であった。定義に該当した有害事象の内訳は、高トリグリセリド血症（開始用量 300 mg/m^2/day 及び 150 mg/m^2/day でそれぞれ 18 例及び 17 例、以下同様）、血中トリグリセリド増加（4 例及び 4 例）、高コレステロール血症（8 例及び 7 例）及び脂質異常症（0 例及び 1 例）であった。

このうち重篤な有害事象は 300 mg/m^2/day では 9 例に 12 件、150 mg/m^2/day では 3 例に 3 件認められた。Grade 3 以上の有害事象は 300 mg/m^2/day では 11 例、150 mg/m^2/day では 1 例で、Grade 4 の高トリグリセリド血症は 300 mg/m^2/day のみ 4 例に認められた。Grade 3 の高コレステロール血症は 300 mg/m^2/day 群の 1 例で、Grade 4 の高トリグリセリド血症とともに認められた事象であった。

Grade 3 以上の高トリグリセリド血症（血中トリグリセリド増加を含む）発現例 11 例中 10 例は投与開始から 8 週以内に異常値が認められており、また本薬の減量・休薬及び脂質異常症の治療薬の処方によってほとんどの症例で回復が認められた。回復が認められなかった症例は、既往歴として脂質異常症を有する被験者で、ベースライン時のトリグリセリド値が高く、基準値範囲内への回復は認められなかったものの、症状の軽快は確認された。

一方、150 mg/m^2/day 群においては、用量調整が必要となった Grade 3 以上の高トリグリセリド血症は 30 例中 1 例であり、300 mg/m^2/day 群に比べて用量調整を必要とする頻度も少なかった。

また、血清トリグリセリドの平均値は、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ともに、試験薬投与開始 1 週間以内及び 24 週間の投与期間を通して、増加が認められた。24 週時/投与終了時の、血清トリグリセリド値のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、開始用量開始用量 300 mg/m^2/day 群及び 150 mg/m^2/day 群で、それ

ぞれ 200.28%（342.531）及び 79.87%（102.896）であった。フォローアップ時（最終投与時から 4 週間後）では、血清トリグリセリドの平均値はベースライン付近まで回復した。

個々の被験者のトリグリセリド値の推移についても、平均値の推移と同様に、試験薬投与 1 週時から 24 週時を通して、多くの被験者で CTCAE Grade の悪化がみられたが、フォローアップ時に改善がみられた。24 週時/投与終了時に、Grade 1 又は 2 の高トリグリセリド血症が認められた被験者は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 23 例中 15 例（65.2%）、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 25 例中 15 例（60.0%）であった。フォローアップ時には、Grade 1 の高トリグリセリド血症が認められた被験者は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 18 例中 5 例（27.8%）、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 21 例中 5 例（23.8%）であり、Grade 2 は認められなかった。

総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールの平均値について、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群ともに、試験薬投与開始 1 週間以内及び 24 週間の投与期間を通して、総コレステロール及び LDL コレステロールは増加したが、HDL コレステロールは減少した。投与終了時の、脂質パラメータのベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群でそれぞれ以下のとおりであった。

- 総コレステロール：23.69%（30.170）及び 30.55%（37.232）
- LDL コレステロール：24.66%（40.350）及び 52.51%（63.839）
- HDL コレステロール：−30.52%（38.364）及び−28.94%（33.145）

個々の被験者のコレステロールの推移について、20 週時に、Grade 1 又は 2 の高コレステロール血症が認められた被験者は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 18 例中 10 例（55.6%）、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 19 例中 11 例（57.9%）であった。なお、24 週時/投与終了時及びフォローアップ時のコレステロールのデータは、被験者数が 3 例であったため、評価不能であった。

以上のごとく、ベキサロテン投与後に高トリグリセリド血症/高コレステロール血症が発現した場合には、必要に応じて脂質異常症治療薬を適切に使用すること、また、異常値のグレードに応じて、適切にベキサロテンの休薬及び/又は減量を行うことで、血清トリグリセリド値及び血清コレステロール値をコントロールすることが可能であり、ベキサロテンの投与継続が可能であると考えられる。

2.5.5.4.3.4　膵炎

高トリグリセリド血症がリスク因子となる可能性がある膵炎の発現状況について検討した。

国内第 I/II 相試験及び海外第 IV 相試験では、膵炎の発現は認められなかった。

膵炎は、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では 3 例、進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では 1 例に発現した。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験で膵炎を発現した被験者の特徴を表 2.5.5-5 に示した。これらの膵炎はすべて重篤な有害事象として報告された。

試験開始前の膵炎に対する危険因子に関して、膵炎を発現した 3 例中 2 例が高コレステロール血症/高脂血症であり、このうち 1 例は糖尿病、1 例は enalapril を使用していた。また、3 例中 2 例は、開始用量>300 mg/m^2/day であり、膵炎を発現する直前の治験薬投与量も >300 mg/m^2/day であった。

これら 3 例はすべて、膵炎発現前に 1000 mg/dL を超える著明な血清トリグリセリド値の上昇（範囲：1320～2360 mg/dL）がみられた。膵炎の発現時期は、それぞれ初回投与日から 17 日、29 日及び 88 日であった。いずれの被験者も膵炎は後遺症なく回復した。また、3 例とも膵炎を主な理由として試験を中止した。

表 2.5.5-5　重篤な膵炎を発現した被験者の特徴：早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

被験者番号	開始用量 mg/m^2/day	年齢/性別/人種	発現直前の投与量 mg/m^2/day	TG 最高値 mg/dL[1)]	脂質異常症治療薬の併用	その他リスク因子	事象発現日	事象転帰日	事象発現までの期間	治験薬の処置	因果関係[2)]	転帰
066-051	300	[redacted]歳/男/白人	300	1320	なし	試験開始前 TG 269 及び 338 mg/dL；enalapril	1/21/[redacted]	1/28/[redacted]	17 日	中止	多分関連あり	回復
181-145	500	[redacted]歳/男/白人	500	1980	なし	なし	9/30/[redacted]	10/14/[redacted]	29 日	中止	関連あり	回復
014-002	650	[redacted]歳/男/ヒスパニック	450	2360	あり	糖尿病；試験開始前 TG 363 mg/dL	5/8/[redacted]	6/6/[redacted]	88 日	中止	多分関連あり	回復

日付は月/日/年で記載
TG：血清トリグリセリド
1) 血清トリグリセリドの試験期間中の最高値
2) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定
Source: L1069-23 CSR Table 12.3-C、 Listing 47

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量>300 mg/m^2/day 群の 1 例で膵炎が認められ、重篤な有害事象として報告された。当該被験者（被験者番号 014-303）は、膵炎のリスク因子として、治験薬投与開始前に高脂血症を有しており、また、オメプラゾールを併用していた。治験薬投与開始前の非空腹時血清トリグリセリド値は 357 及び 367 mg/dL であった。治験薬投与第 76 日に急性膵炎で入院した時点での血清トリグリセリド値は >10,200 mg/dL であった。入院当日に治験薬投与を中止し、その後、膵炎は回復し、血清トリグリセリド値は治験薬投与前値まで回復した。

なお、進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第 I/II 相用量漸増試験（L1069-94-02 試験）では、フォローアップ期間中に 1 例が急性膵炎で死亡した。投与開始前の血清トリグリセリド値は235 mg/dLであった。治験薬投与第 18 日に急性膵炎で入院し、治験薬を中止した。この時点での血清トリグリセリド値は 1,468 mg/dL であった。入院より 3 日後に急性膵炎で死亡した。治験担当医師は、膵炎は高度であり、治験薬及び継続的な飲酒と因果関係があると判断した。

急性膵炎診療ガイドライン 2010（第 3 版）[急性膵炎診療ガイドライン 2010 改訂出版委員会編（金原出版）] によると、血中トリグリセリド値が 1,000～2,000 mg/dL を超えると急性膵炎の発症率が増加するといわれている。国内第 I/II 相試験では、治験実施計画書で高トリグリセリド血症が発現した場合の対応について規定し（表 2.5.5-3）、血清トリグリセリド値が 400 mg/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こととし、血清トリグリセリド値が 1,000 mg/dL を超えた場合には、ベキサロテンを休薬することとしていた。前項（2.5.5.4.3.3）でも記載した。国内第 I/II 相試験では 1 例（被験者識別コード B10-01）で血清トリグリセリド値が 1,000 mg/dL を超えた（最高 1,224 mg/dL）が、高脂血症治療薬（ベザフィブラート、イコサペント酸エチル及びロスバスタチンカルシウム）を使用し、規定に従い治験薬を休薬及び減量することで、治験薬投与を継続でき、膵炎の発現もみられなかった。なお、この Grade 4 の高トリグリセリド血症は、重篤な有害事象として報告された（被験者識別コード B10-01）。

以上のごとく、海外臨床試験で認められた膵炎は、血清トリグリセリド値増加に対する取扱い指針が適用される以前に発現したものであり、また、多くの発現例では開始用量が 300 mg/m^2/day を超える高用量で認められたものであった。血清トリグリセリド値増加に対する取扱い指針を使用して開始用量 300 mg/m^2/day で実施した国内第 I/II 相試験では、膵炎の発現は認められなかった。以上を踏まえると、本剤投与期間中の血清トリグリセリド値の定期モニタリングおよび血清トリグリセリド値の増加時の用量調整指針により膵炎の発症を抑制でき、本剤を安全に投与できると考えられる。

2.5.5.4.3.5　「甲状腺機能低下症」

国内第 I/II 相試験では、基本語として、甲状腺機能低下症、サイロキシン異常、サイロキシン減少、遊離サイロキシン異常及び遊離サイロキシン減少をあわせて、「甲状腺機能低下症」として解析した。

国内第 I/II 相試験では、「甲状腺機能低下症」は、開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）及び開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）のすべての被験者で発現した。このうち、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の高度の事象は認められなかった。

国内第 I/II 相試験では、「試験期間中に遊離サイロキシンの低下が認められた場合には、追加検査（遊離サイロキシンの測定）を実施し、サイロキシン値をモニターする。また、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錠を処方する」と治験実施計画書で規定していた。実際に、本試験では、「甲状腺機能低下症」への対応として、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 2 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 10 例が、甲状腺ホルモン補充療法（レボチロキシンナトリウムの投与）を受けた。一方、「甲状腺機能低下症」の治験薬に関する処置として、休薬、減量又は中止した被験者はなかった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、甲状腺機能低下症はすべての被験者の 40%（23/58）で報告されたが、重篤な有害事象は認められず、甲状腺機能低下症による試験の中止も認められなかった。甲状腺機能低下症により治験薬の減量を必要とした被験者が 2 例認められた。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、甲状腺機能低下症はすべての被験者の 38%（36/94）で報告されたが、重篤な有害事象は認められず、甲状腺機能低下症による試験の中止も認められなかった。甲状腺機能低下症により治験薬の減量又は中断を必要とした被験者が 2 例認められた。

海外第 IV 相試験では、国内第 I/II 試験において特に注目すべき「甲状腺機能低下症」と定義された有害事象を発現した被験者数及び件数は、300 mg/m^2/day（29 例）では 19 例 23 件、150 mg/m^2/day（30 例）では 18 例 22 件であった。定義に該当した有害事象の内訳は、甲状腺機能低下症（開始用量 300 mg/m^2/day 及び 150 mg/m^2/day でそれぞれ 15 例及び 13 例）、遊離サイロキシン減少（4 例及び 4 例）、甲状腺機能検査異常（0 例及び 1 例）であった。このうち重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められず、いずれも Grade 1-2 の事象であった。

国内第 I/II 相試験及び海外第IV相試験の「甲状腺機能低下症」に関連する臨床検査値の推移について以下に記載する。

国内第 I/II 相試験では、甲状腺刺激ホルモン値の中央値は、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ともに、治験薬投与開始後速やかに減少した。開始用量 300 mg/m^2/day 群の甲状腺刺激ホルモン値の中央値は、治験薬投与開始前（13 例）の 1.71 μIU/mL（範囲：0.50～3.41 μIU/mL）から 1 週時（11 例）に 0.04 μIU/mL（範囲：0.01～0.19 μIU/mL）となり、1 週時の治験薬投与開始前からの変化量の中央値は−1.63 μIU/mL であった（検出限界未満の被験者データは除外）。以降、甲状腺刺激ホルモン値の中央値は、試験期間を通じて低値の状態が持続していた。

遊離サイロキシン値及び血清総サイロキシン値は、甲状腺刺激ホルモン値と同様に、1 週時から減少が認められた。開始用量 300 mg/m^2/day 群の遊離サイロキシン値の中央値は、治験薬投与開始前（13 例）の 1.10 ng/dL（範囲：0.79～1.40 ng/dL）から 1 週時（12 例）に 0.71 ng/dL

（範囲：0.57～0.91 ng/dL）となり、1 週時の治験薬投与開始前からの変化量の中央値は −0.34 ng/dL であった。2 週時以降の遊離サイロキシン値については、甲状腺ホルモン補充療法を受けている被験者の影響があり、中央値の評価は困難であった。なお、血清総サイロキシン値についても、遊離サイロキシン値と同様の推移を示した。

海外第 IV 相試験では、甲状腺刺激ホルモン、総サイロキシン及び遊離サイロキシンは、試験薬投与開始 1 週間以内及び 24 週間の投与期間を通して減少した。24 週時/投与終了時の、甲状腺機能パラメータのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）及び変化率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群でそれぞれ以下のとおりであった。

- 甲状腺刺激ホルモン：−1.76 (1.965) mIU/L (−71.5%) 及び−1.45 (4.558) mIU/L (−67.1%)
- 総サイロキシン：−7.15 (25.342) nmol/L (−6.7%) 及び−3.68 (28.926) nmol/L (−3.3%)
- 遊離サイロキシン：−1.25 (3.164) pmol/L (−8.8%) 及び−0.65 (4.233) pmol/L (−4.4%)

以上のごとく、あらかじめ適用された本剤投与期間中の甲状腺機能の定期モニタリングおよび甲状腺ホルモン補充療法の開始を含む甲状腺機能検査異常時の対応指針により、ベキサロテンの投与後に遊離サイロキシンの低下がみられた場合でも、十分に本剤の投与継続が可能であった。

2.5.5.4.3.6　「好中球減少症」

国内第 I/II 相試験では、基本語として、発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球数減少、好中球数異常をあわせて、「好中球減少症」として解析した。

国内第 I/II 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の 13 例中 8 例に発現した。「好中球減少症」は 150 mg/m^2/day 群では認められなかったが、「好中球減少症」の発現時のベキサロテンの用量を検討したところ、100、200 及び 300 mg/m^2/day の各用量の投与時に発現が認められた。Grade 3 の「好中球減少症」は 2 例に認められ（好中球減少症及び好中球数減少各 1 例）、いずれも発現時は治験薬投与を継続したがその後休薬し、回復した。重篤な有害事象は認められなかった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験で認められた、好中球減少症に関連する NCI-CTC version 2.0 による Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常について以下に記載した。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、白血球数異常（白血球減少症）は、Grade 3 が 5.3%（3/57）の被験者に認められた。好中球減少症は、Grade 4 が 3.5%（2/57）、Grade 3 が 16%（9/57）の被験者に認められた。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では白血球数異常（白血球減少症）は、Grade 3 が 8.5%（8/94）の被験者に認められた。好中球減少症は、Grade 4 が 5.3%（5/94）、Grade 3 が 13.8%（13/94）の被験者に認められた。

海外第 IV 相試験において、国内第 I/II 試験において特に注目すべき「好中球減少症」と定義された有害事象は、好中球減少症（開始用量 300 mg/m^2/day 及び 150 mg/m^2/day でそれぞれ 7 例及び 2 例、以下同様）、好中球数減少（0 例及び 3 例）、好中球数異常（1 例及び 0 例）であった。

また、国内第 I/II 試験における「好中球減少症」の定義には含まれていなかったが、海外第 IV 相試験のみで骨髄機能不全（開始用量 300 mg/m^2/day 及び 150 mg/m^2/day でそれぞれ 4 例及び 2 例）が報告された。これらはいずれも事象の内容としては白血球数減少と好中球数減少であり、その他の血球系の減少は認められておらず、日本人で認められている白血球減少症／白血球数減少および好中球減少症／好中球数減少と同様な事象であったと推察される。

上記の「好中球減少症」及び/又は骨髄機能不全を発現した被験者数及び件数は、300 mg/m^2/day（29 例）では 11 例 15 件、150 mg/m^2/day（30 例）では 7 例 10 件であった。このうち重篤な有害事象は 300 mg/m^2/day では 6 例、150 mg/m^2/day では 1 例に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 300 mg/m^2/day では 10 例、150 mg/m^2/day では 3 例で、Grade 4 の骨髄機能不全は 300 mg/m^2/day のみ 1 例に認められた。

国内第 I/II 相試験及び海外第IV相試験の好中球減少症に関連する臨床検査値の推移について以下に記載した。

国内第 I/II 相試験では、白血球数及び好中球（%）の中央値は、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ともに、治験薬投与開始後に治験薬投与開始前からの減少傾向は認められるものの、経時的な変動は全般的に小さかった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群について、白血球数の中央値は、治験薬投与開始前（13 例）の 4570/μL（範囲： 3240～13000/μL）から 2 週時（11 例）に 4160/μL（範囲：2690～10900/μL）となり、以降の推移についても変動は小さかった。白血球分画の好中球（%）の中央値は治験薬投与開始前（13 例）の 60.9%（範囲：43.1～87.0%）から 2 週時（11 例）に 51.0%（範囲：34.3～86.0%）となり、以降の推移についても変動は小さかった。

白血球数について、治験薬投与開始後に基準値を逸脱した被験者数は、2 週時に開始用量 150 mg/m^2/day 群で 1 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 6 例が認められた。その後も基準値を逸脱した被験者はほぼすべての測定時点で認められたが、基準値を逸脱した被験者数の経時的な増加はみられなかった。

海外第IV相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群ともに、試験薬投与開始 1 週間以内及び 24 週間の投与期間を通して、ベースライン値からの白血球数及び好中球絶対数の減少が認められた。24 週時/投与終了時の、白血球数及び好中球絶対数のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群でそれぞれ以下のとおりであった。

- 白血球数：−14.33%（23.059）及び−11.94%（26.435）
- 好中球絶対数：−22.87%（33.079）及び−23.83%（35.612）

個々の被験者の白血球数の推移について、24 週時/投与終了時に、Grade 1 又は 2 の白血球数異常が認められた被験者は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 22 例中 8 例（36.4%）、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 25 例中 4 例（16.0%）であった。

2.5.5.4.3.7　白内障

ラット及びイヌにベキサロテンを 6 ヵ月間投与した毒性試験で、後嚢下白内障が認められた。早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、試験実施中に当該結果が得られたため、治験実施計画書を改訂し、試験の途中から細隙灯顕微鏡検査を追加実施することとした。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、ベースライン時と治験薬投与開始後の両方で細隙灯顕微鏡検査を実施した被験者は 18 例であり、このうちベースライン時に白内障が認められなかった被験者 7 例のうち 1 例（開始用量 6.5 mg/m^2/day 群）で治験薬投与第 94 日に両眼に新たな白内障が認められた。また、ベースライン時に白内障が認められた 11 例のうち 1 例（開始用量 300 mg/m^2/day 群）で、治験薬投与開始後に両側性の白内障の悪化がみられた。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、ベースライン時と治験薬投与開始後の両方で細隙灯顕微鏡検査を実施した被験者は 35 例であり、このうちベースライン時に白内障が認められなかった被験者 11 例のうち 4 例（すべて開始用量 300 mg/m^2/day 群）で、治験薬投与開始後に片眼又は両眼に新たな白内障が認められた。また、ベースライン時に白内障が認められた 24 例のうち 4 例で、治験薬投与開始後に白内障の悪化が認められた（開始用量 300 mg/m^2/day 群 3 例、開始用量>300 mg/m^2/day 群 1 例）。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、治験薬投与前と投与後の両方のデータがある被験者数が限られていたこと、及び高齢者では白内障の自然発症・有病率が高くなることが知られている点を考慮すると、ベキサロテンの投与による白内障発現の危険性について結論づけることはできないとされていた。

上述の先行海外臨床試験成績を踏まえて、国内第 I/II 相試験においても、細隙灯顕微鏡検査を実施した。その結果、開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）及び開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）のいずれの被験者においても、治験薬投与開始後に、新たに細隙灯顕微鏡検査の結果が異常と判定された被験者はいなかった。

以上から、本剤投与期間中、必要に応じて、細隙灯顕微鏡検査の実施することで、本剤投与に伴う白内障のリスクは軽減できると考えている。

2.5.5.5　臨床検査の結果

国内第 I/II 相試験及び海外第IV相試験の臨床検査値の評価の概略としては、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ともに、治験薬投与開始後すみやかに、空腹時脂質検査値（トリグリセリド、総コレステロール及び LDL-C）の中央値が増加し、甲状腺検査値（甲状腺刺激ホルモン、遊離サイロキシン及び血清総サイロキシン）の中央値が減少した。これらの増加又は減少は、治験期間を通して維持されたが、時間経過に伴う増加又は減少は認められなかった。その他の、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果については、試験期間を通して開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ともに、いずれも経時的な変動は全般的に小さかった。

特に注目すべき臨床検査値として、国内第 I/II 相試験及び海外第IV相試験での空腹時脂質検査、甲状腺ホルモン検査、及び白血球及び好中球(%)の推移については、それぞれ 2.5.5.4.3.3、2.5.5.4.3.5 及び 2.5.5.4.3.6 に記載した。

また、ベキサロテン投与時に比較的よくみられた貧血に関連し、国内第 I/II 相試験及び海外第IV相試験でのヘモグロビン量の推移について 2.5.5.5.1 に記載した。また、米国添付文書の「warning」に「Liver function test abnormalities」が記載されていることから、国内第 I/II 相試験での肝機能検査値の推移について 2.5.5.5.2 に記載した。

2.5.5.5.1　ヘモグロビン量

国内第 I/II 相試験では、ヘモグロビン量の中央値は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では、試験期間中の変動はほとんどみられなかった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、治験薬投与開始後に治験薬投与開始前からの減少傾向は認められるものの、経時的な変動は全般的に小さかった。

ヘモグロビン量が治験薬投与開始後に基準値を逸脱した被験者数は、開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）で投与開始第 20 週（20 週時）に 1 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）では、2 週時に 1 例、8 週時に 2 例が認められたが、その後、基準値を逸脱した被験者数の経時的な増加はみられなかった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、治験薬投与開始後、ヘモグロビン量が基準値下限未満を示した被験者の割合は増加したが、ヘモグロビン量の中央値の減少は小さかった。

治験薬投与開始 1 ヵ月後に、ヘモグロビン量が基準値下限未満に減少した被験者は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 21%（5/24）であった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、ヘモグロビン量が基準値下限未満を示した被験者の割合は、治験薬投与開始後にベースラインの 2 倍を超え［ベースライン=17%（15/89）、>12～16 weeks=38%（23/60）］、ヘモグロビン量の中央値も 13.2 g/dL から 12.1 g/dL

へ減少した。ヘモグロビン量について、ベースライン時に基準値範囲内又は基準値上限超であった被験者のうち、治験薬投与開始1ヵ月後に基準値下限未満への減少が認められた被験者の割合は、開始用量300 mg/m^2/day群では13%（5/38）であった。

2.5.5.5.2　肝機能検査値

国内第I/II相試験では、ALT及びASTの中央値については、開始用量150 mg/m^2/day群及び開始用量300 mg/m^2/day群ともに、いずれも経時的な変動は全般的に小さかった。

ALTについて、治験薬投与開始後に基準値を逸脱した被験者数は、開始用量150 mg/m^2/day群（3例）では2週時に1例、12週時に1例、開始用量300 mg/m^2/day群（13例）では、4週時に1例、8週時に1例が認められた。

ASTが治験薬投与開始後に基準値を逸脱した被験者数は、開始用量150 mg/m^2/day群（3例）では2週時に1例、12週時に1例、開始用量300 mg/m^2/day群（13例）では、2週時に2例、8週時に2例、16週時に1例が認められた。

また、関連するGrade 3以上の有害事象として、Grade 3のALT増加及びAST増加が1例（開始用量300 mg/m^2/day群）に発現したが、いずれも回復又は軽快した。

早期CTCL患者における海外第II/III相試験及び進行期CTCL患者における海外第II/III相試験では、肝機能検査値（ALT及びAST）の中央値は治験薬投与の影響を受けなかった。

個々の被験者について、>2～4 weeksにASTが基準値上限を超えて増加した被験者の割合は、早期CTCL患者における海外第II/III相試験の開始用量300 mg/m^2/day群では13%(3/24)、進行期CTCL患者における海外第II/III相試験の開始用量300 mg/m^2/day群では21%（8/39）であった。

NCI-CTC version 2.0のGrade 3以上のAST又はALT増加がみられた被験者の割合は、早期CTCL患者における海外第II/III相試験ではGrade 4が3.5%（2/57）、Grade 3が1.8%（1/57）であった。また、ビリルビン血症はGrade 4が1.8%（1/57）、Grade 3が1.8%（1/57）の被験者に認められた。進行期CTCL患者における海外第II/III相試験（94例）ではGrade 3のALT増加が1例、Grade 3のビリルビン血症が1例に認められた。

2.5.5.6　バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図検査

国内第I/II相試験では、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）については、開始用量150 mg/m^2/day群及び開始用量300 mg/m^2/day群ともに、経時的な変動は全般的に小さかった。

早期CTCL患者における海外第II/III相試験及び進行期CTCL患者における海外第II/III相試験の身体的検査の所見及びバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重）については、いずれも試験期間中に臨床的に顕著な変化は認められなかった。

海外第 IV 相試験では、体重、BMI、体表面積、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温及び体重）及び Karnofsky Performance Status について、試験期間中、ベースラインからの変化量の中央値に開始用量群間の差はみられず、臨床的に意義のある傾向も認められなかった。

国内第 I/II 相試験では、12 誘導心電図検査では、開始用量 150 mg/m^2/day 群の 1 例で投与 169 日に心電図 QT 延長（Grade 1）を認め、異常と判定された。この被験者では、心臓関連の有害事象として、洞性不整脈（Grade 1）も報告されており、これらは治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、この被験者では、本事象に対して減量・休薬を含む措置は必要とされず、本試験終了後、継続投与試験にて本剤が引き続き投与されていた。なお、事象は投与 269 日に回復の転帰が確認され、治験担当医により一過性の事象と判断された。

2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1　人口統計学的特性

（1）高齢者（65 歳以上）

ベキサロテンの安全性について、年齢の影響を検討する臨床試験は実施していない。

国内第 I/II 相試験では、全般的な有害事象の発現率について、年齢（65 歳未満、65 歳以上）で層別して検討した。

開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）には 65 歳以上の被験者はいなかった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、13 例中 3 例が 65 歳以上であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群では、65 歳以上の被験者 3 例について、65 歳未満の被験者と比較して、有害事象、重篤な有害事象及び高度有害事象の各発現率に特徴的な傾向は見られなかった。また、用量制限毒性や「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」、「甲状腺機能低下症」及び「好中球減少症」の発現率についても、特徴的な傾向は見られなかった。(2.7.4.5 表 2.7.4.5-1)

なお、海外での市販後の高齢者に対する使用経験については、定期的安全性最新報告（2014 年 11 月 10 日版）では、1999 年 12 月 29 日（国際誕生日）～2014 年 9 月 15 日の期間に、65 歳以上（又は「高齢者」）の報告数は 1,213 報であった。これらの報告を検討した結果、全般的に、非高齢者の患者集団と比較して、高齢者の患者集団で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

（2）小児

ベキサロテンの小児を対象とした臨床試験は実施していない。また、ベキサロテンの臨床試験は、国内では 20 歳以上、海外では 18 歳以上を対象として実施されており、18 歳未満の患者に投与した場合の安全性について検討していない。

(3)　性別

国内第 I/II 相試験では、全般的な有害事象の発現率について、男女別で層別して検討した。

開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）では女性 1 例、男性 2 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）では、女性 5 例、男性 8 例であった。

被験者が少数であるため、結果の解釈に注意は必要であるが、女性と男性で有害事象の発現率は同様であった。また、重篤な有害事象、高度有害事象、用量制限毒性、「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」、「甲状腺機能低下症」及び「好中球減少症」の発現率についても、性差はみられなかった。(2.7.4.5 表 2.7.4.5-2)

2.5.5.7.2　肝機能障害

肝機能障害を有する患者を対象とした薬物動態及び安全性を検討する試験は実施していない。しかしながら、ベキサロテンの排泄には肝臓が大きく関与していることを示す *in vitro* のエビデンスが得られていることから、肝機能障害患者ではベキサロテンのクリアランスが大きく低下することが予測される。

2.5.5.7.3　腎機能障害

腎機能障害を有する患者を対象とした薬物動態及び安全性を検討する試験は実施していない。2 型糖尿病患者を対象とした海外第 II 相試験（L1069-DM-01 試験）で、ベキサロテンの尿中排泄について検討した結果、腎排泄はベキサロテン代謝の主要な排出経路ではないことが示されている。しかしながら、ベキサロテンはヒト血漿蛋白結合率が 99%以上と極めて高いことから、腎機能障害を有する患者ではベキサロテンの薬物動態が変化する可能性がある。

2.5.5.7.4　脂質異常症

国内第 I/II 相試験で、「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」を発現した被験者について、治験薬投与開始前の脂質異常症の有無及び治験薬投与開始前からの脂質異常症治療薬の使用の有無を調査した。国内第 I/II 相試験で「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」を発現した被験者は 16 例中 15 例であり、そのうち 60%（9/15）は治験薬投与前に脂質異常症はみられなかった。また、脂質異常症治療薬を試験開始前から併用していなかった被験者は 67%（10/15）であった。これらの結果からは、ベキサロテン投与開始前の脂質異常症の有無と「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」の発現との関係は明らかにならなかった。

なお、国内第 I/II 相試験の選択基準では「空腹時血清トリグリセリドが 150 mg/dL 以下の者、又は脂質異常症治療薬により 150 mg/dL 以下にコントロールされている者。後者の場合

は、脂質異常症治療薬による治療を1週間以上変更せずに継続し、安定していること」とした。

2.5.5.7.5　併用薬

ベキサロテンはチトクローム P450（CYP）3A4 によって代謝されるため、CYP3A4 阻害物質は、血漿中ベキサロテン濃度を上昇させることが予測される。また CYP3A4 誘導物質は、血漿中ベキサロテン濃度を低下させる可能性がある。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、ベキサロテンと併用される可能性がある薬剤として、甲状腺ホルモン補充療法に使用されるレボチロキシン、及び、脂質異常症治療薬のアトルバスタチン及びゲムフィブロジル（日本未承認）について、ベキサロテンと併用したときの血漿中ベキサロテン濃度を検討した。ベキサロテンとゲムフィブロジルの併用時の血漿中ベキサロテン濃度は、非併用時よりも高かった。ベキサロテンとゲムフィブロジルの薬物間相互作用の機序は不明である。なお、ベキサロテンとレボチロキシン又はアトルバスタチンとの併用では血漿中ベキサロテン濃度に大きな変化は見られなかった。

なお、CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールについて、健康被験者を対象としてベキサロテンの薬物動態に対するケトコナゾールの影響を検討した海外第 I 相試験（L1069-61 試験）では、定常状態のケトコナゾールは、ベキサロテンの単回投与後の薬物動態プロファイルに対し、臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

2.5.5.7.6　妊娠及び授乳時の使用

レチノイド製剤には、催奇形性が認められている。

非臨床試験では、ベキサロテンを雌性ラットに妊娠7日から17日まで1日1回反復経口投与した結果、生殖への影響及び催奇形性が認められた。母動物及び胎児への無毒性量は 1 mg/kg/day（6 mg/m^2/day 相当）であった。ベキサロテンの臨床試験では、妊娠中の女性を対象より除外した。また、試験中、被験者は避妊を行うこととした。また、海外でのベキサロテンの市販後の対応については、ベキサロテン投与開始前に妊娠検査により妊娠の有無を確認し、妊娠中の投与は禁忌とし、ベキサロテンによる治療期間中は避妊するよう患者へ指示することとした。ベキサロテンの臨床試験中に、妊娠中の女性への投与経験はない。

海外での市販後について、定期的安全性最新報告（2014 年 11 月 10 日版）では、1999 年 12 月 29 日（国際誕生日）～2014 年 9 月 15 日の期間に、妊娠に関連する報告が 4 報あった。このうち 2 報は、ベキサロテン投与中の男性患者のパートナーの妊娠であり、いずれも出産は正常で、新生児は健康であった。その他、治療的流産を行ったとの報告が 1 報、転帰確認中が 1 報であった。

授乳期の使用については、ベキサロテンの臨床試験では授乳中の女性を対象より除外したため、臨床試験での投与経験はない。また、ベキサロテンの乳汁への移行に関するデータはない。

2.5.5.7.7　過量投与

種々の進行癌患者を対象とした海外第 I/II 相試験（L1069-93-02 試験）では、ベキサロテンは 1,000 mg/m^2/day までの用量で投与されたが、急性の毒性作用を示唆する所見は認められなかった。ベキサロテンの臨床試験では、ベキサロテンの過量投与の報告はない。

海外での市販後について、定期的安全性最新報告（2014 年 11 月 10 日版）では、1999 年 12 月 29 日（国際誕生日）～2014 年 9 月 15 日の期間に、過量投与に関連する報告が 1 報あった。年齢不明の女性患者が、1 日 6 カプセル服用すべきところ、1 日 2 回、12 カプセル/日を服用したとの報告があったが、それ以上の情報は得られていない。

海外第 IV 相試験では、有害事象として、1 例に 1 件の「偶発的過量投与」が報告された。本被験者は開始用量 300 mg/m^2/day 群の 73 歳の女性で、本剤投与日数は 1 日であった。その後、被験者希望により試験を中止した。急性の毒性作用を示唆する所見、及び本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

なお、ベキサロテン過量投与時の特別な解毒薬はない。

2.5.5.7.8　薬物乱用

薬物乱用の可能性の調査を目的とした試験は実施していない。なお、薬物乱用の可能性を示唆する所見は、ベキサロテンの臨床試験及び市販後の情報（定期的安全性最新報告 2014 年 11 月 10 日作成）ともに認められていない。

2.5.5.7.9　離脱症状及び反跳現象

ベキサロテンの投与終了後の離脱症状に関する試験は実施していない。

ベキサロテンの国内第 I/II 相試験では、離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は見られていない。

2.5.5.7.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ベキサロテンの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する特別な試験は実施していない。

ベキサロテンの国内第 I/II 相試験では、自動車運転及び機械操作に対する影響を示唆する有害事象として、「眠気」が認められた被験者はいなかった。

なお、海外臨床試験において浮動性めまい及び視覚障害が有害事象として報告されていることから、海外では、ベキサロテン投与中の自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意することとしている。

2.5.5.8　市販後データ

ベキサロテンは、CTCL 治療薬として 1999 年 12 月 29 日（国際誕生日）に米国で承認後、米国、EU 主要国、南米を含む 39 ヵ国で承認されている（2014 年 9 月 15 日現在）。また、ベキサロテンゲル製剤が 2000 年 6 月 28 日に米国で承認されており、米国及びベネズエラで市販されている。

最新の定期的安全性最新報告（2014 年 11 月 10 日作成、報告期間 2011 年 9 月 16 日～2014 年 9 月 15 日）に基づき、市販後のデータを以下に示した。

ベキサロテンの入手可能な出荷データの販売カプセル数（16,369,000 カプセル）に基づき、患者数を推定した。

1999 年 12 月 29 日（国際誕生日）～2014 年 9 月 15 日の期間に、市販後のベキサロテンカプセルへの累積曝露患者数は 37,600 名、ベキサロテンゲルへの累積曝露患者数は 19,300 名であった。

最新の定期的安全性最新報告の報告期間（2011 年 9 月 16 日～2014 年 9 月 15 日）に、ベキサロテンに関する重篤な副作用は、市販後データベースに基づき、47 報 104 件が報告された。国際誕生日からの重篤な副作用の累積報告数は 201 報 365 件となった。

当該報告期間中に報告された安全性情報を、これまでに収集されたすべての安全性情報とともに検討した結果、新たな安全性上の問題は認められず、添付文書に記載された予測される有害事象情報を更新する必要性はないと考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

(1) 皮膚T細胞性リンパ腫の病変の主体である皮膚病変に対して良好な奏効を示す

国内第I/II相試験の主要評価項目であったmSWATによる皮膚病変評価に基づく奏効率（CR+PR）では、開始用量300 mg/m^2/day群（13例）で、投与終了（24週）/中止時点で61.5%と良好な奏効率を示した。また、その95%信頼区間の下限値は31.6%と十分に高い値であり、治験薬投与8週時以降は24週時の投与完了までのいずれの評価時点でも、奏効率の95%信頼区間下限値は無治療での最大自然奏効率5%を下回ることはなかった。また、mSWATによる紅斑、局面及び腫瘤の合計の罹患面積評価において、8週時以降24週時までのいずれの評価時期においても投与開始前に比べて50%以上の罹患面積の減少が認められ、24週時では70%以上の減少が認められた。

また、米国で実施された第IV相試験においても、主要評価項目であったCA、PGA及びBSAに基づく奏効率は、開始用量300 mg/m^2/dayで、CAでは34.5%、PGAでは37.9%、BSAでは34.5%と、良好な奏効が認められた。

(2) 早期から進行期まで、病期に関わらず有効性を示す

国内第I/II相試験の開始用量300 mg/m^2/day群の奏効率（mSWAT）は、病期IB及びIIAの早期症例、病期IIB、ならびに病期IIIAで、それぞれ、 60%（3/5）、50%（2/4）及び100%（3/3）であった。

早期CTCL患者を対象とした海外第II/III相試験においても、開始用量300 mg/m^2/day群の病期別の奏効率（PEC）は、病期IA、IB、IIAで、それぞれ、50%、52%、67%であった。同様に、進行期CTCL患者を対象とした海外第II/III相試験においても、病期IIB、III、IVA、IVBで、それぞれ、57%、32%、44%、40%であった。

上述のごとく、いずれの試験においても、本剤の奏効率は病期による差異は認められず、早期から進行期まで有効性が認められた。

(3) 長期間にわたり、安定した効果の持続を示す

国内第I/II相試験の開始用量300 mg/m^2/day群では、投与27日後から奏効例が認められ、mSWAT奏効率は投与8週後に53.8%（7/13）となり、投与24週後も53.8%（7/13）であり、24週間の投与期間中、mSWAT奏効率は安定した推移を示した。

早期CTCL患者を対象とした海外臨床第II/III相試験では、Kaplan-Meier法で推定したPECによる無増悪期間の中央値は、開始用量6.5 mg/m^2/day群、300 mg/m^2/day群及び>300 mg/m^2/day群でそれぞれ、95日（範囲：28～124日）、210日（範囲：8

～210 日）及び 516 日（範囲：15～516 日）であった。また、同様に、進行期 CTCL 患者を対象とした海外臨床第 II/III 相試験では、300 mg/m^2/day 群及び>300 mg/m^2/day 群で、それぞれ 97 日（範囲：1～188 日）及び 206 日（範囲：8～456 日）であった。

米国で実施された第 IV 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群で PGA 評価において効果発現（PR 以上）が認められた 12 例中 11 例（91.6%）で PR 以上の効果が試験終了時点まで維持されていた。同様に BSA においても、開始用量 300 mg/m^2/day 群では効果発現（PR 以上）した全例（10 例中 10 例）で試験終了時点まで効果を持続できた。

以上より、ベキサロテンは、長期間にわたり安定した効果を持続することが示唆された。

2.5.6.2　リスク

(1) 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）

非臨床試験および国内外の臨床試験において、本剤投与により高頻度で高トリグリセリド血症が発現した。

血中トリグリセリドの著明な増加は、一般的に膵炎の発現リスクの増大と関連していることが知られている。そこで、海外では、投与期間中は血清トリグリセリド値の十分なモニタリングを行い、トリグリセリド値が増加した場合には、脂質異常症治療薬の併用投与、又は本剤用量の減量・休薬を行うよう規定されている。

上述の血清トリグリセリド値増加に対する取扱い指針を使用して実施した国内第 I/II 相試験では、高トリグリセリド血症/高コレステロール血症を発現した被験者数及び件数は、開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例中で 3 例 5 件、開始用量 300 mg/m^2/day 群 13 例中で 12 例 40 件の発現であった。このうち、Grade 3 以上の高度事象は開始用量 150 mg/m^2/day 群で 1 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 5 例に認められたが、いずれも本剤の減量又は休薬処置により回復又は軽快し、投与中止に至った症例はなく、本剤投与が継続された。また、膵炎の発現も認められなかった。

同様に、米国で実施された市販後第 IV 相試験では、高トリグリセリド血症（開始用量 300 mg/m^2/day 及び 150 mg/m^2/day でそれぞれ 18 例及び 17 例、以下同様）、血中トリグリセリド増加（4 例及び 4 例）、高コレステロール血症（8 例及び 7 例）及び脂質異常症（0 例及び 1 例）であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は 300 mg/m^2/day では 11 例、150 mg/m^2/day では 1 例に認められた。Grade 3 の高コレステロール血症は 300 mg/m^2/day 群の 1 例であった。Grade 3 以上の高トリグリセリド血症（血中トリグリセリド増加を含む）発現例 11 例中 10 例は投与開始から 8 週以内に異常値が認められており、また本薬の減量・休薬及び脂質異常症の治療薬の処方によってほとんどの症例で回復が認められた。回復が認められなかった症例は、既往歴として脂質異常症を有する被験者で、ベースライン時のトリグリセリド値が

高く、基準値範囲内への回復は認められなかったものの、症状の軽快は確認された。また、膵炎の発現も認められなかった。

以上より、海外で適用されている血清トリグリセリド値増加に対する取扱い指針は十分に本リスクの軽減に寄与していると考えられる。

(2)　膵炎

海外では、上述の CTCL 患者 4 例を含む 11 例で膵炎の発症が報告されている（Targretin Periodic Safety Update Report #10, 10 Nov. 2014. Page 21:Table 16-1）。早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、3 例の膵炎が重篤な有害事象として報告されたが、いずれの被験者も膵炎は後遺症なく回復した。3 例はすべて、膵炎発現前に血清トリグリセリド値の増加（範囲：1,320～2,360 mg/dL）が認められていた。なお、試験開始前の膵炎に対する危険因子としては、膵炎を発現した 3 例中 2 例が高コレステロール血症/高脂血症を投与前より合併していた。

進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、開始用量>300 mg/m^2/day 群の 1 例で膵炎が認められ、重篤な有害事象として報告されたが、本剤投与中止後に回復した。この被験者では、高脂血症を投与前より合併していた。

なお、進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第 I/II 相試験（L1069-94-02 試験）では、開始用量 600 mg/m^2/day で急性膵炎による死亡が 1 例報告された。この症例は、本剤投与との因果関係に加えて、継続的な飲酒習慣も事象発現と因果関係があると判断された症例であった。

上述の海外臨床試験で認められた膵炎は、血清トリグリセリド値増加に対する取扱い指針が適用され以前に発現したものであり、また、多くの発現例では開始用量が 300 mg/m^2/day を超える高用量で認められたものであった。

血清トリグリセリド値増加に対する取扱い指針を使用して開始用量 300 mg/m^2/day で実施した国内第 I/II 相試験では、膵炎の発現は認められなかった。

以上を踏まえて、本剤投与期間中の血清トリグリセリド値の定期的なモニタリングおよび血清トリグリセリド値増加時の用量調整指針に従うことで、ベキサロテン投与中の本リスクを軽減できるものと考える。

(3)　甲状腺機能検査異常

非臨床試験及び国内外の臨床試験において、本剤投与により高頻度で甲状腺機能低下を示す検査値異常が発現した。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験および進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、それぞれ、40%（23/58）と 38%（36/94）の症例で甲状腺機能低下症が報告された。なお、いずれの症例も投与中止あるいは重篤な有害事象となったものはなかった。

そこで、国内第 I/II 相試験では、本剤投与期間中は甲状腺ホルモン値をモニター

し、遊離サイロキシンの低下が認められた場合には追加検査を実施し、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錠を処方することが規定されていた。

国内第I/II相試験は、重篤な有害事象及びGrade 3以上の高度な甲状腺機能低下症は認められなかった。甲状腺機能低下は、開始用量150 mg/m^2/day群（3例）及び開始用量300 mg/m^2/day群（13例）のすべての被験者で発現し、甲状腺刺激ホルモンの値が検出限界未満又は検出限界に近い値まで低下したものの、休薬、減量又は中止した被験者はなかった。なお、甲状腺機能低下への対応として、規定に従い、開始用量150 mg/m^2/day群では2例、開始用量300 mg/m^2/day群では10例に、レボチロキシンナトリウムの投与が行われた。

以上より、あらかじめ適用された本剤投与期間中の甲状腺機能の定期的なモニタリングおよび甲状腺機能検査異常時の対応指針に従うことで、ベキサロテン投与中の本リスクを軽減できるものと考える。

(4)　白血球減少及び好中球減少

早期CTCL患者を対象とした海外第II/III相試験および進行期CTCL患者を対象とした海外第II/III相試験では、全体のおよそ1/3の症例において、投与4週時で白血球数及び好中球数の基準値下限未満への減少がみられ、その後、投与期間を通じて低値であった。

国内第I/II相試験では、好中球減少症は開始用量150 mg/m^2/day群では認められず、開始用量300 mg/m^2/day群の13例中8例に発現した。なお、好中球減少症の発現は、100、200及び300 mg/m^2/dayの各用量で認められた。Grade 3の好中球減少症は2例に認められたが、いずれも回復しており、重篤な有害事象は認められなかった。

海外第IV相試験では、好中球減少症及び/又は骨髄機能不全を発現した被験者数は、300 mg/m^2/day（29例）では11例、150 mg/m^2/day（30例）では4例であった。このうちGrade 3以上の有害事象は300 mg/m^2/dayでは10例、150 mg/m^2/dayでは3例で、Grade 4の骨髄機能不全は300 mg/m^2/dayのみ1例に認められた。なお、骨髄機能不全（開始用量300 mg/m^2/day及び150 mg/m^2/dayでそれぞれ4例及び2例）が報告されたが、これらはいずれも事象の内容としては白血球数減少と好中球数減少であり、その他の血球系の減少は認められておらず、日本人で認められている白血球減少症／白血球数減少および好中球減少症／好中球数減少と同様な事象であったと推察された。

以上の国内試験及び海外試験で発現した白血球減少及び好中球減少は、いずれも臨床上問題となるような続発症の発症は伴っておらず（たとえば、好中球数減少に続発することがある発熱症状の発症といった忍容性・安全性に懸念が生じるような臨床症状の随伴発症はなかった）、臨床検査値異常変動にとどまっていた。

以上を踏まえて、白血球減少及び好中球減少に関する情報を記載し注意喚起する

ことで、本リスクの軽減を図ることができると考える。

(5)　白内障

ラット及びイヌに本剤を 6 ヵ月間投与した毒性試験において、後嚢下白内障が発現したことが報告されている。そこで、海外の添付文書では、本剤投与期間中に視覚障害を発現した場合には、眼科検査を行うこととしている。

これを受けて、国内第 I/II 相試験では、本剤投与期間中、定期的に細隙灯顕微鏡検査を行うこととしていた。本試験期間中、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）で、治験薬投与 24 週時に 2 例で細隙灯顕微鏡検査の結果が異常と判定されたが、これらはいずれも治験薬投与開始前より異常が認められていた被験者であった。

以上を踏まえて、本剤投与期間中、必要に応じて、細隙灯顕微鏡検査を実施することで本リスクの軽減を図ることができると考える。

(6)　催奇形性

非臨床試験において、本剤は催奇形性があることが確認されている。

そこで、海外の添付文書では、妊娠中及び妊娠を計画している女性への本剤投与を禁忌としている。また、妊娠可能又は妊娠を計画しているパートナーをもつ男性患者にベキサロテンを投与する場合に適用すべき避妊方法について添付文書等で明記している。

妊娠中および妊娠を計画している女性への本剤投与を禁忌とすると同時に、ベキサロテン投与開始前に妊娠検査により妊娠の有無の確認を行い、治療期間中は適切な適切な避妊を実施することとしている。妊娠可能又は妊娠を計画しているパートナーをもつ男性に本剤を投与する場合に適用すべき避妊方法を周知徹底することとしている。以上により、ベキサロテン投与中の本リスクを回避することができると考える。

2.5.6.3　結論

皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）に対する治療は、紅斑や局面といった皮膚病変主体である早期の病期段階では、ステロイド外用や紫外線療法を含むいくつかの治療法が、一時的な寛解が得られる点、あるいは自覚症状が軽減される等の点で有効であると考えられている。しかし、今日においても未だ本疾患に対する根治療法が確立されていないため、難治性あるいは治療抵抗性の皮膚症状の再燃を繰り返しながら病期が進展していくこともあることがよく知られている。このような本疾患の病態特性を踏まえて、可能な限り病期の進展を遅らせることが治療上で極めて重要であると認識されている。

皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン（日本皮膚科学会／日本皮膚悪性腫瘍学会編、2010 年）を含む主要各国の診療ガイドラインによれば、レチノイド製剤であるベキサロテンを含む全身

薬物療法は、病期早期の症例では、局所療法後の第2選択療法として、局所療法後の再発や病勢進行を認めた症例に対する治療法として推奨されている。また、病期IIB以上の進行期症例に対しては、第1選択の治療法として示され、IV期に至ってもセザリー症候群に対する治療選択肢とされている。特に、NCCNガイドラインでは、本邦同様な病気別の治療指針に加えて、菌状息肉症・セザリー症候群に関して治療レジメを具体的に分類しており、ベキサロテンは全身療法のカテゴリAに分類され、早期（IA～IIA）病期の症例において、局所療法の第2選択療法として局所療法後の再発や病勢進行を認めた症例に対する治療レジメとして推奨されている。病期IIB期及びIII期の進行期症例に対しては、第1選択の治療レジメとされている。病期IV期においても、セザリー症候群に対する治療選択肢として示されている。

本邦では、全身薬物療法薬としては、現在、インターフェロンγ、ボリノスタット、モガムリズマブの3剤が承認されている。しかしながら、本剤を含むレチノイド療法については、本邦ガイドラインにおいて標準療法のひとつとして推奨されていながら、レチノイド製剤として承認されて使用できる薬剤は未だない状況である。

ベキサロテンで想定されている臨床上のリスクを最小化するために海外で適用されている各リスクに対する対応指針を用いて実施した国内臨床試験では、ベキサロテンを安全に投与管理することができた。

以上より、ベキサロテンの治療上の位置づけを踏まえつつ、ベキサロテンで想定される臨床上のそれぞれのリスクに対する対応方策により投与時の安全性リスクの軽減を図ることができることを併せて勘案すると、臨床試験成績に基づくベネフィットおよびリスクの評価の結果、ベキサロテンはCTCL治療に寄与することができると考える。

2.5.7　参考文献

1) 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]
2) 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]
3) Nieto-Rementeria N, Perez-Yarza G, Boyano MD, Apraiz A, Izu R, Diaz-Perez 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]
4) Hamada T, Iwatsuki K. Cutaneous lymphoma in Japan: A nationwide study of 1733 patients. J Dermatol. 2014;41:3-10. [5.4.4]
5) 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編. 皮膚悪性腫瘍取扱い規約第 2 版：皮膚悪性リンパ腫. 金原出版; 2010. [5.4.5]
6) 濱田利久. 皮膚リンパ腫全国症例数調査の結果 2008. Skin Cancer.2009;24(2):192-8. [5.4.6]
7) Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene Is Effective and Safe for Treatment of Refractory Advanced-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma: Multinational Phase II-III Trial Results. J Clin Oncol. 2001;19(9): 2456-71. [5.4.7]
8) Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 Clinical Trial of Oral Bexarotene (Targretin Capsules) for the Treatment of Refractory or Persistent Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. Arch Dermatol. 2001;137:581-93. [5.4.8]