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）

2.7　臨床試験の概要文及び概要表
2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

2.7 臨床試験の概要文及び概要表 4
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発過程概観 4
2.7.1.1.2 分析法の概観 7
2.7.1.1.3 *in vitro* 及び *in vivo* での製剤特性の概観 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティに関する試験 9
2.7.1.2.2 微粉化製剤と非微粉化製剤の比較 11
2.7.1.2.3 投与回数に関する試験（1 日 2 回投与の検討） 15
2.7.1.2.4 食事の影響に関する試験 16
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.1.3.1 微粉化製剤と非微粉化製剤の比較 19
2.7.1.3.2 用法の検討 19
2.7.1.4 付録 21
2.7.1.4.1 分析方法の要約 21

略号一覧表

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）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-6}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to 6 hours postdose	投与時から投与後 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-7}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to 7 hours postdose	投与時から投与後 7 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tlast}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to the time of the last detectable concentration	投与時から血漿中濃度検出可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to infinite time	投与時から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
C_0	Predose plasma concentration	投与前血漿中濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FL	Fluorescence	蛍光法
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
MS	Mass spectrometry	質量分析
MTT	Meal tolerance test	高脂肪食負荷試験
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口グルコース負荷試験
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7 臨床試験の概要文及び概要表

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

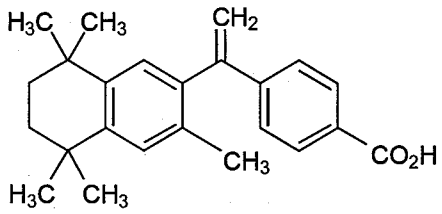
2.7.1.1 背景及び概観

ベキサロテンは、1日1回の経口投与で効力を発揮する、選択的なレチノイドX受容体(RXR)活性化薬である。ベキサロテンの名称及び化学構造式は以下の通りである。

一般名： INN Bexarotene
JAN ベキサロテン（日本名）、Bexarotene（英名）

化学名： 4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エテニル]安息香酸（日本名）
4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethenyl] benzoic acid（英名）

構造式：



分子式： $C_{24}H_{28}O_2$
分子量： 348.48

2.7.1.1.1 製剤開発過程概観

ベキサロテン製剤は、軟カプセル製剤であり、原薬の微粉化/非微粉化以外には、カプセル内容物組成比の変更は、開発初期から市販に至るまで行われていない（表 2.7.1.1-1、表 2.7.1.1-2)。用いられる原薬によって、2種類の軟カプセル製剤処方が検討された。それぞれ、非微粉化製剤、及び微粉化製剤と呼び、微粉化製剤が市販製剤（海外市販製剤及び国内市販予定製剤）である。微粉化製剤は、動物実験において微粉化原薬を用いることによりBA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（図 2.7.1.1-1)。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[redacted]処方と微粉化原薬を用いた[redacted]～[redacted]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BAが予想通り改善されることを確認した。以降、試験製剤、最終製剤及び市販製剤（海外市販製剤及び国内市販予定製剤）まで微粉化製剤を用いた。国内市販予定製剤の処方を表 2.7.1.1-3 に記す。

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

表 2.7.1.1-1 ベキサロテンカプセル製剤開発経緯

	製剤処方	試験番号	用量	バッチ番号	原薬	製剤の変更点
試験製剤	[redacted]	L1069-93-01 L1069-93-02 L1069-94-02	10 mg 25 mg	[redacted]-001 -002	非微粉化原薬	---
	[redacted]	L1069-93-01 L1069-93-02 L1069-94-02 L1069-23	10 mg	[redacted]-002 -002	微粉化原薬	微粉化原薬への変更
	[redacted]	L1069-93-01 L1069-93-02 L1069-94-02	25 mg	[redacted]-003 -003		
	[redacted]	L1069-93-02 L1069-94-02	50 mg	[redacted]-001		
	[redacted]	L1069-93-02 L1069-94-02 L1069-23 L1069-24	75 mg	[redacted]-001 -006 -007 -001		
最終製剤	[redacted]	L1069-93-02 L1069-94-02 L1069-23 L1069-24 L1069DM-01	75 mg	[redacted]-008 -004 -005 -012 -009 -004	微粉化原薬	
	[redacted]	L1069-23	10 mg	[redacted]-004		
市販製剤	[redacted]	L1069-61 B-1101 E7273-G000-401	75 mg	市販製剤	微粉化原薬	印字以外に変更なし
その他	懸濁液	L1069DM-01	75 mg	[redacted]-004 より調製	微粉化原薬	

表 2.7.1.1-2 ベキサロテン軟カプセル製剤処方一覧

		製剤処方								
		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
カプセル用量		10 mg	25 mg	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg	75 mg	10 mg	75 mg
内容物 (mg)	ベキサロテン	10.00	25.00	10.00	25.00	50.00	75.00	75.00	10.00	75.00
	PEG400	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Tween20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ポビドン K-90	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ブチルヒドロキシアニソール	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	750.00
外皮 (mg)	ゼラチン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ソルビトール・グリセリン溶液 [1)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	酸化チタン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	青色インク	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	408.30

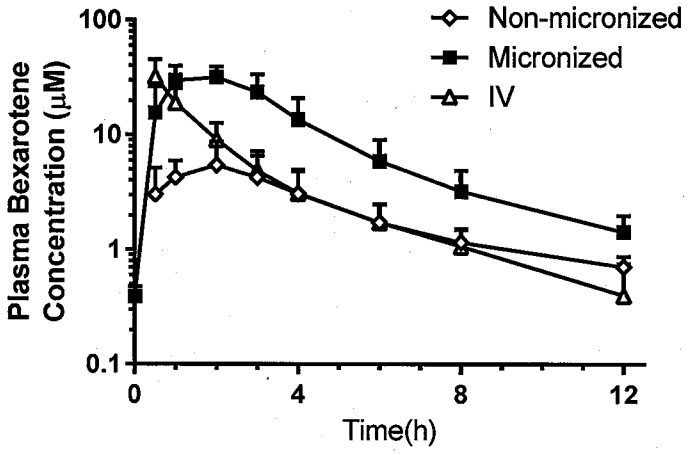
1) ソルビトール・グリセリン溶液：トウモロコシシロップを水素添加して得られるソルビトール、1,4-ソルビタン液(国民医薬品集、NF)とグリセリンのプレミックス

表 2.7.1.1-3 国内市販予定製剤の処方:市販用量

成分	規格	配合目的	配合量 (mg/カプセル)	比率 (%)
有効成分				
ベキサロテン	別紙規格	有効成分	75.00	[redacted]
添加剤				
充填懸濁液				
マクロゴール 400	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ポリソルベート 20	[redacted]	[redacted]		
ポビドン(K-90)	[redacted]	[redacted]		
ブチルヒドロキシアニソール	[redacted]	[redacted]		
カプセル被膜 1)				
ゼラチン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ソルビトール・グリセリン溶液 2)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
酸化チタン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1) カプセル当たりの理論処方量を示す。
2) ソルビトール・グリセリン溶液：トウモロコシシロップを水素添加して得られるソルビトール、1,4-ソルビタン液(国民医薬品集、NF)とグリセリンのプレミックス

図 2.7.1.1-1 微粉化(■)及び非微粉化(◇)ベキサロテンをイヌに単回経口投与（25 mg/kg）及びベキサロテン溶液を単回静脈内投与（6 mg/kg）したときの血漿中濃度推移



平均値+標準偏差（n=8)、実験動物：雌ビーグル犬
Micronized: 微粉化原薬（平均粒子径[redacted]μm)、
Non-micronized: 非微粉化原薬（平均粒子径 [redacted]μm)
詳細: [2.6.4.3.1]

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（[redacted] 及び[redacted]）と共に、含量違いのベキサロテン 10～50 mg 含有製剤（[redacted]～[redacted] 及び[redacted]）も併せて使用した。[redacted]～[redacted] 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。[redacted] 及び[redacted] は最終製剤であり、海外第 III 相試

験等に使用した。[redacted] 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（印字は消去）を用いた（表 2.7.1.1-4）。

表 2.7.1.1-4 臨床試験で使用された製剤一覧

臨床試験	処方	表示含量(mg)	バッチ番号
L1069-93-01	[redacted]	10	[redacted]
		25	
		10	
		25	、[redacted]
L1069-93-02		10	
		25	
		10	、[redacted]
		25	、[redacted]
		50	
		75	
		75	
L1069-94-02		10	
		25	
		10	、[redacted]
		25	、[redacted]
		50	
		75	、[redacted]、[redacted]
		75	
L1069-23		10	
		75	、[redacted]
		75	、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
		10	
L1069-24		75	、[redacted]、[redacted]
		75	、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
L1069DM-01		75	
L1069DM-01-PK[1)]		75	
	懸濁液	75	[redacted] より調製
L1069-61 B-1101 E7273-G000-401	[redacted]	75	市販製剤

1) L1069DM-01 試験の PK Supplement

2.7.1.1.2 分析法の概観

評価資料に記載された臨床試験では、ベキサロテン未変化体の血漿中濃度を測定するために、主に逆相液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を使用した。分析法については、表 2.7.1.4-1 に方法、バリデートされた定量範囲、精度及び真度の日内/日差再現性に関する要約を記載した。

2.7.1.1.3 *in vitro* 及び *in vivo* での製剤特性の概観

(1) *in vitro* での製剤特性

臨床試験に用いたカプセル剤及び錠剤は治験薬として管理し、以下の溶出試験の規格を満たすものを使用した。

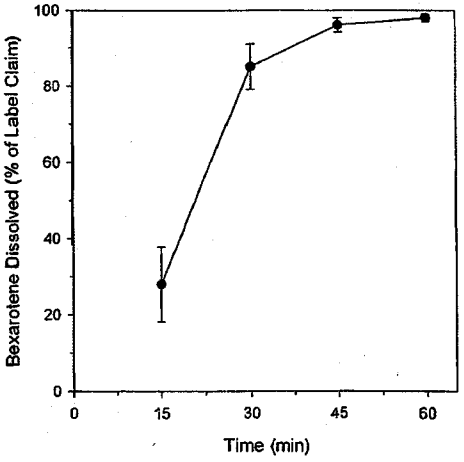
溶出試験及びその判定基準

溶出試験法は、[redacted]%[redacted]を含む[redacted] mol/L リン酸緩衝液（pH[redacted]）を試験液とし、[redacted]法により[redacted] [redacted] rpm で試験を実施し [redacted]測定法によりベキサロテンを測定する。判定基準は、[redacted] 分間の Q 値を[redacted]%以上とした。

なお、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降の安定性試験の溶出試験においては、ゼラチンの架橋構造形成によりカプセルの硬化し、溶出率の低下が認められた場合、試験液にパンクレアチンを添加し、測定法を液体クロマトグラフィーとした試験 2 を加えた。判定基準に変更はない。

（詳細については、[2.3.P.2.2.3.1]溶出試験法の開発の項参照）

図 2.7.1.1-2 ベキサロテンカプセル製剤の溶出プロファイル例（バッチ:[redacted]-004）



平均値±標準偏差([redacted] カプセル)

[5.3.1.2-1] (RR-845-99-003)

(2) *in vivo* での製剤特性

ベキサロテンカプセル製剤（微粉化製剤）をヒトに経口投与したときのバイオアベイラビリティ（BA）は、懸濁液を投与したときの BA とほとんど同じであった。この結果から、ベキサロテンカプセル製剤は良好な吸収性を持つと考えられた。

（詳細については、[2.7.1.2.1] バイオアベイラビリティに関する試験の項を参照）

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

ベキサロテンの臨床試験において、表 2.7.1.2-1 に示すような生物薬剤学的検討を行った。

表 2.7.1.2-1 臨床試験における生物薬剤学的検討一覧

試験番号	使用製剤	投与期間	対象
L1069-93-01 微粉化製剤と非微粉化製剤の相対バイオアベイラビリティ(BA)	非微粉化製剤: 10 mg、25 mg 微粉化製剤: 10 mg、25 mg	単回	外国人進行癌患者
L1069-93-02 微粉化製剤と非微粉化製剤の相対 BA	非微粉化製剤: 10 mg、25 mg 微粉化製剤: 10 mg、25 mg、 50 mg、75 mg	単回	外国人進行癌患者
L1069-94-02 用法(1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与)の検討	微粉化製剤: 25 mg、 50 mg、75 mg	反復	外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者
L1069DM-01 食事の影響	微粉化製剤: 75 mg	単回	外国人 2 型糖尿病患者
L1069DM-01-PK[1)] 懸濁液に対する相対 BA	微粉化製剤: 75 mg 及び水性懸濁液	単回	外国人健康被験者

1) L1069DM-01 試験の PK Supplement

2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティに関する試験

添付資料番号: 5.3.1.2-1（参考）

[試験] L1069DM-01 PK Supplement 試験：外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相、無作為化・オープンラベル・2 期クロスオーバー試験。

表 2.7.1.2-2 L1069DM-01-PK[1)]試験で用いられた製剤

製剤	バッチ番号	表示含量(mg)	原薬	含量%[2)]
カプセル製剤	[redacted]-004	75	微粉化原薬	99.6
懸濁液[3)]				97-98%

1) L1069DM-01 試験の PK Supplement
2) 表示含量に対する%比
3) 9710-004 より調製

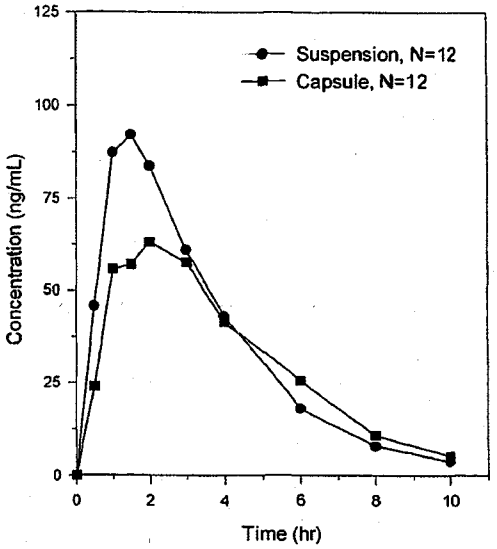
[方法] 8 時間絶食後、被験者にベキサロテンをカプセル製剤（微粉化製剤）又は懸濁液として経口投与（75 mg）した。ベキサロテン懸濁液は、ベキサロテンカプセル 1 カプセルを水 80 mL に分散して調製した。

それぞれの製剤について、投与後のベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出した。C_{max} 及び AUC_{inf} を対数変換した値より、カプセル製剤の懸濁液に対する相対バイオアベイラビリティ（BA）の平均値の点推定値及び 90%信頼区間を求めた。

[成績] ベキサロテンをカプセル製剤又は懸濁液として経口投与（75 mg）したときの血漿中濃度推移は、類似していた（図 2.7.1.2-1）。懸濁液に比べてカプセル製剤では、C_{max} は低下し（98.5→77.3 ng/mL）、t_{max} は遅延した（1.5→2.8 h）。一方、AUC_{inf} については、ほとんど変わらなかった（368≒332 ng·h/mL、表 2.7.1.2-3）。AUC_{inf} 比から求めたカプセル製剤の懸濁液に対する相対 BA は 0.976 であった（表 2.7.1.2-4）。

[結論] 懸濁液と同等の全身曝露が得られたことから、ベキサロテンカプセル製剤（微粉化製剤）は良好な BA を持つと考えられた。

図 2.7.1.2-1 ベキサロテンカプセル(■)及び懸濁液(●)を外国人健康被験者に単回経口投与（ベキサロテンとして 75 mg）したときのベキサロテン血漿中濃度推移



平均値(n=12)

表 2.7.1.2-3 ベキサロテンカプセル及び懸濁液を外国人健康被験者に単回経口投与（75 mg）したときの薬物速度論的パラメータ

薬物速度論的パラメータ	製剤	
	カプセル	懸濁液
t_{max} (h)	2.8(2.1)	1.5(0.6)
C_{max} (ng/mL)	77.3(50.0)	98.5(53.5)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	332(149)	368(217)
$t_{1/2}$ (h)	2.2(1.9)	1.9(0.6)

平均値（標準偏差、n=12)

表 2.7.1.2-4 カプセル製剤の懸濁液に対する相対バイオアベイラビリティ（BA）

変数	相対 BA	
	点推定値 1)	90%信頼区間
C_{max}	0.795	0.599-1.055
AUC_{inf}	0.976	0.751-1.270

1) 対数変換値の最小二乗平均値の差を逆対数変換した値

2.7.1.2.2 微粉化製剤と非微粉化製剤の比較

添付資料番号: 5.3.3.2-1 （参考）、5.3.3.2-2（参考）

(1) L1069-93-01 試験

[試験] L1069-93-01 試験：外国人進行癌患者を対象とした海外第 I 相、オープンラベル・用量漸増試験。

[方法] 微粉化製剤及び非微粉化製剤ベキサロテンカプセルを被験者に単回経口投与（微粉化製剤 18～400 mg/m^2、非微粉化製剤 5～40 mg/m^2）したときのベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出した。AUC_{0-6} の比から相対バイオアベイラビリティ（BA）を求めた。

表 2.7.1.2-5 L1069-93-01 試験で用いられた製剤

ロット番号	表示含量(mg)	原薬	ボトル当たりのカプセル数	含量% 1)
[redacted]-001	10	非微粉化原薬	15	103
[redacted]-002	25	非微粉化原薬	15	90.7
[redacted]-002	10	微粉化原薬	15	96
[redacted]-003	25	微粉化原薬	15	101
[redacted]-003	25	微粉化原薬	15	98.2

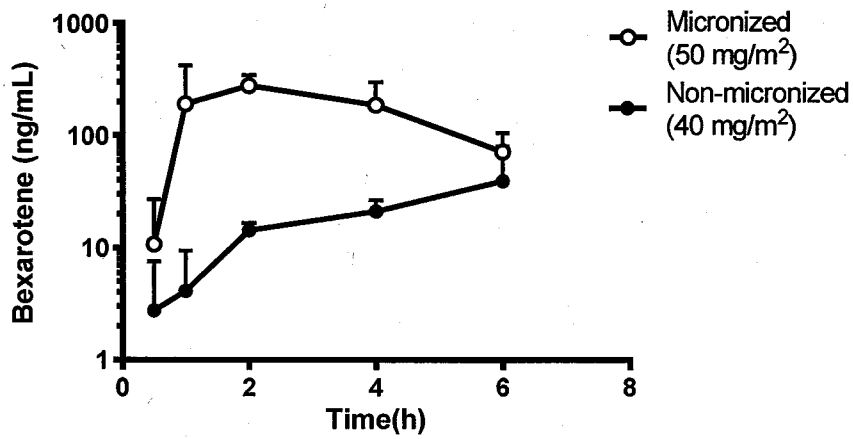
1) 表示含量に対する%比

[成績] 非微粉化製剤に比べて、微粉化製剤ではより速やかに血漿中濃度が上昇した（図 2.7.1.2-2）。微粉化製剤、非微粉化製剤共に AUC_{0-6} は投与量に依存して上昇した（図 2.7.1.2-3）。また、微粉化製剤は非微粉化製剤よりも一貫して高い AUC_{0-6} を示した（図 2.7.1.2-3）。投与量補正 AUC_{0-6} 比から、微粉化製剤は非微粉化製剤よりも 7.4 倍高い BA を有すると判断された（表 2.7.1.2-6）。

[結論] 微粉化製剤は、非微粉化製剤よりも高い BA を持つことが示された。

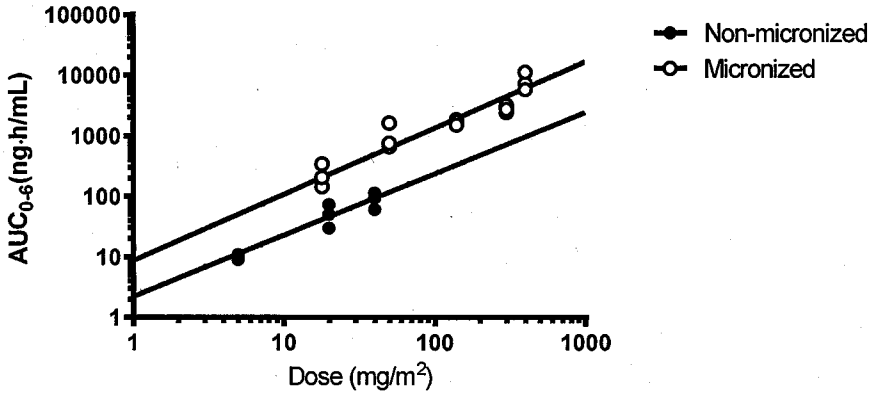
（詳細は、[2.7.1.3.1]微粉化製剤と非微粉化製剤の比較の項を参照）

図 2.7.1.2-2 微粉化製剤(○: 50 mg/m^2)及び非微粉化製剤(●: 40 mg/m^2)を進行癌患者に単回経口投与したときのベキサロテンの血漿中濃度推移



平均値+標準偏差(n=3)

図 2.7.1.2-3 非微粉化製剤(● : 5-40 mg/m^2)及び微粉化製剤(○ : 18-400 mg/m^2)を進行癌患者に単回経口投与したときのベキサロテン AUC_{0-6} と用量との関係



回帰直線: Log Y = Slope * Log X + Intercept
個別値

表 2.7.1.2-6 非微粉化製剤（5-40 mg/m^2）及び微粉化製剤（18-400 mg/m^2）を進行癌患者に単回経口投与したときのベキサロテン AUC_{0-6} から算出した相対バイオアベイラビリティ（BA）

製剤	投与量 (mg/m^2)	実投与量 (mg)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	実投与量補正 AUC_{0-6} (ng·h/mL / mg)	相対 BA[1)]
非微粉化製剤	5	10	10(1)	1.14(0.33)	1
	20	40	51(22)		
	40	75-80	90(27)		
微粉化製剤	18	30-40	232(102)	8.43(4.54)	7.4
	50	75-90	1010(527)		
	140	240-275	1701(175)		
	300	535-625	2826(327)		
	400	625-685	8127(2798)		

1) 非微粉化製剤の実投与量補正 AUC_{0-6} を 1 としたときの相対比(平均値の比)
平均値(標準偏差)

(2) L1069-93-02 試験

[試験] L1069-93-02 試験：外国人進行癌患者を対象とした海外第 I/II 相、オープンラベル・用量漸増試験。

[方法] 微粉化製剤及び非微粉化製剤ベキサロテンカプセルを被験者に単回経口投与（微粉化製剤 21～1000 mg/m^2、非微粉化製剤 5～75 mg/m^2）したときのベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを測定した。AUC_{0-6} の比から相対バイオアベイラビリティ（BA）を求めた。

表 2.7.1.2-7 L1069-93-02 試験で用いられた製剤

ロット番号	表示含量(mg)	原薬	ボトル当たりのカプセル数	含量%[1)]
[redacted]-001	10	非微粉化原薬	15	103
[redacted]-002	25	非微粉化原薬	15	90.7
[redacted]-002	10	微粉化原薬	15	96
[redacted]-002	10	微粉化原薬	15	98
[redacted]-003	25	微粉化原薬	15	101
[redacted]-003	25	微粉化原薬	15	98.2
[redacted]-001	50	微粉化原薬	30	99.5
[redacted]-001	75	微粉化原薬	100	97.8
[redacted]-004	75	微粉化原薬	100	100.1

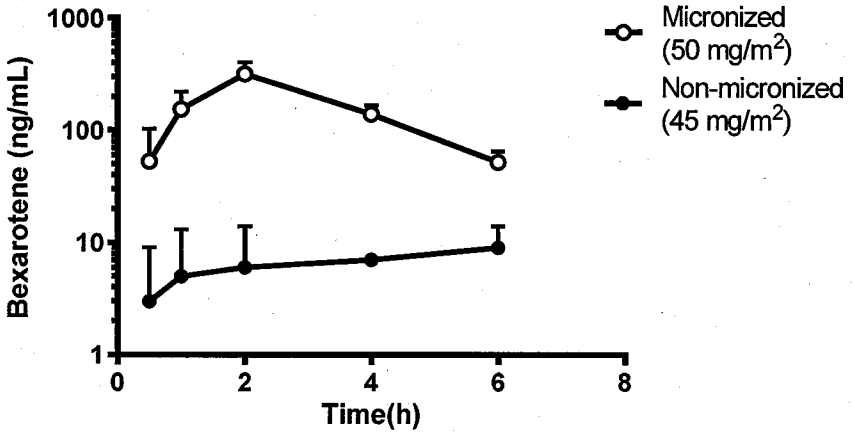
1) 表示含量に対する%比

[成績] 非微粉化製剤に比べて、微粉化製剤ではより速やかに血漿中濃度が上昇した（図 2.7.1.2-4）。微粉化製剤、非微粉化製剤共に AUC_{0-6} は投与量に依存して上昇した（図 2.7.1.2-5）。また、微粉化製剤は非微粉化製剤よりも一貫して高い AUC_{0-6} を示した（図 2.7.1.2-5）。投与量補正した AUC_{0-6} の比から、微粉化製剤は非微粉化製剤よりも 14.2 倍高い BA を有すると判断された（表 2.7.1.2-8）。

[結論] 微粉化製剤は、非微粉化製剤よりも高い BA を持つことが示された。

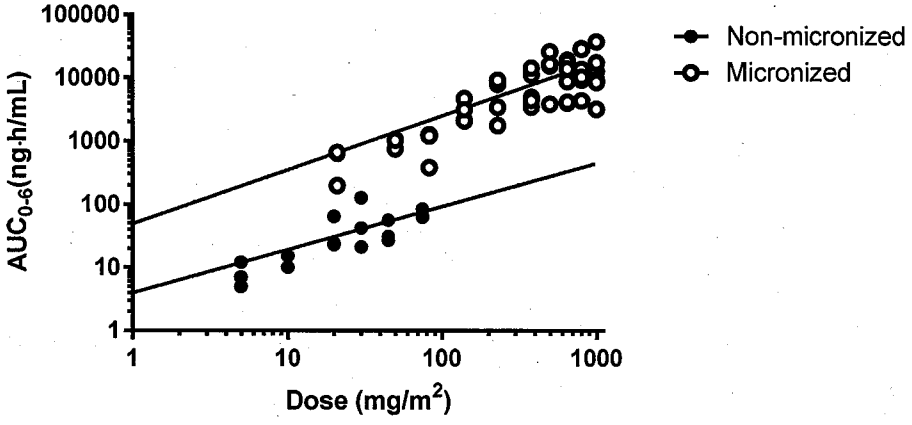
（詳細は、[2.7.1.3.1]微粉化製剤と非微粉化製剤の比較の項を参照）

図 2.7.1.2-4 微粉化製剤(○: 50 mg/m^2)及び非微粉化製剤(●: 45 mg/m^2)を進行癌患者に単回経口投与したときのベキサロテンの血漿中濃度推移



平均値+標準偏差(n=3)

図 2.7.1.2-5 微粉化製剤(○: 21-1000 mg/m^2)及び非微粉化製剤(●: 5-75 mg/m^2)を進行癌患者に単回経口投与したときのベキサロテンの AUC_{0-6} と用量との関係



回帰直線: Log Y = Slope * Log X + Intercept
個別値

表 2.7.1.2-8 非微粉化製剤（5-75 mg/m^2）及び微粉化製剤（21-1000 mg/m^2）を進行癌患者に単回経口投与したときのベキサロテン AUC_{0-6} から算出した相対バイオアベイラビリティ（BA）

製剤	投与量 (mg/m^2)	実投与量 (mg)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	実投与量補正 AUC_{0-6} (ng·h/mL / mg)	相対 BA[1)]
非微粉化製剤	5	10	8(4)	0.82(0.65)	1
	10	20-25	13(3)		
	20	30-35	37(24)		
	30	45-50	63(56)		
	45	75-85	38(16)		
	75	140-160	71(12)		
微粉化製剤	21	35-40	498(260)	11.66(7.89)	14.2
	50	75-90	946(171)		
	83	150-180	948(494)		
	140	250-325	3010(1228)		
	230	410-500	5586(3544)		
	380	635-800	7657(4789)		
	500	750-900	15496(9044)		
	650	1125-1425	11310(6646)		
	800	1200-1650	15900(10486)		
	1000	1600-2200	14746(12023)		

1) 非微粉化製剤の実投与量補正 AUC_{0-6} を 1 としたときの相対比(平均値の比)
平均値(標準偏差)

2.7.1.2.3 投与回数に関する試験（1 日 2 回投与の検討）

添付資料番号: 5.3.3.2-3 （参考）

[試験] L1069-94-02 試験：外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第 I/II 相、多施設共同・オープンラベル・用量漸増試験。

表 2.7.1.2-9 L1069-94-02 試験で用いられた製剤

ロット番号	表示含量(mg)	原薬	ボトル当たりのカプセル数	含量%[1)]
[redacted]-001	10	非微粉化原薬	15	103
[redacted]-002	10	微粉化原薬	15	96
[redacted]-002	10	微粉化原薬	15	98
[redacted]-003	25	微粉化原薬	15	101
[redacted]-003	25	微粉化原薬	15	98.2
[redacted]-001	50	微粉化原薬	30	99.5
[redacted]-008	75	微粉化原薬	100	99.6
[redacted]-007	75	微粉化原薬	100	97.6
[redacted]-006	75	微粉化原薬	100	98.4
[redacted]-001	75	微粉化原薬	100	99.9

1) 表示含量に対する%比

[方法] ベキサロテンカプセルを被験者に 15 日間反復経口投与（25～300 mg/m^2、1 日 2 回投与（BID）したときのベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出した。

[成績] ベキサロテンカプセルを反復投与（25～300 mg/m^2、BID）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 2.0～6.0 時間で最高血漿中濃度に達した。このときの消失半減期（$t_{1/2}$）は 2.0～2.7 時間であり、C_{max} は 93～723 ng/mL、AUC_{0-6} は 273～2446 ng·h/mL であった。また、最終投与直前血漿中薬物濃度（C_0）は 10～176 ng/mL であり、C_{max} に比べると十分に低く、反復投与による顕著な血漿中濃度の蓄積はないと考えられた（表 2.7.1.2-10）。用量と曝露（C_{max} 及び AUC_{0-6}）との関係は 図 2.7.1.2-6(A)及び(B)に示す通りであり、用量が高くなるにつれて高い曝露が得られる傾向にあった。

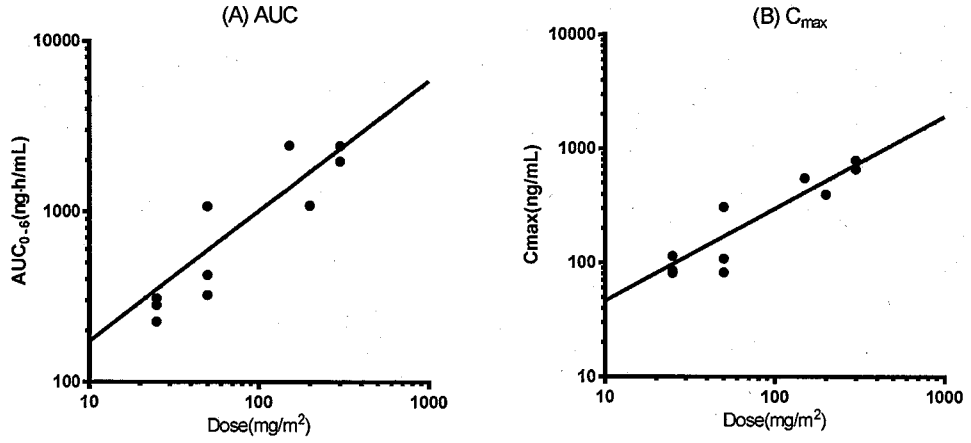
[結論] BID によって、1 日 1 回投与（QD）よりも高い血漿中濃度が得られることはなかった。（詳細については、[2.7.1.3.2]用法の検討の項参照）

表 2.7.1.2-10 ベキサロテンカプセルを外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者に反復経口投与（25-300 mg/m^2、1 日 2 回投与）したときの薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg/m^2)	n	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25	3	2.1(0.0)	93(18)	10(7)	273(43)	2.7(2.1)
50	3	4.1(2.0)	166(123)	12(7)	607(406)	1.5
150	1	6.0	551	176	2446	ND
200	1	2.0	396	38	1086	2.0
300	2	3.0	723	58	2197	2.1

平均値(標準偏差)
ND: 算出せず

図 2.7.1.2-6 ベキサロテンカプセルを外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者に反復経口投与（25-300 mg/m^2、1 日 2 回投与）したときの (A)AUC_{0-6} 及び(B)C_{max} と投与量との関係



個別値
回帰直線: Log Y = Slope * Log X + Intercept

2.7.1.2.4 食事の影響に関する試験

添付資料番号: 5.3.1.1-1（参考）

[試験] L1069DM-01 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 II 相、オープンラベル・用量漸増試験。経口グルコース負荷試験（OGTT）及び高脂肪食負荷試験（MTT）時の薬物動態の結果を用いた。

[方法] ベキサロテンカプセル初回経口投与（75～300 mg）時に OGTT 群、MTT 群において、ベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出した。空腹状態でベキサロテンを投与し、投与 1 時間後にグルコース溶液（OGTT）、又は高脂肪食（MTT）を負荷した。OGTT 群での薬物動態を空腹時投与のものとして、MTT 群での薬物動態を食後（高脂肪食）投与のものとして評価した。

[成績] OGTT 群では、ベキサロテンカプセルを単回投与（75～150 mg）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 1.5～2.0 時間で最高血漿中濃度に達し、その後減少した。このときの消失半減期（$t_{1/2}$）は 1.4～2.2 時間であり、投与量補正 C_{max} は 1.56 ng/mL/mg、投与量補正 AUC_{0-7} は 4.86 ng·h/mL/mg であった（表 2.7.1.2-11）。これらの結果を空腹時投与したときの薬物動態とした。また、MTT 群では、単回投与（75～300 mg）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 1.5～2.0 時間で最高血漿中濃度に達し、その後減少した。このときの消失半減期（$t_{1/2}$）は 2.1～9.1 時間であり、投与量補正 C_{max} は 2.31 ng/mL/mg、投与量補正 AUC_{0-7} は 6.58 ng·h/mL/mg であった（表 2.7.1.2-11）。これらの結果を食後（高脂肪食）投与したときの薬物動態とした。空腹時に比べ、食後（高脂肪食）の投与量補正した C_{max} と AUC_{0-7} は、それぞれ 48%及び 35%上昇した。

[結論] 空腹時投与に比べて食後投与の方が、BA が高くなる可能性が示唆された。

図 2.7.1.2-7 空腹時(◇)及び高脂肪食摂取時(■)においてベキサロテンカプセルを経口投与（75、150、300 mg）したときのベキサロテンの投与量補正血漿中濃度推移

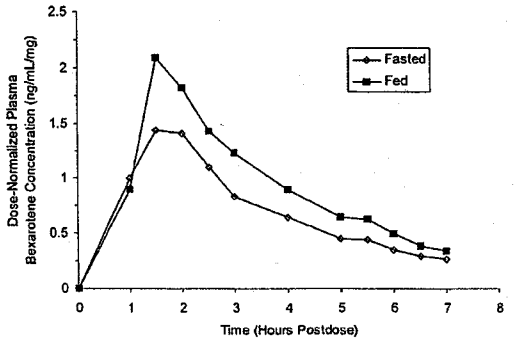


表 2.7.1.2-11 ベキサロテンカプセルを外国人 2 型糖尿病患者に単回経口投与したときのベキサロテンの薬物速度論的パラメータ

被験者群	投与量 (mg)	被験者数	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{0-7}/Dose (ng·h/mL/mg)
OGTT (空腹時)	75	1	2.0	1.4	1.56 (1.16)	4.86 (3.38)

	150	5	1.5 (0.4)	2.2 (0.8)		
MTT　(摂食時)	75	5	2.0 (1.2)	2.1 (0.6)	2.31 (0.98)	6.58 (3.11)
	150	4	1.6 (0.2)	9.1 (10.1)		
	300	7	1.5 (0.0)	7.2 (3.5)		

平均値(標準偏差)
OGTT: 経口グルコース負荷試験、MTT: 高脂肪食負荷試験、それぞれベキサロテンを投与してから 1 時間後に開始
Source: RR-845-99-001.a Table 4&Table5

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 微粉化製剤と非微粉化製剤の比較

L1069-93-01 試験、及び L1069-93-02 試験において、微粉化製剤と非微粉化製剤でバイオアベイラビリティ（BA）を比較した。いずれの試験においても、微粉化製剤の方が高い（7.4/14.2 倍）BA を示した（表 2.7.1.3-1）。この結果は、動物実験で微粉化原薬/非微粉化原薬の懸濁液を投与したときの結果と同様であった。微粉化した原薬を用いることにより、溶解性が改善され、吸収量・吸収速度が上昇したものと考えられた。

表 2.7.1.3-1 微粉化製剤と非微粉化製剤の相対バイオアベイラビリティ（BA）

試験番号	製剤	投与量 (mg/m^2)	実投与量 (mg)	実投与量補正 AUC_{0-6} (ng·h/mL / mg)	相対 BA[1)]
L1069-93-01	非微粉化製剤	5	10	1.14(0.33)	1
		20	40		
		40	75-80		
	微粉化製剤	18	30-40	8.43(4.54)	7.4
		50	75-90		
		140	240-275		
		300	535-625		
		400	625-685		
L1069-93-02	非微粉化製剤	5	10	0.82(0.65)	1
		10	20-25		
		20	30-35		
		30	45-50		
		45	75-85		
		75	140-160		
	微粉化製剤	21	35-40	11.66(7.89)	14.2
		50	75-90		
		83	150-180		
		140	250-325		
		230	410-500		
		380	635-800		
		500	750-900		
		650	1125-1425		
		800	1200-1650		
		1000	1600-2200		

1) それぞれの試験での非微粉化製剤の実投与量補正 AUC_{0-6} を 1 としたときの相対比(平均値の比)
平均値(標準偏差)

2.7.1.3.2 用法の検討

L-1069-94-02 試験で、進行頭頸部扁平上皮癌患者に対して、1 日 2 回（BID）投与を検討した。その他の試験では、1 日 1 回（QD）投与で薬物動態を検討した。実施時期が近く、採血ポイントも類似している L1069-93-01 試験及び L-1069-93-02 試験での結果との比較を行い、BID 投与によって QD 投与よりも高い血漿中濃度が得られるのかを検討した。表 2.7.1.3-2 に示すように、薬物速度論的パラメータには、QD 投与と BID 投与で顕著な差は見られなかった。また、共通している投与量である 50 mg/m^2 における AUC_{0-6} 及び C_{max} を比較すると、ど

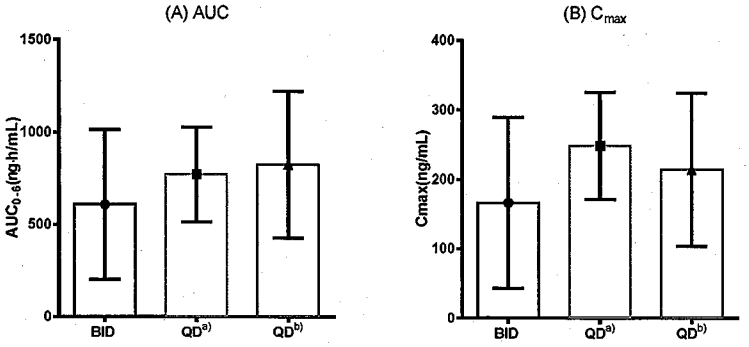
ちらのパラメータにも顕著な差は見られなかった（図 2.7.1.3-1）。同一投与量で、QD 投与に比べて曝露の上昇が認められなかったことから、BID 投与にする必要はないと判断された。

表 2.7.1.3-2 ベキサロテンカプセルを 1 日 1 回（QD）及び 1 日 2 回（BID）投与で反復投与したときの薬物速度論的パラメータ

試験番号	投与量 (mg/m^2)	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
L-1069-94-02 (BID)	25	3	2.1 (0.0)	93 (18)	10 (7)	273 (43)	2.7 (2.1)
	50	3	4.1 (2.0)	166 (123)	12 (7)	607 (406)	1.5
	150	1	6.0	551	176	2446	ND
	200	1	2.0	396	38	1086	2.0
	300	2	3.0	723	58	2197	2.1
L-1069-93-01 (QD)	18	3	2.3 (1.4)	89 (38)	0 (0)	266 (99)	1.2 (0.4)
	50	3	2.1 (1.1)	248 (77)	5 (4)	771 (257)	1.4 (0.5)
	140	3	2.8 (1.1)	324(159)	14 (12)	1175 (585)	1.9 (0.7)
	300	3	2.7 (1.0)	1111 (261)	15 (5)	3213 (677)	1.8 (0.6)
	400	4	3.2 (1.1)	1930 (957)	88 (89)	7322 (4655)	1.8 (0.1)
L-1069-93-02 (QD)	21	3	1.3 (0.6)	189 (58)	2 (2)	514 (153)	1.5 (0.4)
	50	3	2.7 (1.3)	214 (110)	2 (1)	824 (396)	1.2 (0.4)
	83	3	2.0 (0.1)	186 (99)	5 (3)	546 (211)	2.3 (0.5)
	140	3	1.4 (0.6)	754 (256)	14 (8)	2666 (1128)	2.8 (1.2)
	230	5	3.5 (1.9)	760 (575)	45 (64)	2325 (1623)	1.3 -
	380	4	2.9 (2.3)	850 (550)	117 (173)	2528 (1286)	2.0 (0.8)
	500	4	4.1 (1.6)	1648 (794)	66 (44)	6997 (4084)	3.5 -
	650	5	3.3 (1.5)	2065 (1710)	66 (58)	7232 (5808)	1.7 (0.4)
	800	5	4.3 (1.3)	1531 (576)	192 (240)	5926 (1707)	1.8 (0.6)
	1000	4	3.4 (2.2)	1196 (222)	64 (30)	4299 (841)	2.7 (1.3)

平均値(標準偏差)
ND: 算出せず

図 2.7.1.3-1 ベキサロテンカプセルを 50 mg/m^2 の投与量で 1 日 2 回（BID、L1069-94-02 試験）及び 1 日 1 回（QD、L1069-93-01 及び L-1069-93-02 試験）反復投与したときの AUC_{0-6} 及び C_{max}



a) L1069-93-01 試験、b)L1069-93-02 試験
平均値±標準偏差

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 分析方法の要約

評価資料の臨床試験（B-1101 試験）では、生体試料の分析は表 2.7.1.4-1 に示す逆相液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いた。

表 2.7.1.4-1 ヒト血漿中のベキサロテン濃度を測定するための生体試料分析法

	ヒト血漿
方法	LC/MS/MS
分析対象	ベキサロテン
標準物質	内部標準物質としてベキサロテン D_4
HPLC 条件	カラム：Cadenza CD-C18(粒子径 3 μm、2.0×50 mm) ガードカラム：Cadenza CD- C18 (粒子径 3 μm、2.0×5 mm) 移動相：アセトニトリル/5 mM 酢酸アンモニウム水溶液(70:30, v/v)、 流速 0.2 mL/min
MS 条件	API 4000(AB SCIEX) イオン化法：エレクトロスプレー、極性：負、スキャンタイプ：多重反応モニタリング、イオン化スプレー電圧：-4200 V、ヒーターガス温度：550℃ モニターイオン(m/z)：ベキサロテンは 347→303、内部標準物質は 351→307
試料調製	定量用試料：血漿 20 μL にメタノール 20 μL、内部標準物質メタノール溶液 100 μL、蒸留水 200 μL を順次加えた後、遠心分離。次いで上清 170 μL を 200 μL メタノール及び 200 μL 蒸留水で平衡処理した OASIS HLB Elution Plate に添加。プレートを水洗した。次いで分析対象を 300 μL の移動相で溶出。溶出液を 5 μL を LC/MS/MS にて定量。

バリデーションデータ						
試料	測定対象	定量範囲	日内		日間	
			真度	精度	真度	精度
ヒト血漿	ベキサロテン未変化体	3-1500 ng/mL	-1.6～0.5%	1.4～3.2%	-2.1～0.6%	1.4～4.0%

Source: [5.3.1.4-2]

参考資料の臨床試験に用いられた生体試料分析法の概要を表 2.7.1.4-2 に示す。

表 2.7.1.4-2 ヒト血漿中のベキサロテン濃度を測定するための生体試料分析法の概要

試験番号	生体試料	分析法	定量範囲	精度	真度	測定報告書
L1069-93-01	血漿	GC/MS	1-500 ng/mL	4.7～18.2% (日内) 2.2～6.1% (日間)	-7.1～0.3% (日内) -7.1%～3.6% (日間)	RR-845-98-010 [5.3.3.2-1]
L1069-93-02						RR-845-98-015 [5.3.3.2-2]
L1069-94-02						RR-845-98-011 [5.3.3.2-3]
L1069-61	血漿	LC/MS/MS	3-1500 ng/mL	2.4～5.7% (日内) 2.8～4.3% (日間)	9.2～11.1%[1)] (日内) 8.2～10.3%[1)] (日間)	RR-826-04-006 [5.3.3.4-1]
L1069DM-01-PK	血漿	HPLC-FL	3-1500 ng/mL	3.8～14.1% (日間)	-4.0～0.3% (日間)	RR-845-99-003 [5.3.1.2-1]

GC/MS: ガスクロマトグラフィー/質量分析法
LC/MS/MS: 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
HPLC-FL: 液体クロマトグラフィー/蛍光検出法
1) 絶対値

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）

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理の概要

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 5
2.7.2.1.2　臨床薬理試験 5
2.7.2.2　個々の試験の要約 8
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 8
2.7.2.2.2　臨床試験での薬物動態の検討 9
2.7.2.2.2.1　国内臨床薬理試験での検討 9
2.7.2.2.2.2　海外臨床薬理試験での検討 13
2.7.2.2.2.3　海外後期臨床試験での検討 27
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.2.3.1　*in vitro* 試験の結果及びその臨床的意義 33
2.7.2.3.2　日本人における薬物動態特性 33
2.7.2.3.3　薬物動態の民族間比較 34
2.7.2.3.4　外国人での薬物動態特性 38
2.7.2.3.5　母集団薬物動態解析 40
2.7.2.3.6　ベキサロテンの薬物動態に影響する要因の検討 43
2.7.2.3.6.1　内的因子 43
2.7.2.3.6.1.1　年齢 43
2.7.2.3.6.1.2　性別 44
2.7.2.3.6.1.3　腎機能障害 45
2.7.2.3.6.1.4　肝機能障害 45
2.7.2.3.6.1.5　疾患の影響 46
2.7.2.3.6.2　外的因子 49
2.7.2.3.6.2.1　食事の影響 49
2.7.2.3.6.2.2　薬物相互作用 49
2.7.2.3.6.2.3　投与間隔 49
2.7.2.3.7　吸収、分布、代謝及び排泄 50
2.7.2.3.7.1　吸収 50
2.7.2.3.7.2　分布 51
2.7.2.3.7.3　代謝 51
2.7.2.3.7.4　排泄 51
2.7.2.3.8　特別な試験 51
2.7.2.3.8.1　QT/QTc 評価試験 51
2.7.2.3.8.2　QT 延長リスク 51

2.7.2.4　付録.....52
2.7.2.5　参考文献.....53

略号一覧

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)
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
ALT	Alanine transaminase	アラニントランスアミナーゼ
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-6}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to 6 hours postdose	投与時から投与後 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-7}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to 7 hours postdose	投与時から投与後 7 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-8}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to 8 hours postdose	投与時から投与後 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to 24 hours postdose	投与時から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to the time of the last quantifiable concentration	投与時から血漿中濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time-zero to infinite time	投与時から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_0	Predose plasma concentration	投与直前の血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance after extra-vascular dose	血管外投与時の見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTCL	Cutaneous T-Cell Lymphomas	皮膚 T 細胞性リンパ腫
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC50	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ki	Coefficient of inhibition	阻害定数
MTT	Meal tolerance test	高脂肪食負荷試験
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口グルコース負荷試験
RXR	Retinoid X receptor	レチノイド X 受容体
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vdss/F	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ベキサロテンの非臨床試験として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を実施した（表 2.7.2.1-1）。これらの試験では、ベキサロテンの血漿蛋白結合、代謝及び薬物相互作用について調べた。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

報告書番号	主要目的
RR-845-99-002	ヒト血漿蛋白結合
RR-845-98-003	CYP 分子種同定(ヒト肝ミクロソーム)
RR-826-02-001	CYP 阻害(ヒト肝ミクロソーム)
RR-826-02-002	CYP2C8、2C9 阻害定数(ヒト肝ミクロソーム)
RR-826-02-003	CYP 誘導(ヒト初代肝細胞)

2.7.2.1.2　臨床薬理試験

ベキサロテンの臨床薬物動態は、国内 1 試験、海外 7 試験の計 8 試験の臨床試験において検討した（表 2.7.2.1-2）。すべての試験で医薬品臨床試験の実施基準（GCP）が遵守された。

国内では、患者を対象に本薬 150 及び 300 mg/m^2 単回経口投与、及び反復経口投与を検討し、ベキサロテンの日本人における薬物動態について調べた。本薬が既に海外で広く用いられていることから、薬物動態の民族間の類似性について、国内及び海外の臨床薬理試験での結果を比較して検討した。

なお、ベキサロテンには C-6 位又は C-7 位が酸化的に代謝された 6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体が存在するが（図 2.7.2.1-1）、それらの代謝物の薬理効果は低く薬効には寄与しない[2.6.2.2.6]。そのため、本薬投与後の薬物動態は未変化体のみについて評価した。

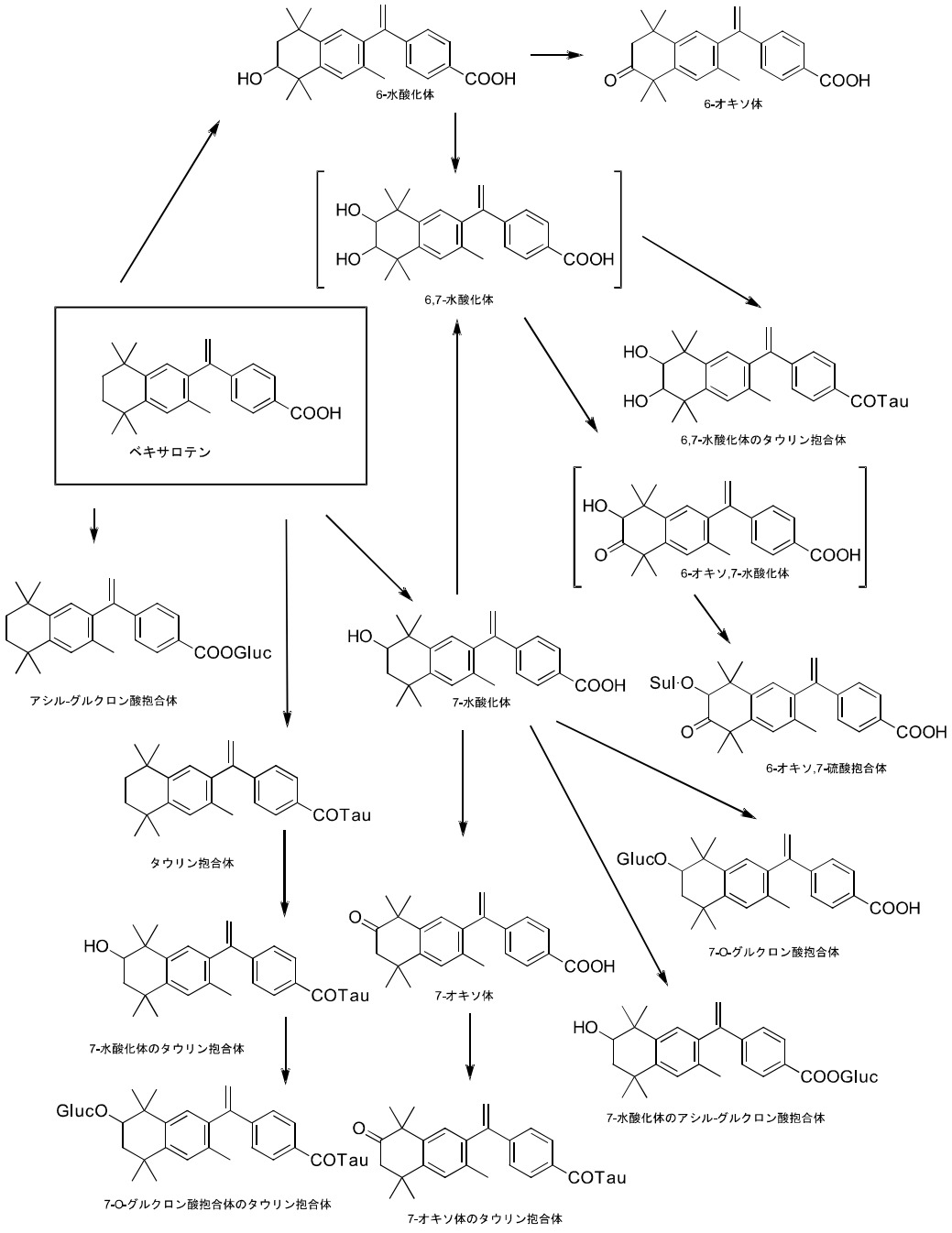
また、海外臨床薬理試験では、最終製剤である微粉化製剤に加えて、初期の生物製剤学的検討において非微粉化製剤が比較されているが、本項では微粉化製剤についてのみ記載し、非微粉化製剤との比較については 2.7.1 項に記載する。

表 2.7.2.1-2 薬物動態及び薬力学的評価を実施した臨床試験一覧

地域	試験番号	目的(デザイン)	対象	投与量
国内	B-1101	忍容性、安全性、有効性及び薬物動態(オープンラベル、非対照：第 I 相部分と第 II 相部分からなる)	CTCL 患者	150、300 mg/m^2/day
海外	L1069-93-01	忍容性、安全性、潜在的毒性及び薬物動態(オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増)	進行癌患者	非微粉化製剤：5、10、20、40、65 mg/m^2/day 微粉化製剤：18、30、50、83、140、230、300、400、500 mg/m^2/day
	L1069-93-02	忍容性、安全性、潜在的毒性及び薬物動態(オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増)	進行癌患者	非微粉化製剤：5、10、20、30、45、75 mg/m^2/day 微粉化製剤：21、50、83、140、230、380、500、650、800、1000 mg/m^2/day
	L1069-94-02	忍容性、安全性、潜在的毒性及び薬物動態(オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増)	進行頭頸部扁平上皮癌患者	非微粉化製剤：10 mg/m^2 1 日 1 回投与 微粉化製剤：25、50、75、150、200、300 mg/m^2 1 日 2 回投与
	L1069-23	有効性、忍容性、安全性及び薬物動態(オープンラベル、既存対照)	早期 CTCL 患者	開始用量 1)として、6.5、300、500、650 mg/m^2/day
	L1069-24	有効性、忍容性、安全性及び薬物動態(オープンラベル、既存対照)	進行期 CTCL 患者	開始用量 1)として、300、500、650 mg/m^2/day 連続採血を行った 3 例については、300 mg/m^2/day(単回投与)、及び 300、400、500 mg/m^2/day(反復投与)
	L1069DM-01	安全性、忍容性、有効性 2)及び薬物動態(オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増試験)	2 型糖尿病患者	総投与量として 75、150、300 mg
	L1069-61	ケトコナゾールとの薬物相互作用(オープンラベル、2 治療、2 期、2 順序、ランダム化、クロスオーバー試験)	健康被験者	400 mg/m^2

1) 投与期間中に毒性の発現に応じて投与量の調整を行うこととしたため、開始用量と血漿中ベキサロテン濃度測定時の投与量が同じとは限らない
2) 2 型糖尿病に対する有効性

図 2.7.2.1-1 ベキサロテンの推定代謝経路



Gluc:グルクロン酸抱合、Tau：タウリン抱合、Sul: 硫酸抱合、[　]：推定中間代謝物

2.7.2.2　個々の試験の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

(1) 血漿蛋白結合 [2.6.4.4.2]

ヒトの血漿に 0.005～5 μg/mL の濃度で添加した[^{3}H]ベキサロテンの蛋白結合率は、99.8～99.9%であった。また、ラット及びイヌの血漿に 1～100 μM の濃度で添加した[^{14}C]ベキサロテンの蛋白結合率は、それぞれ 99.9%、及び 100.0%であった。これらの結果から、ベキサロテンの血漿蛋白への結合率はヒト、動物のいずれにおいても高く、濃度に依存しないことが確認された。

(2) CYP 分子種の同定 [2.6.4.5.3]

個体別ヒト肝ミクロソームを用いて各個体ミクロソームでの CYP 分子種特異的活性とベキサロテンの特異的代謝速度との相関を調べる試験、及びプールされたヒト肝ミクロソームでのベキサロテンの酸化的代謝に対する CYP 分子種特異的阻害剤の影響を調べる試験によって、ベキサロテンの代謝に関わる CYP 分子種の同定を行った。ベキサロテンの代謝には主に CYP3A4 が関与すると判断された。

(3) CYP 阻害 [2.6.4.5.4]

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種 CYP 分子種活性に対するベキサロテン（0.003～30 μM）の阻害作用を調べた。その結果、ベキサロテンは CYP2C8 を除く CYP に対して顕著な阻害作用は示さず IC50 値は 30 μM 以上であった。一方、CYP2C8 に対しては IC50=2.7 μM の阻害を示し、30 μM での阻害率は 96%であった。CYP2C8 及び CYP2C9 については、更に検討を行って Ki を求めた。その結果、ベキサロテンの CYP2C8 に対する Ki は 1.43 μM、CYP2C9 に対する Ki は 29 μM であった。

(4) ヒト初代肝細胞における CYP 誘導 [2.6.4.5.5]

ヒト初代肝細胞を用い、ベキサロテン（終濃度 : 0.24、1.2、6.0、30.0 μM）の各種 CYP 活性（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4）に対する誘導作用を調べた。その結果、ベキサロテンは CYP3A4（テストステロン 6β-水酸化活性）のみを誘導した。その誘導作用は、CYP3A4 誘導の陽性対照であるリファンピシン（20 μM）を曝露した場合の約 1/10 と弱いものであった。この結果からベキサロテンは CYP3A4 に対し弱い誘導作用を持つと考えられた。

2.7.2.2.2　臨床試験での薬物動態の検討

2.7.2.2.2.1　国内臨床薬理試験での検討

(1) 単回及び反復投与試験：CTCL 患者を対象とした第 I/II 相試験／国内（B-1101 試験）

添付資料番号：5.3.5.2-01（評価）

[試験] B-1101 試験：日本人 CTCL 患者を対象とした多施設共同・オープンラベル試験。第 I 相部分と第 II 相部分から構成される。

[方法] 第 I 相部分でベキサロテンを患者に単回及び 15 日間反復経口投与（150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2、1 日 1 回投与）したときのベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出した。また、第 II 相部分でベキサロテンを患者に反復経口投与（150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2、1 日 1 回投与）したときの投与直前の血中薬物濃度（C_0）、及び t_{max} 付近（投与 2 時間後）の血漿中濃度を測定した。

[成績] ベキサロテンを単回投与したとき、150 mg/m^2 投与した患者では血漿中ベキサロテン濃度は投与後 3.3 時間で最高血漿中濃度（C_{max}：1512 ng/mL）に達し、その後減少した（図 2.7.2.2-1(A)）。このときの消失半減期（$t_{1/2}$）は 2.7 時間であり、AUC_{0-24} は 7767 ng·h/mL であった。同様に、300 mg/m^2 投与した患者では血漿中ベキサロテン濃度は投与後 3.7 時間で C_{max}（3628 ng/mL）に達し、その後減少した（図 2.7.2.2-1 (A)）。$t_{1/2}$ は、3.2 時間であり、AUC_{0-24} は 20476 ng·h/mL であった。

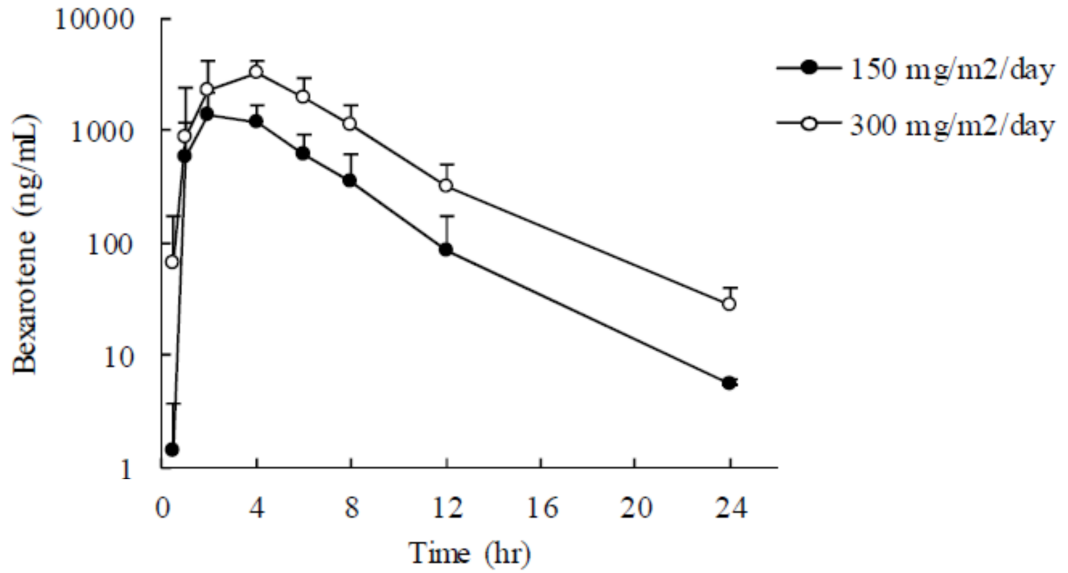
15 日間反復投与したときの血漿中濃度は、単回投与したときとほぼ同様に推移していた（図 2.7.2.2-1(B)）。一方、反復投与したときの曝露は、単回投与の場合に比べて低下しており、AUC に関する累積係数 R_{AUC} は両投与量で共に 0.5 であった。

第 II 相部分では、反復投与開始後 0～24 週での投与直前の血中薬物濃度（C_0）及び 0～20 週における投与 2 時間後の血漿中濃度（C_{max} 付近）を測定・集計した。

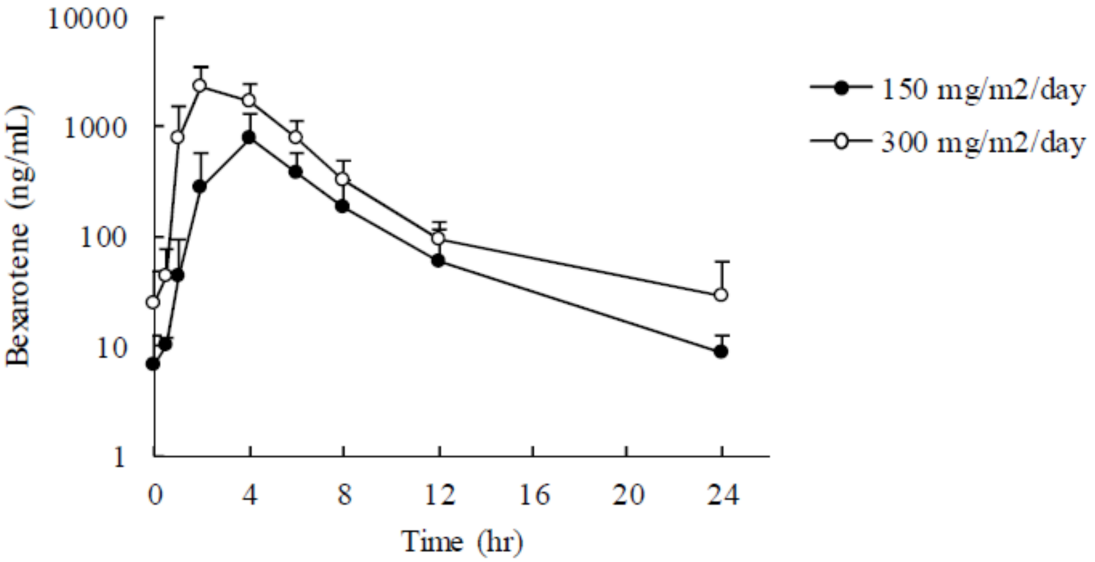
150 mg/m^2/day で 24 週間反復経口投与したとき、反復投与開始時の C_0 は定量下限以下で、開始後 2～24 週時の C_0 は 6.37～11.0 ng/mL、0～20 週時の投与 2 時間後濃度は 277～1390 ng/mL であり、図 2.7.2.2-2 (A)に示すような推移を示した。また、300 mg/m^2/day で 24 週間反復経口投与したとき、反復投与開始時の C_0 は定量下限以下で、開始後 2～24 週時の C_0 は 13.6～26.5 ng/mL、0～20 週時の投与 2 時間後濃度は 636～2040 ng/mL であり、図 2.7.2.2-2 (B)に示すような推移を示した。

図 2.7.2.2-1 ベキサロテンを日本人 CTCL 患者に(A)単回 [1]及び(B)反復経口投与 [2]（●：150 及び○：300 mg/m^2）したときのベキサロテン血漿中濃度推移

(A)



(B)



平均値±標準偏差
(n=3: 150 mg/m^2・Day1、n=6: 300 mg/m^2・Day1、
n=3: 150 mg/m^2/day・Day15、n=4: 300 mg/m^2/day・Day15)
1) 初回投与、2)1 日 1 回・15 日間投与、投与量は、1 回当たりの用量。

表 2.7.2.2-1 ベキサロテンを日本人 CTCL 患者に単回経口投与（150 及び 300 mg/m^2）したときの薬物速度論的パラメータ

投与量(mg/m^2)	150	300
被験者数	3	6
t_{max} (h)	3.3±1.1	3.7±0.8
C_{max} (ng/mL)	1512±547	3628±1370
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	7767±3071	20476±7603
$t_{1/2}$ (h)	2.7±0.2	3.2±0.7

平均値±標準偏差

表 2.7.2.2-2 ベキサロテンを日本人 CTCL 患者に 15 日間反復経口投与 [1)]（150 及び 300 mg/m^2）したときの薬物速度論的パラメータ

投与量(mg/m^2)	150	300
被験者数	3	4
t_{max} (h)	4.1±0.1	2.5±0.9
C_{max} (ng/mL)	777±545	2475±799
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	3831±2105	10815±3541
$t_{1/2}$ (h)	3.7±0.9	4.2±1.1
R_{AUC}	0.5±0.1	0.5±0.2

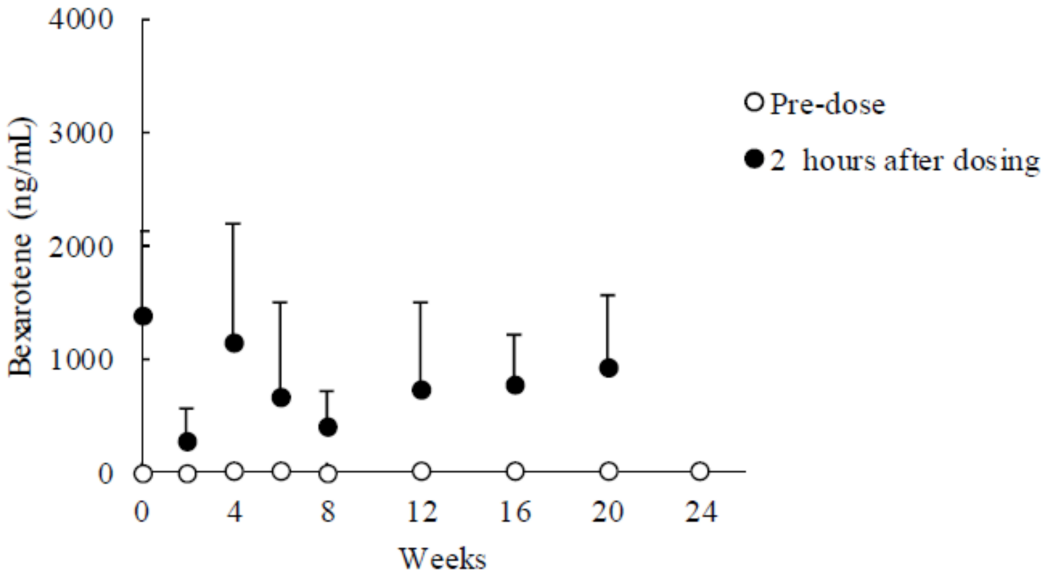
平均値±標準偏差

R_{AUC}：AUC についての累積係数(初回投与 AUC_{0-24} に対する反復投与後の AUC_{0-24} の比)

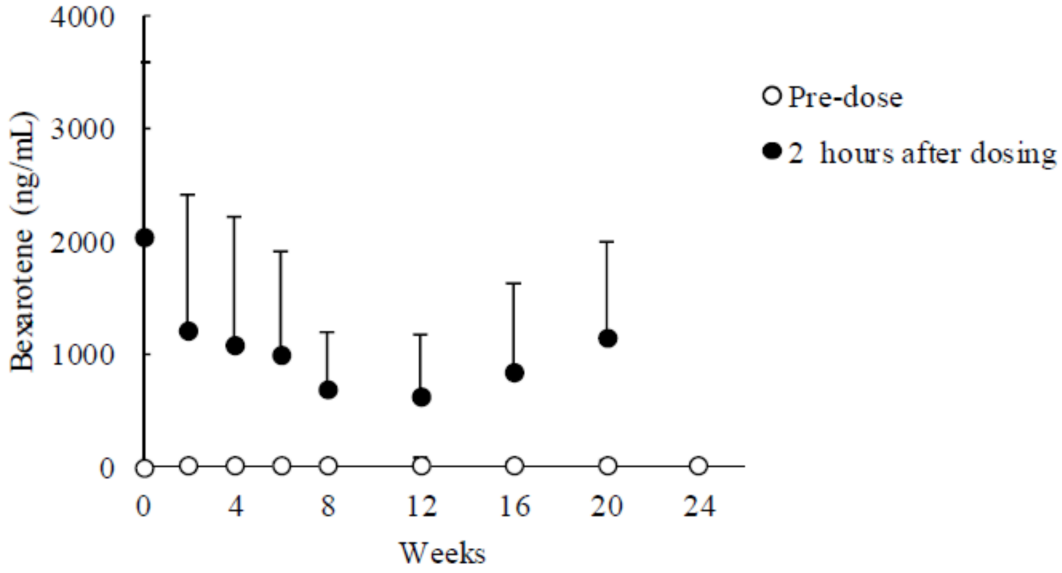
1) 1 日 1 回投与。投与量は、1 回当たりの用量。

図 2.7.2.2-2 ベキサロテンを日本人 CTCL 患者に(A)150 又は(B)300 mg/m^2 の用量で 24 週間反復経口投与 [1)]したときの血漿中ベキサロテン濃度
（○：C_0 及び●：投与 2 時間後濃度）

(A)



(B)



平均値+標準偏差(n=3:150 mg/m^2/day、n=13: 300 mg/m^2/day)
1) 1 日 1 回投与。投与量は、1 回当たりの用量。

2.7.2.2.2.2 海外臨床薬理試験での検討

(1) 単回及び反復投与試験：進行癌患者対象第 I 相試験／海外（L1069-93-01 試験）

添付資料番号：5.3.3.2-01 （参考）

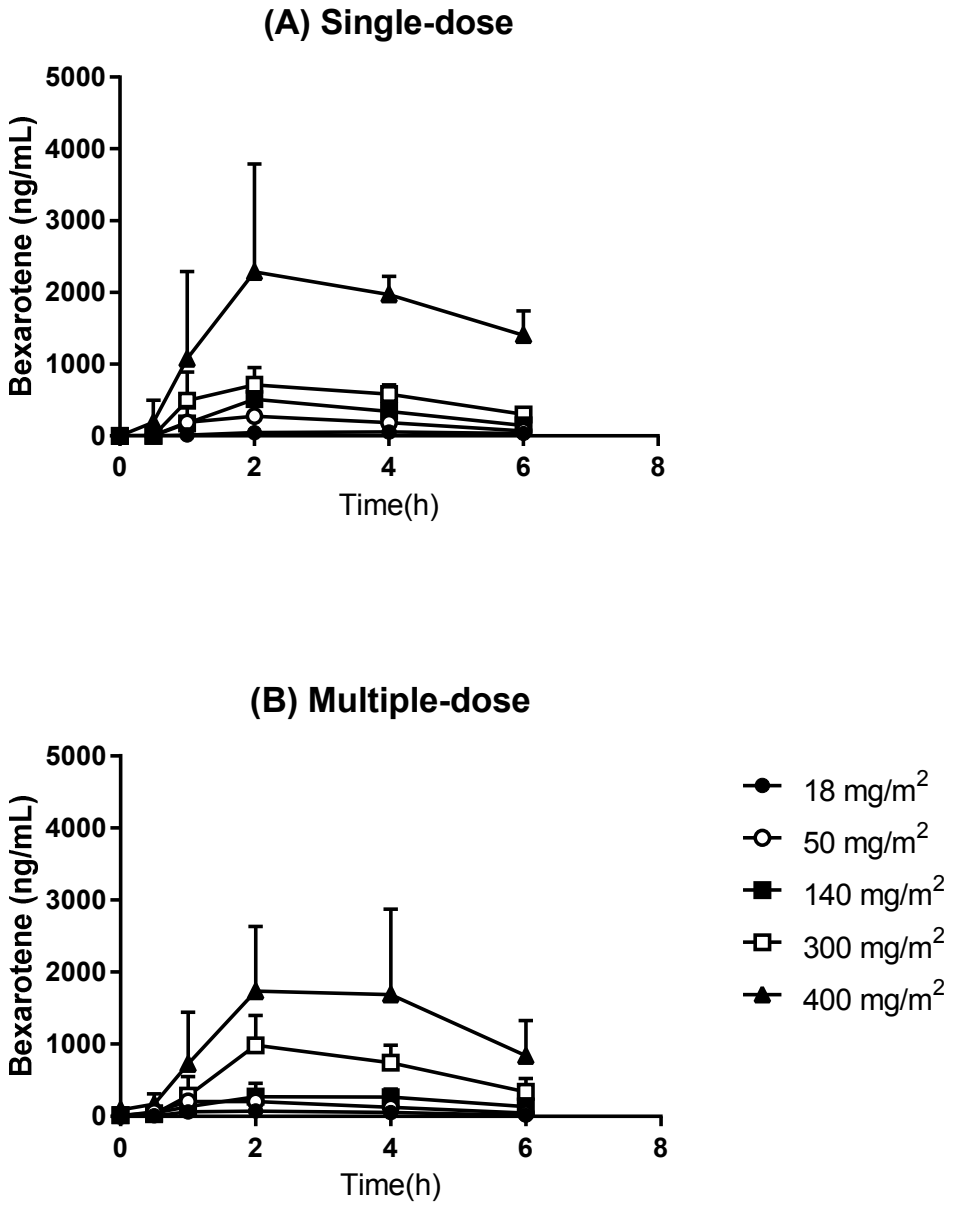
[試験] L1069-93-01 試験：外国人進行癌患者を対象とした海外第 I 相、単施設・オープンラベル・用量漸増試験。

[方法] ベキサロテンを患者に単回及び 15/29 日間反復経口投与（18～400 mg/m^2、1 日 1 回投与）したときのベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出した。

[成績] ベキサロテンを単回投与（18～400 mg/m^2）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 1.7～3.4 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、その後減少した（図 2.7.2.2-3 (A)）。このときの消失半減期（$t_{1/2}$）は 1.0～2.5 時間であり、C_{max} は 67～2404 ng/mL、AUC_{0-6} は 232～8127 ng·h/mL であった（表 2.7.2.2-3）。このときの用量と曝露（C_{max} 及び AUC_{0-6}）との関係は、図 2.7.2.2-4(A)及び(B)に示す通りであり、用量が高くなるにつれ高い曝露が得られ、用量との相関が認められた。

ベキサロテンを反復投与（18～400 mg/m^2）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 2.1～3.2 時間で C_{max} に達し、その後減少した（図 2.7.2.2-3 (B)）。このときの $t_{1/2}$ は 1.2～1.9 時間であり、C_{max} は 89～1930 ng/mL、AUC_{0-6} は 266～7322 ng·h/mL であり（表 2.7.2.2-4）、単回投与の場合とほぼ同様であるが、総じて低くなる傾向を示した。また、最終投与直前の血漿中濃度（C_0）は 0～88 ng/mL であり、C_{max} に比べると十分に低く、反復投与による顕著な血漿中濃度の累積はないと考えられた。用量と曝露（C_{max} 及び AUC_{0-6}）との関係は、図 2.7.2.2-4(C)及び(D)に示す通りであり、用量が高くなるにつれ高い曝露が得られ、単回投与の場合と同様に用量との相関が認められた。

図 2.7.2.2-3 ベキサロテンを外国人進行癌患者に(A)単回及び(B)反復 [1)]経口投与（18～400 mg/m^2）したときのベキサロテンの血漿中濃度推移



平均値＋標準偏差(n=3～6、詳細は、表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-4 参照)
1) 1 日 1 回・15 日又は 29 日間投与、投与量は、1 回当たりの用量。

表 2.7.2.2-3 ベキサロテンを外国人進行癌患者に単回経口投与（18～400 mg/m^2）したときの薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg/m^2)	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
18	3	3.3 (1.2)	67 (15)	232 (102)	1.0[1)]
50	3	1.7 (0.6)	308 (121)	1010 (527)	1.9 (0.8)
140	3	2.0 (0.0)	516 (53)	1701 (175)	1.6 (0.4)
300	4	2.3 (1.3)	791 (124)	2826 (327)	2.2 (0.9)
400	3	3.4 (1.2)	2404 (855)	8127 (2798)	2.5[1)]

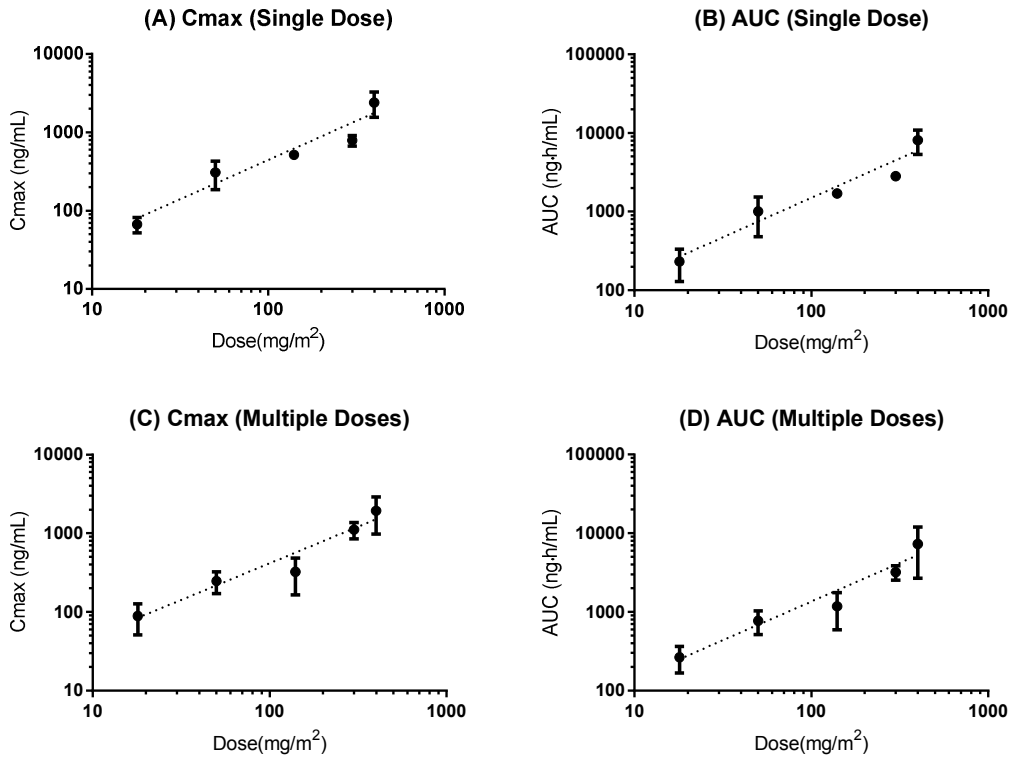
平均値(標準偏差)
1)　n=2: $t_{1/2}$を算出できない例があった。

表 2.7.2.2-4 ベキサロテンを外国人進行癌患者に反復経口投与[1)]（18～400 mg/m^2）したときの薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg/m^2/day)	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$[2)] (h)
18	6	2.3 (1.4)	89 (38)	0 (0)	266 (99)	1.2 (0.4)
50	6	2.1 (1.1)	248 (77)	5 (4)	771 (257)	1.4 (0.5)
140	5	2.8 (1.1)	324(159)	14 (12)	1175 (585)	1.9 (0.7)
300	6	2.7 (1.0)	1111 (261)	15 (5)	3213 (677)	1.8 (0.6)
400	5	3.2 (1.1)	1930 (957)	88 (89)	7322 (4655)	1.8 (0.1)

平均値(標準偏差)
1) 1 日 1 回・15 日又は 29 日間投与、投与量は、1 回当たりの用量。
2) 140 mg/m^2: n=4、300 mg/m^2: n=5、400 mg/m^2: n=4

図 2.7.2.2-4 ベキサロテンを外国人進行癌患者に単回及び反復経口投与 [1)]
（18～400 mg/m^2）したときの C_{max} 及び AUC_{0-6} と用量との関係



平均値±標準偏差(N: 3-6、詳細は、表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-4 参照)
1) 1 日 1 回・15 日又は 29 日間投与、投与量は、1 回当たりの用量。
(A) 単回投与時の C_{max}、(B)単回投与時の AUC_{0-6}、(C) 反復投与時の C_{max}、(D)反復投与時の AUC_{0-6}
回帰直線: Log Y = Slope * Log X + Intercept

(2) 単回及び反復投与試験：進行癌患者対象第 I/II 相試験／海外（L1069-93-02 試験）

添付資料番号：5.3.3.2-02、4.2.2.4-03（参考）

[試験] L1069-93-02 試験：外国人進行癌患者を対象とした海外第 I/II 相、単施設・オープンラベル・用量漸増試験。

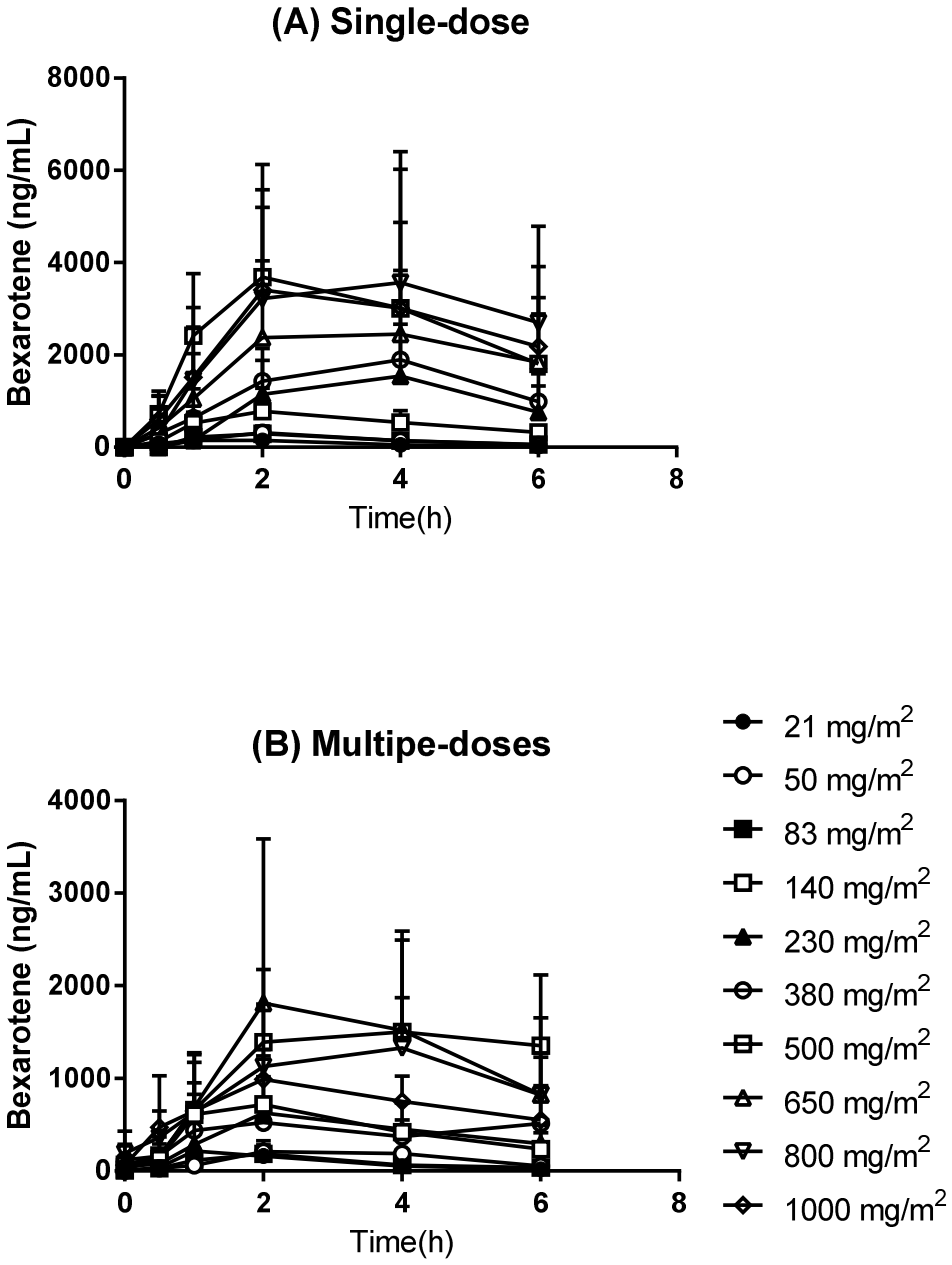
[方法] ベキサロテンを患者に単回及び 15 日間反復経口投与（21～1000 mg/m^2、1 日 1 回投与）したときのベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出した。

[成績] ベキサロテンを単回投与（21～1000 mg/m^2）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 1.3～3.8 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、その後減少した（図 2.7.2.2-5(A)）。このときの消失半減期（$t_{1/2}$）は 1.4～3.6 時間であり、C_{max} は 183～4138 ng/mL、AUC_{0-6} は 498～15900 ng·h/mL であった（表 2.7.2.2-5）。このときの用量と曝露（C_{max} 及び AUC_{0-6}）との関係は、図 2.7.2.2-6 (A)及び(B)に示す通りであり、800 mg/m^2 以上で頭打ち/低下の傾向が見られるものの、用量が高くなるにつれ概ね高い曝露が得られ、用量との相関が認められた。

ベキサロテンを反復投与（21～1000 mg/m^2）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 1.3～4.3 時間で C_{max} に達し、その後減少した（図 2.7.2.2-5 (B)）。このときの $t_{1/2}$ は 1.2～2.8 時間であり、C_{max} は 189～2065 ng/mL、AUC_{0-6} は 514～7232 ng·h/mL であり（表 2.7.2.2-6）、単回投与の場合とほぼ同様であるが、総じて低くなる傾向を示した。また、最終投与直前の血漿中濃度（C_0）は 2～192 ng/mL であり、C_{max} に比べると十分に低く、反復投与による顕著な血漿中濃度の累積はないと考えられた。用量と曝露（C_{max} 及び AUC_{0-6}）との関係は、図 2.7.2.2-6 (C)及び(D)に示す通りであり、800 mg/m^2 以上で頭打ち/低下の傾向が見られるものの、用量が高くなるにつれ概ね高い曝露が得られ、単回投与の場合と同様に用量との相関が認められた。

一部の患者から得られた血漿試料を用いて、非臨床試験[2.6.4.5.2]で同定された主要な酸化的代謝物（6-/7-水酸化体及び 6-/7-オキソ体）の血漿中濃度を測定した。ピーク面積から得られた血漿中濃度推移は図 2.7.2.2-7 に示すようになり、動物での主要な代謝物である 6-/7-水酸化体と 6-/7-オキソ体がヒトにおいても確認された。また、未変化体に対する代謝物の濃度比（AUC_{0-6} 比）は表 2.7.2.2-7 のようになり、動物（ラット及びイヌ）では未変化体>6-/7-水酸化体>6-/7-オキソ体の順であったが、ヒトでは 6-/7-水酸化体>未変化体>6-/7-オキソ体の順であった。

図 2.7.2.2-5 ベキサロテンを外国人進行癌患者に(A)単回及び(B)反復 [1)]経口投与（21～1000 mg/m^2）したときのベキサロテン血漿中濃度推移



平均値＋標準偏差(n=3-6、詳細は、表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-6 参照)
1) 1 日 1 回・15 日間(nominal time)投与、投与量は、1 回当たりの用量。

表 2.7.2.2-5 ベキサロテンを外国人進行癌患者に単回経口投与（21～1000 mg/m^2）したときの薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg/m^2)	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [1)] (h)
21	3	1.3 (0.6)	183 (90)	498 (260)	1.5 (0.2)
50	3	2.0 (0.0)	317 (86)	946 (171)	1.4 (0.3)
83	3	1.4 (0.6)	320 (153)	948 (494)	1.4 (0.2)
140	4	2.6 (1.0)	858 (468)	3010 (1228)	2.7 (0.9)
230	4	3.0 (1.2)	1640 (1068)	5586 (3544)	2.1 (0.5)
380	5	3.8 (1.1)	1959 (1215)	7657 (4789)	2.9 (1.8)
500	4	2.6 (0.9)	3744 (2429)	15496 (9044)	3.4 (2.5)
650	6	3.2 (1.1)	2792 (1696)	11310 (6646)	2.3 (0.6)
800	6	3.1 (1.8)	4138 (2570)	15900 (10486)	3.6 (0.9)
1000	6	3.1 (1.6)	3647 (2605)	14746 (12023)	2.9 (0.8)

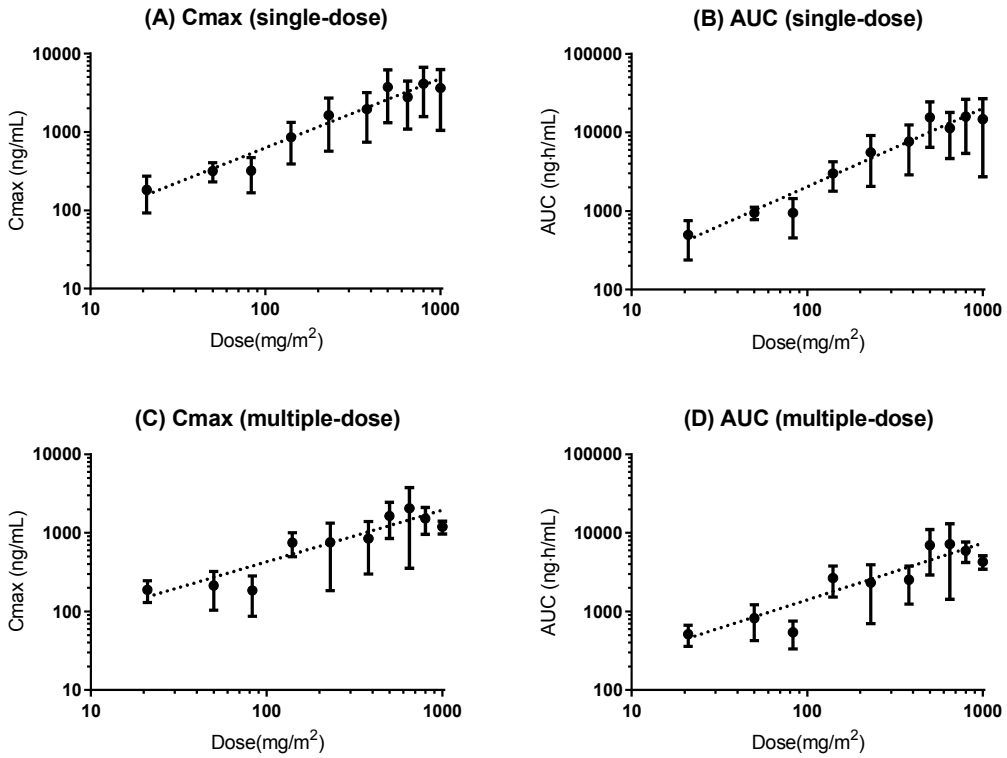
平均値(標準偏差)
1) 650、800 及び 1000 mg/m^2: n=4

表 2.7.2.2-6 ベキサロテンを外国人進行癌患者に反復経口投与 [1)]（21～1000 mg/m^2）したときの薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg/m^2)	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [2)] (h)
21	3	1.3 (0.6)	189 (58)	2 (2)	514 (153)	1.5 (0.4)
50	3	2.7 (1.3)	214 (110)	2 (1)	824 (396)	1.2 (0.4)
83	3	2.0 (0.1)	186 (99)	5 (3)	546 (211)	2.3 (0.5)
140	3	1.4 (0.6)	754 (256)	14 (8)	2666 (1128)	2.8 (1.2)
230	5	3.5 (1.9)	760 (575)	45 (64)	2325 (1623)	1.3 -
380	4	2.9 (2.3)	850 (550)	117 (173)	2528 (1268)	2.0 (0.8)
500	4	4.1 (1.6)	1648 (794)	66 (44)	6997 (4084)	3.5 -
650	5	3.3 (1.5)	2065 (1710)	66 (58)	7232 (5808)	1.7 (0.4)
800	5	4.3 (1.3)	1531 (576)	192 (240)	5926 (1707)	1.8 (0.6)
1000	4	3.4 (2.2)	1196 (222)	64 (30)	4299 (841)	2.7 (1.3)

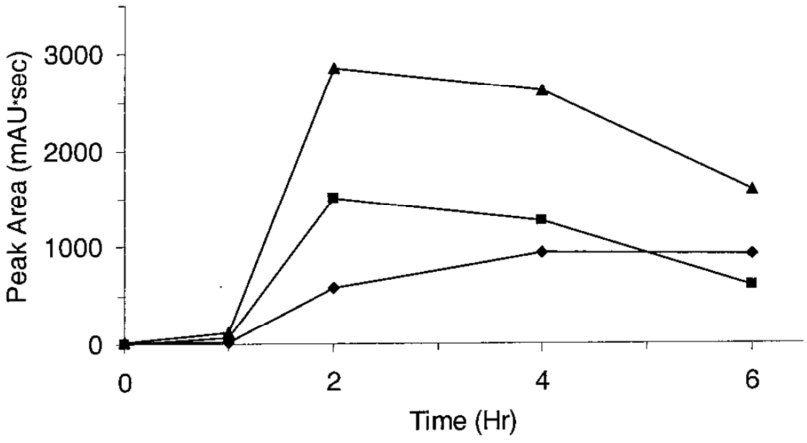
平均値(標準偏差)
1) 1 日 1 回・15 日間(nominal time)投与、投与量は、1 回当たりの用量。
2) 230 及び 500 mg/m^2: n=2、380 及び 1000 mg/m^2: n=3、650 mg/m^2: n=4

図 2.7.2.2-6 ベキサロテンを外国人進行癌患者に単回及び反復経口投与 [1)]
（21～1000 mg/m^2）したときの C_{max} 及び AUC_{0-6} と用量との関係



平均値±標準偏差(n=3～6、詳細は、表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-6 参照)
1) 1 日 1 回・15 日間(nominal time)投与、投与量は、1 回当たりの用量。
(A) 単回投与時の C_{max}、(B)単回投与時の AUC_{0-6}、(C) 反復投与時の C_{max}、(D)反復投与時の AUC_{0-6}
回帰直線: Log Y = Slope * Log X + Intercept

図 2.7.2.2-7 ベキサロテンを外国人進行癌患者に反復経口投与（230 mg/m^2、Day15/16）したときのベキサロテン(■)、6-/7-水酸化体(▲)及び 6-/7-オキソ体(◆)の血漿中濃度 [1)]推移



1) HPLC-UV クロマトグラム上のピーク面積

表 2.7.2.2-7 ベキサロテンを外国人進行癌患者（n=5）に単回及び反復経口投与（230～400 mg/m^2）したときのベキサロテン代謝物の未変化体に対する相対血漿中濃度 1)

代謝物	AUC_{0-6} 比(代謝物/未変化体)			
	単回(Day1)		反復(Day15/16)	
	平均値±標準偏差	中央値(範囲)	平均値±標準偏差	中央値(範囲)
6-/7-水酸化体	1.9±0.7	1.9(0.8-2.8)	3.0±2.7	1.8(1.5-7.7)
6-/7-オキソ体	0.5±0.2	0.5(0.2-0.6)	0.7±0.4	0.6(0.3-1.1)

1) HPLC-UV クロマトグラム上のピーク面積から得られた AUC_{0-6} の比

(3) 単回及び反復投与試験：進行頭頸部扁平上皮癌患者対象第 I/II 相試験／海外（L1069-94-02 試験)

添付資料番号：5.3.3.2-03 （参考）

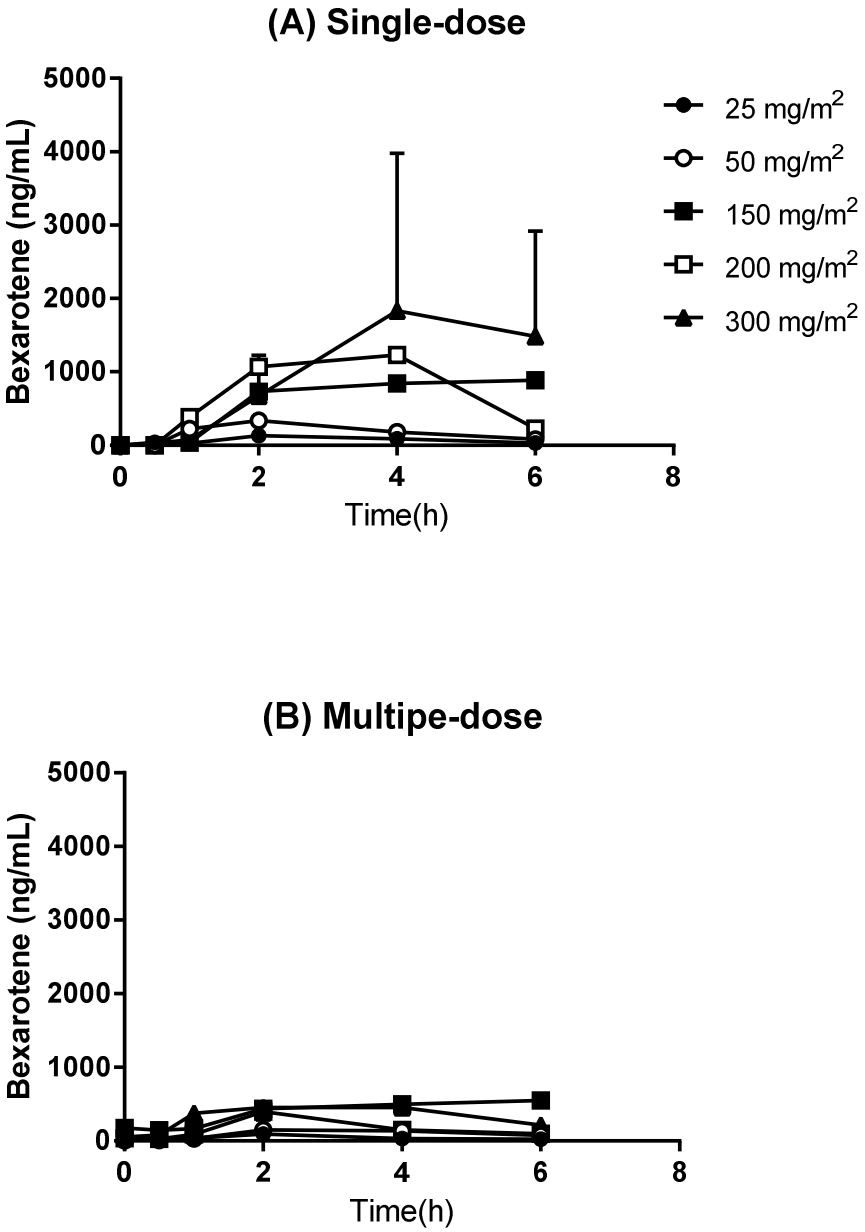
[試験] L1069-94-02 試験：外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第 I/II 相、多施設共同・オープンラベル・用量漸増試験。

[方法] ベキサロテンを患者に単回及び 15 日間反復経口投与（25～300 mg/m^2、1 日 2 回投与）したときのベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出した。

[成績] ベキサロテンを単回投与（25～300 mg/m^2）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 2.1～6.0 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、その後減少した（図 2.7.2.2-8(A)）。このときの消失半減期（$t_{1/2}$）は 0.9～4.2 時間であり、C_{max} は 130～1878 ng/mL、AUC_{0-6} は 438～6140 ng·h/mL であった（表 2.7.2.2-8）。このときの用量と曝露（C_{max} 及び AUC_{0-6}）との関係は、図 2.7.2.2-9(A)及び(B)に示す通りであり、用量が高くなるにつれ概ね高い曝露が得られ、用量との相関が認められた。

ベキサロテンを反復投与（25～300 mg/m^2）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 2.1～6.0 時間で C_{max} に達し、その後減少した（図 2.7.2.2-8(B)）。このときの $t_{1/2}$ は 1.5～2.7 時間であり、C_{max} は 93～723 ng/mL、AUC_{0-6} は 273～2446 ng·h/mL であり（表 2.7.2.2-9）、単回投与の場合とほぼ同様であるが、総じて低くなる傾向を示した。また、最終投与直前の血漿中濃度（C_0）は 10～176 ng/mL であり、C_{max} に比べると十分に低く、反復投与による顕著な血漿中濃度の累積はないと考えられた。用量と曝露（C_{max} 及び AUC_{0-6}）との関係は、図 2.7.2.2-9(A)及び(B)に示す通りであり、用量が高くなるにつれ概ね高い曝露が得られ、単回投与の場合と同様に用量との相関が認められた。

図 2.7.2.2-8 ベキサロテンを外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者に(A)単回及び(B)反復 [1)] 経口投与（25～300 mg/m^2）したときのベキサロテンの血漿中濃度推移



平均値＋標準偏差(n=1～3、詳細は、表 2.7.2.2-8、表 2.7.2.2-9 参照)
1) 1 日 2 回・15 日間(nominal time)投与、投与量は、1 回当たりの用量。

表 2.7.2.2-8 ベキサロテンを外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者に単回経口投与（25～300 mg/m^2）したときの薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg/m^2)	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25	3	2.1 (0.1)	130 (2)	438 (33)	1.2 (0.5)
50	2	2.1	336	1091	1.6
150	1	6.0	883	3659	ND
200	1	4.0	1230	4528	0.9
300	3	5.4 (1.1)	1878 (2105)	6140 (6409)	4.2[1)]

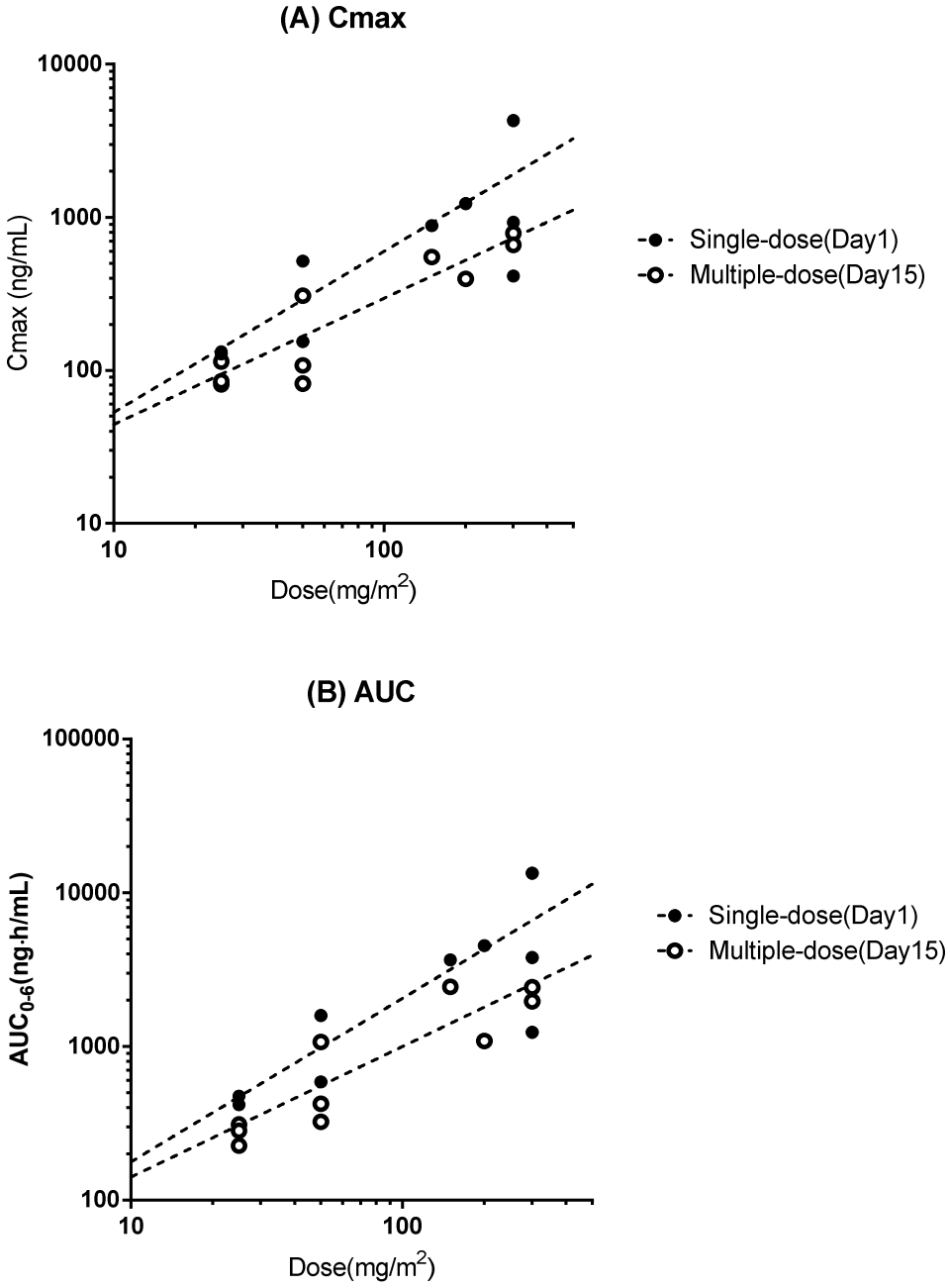
平均値(標準偏差)、n<=2 の場合は平均値のみ
1) n=1
ND: 算出せず

表 2.7.2.2-9 ベキサロテンを外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者に反復経口投与[1)]（25～300 mg/m^2）したときの薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg/m^2)	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25	3	2.1 (0.0)	93 (18)	10 (7)	273 (43)	2.7 (2.1)
50	3	4.1 (2.0)	166 (123)	12 (7)	607 (406)	1.5[2)]
150	1	6.0	551	176	2446	ND
200	1	2.0	396	38	1086	2.0
300	2	3.0	723	58	2197	2.1

平均値(標準偏差)、n<=2 の場合は平均値のみ
1) 1 日 2 回・15 日間投与、投与量は、1 回当たりの用量。
2) n=2
ND: 算出せず

図 2.7.2.2-9 ベキサロテンを外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者に単回及び反復経口投与 [1)]
（25～300 mg/m^2）したときの(A)C_{max} 及び(B)AUC_{0-6} と用量との関係



個別値
1) 1 日 2 回・15 日間投与、投与量は、1 回当たりの用量。
回帰直線: Log Y = Slope * Log X + Intercept

(4) 薬物相互作用試験：ケトコナゾールがベキサロテンの薬物動態に及ぼす影響／海外（L1069-61 試験）

添付資料番号：5.3.3.4-01　（参考）

[試験] L1069-61 試験：外国人健康被験者を対象としたオープンラベル・無作為化・2 期・クロスオーバー臨床薬物相互作用試験。

[方法] ベキサロテンをケトコナゾール（400 mg、1 日 1 回経口投与）併用、又は単独で単回経口投与（400 mg/m^2）したときの、ベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出し、比較した。投薬は、以下のようなクロスオーバー割付で行った。

Sequence A：

1） 1 日目：ベキサロテン投与。1～4 日目に採血
2） 1 日以上の休薬
3） 1 日目：ケトコナゾール投与開始。6 日目まで継続
　 4 日目：ベキサロテンを投与。4～7 日目に採血

Sequence B：

1） 1 日目：ケトコナゾール投与開始。6 日目まで継続
　 4 日目：ベキサロテンを投与。4～7 日目に採血
2） 4 日以上の休薬。
3） 1 日目: ベキサロテン投与。1～4 日目に採血。

[成績] ベキサロテン単独単回投与時及びケトコナゾールとの併用単回投与時の薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。また、対数変換した値について、併用時及び単独投与時で平均値の比とその 90%信頼区間、及び ANOVA を行ったときの p 値を表 2.7.2.2-11 に示す。各パラメータの比は、信頼区間を考慮するとほぼ 100%であり、ケトコナゾールの併用による影響はほとんどないと考えられた。

表 2.7.2.2-10 ベキサロテンをケトコナゾール（400 mg、1 日 1 回経口投与）併用又は単独で単回経口投与（400 mg/m^2）したときのベキサロテンの薬物速度論的パラメータ

パラメータ	ベキサロテン 単独投与	ベキサロテン＋ケトコナゾール 併用投与
AUC_{last} (ng·h/mL)	25650(9442)	23540(8443)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	25960(9276)	23820(8330)
C_{max} (ng/mL)	4940(1550)	4400(1230)
t_{max} (h)	3.00(1.00, 4.00)*	3.00 (2.00, 4.00)*
CL/F (L/h)	37.08(25.71)	37.43(14.56)
Vd_{SS}/F (L)	355.8(572.2)	302.7(231.3)

平均値(標準偏差)、n=24、*：中央値(範囲)
Source: RR-826-04-006 Table 11.4.5.1

表 2.7.2.2-11 ベキサロテンをケトコナゾール（400 mg、1 日 1 回経口投与）併用又は単独で単回経口投与（400 mg/m^2）したときのベキサロテンの薬物速度論的パラメータの比（対数変換した平均値の比）とその信頼区間

薬物速度論的パラメータ	対数変換値の平均値の比% (併用投与/単独投与)	比の 90%信頼区間		p 値 [1)]
		下限値	上限値	
C_{max}	92.46	81.52	104.87	0.2967
AUC_{last}	93.87	83.71	105.27	0.3536
AUC_{inf}	93.48	84.04	103.97	0.2882
CL/F	106.98	96.18	118.99	0.2882
Vd_{SS}/F	107.76	89.80	129.30	0.4888

1) ANOVA による
Source: RR-826-04-006 Table 11.4.5.2

(5) 食事の影響の検討：2 型糖尿病患者対象第 II 相試験／海外（L1069DM-01 試験）

添付資料番号：5.3.1.1-01 （参考）

[試験] L1069DM-01 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 II 相、オープンラベル・用量漸増試験。

[方法] ベキサロテンを OGTT（経口グルコース負荷）群と MTT（高脂肪食負荷）群被験者に単回経口投与（75～300 mg/m^2）したときの、ベキサロテンの血漿中濃度を測定し、得られた血漿中薬物濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出した。空腹状態でベキサロテンを投与し、投与 1 時間後にグルコース溶液（OGTT）、又は高脂肪食（MTT）を負荷した。OGTT 群での薬物動態を空腹時投与のものとして、MTT 群での薬物動態を食後（高脂肪食）投与のものとして評価した。また、MTT 群において投与後 24 時間まで蓄尿し、ベキサロテンの尿排泄量について調べた。

[成績] OGTT 群では、ベキサロテンカプセルを単回投与（75～150 mg）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 1.5～2.0 時間で最高血漿中濃度に達し、その後減少した。このときの消失半減期（$t_{1/2}$）は 1.4～2.2 時間であり、投与量補正 C_{max} は 1.56 ng/mL/mg、投与量補正 AUC_{0-7} は 4.86 ng·h/mL/mg であった（表 2.7.1.2-11）。これらの結果を空腹時投与したときの薬物動態とした。また、MTT 群では、単回投与（75～300 mg）したとき、血漿中ベキサロテン濃度は投与後 1.5～2.0 時間で最高血漿中濃度に達し、その後減少した。このときの消失半減期（$t_{1/2}$）は 2.1～9.1 時間であり、投与量補正 C_{max} は 2.31 ng/mL/mg、投与量補正 AUC_{0-7} は 6.58 ng·h/mL/mg であった（表 2.7.1.2-11）。これらの結果を食後（高脂肪食）投与したときの薬物動態とした。空腹時に比べ、食後（高脂肪食）の投与量補正した C_{max} と AUC_{0-7} は、それぞれ 48%及び 35%上昇した（ANOVA では統計的に有意ではなかった）。

ベキサロテンの尿排泄は、ほとんど認められなかった。MTT 群 14 例の尿試料でベキサロテン濃度は検出下限（10 ng/mL）未満であった。0～24 時間の尿量と検出下限値に基づくと、尿排泄率は多くとも<0.04%であり、腎クリアランスは多くとも

<0.66 mL/min と見積もられた。したがって、実質的に尿排泄はないと見なせると考えられた。このとき、尿試料のクロマトグラム上で既知の代謝物のピークは、6-/7-水酸化体の保持時間に小さなピークが認められた他は、顕著なものはなかった。

表 2.7.2.2-12　ベキサロテンを外国人 2 型糖尿病患者に単回経口投与したときの薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	被験者群	被験者数	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{0-7}/Dose (ng·h/mL/mg)
75	OGTT	1	2.0	1.4	1.56 (1.16)	4.86 (3.38)
150	OGTT	5	1.5 (0.4)	2.2 (0.8)		
75	MTT	5	2.0 (1.2)	2.1 (0.6)	2.31 (0.98)	6.58 (3.11)
150	MTT	4	1.6 (0.2)	9.1 (10.1)		
300	MTT	7	1.5 (0.0)	7.2 (3.5)		

平均値(標準偏差)
OGTT: 経口グルコース負荷、MTT: 高脂肪食負荷、それぞれベキサロテンを投与してから 1 時間後に開始
Source: RR-845-99-001.a Table 4、Table 5

2.7.2.2.2.3　海外後期臨床試験での検討

(1) 早期 CTCL 患者を対象とした第 II/III 相試験／海外（L1069-23 試験）

添付資料番号：5.3.5.2-02　（参考）

[試験] L1069-23 試験：早期 CTCL 患者（ステージ IA、IB、及び IIA）を対象とした海外第 II/III 相、多施設共同・オープンラベル試験。

[方法] ベキサロテンを患者に反復経口投与（開始用量 6.5、300、500、650 mg/m^2、1 日 1 回）したときの、トラフ付近（投与 12～24 時間後）の血漿中薬物濃度を測定し、ベキサロテンを長期投与したときの蓄積について検討した。また、同様にゲムフィブロジル、レボチロキシン、及びアトルバスタチン併用のベキサロテン血漿中濃度に対する影響を検討した。

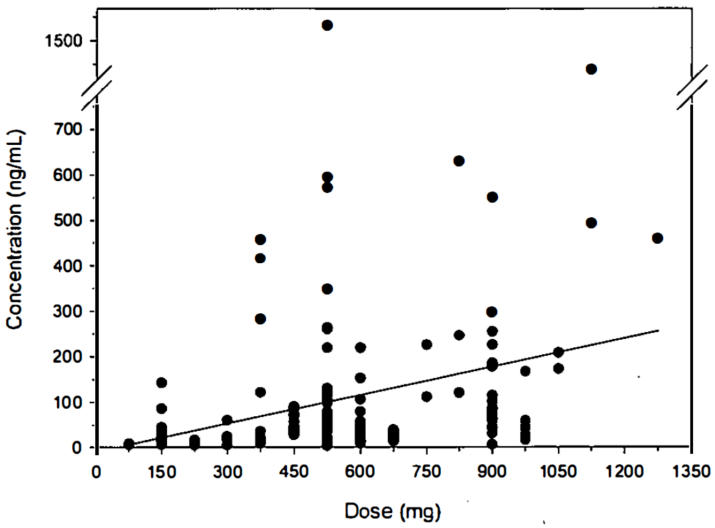
[成績] ベキサロテンを 2 週間以上反復投与したとき、C_0 付近（投与後 12～24 時間）の血漿中ベキサロテン濃度は、個体間変動が大きいものの、投与量に依存して上昇する傾向が見られた（図 2.7.2.2-10）。また、投与量補正した血漿中濃度は低い値であり、ベキサロテンを長期投与（最長 64 週投与）しても、顕著な累積はないと考えられた。

ベキサロテンを反復経口投与したときの C_0 付近（投与後 12～24 時間）のベキサロテン血漿中濃度を集計し、ゲムフィブロジル併用／非併用群間で投与量補正した血漿中濃度の平均値を比較した。ゲムフィブロジルを併用したときベキサロテン血漿中濃度は、併用しないときに比べて、上昇する傾向が示された（表 2.7.2.2-13）。一方、レボチロキシン又はアトルバスタチンとの併用では、こうした上昇傾向は見られなかった（表 2.7.2.2-14、表 2.7.2.2-15）。これらの結果から、アトルバスタチン及びレボチロキシンの併用はベキサロテンの薬物動態に影響しないが、ゲムフィブロジル併用はベキサロテンの血漿中濃度を上昇させる可能性が示唆された。HPLC

クロマトグラムからゲムフィブロジル併用時には、ベキサロテンの酸化的代謝が阻害される兆候が認められた。

3 人の患者から頻回採血して、単回及び反復投与後の薬物速度論的パラメータを得た（表 2.7.2.2-19）。C_{max}、t_{max}、AUC_{0-8} は、他の癌種の患者で見られたものと同様であり、ベキサロテンの薬物動態に CTCL 患者と他の癌患者の間で大きな相違はないと考えられた。

図 2.7.2.2-10 ベキサロテンを外国人 CTCL 患者に反復経口投与 [1]したときの投与 12～24 時間後のベキサロテン血漿中濃度と投与量との関係



●: 個別データ(2 週間以上反復投与例、ゲムフィブロジル併用時に採取した試料は除外)
横軸は、採血前最終投与での実投与量。
1) 開始用量: 6.5、300、500、650 mg/m^2・1 日 1 回投与。投与量は、1 回当たりの用量。

表 2.7.2.2-13 ゲムフィブロジル併用/非併用でベキサロテンを外国人 CTCL 患者に反復経口投与 [1]したときの投与後 12～24 時間の投与量補正ベキサロテン血漿中濃度（ng/mL/mg）

	ゲムフィブロジル非併用	ゲムフィブロジル併用
平均値 (標準偏差, 試料数 [2], 被験者数)	0.095 (0.076, 28, 10)	0.816 (0.578, 13, 7)
中央値	0.073	0.632

1) 開始用量: 300、500 又は 650 mg/m^2・1 日 1 回投与、2) 血漿中濃度測定ポイント数

表 2.7.2.2-14 レボチロキシン併用/非併用でベキサロテンを外国人 CTCL 患者に反復経口投与 [1]したときの投与後 12～24 時間の投与量補正ベキサロテン血漿中濃度（ng/mL/mg）[2]

	レボチロキシン非併用	レボチロキシン併用
平均値 (標準偏差, 試料数 [3], 被験者数)	0.170 (0.138, 28, 12)	0.179 (0.257, 63, 16)
中央値	0.155	0.082

1) 開始用量: 300、500 又は 650 mg/m^2・1 日 1 回投与、2) ゲムフィブロジル併用例は除く
3) 血漿中濃度測定ポイント数

表 2.7.2.2-15 アトルバスタチン併用/非併用でベキサロテンを外国人 CTCL 患者に反復経口投与 [1]したときの投与後 12～24 時間の投与量補正ベキサロテン血漿中濃度（ng/mL/mg）[2]

	アトルバスタチン非併用	アトルバスタチン併用
平均値 (標準偏差, 試料数 [3], 被験者数)	0.116 (0.144, 20, 7)	0.150 (0.171, 61, 17)
中央値	0.067	0.093

1) 開始用量: 300、500 又は 650 mg/m^2・1 日 1 回投与、2) ゲムフィブロジル併用例は除く
3) 血漿中濃度測定ポイント数、4) 患者数

(2) 進行期 CTCL 患者を対象とした第 II/III 相試験／海外（L1069-24 試験）

添付資料番号：5.3.5.2-03 （参考）

[試験] L1069-24 試験：進行期 CTCL 患者（ステージ IIB、III、IVA 及び IVB）を対象とした海外第 II/III 相、多施設共同・オープンラベル試験。

[方法] ベキサロテンを患者に反復経口投与（開始用量 300、500、650 mg/m^2、1 日 1 回）したときの、C_0 付近（投与後 12～24 時間）の血漿中薬物濃度を調べ、ベキサロテンを長期投与したときの蓄積について調べた。また、同様にゲムフィブロジル、レボチロキシン、及びアトルバスタチン併用のベキサロテン血漿中濃度に対する影響を検討した。それに加え、一部の患者で頻回採血を行って薬物速度論的パラメータを求め、他の癌種患者での結果と比較した。

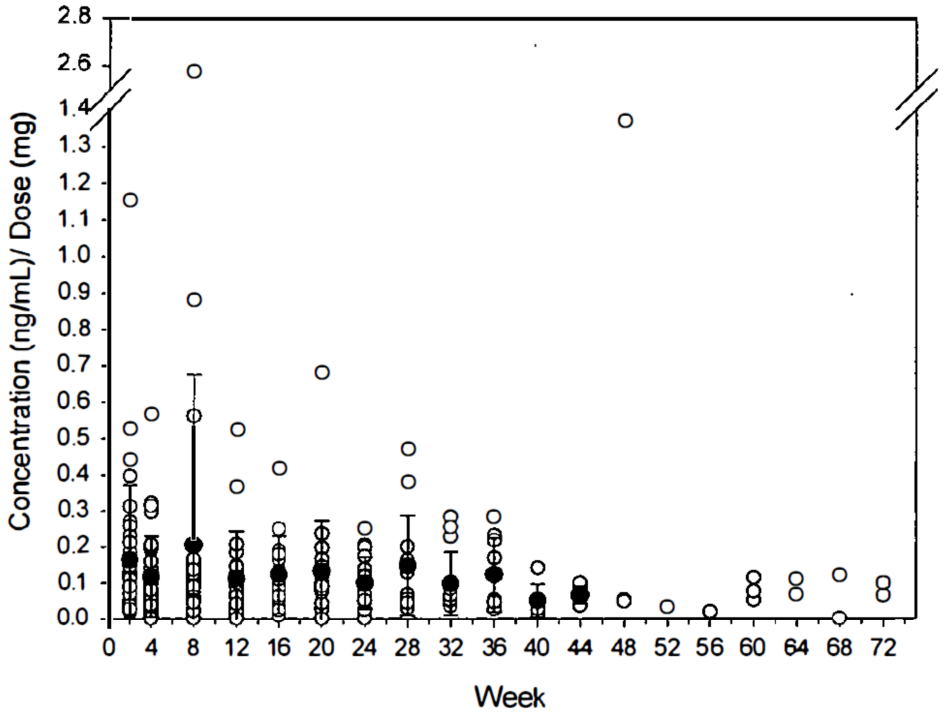
[成績] C_0 付近の血漿中ベキサロテン濃度は、個体間変動が大きいものの、投与量に依存して上昇する傾向が見られた。また、投与量補正した血漿中濃度は低い値であった。投与期間に対して個別値をプロットすると図 2.7.2.2-11 のようになり、長期間（最長 72 週）投与しても蓄積する傾向は見られなかった。以上の結果から、ベキサロテンを長期投与しても、顕著な累積は起こさないと考えられた。

ベキサロテンを反復経口投与したときの C_0 付近（投与後 12～24 時間）のベキサロテン血漿中濃度を集計し、ゲムフィブロジル併用/非併用群で投与量補正濃度の平均値を比較した。ゲムフィブロジルを併用したときベキサロテン血漿中濃度は、併用しないときに比べて、上昇する傾向が示された（表 2.7.2.2-16）。一方、レボチロキシン又はアトルバスタチンとの併用では、こうした上昇傾向は見られなかった（表

2.7.2.2-17、表 2.7.2.2-18)。これらの結果から、アトルバスタチン及びレボチロキシンの併用はベキサロテンの薬物動態に影響しないが、ゲムフィブロジル併用はベキサロテンの血漿中濃度を上昇させる可能性が示唆された。HPLC クロマトグラムからゲムフィブロジル併用時には、ベキサロテンの酸化的代謝が阻害される可能性が考えられた。

3 人の患者から頻回採血して、CTCL 患者における単回及び反復投与後の血漿中濃度推移（図 2.7.2.2-12)、及び薬物速度論的パラメータ（表 2.7.2.2-19）を得た。

図 2.7.2.2-11 ベキサロテンを外国人 CTCL 患者に反復経口投与 [1)]したときの投与後 12～24 時間の投与量補正ベキサロテン血漿中濃度



○: 個別データ(ゲムフィブロジル併用時に採取した試料は除外)、●: 平均値±標準偏差(N=4 以上)
1) 開始用量: 300、500 又は 650 mg/m^2、1 日 1 回投与、投与量は一回当たりの用量。

表 2.7.2.2-16 ゲムフィブロジル併用/非併用でベキサロテンを外国人 CTCL 患者に反復経口投与 [1)]したときの投与後 12～24 時間のベキサロテンの投与量補正血漿中濃度（ng/mL/mg）

	ゲムフィブロジル非併用	ゲムフィブロジル併用
平均値(標準偏差, 試料数 [2)])	0.108 (0.152, 68)	0.486 (0.532, 40)
中央値	0.068	0.269

1) 開始用量: 300、500 又は 650 mg/m^2、1 日 1 回投与
2) 血漿中濃度測定ポイント数

表 2.7.2.2-17 レボチロキシン併用/非併用でベキサロテンを外国人 CTCL 患者に反復経口投与[1)]したときの投与後 12～24 時間のベキサロテンの投与量補正血漿中濃度（ng/mL/mg）[2)]

	レボチロキシン非併用	レボチロキシン併用
平均値(標準偏差, 試料数[3)])	0.116 (0.124, 54)	0.190 (0.350, 76)
中央値	0.076	0.097

1) 開始用量: 300、500 又は 650 mg/m^2、1 日 1 回投与
2) ゲムフィブロジル併用例は除く
3) 血漿中濃度測定ポイント数

表 2.7.2.2-18 アトルバスタチン併用/非併用でベキサロテンを外国人 CTCL 患者に反復経口投与[1)]したときの投与後 12～24 時間のベキサロテンの投与量補正血漿中濃度（ng/mL/mg）[2)]

	アトルバスタチン非併用	アトルバスタチン併用
平均値(標準偏差, 試料数[3)])	0.120 (0.098, 55)	0.101 (0.110, 97)
中央値	0.097	0.067

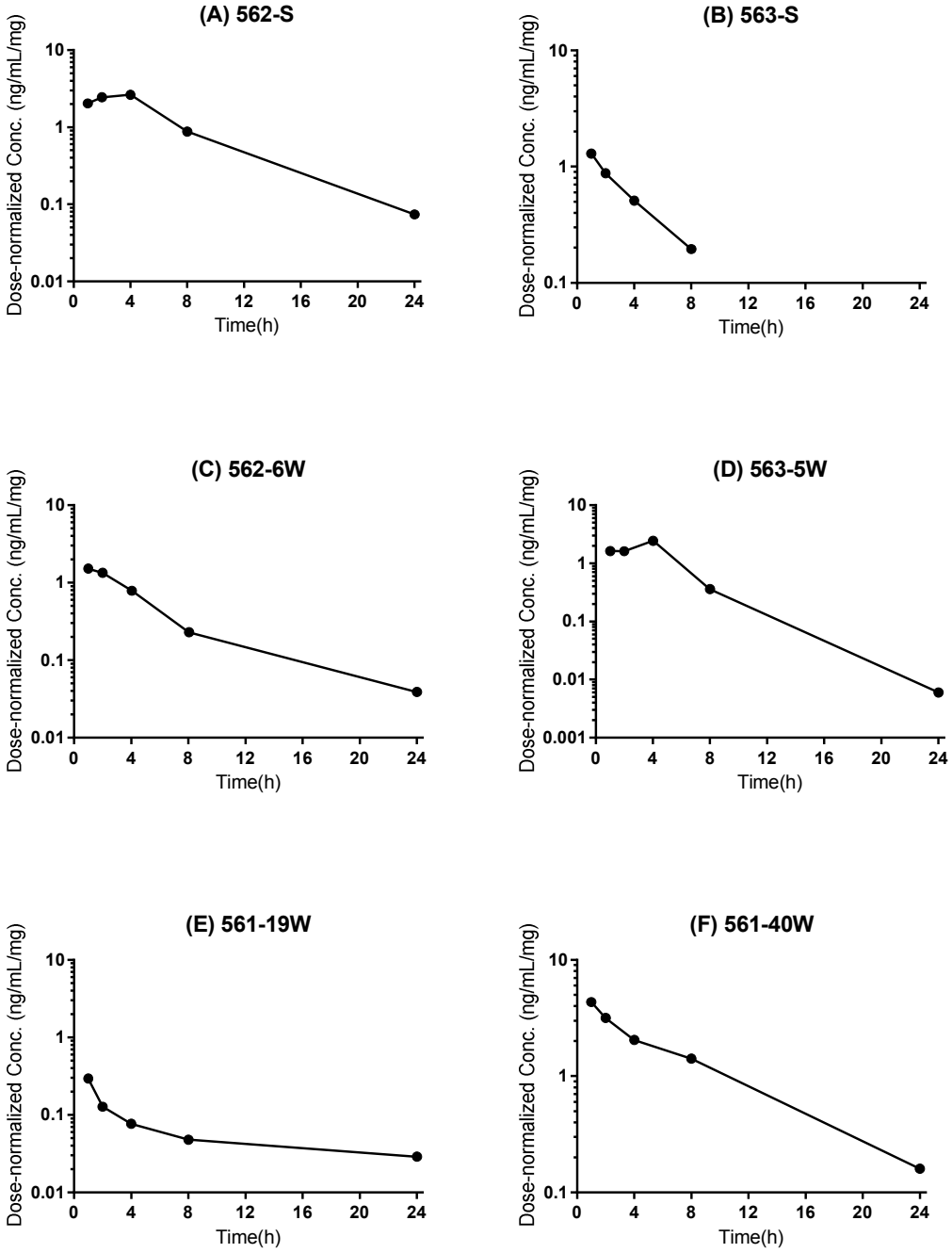
1) 開始用量: 300、500 又は 650 mg/m^2、1 日 1 回投与
2) ゲムフィブロジル併用例は除く
3) 血漿中濃度測定ポイント数

表 2.7.2.2-19 ベキサロテンを外国人 CTCL 患者に単回及び反復経口投与したときの薬物速度論的パラメータ

ID	単回/反復	週	投与量 (mg/m^2)	パラメータ				
				t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
562	単回	1	300	4	1586	0.0	9240	13818
562	反復	6	300	1	909	0.8	3841	5128
563	単回	1	300	1	778	0.0	2719	NC[1)]
563	反復	5	300	4	1467	13.7	7255	9013
561	反復	19	500	1	265	28.5	745	1293
561[2)]	反復	40	400	1	3250	151.0	13605	23061

1) 投与後 24 時間の試料が利用できず算出せず
2) ゲムフィブロジルを併用

図 2.7.2.2-12 ベキサロテンを外国人 CTCL 患者に単回及び反復経口投与したときのベキサロテン血漿中濃度推移



投与量・投与期間は、表 2.7.2.2-19 を参照。(A) 被験者 562・単回投与、(B)被験者 563・単回投与、(C) 被験者 562・反復投与、(D)被験者 563・反復投与、(E)、(F): 被験者 561・反復投与

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　*in vitro* 試験の結果及びその臨床的意義

ベキサロテンは、検討した他の動物種（ラット、イヌ）の場合と同様にヒト血漿蛋白に 99%以上の高い結合性を示した。ベキサロテンの有効性は長期投与を通して発揮され、薬物動態が定常状態になっていれば、薬効標的である RXR に結合・活性化していると推定された。

ベキサロテンは、検討したヒト CYP 分子種の中では CYP3A4 によって主に代謝された。一方、臨床試験で CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールを併用しても、ベキサロテンの薬物動態はほとんど影響されなかった。動物実験では、ベキサロテンの代謝にはグルクロン酸抱合及びタウリン抱合も関与することが示されていることから、ヒトでも代替経路がある可能性が考えられた。

ベキサロテンは、CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害した。CYP2C9 に対する Ki は 29 μM と強いものではなく、臨床上大きな意味とはならないと考えられた。一方、CYP2C8 に対する Ki は、1.43 μM と比較的強い阻害が認められた。また、ベキサロテンはヒト肝細胞で CYP3A4 を誘導し、誘導された活性は陽性対照であるリファンピシンの 1/10 程度であった。この誘導は、ベキサロテンが薬効の標的分子である Retinoid X 受容体（RXR）を介して CYP3A4 誘導経路の上流にあることが知られている Pregnane X 受容体（PXR）を活性化させるためであると考えられた。

2.7.2.3.2　日本人における薬物動態特性

[2.7.2.2.2.1]

日本人 CTCL 患者にベキサロテンを単回及び反復経口投与したときの薬物動態を評価した（B-1101 試験）。

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 の用量で単回経口投与したとき、ベキサロテンの t_{max} 及び $t_{1/2}$ はほぼ一定であり、C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与量の増加に伴い増大した。このとき、C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量比を超えて上昇したが、その乖離は小さく、t_{max} 及び $t_{1/2}$ には顕著な差異はなかった。このことから、検討した用量範囲ではほぼ用量に比例すると考えられた。

日本人 CTCL 患者を対象にベキサロテンを 150 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、t_{max} 及び $t_{1/2}$ では投与 1 日目と 15 日目の間で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を 150 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、C_0 及び投与 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。このときの AUC の累積係数（R_{AUC}）は 0.5 であり、定常状態では単回投与時の半分程度の曝露で推移すると考えられた。

2.7.2.3.3　薬物動態の民族間比較

[2.7.2.2.2.1][2.7.2.2.2.2][2.7.2.2.2.3]

日本人薬物動態データとして、消失相までの評価が可能な B-1101 試験（日本人 CTCL 患者対象 I/II 相試験）の第 I 相・単回投与の結果を用いることとした。また、外国人薬物動態データとして、投与量が近く消失相までの評価が可能で、例数も多く、分析法も B-1101 試験と同様に LC/MS/MS 法を用いている L1069-61（外国人健康被験者対象薬物相互作用試験）のベキサロテン単独投与例の薬物動態データを用いることとした。表 2.7.2.3-1 に示すように、両者の採血ポイントや投与量は完全には一致していないものの、類似しており、比較可能と考えられた。また、投与量は一致していないが、300 mg/m^2 を中心に 50～133%の範囲であり、大きな差ではないため、投与量補正した血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータの比較に問題ないと判断された。

表 2.7.2.3-1 薬物速度論的パラメータの日本人と外国人との比較(1)

	日本人		外国人
試験番号	B-1101		L1069-61
被験者	CTCL 患者		健康成人
投与	単回		単回
投与量	150 mg/m^2	300 mg/m^2	400 mg/m^2
例数	3	6	24
採血時間	投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間		投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 時間
分析法	LC/MS/MS		LC/MS/MS
比較 [1)]	血漿中濃度推移(平均値)、C_{max}、AUC_{0-24}		
添付資料番号	5.3.5.2-01		5.3.3.4-01

1) 投与量補正して比較

表 2.7.2.3-2 薬物速度論的パラメータの日本人と外国人との比較(2)

	日本人	外国人
試験番号	B-1101	L1069-24
被験者	CTCL 患者	CTCL 患者
投与	1 日 1 回 15 日間反復投与	1 日 1 回 6-40 週間反復投与
投与量	300 mg/m^2	300-500 mg/m^2
例数	4	4
採血時間	投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間	投与後 1, 2, 4, 8, 24 時間
分析法	LC/MS/MS	GC/MS
比較 [1)]	C_{max}、AUC_{0-24}	
添付資料番号	5.3.5.2-01	5.3.5.2-03

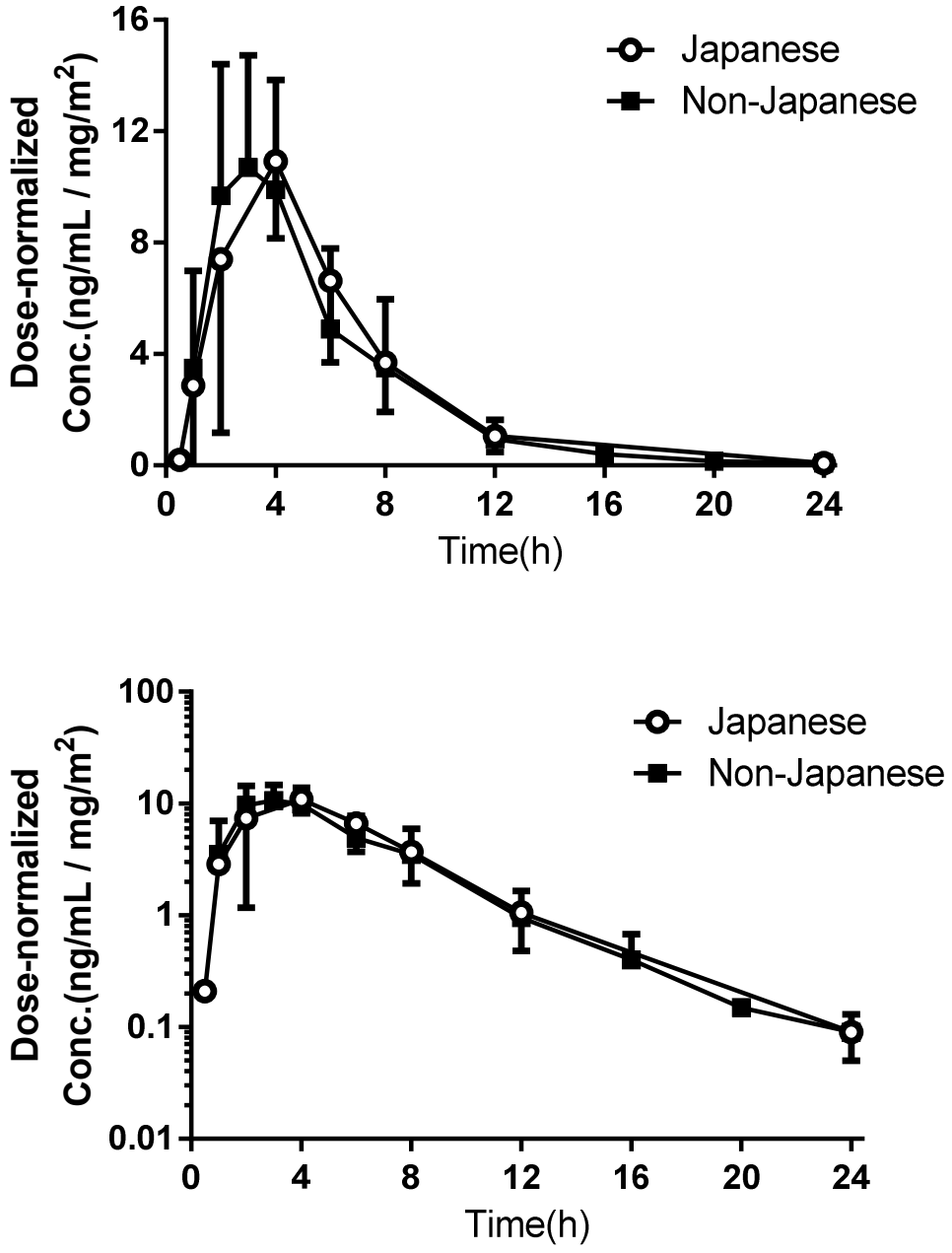
1) 投与量補正して比較

ベキサロテンを日本人及び外国人に単回経口投与（それぞれ 300 mg/m^2 及び 400 mg/m^2）したとき、両者の投与量補正血漿中濃度推移はほぼ同様であり、吸収相・消失相共に類似していると判断された（図 2.7.2.3-1）。また、投与量補正した C_{max} 及び AUC_{0-24} については、図

2.7.2.3-2 に示すように、日本人・外国人共に個体差が大きいものの、日本人と外国人との間で顕著な差は見られず、両群で同様の曝露が得られていると考えられた。

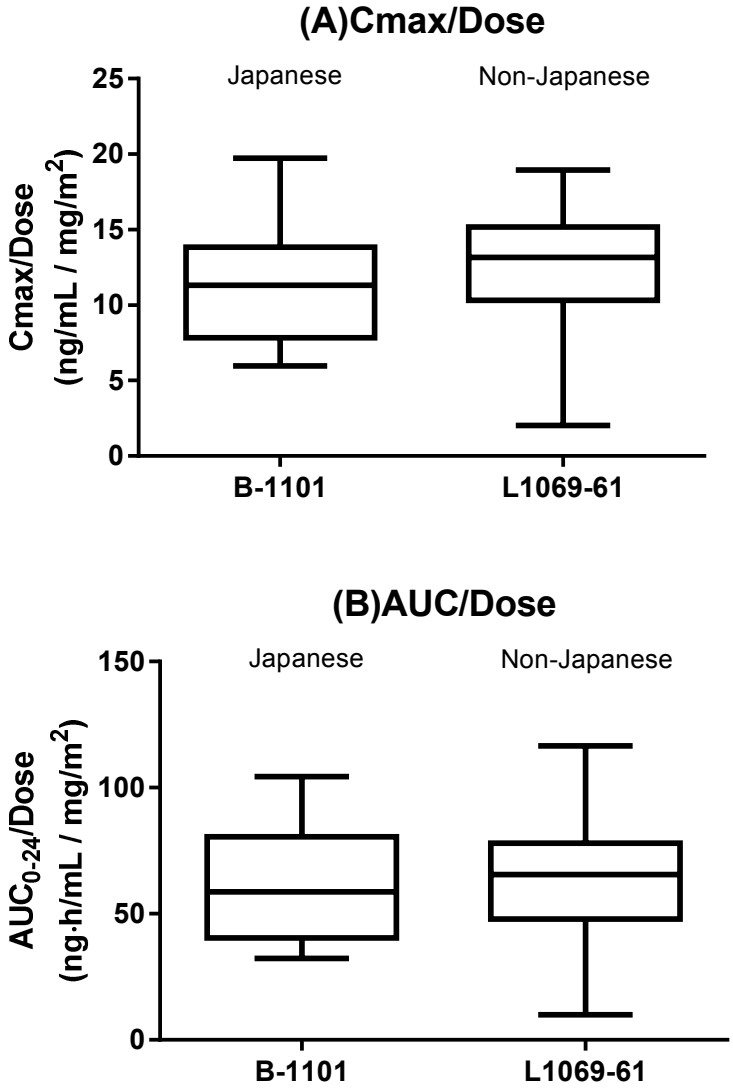
また、日本人及び外国人 CTCL 患者にベキサロテンを反復経口投与したとき（表 2.7.2.3-2）の投与量補正 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を比較した。図 2.7.2.3-3 に示すように、症例数が限られ、個体差が大きいものの、日本人と外国人共に同様な領域に個別値があり、両群で類似の曝露が得られていると考えられた。

図 2.7.2.3-1 ベキサロテンを(A)日本人及び(B)外国人に単回経口投与（それぞれ 300 mg/m^2 及び 400 mg/m^2）したときの投与量補正血漿中濃度推移
（上段: 線形スケールの縦軸、下段:対数スケールの縦軸でプロット）



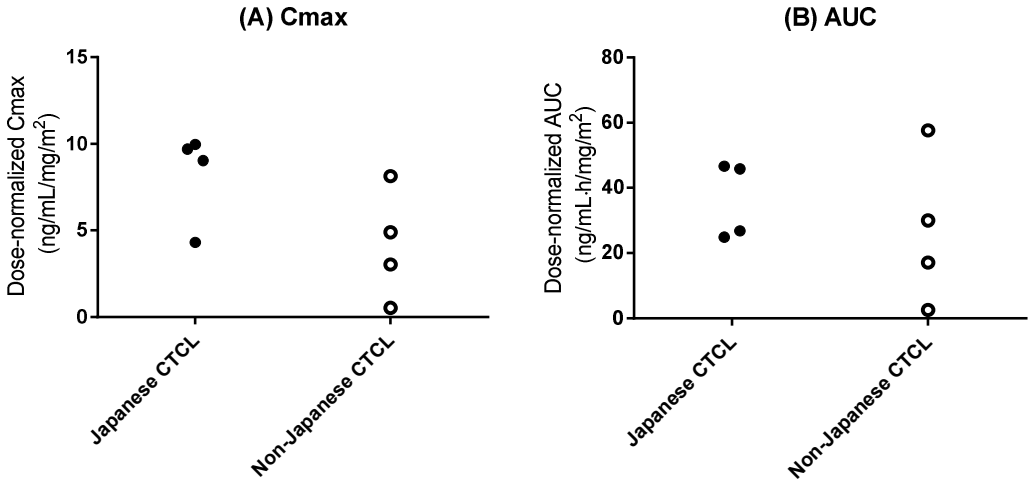
平均値±標準偏差。
Japanese:　日本人 CTCL 患者を対象とした B-1101 試験。投与量: 300 mg/m^2、n=6
Non-Japanese: 外国人健康被験者を対象とした L1069-61 試験。ベキサロテン単独投与例のデータ。
投与量: 400 mg/m^2、n=24

図 2.7.2.3-2 ベキサロテンを日本人及び外国人に単回経口投与したときの
投与量補正(A)C_{max} 及び(B)AUC_{0-24}



箱ひげ図: 上から、最大値-75 パーセンタイル-中央値-25 パーセンタイル-最小値
B-1101: 日本人 CTCL 患者、投与量: 150、300 mg/m^2、AUC: AUC_{0-24}、n=9
L1069-61: 外国人健康被験者・ベキサロテン単独投与例、投与量: 400 mg/m^2、AUC: AUC_{0-24}、n=24

図 2.7.2.3-3 ベキサロテンを日本人(●)及び外国人(○)CTCL 患者に反復経口投与したときの投与量補正 C_{max} 及び AUC_{0-24}



個別値
Japanese CTCL: B-1101 試験、日本人 CTCL 患者、投与量: 300 mg/m^2、AUC: AUC_{0-24}
Non-Japanese CTCL: L1069-24 試験、外国人 CTCL 患者、投与量: 300～500 mg/m^2、AUC: AUC_{0-24}

2.7.2.3.4　外国人での薬物動態特性

[2.7.2.2.2] [2.7.2.2.2.3]

進行癌（L1069-93-01、L1069-93-02）又は進行頭頸部扁平上皮癌患者（L1069-94-02）にベキサロテンを単回及び反復経口投与（18～1000 mg/m^2）し、ベキサロテンの薬物動態について検討した。ベキサロテンは、単回投与後 1.3～6.0 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。ベキサロテンの C_{max} 及び AUC_{0-6} は、500 mg/m^2 までは用量比よりも大きく増加したが、その乖離は大きなものではなく、検討した範囲ではほぼ用量に比例すると考えられた（表 2.7.2.3-3、図 2.7.2.2-4、図 2.7.2.2-6）。一方、650 mg/m^2 以上では頭打ち/低下する傾向が見られ、高用量では吸収率が低下している可能性が考えられた。しかし、臨床用量（開始用量 300 mg/m^2 付近）では影響はないと判断された。

また、ベキサロテンを反復投与したとき、ベキサロテンの血漿中濃度は、単回投与時とほぼ同様に推移した。C_{max} 及び AUC は、18 mg/m^2 及び 21 mg/m^2 の場合には、単回投与と反復投与とでほぼ同様であったが、それ以上の投与量では単回投与の場合に比べ、反復投与した場合の方が低下していた（表 2.7.2.3-4）。反復投与による低下は、高用量でより顕著に認められた。ベキサロテンを長期（最長 72 週）投与しても顕著な累積は認められず、ベキサロテンの薬物動態は 15 日間の投与で定常状態になっていると判断された。

ベキサロテンを経口投与したとき、動物での主要な代謝物 6-/7-水酸化体及び 6-/7-オキソ体が血漿中に認められた。これらの代謝物の薬効標的 RXR に対する結合性は未変化体に比べて低く、RXR 転写活性化作用も低かったことから、ヒトでの薬効への寄与は低いと考えられた[2.6.2.2.6]。

表 2.7.2.3-3 ベキサロテンを外国人進行癌（L1069-93-01、L1069-93-02）及び進行頭頸部扁平上皮癌患者（L1069-94-02）に単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-6}

	L1069-93-02		L1069-93-01		L1069-94-02	
投与量 (mg/m^2)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)
18			67 (15)	232 (102)		
21	183 (90)	498 (260)				
25					130 (2)	438 (33)
50	317 (86)	946 (171)	308 (121)	1010 (527)	336	1091
83	320 (153)	948 (494)				
140	858 (468)	3010 (1228)	516 (53)	1701 (175)		
150					883	3659
200					1230	4528
230	1640 (1068)	5586 (3544)				
300			791 (124)	2826 (327)	1878 (2105)	6140 (6409)
380	1959 (1215)	7657 (4789)				
400			2404 (855)	8127 (2798)		
500	3744 (2429)	15496 (9044)				
650	2792 (1696)	11310 (6646)				
800	4138 (2570)	15900 (10486)				
1000	3647 (2605)	14746 (12023)				

平均値(標準偏差)、n<=2 の場合は平均値のみ
[表 2.7.2.2-3][表 2.7.2.2-5][表 2.7.2.2-8]

表 2.7.2.3-4 ベキサロテンを外国人進行癌（L1069-93-01、L1069-93-02）及び進行頭頸部扁平上皮癌患者（L1069-94-02）に単回及び反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-6}

試験	投与量 (mg/m^2)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-6} (ng·h/mL)	
		単回	反復	単回	反復
L1069-93-01	18	67 (15)	89 (38)	232 (102)	266 (99)
	50	308 (121)	248 (77)	1010 (527)	771 (257)
	140	516 (53)	324(159)	1701 (175)	1175 (585)
	300	791 (124)	1111 (261)	2826 (327)	3213 (677)
	400	2404 (855)	1930 (957)	8127 (2798)	7322 (4655)
L1069-93-02	21	183 (90)	189 (58)	498 (260)	514 (153)
	50	317 (86)	214 (110)	946 (171)	824 (396)
	83	320 (153)	186 (99)	948 (494)	546 (211)
	140	858 (468)	754 (256)	3010 (1228)	2666 (1128)
	230	1640 (1068)	760 (575)	5586 (3544)	2325 (1623)
	380	1959 (1215)	850 (550)	7657 (4789)	2528 (1268)
	500	3744 (2429)	1648 (794)	15496 (9044)	6997 (4084)
	650	2792 (1696)	2065 (1710)	11310 (6646)	7232 (5808)
	800	4138 (2570)	1531 (576)	15900 (10486)	5926 (1707)
	1000	3647 (2605)	1196 (222)	14746 (12023)	4299 (841)
L1069-94-02	25	130 (2)	93 (18)	438 (33)	273 (43)
	50	336	166 (123)	1091	607 (406)
	150	883	551	3659	2446
	200	1230	396	4528	1086
	300	1878 (2105)	723	6140 (6409)	2197

平均値(標準偏差)、n<=2 の場合は平均値のみ
[表 2.7.2.2-3][表 2.7.2.2-4][表 2.7.2.2-5][表 2.7.2.2-6][表 2.7.2.2-8][表 2.7.2.2-9]

2.7.2.3.5　母集団薬物動態解析

添付資料番号：5.3.3.5-01（参考）

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った（表 2.7.2.3-5）。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 例で得られた 3180 点の血漿中ベキサロテン濃度に対し、経口 2-コンパートメントモデルを基本モデルとし解析を行った。その結果、ベキサロテンの血漿中濃度は、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によって記述された。また、相対的バイオアベイラビリティ（BA）と吸収速度に機会間変動が見られた（表 2.7.2.3-6）。

共変量解析を、年齢、性別、人種（白人、黒人、ヒスパニック系、アジア系、その他）、体重、癌種、居住地域、クレアチニンクリアランス、血清アルブミン、AST、測定法、併用薬、用量について検討した。併用薬に関しては、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)、脂質低下薬(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、ゲムフィブロジル、ナイアシン)、レボチロキシン、及びパクリタキセルについて検討した。なお、ALT 及び総ビリルビンに関しては、前分析で正常範囲外の例数が少数（ALT > 60 IU/L：n=28、BILI > 1.9 mg/dL：n=4）であったため、共変量解析には供されなかった。また、CYP3A4 誘導薬についても、例数が少数（n=9）であったため、同様に共変量解析に含まれなかった。また、体表面積についても検討したが、体重との相関が強くモデルとして分離されなかったため、体重で代表した。

有意な共変量を同定し、最終母集団薬物動態解析モデルを得た（表 2.7.2.3-7）。共変量解析から、ベキサロテンの薬物動態に影響する因子に関して、

- 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
- クリアランス及び分布容積は、体重に依存した。体表面積については、体重と相関していたため、検討されなかった。
- CTCL 患者でのクリアランスは、他の癌の患者よりも 14%（95% CI= 6-21%）低かった。しかし、この差の臨床的意義は大きくないと考えられた。
- ゲムフィブロジルを併用したとき、ベキサロテンのクリアランスは単独投与に比べて 68%（95% CI= 66-71%）低下した。
- パクリタキセルを併用したとき、ベキサロテンの相対的バイオアベイラビリティは、58%（95% CI=2-114%）上昇した。ただし、この推定の精度は良好ではなかった。
- その他の併用薬については、有意な共変量とは同定されなかった。
- 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 24%（95% CI=15-33%）高かった。
- 特定の試験（L1069-51A 及び L1069-51B）でのベキサロテンの相対的 BA は、その他の試験に比べて 50%（95% CI= 41-60%）低かった。

といった知見を得た。

表 2.7.2.3-5 母集団薬物動態解析の対象試験の概要

試験	対象	開始用量(mg/m^2/day)	N	PK 採血時点	分析法
L1069-93-01	進行癌	18/50/140/300/400	17	1, 15, 29 日目の 投与後 0,0.5,1,2,4,6 時間	GC/MS
L1069-93-02	進行癌	21/50/83/140/230/380/ 500/650/800/1000	43	1, 15 日目の 投与後 0,0.5,1,2,4,6 時間	GC/MS
L1069-18	NSCLC	200/400/600	20	1, 15, 36 日目 以降毎 4 週	LC-FL
L1069-20	NSCLC	300/600	1	1, 29 日目の 0,0.5,1,2,3,4,6,9,12,24 時間	LC/FL
L1069-23	CTCL	6.5/300/400	38	投与開始前、2、4 週目 以降 4 週中に 1 回 a)	GS/MS 又は LC-FL
L1069-24	CTCL	300/400	61	投与開始前、2、4 週目 以降 4 週中に 1 回 a)	GC/MS 又は LC-FL
L1069-34	乳癌	200/500	18	1、29 日目の 投与後 0, 0.5, 1,2,3,4,6,9,12,24 時間	LC-FL
L1069-48	NSCLC	400	166 b)	投与開始前、毎 3 週 以降毎 4 週 a) c)	LC-FL
L1069-49	NSCLC	400	244 b)	投与開始前、毎 4 週 a) c)	LC/MS/MS
L1069-51A	NSCLC	400	17	21、22 日目の 投与後 0,0.5,1,1.5,2,3,4,6,9,12, 24 時間	LC/MS/MS
L1069-51B	NSCLC	400	18	28、29 日目の 投与後 0,0.5,1,1.5,2,3,4,6,9,12, 24 時間	LC/MS/MS

NSCLC: 非小細胞性肺癌
a) 投与後 12～24 時間、b) 治療群のみの数、c) 投与中止後 1 回採血

表 2.7.2.3-6 母集団薬物動態解析（基本モデル）での推定パラメータ

パラメータ	典型値 (%RSE)	個体間変動 %CV (%RSE)	機会間変動 %CV (%RSE)
CL_{SD} (L/h)	77.1(12.8)	41.6(9.19)	
Vc/F_{ave} (L)	319(11.9)		
Q/F_{ave} (L/h)	16.8(19.9)		
Vp/F_{ave}(L)	900 Fixed		
Ka (1/h)	0.878 (11.1)	71.8 (38.1)	92.8 (24.3)
ALAG1(h)	0.481 (0.852)		
CL/F_{ave}~MD	1.35 (8.22)		
$F_{51A\&51B}$	0.561 (15.4)		59.8 (20.8)
個体内変動			
σ^2_{prop}	0.392 (4.62)	62.6	
σ^2_{add}	2.18 (25.7)	SD=1.48	

%RSE: 相対標準誤差、CL_{SD}: 単回投与時のクリアランス、Vc/F_{ave}: 中央コンパートメントの分布容積、Q/F_{ave}: コンパートメント間の交換流速、Vp/F_{ave}: 末梢コンパートメントの分布容積、ALAG1: 吸収における遅延時間、CL/F_{ave}~MD: 反復投与時のクリアランスの倍率(CL_{SD} に対する係数)、$F_{51A\&51B}$: L1069-51A 及び L1069-51B 試験でのバイオアベイラビリティ、σ^2_{prop} : 残余誤差モデルの比例(相対誤差)部分、σ^2_{add} : 残余誤差モデルの加法(絶対誤差)部分、SD: 標準偏差

表 2.7.2.3-7 母集団薬物動態解析の結果（最終モデル）

パラメータ	点推定値 (%RSE)	95% CI		ブートストラップ推定	
				中央値	95% CI
CL_{SD} (L/h)	73.5(8.30)	61.5-85.5		73.0	60.9-89.2
Vc/F_{ave} (L)	299(5.48)	267-331		289	242-345
Q/F_{ave} (L/h)	14.4(7.50)	12.3-16.5		15.0	11.2-20.3
Vp/F_{ave}(L)	900Fixed			900	
Ka (1/h)	0.856(13.6)	0.629-1.08		0.778	0.551-1.01
ALAG1(h)	0.481(0.476)	0.477-0.485		0.478	0.462-0.487
CL/F_{ave}~MD	1.31(8.55)	1.09-1.53		1.35	1.18-1.62
$F_{51A\&51B}$	0.496(9.46)	0.404-0.588		0.637	0.457-0.866
CL/F_{ave}~WT	0.491(20.4)	0.295-0.687		0.563	0.277-0.828
V2~WT	1.05(15.7)	0.727-1.37		1.24	0.668-1.80
CL/F_{ave}~CTCL	0.863(4.52)	0.787-0.939		0.856	0.775-0.946
CL/F_{ave}~EU	1.24(3.77)	1.15-1.33		1.23	1.15-1.32
CL/F_{ave}~LIP3	0.317(4.54)	0.289-0.345		0.311	0.185-0.432
F~PACL	1.58(18.2)	1.02-2.14		1.27	0.863-1.97
個体内変動 / 機会間変動			CV%		
ω^2_{CL}	0.131(7.56)	0.112-0.150	36.2	0.144	0.120-0.174
ω^2_{KA}	0.513(42.9)	0.0818-0.944	71.6	0.694	0.332-1.17
$\omega^2_{IOV\ KA}$	0.898(21.0)	0.528-1.27	94.8	0.695	0.373-1.14
$\omega^2_{IOV\ F}$	0.316(14.0)	0.229-0.403	56.2	0.290	0.158-0.434
個体内変動、残余誤差					
σ^2_{prop}	0.371(3.64)	0.345-0.397	60.9	0.389	0.362-0.422
σ^2_{add}	2.72(76.5)	-1.36-6.80	SD=1.65	2.46	0.000-13.8

%RSE: 相対標準誤差、CL_{SD}: 単回投与時のクリアランス、Vc/F_{ave}: 中央コンパートメントの分布容積、Q/F_{ave}: コンパートメント間の交換流速、Vp/F_{ave}: 末梢コンパートメントの分布容積、ALAG1: 吸収における遅延時間、CL/F_{ave}~MD: 反復投与時のクリアランスの倍率(CL_{SD}に対する係数)、$F_{51A\&51B}$: L1069-51A 及び L1069-51B 試験でのバイオアベイラビリティ、CL/F_{ave}~WT: 体重のクリアランスへの効果、V2~WT: 体重の分布容積への効果、CL/F_{ave}~CTCL: CTCL のクリアランスへの効果、CL/F_{ave}~EU: 居住地域がヨーロッパであった場合のクリアランスへの効果、CL/F_{ave}~LIP3: ゲムフィブロジル併用のクリアランスへの効果、CL/F_{ave}~PACL: パクリタキセル併用のクリアランスへの効果、ω^2_{CL}：クリアランスの個体間変動、ω^2_{KA}：吸収速度の個体間変動、$\omega^2_{IOV\ KA}$：吸収速度の機会間変動、$\omega^2_{IOV\ F}$：バイオアベイラビリティの機会間変動、σ^2_{prop}：残余誤差モデルの比例(相対誤差)部分、σ^2_{add}：残余誤差モデルの加法(絶対誤差)部分、SD: 標準偏差

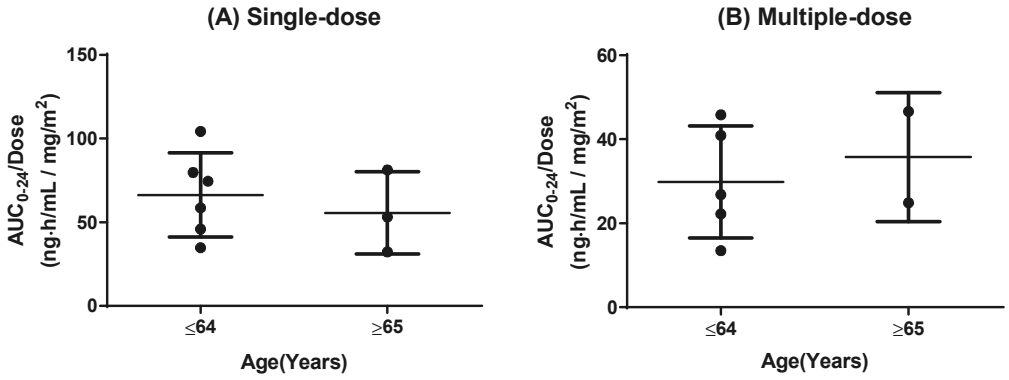
2.7.2.3.6　ベキサロテンの薬物動態に影響する要因の検討

2.7.2.3.6.1　内的因子

2.7.2.3.6.1.1　年齢

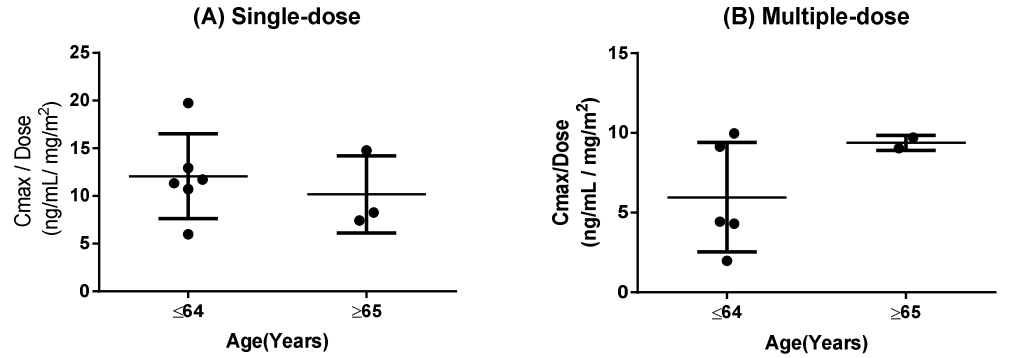
高齢者での薬物動態に関して、別途試験での検討は行わなかったが、国内・海外の臨床試験は高齢者を含んで実施した。日本人CTCL患者にベキサロテン150 mg/m^{2}及び300 mg/m^2 を単回及び反復経口投与したとき、65 歳以上/未満の被験者の間でベキサロテンの薬物動態に顕著な差は見られず、投与量補正 $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} はほぼ同様であった（図 2.7.2.3-4、図 2.7.2.3-5）。また、海外での種々の癌患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析では、年齢は有意な共変量として同定されなかった。以上の結果から、ベキサロテンの薬物動態に対して年齢は顕著な影響を与えないと考えられた。

図 2.7.2.3-4 ベキサロテンを日本人 CTCL 患者に(A)単回及び(B)反復投与（150 又は 300 mg/m^2）したときの投与量補正 AUC_{0-24} と年齢（64 歳以下/65 歳以上）との関係



平均値±標準偏差及び個別値
臨床試験: B-1101 試験

図 2.7.2.3-5 ベキサロテンを日本人 CTCL 患者に(A)単回及び(B)反復投与（150 又は 300 mg/m^2 ）したときの投与量補正 C_{max} と年齢（64 歳以下/65 歳以上）との関係

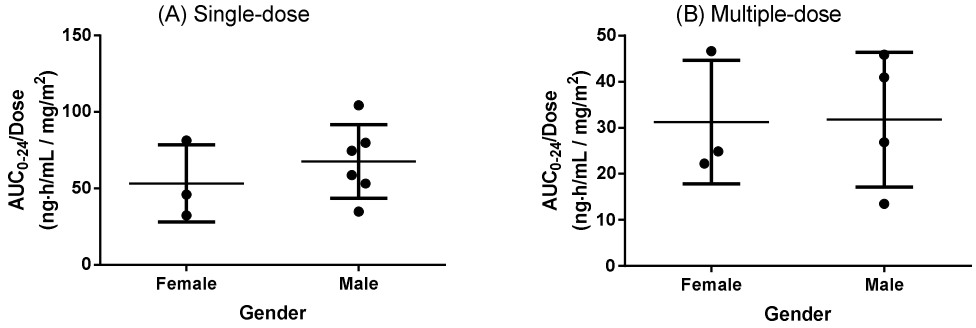


平均値±標準偏差及び個別値
臨床試験: B-1101 試験

2.7.2.3.6.1.2　性別

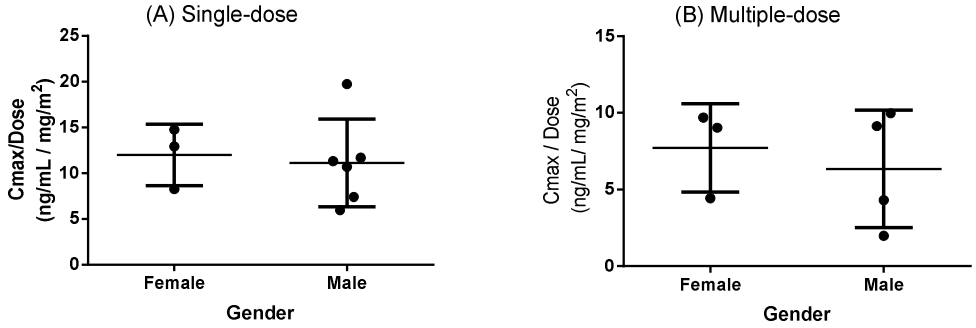
日本人 CTCL 患者にベキサロテン 150 mg/m^2 及び 300 mg/m^2 を単回及び反復経口投与したとき、性別でベキサロテンの薬物動態に顕著な差は見られず、投与量補正 AUC_{0-24} 及び C_{max} はほぼ同様であった（図 2.7.2.3-6、図 2.7.2.3-7）。また、海外での種々の癌患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析では、性別は有意な共変量として同定されなかった。以上の結果から、ベキサロテンの薬物動態に対して性別は顕著な影響を与えないと考えられた。

図 2.7.2.3-6 ベキサロテンを日本人 CTCL 患者に(A)単回及び(B)反復投与（150 又は 300 mg/m^2）したときの投与量補正 AUC_{0-24} と性別との関係



平均値±標準偏差及び個別値
臨床試験: B-1101 試験

図 2.7.2.3-7 ベキサロテンを日本人 CTCL 患者に(A)単回及び(B)反復投与（150 又は 300 mg/m^2 ）したときの投与量補正 C_{max} と性別との関係



平均値±標準偏差及び個別値
臨床試験: B-1101 試験

2.7.2.3.6.1.3　腎機能障害

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では、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[2.7.2.3.5]。また、ベキサロテンを外国人 2 型糖尿病患者に単回経口投与したとき、尿にベキサロテンはほとんど排泄されなかった[2.7.2.2.2.2]。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。

2.7.2.3.6.1.4　肝機能障害

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[2.7.2.3.5]では、AST 検査値は検討されたが、

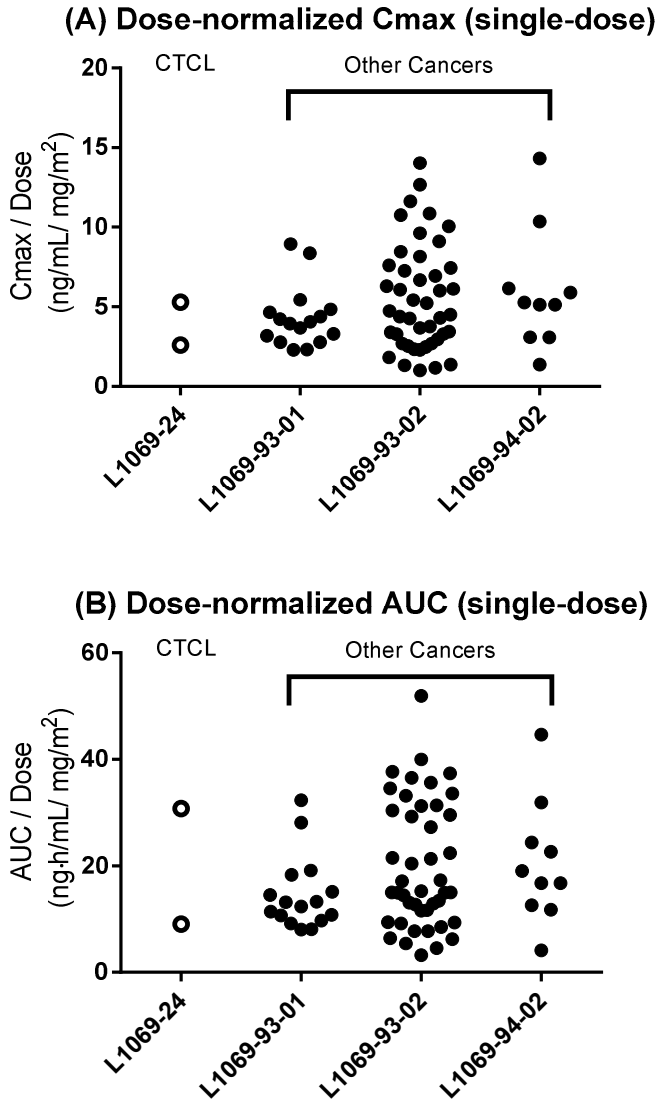
有意な共変量として同定されなかった。この結果から、ベキサロテンの薬物動態に対して肝機能は顕著な影響を与えないことが示唆された。

2.7.2.3.6.1.5　疾患の影響

[2.7.2.2.2.2][2.7.2.2.2.3]

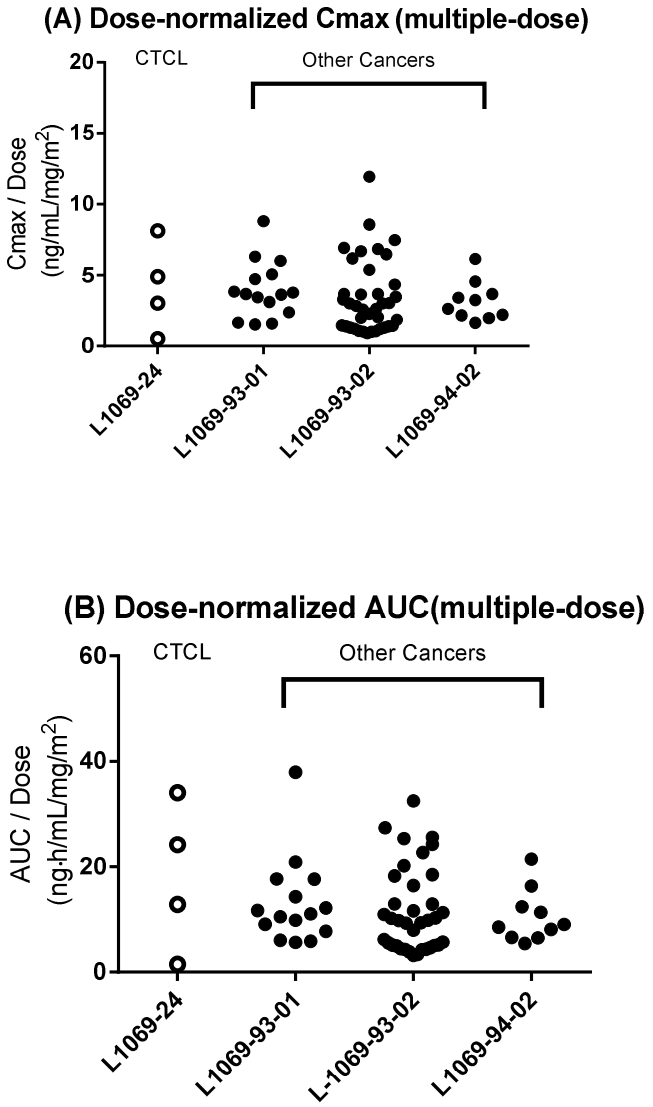
3 人の外国人 CTCL 患者にベキサロテンを単回及び反復投与して頻回採血したときの薬物速度論的パラメータ（表 2.7.2.2-19）は、進行癌及び進行頭頚部扁平上皮癌患者のものとほぼ同様であった。外国人 CTCL 患者の C_{max} 及び AUC を、多くの薬物動態データが得られている進行癌及び進行頭頚部扁平上皮癌患者での試験（L1069-93-01、L1069-93-02 及び L1069-94-02）で得られたものと比較した。用量が必ずしも一致していないため、投与量補正した C_{max} 及び AUC との比較を行った（図 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-9）。CTCL 患者での投与量補正した C_{max} 及び AUC は、進行癌及び進行頭頚部扁平上皮癌患者のデータと同様の領域にあり、薬物動態が類似していることを示唆した。また、海外臨床試験を対象とした母集団薬物動態解析[2.7.2.3.5]の結果からは、CTCL 患者でのクリアランス（CL/F）が他の癌患者に比べて 14%（95%信頼区間: 6-21%）低いことが示唆されたが、この差の臨床的意義は大きくないと考えられた。これらの結果から、CTCL 患者でのベキサロテンの薬物動態は、他の癌患者での挙動と同様であると考えられた。

図 2.7.2.3-8 ベキサロテンを CTCL 患者及び進行癌及び進行頭頸部扁平上皮癌患者に単回投与したときの投与量補正(A)C_{max} 及び(B)AUC*



個別値
*: AUC は以下の通り
L1069-24: AUC_{0-8}、外国人 CTCL 患者、投与量: 300～500 mg/m^2、
L1069-93-01: AUC_{0-6}、外国人進行癌患者、投与量: 18～400 mg/m^2
L1069-93-02: AUC_{0-6}、外国人進行癌患者、投与量: 21～1000 mg/m^2
L1069-94-02: AUC_{0-6}、外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者、投与量: 25～300 mg/m^2

図 2.7.2.3-9 ベキサロテンを CTCL 患者及び進行癌及び進行頭頸部扁平上皮癌患者に反復投与したときの投与量補正(A)C_{max} 及び(B)AUC*



個別値
*: AUC は以下の通り
L1069-24: AUC_{0-8}、外国人 CTCL 患者、投与量: 300～500 mg/m^2、
L1069-93-01: AUC_{0-6}、外国人進行癌患者、投与量: 18～400 mg/m^2
L1069-93-02: AUC_{0-6}、外国人進行癌患者、投与量: 21～1000 mg/m^2
L1069-94-02: AUC_{0-6}、外国人進行頭頸部扁平上皮癌患者、投与量: 25～300 mg/m^2

2.7.2.3.6.2　外的因子

2.7.2.3.6.2.1　食事の影響

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[2.7.2.2.2.2]。

2.7.2.3.6.2.2　薬物相互作用

(1) 他剤によるベキサロテン薬物動態への影響

CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールを併用したときのベキサロテン薬物動態への影響を検討した。ケトコナゾールを併用しても、ベキサロテンの薬物速度論的パラメータには統計的に有意な差は見られなかった。これらの結果から、ベキサロテンの薬物動態は CYP3A4 阻害によって大きな影響を受けないと考えられた[2.7.2.2.2.2]。

アトルバスタチン、レボチロキシンを併用したとき、ベキサロテンのトラフ付近の血漿中濃度（投与 12～24 時間後の濃度）は、非併用時に比べて顕著な差は見られなかった[2.7.2.2.2.3]。また、母集団薬物動態解析において、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）、及び脂質低下薬（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、有意な共変量として同定されなかった[2.7.2.3.5]。

一方、本薬と CYP2C8 の阻害薬であるゲムフィブロジルを併用したとき、ベキサロテンのトラフ血漿中濃度（投与 12～24 時間後の濃度）は上昇した。また、海外臨床試験を対象とした母集団薬物動態解析結果[2.7.2.3.5]からは、本薬と CYP2C8 基質であるパクリタキセルを併用した場合、推定精度は高くないものの本薬の相対的バイオアベイラビリティが高くなる可能性が示唆された。添付文書では「3.薬物相互作用(2)併用注意」の項に、「CYP2C8 の基質又は阻害剤となる薬剤との併用」を記載し、注意喚起を行うこととする。

(2) 本薬による他剤薬物動態への影響

ベキサロテンは、*in vitro* 試験で CYP3A4 を誘導することが確認されているが、誘導活性は典型的な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンよりも弱かった[2.6.4.5.5]。臨床試験で他剤の薬物動態への影響は検討していない。また、CYP2C8 に対する阻害も *in vitro* 試験で確認されている[2.6.4.5.4]。添付文書では「3.薬物相互作用(2)併用注意」の項に「CYP2C8 の基質となる薬剤との併用」を記載し、注意喚起を行うこととする。

2.7.2.3.6.2.3　投与間隔

L1069-94-02 で、進行頭頸部扁平上皮癌患者に対して、1 日 2 回（BID）投与を検討した。その他の試験では、1 日 1 回（QD）投与で薬物動態を検討した。実施時期が近く、採血ポイントも類似している L1069-93-01 及び L1069-93-02 試験の結果との比較を行い、定常状態で BID 投与により高い血中濃度が得られているのかを検討した。表 2.7.2.3-8 に示すように、薬物速度論的パラメータには、QD 投与時と BID 投与時で顕著な差は見られなかった。

表 2.7.2.3-8 ベキサロテンを 1 日 1 回（QD）及び 1 日 2 回（BID）投与で反復投与したときの薬物速度論的パラメータ

試験	投与量 (mg/m^2)	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
L1069-94-02 (BID)	25	3	2.1 (0.0)	93 (18)	10 (7)	273 (43)	2.7 (2.1)
	50	3	4.1 (2.0)	166 (123)	12 (7)	607 (406)	1.5[1)]
	150	1	6.0	551	176	2446	ND
	200	1	2.0	396	38	1086	2.0
	300	2	3.0	723	58	2197	2.1
L1069-93-01 (QD)	18	6	2.3 (1.4)	89 (38)	0 (0)	266 (99)	1.2 (0.4)
	50	6	2.1 (1.1)	248 (77)	5 (4)	771 (257)	1.4 (0.5)
	140	5	2.8 (1.1)	324(159)	14 (12)	1175 (585)	1.9 (0.7)[3)]
	300	6	2.7 (1.0)	1111 (261)	15 (5)	3213 (677)	1.8 (0.6)[4)]
	400	5	3.2 (1.1)	1930 (957)	88 (89)	7322 (4655)	1.8 (0.1)[3)]
L1069-93-02 (QD)	21	3	1.3 (0.6)	189 (58)	2 (2)	514 (153)	1.5 (0.4)
	50	3	2.7 (1.3)	214 (110)	2 (1)	824 (396)	1.2 (0.4)
	83	3	2.0 (0.1)	186 (99)	5 (3)	546 (211)	2.3 (0.5)
	140	3	1.4 (0.6)	754 (256)	14 (8)	2666 (1128)	2.8 (1.2)
	230	5	3.5 (1.9)	760 (575)	45 (64)	2325 (1623)	1.3 -
	380	4	2.9 (2.3)	850 (550)	117 (173)	2528 (1268)	2.0 (0.8)[2)]
	500	4	4.1 (1.6)	1648 (794)	66 (44)	6997 (4084)	3.5 -[1)]
	650	5	3.3 (1.5)	2065 (1710)	66 (58)	7232 (5808)	1.7 (0.4)[3)]
	800	5	4.3 (1.3)	1531 (576)	192 (240)	5926 (1707)	1.8 (0.6)
	1000	4	3.4 (2.2)	1196 (222)	64 (30)	4299 (841)	2.7 (1.3)[2)]

平均値(標準偏差)、n≤2 の場合は平均値のみ
1) n=2、2) n=3、3) n=4、4) n=5
ND: 算出せず
[表 2.7.2.2-4][表 2.7.2.2-6][表 2.7.2.2-9]

2.7.2.3.7　吸収、分布、代謝及び排泄

2.7.2.3.7.1　吸収

ベキサロテンを日本人 CTCL 患者に経口投与したとき、ベキサロテンは t_{max} 約 3～4 時間で速やかに吸収された。消失相の半減期は約 4 時間であり、150～300 mg/m^2 の用量では C_{max} 及び AUC は、ほぼ用量に依存した。ベキサロテンを反復投与したとき、顕著な蓄積は認められず 15 日間の反復投与までには定常状態に達していると考えられた。また、AUC の蓄積係数は 0.5 であり、反復投与により血漿中濃度が低下した [2.7.2.2.2.1]。また、ベキサロテンの投与量補正した C_{max} 及び AUC の平均値は、空腹時に比べて高脂肪食摂取後の方が、それぞれ 48%及び 35%高かった（海外糖尿病患者データ）[2.7.2.2.2.2]。日本人 CTCL 患者にベキサロテンを投与したとき、高齢者とそうでない被験者間で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では、年齢は有意な共変量として同定されなかった[2.7.2.3.5]。

2.7.2.3.7.2　分布

ベキサロテンの血漿蛋白結合率は高かった（>99%）[2.7.2.2.1]。ベキサロテンが血漿中のどの蛋白質に結合するのか未検討である。また、他の薬物の蛋白結合を置換しうるのかどうか、及び、他の薬物によって置換されうるのかどうかについても未検討である。

2.7.2.3.7.3　代謝

代謝物 6/7-水酸化体、6/7-オキソ体がヒト血漿中で認められた（海外データ）。*in vitro* 代謝試験から、ベキサロテンは主に CYP3A4 分子種によって代謝されることが示唆された。非臨床試験の結果から、酸化的代謝物は更にグルクロン酸抱合される可能性が示唆された。代謝物 6/7-水酸化体及び 6/7-オキソ体について、RXR に対する結合と活性化について *in vitro* 試験系で検討したが、未変化体よりも弱い活性しか有さず、薬効への寄与はほとんどないと考えられた[2.6.2.2.6]。

2.7.2.3.7.4　排泄

ベキサロテンを経口投与したとき、ベキサロテン未変化体は尿中では認められなかった。また、尿中には既知の代謝物はほとんど認められず、ベキサロテンの排泄経路は胆汁経由であると示唆された[2.7.2.2.2.2]。

2.7.2.3.8　特別な試験

2.7.2.3.8.1　QT/QTc 評価試験

本申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 1 号)」ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

非臨床安全性薬理試験（hERG 試験、*in vivo* 動物試験[2.6.2.4.2]）は、共に陰性であり、本薬が QT 延長を示すポテンシャルが低いことが示唆された。本薬は、副作用として白血球減少症、高コレステロール血症及び高脂血症を示し、高脂血症に伴い膵炎を発症することも知られている。このため、安全性及び忍容性に対する懸念のため、健康な志願者において QT/QTc 評価試験を実施することは困難と判断された。また、海外での承認日（1999 年 12 月 29 日）から国内臨床試験開始時点での海外安全性定期報告書の調査単位期間末日である 2011 年 9 月 15 日までの海外市販後の安全性情報（約 46,000 例）において QT 延長を示唆する兆候は報告されていなかった。これらのことから、QT/QTc 評価試験は別途実施せず、国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）における試験開始時及び中止/終了時に全ての被験者を対象に 12 誘導心電図を測定することとした。また、継続投与においては、定期的に 12 誘導心電図を測定することとした。

2.7.2.3.8.2　QT 延長リスク

国内第 I/II 相試験において、開始用量 150 mg/m^2/day 群の 1 例で心電図 QT 延長（Grade 1）及び洞性不整脈（Grade 1）が認められ、副作用と判断された。この被験者に対しては、治験

担当医により継続投与され、投与 269 日に回復の転帰が確認され、一過性の事象と判断された[2.7.4.4.2]。また、開始用量 300 mg/m^2/day 群の 1 例で洞性頻脈（Grade 2）が認められたが、一過性の事象として、治験薬との因果関係は否定された[2.7.4.4.2]。

本薬の薬物動態及び QT 延長に関する薬力学に民俗学的要因が関与する可能性は少ないと考えられたことから、海外における市販後安全性情報から得られた QT 延長に関する知見に基づいて考察可能と考えられた。すなわち、本薬の海外承認用量と国内治験で検討した用量は、共に開始用量 300 mg/m^2 であり、同じである。また、本薬の薬物動態は、日本人と外国人との間で顕著な差は見られず、両集団で同様の曝露が得られると考えられた[2.7.2.3.3]。一方、QT 延長に関する薬力学については、QT/QTc 試験で陽性対照として用いられるモキシフロキサシンを日本人及び白人に投与したとき、両集団でほぼ同様の血漿中濃度-ΔΔQTcF の関係が得られることが報告[1)]されていることから、日本人と外国人（白人）で類似していると考えられた。海外の市販後安全性情報には、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関する報告はなかった。また、QT 延長を直接示唆する TdP、突然死、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神、てんかん発作の報告は見られなかった[2.7.4.6]。

以上の結果から、海外市販後安全性情報で QT 延長を直接示唆する報告がなかったこと、及び非臨床安全性薬理試験（*in vitro* hERG 試験、*in vivo* 心血管への影響動物試験）で陰性であったことを合わせて考えると、本薬の QT 延長リスクは低いものと推定されたが、本薬の QT 延長リスクを完全に否定することは困難であった。このことから、添付文書で注意喚起を行うこととした。

2.7.2.4　付録

図表は本文中に記載した。

2.7.2.5　参考文献

1）　Taubel J, Ferber G, Lorch U, Batchvarov V, Savelieva I, Camm a. J. Thorough QT study of the effect of oral moxifloxacin on QTc interval in the fed and fasted state in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(1):170–9.

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）

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性の概要

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

略号一覧.....3
2.7.3.1　背景及び概観.....4
2.7.3.1.1　対象被験者の選択.....6
2.7.3.1.2　試験デザイン.....6
2.7.3.1.3　投与量、投与期間.....8
2.7.3.1.4　有効性の評価項目.....8
2.7.3.1.5　有効性の統計手法.....15
2.7.3.2　個々の試験結果の要約.....16
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....20
2.7.3.3.1　試験対象集団.....20
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討.....36
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較.....66
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....69
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性.....74
2.7.3.6　付録.....76
参考文献.....80

略号一覧

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
BCNU	1, 3-bis-(2-chloroethyl)-l-nitrosourea	一般名：カルムスチン
BRM	Biological response modifier	生体応答調節剤
BSA	Body surface area	体表面積
β-hCG	β-human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
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
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete response	完全寛解
CTCL	Cutaneous T-Cell Lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
EBT	Electron beam therapy	電子線療法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ITT	Intent-to-treat	意図した治療に基づく解析
mSWAT	Modified Severity Weighted Assessment Tool	---
MTT	Meal tolerance test	食事負荷試験
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
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
PUVA	Psoralen-ultraviolet A therapy	ソラレン長波長紫外線治療
SD	Stable disease	不変
UVB	Ultraviolet B	短波長紫外線
VAS	Visual Analog Scale	視覚的評価スケール

2.7.3.1　背景及び概観

皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）患者を対象としたベキサロテン（以下、「本剤」）の有効性について、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）を評価資料として検討した。また、早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）を参考資料とした。

有効性を検討した臨床試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）は、CTCL の病期 IIB 以上又は病期 IB～IIA で標準的初回治療に治療抵抗性を示した日本人患者を対象に、本剤 150 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day の 4 週間投与時における忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相部分と、300 mg/m^2/day を開始用量として 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 相部分で構成された試験である。なお、国内第 I/II 相試験の継続投与試験として、第 I/II 相試験に参加した被験者を対象に本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する継続投与試験（B-1201 試験）を実施中である。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）は、難治性の CTCL 患者を対象に、本剤を開始用量 150 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day で 24 週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討した試験である。海外第 IV 相試験は、本剤の使用が承認されている患者集団に対し、異なる開始用量間のリスクベネフィット評価に関する追加情報の取得を目的として、米国食品医薬品局（FDA）と合意した post-approval commitment として実施した。

参考資料とした早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）は、いずれも本剤を 16 週間以上投与したときの忍容性、安全性及び有効性を評価した試験である。早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、病期 IA～IIA の早期 CTCL 患者を対象に、開始用量として 6.5 mg/m^2/day、300 mg/m^2/day 又は>300 mg/m^2/day を投与した。また、進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、病期 IIB～IVB の難治性の進行期 CTCL 患者を対象に開始用量として 300 mg/m^2/day 又は>300 mg/m^2/day を投与した。

CTCL 患者を対象とした本剤の有効性を評価した試験は、すべてオープンラベルで実施され、無治療での改善率（最大自然奏効率）が 5%以下と推測されることに基づき、試験をデザインした。また、すべての試験で並行群間対照比較を行っていない。海外第 IV 相試験では、並行群が設定され、解析計画の一部で群間比較を実施することとしたが、群間差の検出を目的とした試験デザインではない。

各試験の試験デザインの概略は、モジュール 2.7.6 に記載した。

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.3　臨床的有効性の概要

表 2.7.3.1-1　有効性を検討した臨床試験一覧

実施地域； 実施医療機関数	試験番号	試験デザイン	対象	主な目的	ベキサロテン投与量及び被験者数	投与期間
国内； 10 施設	B-1101 （評価資料）	第 I/II 相、多施設共同、オープンラベル、既存対照（historical control）	CTCL 患者（病期 IIB 以上又は病期 IB～IIA で標準的初回治療に治療抵抗性を示した患者）	第 I 相：ベキサロテン 150 mg/m^2/day 及び 300 mg/m^2/day の忍容性及び薬物動態を検討する。 第 II 相：開始用量を 300 mg/m^2/day としてベキサロテン 24 週間投与の有効性及び安全性を検討する。	開始用量 150 mg/m^2/day：3 例 300 mg/m^2/day：13 例 計 16 例	第 I 相：4 週間 [1)] 第 II 相：24 週間
海外； 16 施設	E7273-G000-401 （評価資料）	第 IV 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル	CTCL 患者（少なくとも 1 種類の全身療法に対し治療抵抗性を示し、かつ全身療法の適応患者）	2 つの開始用量でのベキサロテンの有効性、安全性及び忍容性を評価する。	開始用量 150 mg/m^2/day：30 例 300 mg/m^2/day：29 例 計 59 例	24 週間
海外； 39 施設（被験者登録施設数 18）	L1069-23 （参考資料）	第 II/III 相、多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照（historical control）	難治性又は持続性の早期 CTCL 患者（病期 IA、IB 及び IIA）	ベキサロテンの（1）安全性及び忍容性を評価する、（2）抗腫瘍効果を評価する、（3）2 つの異なる用量を評価する。	開始用量 6.5 mg/m^2/day：15 例 300 mg/m^2/day：28 例 >300 mg/m^2/day：15 例 計 58 例	16 週間 [2)]
海外； 43 施設（被験者登録施設数 26）	L1069-24 （参考資料）	第 II/III 相、多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照（historical control）	難治性の進行期 CTCL 患者（病期 IIB、III、IVA 及び IVB）	ベキサロテンの（1）安全性及び忍容性を評価する、（2）抗腫瘍効果を評価する。	開始用量 300 mg/m^2/day：56 例 >300 mg/m^2/day：38 例 計 94 例	16 週間 [2)]

1) 第 I 相より試験に参加した被験者は、試験 4 週の時点で第 II 相への参加について文書による同意が得られれば、総投与期間が 24 週間となるまで投与を継続。
2) 治験治療が被験者に有益である可能性があると治験担当医師がみなし、かつ、容認できない毒性が認められない場合、すべての被験者について、本試験実施期間中は、16 週間を超えて投与継続可能とした。

2.7.3.1.1　対象被験者の選択

国内第 I/II 相試験（B-1101 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 CTCL 患者を対象とした。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 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 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）では、難治性の進行期 CTCL 患者（病期 IIB、III、IVA 及び IVB）で、CTCL に対する少なくとも 1 種類の抗腫瘍全身療法に治療抵抗性を示した患者を対象として実施された。

海外の 2 つの第 II/III 相試験（L1069-23 試験及び L1069-24 試験）は、対象被験者、投与量及び一部の副次評価項目が異なるものの、同様の試験デザインで実施され、両試験の間でベキサロテン有効性及び安全性に大きな差異は認められなかった。そこで、国内第 I/II 臨床試験では早期と進行期の両方を対象被験者とした。

本剤は、国内の診療ガイドライン[1)]で規定された 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ている。そこで、国内第 I/II 相試験（B-1101 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条件として設定し、進行期患者については治療抵抗性の条件を設定しなかった。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 は試験対象から除外した。

海外第 IV 相試験では、米国で承認された本剤の適応患者を対象とした。すなわち、少なくとも 1 種類の全身療法に対し治療抵抗性を示し、かつ全身療法の適応となる CTCL 患者を対象とした。

2.7.3.1.2　試験デザイン

国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）は、150 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day 投与時の薬物動態及び 4 週間反復投与における忍容性を段階的に検討する第 I 相部分と、本剤を 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 mSWAT による奏効率とし、比較対照群は設定しなかった。なお、24 週間の治療期間終了時点で治療の継続を希望する被験者については、継続投与試験（B-1201 試験）に参加することができることとした。

計画被験者数は、第 I 相部分では、150 mg/m^2/day 投与被験者 3 例及び 300 mg/m^2/day 投与被験者 3 例とし、用量制限毒性の発現頻度に応じて、3 例を追加することとした。第 II 相部分は、第 II 相部分から参加する被験者（開始用量 300 mg/m^2/day 投与）を最大 10 例とし、第 I 相部分からの移行例を含め、開始用量 300 mg/m^2/day 群として 13 例、開始用量 150 mg/m^2/day 群として 3 例、合計 16 例とした。

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 145 例（2007 年）～146 例（2008 年）

と極めて少ないことが報告されている[2)]。そこで、日本人 CTCL 患者を対象とするこの国内試験では、限られた患者数のなかで本剤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 相試験が評価対象としているような患者は、自然治癒は期待できないとされており、適用可能な治療法も限られている。そこで、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。

国内第 I/II 相試験の第 II 相部分の計画被験者数（開始用量 300 mg/m^2/day）は、本剤治療による mSWAT 奏効率を 30%と仮定したとき、無治療での自然奏効率 5%に対して、本剤治療が片側 5%で優れることを検出力 80%で検証するために必要な被験者数に基づき 13 例と設定した。また、第 I 相部分の計画被験者数は「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 17 年 11 月 1 日薬食審査発第 1101001 号)」に従って設定した。

なお、国内第 I/II 相試験のデザインは、第 I 相試験開始前相談およびその追加相談として医薬品医療機器総合機構より助言を受けた上で、作成された。

先行の早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験は、いずれも多施設共同、国際共同、オープンラベル試験であった。これらの試験は、あらかじめ米国 FDA と協議した上で、CTCL 患者、特に難治性の患者の理論上の最大自然奏効率を 5%以下とする既存対照（historical control）に基づいてデザインされた。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（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、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 相試験は、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験であった。本剤の開始用量は 150 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day の 2 用量とし、被験者を、いずれかの開始用量に 1:1 でランダム割付した。主要評価項目は CA、PGA 及び体表面積に占める CTCL 病変の割合（BSA 評価）に基づく奏効率［完全寛解（CR）+臨床的完全寛解（CCR）+部分寛解（PR)］とした。計画被験者数は、各開始用量群 30 例とした。最大自然奏効率を 5%と設定し、無治療での自然奏効率 5%に加え、本剤治療による奏効率（CCR＋PR）を 15%と仮定したとき（見かけの奏効率は 20%となる)、95%信頼区間（CI）が 7.7%～38.6%となる 30 例を、治療群あたりの被験者数として設定した。なお、海外第 IV 相試験では、解析計画の一部で群間比較を実施することとしたが､本試験は群間差の検出を目的としてデザインされた試験ではなく、仮説及び有意水準の設定はない。

2.7.3.1.3　投与量、投与期間

国内第 I/II 相試験において、第 I 相部分では、本剤は、150 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day 1 日 1 回経口、4 週間投与された。また、第 II 相部分では、本剤が開始用量 300 mg/m^2/day 1 日 1 回経口、24 週間投与された。なお、第 I 相部分に参加した被験者のうち、引き続き、第 II 相部分に参加した被験者は第 I 相部分の投与期間 4 週間に加えて第 II 相部分でさらに 20 週間投与された。

海外の 2 つの第 II/III 相試験（L1069-23 試験及び L1069-24 試験）において、開始用量を 300 mg/m^2/day としたときの本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、海外では「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」用法用量で承認されている。そして、本剤では、薬物動態、薬力学及び治療効果について大きな民族差を示すような要因は認められていないことを併せて勘案して、国内第 I/II 相試験では、評価対象用量を海外承認用量である 300 mg/m^2/day とした。なお、本剤では、国内第 I/II 相試験が日本人における初めての投与であることを踏まえて、日本人における本剤の忍容性を段階的に確認すべきと考え、本試験の初回用量として海外承認用量の半量である 150 mg/m^2/day を設定した。

先行の早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、用量制限毒性発現例の半数以上が投与開始後 4 週間以内に認められたことから、国内第 I/II 相試験の第 I 相部分の投与期間は 4 週間と設定した。また、早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、本剤の投与期間（中央値）は、それぞれ、16.2 週と 19.1 週であった。そして、効果発現までの期間［Physician’s Global Assessment（PGA）評価で Kaplan-Meier による推定中央値］は、早期 CTCL 患者では 114 日、進行期 CTCL 患者では 100 日であった。そこで、国内第 I/II 相試験では、本剤の有効性及び安全性の評価を十分に行うことができる期間として 24 週間（168 日）の投与期間を設定した。なお、第 I 相部分から引き続き第 II 相部分に参加する被験者は、第 I 相部分投与期間を含めて総投与期間として 24 週間投与された。

海外第 IV 相試験では、本剤の開始用量は 150 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day の 2 用量とし、1 日 1 回 24 週間経口投与した。なお、毒性及び血中トリグリセリド値の異常所見が認められた場合は、必要に応じて、試験実施計画書の規定に従い、本剤の用量を減量可能とした。

2.7.3.1.4　有効性の評価項目

各試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-2 に示した。また、主な評価基準について詳細を以下に示した。

表 2.7.3.1-2 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 [1)]	副次	副次	-
PGA、CA 及び BSA 評価に基づく奏効前期間	-	-	副次
mSWAT 及び PEC に基づく奏効期間 [1)]	副次	副次	-
PGA、CA 及び BSA 評価に基づく奏効期間	-	-	副次
mSWAT 及び PEC に基づく無増悪期間 [1)]	副次	副次	-
PGA、CA 及び BSA 評価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 [1)]	-	副次	-
体表面積に占める CTCL 病変の割合（パーセント BSA）	-	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	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

1) PEC に関連して、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。

（1） Modified severity-weighted assessment tool（mSWAT）

国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）では、mSWAT を主要評価項目として設定された。

mSWAT は、紅斑、局面、及び腫瘤から罹患面積を求め、それらの体表面積中の病変面積の割合を病変種類で重みづけしてスコア化して皮膚病変を評価する指標で、International Society for Cutaneous Lymphomas（ISCL）、the United States Consortium for Cutaneous Lymphomas（USCLC）及び European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）で推奨されている国際的判定基準の一つである。また、国内においても、mSWAT は、皮膚悪性腫瘍取扱い規約第 2 版 [1)] でリンパ腫における皮膚病変の治療効果判定基準として推奨されている。

国内第 I/II 相試験では、親指部分を除く被験者の手の大きさを体表面積の 1%、指部分を除く被験者の手のひらの大きさを体表面積の 0.5%と定義し、CTCL 病変部位の紅斑、局面及び腫瘤の体表面積に占める割合（%）が測定され、表 2.7.3.1-3 に従って mSWAT スコアを算出した。そして、mSWAT スコア及び新たな皮膚腫瘤の有無に基づき、表 2.7.3.1-4 に従って、各測定時点における効果判定分類を行うこととした。なお、評価を確定するためには、4 週以上（解析上、21 日以上）の間隔を空けて判定が再確認されていることとした。

表 2.7.3.1-3　Modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT)

部位（%体表面積）	紅斑	局面	腫瘤
頭部（7%） 頸部（2%） 体幹前面（13%） 上腕（8%） 前腕（6%） 手（5%） 体幹後面（13%） 臀部（5%） 大腿（19%） 下腿（14%） 足（7%） 陰部（1%）			
罹患面積の合計			
荷重係数	1	2	4
罹患面積の合計と荷重係数の積			
mSWAT スコア：上記 3 つの合計＝			

表 2.7.3.1-4　mSWAT スコアに基づく皮膚病変の効果判定

分類	定義
完全寛解（CR）	100%皮膚病変が消失し、残存病変が疑われる場合は、生検にて組織学的に残存病変がないことを確認
部分寛解（PR）	50～90%の皮膚病変が消失し、T1、T2、T4 病変のみの場合は腫瘤の新生なし
不変（SD）	25%未満の皮膚病変の悪化もしくは 50%未満の皮膚病変の消失で、T1、T2、T4 病変のみの場合は腫瘤の新生なし
増悪（PD）	25%以上の皮膚病変の悪化、T1、T2、T4 病変のみの場合で腫瘤の新生を認めた場合

皮膚悪性腫瘍取扱い規約第 2 版 [1)]p.167「表 2 皮膚病変の効果判定（mSWAT によるスコアを基準とする）（Elise A Olsen 教授案）」一部改変

（2） 体表面積に占める CTCL 病変の割合に基づく評価（BSA 評価）

BSA 評価は、海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）では、主要評価項目の一つとして実施した。

被験者の手のひらの大きさを体表面積の 1%と定義し、これを基準として、体表面積に占める CTCL 病変の割合（%）を測定した。表 2.7.3.1-5 に示す基準に従って、効果判定を行うこととした。なお、評価を確定するためには、4 週以上（解析上、21 日以上）の間隔を空けて判定が再確認されていることとした。

表 2.7.3.1-5　BSA 評価の効果判定

評価	定義
完全寛解（CR）	体表面積に占める病変の割合が 0%でかつ疾患の痕跡のない皮膚からの生検により、組織学的にも CTCL 疾患が消失した
臨床的完全寛解（CCR）	体表面積に占める病変の割合が 0%
部分寛解（PR）	体表面積に占める病変の割合がベースライン時よりも少なくとも 50%減少した
不変（SD）	その他の判定基準（CR、CCR、PR 及び PD）のいずれも該当しない場合は不変とする
増悪（PD）	体表面積に占める病変の割合がベースライン時から少なくとも 25%増加した

（3） Physician’s Global Assessment（PGA）、Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）、Primary Endpoint Classification（PEC）

PGA、CA 及び PEC での評価は、国内第 I/II 相試験、早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験で実施した。海外第 IV 相試験では、PGA 及び CA での評価を実施した。

1） Physician’s Global Assessment（PGA）

PGA は、皮膚病変、皮膚腫瘤、リンパ節病変及び他のすべての疾患症状を踏まえて、医師が全般的な疾患状態を評価する指標である。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。

本剤における試験では、PGA は、投与前と比較した全般的な CTCL 症状の改善又は悪化の程度を、皮膚病変、臨床的に異常な表在リンパ節及び触知可能な皮膚腫瘤の状態を考慮して表 2.7.3.1-6 の基準を用いて 0～6 で判定した。さらに、PGA 評価尺度（0～6）に基づき、表 2.7.3.1-6 に示す PGA 総合効果判定に従って、各測定時点における効果判定分類を行うこととした。なお、評価を確定するためには、少なくとも 4 週以上の間隔を空けて判定が再確認されていることとした。

表 2.7.3.1-6　PGA による総合効果判定

評価尺度		定義	評価
0	完全に消失	疾患の痕跡のない皮膚からの生検により、組織学的にも CTCL 疾患が消失した	CR（完全寛解）*
		疾患の痕跡はない：100%改善	CCR（臨床的完全寛解）
1	ほとんど消失	極めて著しく消失（90%以上、100%未満）：疾患の痕跡のみが残っている	PR（部分寛解）
2	著明に改善	著しく改善（75%以上、90%未満）：多少の疾患の徴候が残っている	
3	中等度に改善	著明に改善とやや改善の中間（50%以上、75%未満）	
4	やや改善	多少の改善（25%以上、50%未満）：しかし、疾患の著しい徴候が残っている	SD（不変）
5	変化なし	ベースラインの状態から変化がない（±25%未満）	
6	悪化	ベースラインの状態より悪化した（25%以上）	PD（増悪）

*：海外第 IV 相試験でのみ設定

2）　Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）

CA は、CTCL の主病変である皮膚病変について、皮膚病変の各病変要素（鱗屑、紅斑、局面隆起、低/高色素沈着、病変部位面積）毎に評価尺度を定義してスコア化し、その変化を評価する評価ツールである。

治験薬投与前に、被験者の病態を代表すると思われる皮膚病変を 5 つ選択し、これを指標病変とした。指標病変の症状及び徴候（鱗屑、紅斑、局面隆起、低/高色素沈着）について、評価グレード（0～8）を用いて評価した（付録表 2.7.3.6-1）。局面隆起の評価は、各病変部位の中で最も隆起が大きい場所で行うこととした。色素沈着により紅斑の徴候が不明瞭な場合には、紅斑の評価はグレード 0 とすることとした。また、各病変部位について、垂直に交わる 2 つの最長径（mm の単位まで）を測定することとした。

各指標病変の 4 つの項目（鱗屑、紅斑、局面隆起、低/高色素沈着）の評価グレード（0～8）及び病変部位面積（cm^2）の評価グレード（0～18）（付録表 2.7.3.6-2）を合計した値を CA スコアとし、各評価時点の CA スコアを治験薬投与前の CA スコアで割った値を CA 比として算出することとした。さらに、CA 比、臨床的に異常な表在リンパ節の数及び大きさ、新たな皮膚腫瘤の有無及び新たな内臓病変の有無に基づき、表 2.7.3.1-7 に従って、各測定時点における効果判定分類を行うこととした。なお、評価を確定するためには、少なくとも 4 週以上の間隔を空けて判定が再確認されていることとした。

表 2.7.3.1-7　CA スコアに基づく効果判定

奏効分類	定義
Complete Response （CR） 完全寛解	以下の 3 つを満たした場合 －CA 比が「0」 －臨床的に異常な表在リンパ節が認められない（及び皮膚腫瘤、病理学的に異常なリンパ節、内臓病変、他の腫瘍の発現が認められない） －皮膚生検で CTCL の組織学的所見が認められない
Clinical Complete Response （CCR） 臨床的完全寛解	以下の 2 つを満たした場合 －CA 比が「0」 －臨床的に異常な表在リンパ節が認められない（及び皮膚腫瘤、病理学的に異常なリンパ節、内臓病変、他の腫瘍の発現が認められない）
Partial Response （PR） 部分寛解	以下の 2 つを満たした場合 －CA 比が 0.5 以下 －臨床的に異常な表在リンパ節の数又は合計面積の増加が 25%未満で、かつ、新たな皮膚腫瘤の出現がなく、治療開始前 14 日以内に病変が認められないことが確認されている部位において、新たな病理学的に異常なリンパ節及び内臓病変が認められない
Stable Disease （SD） 不変	CR、CCR、PR、又は PD のいずれにも該当しない場合
Progressive Disease （PD） 増悪	以下のいずれかを満たした場合 －CA 比が 1.25 以上 －臨床的に異常な表在リンパ節の数又は合計面積の増加が 25%以上 －新たな皮膚腫瘤の出現 －治療開始前 14 日以内に病変が認められないことが確認されている部位において、病理学的に異常なリンパ節又は内臓病変が新たに認められる

3） Primary Endpoint Classification（PEC）

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することとした。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。確定した判定が得られなかった被験者は、SD と評価することとした。ただし、PGA 評価及び CA 評価のいずれかで CR、CCR 又は PR が認められ、別の評価で PD が認められた場合には、最終判定は、PD が認められた時期により決定するものとした。

- 1 つの評価で PD が確定した時点が、別の評価で CR、CCR 又は PR の判定が確定した時点より前又は同時の場合、当該症例の最終判定は PD とする。
- 1 つの評価で PD が確定した時点が、別の評価で CR、CCR 又は PR の判定が確定した時点より後の場合、確定した CR、CCR 又は PR の判定を最終判定とする。

（4） 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

国内第 I/II 相試験及び海外第 IV 相試験では、奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間を評価した。早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では奏効前期間、奏効期間、無増悪期間及び疾患コントロール期間を評価した。

奏効前期間とは、本剤を初めて投与された日から、初めて寛解が得られる（又は、最初に効果がみられた日）までの期間と定義した。

奏効期間とは、初めて寛解が得られた日（又は、最初に効果がみられた日）から効果がなくなる（又は、再発又は死亡）までの期間と定義した。奏効が持続している被験者については、初めて寛解が得られた日（又は、最初に効果がみられた日）から奏効が持続していることが最後に確認された日までの期間と解析上定義した。「効果がなくなる」とは、mSWAT 判定では、「最も病変が消失した状態＋治療開始前の 50%を超えて悪化してきたとき」、と定義した。また、PGA 判定では表 2.7.3.1-6 の基準で Grade 4 以上となったとき、CA 判定では「寛解時と比較した CA 比が 1.25 以上の場合、寛解時と比較した臨床的異常末梢リンパ節の数又は合計面積の増加が 25%以上の場合、寛解時から新たな皮膚腫瘤が出現した場合、治療開始前 14 日以内のスクリーニング時から寛解が得られるまでの試験期間を通して病変が認められないことが確認されている部位において、病理学的に異常なリンパ節又は内臓病変が新たに認められた場合」と定義した。なお、海外第 IV 相試験の再発の定義は、PGA 判定では評価尺度が 4～6 と判定されたとき、CA 判定では、初めて奏効が確認されたときの CA スコアと比較して、CA スコアが 25%以上悪化したときとした。これらの判定についても、4 週以上の間隔を空けて再確認を要することとした。

無増悪期間とは、本剤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と定義した。

疾患コントロール期間とは、（再発*日又は非再発例では最終評価日－初回投与日）+1 日で算出される期間とした。なお、疾患コントロール期間は、海外第 II/III 相試験でのみ評価された。

*再発の定義は、上述の「効果がなくなる」の定義と同一である。

（5） 指標病変のそう痒

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、副次評価項目として指標病変のそう痒を評価した。海外第 IV 相試験では、探索的評価項目として指標病変のそう痒を評価した。評価尺度を付録表 2.7.3.6-3 に示した。

（6） Quality of Life（QOL）質問表

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、副次評価項目として QOL の評価を実施した。海外第 IV 相試験では、探索的評価項目として QOL の評価を実施した。CTCL に特異的な QOL を評価できる質問表が存在しなかったことから、6 項目の全身状態質問表（Spitzer）と新たに開発した CTCL 特異的 QOL 質問表の 2 種類の QOL 質問表を用いた。海外第 IV 相試験では、CTCL 特異的 QOL 質問表のみを用いた。各質問表の内容については、モジュール 2.7.6 に記載した。

（7） その他

海外第 IV 相試験の探索的評価項目等、その他の評価項目の詳細は、モジュール 2.7.6 に記載した。

2.7.3.1.5　有効性の統計手法

有効性を評価した試験の主な有効性データの解析方法について以下に示した。

（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 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 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、ランダム割付され、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（%）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（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 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 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。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた個々の試験の要約を以下に示す。また、有効性評価に用いた試験の重要な結果の要約を付録表 2.7.3.6-6 に添付した。なお、被験者の曝露状況及び安全性データの収集方法についてはモジュール 2.7.4 に記載した。

（1） 国内第 I/II 相試験：B-1101 試験

添付資料番号 5.3.5.2.1（評価）

試験方法

B-1101 試験は、病期 IIB 以上又は病期 IB～IIA で標準的初回治療に治療抵抗性を示した CTCL 患者を対象とし、本剤 2 用量の薬物動態及び 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 相部分からなる多施設共同オープン試験である。

第 I 相部分では、本剤 150 mg/m^2 を 1 日 1 回投与する 150 mg/m^2/day コホートとして、まず 3 例登録することとした。4 週間の忍容性評価期間中に用量制限毒性（DLT）の発現が認められなければ、本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回投与する 300 mg/m^2/day コホートへの移行を可とした。150 mg/m^2/day コホートにおいて DLT 発現が 1/3 例、もしくは 2/3 例（少なくとも 1 例は Grade 4 の高トリグリセリド血症/高コレステロール血症の発現例）の場合には、150 mg/m^2/day コホートとして 3 例を追加し、4 週間の忍容性評価期間中に、DLT 発現が 1/6 例、もしくは 2/6 例（少なくとも 1 例は Grade 4 の高トリグリセリド血症/高コレステロール血症の発現例）の場合には、300 mg/m^2/day コホートへの移行を可とした。300 mg/m^2/day コホートとして、まず 3 例を登録し、4 週間の忍容性評価期間中に DLT 発現が認められなければ、第 II 相への移行を可として、ベキサロテン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回投与する第 II 相 300 mg/m^2/day 群の症例登録を開始することとした。300 mg/m^2/day コホートにおいて DLT 発現が 1/3 例、もしくは

2/3 例（少なくとも 1 例は Grade 4 の高トリグリセリド血症/高コレステロール血症の発現例）の場合には、300 mg/m^2/day コホートとして 3 例を追加し、4 週間忍容性評価期間に、DLT 発現が 1/6 例、もしくは 2/6 例（少なくとも 1 例は Grade 4 の高トリグリセリド血症/高コレステロール血症の発現例）の場合には、第 II 相への移行を可として、第 II 相 300 mg/m^2/day 群の症例登録を開始することとした。

結果

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。治験薬投与開始後に投与を中止した被験者は 2 例（いずれも開始用量 300 mg/m^2/day 群）であり、中止理由は、それぞれ病態悪化及び被験者の希望であった。

人口統計学的特性は、男性 62.5%（10/16）、女性 37.5%（6/16）、年齢の中央値は 57.0 歳（範囲：32～74 歳）であった。また、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。

主要評価項目について、開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT 奏効率（CR＋PR）は、投与終了（24 週）/中止時点で 61.5%（8/13）、95%信頼区間の下限値が 31.6%であった。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 週時では 5.0%であったが、8 週時以降は 19.2%から 38.6%であり、いずれの時点でも自然奏効率 5%を超えた。一方、開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例では、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。

副次評価項目である開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT に基づく奏効前期間の中央値は 58 日（範囲：27～168 日）であった。奏効期間及び無増悪期間の中央値およ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。

（2） 早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験：L1069-23 試験

添付資料番号 5.3.5.2.2（参考）

試験方法

L1069-23 試験は、多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照、第 II/III 相試験であり、難治性又は持続性の早期 CTCL 患者（病期 IA、IB 及び IIA）を対象に実施した。開始用量は、低用量は 6.5 mg/m^2/day とし、高用量は 650 mg/m^2/day から 500 mg/m^2/day に変更し、最終的には 300 mg/m^2/day となった。投与期間は最低 16 週間とした。

結果

L1069-23 試験の被験者組み入れカットオフ日（1998 年 7 月 31 日）までに 58 例が試験に参加し、これらの被験者すべてが ITT 集団として有効性の解析対象となった。解析に当たり、開始用量によって被験者を、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、開始用量>300 mg/m^2/day 群 15 例の 3 群に分けた。

開始用量群別の本剤の投与期間の中央値は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群が 166 日、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 112 日、開始用量>300 mg/m^2/day 群が 138 日であった。

主要評価項目である PGA、CA 及び PEC により CCR 又は PR と判定された被験者の割合（奏効率）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群でそれぞれ 50.0%（14/28）（95%信頼区間=31.5～68.5%）、35.7%（10/28）（95%信頼区間=18.0～53.5%）及び 53.6%（15/28）（95%信頼区間=35.1～72.0%）であった。すなわち、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ものと解釈する要件を満たした。また、開始用量>300 mg/m^2/day 群の PGA、CA 及び PEC による奏効率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群と比べて統計学的な差異は認められなかった。一方、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群は、PGA、CA 及び PEC による奏効率の 95%信頼区間の下限がいずれも 0%であり、無治療に対して統計学的に優越性は認められなかった。

（3） 進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験：L1069-24 試験

添付資料番号 5.3.5.2.3（参考）

試験方法

L1069-24 試験は、多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照、第 II/III 相試験であり、難治性の進行期 CTCL 患者（病期 IIB、III、IVA 及び IVB）を対象に実施した。

ベキサロテンの開始用量は、650 mg/m^2/day から 500 mg/m^2/day に変更し、最終的には 300 mg/m^2/day となった。投与期間は最低 16 週間とした。

結果

L1069-24 試験の被験者組み入れカットオフ日（1998 年 7 月 31 日）までに 94 例が本試験に参加し、これらの被験者すべてが ITT 集団として有効性の解析対象となった。解析に当たり、開始用量によって被験者を、開始用量 300 mg/m^2/day 群 56 例、開始用量>300 mg/m^2/day 群 38 例に分けた。

開始用量群別のベキサロテンカプセルの投与期間の中央値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 111 日、開始用量>300 mg/m^2/day 群が 123 日であった。

主要評価項目である PGA、CA 及び PEC により CCR 又は PR と判定された被験者の割合（奏効率）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群でそれぞれ 48.2%（27/56）（95%信頼区間=35.1～61.3）、26.8%（15/56）（95%信頼区間=15.2～38.4）及び 44.6%（25/56）（95%信頼区間=31.6～57.7）であった。すなわち、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ものと解釈する要件を満たした。また、開始用量>300 mg/m^2/day 群の PGA、CA 及び PEC による奏効率は、開始用量 300 mg/m^2/day 群と比べて統計学的な差異は認められなかった。

（4） 海外第 IV 相試験：E7273-G000-401 試験

添付資料番号 5.3.5.2.4（評価）

試験方法

E7273-G000-401 試験は、難治性の CTCL 患者を対象に、本剤 2 用量の有効性、忍容性及び安全性を評価した、多施設共同、ランダム化、オープンラベル、第 IV 相試験である。

本剤の開始用量は 300 mg/m^2/day と 150 mg/m^2/day の 2 用量とし、被験者をいずれかの開始用量にランダム割付し、本剤を 1 日 1 回投与することとした。投与期間は 24 週間とした。

結果

ランダム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。

人口統計学的特性は、FAS について、55.9%（33/59）が男性、67.8%（40/59）が白人であった。被験者の平均年齢は 60.6 歳（範囲：25～88 歳）で、BMI 値の平均（標準偏差）は 30.29（6.834）kg/m^2、体表面積の平均（標準偏差）は 2.04（0.293）m^2 であった。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。

主要評価項目である CA、PGA 及び BSA 評価に基づく奏効率（CR、CCR 又は PR と判定された被験者数の割合の合計）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群より高く、CA ではそれぞれ 34.5%（10/29）及び 23.3%（7/30）、PGA では 37.9%（11/29）及び 20.0%（6/30）、BSA 評価では 34.5%（10/29）及び 23.3%（7/30）であった。奏効率については、評価方法にかかわらず、開始用量群間に有意差は認められなかった（CA、PGA 及び BSA でそれぞれ、p=0.3985、p=0.1581 及び p=0.3985：t 検定）。

副次評価項目について、CA による奏効例の奏効前期間の平均値は、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 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 評価による奏効例の奏効前期間の平均値は、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、PGA ではそれぞれ 103.5 日（11 例）及び 53.5 日（6 例）、BSA 評価ではそれぞれ 117.0 日（10 例）及び 66.1 日（7 例）であり、両群間に有意差が認められた（PGA 及び BSA 評価でそれぞれ p=0.0160 及び p=0.0209：t 検定）。

CA による奏効例の奏効期間の平均値は、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。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 評価による奏効例の奏効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）、BSA 評価ではそれぞれ 54.1 日（10 例）及び 99.4 日（7 例）であり、両群間に有意差が認められた（PGA 及び BSA 評価でそれぞれ p=0.0430 及び p=0.0447：t 検定）。

本試験期間中に PD が認められた被験者は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群ともに少なく、いずれの評価方法によっても各開始用量群で 2 例以下であった。CA、PGA 及び BSA 評価による開始用量 300 mg/m^2/day 群での無増悪期間の平均値は、

それぞれ 77.5 日、115.5 日及び 88.0 日であった。開始用量 150 mg/m^2/day 群では、CA 及び BSA 評価でそれぞれ 203.0 日及び 86.0 日であり、PGA では PD は認められなかった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

評価資料である国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）及び海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）の有効性の結果に加え、参考資料である早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）の有効性の結果を示した。

なお、データの統合は行わなかった。また、有効性データの試験間の差異に関する統計学的検討は行わなかった。

2.7.3.3.1　試験対象集団

（1） 選択/除外基準

国内第 I/II 相試験、海外第 IV 相試験、早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 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 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）では、難治性の進行期 CTCL 患者（病期 IIB、III、IVA 及び IVB）で、CTCL に対する少なくとも 1 種類の抗腫瘍全身療法に治療抵抗性を示した患者を対象として実施された。

本剤は、国内の診療ガイドライン [1)] で規定された 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ている。そこで、国内第 I/II 相試験（B-1101 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条件として設定し、進行期患者については治療抵抗性の条件を設定しなかった。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 は試験対象から除外した。以上より、国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）では、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 CTCL 患者を対象被験者とした。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）は、Post approval commitment として実施されており、対象被験者は既承認の本剤適応患者である「少なくとも 1 種類の全身療法に治療抵抗性を示した CTCL 患者」とした。

表 2.7.3.3-1　対象の選択基準及び除外基準

国内第 I/II 相試験 （B-1101 試験）	海外第 IV 相試験 （E7273-G000-401 試験）	早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-23 試験）	進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-24 試験）
選択基準			
組織学的に確定診断された CTCL 患者で、下記のいずれかに該当する者 －病期 IIB 以上 －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者	中枢神経系に病変が認められない CTCL と臨床的に診断され、生検で皮膚病理医により組織学的に CTCL と確認された者	病期 IA、IB 又は IIA の CTCL と臨床的に診断され、最新の生検（試験開始前 30 日以内）で皮膚病理医により組織学的に CTCL と確認された者	病期 IIB、III、IVA 又は中枢神経系に病変が認められない IVB の CTCL と臨床的に診断され、直近の生検（試験開始前 30 日以内）で皮膚病理医により組織学的に CTCL と確認された者
－－－	CTCL に対する全身療法に少なくとも 1 回治療抵抗性を示した者（治療抵抗性とは、改善度が 50%未満であった又は最初に改善がみられた後治療中に病態の悪化がみられた状態と定義した）	以下に示す治療のうち 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効果が 6 ヵ月以上変化しなかった者：ソラレン長波長紫外線治療（PUVA）、短波長紫外線（UVB）、電子線療法（EBT）、フォトフェレーシス、インターフェロン、全身化学療法、nitrogen mustard 局所療法又はカルムスチン（BCNU）。また、前治療として少なくとも 1 回は、nitrogen mustard 局所療法、BCNU 局所療法又は光療法（UVB、PUVA 又は EBT）のいずれかを必ず受けていることとした。ステロイド局所療法及び全身性レチノイドはこれらに含まない。（注：治療抵抗性とは、改善度が 50%未満であった又は最初に改善がみられた後治療中に病態の悪化がみられた状態と定義した。「治療に耐えられなかった」とは、効果の有無にかかわらず、治療の副作用/毒性により治療を中止した状態と定義した）	CTCL に対する抗腫瘍全身療法に 1 回以上治療抵抗性を示した者。（注：治療抵抗性とは、改善度が 50%未満であった又は最初に改善がみられた後治療中に病態の悪化がみられた状態と定義した）
－－－	CTCL に対する全身療法の適応となる者	全身療法の適応となる者	全身療法に適応となる者
－－－	（類似項目が除外基準に記載）	全身療法用及び皮膚療法用の抗ヒスタミン及び抗そう痒薬を少なくとも 1 週間完全に使用していない、又はこれらの薬剤の使用が避けられない場合、少なくとも治験薬投与開始 1 週間前から試験期間を	全身療法用及び皮膚療法用の抗ヒスタミン及び抗そう痒薬を少なくとも 1 週間完全に使用していない、又はこれらの薬剤の使用が避けられない場合、少なくとも治験薬投与開始 1 週間前から試験期間を

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.3　臨床的有効性の概要

国内第 I/II 相試験 （B-1101 試験）	海外第 IV 相試験 （E7273-G000-401 試験）	早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-23 試験）	進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-24 試験）
		通して全身療法用及び皮膚療法用の抗ヒスタミン及び抗そう痒薬の用法用量は中止又は減量以外の変更は行わない者	通して全身療法用及び皮膚療法用の抗ヒスタミン及び抗そう痒薬の用法用量は中止又は減量以外の変更は行わない者
年齢 20 歳以上の者	年齢 18 歳以上の者	年齢 18 歳以上の者	年齢 18 歳以上の者
一般全身状態（Performance Status）が 0～2 の者	Karnofsky performance score[1)]が 60 以上の者	Karnofsky performance score[1)]が 60 以上の者	Karnofsky performance score[1)]が 60 以上の者
以下に示す容認可能な臓器機能を有する者 - 十分な腎機能（血清クレアチニン：2.0 mg/dL 以下、又は Cockroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス：40 mL/min 以上）を保持している者 - 十分な肝機能（AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 2.5 倍未満）を保持している者 - 十分な骨髄機能（ヘモグロビン量 8 g/dL 以上、好中球数 1,000/mm^3 以上、血小板数 50,000/mm^3 以上）を保持している者	- 十分な腎機能（血清クレアチニン：2.0 mg/dL 以下、又は Cockroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス：40 mL/min 以上）を保持している者 - 十分な肝機能（AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 2.5 倍未満）を保持している者 - 十分な骨髄機能（ヘモグロビン量 8 g/dL 以上、好中球数 1,000/mm^3 以上、血小板数 50,000/mm^3 以上）を保持している者	以下に示す容認可能な臓器機能を有する者 - ヘモグロビン量 9 g/dL 以上、白血球数 2000/mm^3 以上 -ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満 -クレアチニンが基準値上限の 2 倍以下 - AST 及び ALT が基準値上限の 2.5 倍以下 -血清カルシウムが 11.5 mg/dL 以下	以下に示す容認可能な臓器機能を有する者 - ヘモグロビン量 9 g/dL 以上、白血球数 2000/mm^3 以上 - ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満 - クレアチニンが基準値上限の 2 倍以下 - AST 及び ALT が基準値上限の 2.5 倍以下 - 血清カルシウムが 11.5 mg/dL 以下
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	空腹時血清トリグリセリドが基準値範囲内（150 mg/dL 未満）の者	空腹時血清トリグリセリドが基準値範囲内の者（注：試験開始前に脂質異常症治療薬の使用により血清トリグリセリドが「正常化」している患者の登録は可）	空腹時血清トリグリセリドが基準値範囲内の者（注：試験開始前に脂質異常症治療薬の使用により血清トリグリセリドが「正常化」している患者の登録は可）
－－－	－－－	重篤な合併症がない者	重篤な合併症がない者
妊娠可能な女性被験者では、投与開始前 7 日以内に実施した血清妊娠テスト（β-hCG）が陰性であり、かつ、陰性の結果が得られる 4 週前から治験開始までの期間、有効な避妊法[#]による避妊を行った者。妊娠可能な女性被験者とは、閉経後の女性（閉経期の年齢で、12 ヵ月以上月経がなく、その他に無月経の原因がない）、ならびに手術により不妊となった女性（治験薬の初回投与 4 週間以上前に、	妊娠可能な女性被験者では、治験薬投与開始前 7 日以内に実施した血清β-hCG（感度 50 mIU/L 以上）が陰性であること。妊娠可能な女性被験者では、陰性の結果が得られる 4 週間前又は月経周期 1 回以上前（いずれか長い方）から試験開始までの期間、同時に 2 種類の有効な避妊法[*]又は子宮内避妊器具（IUD）を使用した、又は禁欲していること。投与開始 1 ヵ月以上前から、投与期間中及び投与終了後	妊娠可能な女性被験者では、治験薬投与開始前 7 日以内に実施した血清妊娠テスト（β-hCG）が陰性であり、かつ、陰性の結果が得られる 4 週前から試験開始までの期間、有効な避妊法による避妊を行った、もしくは厳格に禁欲している者	妊娠可能な女性被験者では、治験薬投与開始前 7 日以内に実施した血清妊娠テスト（β-hCG）が陰性であり、かつ、陰性の結果が得られる 4 週前から試験開始までの期間、有効な避妊法による避妊を行った、もしくは厳格に禁欲している者

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.3　臨床的有効性の概要

国内第 I/II 相試験 （B-1101 試験）	海外第 IV 相試験 （E7273-G000-401 試験）	早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-23 試験）	進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-24 試験）
卵管結紮術、子宮摘出、両側卵巣摘出を行った）を除くすべての女性被験者と定義する	1 ヵ月間以上は、禁欲又は有効な避妊法を行うこと。閉経後の女性は、12 ヵ月以上月経がない場合に、妊娠可能ではないとみなされる。 *2 種類の避妊法のうち 1 種類は非ホルモン法とする（コンドーム+殺精子剤、コンドーム+ペッサリー）又は精管切除術を行ったパートナー		
妊娠可能な女性被験者、ならびに妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性被験者では、試験期間中及び投与終了後 1 ヵ月間は有効な避妊法#で避妊を行うことに合意できる者。妊娠中、又は妊娠している可能性のある女性パートナーを持つ男性被験者では、試験期間中及び治験薬投与終了後 1 ヵ月間はコンドームによる避妊を行うことに合意できる者 # : 有効な避妊法とは、以下のいずれかとする。: コンドーム、経口避妊薬、ペッサリー、子宮内避妊器具（IUD）。ただし、経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること	妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性被験者では、本剤投与期間中及び投与終了後 1 ヵ月間以上は、禁欲又は同時に 2 種類以上の有効な避妊法*で避妊を行う、又はパートナーが子宮内避妊器具（IUD）を使用することに合意できる者。妊娠中、又は妊娠している可能性のある、又は試験期間中に妊娠する可能性がある女性パートナーを持つ男性被験者では、投与期間中及び治験薬投与終了後 1 ヵ月間以上はコンドームによる避妊を行うことに合意できる者。 *2 種類の避妊法のうち 1 種類は非ホルモン法とする（コンドーム+殺精子剤、コンドーム+ペッサリー）又は卵管結紮を行ったパートナー	女性被験者、ならびに妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性被験者では、試験期間中及び投与終了後 3 ヵ月間は有効な避妊法で避妊を行うことに合意できる者。妊娠中、又は妊娠している可能性のある女性パートナーを持つ男性被験者では、試験期間中及び治験薬投与終了後 3 ヵ月間はコンドームによる避妊を行うことに合意できる者	女性被験者、ならびに妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性被験者では、試験期間中及び投与終了後 3 ヵ月間は有効な避妊法で避妊を行うことに合意できる者。妊娠中、又は妊娠している可能性のある女性パートナーを持つ男性被験者では、試験期間中及び治験薬投与終了後 3 ヵ月間はコンドームによる避妊を行うことに合意できる者
本試験への参加について文書による同意が得られた者	自発的な説明同意を表明でき、口頭又は文書による試験の手順及び評価を完遂し、理解できる者	自発的な説明同意を表明でき、試験の指示に従い、試験のための来院を約束することができる者	自発的な説明同意を表明でき、試験の指示に従い、試験のための来院を約束することができる者
－－－	担当医師により本試験への参加が適当であると考えられる者	－－－	－－－
除外基準			
中枢神経病変を伴う T 細胞リンパ腫を有する者	中枢神経病変を伴う CTCL を有する者	－－－	中枢神経病変を伴う T 細胞リンパ腫を有する者
成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATLL : adult T-cell leukemia/lymphoma）を有する者	－－－	－－－	－－－

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.3　臨床的有効性の概要

国内第 I/II 相試験 （B-1101 試験）	海外第 IV 相試験 （E7273-G000-401 試験）	早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-23 試験）	進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-24 試験）
試験開始前 2 週間以内に抗生剤全身投与を受けた者（ただし、長期的な疾病の抑制・予防を目的に投与され、その投与量が一定である場合は除く）	試験開始前 2 週間以内に抗生剤全身投与を受けた者（抗生剤を必要とする又は必要となる可能性が高い感染症を有している患者は、抗生剤による治療を適切に行い、試験開始の 2 週間以上前に終了していること。長期的な疾病の抑制又は予防を目的とした抗生剤の投与が必要な場合は、試験開始前 2 週間以内に投与量を変更しない。試験中の抗生剤投与開始又は投与量の変更は治験実施計画書の逸脱に該当しない）	試験開始前 2 週間以内に抗生剤全身投与を受けた者（抗生剤を必要とする又は必要となる可能性が高い感染症を有している患者は、抗生剤による治療を適切に行い、試験開始の 2 週間以上前に終了していること。長期的な疾病の抑制又は予防を目的とした抗生剤の投与が必要な場合は、試験開始前 2 週間以内に投与量を変更しない。試験中の抗生剤投与開始又は投与量の変更は治験実施計画書の逸脱に該当しない）	試験開始前 2 週間以内に抗生剤全身投与を受けた者（抗生剤を必要とする又は必要となる可能性が高い感染症を有している患者は、抗生剤による治療を適切に行い、試験開始の 2 週間以上前に終了していること。長期的な疾病の抑制又は予防を目的とした抗生剤の投与が必要な場合は、試験開始前 2 週間以内に投与量を変更しない。試験中の抗生剤投与開始又は投与量の変更は治験実施計画書の逸脱に該当しない）
試験開始前 2 週間以内に局所 CTCL 治療（局所化学療法、外用ステロイド、その他）を受けた者（ただし、外用ステロイド「ストロング」[2]以下の治療を受けている場合は除く）	試験開始前 2 週間以内に、局所レチノイド、nitrogen mustard、BCNU、imiquimod 等の治療を受けた者 抗そう痒薬の使用が避けられない場合、少なくとも治験薬投与開始 1 週間前から試験期間を通して抗ヒスタミン及び抗そう痒薬の用法用量は中止又は減量以外の変更は行わない者。全身療法用及び皮膚療法用の抗ヒスタミン又は抗そう痒薬を使用していた被験者を登録する前に、担当医師は Eisai に連絡し、それらの薬剤の必要性について協議すること。鉱油、ベビーオイル及び保湿液等の皮膚軟化剤としての使用は可とする。低～中等度の効力の局所コルチコステロイドは、紅皮症を有する被験者（CTCL 病期 III/IV）に対してのみ、治験開始の 4 週間以上前から一定の用法用量での使用は可とする。強力な局所コルチコステロイド及びタール浴は不可とする。 注：全身療法用及び皮膚療法用の抗ヒスタミン又は抗そう痒薬を使用していた被験者を登録する前に、担当医師は治験依頼者に連絡し、それらの薬剤の必要性について協議すること。	試験開始前 2 週間以内に、nitrogen mustard、BCNU、コルチコステロイド及びその他の局所 CTCL 治療を受けた者	試験開始前 2 週間以内に、nitrogen mustard、BCNU、コルチコステロイド及びその他の局所 CTCL 治療を受けた者

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.3　臨床的有効性の概要

国内第 I/II 相試験 （B-1101 試験）	海外第 IV 相試験 （E7273-G000-401 試験）	早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-23 試験）	進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-24 試験）
試験開始前 3 週間以内に PUVA 又は UVB 照射を受けた者（ただし、PUVA 又は UVB 治療を 12 週以上受けて状態が安定しており、これらの治療を中止すると状態が悪化する恐れがあると治験責任医師が判断する場合は除く）	試験開始前 3 週間以内に PUVA 又は UVB 照射を受けた者	試験開始前 3 週間以内に PUVA 又は UVB 照射を受けた者	試験開始前 3 週間以内に PUVA 又は UVB 照射を受けた者
試験開始前 4 週間以内に放射線治療を受けた者	－－－	－－－	－－－
－－－	試験開始前 3 週間以内に電子線療法（EBT）又はフォトフェレーシスを受けた者	試験開始前 30 日以内に電子線療法（EBT）又はフォトフェレーシスを受けた者	試験開始前 30 日以内に EBT 又はフォトフェレーシスを受けた者
試験開始前 4 週間以内に全身化学療法を受けた者	試験開始前 30 日以内に、種類を問わず、抗がん治療を受けた者（例 : methotrexate、cyclophosphamide, mechlorethamine、vinblastine、vorinostat, romidepsin, interferon） 被験者は、試験開始までに、全ての毒性の徴候から回復していること。	試験開始前 30 日以内に抗腫瘍全身療法を受けた者（methotrexate、mechlorethamine、vinblastine、コルチコステロイド等）	試験開始前 30 日以内に抗腫瘍全身療法を受けた者（methotrexate、mechlorethamine、vinblastine、コルチコステロイド等）
試験開始前 4 週間以内にステロイドの全身投与を受けた者（ただし、プレドニゾロン 1 日量換算で 5 mg 以下の投与量で一定している場合は除く）	試験開始前 6 ヵ月以内にコルチコステロイドの全身投与を受けた者	－－－	－－－
試験開始前 4 週間以内にビタミン A 15,000 IU（5,000 μg）/day 以上の全身療法を受けた者	試験開始前 30 日以内にビタミン A 15,000 IU（5,000 μg）/day［1 日あたりの推奨摂取量の約 3 倍］を超える全身療法を受けた者	試験開始前 30 日以内にビタミン A 15,000 IU（5,000 μg）/day［1 日あたりの推奨摂取量の約 3 倍］を超える全身療法又は他のレチノイド製剤による全身療法を受けた者	試験開始前 30 日以内にビタミン A 15,000 IU（5,000 μg）/day［1 日あたりの推奨摂取量の約 3 倍］を超える全身療法又は他のレチノイド製剤による全身療法を受けた者
試験開始前 12 週以内に他の治験に参加していた者	試験開始前 30 日以内に他の治験に参加していた者	試験開始前 30 日以内に他の治験に参加していた者	試験開始前 30 日以内に他の治験に参加していた者
試験開始前 1 年以内にエトレチナート療法を受けた者	－－－	試験開始前 1 年以内に経口エトレチナート療法を受けた者（CTCL 治療以外の目的での使用を含む）	試験開始前 1 年以内に経口エトレチナート療法を受けた者（CTCL 治療以外の目的での使用を含む）
－－－	試験開始前 3 ヵ月以内に経口レチノイド療法を受けた者	試験開始前 3 ヵ月以内に経口レチノイド療法を受けた者（CTCL 治療以外の目的での使用を含む）	試験開始前 3 ヵ月以内に経口レチノイド療法を受けた者（CTCL 治療以外の目的での使用を含む）

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.3　臨床的有効性の概要

国内第 I/II 相試験 （B-1101 試験）	海外第 IV 相試験 （E7273-G000-401 試験）	早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-23 試験）	進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-24 試験）
－－－	－－－	ベキサロテンの他の臨床試験に参加していた者	ベキサロテンの他の臨床試験に参加していた者
妊婦、妊娠を希望している、又は授乳中の者、又は適切な避妊法を受け入れられない者	妊婦、妊娠を希望している、又は授乳中の者	妊婦又は授乳中の者	妊婦又は授乳中の者
重篤な併発疾患、又は重症の感染症のある者	ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染及び活動性 B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）感染のある者（本試験では HBV/HCV 及び HIV の検査は必須ではない）	重篤な併発疾患又は重篤な感染症［安全性に関するリスクが潜在する及び/又は治療計画を遵守できない可能性のあるヒト免疫不全ウイルス（HIV）を含む］のある者	重篤な併発疾患又は重篤な感染症［安全性に関するリスクが潜在する及び/又は治療計画を遵守できない可能性のあるヒト免疫不全ウイルス（HIV）を含む］のある者
膵炎の既往又は膵炎のリスク因子を有する者（リスク因子：膵炎の既往歴、コントロール不良の脂質異常症、大量のアルコール摂取、コントロール不良の糖尿病、胆道疾患、血中トリグリセリド値を上昇させる薬剤を服用、膵臓毒性を有する薬剤を服用）	膵炎の既往又は臨床的に意義のある膵炎のリスク因子を有する者（リスク因子：膵炎の既往歴、コントロール不良の高脂血症、大量のアルコール摂取、コントロール不良の糖尿病、胆道疾患、血中トリグリセリド値を上昇させる薬剤を服用、膵臓毒性を有する薬剤を服用）	膵炎の既往又は臨床的に意義のある膵炎のリスク因子を有する者。臨床的に意義のある膵炎発現のリスク因子を有する患者は特別な注意をもって治験を実施しなければならない（膵炎のリスク因子のうちよくみられるものとして、膵炎の既往歴、既存の高トリグリセリド血症、高カルシウム血症、コントロール不良の糖尿病、大量のアルコール摂取、胆道疾患、トリグリセリドを上昇させる薬剤を使用）	膵炎の既往又は臨床的に意義のある膵炎のリスク因子を有する者。臨床的に意義のある膵炎発現のリスク因子を有する患者は特別な注意をもって治験を実施しなければならない（膵炎のリスク因子のうちよくみられるものとして、膵炎の既往歴、既存の高トリグリセリド血症、高カルシウム血症、コントロール不良の糖尿病、大量のアルコール摂取、胆道疾患、トリグリセリドを上昇させる薬剤を使用）
治験薬あるいは関連製剤（レチノイド製剤）に対してアレルギーを有する、又はその疑いのある者	ベキサロテン又はタルグレチンの他の含有物に対する過敏症を有する者	レチノイド製剤に対するアレルギー又は過敏症を有する	レチノイド製剤に対するアレルギー又は過敏症を有する
重篤なアレルギー又は重篤な薬物過敏症の既往のある者	－－－	－－－	－－－
長時間の太陽光又は UV 光を避けることを望まない、又は避けることのできない者（長時間太陽光等を浴びた場合、軽度の紅斑が発現する、又は疾患に影響する可能性があるため）	タルグレチンカプセルを服用している間、太陽光又は人工 UV 光への曝露を最小限にすることを望まない、又はできない者	長時間の太陽光又は UV 光を避けることを望まない、又は避けることのできない者（軽度の紅斑が発現する又は疾患に影響する可能性が高いと担当医師がみなした場合）	長時間の太陽光又は UV 光を避けることを望まない、又は避けることのできない者（軽度の紅斑が発現する又は疾患に影響する可能性が高いと担当医師がみなした場合）
－－－	閉経から 5 年以内の者	－－－	－－－
－－－	試験開始 1 日以内に gemfibrozil の投与を受けた者	－－－	－－－

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.3　臨床的有効性の概要

国内第 I/II 相試験 （B-1101 試験）	海外第 IV 相試験 （E7273-G000-401 試験）	早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-23 試験）	進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 （L1069-24 試験）
その他、治験責任医師が適切でないと判断した場合	－－－	－－－	－－－

1) Karnofsky Performance Score（付録表 2.7.3.6-4 参照）
2) ステロイド外用薬のランクは「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」に基づく。付録表 2.7.3.6-5 参照。（参考文献：日本皮膚科学会編. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン. 日皮会誌. 110:1099-1104, 2000）

（2） 被験者の内訳

1） 国内第 I/II 相試験：B-1101 試験（評価資料）

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。投与開始後に投与中止した被験者は 2 例（いずれも開始用量 300 mg/m^2/day 群）であり、中止理由は、それぞれ病態悪化及び被験者の希望であった。

2） 海外第 IV 相試験：E7273-G000-401 試験（評価資料）

ランダム割付された被験者数は 59 例（300 mg/m^2/day 群 29 例、開始用量 150 mg/m^2/day 群 30 例）であり、すべてに治験薬が投与された。ランダム割付された被験者の 32.2%（19/59）が試験を中止した。中止例の開始用量群別の内訳は、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 31.0%（9/29）、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 33.3%（10/30）であった。

試験中止の理由として最も多かったのは、有害事象による中止（開始用量 300 mg/m^2/day 群が 4 例、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 1 例）、被験者による同意撤回（開始用量 300 mg/m^2/day 群が 3 例、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 2 例）であった。有効性の欠如による中止は開始用量 150 mg/m^2/day 群のみ 2 例、病態悪化による中止は 3 例（開始用量 300 mg/m^2/day 群が 2 例、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 1 例）であった。

表 2.7.3.3-2　開始用量群別の主な試験中止理由（ランダム割付された被験者）：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（%）
中止例	9（31.0）	10（33.3）	19（32.2）
主な試験中止理由 [1)]			
有害事象 [2)]	4（44.4）	1（10.0）	5（26.3）
被験者による同意の撤回	3（33.3）	2（20.0）	5（26.3）
有効性の欠如	0	2（20.0）	2（10.5）
病態悪化	2（22.2）	1（10.0）	3（15.8）
その他	0	4（40.0）	4（21.1）

1) 主な試験中止理由のパーセントは中止した被験者数をもとに算出した。
2) 試験治療の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象の頁で報告された。
Source: E7273-G000-401 CSR Table 9-1

3） 早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験：L1069-23 試験、L1069-24 試験（参考資料）

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）の被験者の開始用量群別中止理由を表 2.7.3.3-3 に示した。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）

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。

組み入れられた被験者の 71%（41/58）が 16 週間の治験薬投与を完了した。開始用量別では、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 80%（12/15）、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 64%（18/28）、開始用量>300 mg/m^2/day 群で 73%（11/15）の被験者で、それぞれ、16 週間の治験薬投与を完了した。なお、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群では、73%（11/15）の被験者が、その後、投与量を 300 又は>300 mg/m^2/day へ変更された。

データカットオフ日時点で試験を中止していた被験者は全体の 72%（42/58）であり、このうち、16 週間の治験薬投与を完了しなかった被験者は 29%（17/58）、Week 16 の評価完了以降に治験薬の投与を中止した被験者は 43%（25/58）であった。主な中止理由は、有害事象が最も多く、中止した被験者の 43%（18/42）、すべての被験者の 31%（18/58）であった。次いで、CTCL の増悪及び同意の撤回が多かった。

進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）

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。

組み入れられた被験者の 63%（59/94）が 16 週間の治験薬投与を完了した。開始用量別では、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 61%（34/56）、開始用量>300 mg/m^2/day 群で 66%（25/38）の被験者で、それぞれ、16 週間の治験薬投与を完了した。

データカットオフ日時点で試験を中止していた被験者は全体の 67%（63/94）であり、16 週間の治験薬投与を完了しなかった被験者は 37%（35/94）、Week 16 の評価完了以降に治験薬の投与を中止した被験者は 30%（28/94）であった。主な中止理由は、CTCL の増悪が最も多く、中止した被験者の 51%（32/63）、被験者全体の 34%（32/94）であった。次いで、有害事象及び同意の撤回が多かった。

表 2.7.3.3-3　開始用量群別の主な試験中止理由（組み入れられた被験者）：早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験、進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

	早期 CTCL における海外第 II/III 相試験			進行期 CTCL における海外第 II/III 相試験	
主な中止理由	開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=56 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=38 N (%)
CTCL の病態					
増悪	4 (26.7)	3 (10.7)	1 (6.7)	22 (39.3)	10 (26.3)
不変	1 (6.7)	1 (3.6)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (2.6)
部分寛解	2 (13.3)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (2.6)
臨床的完全寛解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
有害事象	4 (26.7)	7 (25.0)	7 (46.7)	4 (7.1)	7 (18.4)
同意撤回	0 (0.0)	5 (17.9)	3 (20.0)	3 (5.4)	4 (10.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (5.3)
治験実施計画不遵守					
投与レジメン不遵守	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
来院スケジュール不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
事務的な理由	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)

Source: L1069-23 CSR Table 10.1-D、L1069-24 CSR Table 10.1-C

（3） 人口統計学的及びその他の特性

1） 国内第 I/II 相試験：B-1101 試験（評価資料）

国内第 I/II 相試験の人口統計学的及び疾患の特性を表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-5 に示した。

国内第 I/II 相試験では、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）であった。

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。また、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。

表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性の概要：国内第 I/II 相試験

		開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例	開始用量 300 mg/m^2/day 群 13 例	全体 16 例
性別	男性	2 例 (66.7%)	8 例 (61.5%)	10 例 (62.5%)
	女性	1 例 (33.3%)	5 例 (38.5%)	6 例 (37.5%)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	50.3 (11.59)	55.7 (13.12)	54.7 (12.66)
	中央値	52.0	59.0	57.0
	最小値－最大値	38－61	32－74	32－74
身長（cm）	平均値（標準偏差）	165.53 (10.020)	161.62 (7.866)	162.35 (8.086)
	中央値	160.00	159.30	159.75
	最小値－最大値	159.5－177.1	152.0－179.3	152.0－179.3
体重（kg）	平均値（標準偏差）	59.47 (12.268)	57.62 (9.863)	57.96 (9.922)
	中央値	61.80	58.70	59.10
	最小値－最大値	46.2－70.4	41.4－81.0	41.4－81.0
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	21.57 (3.232)	22.04 (3.219)	21.95 (3.118)
	中央値	22.40	21.50	21.95
	最小値－最大値	18.0－24.3	16.7－28.0	16.7－28.0
体表面積（m^2）	平均値（標準偏差）	1.67 (0.208)	1.60 (0.147)	1.61 (0.154)
	中央値	1.60	1.60	1.60
	最小値－最大値	1.5－1.9	1.4－1.9	1.4－1.9

Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-3

表 2.7.3.3-5 投与開始前の疾患特性の概要：国内第 I/II 相試験

		開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例	開始用量 300 mg/m^2/day 群 13 例	全体 16 例
CTCL 診断 例数（%）	菌状息肉症	3 (100)	12 (92.3)	15 (93.8)
	セザリー症候群	0	0	0
	その他	0	1 (7.7)	1 (6.3)
	不明	0	0	0
CTCL 罹病期間 例数（%）	～1 ヵ月	0	1 (7.7)	1 (6.3)
	～6 ヵ月	0	3 (23.1)	3 (18.8)
	～1 年	0	0	0
	～3 年	0	2 (15.4)	2 (12.5)
	3 年より以前	2 (66.7)	3 (23.1)	5 (31.3)
	不明	1 (33.3)	4 (30.8)	5 (31.3)
CTCL 重症度・病期 例数（%）	I A	0	0	0
	I B	2 (66.7)	5 (38.5)	7 (43.8)
	II A	1 (33.3)	0	1 (6.3)
	II B	0	4 (30.8)	4 (25.0)
	III A	0	3 (23.1)	3 (18.8)
	III B	0	0	0
	IV A1	0	0	0
	IV A2	0	0	0
	IV B	0	1 (7.7)	1 (6.3)
	不明	0	0	0

（次頁に続く）

表 2.7.3.3-5　投与開始前の疾患特性の概要：国内第 I/II 相試験（続き）

		開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例	開始用量 300 mg/m^2/day 群 13 例	全体 16 例
mSWAT スコア	平均値	21.43	41.07	37.39
	標準偏差	14.714	30.986	29.319
	中央値	17.20	34.00	33.25
	最小値－最大値	9.3－37.8	0.2－99.0	0.2－99.0
前治療の有無 例数（%）	なし	0	1 (7.7)	1 (6.3)
	あり	3 (100)	12 (92.3)	15 (93.8)
前治療の種類 例数（%）	全身薬物療法	1 (33.3)	4 (30.8)	5 (31.3)
	局所薬物療法	3 (100)	9 (69.2)	12 (75.0)
	紫外線/放射線療法	3 (100)	10 (76.9)	13 (81.3)

Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-4

2） 海外第 IV 相試験：E7273-G000-401 試験（評価資料）

海外第 IV 相試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-6 に、ベースライン時の CTCL の疾患特性の概要を表 2.7.3.3-7 に示した。

海外第 IV 相試験の FAS 全体について、55.9%（33/59）が男性、67.8%（40/59）が白人であった。被験者の平均年齢は 60.6 歳（範囲：25～88 歳）で、BMI 値の平均（標準偏差）は 30.29（6.834）kg/m^2、体表面積の平均（標準偏差）は 2.04（0.293）m^2 であった。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。

ベースライン時の CTCL の病期分類では、被験者全体の 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）であり、病期が不明な被験者は各群 1 例であった。

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性（FAS）：海外第 IV 相試験

	300 mg 群 （N=29）	150 mg 群 （N=30）	合計 （N=59）
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	61.0 (13.94)	60.2 (14.80)	60.6 (14.26)
中央値	62.0	60.5	62.0
最小値－最大値	29－80	25－88	25－88
性別			
男性	16 (55.2)	17 (56.7)	33 (55.9)
女性	13 (44.8)	13 (43.3)	26 (44.1)
人種			
白人	21 (72.4)	19 (63.3)	40 (67.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (27.6)	10 (33.3)	18 (30.5)
アジア系	0	0	0
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1 (3.3)	1 (1.7)
身長（cm）			
平均（標準偏差）	169.59 (7.884)	172.32 (10.710)	170.98 (9.447)
中央値	170.20	170.50	170.20
最小値－最大値	157.5, 185.0	153.0, 193.0	153.0, 193.0
体重（kg）			
平均（標準偏差）	84.93 (24.644)	91.91 (20.884)	88.48 (22.884)
中央値	78.00	88.65	84.50
最小値－最大値	50.0－147.0	53.2－149.1	50.0－149.1
BMI（kg/m^2）			
平均（標準偏差）	29.87 (8.477)	30.70 (4.865)	30.29 (6.834)
中央値	28.60	30.90	29.10
最小値－最大値	18.1－58.9	20.1－40.0	18.1－58.9
体表面積（m^2）			
平均（標準偏差）	1.98 (0.294)	2.09 (0.288)	2.04 (0.293)
中央値	1.96	2.11	2.00
最小値－最大値	1.5－2.7	1.6－2.8	1.5－2.8

BMI = body mass index
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-2

表 2.7.3.3-7　ベースライン時の疾患特性の概要（安全性解析対象集団）：海外第 IV 相試験

	300 mg 群 （N=29） N (%)	150 mg 群 （N=30） N (%)	合計 （N=59） N (%)
CTCL 初回診断からの期間（年）*			
平均（標準偏差）	5.94 (6.494)	6.31 (6.491)	6.13 (6.439)
中央値	3.15	4.79	3.77
最小値－最大値	0.6－23.4	0.4－32.9	0.4－32.9
CTCL 病期			
I A	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)
I B	19 (65.5)	13 (43.3)	32 (54.2)
II	0	7 (23.3)	7 (11.9)
II B	3 (10.3)	3 (10.0)	6 (10.2)
III A	1 (3.4)	0	1 (1.7)
IV A1	0	3 (10.0)	3 (5.1)
IV A2	2 (6.9)	0	2 (3.4)
IV B	0	1 (3.3)	1 (1.7)
不明	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
前治療			
全身（薬物）療法	29 (100.0)	29 (96.7)	58 (98.3)
局所療法	21 (72.4)	25 (83.3)	46 (78.0)
紫外線・放射線照射療法	20 (69.0)	20 (66.7)	40 (67.8)

*：最初に CTCL と診断された日から本剤初回投与日までの期間
Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.1.6 Table 14.1.7.1 Table 14.1.7.2Table 14.1.7.3

3）　早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験：L1069-23 試験、L1069-24 試験（参考資料）

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-8 に、CTCL に対する前治療の概要を表 2.7.3.3-9 にそれぞれ示した。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）

ITT 集団（58 例）のうち、男性の割合が 69%、年齢の中央値は 64 歳であった。人種は白人が多く（85%）、アジア系は含まれていなかった。

CTCL の病期は、59%が病期 IB であった。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。

進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）

ITT 集団（94 例）のうち、男性の割合が 57%、年齢の中央値は 64 歳であった。人種は白人が多く（82%）、アジア系は含まれていなかった。

CTCL の病期は、43%が病期 IIB であった。全身療法は治験実施計画書で規定された前治療であったことから、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。

表 2.7.3.3-8　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）: 早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験、進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

		早期 CTCL における海外第 II/III 相試験	進行期 CTCL における海外第 II/III 相試験
		N=58	N=94
性別［N (%)］	男	40 (69.0)	54 (57.4)
	女	18 (31.0)	40 (42.6)
年齢（歳）	中央値（範囲）	64 (24-88)	64 (27-89)
人種［N (%)］	日本人	-	-
	白人	49 (84.5)	77 (81.9)
	黒人	6 (10.3)	13 (13.8)
	ヒスパニック	2 (3.4)	2 (2.1)
	アジア系	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	1 (1.7)	2 (2.1)
病期分類［N (%)］	IA	17 (29.3)	-
	IB	34 (58.6)	-
	IIA	6 (10.3)	1 (1.1)
	IIB	1 (1.7)	40 (42.6)
	III	-	29 (30.9)
	IVA	-	15 (16.0)
	IVB	-	9 (9.6)
CTCL 罹病期間 [1)]（月）	中央値（範囲）	84 (5-588)	48 (6-336)

1) 最初の CTCL 臨床診断からの期間
Source: L1069-23 CSR Table 11.2-A, B, C、L1069-24 CSR Table 11.2-A, B, C

表 2.7.3.3-9　CTCL に対する前治療の概要（ITT）: 早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験、進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

	早期 CTCL における海外第 II/III 相試験 N=58	進行期 CTCL における海外第 II/III 相試験 N=94
CTCL に対する前治療	N (%)	N (%)
なし	0 (0.0)	0 (0.0)
全身（薬物）療法	34 (58.6)	92 (97.9)
局所療法	55 (94.8)	74 (78.7)
紫外線・放射線照射療法	56 (96.6)	80 (85.1)
全身療法＋局所療法	32 (55.2)	73 (77.7)
全身療法＋紫外線・放射線照射療法	33 (56.9)	78 (83.0)
局所療法＋紫外線・放射線照射療法	53 (91.4)	65 (69.1)
全身療法＋局所療法＋紫外線・放射線照射療法	31 (53.4)	64 (68.1)

Source: L1069-23 CSR Table 11.2-F、L1069-24 CSR Table 11.2-H

（4） 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

評価資料とした国内第 I/II 相試験は、病期 IIB 以上又は病期 IB～IIA で標準的初回治療に治療抵抗性を示した日本人 CTCL 患者を対象とした。本剤は、市販後、国内の診療ガイドライン [1)]で規定された 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ている。この点を踏まえて、国内第 I/II

相試験の対象集団は設定されており、市販後に使用が予想される患者集団とほぼ一致していると考えられる。

また、海外第 IV 相試験では、米国で既承認の本剤適応患者を対象としており、「少なくとも 1 種類の全身療法に治療抵抗性を示した CTCL 患者」とした。このため、海外第 IV 相試験では、国内で本剤の使用を想定していない病期 IA の患者も対象に含まれたものの、被験者全体の 8.5%（5/59）にとどまった。なお、上述のとおり、国内の進行期 CTCL 患者では本剤を第 1 選択の治療法として使用することが想定されているが、海外第 IV 相試験では、CTCL 病期にかかわらず、本剤を第 2 選択以降の治療法とした患者集団を対象とした。また、海外第 IV 相試験の被験者にアジア系の人種は含まれていない。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

（1） Modified Severity-weighted Assessment Tool（mSWAT）に基づく奏効率

mSWAT による評価は、国内第 I/II 相試験では主要評価項目とされていた。

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 2.7.3.3-10 に示した。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT 奏効率（CR＋PR）は、投与終了（24 週）/中止時点で 61.5%（8/13）であり、その 95%信頼区間の下限値は 31.6%であった。また、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においても、mSWAT 奏効率の 95%信頼区間の下限値は無治療での自然奏効率である 5%を下回ることはなかった。なお、投与終了（24 週）/中止時点では、2 例（15.4%、2/13）で PD となっていた。

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。なお、PR となった 2 例では、それぞれ、8 週時と 20 週時に至って初めて PR となっていた。

なお、mSWAT による評価は、海外の第 II/III 相試験では行われていなかった。

表 2.7.3.3-10　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 病変の割合（BSA 評価）に基づく奏効率

BSA 奏効率は、海外第 IV 相試験の主要評価項目の一つであった。

海外第 IV 相試験の BSA 評価に基づく最良の効果について、奏効率（CR＋CCR＋PR）及び 95%信頼区間、並びに BSA 評価判定別被験者数を開始用量群別に表 2.7.3.3-11 に示した。

海外第 IV 相試験の BSA 奏効率（CR＋CCR＋PR）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）。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 2.7.3.3-11　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

評価資料である国内第 I/II 相試験での開始用量 300 mg/m^2/day 群の PGA 奏効率（CCR＋PR）及び 95%信頼区間、並びに PGA 判定別被験者数を表 2.7.3.3-12 に示した。また、海外第 IV 相試験の PGA 奏効率（CR＋CCR＋PR）及び 95%信頼区間、並びに PGA 判定別被験者数を開始用量群別に表 2.7.3.3-13 に示した。さらに、参考資料である早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験での PGA による開始用量群別の奏効率をそれぞれ表 2.7.3.3-14 及び表 2.7.3.3-15 に示した。

国内第 I/II 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の PGA 奏効率（CCR＋PR）は、投与終了（24 週）/中止時点で 69.2%（9/13）であった。

海外第 IV 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の PGA 奏効率（CR＋CCR＋PR）は、37.9%（11/29）であった。

一方、早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 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 PGA 奏効率（CCR+PR）は、それぞれ 50.0%（14/28）及び 48.2%（27/56）であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の PGA 奏効率は、国内第 I/II 相試験が、海外第 II/III 相試験 2 試験よりも高く、海外第 IV 相試験が最も低かった。

国内第 I/II 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の PGA による PD の割合は、投与終了（24 週）/中止時点で 7.7%（1/13）であった。

海外第 IV 相試験では、PGA による PD は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群ともに認められなかった。

一方、早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 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 PD の割合は、14.3%（4/28）及び 17.9%（10/56）であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の PGA による PD の割合は、国内第 I/II 相試験が海外第 II/III 相試験 2 試験に比べて低かった。

開始用量 150 mg/m^2/day 群の PGA 奏効率は、海外第 IV 相試験では、20.0%（6/30）であった。国内第 I/II 相試験の開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）では、24 週投与終了時点で、PGA による PR が 2 例、SD が 1 例であった。一方、開始用量 150 mg/m^2/day 群の PGA による PD については、海外第 IV 相試験 30 例に判定が PD であった被験者は認められず、国内第 I/II 相試験 3 例も投与終了（24 週）/中止時点で PD であった被験者は認められなかった（ただし、海外第 IV 相試験で PGA 判定不明の 1 例を除く）。

表 2.7.3.3-12 開始用量 300 mg/m^2/day 群の PGA による総合効果判定（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験

評価時期	PGA 奏効率			PGA 判定別被験者数（開始用量 300 mg/m^2/day 群 n=13）			
	[CCR+PR]の割合	95%信頼区間		臨床的完全寛解（CCR）	部分寛解（PR）	不変（SD）	増悪（PD）
		下限	上限				
4 週時	46.2%	19.2	74.9	0	6	5	1
8 週時	69.2%	38.6	90.9	0	9	3	0
12 週時	61.5%	31.6	86.1	0	8	2	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	3	0
24 週時	61.5%	31.6	86.1	0	8	2	0
終了/中止時	69.2%	38.6	90.9	0	9	3	1 (7.7%)

Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-7

表 2.7.3.3-13 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

表 2.7.3.3-14 PGA 奏効率（ITT）：早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

効果	開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)*	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)
CCR+PR	1 (6.7)	14 (50.0)	9 (60.0)
95%信頼区間 (low, high)	(0.0, 19.3)	(31.5, 68.5)	(35.2, 84.8)
CCR	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (13.3)
PR	1 (6.7)	13 (46.4)	7 (46.7)
SD	6 (40.0)	10 (35.7)	5 (33.3)
PD	8 (53.3)	4 (14.3)	1 (6.7)

CCR：臨床的完全寛解、PR：部分寛解、SD：不変、PD：増悪
*パーセントは各開始用量群の被験者数に基づいて算出した
Source: L1069-23 CSR Table 11.4-A

表 2.7.3.3-15 PGA 奏効率（ITT）：進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

効果	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=56 N (%)*	開始用量>300 mg/m^2/day 群 N=38 N (%)
CCR+PR	27 (48.2)	20 (52.6)
95%信頼区間 (low, high)	(35.1, 61.3)	(36.8, 68.5)
CCR	0 (0.0)	2 (5.3)
PR	27 (48.2)	18 (47.4)
SD	19 (33.9)	14 (36.8)
PD	10 (17.9)	4 (10.5)

CCR：臨床的完全寛解、PR：部分寛解、SD：不変、PD：増悪
*パーセントは各開始用量群の被験者数に基づいて算出した
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-A

（4） Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）に基づく奏効率

評価資料である国内第 I/II 相試験での開始用量 300 mg/m^2/day 群の CA 奏効率（CR＋CCR＋PR）及び 95%信頼区間、並びに CA 判定別被験者数を表 2.7.3.3-16 に示した。また、海外第 IV 相試験の CA 奏効率（CR＋CCR＋PR）及び 95%信頼区間、並びに CA 判定別被験者数を開始用量群別に表 2.7.3.3-17 に示した。さらに、参考資料である早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験での CA による開始用量群別の奏効率をそれぞれ表 2.7.3.3-18 及び表 2.7.3.3-19 に示した。

国内第 I/II 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の CA 奏効率は、投与終了（24 週）/中止時点で 46.2%（6/13）であった。

海外第 IV 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の CA 奏効率は、34.5%（10/29）であった。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 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 CA 奏効率は、それぞれ 35.7%（10/28）及び 26.8%（15/56）であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の CA 奏効率は、国内第 I/II 相試験が、海外第 IV 相試験及び海外第 II/III 相試験 2 試験よりも高かった。なお、海外第 IV 相試験と早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験でほぼ同様であった。

国内第 I/II 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の CA による PD の割合は、投与終了（24 週）/中止時点で 15.4%（2/13）であった。

海外第 IV 相試験では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の CA による PD の割合は、3.4%（1/29）であった。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 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 PD の割合は、それぞれ 17.9%（5/28）及び 35.7%（20/56）であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の CA による PD の割合は、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が、海外第 IV 相試験が最も低かった。

開始用量 150 mg/m^2/day 群の CA 奏効率は、海外第 IV 相試験では、23.3%（7/30）であった。国内第 I/II 相試験の開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）では、24 週投与終了時点で、CA による CCR が 1 例、PR が 2 例であり、3 例とも CA による奏効が認められた。一方、開始用量 150 mg/m^2/day 群の CA による PD については、海外第 IV 相試験 30 例に最良の判定が PD であった被験者は認められず、国内第 I/II 相試験 3 例も投与終了（24 週）/中止時点で PD であった被験者は認められなかった（ただし、海外第 IV 相試験で CA 判定不明の 1 例を除く）。

表 2.7.3.3-16 開始用量 300 mg/m^2/day 群の CA に基づく効果判定（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験

	CA 奏効率			CA 判定別被験者数（開始用量 300 mg/m^2/day 群 n=13）				
	[CR+CCR+PR]の	95%信頼区間		完全寛解	臨床的完全寛解	部分寛解	不変	増悪
評価時期	割合	下限	上限	（CR）	（CCR）	（PR）	（SD）	（PD）
4 週時	0	0.0	24.7	0	0	0	11	1
8 週時	30.8%	9.1	61.4	0	0	4	8	0
12 週時	30.8%	9.1	61.4	0	0	4	5	1
16 週時	38.5%	13.9	68.4	0	1	4	7	0
20 週時	38.5%	13.9	68.4	0	2	3	5	1
24 週時	38.5%	13.9	68.4	0	1	4	4	1
終了/中止時	46.2%	19.2	74.9	0	1	5	5	2 (15.4%)

Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-8

表 2.7.3.3-17 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

表 2.7.3.3-18 CA 奏効率（ITT）：早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

効果	開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)*	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)
CCR+PR	3 (20.0)	10 (35.7)	7 (46.7)
95%信頼区間 (low, high)	(0.0, 40.2)	(18.0, 53.5)	(21.4, 71.9)
CCR	1 (6.7)	1 (3.6)	3 (20.0)
PR	2 (13.3)	9 (32.1)	4 (26.7)
SD	11 (73.3)	13 (46.4)	6 (40.0)
PD	1 (6.7)	5 (17.9)	2 (13.3)

CCR：臨床的完全寛解、PR：部分寛解、SD：不変、PD：増悪
*パーセントは各開始用量群の被験者数に基づいて算出した
Source: L1069-23 CSR Table 11.4-B

表 2.7.3.3-19　CA 奏効率（ITT）：進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

効果	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=56 N (%)*	開始用量>300 mg/m^2/day 群 N=38 N (%)
CCR+PR	15 (26.8)	18 (47.4)
95%信頼区間 (low, high)	(15.2, 38.4)	(31.5, 63.2)
CCR	1 (1.8)	5 (13.2)
PR	14 (25.0)	13 (34.2)
SD	21 (37.5)	9 (23.7)
PD	20 (35.7)	11 (28.9)

CCR：臨床的完全寛解、PR：部分寛解、SD：不変、PD：増悪
*パーセントは各開始用量群の被験者数に基づいて算出した
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-B

（5） Primary Endpoint Classification（PEC）に基づく奏効率

国内第 I/II 相試験での開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC 奏効率（CR＋CCR＋PR）及び 95%信頼区間、並びに PEC 判定別被験者数を表 2.7.3.3-20 に示す。また、早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験での PEC による開始用量群別の奏効率をそれぞれ表 2.7.3.3-21 及び表 2.7.3.3-22 に示す。

PEC 奏効率（CR＋CCR＋PR）は、国内第 I/II 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群では、投与終了（24 週）/中止時点で 69.2%（9/13）であった。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 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 PEC 奏効率（CCR+PR）は、それぞれ 53.6%（15/28）及び 44.6%（25/56）であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC 奏効率は、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。

PEC 評価による PD の割合は、国内第 I/II 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群では、投与終了（24 週）/中止時点で 15.4%（2/13）であった。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 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 PEC による PD の割合は、それぞれ 21.4%（6/28）及び 39.3%（22/56）であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC による PD の割合は、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。

表 2.7.3.3-20 開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC に基づく効果判定（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験

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

Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-9

表 2.7.3.3-21 PEC 奏効率（ITT）：早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

効果	開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)*	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)
CCR+PR	3 (20.0)	15 (53.6)	10 (66.7)
95%信頼区間 (low, high)	(0.0, 40.2)	(35.1, 72.0)	(42.8, 90.5)
CCR	1 (6.7)	2 (7.1)	4 (26.7)
PR	2 (13.3)	13 (46.4)	6 (40.0)
SD	5 (33.3)	7 (25.0)	3 (20.0)
PD	7 (46.7)	6 (21.4)	2 (13.3)

CCR：臨床的完全寛解、PR：部分寛解、SD：不変、PD：増悪
*パーセントは各開始用量群の被験者数に基づいて算出した
Source: L1069-23 CSR Table 11.4-C

表 2.7.3.3-22 PEC 奏効率（ITT）：進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

効果	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=56 N (%)*	開始用量>300 mg/m^2/day 群 N=38 N (%)
CCR+PR	25 (44.6)	21 (55.3)
95%信頼区間 (low, high)	(31.6, 57.7)	(39.5, 71.1)
CCR	1 (1.8)	5 (13.2)
PR	24 (42.9)	16 (42.1)
SD	9 (16.1)	5 (13.2)
PD	22 (39.3)	12 (31.6)

CCR：臨床的完全寛解、PR：部分寛解、SD：不変、PD：増悪
*パーセントは各開始用量群の被験者数に基づいて算出した
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-C

（6） 奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間

mSWAT に基づく奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間

国内第 I/II 相試験での開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT に基づく Kaplan-Meier 法により推定した奏効前期間、奏効期間、無増悪期間を表 2.7.3.3-23 に示した。

国内第 I/II 相試験での開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT に基づく奏効前期間の中央値は 58 日（範囲：27～168 日）であった。

また、奏効例 8 例の奏効期間の中央値は、本試験完了時点で奏効期間が持続している被験者が含まれていたため、確定されていない（範囲：85～146+日）。また、同様に、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）の無増悪期間の中央値も本試験完了時点では確定されていない（範囲：28～174+日）。

表 2.7.3.3-23　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	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およ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

PEC に基づく奏効前期間

PEC に基づく奏効前期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群について、国内第 I/II 相試験では 54 日であった。早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、それぞれ 57 日及び 180 日であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC に基づく奏効前期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は、進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では他の 2 試験に比べて長かったものの、国内第 I/II 相試験と早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験はほぼ同様であった。

PEC に基づく奏効期間、無増悪期間及び疾患コントロール期間

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 8 例について、奏効が持続し、継続投与されている被験者があるため、本試験完了時点では確定されていない。同様に、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）の無増悪期間の中央値も本試験完了時点では確定されていない。なお、国内第 I/II 相試験では、疾患コントロール期間は評価していない。

一方、早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験で、開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC 評価において再発が確認された 2 例では、奏効期間は、それぞれ 92 日及び 176 日であり、疾

患コントロール期間は、それぞれ 120 日と 210 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 PEC による奏効例（25 例）の奏効期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は 159 日（範囲：29～159 日）であり、疾患コントロール期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は 299 日（範囲：57～299 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。

CA、PGA 及び BSA 評価に基づく奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間

海外第 IV 相試験での CA、PGA 及び BSA 評価に基づく開始用量群別の奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間をそれぞれ表 2.7.3.3-24、表 2.7.3.3-25 及び表 2.7.3.3-26 に示した。

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。

表 2.7.3.3-24 CA、PGA 及び BSA 評価による奏効例の奏効前期間

	開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=29)	開始用量 150 mg/m^2/day 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
CA				
奏効例数 [1)]	10	7	17	
奏効前期間（日）[2)]				
平均（標準偏差）	91.6（37.20）	99.9（39.14）	95.0（37.02）	0.6655
中央値	85.0	87.0	87.0	
最小値－最大値	29－148	57－151	29－151	
PGA				
奏効例数 [1)]	11	6	17	
奏効前期間（日）[2)]				
平均（標準偏差）	103.5（41.34）	53.5（23.32）	85.9（42.96）	0.0160
中央値	98.0	57.0	83.0	
最小値－最大値	29－166	29－92	29－166	
BSA 評価				
奏効例数 [1)]	10	7	17	
奏効前期間（日）[2)]				
平均（標準偏差）	117.0（41.90）	66.1（36.97）	96.1（46.54）	0.0209
中央値	117.5	57.0	106.0	
最小値－最大値	29－168	29－120	29－168	

p 値は t 検定を用いて算出した
1) 奏効前期間=（最初に効果がみられた日又は非奏効例では最終評価日－初回投与日）+1 日
2) 最良の効果が CR、CCR 又は PR の被験者
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-6

表 2.7.3.3-25 CA、PGA 及び BSA 評価による奏効例の奏効期間

	開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=29)	開始用量 150 mg/m^2/day 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
CA				
奏効例数 [1)]	10	7	17	
奏効期間（日）[2)]				
平均（標準偏差）	83.7（36.50）	65.9（41.86）	76.4（38.58）	0.3647
中央値	86.5	55.0	85.0	
最小値－最大値	30－141	26－120	26－141	
PGA				
奏効例数 [1)]	11	6	17	
奏効期間（日）[2)]				
平均（標準偏差）	69.4（38.93）	111.5（34.61）	84.2（41.86）	0.0430
中央値	72.0	119.0	86.0	
最小値－最大値	25－141	57－148	25－148	
BSA 評価				
奏効例数 [1)]	10	7	17	
奏効期間（日）[2)]				
平均（標準偏差）	54.1（42.18）	99.4（41.69）	72.8（46.70）	0.0447
中央値	60.0	118.0	63.0	
最小値－最大値	1－141	55－148	1－148	

p 値は t 検定を用いて算出した
1) 奏効期間 = 最終評価日−最初に効果がみられた日+1 日

2) 最良の効果が CR、CCR 又は PR の被験者
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-5

表 2.7.3.3-26　CA、PGA 及び BSA 評価による無増悪期間（FAS）

	開始用量 300 mg/m^2/day 群（N=29）	開始用量 150 mg/m^2/day 群（N=30）	合計（N=59）	p 値
CA				
PD が認められた被験者数	2	1	3	
打ち切り例数	27（93.1）	29（96.7）	56（94.9）	
無増悪期間（日）*				
n	2	1	3	
平均（標準偏差）	77.5（58.69）	203.0（NE）	119.3（83.50）	0.3311
中央値	77.5	203.0	119.0	
最小値－最大値	36－119	203－203	36－203	
PGA				
PD が認められた被験者数	2	0	2	
打ち切り例数	27（93.1）	30（100）	57（96.6）	
無増悪期間（日）*				
n	2	-	2	
平均（標準偏差）	115.5（4.95）	-	115.5（4.95）	-
中央値	115.5	-	115.5	
最小値－最大値	112－119	-	112－119	
BSA 評価				
PD が認められた被験者数	2	2	4	
打ち切り例数	27（93.1）	28（93.3）	55（93.2）	
無増悪期間（日）*				
n	2	2	4	
平均（標準偏差）	88.0（43.84）	86.0（1.41）	87.0（25.35）	0.9545
中央値	88.0	86.0	86.0	
最小値－最大値	57－119	85－87	57－119	

NE = 算出せず（n=1 のため）
p 値は t 検定を用いて算出した
*：初回投与日から、最初に PD が認められた日までの期間を無増悪期間と定義した 。
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-7

（7） 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 相試験での、開始用量 300 mg/m^2/day 群の 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要約を表 2.7.3.3-27 に示した。

体表面積に占める割合の変化量の平均値を検討したところ、紅斑は、8 週時以降いずれの評価時期でも治験薬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 週時には治験薬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治験薬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ているが、これは、投与前に腫瘤がなかった被験者で 4 週時に腫瘤が出現し、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では、8 週時以降 24 週までいずれの評価時期も投与前に比べて 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。

表 2.7.3.3-27　開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT に基づく紅斑、局面、腫瘤の体表面積に占める割合の変化量（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験

病変	評価時期	被験者数	病変の体表面積に占める割合の変化量 [2]（平均値）
紅斑（%）	投与前値	13	27.53
	4 週時	12	−4.58
	8 週時	12	−14.26
	12 週時	10	−18.00
	16 週時	12	−15.55
	20 週時	11	−15.34
	24 週時	10	−19.08
	終了／中止時	13	−14.50
局面（%）	投与前値	11	7.71
	4 週時	10	−4.54
	8 週時	10	−5.29
	12 週時	8	−6.40
	16 週時	10	−6.09
	20 週時	9	−6.63
	24 週時	8	−6.56
	終了/中止時	11	−5.00
腫瘤（%）	投与前値	11	0.15
	4 週時	10	0.16
	8 週時	9	−0.09
	12 週時	8	−0.08
	16 週時	10	−0.14
	20 週時	9	−0.14
	24 週時	8	−0.05
	終了/中止時	11	0.08
合計 [1]（%）	投与前値	13	34.18
	4 週時	12	−8.23
	8 週時	12	−18.78
	12 週時	10	−23.18
	16 週時	12	−20.74
	20 週時	11	−20.88
	24 週時	10	−24.37
	終了/中止時	13	−18.66

1) 紅斑＋局面＋腫瘤
2) 投与前値のみ、変化量ではなく、実測値の平均値
Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-6

（8） 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

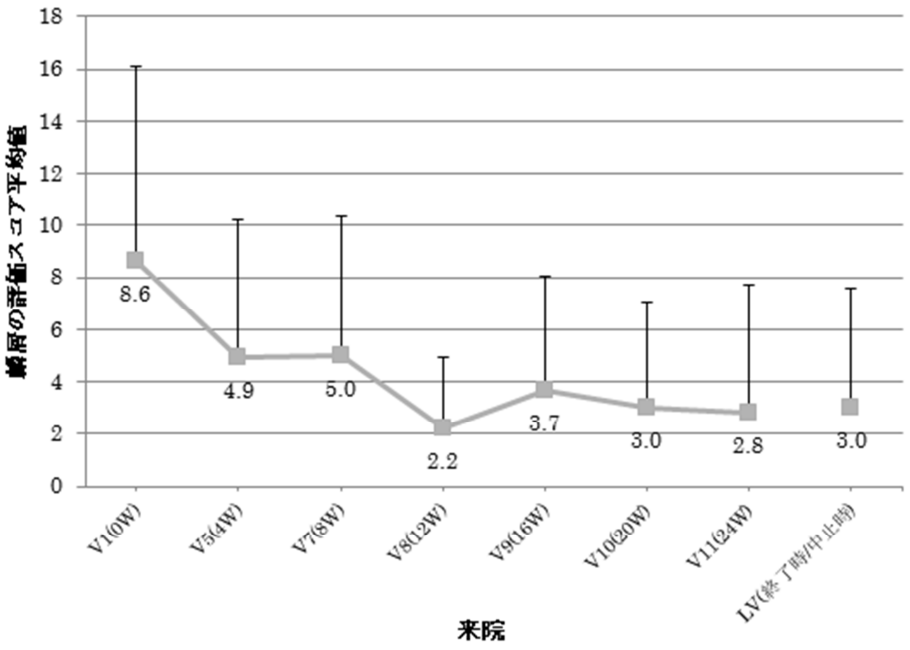
CA に基づく鱗屑、紅斑、局面隆起及び低/高色素沈着の評価グレードは 0（なし）～8、病変部位面積の評価グレードは 0（なし）～18（>300 cm^2）で判定した。

1） 国内第 I/II 相試験：B-1101 試験（評価資料）

国内第 I/II 相試験での、鱗屑、紅斑、局面隆起、低/高色素沈着及び病変面積の評価グレードの平均値の推移をそれぞれ、図 2.7.3.3-1、図 2.7.3.3-2、図 2.7.3.3-3 図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-5 に示した。

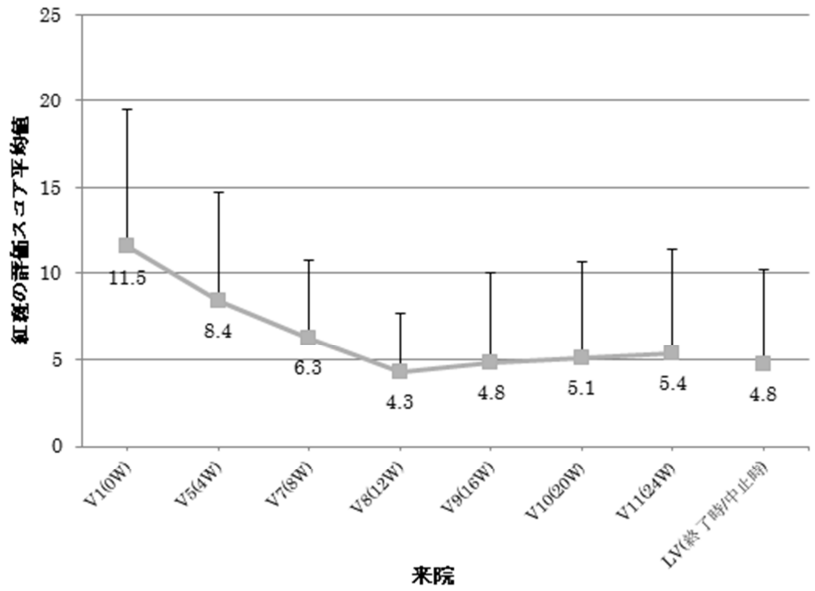
鱗屑、紅斑及び局面隆起では、評価グレードの平均値は 8 週時までに減少しており、その後、24 週時までほぼ維持されていた。一方、低/高色素沈着では、評価グレードの平均値は 16 週時以降で減少が認められた。また、病変部位面積では、評価グレードの平均値は徐々に減少した。

図 2.7.3.3-1　CA 評価指標病変の要素スコアの変化　－鱗屑－（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



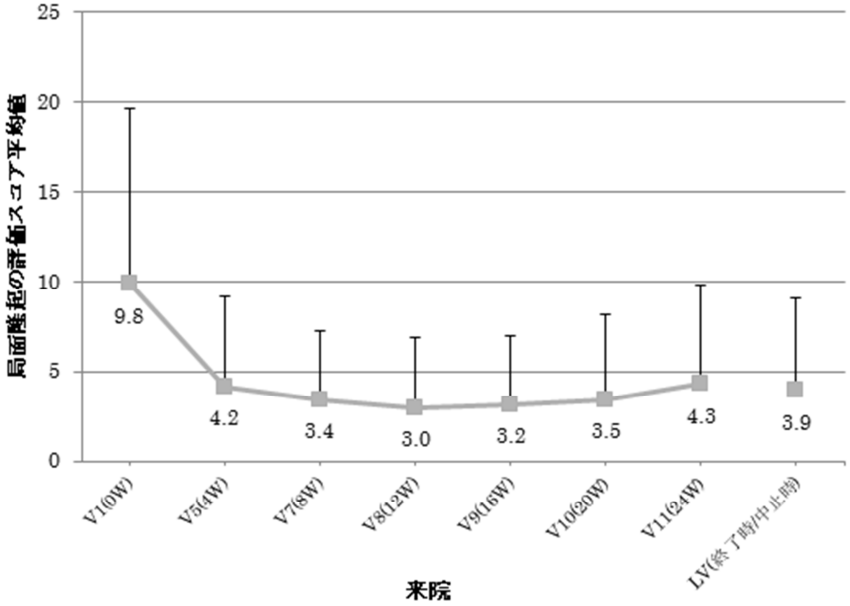
図中のデータ縦線：標準偏差
V1(0W)：投与前値、V5(4W)：4 週時、V7(8W)：8 週時、V8(12W)：12 週時、V9(16W)：16 週時、V10(20W)：20 週時、V11(24W)：24 週時　　Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-6

図 2.7.3.3-2　CA 評価指標病変の要素スコアの変化　－紅斑－（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



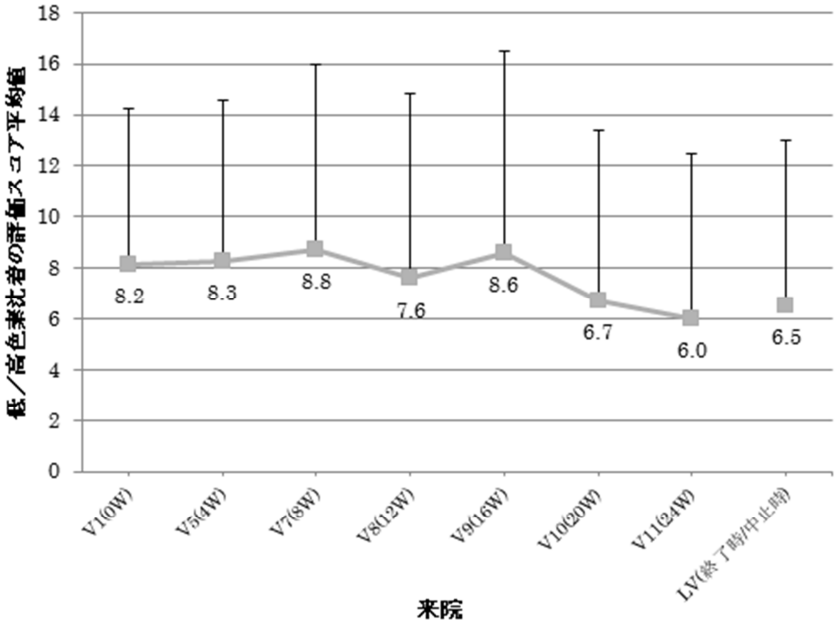
図中のデータ縦線：標準偏差
V1(0W)：投与前値、V5(4W)：4 週時、V7(8W)：8 週時、V8(12W)：12 週時、V9(16W)：16 週時、V10(20W)：20 週時、V11(24W)：24 週時　Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-7

図 2.7.3.3-3　CA 評価指標病変の要素スコアの変化　－局面隆起－（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



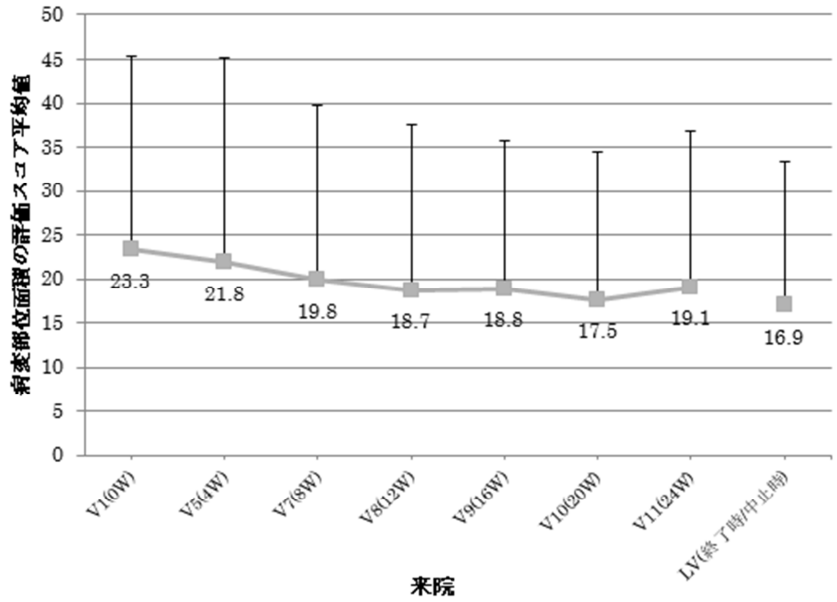
図中のデータ縦線：標準偏差
V1(0W)：投与前値、V5(4W)：4 週時、V7(8W)：8 週時、V8(12W)：12 週時、V9(16W)：16 週時、V10(20W)：20 週時、V11(24W)：24 週時　Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-8

図 2.7.3.3-4　CA 評価指標病変の要素スコアの変化　－低／高色素沈着－（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



図中のデータ縦線：標準偏差
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 2.7.3.3-5　CA 評価指標病変の要素スコアの変化　－病変部位面積－（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



図中のデータ縦線：標準偏差
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） 早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験：L1069-23 試験、L1069-24 試験（参考資料）

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）

紅斑を評価した被験者（紅斑がない被験者を含む）のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群について、紅斑の程度のベースライン（28 例、中央値 3.6）からの変化量の中央値は、Week 4（23 例）では−1.4、Week 16（16 例）では−2.4 となった。その後も紅斑の程度は徐々に減少し、変化量は Week 40（2 例）に−3.4 となった。

鱗屑を評価した被験者（鱗屑がない被験者を含む）のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群について、鱗屑の程度のベースライン（28 例、中央値 2.6）からの変化量の中央値は、Week 4（23 例）では−0.6、Week 16（16 例）では−1.5 であり、その後も鱗屑の程度は徐々に減少し、変化量は Week 36（3 例）に−2.0 となった。

局面隆起を評価した被験者（局面隆起を有しない被験者を含む）のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群について、局面隆起の程度のベースライン（28 例、中央値 1.8）からの変化量の中央値は、Week 4（23 例）では−0.7、Week 16（16 例）では−1.1 であり、その後も局面隆起の程度は徐々に減少した。

低/高色素沈着を評価した被験者（低/高色素沈着が認められなかった被験者を含む）のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群では、低/高色素沈着の程度のベースライン（17 例、中央値 0.0）からの変化量について、Week 24 まで中央値に変化はみられず、平均値は減少と増加が混合し、一定の傾向は認められなかった。

指標病変の面積が測定された被験者のうち、開始用量 300 mg/m^2/day 群について、指標病変の合計面積のベースライン（28 例、中央値 99.1 cm^2）からの変化量の中央値は、Week 4（23 例）では−4.5 cm^2、Week 16（16 例）では−5.4 cm^2 と、徐々に面積が減少し、Week 40（2 例）に−34.1 cm^2 となった。一時、Week 32（4 例）には最大となる−69.6 cm^2 を示した。

進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）

紅斑を評価した被験者（紅斑がない被験者を含む）のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群について、紅斑の程度のベースライン［56 例、中央値 4.2（範囲：1.0～8.0)］からの変化量の中央値は、Week 2（52 例）に−0.7、Week 4（51 例）に−1.6、Week 16（27 例）に−2.2 となり、紅斑の程度は減少していた。

鱗屑を評価した被験者（鱗屑がない被験者を含む）のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群について、鱗屑の程度のベースライン［56 例、中央値 3.0（範囲：0.0～8.0)］からの変化量の中央値は、Week 2（52 例）に−0.4、Week 16（27 例）に−1.8、Week 32（10 例）に−2.8 となり、鱗屑の程度の減少がみられた。

局面隆起を評価した被験者（局面隆起を有しない被験者を含む）のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群について、局面隆起の程度のベースライン［54 例、中央値 2.4（範囲：0.0

～6.0)］からの変化量の中央値は、Week 2（51 例）に−0.2、Week 16（27 例）に−1.0、Week 32（10 例）に−2.4 となり、局面隆起の程度は減少した。

低/高色素沈着を評価した被験者（低/高色素沈着が認められなかった被験者を含む）のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群について、低/高色素沈着の程度の中央値は、ベースライン［38 例、1.0（範囲：0.0～5.2)］から試験期間中ほとんど変化はみられなかった。

指標病変を計測した被験者（指標病変の合計面積が 0 である被験者を含む）のうち開始用量 300 mg/m^2/day 群について、指標病変の合計面積のベースライン［44 例、中央値 103.3 cm^2（範囲：0.0～2149.0 cm^2)］からの変化量の中央値は、Week 4（38 例）に−2.9 cm^2、Week 16（19 例）に−3.1 cm^2、Week 32（7 例）に−84.4 cm^2 となった。

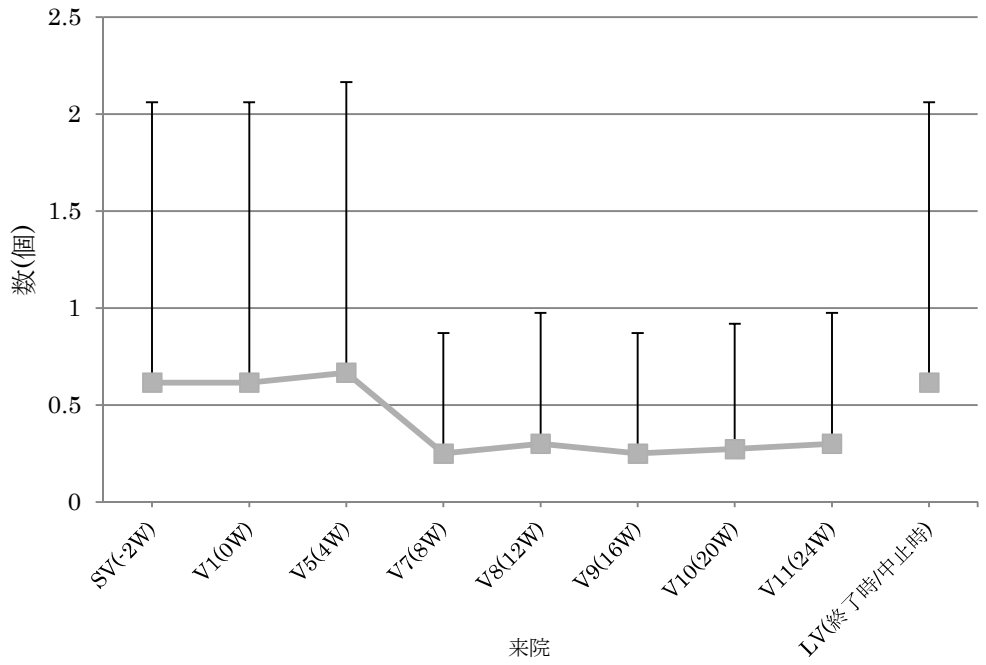
（9） リンパ節、皮膚腫瘤、内臓病変の評価

国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）

国内第 I/II 相試験でのリンパ節病変の数及び皮膚腫瘤の数の平均値の推移をそれぞれ、図 2.7.3.3-6 及び図 2.7.3.3-7 に示した。

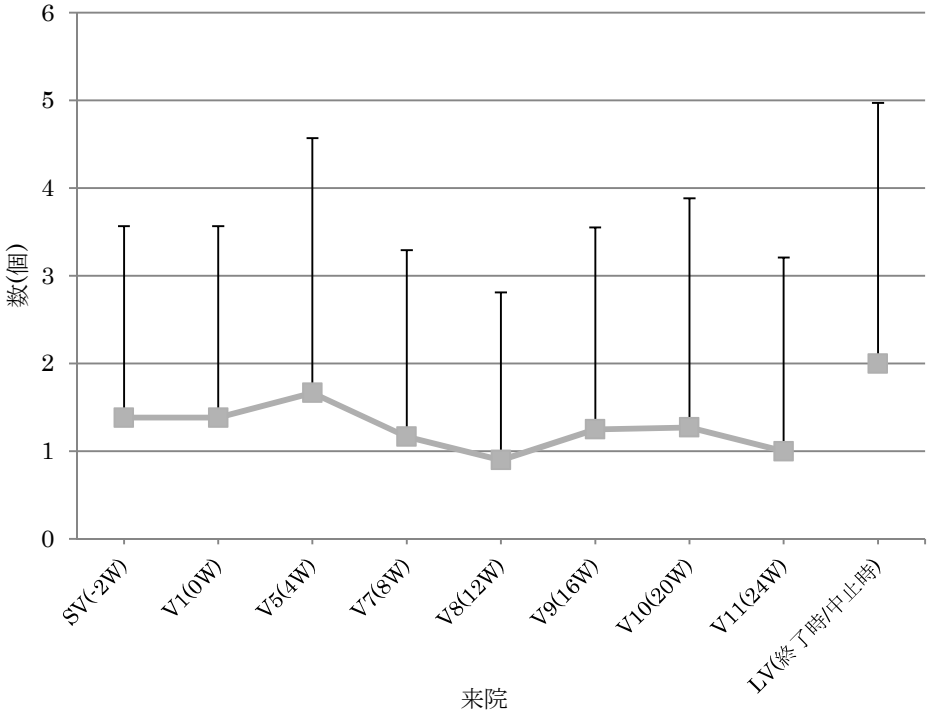
リンパ節病変の数及び皮膚腫瘤の数の平均値は、試験期間を通じて、投与開始前に比べて減少傾向がみられた。内臓病変を有する被験者は 1 例であり、内臓病変に関する評価はできなかった。

図 2.7.3.3-6　リンパ節病変の数の平均値の推移（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



図中のデータ縦線：標準偏差
SV(-2W)：スクリーニング時、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 14.2 章 図 2.10.2

図 2.7.3.3-7　皮膚腫瘤の数の平均値の推移（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



図中のデータ縦線：標準偏差
SV(-2W)：スクリーニング時、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 14.2 章 図 2.11.2

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）

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 10%（6/58）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では、2 例の奏効例が認められていたが（いずれも開始用量 300 mg/m^2/day 群）、これらの奏効例では、試験期間中にリンパ節病変の消失が認められていた。

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 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）

臨床的異常リンパ節数を評価した被験者（臨床的異常リンパ節を有しない被験者を含む）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、開始用量>300 mg/m^2/day 群では、ベースライン（38

例）の平均値は 0.6 個であり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（23 例）から Week 24（16 例）まで−0.3～−0.4 個の間で推移し、改善がみられた。

臨床的異常リンパ節を有する被験者について、ベースライン時の臨床的異常リンパ節の合計面積の平均値及び中央値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群でそれぞれ 12.5 cm^2 及び 8.5 cm^2、開始用量>300 mg/m^2/day 群ではそれぞれ 7.9 cm^2 及び 4.5 cm^2 であった。

臨床的異常リンパ節の合計面積の変化量は、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 28（12 例）まで−1.0～−4.7 cm^2 の範囲で推移した。また、開始用量>300 mg/m^2/day 群では、ベースライン（38 例）の平均値は 2.1 cm^2 であり、ベースラインからの変化量の平均値は、Week 2（31 例）に−0.8 cm^2、Week 16（23 例）に−2.0 cm^2 となり、Week 16 から Week 40（7 例）まで−2.0～−3.1 cm^2 の範囲で推移した。

皮膚腫瘤数は、開始用量 300 mg/m^2/day 群のベースライン（56 例）の平均値は 0.5 個であり、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。また、開始用量>300 mg/m^2/day 群では、ベースライン（38 例）の平均値は 0.4 個であり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（23 例）に−0.3 個、Week 20（19 例）及び Week 24（16 例）に−0.5 個となった。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、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。また、開始用量>300 mg/m^2/day 群では、ベースライン時に皮膚腫瘤の体積が記録された被験者は 2 例のみであったため、皮膚腫瘤の合計体積の変化量について結論が得られなかった。

試験開始前及び治験薬投与開始後の両方で内臓病変の画像評価を実施した被験者は全体で 6 例あり、このうち開始用量 300 mg/m^2/day 群では 5 例で、これらについて画像所見を試験開始前と治験薬投与開始後で比較したところ、内臓病変が「不明確→不明確」が 2 例、「なし→なし」が 1 例、「なし→不明確」が 1 例、「なし→あり」が 1 例であった。同様に、開始用量>300 mg/m^2/day 群で評価された 1 例では、内臓病変は「不明確→なし」であった。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401）

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。

海外第 IV 相試験では、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。評価データが得られている一部の被験者について、結果を表 2.7.3.3-28 に示す。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。

表 2.7.3.3-28　臨床的異常リンパ節、内臓病変及び皮膚腫瘤に対する治療効果（FAS）：海外第 IV 相試験

	300 mg 群 （N=29）	150 mg 群 （N=30）	合計 （N=59）
臨床的リンパ節異常			
効果あり（CCR＋PR）	0	0	0
効果なし	4（13.8）	6（20.0）	10（16.9）
不明	25（86.2）	24（80.0）	49（83.1）
内臓病変			
効果あり（CCR＋PR）	0	0	0
効果なし	0	1（3.3）	1（1.7）
不明	29（100.0）	29（96.7）	58（98.3）
皮膚腫瘤			
効果あり（CCR＋PR）	0	1（3.3）	1（1.7）
効果なし	5（17.2）	4（13.3）	9（15.3）
不明	24（82.8）	25（83.3）	49（83.1）

Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.2.8

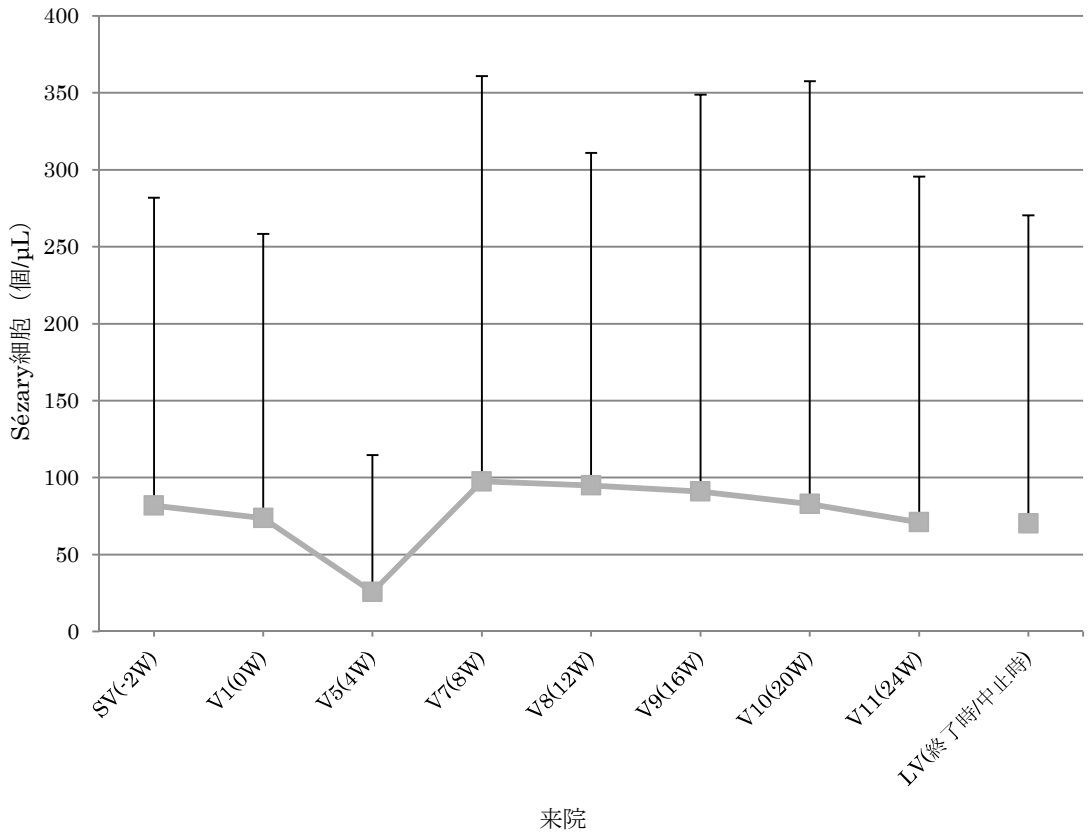
（10） セザリー細胞の評価

国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）

国内第 I/II 相試験でのセザリー細胞数の平均値の推移を図 2.7.3.3-8 に示した。

セザリー細胞数の平均値は、4 週時を除き、試験期間を通じてほとんど変化はみられなかった。

図 2.7.3.3-8　セザリー細胞数の平均値の推移（有効性解析対象集団）：国内第 I/II 相試験



図中のデータ縦線：標準偏差
SV(-2W)：スクリーニング時、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 14.2 章 図 2.13.2

進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）

投与開始前後でセザリー細胞数が測定された被験者 5 例のうち 2 例でセザリー細胞数の改善が認められたものの、セザリー細胞数の推移と PGA 及び CA による効果との間に明らかな相関性は認められなかった。

（11） そう痒の評価

国内第 I/II 相試験では、そう痒の評価は実施しなかった。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、そう痒の程度は、指標病変のそう痒に関する評価尺度（付録）に基づき、0（なし）～8（極めて重度）の 9 段階で評価した。なお、そう痒の程度については、治験薬と抗そう痒薬の併用の有無に関わらない解析に加え、抗そう痒薬の併用の有無で層別した解析を行った。

海外第 IV 相試験では、同様の評価尺度に基づき、そう痒について探索的に評価した。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）

抗そう痒薬を併用していた被験者は、被験者全体の 43%（25/58）であり、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群が 8 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 10 例及び開始用量>300 mg/m^2/day 群が 7 例であった。

ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変にそう痒を有する被験者の割合は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群、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 73%（11/15）、71%（20/28）及び 73%（11/15）であった。そう痒を有する被験者について、ベースラインのそう痒の程度はすべての開始用量群で同程度であり、評価尺度の中央値は 2.0～3.0 であった。

そう痒を評価した被験者（そう痒がない被験者を含む）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。他の開始用量群でも同様の推移がみられ、Week 16 のベースラインからの変化量の中央値は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（ベースライン 15 例、中央値 2.0）では−0.7（6 例）、開始用量>300 mg/m^2/day 群（ベースライン 15 例、中央値 1.4）では−0.4（9 例）であった。

そう痒を評価した被験者（そう痒がない被験者を含む）のうち、抗そう痒薬を併用していなかった被験者では、ベースラインのそう痒の程度の中央値は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（7 例）、開始用量 300 mg/m^2/day 群（18 例）及び開始用量>300 mg/m^2/day 群（8 例）でそれぞれ 1.2（範囲：0.0～5.8）、2.1（範囲：0.0～8.0）及び 0.5（範囲：0.0～3.0）であった。一方、そう痒薬を併用していた被験者では、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（8 例）、開始用量 300 mg/m^2/day 群（10 例）及び開始用量>300 mg/m^2/day 群（7 例）でそれぞれ 2.0（範囲：0.0～4.8）、2.5（範囲：0.0～5.0）及び 2.8（範囲：0.0～8.0）であった。すべての開始用量群で、抗そう痒薬を併用していた被験者は、併用していなかった被験者と比べて、ベースラインのそう痒の程度の中央値が高かった。

また、そう痒を評価した被験者（そう痒がない被験者を含む）について、開始用量群別に、抗そう痒薬を併用していた被験者と併用していなかった被験者で、そう痒の程度のベースラインからの変化量の推移を比較した。

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。

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（5 例）に−1.0、Week 16（3 例）に−1.8 であった。一方、併用していなかった被験者では、Week 4（8 例）に−0.1、Week 16（6 例）に−0.3 であった。

開始用量 6.5 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（7 例）に−0.4、Week 16（3 例）に 1.2 であった。一方、併用していなかった被験者では、Week 4（7 例）に 0.0、Week 16（3 例）に−1.4 であった。

進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）

抗そう痒薬を併用していた被験者は、被験者全体の 62%（58/94）であり、開始用量群別では開始用量 300 mg/m^2/day 群が 33/56 例、開始用量>300 mg/m^2/day 群が 25/38 例であった。

ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変にそう痒を有する被験者の割合は、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 91%（51/56）及び 76%（29/38）であった。そう痒を有する被験者について、ベースラインのそう痒の程度は開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群で同程度であり、評価尺度の中央値はそれぞれ 3.4（範囲：0.2～8.0）及び 2.8（範囲：0.4～8.0）であった。

そう痒を評価した被験者（そう痒がない被験者を含む）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（範囲：0.0～8.0)］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。開始用量>300 mg/m^2/day 群のそう痒の程度のベースライン［38 例、中央値 2.0（範囲：0.0～8.0)］からの変化量の中央値は、Week 2（33 例）に−1.2、Week 16（22 例）に−2.0、Week 44（9 例）に−3.2 となった。そう痒の程度は、開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量 >300 mg/m^2/day 群で同様の推移を示したが、そう痒の程度は開始用量>300 mg/m^2/day 群でより減少幅が大きかった。

そう痒を有する被験者のうち、抗そう痒薬を併用していなかった被験者について、ベースラインのそう痒の程度の評価尺度の中央値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群（20 例）及び開始用量>300 mg/m^2/day 群（10 例）でそれぞれ 2.0（範囲：0.2～5.4）及び 2.0（範囲：0.4～5.6）であった。一方、抗そう痒薬を併用していた被験者では、開始用量 300 mg/m^2/day 群（31 例）及び開始用量>300 mg/m^2/day 群（19 例）でそれぞれ 5.0（範囲：1.8～8.0）及び 4.0（範囲：1.0～8.0）であった。抗そう痒薬を併用していた被験者は、併用していなかった被験者と比べて、ベースラインのそう痒の評価尺度の中央値が高かった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群について、そう痒を評価した被験者（そう痒がない被験者を含む）のそう痒の程度のベースラインの中央値は、抗そう痒薬を併用していた被験者（33 例）及び抗そう痒薬を併用していなかった被験者（23 例）でそれぞれ 4.2（範囲：0.0～8.0）及び 1.4（範囲：0.0～5.4）であった。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、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が併用していた被験者と比べて改善が大きかった。

開始用量>300 mg/m^2/day 群について、そう痒を評価した被験者（そう痒がない被験者を含む）のそう痒の程度のベースラインの中央値は、抗そう痒薬を併用していた被験者（25 例）及び抗そう痒薬を併用していなかった被験者（13 例）でそれぞれ 3.0（範囲：0.0～8.0）及び 1.0（範囲：0.0～5.6）であった。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（23 例）に−2.0、Week 16（16 例）に−2.2、併用していなかった被験者で Week 2（10 例）に 0.0、Week 16（6 例）に−1.2 となった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Week 16 時点で、抗そう痒薬を併用していない被験者が使用していた被験者と比べて改善が小さかった。

そう痒の改善に関して、抗そう痒薬併用の影響は認められなかった。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 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。

（12） Quality of Life (QOL)

国内第 I/II 相試験では、QOL の評価は実施しなかった。早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、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（質問表の詳細はモジュール 2.7.6 参照）。両質問表とも、Week 16 の来院を完了した被験者と完了しなかった被験者に分けて解析することとした。しかしながら、Week 16 の来院を完了しなかった被験者では、ベースライン時以降の QOL の評価が存在する被験者が少なく、結論が得られなかった。このため、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（詳細はモジュール 2.7.6 参照）。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。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）

初めの 5 項目（1. activity、2. daily living、3. health、4. support、5. outlook）について、ベースライン時の合計スコアの平均値は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（6 例）、開始用量 300 mg/m^2/day 群（17 例）及び開始用量>300 mg/m^2/day 群（11 例）でそれぞれ 9.5、8.4 及び 9.2 であった。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、開始用量 300 mg/m^2/day 群では Week 4 から 24 の間で最大+0.8 の改善を示した。しかし、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群ではほとんど変化がみられなかった。6 項目は 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。ベースライン時の VAS の平均値は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（6 例）、開始用量 300 mg/m^2/day 群（16 例）及び開始用量>300 mg/m^2/day 群（10 例）でそれぞれ 94.2、84.3 及び 76.4 であった。以降、すべての開始用量群で減少傾向がみられたが、その意義は不明である。

進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）

初めの 5 項目（1. activity、2. daily living、3. health、4. support、5. outlook）について、ベースライン時の合計スコアの平均値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群（35 例）及び開始用量 >300 mg/m^2/day 群（26 例）でそれぞれ 8.2 及び 8.0 であった。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、開始用量 300 mg/m^2/day 群では Week 8（35 例）に+0.5、Week 16（28 例）に+0.2、その後 Week 28（11 例）から Week 36（8 例）まで+0.5～+0.8 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群でも開始用量 300 mg/m^2/day 群と同程度の改善がみられ、Week 20（18 例）から Week 40（9 例）まで+0.1～+0.8 であった。6 項目は 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。ベースライン時の VAS の平均値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群（33 例）及び開始用量 >300 mg/m^2/day 群（26 例）でそれぞれ 78.9 及び 75.9 であった。治験薬投与開始後は開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群ともに VAS の値に減少傾向がみられたが、その意義は不明である。

2） CTCL 特異的 QOL 質問表

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 つのカテゴリー（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。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）

ベースライン時の 4 項目（Q1b～Q1e）の合計スコアの平均値は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（6 例）、開始用量 300 mg/m^2/day 群（17 例）及び開始用量>300 mg/m^2/day 群（11 例）でそれぞれ 34.3、30.3 及び 30.5 であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群では、治験薬投与開始後のほとんどの評価時点で、合計スコアのベースラインからの変化量の平均値が約−3～−4 であった。一方、開始用量 300 mg/m^2/day 群では一定の傾向はみられ

なかった。ベースライン時の Q1a（最も良い：10）の平均値は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群、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 8.5、7.3 及び 7.3 であった。治験薬投与開始後の Q1a スコアは、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群では徐々にわずかに低下し、Week 16 のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ-1.5 及び-0.8 であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では経時的な変化はみられなかった。

Q2 はそう痒を 1（全くない）～5（極めて強い）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q2 スコアの平均値はベースライン（17 例）の 3.4 から Week 16（16 例）に 2.1 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（14 例）に−1.4 であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群の Q2 スコアの平均値はベースライン（6 例）の 3.5 から Week 16（6 例）に 4.0 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（6 例）に 0.5 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q2 スコアの平均値はベースライン（11 例）の 2.6 から Week 16（7 例）に 2.3 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（7 例）に 0.0 であった。

Q3 は発赤、鱗屑、局面隆起を 1（全くない）～5（極めて強い）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q3 スコアの平均値はベースライン（17 例）の 3.9 から Week 16（16 例）に 2.6 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（14 例）に−1.4 であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群の Q3 スコアの平均値はベースライン（6 例）の 3.3 から Week 16（6 例）に 3.5 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（6 例）に 0.2 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q3 スコアの平均値はベースライン（11 例）の 3.5 から Week 16（9 例）に 2.8 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（9 例）に−0.7 であった。

Q4 は CTCL に関連した外見に対する満足度を 1（大変不満）～5（大変満足）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q4 スコアの平均値はベースライン（17 例）の 2.4 から Week 16（16 例）に 3.8 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（14 例）に 1.1 であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群の Q4 スコアの平均値はベースライン（6 例）の 3.5 から Week 16（6 例）に 3.8 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（6 例）に 0.3 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q4 スコアの平均値はベースライン（11 例）の 2.3 から Week 16（9 例）に 3.0 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（9 例）に 0.7 であった。

Q5 は通常の作業活動への支障の程度を 1（全く支障はない）～5（極めて支障あり）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q5 スコアの平均値はベースライン（17 例）の 2.5 から Week 16（16 例）に 1.5 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（14 例）に−1.1 であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群の Q5 スコアの平均値はベースライン（6 例）の 1.7 から Week 16（6 例）に 2.2 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（6 例）に 0.5 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q5 スコアの平均値はベースライン（11 例）の 1.9 から Week 16（9 例）に 2.2 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（9 例）に 0.2 であった。

Q6 は通常の社会活動への支障の程度を 1（全く支障はない）～5（極めて支障あり）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q6 スコアの平均値はベースライン（17 例）の 2.4 から Week 16（16 例）に 1.6 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（14 例）に−0.7 であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群の Q6 スコアの平均値はベースライン（6 例）の 1.8 から Week 16（6 例）に 1.7 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（6 例）に−0.2 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q6 スコアの平均値はベースライン（11 例）の 1.7 から Week 16（9 例）に 2.3 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（9 例）に 0.4 であった。

Q7 は通常の身体活動への支障の程度を 1（全く支障はない）～5（極めて支障あり）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q7 スコアの平均値はベースライン（17 例）の 2.3 から Week 16（16 例）に 1.8 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（14 例）に−0.6 であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群の Q7 スコアの平均値はベースライン（6 例）の 1.7 から Week 16（6 例）に 2.2 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（6 例）に 0.5 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q7 スコアの平均値はベースライン（11 例）の 1.8 から Week 16（9 例）に 2.0 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（9 例）に 0.1 であった。

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。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Week 8 から試験期間を通して（Week 28、5 例、及び Week 32、3 例を除く）、Q8 を評価した被験者の 83%以上が中等度改善（スコア 4）又は大きく改善（スコア 5）と評価した。この間、Q8 を評価した被験者のうち中等度又は大きく改善と評価した被験者の割合は、Week 16（16 例）に 100%（56%が大きく改善、44%が中等度改善）となった。また、開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q8 を評価した被験者のうち中等度又は大きく改善と評価した被験者の割合は、Week 4 から試験期間を通して 60%以上であり、Week 16（9 例）には 78%（44%が大きく改善、33%が中等度改善）となった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群では、Week 16（6 例）に Q8 を評価した被験者のうち中等度改善と評価した被験者の割合は 33%、大きく改善と評価した被験者の割合は 17%であった。

Q9 は本試験での治験薬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。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Week 4 から試験期間を通して（Week 8 及び Week 32 を除く）、Q9 を評価した被験者の 80%以上がやや満足（スコア 4）又は大変満足（スコア 5）と評価した。この間、Q9 を評価した被験者のうちやや満足又は大変満足と評価した被験者の割合は、Week 16（16 例）には 100%（38%が大変満足、63%がやや満足）となった。また、開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q9 を評価した被験者のうちやや満足又は大変満足と評価した被験者の割合は、Week 4 から試験期間を通して（Week 32 を除く）56%以上であり、Week 16（9 例）では 56%（22%が大変満足、33%がやや満足）であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群では、Week 16（6 例）に Q9 を評価した被験者のうちやや満足と評価した被験者の割合は 50%、大変満足と評価した被験者の割合は 0%であった。

CTCL 特異的 QOL 質問表の結果について、開始用量 300 mg/m^2/day 群はすべての項目で改善を示したが、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群では開始用量 300 mg/m^2/day 群と同様の結果が得られない項目があった。

進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）

ベースライン時の 4 項目（Q1b～Q1e）の合計スコアの平均値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群（35 例）及び開始用量>300 mg/m^2/day 群（26 例）でそれぞれ 28.1 及び 27.9 であった。治験薬投与開始後は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群ともに、4 項目の合計スコア及び個々の項目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、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群のいずれも 6.9 であった。Q1a スコアのベースラインからの変化量の平均値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では Week 16（28 例）に−0.1、Week 20（21 例）から Week 28（10 例）までは−0.2～−0.3 で推移し、経時的な変化はほとんどみられなかった。また、開始用量 >300 mg/m^2/day 群では、Week 16（23 例）に+0.3、Week 20（19 例）から Week 32（11 例）までは+0.8～+1.3 で推移し、経時的な改善が示唆された。

Q2 はそう痒を 1（全くない）～5（極めて強い）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q2 スコアの平均値はベースライン（34 例）の 3.9 から Week 16（29 例）に 3.2 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（27 例）に−0.6 であった。開始用量 >300 mg/m^2/day 群では、Q2 スコアの平均値はベースライン（25 例）の 3.9 から Week 16（23 例）に 3.0 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（22 例）に−0.8 であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群ともに改善を示した。

Q3 は発赤、鱗屑、局面隆起を 1（全くない）～5（極めて強い）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q3 スコアの平均値はベースライン（33 例）の 4.1 から Week 16（29 例）に 3.1 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（27 例）に−1.0 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q3 スコアの平均値はベースライン（26 例）の 3.8 から Week 16（23 例）に 3.0 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（23 例）に−1.0 であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量>300 mg/m^2/day 群で同程度の改善を示した。

Q4 は CTCL に関連した外見に対する満足度を 1（大変不満）～5（大変満足）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q4 スコアの平均値はベースライン（34 例）の 2.5 から Week 16（29 例）に 3.4 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（28 例）に+0.8 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q4 スコアの平均値はベースライン（26 例）の 2.3 から Week 16（23 例）に 3.5 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（23 例）に+1.2 であり、開始用量>300 mg/m^2/day 群でさらに大きな改善を示した。

Q5 は通常の作業活動への支障の程度を 1（全く支障はない）～5（極めて支障あり）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q5 スコアの平均値はベースライン（34 例）の 2.7 から Week 16（29 例）に 2.6 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（27

例）に−0.2 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q5 スコアの平均値はベースライン（26 例）の 2.7 から Week 16（23 例）に 2.3 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（23 例）に−0.5 であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群ともに改善を示した。

Q6 は通常の社会活動への支障の程度を 1（全く支障はない）～5（極めて支障あり）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q6 スコアの平均値はベースライン（33 例）の 2.6 から Week 16（29 例）に 2.4 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（26 例）に−0.0 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q6 スコアの平均値はベースライン（26 例）の 2.7 から Week 16（23 例）に 2.3 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（23 例）に−0.4 であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群は変化がみられなかったが、開始用量>300 mg/m^2/day 群では改善を示した。

Q7 は通常の身体活動への支障の程度を 1（全く支障はない）～5（極めて支障あり）の 5 段階で評価した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Q7 スコアの平均値はベースライン（35 例）の 2.4 から Week 16（29 例）に 2.6 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（28 例）に+0.1 であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q7 スコアの平均値はベースライン（26 例）の 2.8 から Week 16（23 例）に 2.6 となり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 16（23 例）に−0.3 であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群ではスコアの増加がみられたが、開始用量>300 mg/m^2/day 群では改善を示した。

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。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Week 4 から Week 28 まで、Q8 を評価した被験者（11～35 例）の 73%以上が中等度改善（スコア 4）又は大きく改善（スコア 5）と評価した。この間、Q8 を評価した被験者のうち中等度又は大きく改善と評価した被験者の割合は、Week 16（29 例）では 79%（38%が大きく改善、41%が中等度改善）、Week 28（11 例）には 91%となった。また、開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q8 を評価した被験者のうち中等度又は大きく改善と評価した被験者の割合は、Week 4 から Week 56 まで（4～26 例）、試験期間を通して 75%以上であり、Week 16（22 例）では 82%、Week 32、40、44 及び 52（6～11 例）には 100%となった。

Q9 は本試験での治験薬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。開始用量 300 mg/m^2/day 群では Week 4 から Week 28 までに Q9 を評価した被験者（11～34 例）の 72%以上がやや満足（スコア 4）又は大変満足（スコア 5）と評価した。この間、Q9 を評価した被験者のうちやや満足又は大変満足と評価した被験者の割合は、Week 16（29 例）では 72%（38%が大変満足、34%がやや満足）、Week 24（13 例）には 85%となった。また、開始用量>300 mg/m^2/day 群では、Q9 を評価した被験者のうちやや満足又は大変満足と評価した被験者の割合は、Week 4 から Week 56（4～26 例）まで 71%以上であり、Week 16（22 例）では 91%、Week 32、40、44、52 及び 56（4～11 例）には 100%となった。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）

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る。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。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

（1） CTCL の病期による部分集団

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 2.7.3.3-29 に示した。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、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%（3/5）であった。また、病期 IIB 以上の進行期においても、mSWAT 奏効率は、病期 IIB と IIIA で、それぞれ 50%（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）において、24 週投与終了時点の mSWAT 評価では、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 以上の進行期の被験者はいなかった。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群では、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 患者を対象とした海外第 II/III 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群では、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。

表 2.7.3.3-29　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）
I B	60.0%	5	0	3	1	1 (20.0%)
II A	---	0	--	--	--	--
II B	50.0%	4	0	2	2	0 (0%)
III A	100%	3	0	3	0	0 (0%)
III B	---	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

（2） 人口統計学的特性による部分集団

国内第 I/II 相試験では、対象被験者数が少数例であったため、人口統計学的特性による部分集団の検討は行わなかった。以下には、参考として、海外第 II/III 相試験における検討を述べる。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、PGA 又は CA による奏効例を対象に、ベースラインの人口統計学的特性（年齢、性別及び人種）と有効性の関係について検討した。被験者の人口統計学的特性と開始用量別の CA 及び PGA による奏効例数及び奏効率（CCR+CR）をそれぞれ表 2.7.3.3-30 及び表 2.7.3.3-31 に示した。

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験では、年齢及び人種については、すべての開始用量群で各部分集団の被験者数が少数であったため、部分集団による有効性の差異は認められなかった。また、性別については、開始用量 300 mg/m^2/day 群の奏効率は男女で同様であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群では男女とも被験者数が少数であったものの、同様に、差異は認められなかった。

進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群では、年齢及び人種については各部分集団の被験者数が少数であったため、部分集団による有効性の差異は認められなかった。性別については、開始用量 300 mg/m^2/day 群の奏効率は男女で同様であった。開始用量>300 mg/m^2/day 群では被験者数が少数であったものの、開始用量 300 mg/m^2/day 群での結果と明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-30 被験者の人口統計学的特性と開始用量別のCA及びPGAによる奏効例数及び奏効率（CCR+PR）（ITT）：早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

被験者の人口統計学的特性		開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 (N=15)			開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=28)			開始用量>300 mg/m^2/day 群 (N=15)		
		被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)	被験者数	CA N (%)	PGA N (%)	被験者数	CA N (%)	PGA N (%)
年齢（歳）	<30	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	30～39	1	0 (0.0)	0 (0.0)	4	1 (25.0)	2 (50.0)	1	1 (100.0)	0 (0.0)
	40～49	1	0 (0.0)	0(0.0)	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1	1 (100.0)	1 (100.0)
	50～59	1	1 (100.0)	0 (0.0)	5	2 (40.0)	4 (80.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)
	60～69	6	1 (16.7)	0 (0.0)	6	2 (33.3)	1 (16.7)	8	4 (50.0)	5 (62.5)
	≥70	6	1 (16.7)	1 (16.7)	9	4 (44.4)	6 (66.7)	3	0 (0.0)	2 (66.7)
性別	男性	10	2 (20.0)	1 (10.0)	18	7 (38.9)	9 (50.0)	12	4 (33.3)	6 (50.0)
	女性	5	1 (20.0)	0 (0.0)	10	3 (30.0)	5 (50.0)	3	3 (100.0)	3 (100.0)
人種	白人	12	3 (25.0)	1 (8.3)	23	8 (34.8)	10 (43.5)	14	7 (50.0)	9 (64.3)
	黒人	3	0 (0.0)	0 (0.0)	3	0 (0.0)	2 (66.7)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヒスパニック	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1	1 (100.0)	1 (100.0)	1	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア系	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)

*: 各開始用量の各項目の被験者数に対するパーセンテージ
Source: L1069-23 CSR Table 19

表 2.7.3.3-31 被験者の人口統計学的特性と開始用量別のCA及びPGAによる奏効例数及び奏効率（CCR+PR）：進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験

被験者の人口統計学的特性		開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=56)			開始用量>300 mg/m^2/day 群 (N=38)		
		被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)	被験者数	CA N (%)	PGA N (%)
年齢（歳）	<30	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	30～39	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1 (100.0)
	40～49	8	1 (12.5)	3 (37.5)	3	2 (66.7)	2 (66.7)
	50～59	11	3 (27.3)	4 (36.4)	8	3 (37.5)	4 (50.0)
	60～69	19	7 (36.8)	9 (47.4)	9	5 (55.6)	4 (44.4)
	≥70	15	4 (26.7)	10 (66.7)	17	8 (47.1)	9 (52.9)
性別	男性	30	9 (30.0)	14 (46.7)	24	13 (54.2)	14 (58.3)
	女性	26	6 (23.1)	13 (50.0)	14	5 (35.7)	6 (42.9)
人種	白人	44	10 (22.7)	19 (43.2)	33	18 (54.5)	19 (57.6)
	黒人	9	4 (44.4)	7 (77.8)	4	0 (0.0)	1 (25.0)
	ヒスパニック	1	1 (100.0)	1 (100.0)	1	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア系	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)

*: 各開始用量の各項目の被験者数に対するパーセンテージ
Source: L1069-24 CSR Table 12

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CTCL 患者に対する本剤の推奨用法・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 ~~(m^2)~~ あたり 300 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量、休薬する」とした。

推奨用法・用量は、海外で実施された第 I 相試験、第 I/II 相試験及び第 II/III 相試験の結果を参考に、国内第 I/II 相試験の結果より設定した。また、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。

また、海外第 IV 相試験は、既承認の患者集団に対し、本剤の開始用量を 150 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day としたときのリスクベネフィット評価に関する追加情報の取得を目的として、米国 FDA と合意した post-approval commitment として実施されており、推奨用法・用量の決定にあたり、本試験結果についても考慮した。

患者の年齢、性別、人種、疾患、その他の要因により生じる用量－反応関係の差異を検討する臨床試験は実施していない。

（1） 用量設定

1） 海外第 I 相試験、海外第 I/II 相試験

様々な癌腫の進行癌患者を対象とした第 I 相試験（L1069-93-01 試験）及び第 I/II 相試験（L1069-93-02 試験）では、用量漸増法によりベキサロテンの薬物動態及び最大耐用量を確認した。L1069-93-01 試験の被験者数は合計 52 例で、このうち 9 例が CTCL 患者であった。L1069-93-02 試験の被験者数は合計 60 例で、CTCL 患者は含まれていなかった。

薬物動態

ベキサロテンの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）の平均値は、L1069-93-01 試験ではベキサロテン 18～400 mg/m^2、L1069-93-02 試験では 21～1000 mg/m^2 の用量範囲で、単回及び 1 日 1 回反復投与時とも、概して投与量に比例した増加がみられた。

最大耐用量

L1069-93-01 試験及び L1069-93-02 試験で確認された最大耐用量は、それぞれ 300 mg/m^2/day 及び 650 mg/m^2/day であった。

L1069-93-01 試験で治験薬投与開始 4 週間以内に発現した用量制限毒性は、300 mg/m^2/day で発疹が 1 例、400 mg/m^2/day では肝毒性及び SGOT 増加、SGOT 増加及びびまん性の斑状丘疹状皮疹が各 1 例、500 mg/m^2/day では高カルシウム血症が 1 例の計 5 例であった。

L1069-93-02 試験で治験薬投与開始 4 週間以内に発現した用量制限毒性は、650 mg/m^2/day で皮膚剥離及びそう痒が 1 例、 800 mg/m^2/day で顆粒球数減少、皮膚毒性及びビリルビン増加が 1 例、皮膚毒性及び顆粒球数減少が 1 例、1000 mg/m^2/day ではビリルビン増加が 1 例、下痢及びトランスアミナーゼ上昇が 1 例の計 5 例であった。

2） 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）及び進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）で検討された用量は、上述の海外第 I 相試験及び海外第 I/II 相試験の結果を踏まえて設定された。

a） 早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）

用量－反応関係の考察

PEC により CCR 又は PR が認められた被験者の割合（奏効率）は、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 54%（15/28）であり、開始用量>300 mg/m^2/day 群の 67%（10/15）と同様であった。一方、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群の奏効率は 20%（3/15）と低かった。

奏効率の点推定値を中心とした 95%信頼区間に基づく解析では、開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量>300 mg/m^2/day 群の奏効率に統計学的な差は認められなかった。開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量>300 mg/m^2/day 群の奏効率は 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、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ものと解釈する要件を満たした。しかしながら、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群の奏効率は、理論上の最大自然奏効率である 5%と統計学的な差がみられなかった。

さらに、PD が認められた被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群 21%（6/28）、開始用量>300 mg/m^2/day 群 13%（2/15）であったのに対して、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群では 47%（7/15）と高い悪化率であった。

安全性の観点

試験開始当初、開始用量 650 mg/m^2/day とする群を設定していたが、高用量群で用量制限毒性が多く発現したことから、開始用量を 300 mg/m^2/day に変更した経緯がある。

用量制限毒性の発現は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（15 例）では 11 件、は開始用量 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 件と、開始用量に依存して用量発現毒性が増加した。

本剤投与において最もよくみられた用量制限毒性は高コレステロール血症/高トリグリセリド血症であり、その発現率は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群、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）であり、開始用量に依存して増加した。次いで多くみられた用量制限毒性は、好中球減少症/白血球減少症（10%、6/58）及び肝機能検査値異常（7%、4/58）であった。

b） 進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）

用量－反応関係の考察

開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量>300 mg/m^2/day 群の間には用量－反応関係があることが示唆された。

PEC により CCR 又は PR が認められた被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群の 45%（25/56）に対し、開始用量>300 mg/m^2/day 群では 55%（21/38）であった。奏効率の点推定値を中心とした 95%信頼区間に基づく解析では、開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量

>300 mg/m^2/day 群の奏効率に統計学的な差は認められなかったものの、奏効率の点推定値は開始用量>300 mg/m^2/day 群で高かった。さらに、PD の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群（39%、22/56）が開始用量>300 mg/m^2/day 群（32%、12/38）よりもわずかに高かった。

奏効例及び非奏効例を併せた被験者を対象に、PEC による最初に効果がみられるまでの期間の中央値及び最良の効果がみられるまでの期間の中央値を Kaplan-Meier 法により推定した。その結果、300 mg/m^2/day は、最初に効果がみられるまでの期間及び最良の効果がみられるまでの期間の中央値はいずれも 180 日（範囲：14～197 日）であった。それに対して、>300 mg/m^2/day 群では最初に効果がみられるまでの期間の中央値が 59 日（範囲:22～169 日）、最良の効果がみられるまでの期間の中央値は 106 日（範囲：22～511 日）であった。また、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 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>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。開始用量>300 mg/m^2/day 群における無増悪期間の中央値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群の約 2 倍であった。

上述のとおり、開始用量 300 mg/m^2/day 群と比べて開始用量>300 mg/m^2/day 群では、奏効率の点推定値がわずかに高く、PD の割合の点推定値がわずかに低かった。また、開始用量 300 mg/m^2/day 群と比べて開始用量>300 mg/m^2/day 群では、奏効前期間が短く、かつ無増悪期間が長かった。これらの点は開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量>300 mg/m^2/day 群の間には用量－反応関係があることを示唆している。

安全性の観点

本試験は 650 mg/m^2/day の 1 用量で試験を開始したが、用量制限毒性が多く発現したことから、投与量が 300 mg/m^2/day に変更された経緯がある。

用量制限毒性の発現率は、開始用量に依存して増加した。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。

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）でほぼ同様であった。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。

3） 国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）

国内第 I/II 相試験では、病期 IIB 以上又は病期 IB～IIA で標準的初回治療に治療抵抗性を示した CTCL 患者を対象として開始用量 300 mg/m^2/day の有効性及び安全性を検討した。また、150 mg/m^2/day 及び 300 mg/m^2/day 単回及び 2 週間反復投与時の本剤の薬物動態を検討した。

薬物動態

国内第 I/II 相試験で得られた本剤の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）の平均値は、単回投与時及び 15 日間反復投与時ともに、いずれも 150 mg/m^2/day

投与時よりも 300 mg/m^2/day 投与時で大きかった。なお、本剤の薬物動態プロファイルは、国内第 I/II 相試験と海外臨床試験との間に大きな違いは見られなかった。

有効性

開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT 奏効率（CR＋PR）は、投与終了（24 週）/中止時点で 61.5%（8/13）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自然奏効率 5%を下回ることはなかった。PD は、投与終了（24 週）/中止時点で 2 例（15.4%、2/13）であった。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、PR が 2 例、SD が 1 例であった。

安全性の観点

開始用量 300 mg/m^2/day 群の安全性プロファイルは、全般的に過去に実施された海外臨床試験と同様であった。

用量制限毒性は、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 群では 13 例中 4 例（31%）に認められた。認められた用量制限毒性は、好中球減少症、好中球数減少及び高トリグリセリド血症が各 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例であった。

これら用量制限毒性の発現状況は過去の海外臨床試験とほぼ同様であった。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投与が継続され、治験中止例はなかった。

4） 海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）

海外第 IV 相試験では、少なくとも 1 種類の全身療法に対し治療抵抗性を示し、かつ全身療法の適応となる CTCL 患者として、300 mg/m^2/day 又は開始用量 150 mg/m^2/day の忍容性、安全性及び抗腫瘍効果を評価した。

有効性

主要評価項目である CA、PGA 及び BSA 評価に基づく奏効率（CR＋CCR＋PR）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、CA ではそれぞれ 34.5%（10/29）及び 23.3%（7/30）、PGA では 37.9%（11/29）及び 20.0%（6/30）、BSA 評価では 34.5%（10/29）及び 23.3%（7/30）であった。奏効率については、評価方法にかかわらず、開始用量群間に有意差は認められなかった（CA、PGA 及び BSA 評価でそれぞれ、p=0.3985、p=0.1581 及び p=0.3985：t 検定）。

副次評価項目である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 群及び開始用量 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 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 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 による奏効期間の平均値は、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 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は、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 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群とも少なかった（各群 2 例以下）。

以上の有効性結果をまとめると、主要評価項目の奏効率に関しては、評価方法によらず、開始用量 150 mg/m^2/day 群よりも開始用量 300 mg/m^2/day 群が高かったが、開始用量群間に有意差は認められなかった。副次評価項目の奏効例の奏効前期間及び奏効期間の平均値について、CA では、奏効前期間は開始用量 150 mg/m^2/day 群と開始用量 300 mg/m^2/day 群でほぼ同様であり、奏効期間は開始用量 150 mg/m^2/day 群と比べて開始用量 300 mg/m^2/day 群で長かったが、両群間に有意差は認められなかった。一方、PGA 及び BSA 評価では、開始用量 150 mg/m^2/day 群と比べて開始用量 300 mg/m^2/day 群で奏効前期間の平均値が長く、奏効期間の平均値は短く、いずれも両群間に有意差が認められた。無増悪期間については、PD が認められた被験者数が少数であったことから、開始用量群間の比較が困難であった。

安全性の観点

有害事象の発現状況、臨床検査値及びバイタルサインについて、新規の又は予期しない安全性上の徴候又は傾向は見られなかった。

すべての被験者が、1 件以上の有害事象を発現した。また、1 例を除き、すべての被験者が、試験薬との因果関係が否定できない有害事象を 1 件以上発現した。

重篤な有害事象の発現率は、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 44.8%（13/29）及び 36.7%（11/30）、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、それぞれ 51.7%（15/29）及び 30.0%（9/30）であり、開始用量 150 mg/m^2/day 群と比べて開始用量 300 mg/m^2/day 群が高かった。投与中止に至った有害事象の発現率は、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 17.2%（5/29）及び 6.7%（2/30）、試験薬の休薬を必要とする有害事象の発現率はそれぞれ 48.3%（14/29）及び 26.7%（8/30）と、いずれも開始用量 150 mg/m^2/day 群と比べて開始用量 300 mg/m^2/day 群が高かった。試験薬の減量を必要とする有害事象の発現率についても、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 150 mg/m^2/day 群と比べて高く、それぞれ 65.5%（19/29）及び 26.7%（8/30）であり、開始用量群間に有意差が認められた（p=0.004：カイ二乗検定）

試験薬の休薬に至った有害事象のうち、最もよく認められた事象は高トリグリセリド血症であり、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、高トリグリセリド血症を主たる中止理由として試験を中止した被験者はいなかった。

（2） 用法設定

2 型糖尿病患者を対象とした海外第 II 相試験（L1069DM-01 試験）において、本剤の血中濃度に対する食事の影響を検討した。L1069DM-01 試験では、本剤 75、150 又は 300 mg の単回投与 1 時間後に経口ブドウ糖負荷試験（OGTT、絶食）又は脂質含有食事負荷試験（MTT、摂食）を受けた被験者について、本剤の投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度（血漿中ベキサロテン濃度/ベキサロテン投与量）を比較した。

血漿中ベキサロテン濃度（血漿中ベキサロテン濃度/ベキサロテン投与量）の平均値は、本剤投与 1 時間後では MTT 群よりも OGTT 群が高かったが、それ以外の両群共通の検体採取時点（投与 1.5～7 時間後）では、OGTT 群よりも MTT 群が高かった。同様に、投与量で標準化した C_{max} 及び AUC_{0-7} の平均値も、OGTT 群より MTT 群が高かった。投与量で標準化した薬物動態パラメータについて OGTT 群と MTT 群で統計学的な差は認められなかったが（$p \geq 0.143$）、これらのデータから、本剤は経口ブドウ糖液と比べて脂質含有食存在下で吸収が促進されることが示唆された。以上より、本剤は食事とともに投与することで、絶食下の投与と比較してベキサロテンの全身曝露が増加する可能性があると考えられた。

以上の結果より、本剤は食後の投与を推奨することとした。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

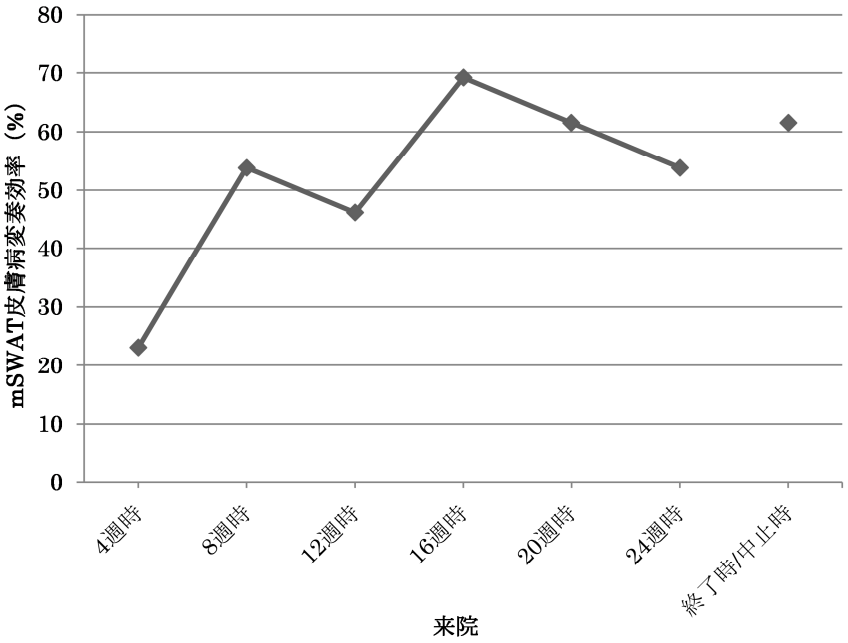
国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）では、被験者 16 例に対し、開始用量 150 mg/m^2/day（3 例）又は 300 mg/m^2/day（13 例）で 24 週間投与した。

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 2.7.3.5-1 に示した。

国内第 I/II 相試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群では、本剤投与 27 日後から奏効例が認められ、mSWAT 奏効率は投与 8 週時に 53.8%（7/13）となり、投与 24 週時も 53.8%（7/13）であった。国内第 I/II 相試験では、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。

図 2.7.3.5-1　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

早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）で、開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC 評価において再発が確認された 2 例では、奏効期間は、それぞれ 92 日及び 176 日であり、疾患コントロール期間は、それぞれ 120 日と 210 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。

また、進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）では、開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC による奏効例（25 例）の奏効期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は 159 日（範囲：29～159 日）であり、疾患コントロール期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は 299 日（範囲：57～299 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。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　CA の各要素別評価グレード

鱗屑	0	病変部位に鱗屑は認められない
	1	（0 と 2 の中間点）
	2	軽度：細かい鱗屑；病変部位が部分的に覆われている
	3	（2 と 4 の中間点）
	4	中等度：やや粗い鱗屑；病変部位が部分的に覆われている
	5	（4 と 6 の中間点）
	6	重度：粗く大きい鱗屑；ほぼすべての病変部位が覆われている；粗い表面
	7	（6 と 8 の中間点）
	8	極めて重度：粗く非常に大きい鱗屑；すべての病変部位が覆われている；非常に粗い表面
紅斑	0	病変部位に紅斑は認められない
	1	（0 と 2 の中間点）
	2	軽度：薄い赤色病変部位
	3	（2 と 4 の中間点）
	4	中等度：赤色病変部位
	5	（4 と 6 の中間点）
	6	重度：真っ赤な病変部位
	7	（6 と 8 の中間点）
	8	極めて重度：極めて真っ赤な病変部位
局面隆起	0	0 mm；皮膚表面より隆起した局面は認められない
	1	≥0～<0.5 mm；ごくわずかな、ただし皮膚表面より隆起した局面が確認できる
	2	≥0.5～<1.0 mm；わずかな、ただし皮膚表面より隆起した局面が確認できる
	3	≥1.0～<1.5 mm；軽度の隆起
	4	≥1.5～<2.0 mm；中等度の隆起
	5	≥2.0～<2.5 mm；中等度から著明な隆起
	6	≥2.5～<3.0 mm；著明な隆起
	7	≥3.0～<3.5 mm；非常に著明な隆起
	8	≥3.5；極度の隆起
低/高色素沈着		低/高色素沈着が CTCL の臨床症状である場合に評価を行う
	0	色素沈着は認められない
	1	（0 と 2 の中間点）
	2	軽度：通常の皮膚に比べて 25%明るい、又ははっきりと暗い色素沈着
	3	（2 と 4 の中間点）
	4	中等度：通常の皮膚に比べて 50%明るい、又は 2 倍暗い色素沈着
	5	（4 と 6 の中間点）
	6	重度：通常の皮膚に比べて 75%明るい、又は 3 倍暗い色素沈着
	7	（6 と 8 の中間点）
	8	極めて重度：通常の皮膚に比べてほとんど色素が消失、又はほとんど真っ黒な色素沈着

表 2.7.3.6-2 指標とした病変部位面積の評価グレード

0	0 cm^2（測定できる部位はない）		
1	>0～≤4 cm^2	10	>90～≤110 cm^2
2	>4～≤10 cm^2	11	>110～≤130 cm^2
3	>10～≤16 cm^2	12	>130～≤155 cm^2
4	>16～≤25 cm^2	13	>155～≤180 cm^2
5	>25～≤35 cm^2	14	>180～≤210 cm^2
6	>35～≤45 cm^2	15	>210～≤240 cm^2
7	>45～≤55 cm^2	16	>240～≤270 cm^2
8	>55～≤70 cm^2	17	>270～≤300 cm^2
9	>70～≤90 cm^2	18	>300 cm^2

表 2.7.3.6-3 指標病変のそう痒に関する評価尺度

PRURITUS（そう痒）	0	No complaint of itching on lesion （病変部位のそう痒の訴えはない）
	1	（0 と 2 の中間点）
	2	Mild: Occasional transient itch on lesion （軽度：時に一時的なそう痒がある）
	3	（2 と 4 の中間点）
	4	Moderate: Frequent itch, every 1-3 hours; reflex scratching （中等度：1～3 時間間隔で頻繁にそう痒があり、反射的にかく）
	5	（4 と 6 の中間点）
	6	Severe: Compelling itch; interrupts daily activities; must be scratched （重度：抑えきれないそう痒があり、日常活動を中断させ、かかずにはいられない）
	7	（6 と 8 の中間点）
	8	Very severe: Unrelieved itch; prevents routine activities; awakens patient from sleep （極めて重度：そう痒が緩和せず、日常活動を妨げ、患者の眠りを中断する）

Source: L1069-23 CSR Table 9.5-D

表 2.7.3.6-4 Karnofsky performance score

Karnofsky	Definitions
100	Normal; no complaints; no signs or symptoms of disease.
90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
80	Normal activity with effort: some signs or symptoms of disease.
70	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his or her needs.
50	Requires considerable assistance and frequent medical care
40	Disabled; requires special care and assistance
30	Severely disabled; hospitalization is indicated although death not imminent
20	Very sick; hospitalization necessary, active supportive treatment necessary
10	Moribund; fatal process progressing rapidly
0	Dead

Source: L1069-23 CSR Appendix 4 of the protocol in Appendix 16.1.1.8.3

表 2.7.3.6-5　ステロイド外用薬のランク

ストロンゲスト	0.05%	クロベタゾールプロピオン酸エステル（デルモベート®）
	0.05%	ジフロラゾン酢酸エステル（ジフラール®、ダイアコート®）
ベリーストロング	0.1%	モメタゾンフランカルボン酸エステル（フルメタ®）
	0.05%	酪酸プロピオン酸ベタメタゾン（アンテベート®）
	0.05%	フルオシノニド（トプシム®）
	0.064%	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル（リンデロン DP®）
	0.05%	ジフルプレドナート（マイザー®）
	0.1%	アムシノニド（ビスダーム®）
	0.1%	吉草酸ジフルコルトロン（テクスメテン®、ネリゾナ®）
	0.1%	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン（パンデル®）
ストロング	0.3%	デプロドンプロピオン酸エステル（エクラー®）
	0.1%	プロピオン酸デキサメタゾン（メサデルム®）
	0.12%	デキサメタゾン吉草酸エステル（ボアラ®、ザルックス®）
	0.1%	ハルシノニド（アドコルチン®）
	0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル（ベトネベート®、リンデロン V®）
	0.025%	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（プロパデルム®）
	0.025%	フルオシノロンアセトニド（フルコート®）
ミディアム	0.3%	吉草酸酢酸プレドニゾロン（リドメックス®）
	0.1%	トリアムシノロンアセトニド（レダコート®、ケナコルト A®）
	0.1%	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル（アルメタ®）
	0.05%	クロベタゾン酪酸エステル（キンダベート®）
	0.1%	ヒドロコルチゾン酪酸エステル（ロコイド®）
	0.1%	デキサメタゾン（グリメサゾン®、オイラゾン®）
ウィーク	0.5%	プレドニゾロン（プレドニゾロン®）

Source：日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」日皮会誌, 110:1099-1104, 2000

表 2.7.3.6-6　ベキサロテンの CTCL に対する有効性を検討した試験の主要な結果

試験番号	ベキサロテン開始用量：評価被験者数	mSWAT 奏効率（CR+PR）	BSA 奏効率（CR+CCR+PR）	PGA 奏効率（CCR+PR）[1]	CA 奏効率（CR+CCR+PR）	PEC 奏効率（CR+CCR+PR）	mSWAT 奏効前期間中央値[2]	PEC 奏効前期間中央値[2]	CA、PGA、BSA 奏効例の奏効前期間平均値
国内第 I/II 相試験：B-1101（評価資料）	150 mg/m^2/day：3 例	2/3（24 週投与終了時）	-	2/3（24 週投与終了時）	3/3（24 週投与終了時）	3/3（24 週投与終了時）	-	-	-
	300 mg/m^2/day：13 例	61.5%（8/13） 95%CI=31.6～86.1% （投与終了/中止時）	-	69.2%（9/13） 95%CI=38.6～90.9% （投与終了/中止時）	46.2%（6/13） 95%CI=19.2～74.9% （投与終了/中止時）	69.2%（9/13） 95%CI=38.6～90.9% （投与終了/中止時）	58 日	54 日	-
海外第 IV 相試験：E7273-G000-401（評価資料）	150 mg/m^2/day：30 例	-	23.3%（7/30） 95%CI=9.9～42.3%	20.0%（6/30） 95%CI=7.7～38.6%	23.3%（7/30） 95%CI=9.9～42.3%	-	-	-	CA：99.9 日 PGA：53.5 日 BSA：66.1 日
	300 mg/m^2/day：29 例	-	34.5%（10/29） 95%CI=17.9～54.3%）	37.9%（11/29） 95%CI=20.7～57.7%	34.5%（10/29） 95%CI=17.9～54.3%）	-	-	-	CA：91.6 日 PGA：103.5 日 BSA：117.0 日
早期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験：L1069-23（参考資料）	6.5 mg/m^2/day：15 例	-	-	6.7%（1/15） 95%CI=0.0～19.3%	20.0%（3/15） 95%CI=0.0～40.2%	20.0%（3/15） 95%CI=0.0～40.2%	-	-	-
	300 mg/m^2/day：28 例	-	-	50.0%（14/28） 95%CI=31.5～68.5%	35.7%（10/28） 95%CI=18.0～53.5%	53.6%（15/28） 95%CI=35.1～72.0%	-	57 日	-
	>300 mg/m^2/day：15 例	-	-	60.0%（9/15） 95%CI=35.2～84.8%	46.7%（7/15） 95%CI=21.4～71.9%	66.7%（10/15） 95%CI=42.8～90.5%	-	92 日	-
進行期 CTCL 患者を対象とした海外第 II/III 相試験：L1069-24（参考資料）	300 mg/m^2/day：56 例	-	-	48.2%（27/56） 95%CI=35.1～61.3%	26.8%（15/56） 95%CI=15.2～38.4%	44.6%（25/56） 95%CI=31.6～57.7%	-	180 日	-
	>300 mg/m^2/day：38 例	-	-	52.6%（20/38） 95%CI=36.8～68.5%	47.4%（18/38） 95%CI=31.5～63.2%	55.3%（21/38） 95%CI=39.5～71.1%	-	59 日	

CI:信頼区間

1) 海外第 IV 相試験のみ CR＋CCR＋PR

2) Kaplan-Meier 法

参考文献

1）　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：悪性リンパ腫. 金原出版; 2010. [5.4.5]
2）　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]

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）

2.7　臨床概要
2.7.4　臨床的安全性の概要

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

略号一覧 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.4.2 有害事象 21
2.7.4.2.1 有害事象の解析 22
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 25
2.7.4.2.1.2 死亡 41
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 44
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 54
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 70
2.7.4.2.1.6 最大耐用量 71
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 72
2.7.4.3 臨床検査値の評価 72
2.7.4.3.1 臨床検査値の検討 72
2.7.4.3.1.1 脂質 73
2.7.4.3.1.2 甲状腺ホルモン 75
2.7.4.3.1.3 白血球数及び好中球 77
2.7.4.3.1.4 ヘモグロビン量 78
2.7.4.3.1.5 肝機能検査値 79
2.7.4.3.2 Grade 3 及び Grade 4 の臨床検査値異常 80
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 83
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体所見 83
2.7.4.4.2 12 誘導心電図 83
2.7.4.4.3 細隙灯顕微鏡検査 84
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 85
2.7.4.5.1 内因性要因 85
2.7.4.5.1.1 人口統計学的特性 85
2.7.4.5.1.2 肝機能障害 87
2.7.4.5.1.3 腎機能障害 87
2.7.4.5.1.4 脂質異常症 87
2.7.4.5.2 外因性要因 88
2.7.4.5.3 薬物相互作用 88
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 89

2.7.4.5.5 過量投与 89
2.7.4.5.6 薬物乱用 89
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 90
2.7.4.5.8 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 90
2.7.4.6 市販後データ 90
2.7.4.6.1 ベキサロテンに曝露されたと推定される患者数 90
2.7.4.6.2 市販後に報告された重篤な有害事象 90
2.7.4.7 付録 92
2.7.4.7.1 有害事象用語 92
2.7.4.7.2 投与量調整規定 102
2.7.4.7.3 死亡一覧 105
2.7.4.7.4 重篤な有害事象一覧 112
2.7.4.7.5 その他の本文に含めない表 128

略号一覧

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（SGPT）	alanine aminotransferase (ALT) = serum glutamic pyruvate transaminase (SGPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AST（SGOT）	aspartate aminotransferase (AST) = serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ＝グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
BMI	Body Math Index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
DLT	Dose Limiting Toxicity	用量制限毒性
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese	ICH 国際医薬品用語集日本語版
MTT	Meal tolerance test	食事負荷試験
mSWAT	Modified severity weighted assessment tool	---
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
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
PT	Preferred terms	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(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（以下、「本剤」）の安全性について、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）を評価資料として検討した。また、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）を参考資料として検討した。これらの試験は、同時に本剤の有効性を評価した試験であり、試験の概要は 2.7.3.2 及び 2.7.6 に記載した。

その他、本剤の安全性を評価した試験として、種々の進行癌患者を対象とした海外第 I 相試験（L1069-93-01 試験）及び海外第 I/II 相試験（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 相試験（L1069-94-02 試験）が実施された。これらの試験の要約は 2.7.6 に記載した。

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

なお、本剤の安全性評価にあたり、併合データの解析は実施していない。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

実施地域； 実施医療機関数	試験番号	試験デザイン	対象	主な目的	ベキサロテン投与量及び被験者数	投与期間
CTCL 対象試験						
国内； 10 施設	B-1101 （評価資料）	第 I/II 相、多施設共同、オープンラベル、既存対照	CTCL 患者（病期 IIB 以上又は病期 IB～IIA で標準的初回治療に治療抵抗性を示した患者	第 I 相：ベキサロテン 150 mg/m^2/day 及び 300 mg/m^2/day の忍容性及び薬物動態を検討する。 第 II 相：開始用量を 300 mg/m^2/day としてベキサロテン 24 週間投与の有効性及び安全性を検討する。	開始用量 150 mg/m^2/day：3 例 300 mg/m^2/day：13 例 計 16 例	第 I 相：4 週間 [1)] 第 II 相：24 週間
海外； 16 施設	E7273-G000-401 （評価資料）	第 IV 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル	CTCL 患者（少なくとも 1 種類の全身療法に対し治療抵抗性を示し、かつ全身療法の適応患者）	2 つの開始用量でのベキサロテンの有効性、安全性及び忍容性を評価する。	開始用量 150 mg/m^2/day：30 例 300 mg/m^2/day：29 例 計 59 例	24 週間

1) 第 I 相より試験に参加した被験者は、試験 4 週の時点で第 II 相への参加について文書による同意が得られれば、総投与期間が 24 週間となるまで投与を継続。
2) 1998 年 7 月 31 日（被験者組み入れカットオフ日）以降に組み入れられた被験者。安全性データは別個に集計した。本項では被験者組み入れカットオフ日までに組み入れられた被験者のデータを使用した。
3) 治験治療が被験者に有益である可能性があると治験担当医師がみなし、かつ、容認できない毒性が認められない場合、すべての被験者について、本試験実施期間中は、16 週間を超えて投与継続可能とした。
4) 治験治療が被験者に有益であると治験担当医師が判断した場合及び/又は病態の悪化の臨床徴候又は容認できない毒性が認められない場合、4 週間の治験薬投与延長を可能とした。
5) 治験担当医師の判断で、治験薬投与が有益であった被験者は、病態の増悪が認められるまで又は治験薬投与が有益ではなくなるまで、割り当てられた投与量で治験薬投与の継続を可能とした。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

実施地域； 実施医療機関数	試験番号	試験デザイン	対象	主な目的	ベキサロテン投与量及び被験者数	投与期間
CTCL 対象試験						
海外； 39 施設（被験者登録施設数 18）	L1069-23 （参考資料）	第 II/III 相、多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照	難治性又は持続性の早期 CTCL 患者（病期 IA、IB 及び IIA）	ベキサロテンの（1）安全性及び忍容性を評価する、（2）抗腫瘍効果を評価する、（3）2 つの異なる用量を評価する。	開始用量 6.5 mg/m^2/day：15 例 300 mg/m^2/day：28 例 >300 mg/m^2/day：15 例 計 58 例 追加被験者 [2] 開始用量 6.5 mg/m^2/day：16 例 300 mg/m^2/day：12 例 計 28 例	16 週間 [3]

（次頁に続く）

1) 第 I 相より試験に参加した被験者は、試験 4 週の時点で第 II 相への参加について文書による同意が得られれば、総投与期間が 24 週間となるまで投与を継続。
2) 1998 年 7 月 31 日（被験者組み入れカットオフ日）以降に組み入れられた被験者。安全性データは別個に集計した。本項では被験者組み入れカットオフ日までに組み入れられた被験者のデータを使用した。
3) 治験治療が被験者に有益である可能性があると治験担当医師がみなし、かつ、容認できない毒性が認められない場合、すべての被験者について、本試験実施期間中は、16 週間を超えて投与継続可能とした。
4) 治験治療が被験者に有益であると治験担当医師が判断した場合及び/又は病態の悪化の臨床徴候又は容認できない毒性が認められない場合、4 週間の治験薬投与延長を可能とした。
5) 治験担当医師の判断で、治験薬投与が有益であった被験者は、病態の増悪が認められるまで又は治験薬投与が有益ではなくなるまで、割り当てられた投与量で治験薬投与の継続を可能とした。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

実施地域； 実施医療機関数	試験番号	試験デザイン	対象	主な目的	ベキサロテン投与量及び被験者数	投与期間
海外； 43 施設（被験者登録施設数 26）	L1069-24 （参考資料）	第 II/III 相、多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照	難治性の進行期 CTCL 患者（病期 IIB、III、IVA 及び IVB）	ベキサロテンの（1）安全性及び忍容性を評価する、（2）抗腫瘍効果を評価する。	開始用量 300 mg/m^2/day：56 例 >300 mg/m^2/day：38 例 計 94 例 追加被験者 [2] 開始用量 300 mg/m^2/day：13 例	16 週間 [3]
その他の臨床試験						
海外； 1 施設（米国）	L1069-93-01 （参考資料）	第 I 相、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増	進行癌患者	ベキサロテン 1 日 1 回経口投与時の忍容性、安全性、潜在的毒性、薬物動態及び代謝経路を評価する。	非微粉化製剤：17 例（投与量 5、10、20、40 及び 65 mg/m^2/day にそれぞれ 4、3、3、3 及び 3 例） 微粉化製剤：35 例（投与量 18、30、50、83、140、230、300、400 及び 500 mg/m^2/day にそれぞれ 3、4、3、3、3、3、10、5 及び 1 例）	4 週間 [4]

（次頁に続く）

1) 第 I 相より試験に参加した被験者は、試験 4 週の時点で第 II 相への参加について文書による同意が得られれば、総投与期間が 24 週間となるまで投与を継続。
2) 1998 年 7 月 31 日（被験者組み入れカットオフ日）以降に組み入れられた被験者。安全性データは別個に集計した。本項では被験者組み入れカットオフ日までに組み入れられた被験者のデータを使用した。
3) 治験治療が被験者に有益である可能性があると治験担当医師がみなし、かつ、容認できない毒性が認められない場合、すべての被験者について、本試験実施期間中は、16 週間を超えて投与継続可能とした。
4) 治験治療が被験者に有益であると治験担当医師が判断した場合及び/又は病態の悪化の臨床徴候又は容認できない毒性が認められない場合、4 週間の治験薬投与延長を可能とした。
5) 治験担当医師の判断で、治験薬投与が有益であった被験者は、病態の増悪が認められるまで又は治験薬投与が有益ではなくなるまで、割り当てられた投与量で治験薬投与の継続を可能とした。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

実施地域； 実施医療機関数	試験番号	試験デザイン	対象	主な目的	ベキサロテン投与量及び被験者数	投与期間
海外； 1 施設（米国）	L1069-93-02 （参考資料）	第 I/II 相、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増	進行癌患者	ベキサロテン 1 日 1 回経口投与時の忍容性、安全性、潜在的毒性、薬物動態及び代謝経路を評価する。	非微粉化製剤：18 例（投与量 5、10、20、30、45 及び 75 mg/m^2/day に各 3 例） 微粉化製剤：42 例（投与量 21、50、83、140、230、380、500、650、800 及び 1000 mg/m^2/day に、それぞれ 3、3、3、4、3、5、3、6、6 及び 6 例）	4 週間 [5)]
海外； 4 施設（米国）	L1069-94-02 （参考資料）	第 I/II 相、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増	進行頭頚部扁平上皮癌患者	ベキサロテン 1 日 1 回（QD）又は 1 日 2 回（BID）経口投与時の忍容性、安全性、潜在的毒性、薬物動態及び代謝経路を評価する。（投与スケジュール別の有害事象の解析は実施しなかった。）	非微粉化製剤：投与量 10 mg/m^2/day に 4 例 微粉化製剤：投与量 50、100、150、300、400 及び 600 mg/m^2/day に、それぞれ 3、3、4、3、2 及び 9 例 （QD：4 例、BID：24 例）	4 週間 [4)]

1) 第 I 相より試験に参加した被験者は、試験 4 週の時点で第 II 相への参加について文書による同意が得られれば、総投与期間が 24 週間となるまで投与を継続。
2) 1998 年 7 月 31 日（被験者組み入れカットオフ日）以降に組み入れられた被験者。安全性データは別個に集計した。本項では被験者組み入れカットオフ日までに組み入れられた被験者のデータを使用した。
3) 治験治療が被験者に有益である可能性があると治験担当医師がみなし、かつ、容認できない毒性が認められない場合、すべての被験者について、本試験実施期間中は、16 週間を超えて投与継続可能とした。
4) 治験治療が被験者に有益であると治験担当医師が判断した場合及び/又は病態の悪化の臨床徴候又は容認できない毒性が認められない場合、4 週間の治験薬投与延長を可能とした。
5) 治験担当医師の判断で、治験薬投与が有益であった被験者は、病態の増悪が認められるまで又は治験薬投与が有益ではなくなるまで、割り当てられた投与量で治験薬投与の継続を可能とした。

(2) 安全性データの収集方法

1) 解析対象

国内第 I/II 相試験の安全性解析対象集団は、「最大の解析対象集団（FAS）のうち、ベキサロテン投与後の安全性データが 1 つ以上ある被験者」と定義した。

海外第 IV 相試験の安全性解析対象集団は、「本剤が 1 回以上投与され、本剤投与後の評価が 1 回以上行われた被験者」と定義した。

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 相試験の安全性の解析対象集団は、intent-to-treat（ITT）集団とし、「試験に組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与された被験者」と定義した。主として、被験者組み入れカットオフ日（1998 年 7 月 31 日）までに組み入れられた被験者について解析を行った。なお、被験者組み入れカットオフ日以降に組み入れられた被験者（追加被験者）の安全性データは 2.7.6 に要約した。

2) 有害事象

国内第 I/II 相試験では、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は有害事象として取り扱わないこととしたが、重篤な有害事象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した。

海外第 IV 相試験、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 相試験でも、同様の規定が設定された。

3) 治験薬との因果関係

国内第 I/II 相試験では、治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 3 段階で判定し、このうち「関連なし」以外を「因果関係が否定できない」として集計した。因果関係の判定基準は以下のとおりとした。

治験薬との因果関係判定基準

「関連なし」：治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。

「関連あり」：治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる。

なお、治験責任医師又は治験分担医師は、下記事項を考慮して有害事象と治験薬との因果関係を評価する。

- 有害事象の発現時期と治験薬投与開始時期との時間的関係
- 有害事象の経過、特に治験薬の投与中止、もしくは再投与された場合にはその影響
- 治験薬もしくは類似薬投与により発現が知られている有害事象か否か
- 被験者において知られている有害事象発現を増加させる危険因子の有無
- 有害事象発現とは関連するが、治験薬とは無関係の交絡因子の有無

治験責任医師又は治験分担医師は、「関連あり」と判断した有害事象について、更に、因果関係の程度に基づき、「関連あるかもしれない」もしくは「おそらく関連あり」に分類する（因果関係の程度は、「おそらく関連あり」が「関連あるかもしれない」よりも強い）。

海外第 IV 相試験では、治験薬との因果関係は、「Probably related（多分関連あり）」、「Possibly related（関連あるかもしれない）」、「not related（関連なし）」の 3 段階で評価し、このうち「関連なし」以外を「因果関係が否定できない」として集計した。

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、治験薬との因果関係は、No, not related（関連なし）、Probably not related（おそらく関連なし）、Possibly related（関連あるかもしれない）、Probably related（多分関連あり）、Yes, related（関連あり）の 5 段階で評価した。これらの試験の治験総括報告書（CSR）では、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」及び「関連あり」について「治験薬との因果関係が否定できない」として集計したが、本文書では、「関連なし」以外のすべてを「治験薬との因果関係が否定できない」として集計した結果を記載した。

4） 重症度

国内第 I/II 相試験では、有害事象及び臨床検査値異常の重症度は、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。また、Grade 3 以上の有害事象を「高度の有害事象」として集計した。

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。

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、有害事象の重症度は、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）version 1 を参考に、軽度（NCI-CTC Grade 1 相当）、中等度（NCI-CTC Grade 2 相当）、やや高度（NCI-CTC Grade 3 相当）、高度（NCI-CTC Grade 4 相当）の 4 段階で評価した。なお、臨床検査値異常の重症度は、NCI-CTC version 2 を用いて評価した。

5） 用量制限毒性の定義

国内第 I/II 相試験では、用量制限毒性は、「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」と定義した。

海外第 IV 相試験では、用量制限毒性は、「試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、用量制限毒性は、「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、NCI-CTC Grade 3 又は 4 の事象とする」と定義した。

6） 注目すべき有害事象

国内第 I/II 相試験では、先行の海外臨床試験において、本剤投与後に、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が高頻度で発現したことから、これらの有害事象について、特に注目して分析した。

解析に当たって、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をそれぞれ以下のとおり定義した。

「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」	PT 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、脂質増加
「甲状腺機能低下症」	PT 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、遊離サイロキシン減少
「好中球減少症」	PT 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

7) 臨床検査及びバイタルサイン

国内第 I/II 相試験では、血液学的検査、血液生化学検査［血糖値、電解質、肝機能検査、空腹時脂質検査、腎機能検査、その他（総タンパク、アルブミン、尿酸、CK、アミラーゼ、LDH）］、尿検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図の検査を実施した。また、海外で実施された臨床試験で甲状腺機能低下症が認められたため、甲状腺検査（甲状腺刺激ホルモン、遊離サイロキシン、血清総サイロキシン）を実施した。

海外第 IV 相試験、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 相試験でも同様の検査が実施された。

8) 細隙灯顕微鏡検査及びその他の検査

ラット及びイヌにベキサロテンを 6 ヵ月投与した毒性試験の結果、後嚢下白内障が認められたため、国内第 I/II 相試験では細隙灯顕微鏡検査を実施した。

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、試験の途中から細隙灯顕微鏡検査が実施された。

その他の検査として、海外第 IV 相試験では、骨密度（BMD）の検査が実施された。

9) 使用した有害事象の辞書

国内第 I/II 相試験では、有害事象は、ICH 国際医薬品用語集日本語版（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。日本語訳については、MedDRA/J version 16.0 を参考とした。報告された COSTART 5 の Preferred Term（基本語）で、MedDRA/J version 16.0 の基本語（Preferred Term：PT）又は下層語（Lowest Level Term：LLT）に該当する用語がない場合は、類似する用語を適用した。また、COSTART 5 の Body System（器官分類）の日本語訳についても、MedDRA/J version 16.0 を参考とした。本文中で使用した COSART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表を付録に添付した（表 2.7.4.7-1）。また、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 相試験で頻出する有害事象名について、COSTART 5 の基本語に対応する医師記載の有害事象名一覧を付録に添付した（表 2.7.4.7-2）。

10） 安全性データの収集期間

国内第 I/II 相試験では、被験者から文書による同意を取得した時点以降、治験実施計画書で規定されたフォローアップ来院時までに観察された有害事象を収集した。

海外第 IV 相試験では、被験者から文書による同意を取得した時点以降、有害事象が消失する又は最終規定来院日の 30 日後のいずれか早い方までを有害事象の報告期間とした。なお、重篤な有害事象については、事象が消失するまで又は後遺症が安定するまで追跡することとした。

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 相試験の安全性データは、1998 年 9 月 30 日までに 16 週間の治験薬の投与を完了した又は投与を中止した被験者については 1998 年 9 月 30 日、それ以外は 1998 年 11 月 20 日をデータカットオフ日として集計した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

（1） 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 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 150 mg/m^2/day である被験者（以降、開始用量 150 mg/m^2/day 群）が 3 例、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 13 例、合計 16 例であった。これら 16 例すべてを国内第 I/II 相試験の安全性解析対象集団とした（FAS と同一集団）。

本剤の投与量は、開始用量を 150 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day とした。なお、被験者の状態に応じた減量及び休薬を治験実施計画書に規定した。投与量調整規定の詳細は 2.7.4.7.2 に記載した。

FAS を対象とした本剤の投与状況を表 2.7.4.1-2 に示した。

本剤を 16 週間以上投与された被験者の割合は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 100%（3/3）、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 85%（11/13）であった。

また、減量又は休薬した被験者の割合は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 33%（1/3）、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 69%（9/13）であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、減量が 1 回（300 mg/m^2/day から 200 mg/m^2/day）であった被験者の割合は 31%（4/13）、減量が 2 回

(300 mg/m^2/day から 200 mg/m^2/day、その後 100 mg/m^2/day) であった被験者は 39% (5/13)、減量しなかった被験者は 31% (4/13) であった。

なお、治験薬投与期間中に減量措置がなく、開始用量を 16 週以上継続して投与した被験者の割合は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 67% (2/3)、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 23% (3/13) であった。

表 2.7.4.1-2 ベキサロテンの投与状況 (FAS) : 国内第 I/II 相試験

	開始用量 150 mg/m^2/day 群		開始用量 300 mg/m^2/day 群		全例	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
FAS	3		13		16	
減量休薬						
無	2	(66.7)	4	(30.8)	6	(37.5)
有	1	(33.3)	9	(69.2)	10	(62.5)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
開始用量での投与日数						
14 日未満 (0< <14)	0	(0.0)	5	(38.5)	5	(31.3)
28 日以内 (14<= <=28)	1	(33.3)	2	(15.4)	3	(18.8)
56 日 (8 週) 以内 (28< <=56)	0	(0.0)	2	(15.4)	2	(12.5)
84 日 (12 週) 以内 (56< <=84)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(6.3)
112 日 (16 週) 以内 (84< <=112)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
113 日 (16 週) 以上 (112<)	2	(66.7)	3	(23.1)	5	(31.3)
減量回数						
1 回減量	1	(33.3)	4	(30.8)	5	(31.3)
2 回減量	0	(0.0)	5	(38.5)	5	(31.3)
減量無	2	(66.7)	4	(30.8)	6	(37.5)
減量パターン別の投与日数						
100 mg/m^2/day に減量してからの投与日数						
14 日未満 (0< <14)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)
28 日以内 (14<= <=28)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)
56 日 (8 週) 以内 (28< <=56)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)
84 日 (12 週) 以内 (56< <=84)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)
112 日 (16 週) 以内 (84< <=112)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)
113 日 (16 週) 以上 (112<)	1	(33.3)	-	-	1	(6.3)
200 mg/m^2/day に減量してからの投与日数						
14 日未満 (0< <14)	-	-	1	(7.7)	1	(6.3)
28 日以内 (14<= <=28)	-	-	1	(7.7)	1	(6.3)
56 日 (8 週) 以内 (28< <=56)	-	-	2	(15.4)	2	(12.5)
84 日 (12 週) 以内 (56< <=84)	-	-	3	(23.1)	3	(18.8)
112 日 (16 週) 以内 (84< <=112)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)
113 日 (16 週) 以上 (112<)	-	-	2	(15.4)	2	(12.5)
200 mg/m^2/day に減量後 100 mg/m^2/day に減量してからの投与日数						
14 日未満 (0< <14)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)
28 日以内 (14<= <=28)	-	-	1	(7.7)	1	(6.3)
56 日 (8 週) 以内 (28< <=56)	-	-	1	(7.7)	1	(6.3)
84 日 (12 週) 以内 (56< <=84)	-	-	1	(7.7)	1	(6.3)
112 日 (16 週) 以内 (84< <=112)	-	-	1	(7.7)	1	(6.3)
113 日 (16 週) 以上 (112<)	-	-	1	(7.7)	1	(6.3)

（次頁に続く）

Source：B-1101 治験総括報告書 表 12-1

表 2.7.4.1-2 ベキサロテンの投与状況（FAS）：国内第 I/II 相試験（続き）

	開始用量 150 mg/m²/day 群		開始用量 300 mg/m²/day 群		全例	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
治験薬の合計投与日数						
14 日未満 (0< <14)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
28 日以内 (14<= <=28)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(6.3)
56 日 (8 週) 以内 (28< <=56)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
84 日 (12 週) 以内 (56< <=84)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(6.3)
112 日 (16 週) 以内 (84< <=112)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
113 日 (16 週) 以上 (112<)	3	(100.0)	11	(84.6)	14	(87.5)

Source：B-1101 治験総括報告書 表 12-1

(2) 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量群別の投与期間の中央値は、開始用量 6.5 mg/m²/day の被験者（以降、開始用量 6.5 mg/m²/day 群）（15 例）で 166 日、開始用量 300 mg/m²/day の被験者（以降、開始用量 300 mg/m²/day 群）（28 例）で 112 日、開始用量 >300 mg/m²/day の被験者（以降、開始用量>300 mg/m²/day 群）（15 例）で 138 日であった。最長投与期間は 55.1 週間（386 日）で、また、300 mg/m²/day 群の中では 42.9 週間（300 日）が最長であった（表 2.7.4.7-20）。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量群別の投与期間の中央値は、開始用量 300 mg/m²/day の被験者（以降、開始用量 300 mg/m²/day 群）（56 例）で 111 日、開始用量>300 mg/m²/day の被験者（以降、開始用量>300 mg/m²/day 群）（38 例）で 123 日であった。投与期間の最長は、開始用量 300 mg/m²/day 群で 47.1 週間（330 日）、開始用量>300 mg/m²/day 群で 81.0 週間（567 日）であった（表 2.7.4.7-21）。

(3) 海外第 IV 相試験

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/m²/day である被験者（以降、開始用量 300 mg/m²/day 群）が 29 例、開始用量が 150 mg/m²/day である被験者（以降、開始用量 150 mg/m²/day 群）が 30 例、合計 59 例であった。これら 59 例すべてを海外第 IV 相試験の安全性解析対象集団とした（FAS と同一集団）。

本剤の投与量は、開始用量を 300 mg/m²/day 又は 150 mg/m²/day としたが、被験者の状態に応じた減量及び休薬を治験実施計画書に規定した。投与量調整規定の詳細は 2.7.4.7.2 に記載した。

FAS を対象とした本剤の投与状況を表 2.7.4.1-3 に示した。

治療期間（休薬した期間を含む）の中央値は、開始用量 300 mg/m²/day 群及び開始用量 150 mg/m²/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 19.00 週及び 22.57 週、被験者ごとの投与回数の中央値はそれぞれ 133 回及び 158 回、被験者ごとの予定投与量に対する実際の投与量の割合の中央値はそれぞれ 73.74%及び 100.00%であった。いずれも、開始用量 150 mg/m^2/day 群と比べて開始用量 300 mg/m^2/day 群がわずかに少なかった。

被験者あたりの 1 日用量の中央値は、開始用量 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群と比べて多く、それぞれ 221.20 mg/day 及び 150.00 mg/day であった。また、被験者あたりの総曝露量の中央値も同様に開始用量 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群と比べて多く、それぞれ 22950.00 mg 及び 19800.00 mg であった。

表 2.7.4.1-3 ベキサロテンの投与状況（FAS）：海外第 IV 相試験

	開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=29)	開始用量 150 mg/m^2/day 群 (N=30)	合計 (N=59)
治療期間（日）[1]			
被験者数	29	30	59
平均（標準偏差）	138.93（54.704）	146.50（40.400）	142.78（47.700）
中央値	167.00	167.00	167.00
最小値－最大値	1.0－191.0	27.0－202.0	1.0－202.0
投与週数[2]			
被験者数	28	30	58
平均（標準偏差）	16.66（7.334）	20.20（5.493）	18.49（6.634）
中央値	19.00	22.57	20.79
最小値－最大値	1.4－25.0	3.9－28.9	1.4－28.9
投与回数			
被験者数	28	30	58
平均（標準偏差）	116.64（51.346）	141.40（38.455）	129.45（46.443）
中央値	133.00	158.00	145.50
最小値－最大値	10.0－175.0	27.0－202.0	10.0－202.0
曝露量（mg）			
被験者数	28	30	58
平均（標準偏差）	24380.36（14577.67）	19296.67（5909.547）	21750.86（11180.17）
中央値	22950.00	19800.00	21400.00
最小値－最大値	3000.0－50400.0	4050.0－26250.0	3000.0－50400.0

（次頁に続く）

総投与量：投与を休薬した日を含まないように分割した全ての期間における、（投与終了日−投与開始日+1）×1 日用量、の総和。
総投与期間：投与を休薬した日を含まないように分割した全ての期間における、投与終了日−投与開始日+1 日、の総和。
1) 治療期間=最終投与日−初回投与日+1 日
2) 投与週数=被験者あたりの総投与期間を週単位で示したもの。
3) 1 日あたりの試験薬の力価=総投与量/総投与期間。
4) 予定投与量に対する実際の投与量の割合（%）=総投与量/（総投与期間×予定開始用量）。予定開始用量は治療群ごとに予定された用量で、300 mg 又は 150 mg のいずれかとなる。
Source: E7273-G000-401 CSR Table 11-1

表 2.7.4.1-3 ベキサロテンの投与状況（FAS）：海外第 IV 相試験（続き）

	開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=29)	開始用量 150 mg/m^2/day 群 (N=30)	合計 (N=59)
1 日あたりの試験薬の力価（mg/日）[3]			
被験者数	28	30	58
平均（標準偏差）	218.55（78.209）	138.52（25.141）	177.15（69.613）
中央値	221.20	150.00	150.00
最小値－最大値	80.2－316.1	61.4－150.0	61.4－316.1
予定投与量に対する実際の投与量の割合（%）[4]			
被験者数	28	30	58
平均（標準偏差）	72.85（26.070）	92.35（16.760）	82.93（23.696）
中央値	73.74	100.00	100.00
最小値－最大値	26.7－105.4	41.0－100.0	26.7－105.4

総投与量：投与を休薬した日を含まないように分割した全ての期間における、(投与終了日−投与開始日+1) ×1 日用量、の総和。
総投与期間：投与を休薬した日を含まないように分割した全ての期間における、投与終了日−投与開始日+1 日、の総和。
1) 治療期間=最終投与日−初回投与日+1 日
2) 投与週数=被験者あたりの総投与期間を週単位で示したもの。
3) 1 日あたりの試験薬の力価=総投与量/総投与期間。
4) 予定投与量に対する実際の投与量の割合（%）=総投与量/（総投与期間×予定開始用量）。予定開始用量は治療群ごとに予定された用量で、300 mg 又は 150 mg のいずれかとなる。
Source: E7273-G000-401 CSR Table 11-1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1） 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験の人口統計学的及び疾患の特性を表 2.7.4.1-4 及び表 2.7.4.1-5 に示した。

国内第 I/II 相試験では、FAS 全体の人口統計学的特性について、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）であった。

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。1 例を除き、被験者は治験開始前に 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。

表 2.7.4.1-4 人口統計学的特性の概要（FAS）：国内第 I/II 相試験

		開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例	開始用量 300 mg/m^2/day 群 13 例	全体 16 例
性別	男性	2 例 (66.7%)	8 例 (61.5%)	10 例 (62.5%)
	女性	1 例 (33.3%)	5 例 (38.5%)	6 例 (37.5%)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	50.3 (11.59)	55.7 (13.12)	54.7 (12.66)
	中央値	52.0	59.0	57.0
	最小値－最大値	38－61	32－74	32－74
身長（cm）	平均値（標準偏差）	165.53 (10.020)	161.62 (7.866)	162.35 (8.086)
	中央値	160.00	159.30	159.75
	最小値－最大値	159.5－177.1	152.0－179.3	152.0－179.3
体重（kg）	平均値（標準偏差）	59.47 (12.268)	57.62 (9.863)	57.96 (9.922)
	中央値	61.80	58.70	59.10
	最小値－最大値	46.2－70.4	41.4－81.0	41.4－81.0
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	21.57 (3.232)	22.04 (3.219)	21.95 (3.118)
	中央値	22.40	21.50	21.95
	最小値－最大値	18.0－24.3	16.7－28.0	16.7－28.0
体表面積（m^2）	平均値（標準偏差）	1.67 (0.208)	1.60 (0.147)	1.61 (0.154)
	中央値	1.60	1.60	1.60
	最小値－最大値	1.5－1.9	1.4－1.9	1.4－1.9

Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-3

表 2.7.4.1-5 投与開始前の疾患特性の概要（FAS）：国内第 I/II 相試験

		開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例	開始用量 300 mg/m^2/day 群 13 例	全体 16 例
CTCL 診断 例数（%）	菌状息肉症	3 (100)	12 (92.3)	15 (93.8)
	セザリー症候群	0	0	0
	その他	0	1 (7.7)	1 (6.3)
	不明	0	0	0
CTCL 罹病期間 例数（%）	～1 ヵ月	0	1 (7.7)	1 (6.3)
	～6 ヵ月	0	3 (23.1)	3 (18.8)
	～1 年	0	0	0
	～3 年	0	2 (15.4)	2 (12.5)
	3 年より以前	2 (66.7)	3 (23.1)	5 (31.3)
	不明	1 (33.3)	4 (30.8)	5 (31.3)
CTCL 重症度・病期 例数（%）	I A	0	0	0
	I B	2 (66.7)	5 (38.5)	7 (43.8)
	II A	1 (33.3)	0	1 (6.3)
	II B	0	4 (30.8)	4 (25.0)
	III A	0	3 (23.1)	3 (18.8)
	III B	0	0	0
	IV A1	0	0	0
	IV A2	0	0	0
	IV B	0	1 (7.7)	1 (6.3)
	不明	0	0	0
mSWAT スコア	平均値	21.43	41.07	37.39
	標準偏差	14.714	30.986	29.319
	中央値	17.20	34.00	33.25
	最小値－最大値	9.3－37.8	0.2－99.0	0.2－99.0
前治療の有無 例数（%）	なし	0	1 (7.7)	1 (6.3)
	あり	3 (100)	12 (92.3)	15 (93.8)
前治療の種類 例数（%）	全身薬物療法	1 (33.3)	4 (30.8)	5 (31.3)
	局所薬物療法	3 (100)	9 (69.2)	12 (75.0)
	紫外線/放射線療法	3 (100)	10 (76.9)	13 (81.3)

Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-4

（2） 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、被験者全体について、そのほとんどが白人（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 であり、特に開始用量 300 mg/m^2/day 群で病期 IB が多かった［75%（21/28）］。CTCL に対する前治療は、紫外線・放射線療法が最も多かった［97%（56/58）］。早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では早期 CTCL 患者を対象としたが、59%（34/58）の被験者が 1 種類以上の全身薬物療法を受けていた（表 2.7.4.7-22）。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、被験者全体について、そのほとんどが白人（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。CTCL に対する前治療として、被験者全体の 98%（92/94）が全身薬物療法を受けていた（表 2.7.4.7-23）。

（3） 海外第 IV 相試験

海外第 IV 相試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-6 に、ベースライン時の CTCL の疾患特性の概要を表 2.7.4.1-7 に示した。

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。

ベースライン時の CTCL の病期分類では、被験者全体の 54.2%（32/59）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）であり、病期が不明な被験者は各群 1 例であった。

表 2.7.4.1-6 人口統計学的特性（FAS）：海外第 IV 相試験

	開始用量 300 $mg/m^2/day$ 群 (N=29)	開始用量 150 $mg/m^2/day$ 群 (N=30)	全体 (N=59)
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	61.0 (13.94)	60.2 (14.80)	60.6 (14.26)
中央値	62.0	60.5	62.0
最小値－最大値	29－80	25－88	25－88
性別			
男性	16 (55.2)	17 (56.7)	33 (55.9)
女性	13 (44.8)	13 (43.3)	26 (44.1)
人種			
白人	21 (72.4)	19 (63.3)	40 (67.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (27.6)	10 (33.3)	18 (30.5)
アジア系	0	0	0
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1 (3.3)	1 (1.7)
身長（cm）			
平均（標準偏差）	169.59 (7.884)	172.32 (10.710)	170.98 (9.447)
中央値	170.20	170.50	170.20
最小値－最大値	157.5, 185.0	153.0, 193.0	153.0, 193.0

（次頁に続く）

BMI = body mass index
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-2

表 2.7.4.1-6 人口統計学的特性（FAS）：海外第 IV 相試験

	開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=29)	開始用量 150 mg/m^2/day 群 (N=30)	全体 (N=59)
体重（kg）			
平均（標準偏差）	84.93 (24.644)	91.91 (20.884)	88.48 (22.884)
中央値	78.00	88.65	84.50
最小値－最大値	50.0－147.0	53.2－149.1	50.0－149.1
BMI（kg/m^2）			
平均（標準偏差）	29.87 (8.477)	30.70 (4.865)	30.29 (6.834)
中央値	28.60	30.90	29.10
最小値－最大値	18.1－58.9	20.1－40.0	18.1－58.9
体表面積（m^2）			
平均（標準偏差）	1.98 (0.294)	2.09 (0.288)	2.04 (0.293)
中央値	1.96	2.11	2.00
最小値－最大値	1.5－2.7	1.6－2.8	1.5－2.8

BMI = body mass index
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-2

表 2.7.4.1-7 ベースライン時の疾患特性の概要：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 (%)	全体 (N=59) N (%)
CTCL 初回診断からの期間（年）*			
平均（標準偏差）	5.94 (6.494)	6.31 (6.491)	6.13 (6.439)
中央値	3.15	4.79	3.77
最小値－最大値	0.6－23.4	0.4－32.9	0.4－32.9
CTCL 病期			
I A	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)
I B	19 (65.5)	13 (43.3)	32 (54.2)
II	0	7 (23.3)	7 (11.9)
II B	3 (10.3)	3 (10.0)	6 (10.2)
III A	1 (3.4)	0	1 (1.7)
IV A1	0	3 (10.0)	3 (5.1)
IV A2	2 (6.9)	0	2 (3.4)
IV B	0	1 (3.3)	1 (1.7)
不明	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
前治療			
全身（薬物）療法	29 (100.0)	29 (96.7)	58 (98.3)
局所療法	21 (72.4)	25 (83.3)	46 (78.0)
紫外線・放射線照射療法	20 (69.0)	20 (66.7)	40 (67.8)

*：最初に CTCL と診断された日から本剤初回投与日までの期間
Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.1.6 Table 14.1.7.1 Table 14.1.7.2Table 14.1.7.3

2.7.4.2 有害事象

国内第 I/II 相試験では、試験開始後に、用量制限毒性が発現した場合の投与量調整規定［2.7.4.7.2］に基づいて本剤の用量の調整を可能とした。このため、有害事象の分析に当たって、開始用量群別に加え、発現時用量別の解析を実施した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 国内第 I/II 相試験

1) 開始用量群別有害事象

国内第 I/II 相試験について、開始用量群別の有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。

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）のすべての被験者に認められた。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も同様に、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群のすべての被験者に認められた。

重篤な有害事象は、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 群では 13 例中 3 例（23%）に 4 件が認められた。重篤な有害事象は、すべて回復又は軽快した。

Grade 3 以上の高度の有害事象は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 3 例中 1 例（33%）、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 13 例中 10 例（77%）に認められた。

用量制限毒性（DLT）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 群では 13 例中 4 例（31%）に認められた。

注目すべき有害事象*として、「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 3 例中 3 例（100%）、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 13 例中 12 例（92%）に認められた。「甲状腺機能低下症」は、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群のすべての被験者に認められた。「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 群では 13 例中 8 例（62%）に認められた。

*注目すべき有害事象の「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」は PT ではなく、特別に定義された用語である。定義は 2.7.4.1.1 (2) (2) 6) に記載した。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約－開始用量群別：国内第 I/II 相試験

	開始用量 150 mg/m^2/day 群			開始用量 300 mg/m^2/day 群		
	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数
安全性解析対象集団	3			13		
有害事象	3	(100.0)	32	13	(100.0)	172
因果関係が否定できない有害事象 [1)]	3	(100.0)	18	13	(100.0)	131
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	3	(23.1)	4
高度有害事象	1	(33.3)	1	10	(76.9)	22
用量制限毒性（DLT） [2)]	0	(0.0)	0	4	(30.8)	8
高トリグリセリド血症/高コレステロール血症 [3)]	3	(100.0)	5	12	(92.3)	40
甲状腺機能低下症 [3)]	3	(100.0)	3	13	(100.0)	21
好中球減少症 [3)]	0	(0.0)	0	8	(61.5)	15

1) 有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外
2) Grade 3 の高トリグリセリド血症ならびに Grade 3 の高コレステロール血症を除く、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3/4 の事象
3) PT ではなく、特別に定義された用語［2.7.4.1.1 (2) 6)］
Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-2

2) 発現時用量別有害事象

国内第 I/II 相試験について、有害事象発現時の用量別の有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

国内第 I/II 相試験では、有害事象発現時の本剤用量と、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率との間に一定の傾向は見られなかった。一方、高度の有害事象は、本剤の用量が高いほど発現率が高い傾向がみられた。重篤な有害事象及び用量制限毒性は、200 mg/m^2/day 以上の用量で発現した。「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」の発現率については、発現時の本剤用量との間に一定の傾向は見られなかった。

表 2.7.4.2-2 有害事象の要約－発現時用量別：国内第 I/II 相試験

	発現時用量 100 mg/m^2/day			発現時用量 150 mg/m^2/day			発現時用量 200 mg/m^2/day			発現時用量 300 mg/m^2/day		
	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数
安全性解析対象集団	6			3			9			13		
有害事象	6	(100.0)	34	3	(100.0)	29	8	(88.9)	39	13	(100.0)	94
因果関係が否定できない有害事象 [1)]	5	(83.3)	29	3	(100.0)	18	8	(88.9)	28	13	(100.0)	74
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	3	(23.1)	3
高度有害事象	1	(16.7)	4	1	(33.3)	1	4	(44.4)	4	9	(69.2)	12
用量制限毒性（DLT） [2)]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(33.3)	3	4	(30.8)	5
高トリグリセリド血症/高コレステロール血症 [3)]	5	(83.3)	11	3	(100.0)	5	6	(66.7)	8	11	(84.6)	21
甲状腺機能低下症 [3)]	2	(33.3)	4	3	(100.0)	3	4	(44.4)	4	12	(92.3)	13
好中球減少症 [3)]	2	(33.3)	4	0	(0.0)	0	3	(33.3)	4	7	(53.8)	7

1) 有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外
2) Grade 3 の高トリグリセリド血症ならびに Grade 3 の高コレステロール血症を除く、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3/4 の事象
3) PT ではなく、特別に定義された用語［2.7.4.1.1 (2) 6)］
Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-3

(2) 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、被験者全体の有害事象の発現率は 98%（57/58）であり、有害事象が認められなかった被験者は 1 例（開始用量 300 mg/m^2/day 群）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率も同様であった。早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量別の有害事象の集計に関して、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、試験中に被験者の多くが高用量（主に 300 mg/m^2/day）へ変更したことから、投与期間全体（投与量変更の前後を併せた期間）のデータの集計に加え、各被験者の高用量への変更前の期間のデータを用いた集計を実施した。

やや高度又は高度の有害事象の発現率は、開始用量に応じた増加がみられ、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 20%（3/15）、36%（10/28）及び 67%（10/15）であった。

重篤な有害事象は、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 13%（2/15）、7%（2/28）及び 33%（5/15）*であり、開始用量>300 mg/m^2/day 群で最も発現率が高かった。

*早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験の CSR 本文では「27%（4/15）」と記載されているが、Table 12-2-A の脚注を参考に、Table 12-2-A の数値に基づいて記載した。

また、有害事象（治験薬との因果関係は問わない）を主な理由として試験を中止した被験者数も開始用量に応じた増加がみられ、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）、25%（7/28）及び 47%（7/15）であった（表 2.7.4.7-24）。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、被験者全体の有害事象の発現率は 99%（93/94）であり、有害事象が認められなかった被験者は 1 例（開始用量 300 mg/m^2/day 群）であった。

有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至る有害事象の発現率は、全体的に開始用量 300 mg/m^2/day 群よりも開始用量>300 mg/m^2/day 群で高い傾向がみられた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はほぼすべての被験者で認められ、その発現率は開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群でそれぞれ 96%(54/56)及び 100%（38/38）であった。やや高度又は高度の有害事象の発現率についても開始用量に応じた増加がみられたが［開始用量 300 mg/m^2/day 群が 64%（36/56）、開始用量>300 mg/m^2/day 群が 76%（29/38）］、高度の有害事象のみでは開始用量 300 mg/m^2/day 群［38%（21/56）］が開始用量>300 mg/m^2/day 群［32%（12/38）］よりも発現率が高かった。

重篤な有害事象の発現率にも開始用量に応じた増加がみられ、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 29%（16/56）、開始用量>300 mg/m^2/day 群が 42%（16/38）であった。

有害事象（治験薬との因果関係を問わない）を主な理由として試験を中止した被験者の割合についても、開始用量に応じた増加がみられ、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 7%（4/56）、開始用量>300 mg/m^2/day 群が 18%（7/38）であった。（表 2.7.4.7-25）

（3） 海外第 IV 相試験

海外第 IV 相試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

すべての被験者が、1 件以上の有害事象を発現した。また、1 例を除き、すべての被験者が、試験薬との因果関係が否定できない有害事象を 1 件以上発現した。

重篤な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 44.8%（13/29）及び 36.7%（11/30）であり、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。同様に、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、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 51.7%(15/29)及び 30.0%(9/30)、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 17.2%（5/29）及び 6.7%（2/30)、試験薬の減量を必要とする有害事象の発現率はそれぞれ 65.5%（19/29）及び 26.7%（8/30)、試験薬の休薬を必要とする有害事象の発現率はそれぞれ 48.3%（14/29）及び 26.7%（8/30）と、いずれも開始用量 150 mg/m^2/day 群と比べて開始用量 300 mg/m^2/day 群が高かった。

死亡は、開始用量 300 mg/m^2/day 群に 1 例が認められた。死亡に至った重篤な有害事象は、原疾患の悪化（試験薬との関連なし）及び貧血（試験薬と関連あるかもしれない）であった。

表 2.7.4.2-3 有害事象の要約：海外第 IV 相試験

分類 [1),2),3),4),5)]	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 (%)	全体 (N=59) n (%)
すべての有害事象	29 (100.0)	30 (100.0)	59 (100.0)
因果関係が否定できない有害事象	29 (100.0)	29 (96.7)	58 (98.3)
CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象	15 (51.7)	9 (30.0)	24 (40.7)
因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象	15 (51.7)	6 (20.0)	21 (35.6)
重篤な有害事象	13 (44.8)	11 (36.7)	24 (40.7)
死亡	1 (3.4)	0	1 (1.7)
その他の重篤な有害事象			
死に至るもの	1 (3.4)	0	1 (1.7)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	4 (13.8)	8 (26.7)	12 (20.3)
永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの	0	0	0
先天異常をきたすもの	0	0	0
その他の医学的に重要な状態	11 (37.9)	6 (20.0)	17 (28.8)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	12 (41.4)	6 (20.0)	18 (30.5)
試験薬の用量調整が必要な有害事象			
投与中止に至った有害事象	5 (17.2)	2 (6.7)	7 (11.9)
試験薬の減量を要する有害事象	19 (65.5)	8 (26.7)	27 (45.8)
試験薬の増量を要する有害事象	0	0	0
試験薬の休薬を要する有害事象	14 (48.3)	8 (26.7)	22 (37.3)
その他の注目すべき有害事象			
試験薬の過量投与	1 (3.4)	0	1 (1.7)

1) 各分類について、同一被験者が同一の分類で 2 件以上有害事象を発現していた場合、1 回のみ計数した。
2) 有害事象には、医師により試験薬との関連性が「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」と判断された有害事象又は因果関係が不明の有害事象が含まれる。
3) 重篤な有害事象には、重篤の基準の情報が不明な事象が含まれる。
4) 有害事象の用語は MedDRA version 17.0 に従いコーディングした。
5) 有害事象の程度は CTCAE version 3.0 を使用した。
Source: E7273-G000-401 CSR Table 11-2, Table 14.3.1.2

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

有害事象名は、特に断りのない限り、基本語（PT）で記載した。

2.7.4.2.1.1.1 有害事象発現率

(1) 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験で認められたすべての有害事象を、開始用量群別、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.4.2-4 に示した。また、治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象を、同様に表 2.7.4.2-5 に示した。

開始用量 150 mg/m^2/day 群について、PT として、3 例中 2 例以上に認められた有害事象は、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症（各 3/3、100%）、鼻咽頭炎、高トリグリセリド血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2/3、67%）であった。また、3 例中 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症（各 3/3、100%）、高トリグリセリド血症（2/3、67%）であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群について、PT として、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（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。また、13 例中 4 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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%）、好中球減少症、白血球数減少（各 5/13、39%）、白血球減少症（4/13、31%）であった。

表 2.7.4.2-4 開始用量群別有害事象：国内第 I/II 相試験

SOC PT	開始用量 150 mg/m^2/day 群			開始用量 300 mg/m^2/day 群		
	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数
安全性解析対象集団	3			13		
有害事象	3	(100.0)	32	13	(100.0)	172
感染症および寄生虫症	3	(100.0)	4	5	(38.5)	6
リンパ管炎	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
鼻咽頭炎	2	(66.7)	2	4	(30.8)	4
爪囲炎	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
足部白癬	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血液およびリンパ系障害	1	(33.3)	2	9	(69.2)	27
貧血	0	(0.0)	0	4	(30.8)	4
鉄欠乏性貧血	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
白血球減少症	1	(33.3)	1	5	(38.5)	11
好中球減少症	0	(0.0)	0	5	(38.5)	11
血小板増加症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
内分泌障害	3	(100.0)	3	12	(92.3)	19
甲状腺機能低下症	3	(100.0)	3	12	(92.3)	19
代謝および栄養障害	3	(100.0)	6	13	(100.0)	47
高コレステロール血症	3	(100.0)	3	10	(76.9)	17
高トリグリセリド血症	2	(66.7)	2	10	(76.9)	21
高尿酸血症	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
低アルブミン血症	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
低クロール血症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
低リン酸血症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
脂質異常症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	2
食欲減退	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
精神障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
無感情	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
不眠症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
神経系障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	3
頭痛	0	(0.0)	0	2	(15.4)	3
眼障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
眼乾燥	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
耳管開放	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
片耳難聴	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
心臓障害	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
洞性不整脈	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
洞性頻脈	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
発声障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
胃腸障害	1	(33.3)	1	6	(46.2)	12
便秘	0	(0.0)	0	2	(15.4)	3
胃炎	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
歯肉炎	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
悪心	0	(0.0)	0	3	(23.1)	3

（次頁に続く）

MedDRA/J version 15.0 によりコーディング
Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-4

表 2.7.4.2-4 開始用量群別有害事象：国内第 I/II 相試験（続き）

SOC PT	開始用量 150 mg/m^2/day 群			開始用量 300 mg/m^2/day 群		
	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数
口内炎	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
嘔吐	0	(0.0)	0	3	(23.1)	3
肝胆道系障害	1	(33.3)	1	3	(23.1)	4
胆管結石	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
胆管炎	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
肝機能異常	1	(33.3)	1	2	(15.4)	2
皮膚および皮下組織障害	2	(66.7)	4	3	(23.1)	4
脱毛症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
皮膚炎	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
湿疹	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
皮脂欠乏性湿疹	1	(33.3)	2	0	(0.0)	0
光線過敏性反応	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
中毒性皮疹	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
色素沈着障害	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
関節痛	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
腎機能障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(33.3)	1	4	(30.8)	4
倦怠感	1	(33.3)	1	3	(23.1)	3
浮腫	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
臨床検査	3	(100.0)	9	10	(76.9)	34
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(66.7)	2	2	(15.4)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(66.7)	2	2	(15.4)	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	3	(23.1)	3
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
心電図 QT 延長	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
好中球数減少	0	(0.0)	0	3	(23.1)	4
サイロキシン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
体重減少	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
体重増加	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
白血球数減少	0	(0.0)	0	5	(38.5)	13
血小板数増加	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
遊離サイロキシン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
熱中症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
各種物質毒性	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1

MedDRA/J version 15.0 によりコーディング
Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-4

表 2.7.4.2-5 開始用量群別の因果関係が否定できない有害事象：国内第 I/II 相試験

SOC PT	開始用量 150 mg/m^2/day 群			開始用量 300 mg/m^2/day 群		
	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数
安全性解析対象集団	3			13		
因果関係が否定できない有害事象*	3	(100.0)	18	13	(100.0)	131
血液およびリンパ系障害	1	(33.3)	1	8	(61.5)	25
貧血	0	(0.0)	0	3	(23.1)	3
白血球減少症	1	(33.3)	1	4	(30.8)	10
好中球減少症	0	(0.0)	0	5	(38.5)	11
血小板増加症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
内分泌障害	3	(100.0)	3	12	(92.3)	19
甲状腺機能低下症	3	(100.0)	3	12	(92.3)	19
代謝および栄養障害	3	(100.0)	6	12	(92.3)	41
高コレステロール血症	3	(100.0)	3	10	(76.9)	17
高トリグリセリド血症	2	(66.7)	2	10	(76.9)	21
高尿酸血症	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
脂質異常症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	2
食欲減退	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
精神障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
無感情	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
神経系障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	3
頭痛	0	(0.0)	0	2	(15.4)	3
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
耳管開放	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
片耳難聴	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
心臓障害	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
洞性不整脈	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
発声障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
胃腸障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	4
悪心	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
嘔吐	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
肝胆道系障害	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
肝機能異常	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	3
脱毛症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
皮膚炎	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
光線過敏性反応	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
腎機能障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	3	(23.1)	3
倦怠感	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
浮腫	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1

（次頁に続く）

*発現した有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象
MedDRA/J version 15.0 によりコーディング
Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-5

表 2.7.4.2-5 開始用量群別の因果関係が否定できない有害事象：国内第 I/II 相試験（続き）

SOC PT	開始用量 150 mg/m^2/day 群			開始用量 300 mg/m^2/day 群		
	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数
臨床検査	3	(100.0)	6	10	(76.9)	27
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	1	1	(7.7)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	1	1	(7.7)	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
心電図 QT 延長	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
好中球数減少	0	(0.0)	0	3	(23.1)	4
サイロキシン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
白血球数減少	0	(0.0)	0	5	(38.5)	13
血小板数増加	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
遊離サイロキシン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0

*発現した有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象
MedDRA/J version 15.0 によりコーディング
Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-5

(2) 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、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。これら 7 事象の発現率は、無力症、そう痒症を除いて、開始用量に応じて増加した。

すべての被験者の 10%以上に認められた有害事象について、その多くは治験薬との因果関係が否定されなかった。例外は、感染及び皮膚障害であり、これらは被験者の皮膚の基礎疾患によるものと判断されたと考えられる（表 2.7.4.7-26）。

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。開始用量 300 mg/m^2/day 群の被験者の 25%以上に認められた有害事象は、高脂血症（82%、46/56）、高コレステロール血症（30%、17/56）、甲状腺機能低下症（29%、16/56）及びそう痒症（25%、14/56）であった。

すべての被験者の 10%以上に認められた有害事象のうち、「感染」を除くすべての事象は、発現例の半数以上で治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.4.7-27）。

(3) 海外第 IV 相試験

海外第 IV 相試験で認められた有害事象を、試験薬との因果関係別、開始用量群別に表 2.7.4.2-6 に示した。

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 試験薬との因果関係別、開始用量群別の有害事象：海外第 IV 相試験

SOC[1),2)] PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[3)]		
	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
有害事象発現例	29 (100.0)	30 (100.0)	59 (100.0)	29 (100.0)	29 (96.7)	58 (98.3)
Uncoded SOC	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
Uncoded Preferred Term（医師記載事象名：Soft stool）	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	13 (44.8)	6 (20.0)	19 (32.2)	12 (41.4)	4 (13.3)	16 (27.1)
貧血	2 (6.9)	1 (3.3)	3 (5.1)	2 (6.9)	0	2 (3.4)
骨髄機能不全	4 (13.8)	2 (6.7)	6 (10.2)	4 (13.8)	2 (6.7)	6 (10.2)
白血球減少症	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
リンパ節症	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	-	-	-
リンパ球減少症	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
好中球減少症	7 (24.1)	2 (6.7)	9 (15.3)	7 (24.1)	2 (6.7)	9 (15.3)
心臓障害	2 (6.9)	3 (10.0)	5 (8.5)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
第一度房室ブロック	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
うっ血性心不全	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
動悸	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
洞性頻脈	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
頻脈	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
耳および迷路障害	2 (6.9)	1 (3.3)	3 (5.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
耳痛	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
中耳滲出液	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
耳鳴	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
内分泌障害	15 (51.7)	13 (43.3)	28 (47.5)	15 (51.7)	11 (36.7)	26 (44.1)
甲状腺機能亢進症	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
甲状腺機能低下症	15 (51.7)	13 (43.3)	28 (47.5)	15 (51.7)	11 (36.7)	26 (44.1)
胃腸障害	8 (27.6)	4 (13.3)	12 (20.3)	6 (20.7)	2 (6.7)	8 (13.6)
腹部膨満	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
上腹部痛	2 (6.9)	0	2 (3.4)	2 (6.9)	0	2 (3.4)
便秘	2 (6.9)	0	2 (3.4)	2 (6.9)	0	2 (3.4)
下痢	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)	2 (6.9)	1 (3.3)	3 (5.1)
口内乾燥	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-

（次頁に続く）

1) 同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた被験者については、その SOC（又は PT）に 1 回のみ計数した。
2) 有害事象は MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
3) 試験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと医師が判断した有害事象、又は関連性が不明な有害事象因果関係が否定できない有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。
4) MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
5) MedDRA version 17.0 に該当する用語なし。MedDRA/J version 17.0 に対応する日本語なし。括弧内の日本語訳は参考。

Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.3、14.3.1.4

表 2.7.4.2-6 試験薬との因果関係別、開始用量群別の有害事象：海外第 IV 相試験（続き）

SOC[1),2)] PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[3)]		
	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
消化不良	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
放屁	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
歯肉退縮	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
血便排泄	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
口唇腫脹	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
悪心	2 (6.9)	1 (3.3)	3 (5.1)	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (27.6)	6 (20.0)	14 (23.7)	4 (13.8)	3 (10.0)	7 (11.9)
胸部不快感	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
胸痛	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
悪寒	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
疲労	2 (6.9)	2 (6.7)	4 (6.8)	1 (3.4)	2 (6.7)	3 (5.1)
末梢性浮腫	4 (13.8)	2 (6.7)	6 (10.2)	2 (6.9)	0	2 (3.4)
発熱	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
温度変化不耐症	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
肝胆道系障害	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	-	-	-
胆嚢炎	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
肝腫大	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
感染症および寄生虫症	7 (24.1)	14 (46.7)	21 (35.6)	-	-	-
四肢膿瘍	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
気管支炎	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	-	-	-
ブドウ球菌性耳感染	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
帯状疱疹	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
膿痂疹	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	-	-	-
鼻咽頭炎	0	2 (6.7)	2 (3.4)	-	-	-
肺炎	2 (6.9)	0	2 (3.4)	-	-	-
鼻炎	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
副鼻腔炎	1 (3.4)	2 (6.7)	3 (5.1)	-	-	-
ブドウ球菌感染	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
上気道感染	1 (3.4)	2 (6.7)	3 (5.1)	-	-	-
尿路感染	1 (3.4)	3 (10.0)	4 (6.8)	-	-	-

（次頁に続く）

1) 同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた被験者については、その SOC（又は PT）に 1 回のみ計数した。
2) 有害事象は MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
3) 試験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと医師が判断した有害事象、又は関連性が不明な有害事象因果関係が否定できない有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。
4) MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
5) MedDRA version 17.0 に該当する用語なし。MedDRA/J version 17.0 に対応する日本語なし。括弧内の日本語訳は参考。

Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.3、14.3.1.4

表 2.7.4.2-6 試験薬との因果関係別、開始用量群別の有害事象：海外第 IV 相試験（続き）

SOC[1),2)] PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[3)]		
	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
偶発的過量投与	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
腰椎骨折	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
臨床検査	18 (62.1)	17 (56.7)	35 (59.3)	15 (51.7)	15 (50.0)	30 (50.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (13.8)	3 (10.0)	7 (11.9)	4 (13.8)	2 (6.7)	6 (10.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (13.8)	3 (10.0)	7 (11.9)	4 (13.8)	2 (6.7)	6 (10.2)
細菌検査陽性	1 (3.4)	4 (13.3)	5 (8.5)	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
血中重炭酸塩減少	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
血中カルシウム増加	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
血中ブドウ糖増加	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
血中リン減少	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
血中リン増加	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
血中トリグリセリド増加	4 (13.8)	4 (13.3)	8 (13.6)	4 (13.8)	4 (13.3)	8 (13.6)
血中尿素増加	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
血中尿酸増加	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
尿中結晶陽性	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
尿中ブドウ糖陽性	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	-	-	-
血液学的検査異常	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
肝酵素上昇	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
高比重リポ蛋白減少	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
低比重リポ蛋白増加	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
リンパ球数減少	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
好中球数異常	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
好中球数減少	0	3 (10.0)	3 (5.1)	0	3 (10.0)	3 (5.1)
好中球数増加	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)

（次頁に続く）

1) 同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた被験者については、その SOC（又は PT）に 1 回のみ計数した。
2) 有害事象は MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
3) 試験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと医師が判断した有害事象、又は関連性が不明な有害事象因果関係が否定できない有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。
4) MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
5) MedDRA version 17.0 に該当する用語なし。MedDRA/J version 17.0 に対応する日本語なし。括弧内の日本語訳は参考。

Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.3、14.3.1.4

表 2.7.4.2-6 試験薬との因果関係別、開始用量群別の有害事象：海外第 IV 相試験（続き）

SOC[1),2)] PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[3)]		
	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
便潜血陽性	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
血小板数減少	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
尿中蛋白陽性	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
尿中赤血球陽性	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
甲状腺機能検査異常	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
遊離サイロキシン減少	4 (13.8)	4 (13.3)	8 (13.6)	4 (13.8)	4 (13.3)	8 (13.6)
遊離サイロキシン増加	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
尿検査異常	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
白血球数減少	2 (6.9)	2 (6.7)	4 (6.8)	2 (6.9)	2 (6.7)	4 (6.8)
尿中白血球陽性	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
代謝および栄養障害	18 (62.1)	19 (63.3)	37 (62.7)	18 (62.1)	17 (56.7)	35 (59.3)
脱水	2 (6.9)	0	2 (3.4)	-	-	-
脂質異常症	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
電解質失調	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
高コレステロール血症	8 (27.6)	7 (23.3)	15 (25.4)	8 (27.6)	7 (23.3)	15 (25.4)
高血糖	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
高トリグリセリド血症	18 (62.1)	17 (56.7)	35 (59.3)	18 (62.1)	17 (56.7)	35 (59.3)
低アルブミン血症	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
低血糖症	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
低ナトリウム血症	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	10 (34.5)	7 (23.3)	17 (28.8)	7 (24.1)	2 (6.7)	9 (15.3)
関節痛	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)
側腹部痛	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
高クレアチン血症	0	2 (6.7)	2 (3.4)	-	-	-
筋痙縮	2 (6.9)	1 (3.3)	3 (5.1)	-	-	-
筋攣縮	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
筋力低下	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
筋骨格痛	2 (6.9)	0	2 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
骨減少症	2 (6.9)	0	2 (3.4)	2 (6.9)	0	2 (3.4)
骨粗鬆症	0	2 (6.7)	2 (3.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
四肢痛	2 (6.9)	0	2 (3.4)	-	-	-

（次頁に続く）

1) 同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた被験者については、その SOC（又は PT）に 1 回のみ計数した。
2) 有害事象は MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
3) 試験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと医師が判断した有害事象、又は関連性が不明な有害事象因果関係が否定できない有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。
4) MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
5) MedDRA version 17.0 に該当する用語なし。MedDRA/J version 17.0 に対応する日本語なし。括弧内の日本語訳は参考。

Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.3、14.3.1.4

表 2.7.4.2-6 試験薬との因果関係別、開始用量群別の有害事象：海外第 IV 相試験（続き）

SOC[1),2)] PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[3)]		
	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.4)	2 (6.7)	3 (5.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
菌状息肉症	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
悪性新生物	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
皮膚有棘細胞癌	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
神経系障害	9 (31.0)	11 (36.7)	20 (33.9)	9 (31.0)	10 (33.3)	19 (32.2)
味覚異常	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
頭痛	9 (31.0)	7 (23.3)	16 (27.1)	9 (31.0)	7 (23.3)	16 (27.1)
嗜眠	0	2 (6.7)	2 (3.4)	-	-	-
記憶障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
失神	0	2 (6.7)	2 (3.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
振戦	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1(3.4)	0	1 (1.7)
視野欠損	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
精神障害	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
うつ病	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
幻聴	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
不眠症	2 (6.9)	0	2 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
腎および尿路障害	2 (6.9)	3 (10.0)	5 (8.5)	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
排尿困難	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
水腎症	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
頻尿	2 (6.9)	0	2 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
蛋白尿	0	2 (6.7)	2 (3.4)	-	-	-
腎不全	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	3 (10.0)	4 (6.8)	-	-	-
慢性閉塞性肺疾患	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
咳嗽	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
呼吸困難	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
ラ音	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	9 (31.0)	8 (26.7)	17 (28.8)	9 (31.0)	7 (23.3)	16 (27.1)
急性海綿状皮膚炎（LLT）[4)]	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
皮膚炎	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
湿疹	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
間擦疹	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-

（次頁に続く）

1) 同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた被験者については、その SOC（又は PT）に 1 回のみ計数した。
2) 有害事象は MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
3) 試験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと医師が判断した有害事象、又は関連性が不明な有害事象因果関係が否定できない有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。
4) MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
5) MedDRA version 17.0 に該当する用語なし。MedDRA/J version 17.0 に対応する日本語なし。括弧内の日本語訳は参考。

Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.3、14.3.1.4

表 2.7.4.2-6 試験薬との因果関係別、開始用量群別の有害事象：海外第 IV 相試験（続き）

SOC[1),2)] PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[3)]		
	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
光線過敏性反応	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
そう痒症	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
全身性そう痒症（LLT）[4)]	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
Rash generalized（全身湿疹）[5)]	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
皮膚剥脱	5 (17.2)	5 (16.7)	10 (16.9)	5 (17.2)	5 (16.7)	10 (16.9)
皮膚病変	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚腫瘤	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
顔面腫脹	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
血管障害	2 (6.9)	4 (13.3)	6 (10.2)	-	-	-
高血圧	1 (3.4)	2 (6.7)	3 (5.1)	-	-	-
低血圧	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
リンパ嚢腫	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
末梢血管障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-

1) 同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた被験者については、その SOC（又は PT）に 1 回のみ計数した。
2) 有害事象は MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
3) 試験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと医師が判断した有害事象、又は関連性が不明な有害事象因果関係が否定できない有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。
4) MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
5) MedDRA version 17.0 に該当する用語なし。MedDRA/J version 17.0 に対応する日本語なし。括弧内の日本語訳は参考。
Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.3、14.3.1.4

2.7.4.2.1.1.2 重症度別有害事象発現率

（1） 国内第 I/II 相試験

開始用量 150 mg/m²/day 群と開始用量 300 mg/m²/day 群を併せたすべての被験者 16 例について、Grade 3 の有害事象が 11 例（69%）、Grade 4 の有害事象が 1 例（6%）に認められた。Grade 5 は認められなかった。

Grade 3 以上の高度の有害事象は、100 mg/m²/day 投与時に 17%（1/6）、150 mg/m²/day 投与時に 33%（1/3）、200 mg/m²/day 投与時に 44%（4/9）、300 mg/m²/day 投与時に 69%（9/13）の被験者に認められ、本剤の用量が高いほど発現率が高い傾向がみられた（表 2.7.4.2-2）。

Grade 3 又は 4 の有害事象を治験薬との因果関係別に表 2.7.4.2-7 に示した。Grade 3 が認められた有害事象は、高トリグリセリド血症（4/16、25%）、好中球減少症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、脂質異常症、胆管結石、胆管炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、各種物質毒性（各 1/16、6%）であり、Grade 4 が認められた有害事象は、高トリグリセリド血症（1/16、6%）であった。このうち、Grade 3 の低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、胆管結石、胆管炎及び各種物質毒性は治験薬との因果関係が否定された。

特に高頻度で発現した有害事象である、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症については、高トリグリセリド血症で Grade 3 が 4 例、Grade 4 が 1 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。一方、甲状腺機能低下症及び高コレステロール血症では、Grade 3 以上は認められなかった。

表 2.7.4.2-7 治験薬との因果関係別 Grade 3 又は 4 の有害事象：国内第 I/II 相試験

SOC	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	Grade 3		Grade 4		Grade 3		Grade 4	
PT	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
安全性解析対象集団	16		16		16		16	
血液およびリンパ系障害	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
好中球減少症	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	6	(37.5)	1	(6.3)	5	(31.3)	1	(6.3)
高トリグリセリド血症	4	(25.0)	1	(6.3)	4	(25.0)	1	(6.3)
低アルブミン血症	1	(6.3)	0	(0.0)				
低ナトリウム血症	1	(6.3)	0	(0.0)				
低リン酸血症	1	(6.3)	0	(0.0)				
脂質異常症	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(6.3)	0	(0.0)				
胆管結石	1	(6.3)	0	(0.0)				
胆管炎	1	(6.3)	0	(0.0)				
臨床検査	2	(12.5)	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(6.3)	0	(0.0)				
各種物質毒性	1	(6.3)	0	(0.0)				

MedDRA/J version 15.0 によりコーディング
同一被験者で複数回にわたり同一の有害事象を発現していた場合には、そのうち、最も重い重症度カテゴリーで 1 例としてカウント
Source：B-1101 治験総括報告書 表 12-6、14.3.1 章表 3.2.6.a より抜粋

(2) 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、やや高度又は高度の有害事象はすべての被験者の 47%（27/58）に認められた。高度の有害事象はすべての被験者の 12%（7/58）に認められ、下痢 2 例（開始用量 300 mg/m^2/day 群 1 例、開始用量>300 mg/m^2/day 群 1 例）、冠動脈疾患 1 例（開始用量 6.5 mg/m^2/day 群）、リンパ腫様反応 1 例（開始用量 6.5 mg/m^2/day 群）、下肢痙攣 1 例（開始用量>300 mg/m^2/day 群）、肺炎 1 例（開始用量>300 mg/m^2/day 群）、及び剥脱性皮膚炎 1 例（開始用量>300 mg/m^2/day 群）であった。このうち、下痢及び剥脱性皮膚炎は、すべての被験者 10%以上に発現したよくみられる有害事象であった（表 2.7.4.7-28）。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、やや高度又は高度の有害事象はすべての被験者の 69%（65/94）に、高度の有害事象はすべての被験者の 35%（33/94）に認められた。

すべての被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち高度の事象は、開始用量 300 mg/m^2/day 群では高脂血症（11%、6/56）、そう痒症（7%、4/56）、発疹及び皮膚障害（各 4%、2/56）、感染、末梢性浮腫、甲状腺機能低下症及び剥脱性皮膚炎（各 2%、1/56）であり、開始用量 >300 mg/m^2/day 群では高脂血症（13%、5/38）、ホルモン値変動、発熱、頭痛及び白血球減少症（各 3%、1/38）であった（表 2.7.4.7-29）。

（3） 海外第 IV 相試験

海外第 IV 相試験で認められた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象を開始用量群別に表 2.7.4.2-8 に示した。

CTCAE Grade 3 又は 4 の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 51.7%（15/29）及び 30.0%（9/30）であった。

いずれかの開始用量群で 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は、高トリグリセリド血症［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 34.5%（10/29）及び 3.3%（1/30）、以下同様］、好中球減少症［20.7%（6/29）及び 0%］、骨髄機能不全［10.3%（3/29）及び 3.3%（1/30）］及び好中球数減少［0%及び 6.7%（2/30）］であった。

表 2.7.4.2-8 開始用量群別、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象：海外第 IV 相試験

SOC[1),2),3)] PT	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 (%)
CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象発現例	15 (51.7)	9 (30.0)	24 (40.7)
血液およびリンパ系障害	10 (34.5)	1 (3.3)	11 (18.6)
貧血	1 (3.4)	0	1 (1.7)
骨髄機能不全	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)
白血球減少症	1 (3.4)	0	1 (1.7)
好中球減少症	6 (20.7)	0	6 (10.2)
心臓障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)
うっ血性心不全	0	1 (3.3)	1 (1.7)
胃腸障害	1 (3.4)	0	1 (1.7)
上腹部痛	1 (3.4)	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.3)	1 (1.7)
末梢性浮腫	0	1 (3.3)	1 (1.7)
肝胆道系障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)
胆嚢炎	0	1 (3.3)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	1 (3.4)	0	1 (1.7)
肺炎	1 (3.4)	0	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3.3)	1 (1.7)
腰椎骨折	0	1 (3.3)	1 (1.7)
臨床検査	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)
血中トリグリセリド増加	1 (3.4)	0	1 (1.7)
好中球数異常	1 (3.4)	0	1 (1.7)
好中球数減少	0	2 (6.7)	2 (3.4)
白血球数減少	1 (3.4)	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	10 (34.5)	1 (3.3)	11 (18.6)
高コレステロール血症	1 (3.4)	0	1 (1.7)
高血糖	1 (3.4)	0	1 (1.7)
高トリグリセリド血症	10 (34.5)	1 (3.3)	11 (18.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.4)	2 (6.7)	3 (5.1)
菌状息肉症	1 (3.4)	0	1 (1.7)
悪性新生物	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (3.3)	1 (1.7)
神経系障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)
頭痛	0	1 (3.3)	1 (1.7)
血管障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)
末梢血管障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)

1) 同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた被験者については、その SOC（又は PT）に 1 回のみ計数した。
2) 有害事象は MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.7

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) 国内第 I/II 相試験

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。

なお、治験フォローアップ期間が終了した後に、1 例（被験者識別コード B04-01）が CTCL の悪化により死亡した。当該被験者は治験薬投与 30 日目を最終投与として、「効果不十分/原疾患の悪化」のため希望により治験を中止した。その後、CTCL の悪化により、治験薬投与中止後 130 日（約 4 ヵ月）後に死亡した。CTCL 悪化による死亡は、治験責任医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

(2) 海外第 II/III 相試験

治験薬投与期間中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は、早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では認められなかった。また、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 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）の死亡が認められた。これらの死亡について、治験担当医師による治験薬との因果関係は、肺炎の 1 例が「おそらく関連なし」、他の 3 例は「関連なし」と判断された。

フォローアップ期間終了後の死亡は、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 相試験でそれぞれ 3 例（肺炎、リンパ腫様反応及び心筋梗塞が各 1 例）及び 7 例（リンパ腫様反応が 3 例、肝不全/出血/凝固障害、敗血症、事故による外傷及び不明が各 1 例）であった。これらの死亡について、治験担当医師による治験薬との因果関係は、肝不全/出血/凝固障害の 1 例が「関連あるかもしれない」、リンパ腫様反応、敗血症の各 1 例が「おそらく関連なし」と判断された（いずれも進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験)。その他はすべて「関連なし」と判断された。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（表 2.7.4.7-2)。

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 相試験の死亡の一覧（データカットオフ日以降の死亡を一部含む）を表 2.7.4.7-10、表 2.7.4.7-11、表 2.7.4.7-12、表 2.7.4.7-13、表 2.7.4.7-14 に示した。また、データカットオフ日までの死亡例の詳細は 2.7.6.7 及び 2.7.6.8 に記載した。

その他、海外で実施された臨床薬理試験（L1069-93-01 試験、L1069-93-02 試験及び L1069-94-02 試験）の死亡の一覧を表 2.7.4.7-6、表 2.7.4.7-7、表 2.7.4.7-8、表 2.7.4.7-9 に示した。

(3) 海外第 IV 相試験

海外第 IV 相試験の死亡一覧を表 2.7.4.2-9 に示した。

海外第IV相試験では、死亡は、開始用量300 mg/m^2/day群に1例(被験者識別コード:10101003)が認められた。死亡に至った重篤な有害事象は、原疾患の悪化(試験薬との関連なし)及び貧血(試験薬と関連あるかもしれない)であった。

この被験者(被験者識別コード:10101003)は、6[redacted]歳の白人の男性で、CTCL病期はIIBであった。既往歴は高脂血症及び貧血であった。開始用量300 mg/m^2/dayで試験薬の投与を開始し(Day 1)、52日間の投与を受けた(1日あたりの用量:316.1 mg/m^2/day)。

Day 17にGrade 3のヘモグロビンの減少が認められた。Day 19に貧血と診断され、入院を必要とする重篤な有害事象として報告された。本事象は未回復とされた。

Day 166、被験者はCTCLの悪化(Grade 3の菌状息肉症)と診断され、入院を必要とし、死に至る重篤な有害事象として報告された。被験者は貧血と著しい脱力のため入院した。Day 172、重篤な有害事象である貧血はGrade 3となった。当該事象は再入院及び死亡に至る重篤な有害事象として報告された。Day 177(最終投与日から126日後)に、被験者はCTCLの悪化及び貧血のため死亡した。CTCLの悪化は試験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。試験依頼者は、試験医師による貧血に関する因果関係の判断に同意した。

(参考:被験者識別コード:10101003のヘモグロビンの推移)

		Screening (Day -35)	Baseline (Day 1)	Day 9	Day 17	Day 23	Day 30
	基準値	2010-09-27	2010-11-01	2010-11-09	2010-11-17	2010-11-23	2010-11-30
ヘモグロビン(g/L)	13.2～17.0	10.7	8.1	7.7	6.9	7.1	7.5
CTCAE Grade (v.4.0)		1	2	3	3	3	3

		Day 37	Day 47	Day 58	Day 86	Day 134	Day 149
	基準値	2010-12-07	2010-12-17	2010-12-28	2011-01-25	2011-03-14	2011-03-29
ヘモグロビン(g/L)	13.2～17.0	7.0	8.3	8.4	8.4	9.8	9.2
CTCAE Grade (v.4.0)		3	2	2	2	2	2

表 2.7.4.2-9 死亡一覧［海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）］

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者識別コード	年齢	性別	人種	有害事象（PT）[1]	CRF 記載の有害事象	発現日[2]	重症度（Grade）[3]	重篤度	発現時の試験薬投与量 ($mg/m^2/day$)	試験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
300	10101003	6[redacted]	男	黒人	菌状息肉症	Worsening of CTCL	166（投与期間 52 日）	3	重篤	300	中止	死亡	12	関連なし
					貧血	Anemia	172（投与期間 52 日）	3	重篤	300	中止	死亡	6	関連あるかもしれない

1) MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
2) 投与開始日から発現までの日数：Study Day（初回投与日が Day 1）
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1

Source: E7273-G000-401 CSR Listing 16.3.1.3、16.1.10

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-10 に示した。

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 150 mg/m^2/day 群（3 例）では認められず、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）の 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。このうち、高トリグリセリド血症 2 件については、いずれ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。各種物質毒性及び胆管結石は、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしとされた。

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おらず、本項の記載にも含まない。

表 2.7.4.2-10 重篤な有害事象一覧：国内第 I/II 相試験

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者識別コード	年齢	性別	有害事象（PT）[1]	CRF 記載の有害事象	投与開始から発現日までの日数（日）[2]	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]	因果関係
300	B02-02	7[redacted]	男	胆管結石	総胆管結石症	48	3	重篤	300	継続	回復	8	関連なし
300	B08-01	4[redacted]	女	各種物質毒性	薬物中毒	118	3	重篤	300	継続	回復	6	関連なし
300	B10-01	5[redacted]	男	高トリグリセリド血症	高トリグリセリド血症	4	4	重篤	300	継続（その後休薬）	回復	26	おそらく関連あり
				高トリグリセリド血症	高トリグリセリド血症	36	4	重篤	200	継続（その後休薬）	軽快	15	おそらく関連あり

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：有害事象発現日−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
Source：B-1101 治験総括報告書 表 12-9

(2) 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験で認められた重篤な有害事象を、開始用量群別に表 2.7.4.7-30 に示した。また、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.7-18 に示した。

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。すべての被験者について、2 例以上に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象は、皮膚癌（9%、5/58）*、膵炎（5%、3/58）、脱水症及び胸痛（各 3%、2/58）であった。

*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。

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。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 1 件（膵炎）及び開始用量>300 mg/m^2/day 群で計 6 件（膵炎 2 件、胸痛 2 件、下痢 1 件、胆汁うっ滞性黄疸 1 件、脱水 1 件）が認められた。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験で認められた重篤な有害事象を、開始用量群別に表 2.7.4.7-31 に示した。また、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.7-19 に示した。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験で、重篤な有害事象は被験者全体の 34%（32/94）に認められた。3 例以上に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象は、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。上述の事象のうち、リンパ腫様反応の他は感染に関連した事象であり、進行期 CTCL 患者によくみられることが知られている。因果関係を問わない重篤な有害事象の開始用量群別の発現率は、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。同様に、治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（16%、9/56）よりも開始用量>300 mg/m^2/day 群（24%、9/38）が高かった。

その他、海外で実施された臨床薬理試験（L1069-93-01 試験、L1069-93-02 試験及び L1069-94-02 試験）の重篤な有害事象の一覧を付録に添付した［表 2.7.4.7-15、表 2.7.4.7-16、表 2.7.4.7-17］。

(3) 海外第 IV 相試験

海外第 IV 相試験で認められた重篤な有害事象を、試験薬との因果関係別、開始用量群別に表 2.7.4.2-11 に示した。また、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-12 に示した。

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 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群よりも高かった。ま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。

試験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の SOC 別の分析では、好中球減少症及び骨髄機能不全を含む SOC「血液及びリンパ系障害」で開始用量 300 mg/m^2/day 群が開始用量 150 mg/m^2/day 群よりも発現率が高く、それぞれ 24.1%（7/29）及び 3.3%（1/30）であった。また、高トリグリセリド血症を含む SOC「代謝及び栄養障害」の因果関係が否定できない重篤な有害事象発現率も、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 31.0%（9/29）及び 6.7%（2/30）であった。

表 2.7.4.2-11 試験薬との因果関係別、開始用量群別の重篤な有害事象：海外第 IV 相試験

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[4]		
SOC[1),2),3)] PT	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 (%)	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 (%)
重篤な有害事象発現例	13 (44.8)	11 (36.7)	24 (40.7)	12 (41.4)	6 (20.0)	18 (30.5)
血液およびリンパ系障害	7 (24.1)	1 (3.3)	8 (13.6)	7 (24.1)	1 (3.3)	8 (13.6)
貧血	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
骨髄機能不全	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)
好中球減少症	3 (10.3)	0	3 (5.1)	3 (10.3)	0	3 (5.1)
心臓障害	0	2 (6.7)	2 (3.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
第一度房室ブロック	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
うっ血性心不全	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
内分泌障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
甲状腺機能低下症	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
胃腸障害	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
上腹部痛	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)

（次頁に続く）

1) 同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた被験者については、その SOC（又は PT）に 1 回のみ計数した。
2) 重篤な有害事象には、重篤の基準の情報が不明な事象が含まれる。
3) 有害事象は MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
4) 試験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと医師が判断した有害事象、又は関連性が不明な有害事象因果関係が否定できない有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。

Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.5、14.3.1.6

表 2.7.4.2-11 試験薬との因果関係別、開始用量群別の重篤な有害事象：海外第 IV 相試験

（続き）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[4]		
SOC[1),2),3)] PT	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 (N=29) n (%)	開始用量 150 mg/m²/day 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (6.7)	2 (3.4)	-	-	-
胸痛	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
末梢性浮腫	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
肝胆道系障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
胆嚢炎	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
感染症および寄生虫症	2 (6.9)	0	2 (3.4)	-	-	-
肺炎	2 (6.9)	0	2 (3.4)	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
腰椎骨折	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
臨床検査	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
血中トリグリセリド増加	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	9 (31.0)	2 (6.7)	11 (18.6)	9 (31.0)	2 (6.7)	11 (18.6)
高コレステロール血症	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)	0	1 (1.7)
高トリグリセリド血症	9 (31.0)	2 (6.7)	11 (18.6)	9 (31.0)	2 (6.7)	11 (18.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
菌状息肉症	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
神経系障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
失神	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
腎および尿路障害	0	2 (6.7)	2 (3.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
水腎症	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
腎不全	0	1 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
慢性閉塞性肺疾患	1 (3.4)	0	1 (1.7)	-	-	-
血管障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-
末梢血管障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-	-	-

1) 同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた被験者については、その SOC（又は PT）に 1 回のみ計数した。
2) 重篤な有害事象には、重篤の基準の情報が不明な事象が含まれる。
3) 有害事象は MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
4) 試験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと医師が判断した有害事象、又は関連性が不明な有害事象因果関係が否定できない有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。

Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.5、14.3.1.6

表 2.7.4.2-12 重篤な有害事象一覧：海外第 IV 相試験

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者識別コード	年齢	性別	人種	有害事象（PT）[1]	CRF 記載の有害事象	発現日（投与開始●日目）[2]	重症度（Grade）[3]	重篤度	発現時の試験薬投与量 ($mg/m^2/day$)	試験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
150	10011001	4[redacted]	女	黒人[5]	末梢血管障害	Worsening of Peripheral Vascular Disease with Claudication	42	3	重篤	150	なし	回復	2	関連なし
150	10041005	8[redacted]	男	白人	末梢性浮腫	pain secondary to peripheral edema	104	3	重篤	150	該当せず（投与期間 103 日）	回復	5	関連なし
150	10041008	8[redacted]	男	白人	胆嚢炎	cholecystitis	27	3	重篤	150	中止	回復	18	関連なし
150	10041013	6[redacted]	女	白人	腰椎骨折	compression fracture L1	191	3	重篤	150	該当せず（投与期間 174 日）	未回復	---	関連なし
150	10081002	7[redacted]	男	白人	高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridemia	17	2	重篤	150	減量	回復	41	多分関連あり
					水腎症	Bilateral Hydronephrosis	128	2	重篤	150	なし	回復	3	関連なし
150	10081006	5[redacted]	男	白人	高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridemia	45	3	重篤	150	減量	未回復	---	多分関連あり
150	10081008	5[redacted]	女	白人	胸痛	Chest Pain, Atypical	57	2	重篤	150	なし	回復	4	関連なし
150	10081017	6[redacted]	女	白人	骨髄機能不全	Bone Marrow Suppression	85	3	重篤	150	休薬	回復	92	多分関連あり
150	10091010	6[redacted]	男	その他[6]	血中トリグリセリド増加	elevated triglycerides	22	2	重篤	150	なし	回復	176	多分関連あり

（次頁に続く）

1) MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
2) 投与開始日から発現までの日数：Study Day（初回投与日が Day 1）
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1
5) 黒人又はアフリカ系アメリカ人
6) アメリカ先住民又はアラスカ先住民

Source: E7273-G000-401 CSR Listing 16.3.1.3、16.1.10

表 2.7.4.2-12 重篤な有害事象一覧：海外第 IV 相試験（続き）

開始用量 (mg/m²/day)	被験者識別コード	年齢	性別	人種	有害事象（PT）[1]	CRF 記載の有害事象	発現日（投与開始●日目）[2]	重症度（Grade）[3]	重篤度	発現時の試験薬投与量 (mg/m²/day)	試験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
150	10101004	7[redacted]	男	白人	失神	Syncope	129	2	重篤	150	該当せず	回復	3	関連あるかもしれない
					腎不全	Renal failure	129	2	重篤	150	休薬	回復	3	関連あるかもしれない
					甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	129	2	重篤	150	中止（投与期間 175 日）	回復	3	関連あるかもしれない
					第一度房室ブロック	Prolonged AV nodal refractory period	147	2	重篤	150	該当せず	回復	2	関連なし
150	10171001	6[redacted]	男	白人	うっ血性心不全	Congestive Heart Failure Exacerbation	22	3	重篤	150	減量	回復	17	多分関連あり
300	10021006	6[redacted]	女	白人	好中球減少症	neutropenia	8	3	重篤	300	休薬	回復	15	多分関連あり
					高トリグリセリド血症	HYPERTRIGLYCERIDAEMIA (WORSENING)	10	2	重篤	300	減量	回復	138	多分関連あり
					肺炎	pneumonia	147	3	重篤	300	該当せず（投与期間 118 日）	回復	2	関連なし

（次頁に続く）

1) MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
2) 投与開始日から発現までの日数：Study Day（初回投与日が Day 1）
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1
5) 黒人又はアフリカ系アメリカ人
6) アメリカ先住民又はアラスカ先住民

Source: E7273-G000-401 CSR Listing 16.3.1.3、16.1.10

表 2.7.4.2-12 重篤な有害事象一覧：海外第 IV 相試験（続き）

開始用量 (mg/m²/day)	被験者識別コード	年齢	性別	人種	有害事象（PT）[1]	CRF 記載の有害事象	発現日（投与開始●日目）[2]	重症度（Grade）[3]	重篤度	発現時の試験薬投与量 (mg/m²/day)	試験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
300	10051004	6[redacted]	男	白人	上腹部痛	Stomach Pain	94	3	重篤	300	該当せず（最終投与日 Day57）	回復	10	関連あるかもしれない
300	10071001	6[redacted]	男	白人	高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridemia	8	3	重篤	300	休薬	回復	16	多分関連あり
300	10081001	6[redacted]	女	白人	骨髄機能不全	Bone Marrow Suppression	23	4	重篤	300	減量	回復	119	多分関連あり
300	10081007	5[redacted]	男	白人	高トリグリセリド血症	Worsening of Hypertriglyceridemia	9	4	重篤	300	減量	未回復	---	多分関連あり
					高コレステロール血症	Worsening of Hypercholesteremia	9	3	重篤	300	減量	未回復	---	多分関連あり
300	10081009	5[redacted]	男	白人	好中球減少症	Neutropenia	8	3	重篤	300	減量	回復中	---	多分関連あり
					高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridemia	15	2	重篤	300	なし	未回復	8	多分関連あり
					高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridemia	22	3	重篤	300	減量	回復	176	多分関連あり
300	10081010	7[redacted]	女	黒人[5]	骨髄機能不全	Bone Marrow Suppression	8	3	重篤	300	減量	未回復	---	多分関連あり
					慢性閉塞性肺疾患	Exacerbation of COPD attack	108	2	重篤	300	なし	未回復	---	関連なし

（次頁に続く）

1) MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
2) 投与開始日から発現までの日数：Study Day（初回投与日が Day 1）
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1
5) 黒人又はアフリカ系アメリカ人
6) アメリカ先住民又はアラスカ先住民

Source: E7273-G000-401 CSR Listing 16.3.1.3、16.1.10

表 2.7.4.2-12 重篤な有害事象一覧：海外第 IV 相試験（続き）

開始用量 (mg/m²/day)	被験者識別コード	年齢	性別	人種	有害事象（PT）[1]	CRF 記載の有害事象	発現日（投与開始●日目）[2]	重症度（Grade）[3]	重篤度	発現時の試験薬投与量 (mg/m²/day)	試験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
300	10081013	7[redacted]	女	白人	高トリグリセリド血症	hypertriglyceridemia	149	4	重篤	300	減量	回復	16	多分関連あり
300	10081014	4[redacted]	男	白人	高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridemia	8	2	重篤	300	休薬	未回復	36	多分関連あり
					高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridemia	43	3	重篤	300	減量	回復	155	多分関連あり
					骨髄機能不全	Bone Marrow Supression	43	3	重篤	300	減量	回復	127	多分関連あり
300	10081016	7[redacted]	男	白人	好中球減少症	neutropenia	8	3	重篤	300	減量	回復	84	多分関連あり
					高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridemia	29	3	重篤	300	休薬	回復	63	多分関連あり
300	10091007	2[redacted]	女	白人	高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridemia	22	4	重篤	300	休薬	回復	13	多分関連あり
300	10101003	6[redacted]	男	黒人[5]	貧血	Anemia	19	2	重篤	300	なし	未回復	154	多分関連あり
					高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridemia	32	4	重篤	300	減量	回復	28	多分関連あり
					菌状息肉症	Worsening of CTCL	166	3	重篤	300	中止（投与期間 52 日）	死亡	12	関連なし
					貧血	Anemia	172	3	重篤	300	中止（投与期間 52 日）	死亡	6	関連あるかもしれない

（次頁に続く）

1) MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
2) 投与開始日から発現までの日数：Study Day（初回投与日が Day 1）
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1
5) 黒人又はアフリカ系アメリカ人
6) アメリカ先住民又はアラスカ先住民

Source: E7273-G000-401 CSR Listing 16.3.1.3、16.1.10

表 2.7.4.2-12 重篤な有害事象一覧：海外第 IV 相試験（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者識別コード	年齢	性別	人種	有害事象（PT）[1]	CRF 記載の有害事象	発現日（投与開始●日目）[2]	重症度（Grade）[3]	重篤度	発現時の試験薬投与量 ($mg/m^2/day$)	試験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
300	10101006	7[redacted]	女	黒人[5]	肺炎	Pneumonia	15	2	重篤	300	なし	回復	9	関連なし
					肺炎	Pneumonia	34	2	重篤	300	中止	回復	22	関連なし

1) MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
2) 投与開始日から発現までの日数：Study Day（初回投与日が Day 1）
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1
5) 黒人又はアフリカ系アメリカ人
6) アメリカ先住民又はアラスカ先住民

Source: E7273-G000-401 CSR Listing 16.3.1.3、16.1.10

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

用量制限毒性及び治験薬投与中止に至った有害事象について検討した。また、注目すべき有害事象として、本剤投与中に高率で発現した高トリグリセリド血症/ 高コレステロール血症、好中球減少症及び甲状腺機能低下症について検討した。さらに、海外臨床試験で重篤な有害事象として報告された膵炎について検討した。

2.7.4.2.1.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

(1) 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験では、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 II/III 相試験

早期 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 31%（18/58）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 例）：

冠血管閉塞（因果関係が否定できる）1 例、細菌感染及び発熱（因果関係が否定できる）1 例、高脂血症（因果関係が否定できない）1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びビリルビン増加（因果関係が否定できない）1 例

開始用量 300 mg/m^2/day 群（7 例）：

腹痛（因果関係が否定できない）1 例、膵炎（因果関係が否定できない）1 例、胸痛（因果関係が否定できる）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（因果関係が否定できない）1 例

開始用量>300 mg/m^2/day 群（7 例）：

無力症、高脂血症及び異常思考（因果関係が否定できない）1 例、無力症（因果関係が否定できない）1 例、膵炎（因果関係が否定できない）2 例、高脂血症（因果関係が否定できない）2 例、背部痛及び副鼻腔炎（因果関係が否定できない）1 例

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、すべての被験者の 12%（11/94）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 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 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

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。有害事象を主な理由として試験を中止した被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群（7%、4/56）よりも開始用量>300 mg/m^2/day 群（18%、7/38）が高かった。

（3） 海外第 IV 相試験

試験中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2-13 に示した。

試験薬投与中止に至った有害事象は、開始用量 150 mg/m^2/day 群で 6.7%（2/30）、開始用量 300 mg/m^2/day 群で 17.2%（5/29）の被験者に認められ、開始用量 150 mg/m^2/day 群よりも開始用量 300 mg/m^2/day 群で発現率が高かった（表 2.7.4.2-3）。

なお、試験中止に至った有害事象のうち、2 例以上に認められた事象はなかった。

表 2.7.4.2-13 試験中止に至った有害事象一覧：海外第 IV 相試験

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者識別コード	年齢	性別	人種	有害事象（PT）[1]	CRF 記載の有害事象	投与開始日から発現までの日数（日）[2]	重症度（Grade）[3]	重篤度	発現時の試験薬投与量 ($mg/m^2/day$)	試験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
150	10041008	8[redacted]	男	白人	胆嚢炎	cholecystitis	27	3	重篤	150	中止（投与期間：27 日）	回復	18	関連なし
150	10101004	7[redacted]	男	白人	甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	129	2	重篤	150	中止（投与期間：175 日）	回復	3	関連あるかもしれない
300	10081016	7[redacted]	男	白人	末梢性浮腫	Edema of the left lower extremity	112	2	非重篤	300	中止（投与期間：111 日）	不明	不明	関連なし
300	10101003	6[redacted]	男	黒人[5]	菌状息肉症	Worsening of CTCL	166	3	重篤	300	中止（投与期間：52 日）	死亡	12	関連なし
					貧血	Anemia	172	3	重篤	300	中止（投与期間：52 日）	死亡	6	関連あるかもしれない
300	10101006	7[redacted]	女	黒人[5]	肺炎	Pneumonia	34	2	重篤	300	中止	回復	22	関連なし
300	10161001	5[redacted]	男	黒人[5]	頭痛	intermittent headache	29	2	非重篤	300	中止（投与期間：62 日）	回復	18	多分関連あり
300	10171004	6[redacted]	女	白人	Rash generalised（全身湿疹）[6]	whole body rash	9	2	非重篤	300	中止（投与期間：30 日）	回復	22	多分関連あり

1) MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
2) 投与開始日から発現までの日数：Study Day（初回投与日が Day 1）
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1
5) 黒人又はアフリカ系アメリカ人
6) MedDRA version 17.0 に該当する用語なし。MedDRA/J version 17.0 に対応する日本語なし。括弧内の日本語訳は参考。
Source: E7273-G000-401 CSR Table 16.3.1.5、16.1.10

2.7.4.2.1.4.2 用量制限毒性

(1) 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験では、治験実施計画書で「Grade 3 の高トリグリセリド血症ならびに Grade 3 の高コレステロール血症を除く、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3/4 の事象」を用量制限毒性（DLT）と定義し、該当する場合は、投与量調整ガイダンス [2.7.4.7.2] に従い、治験薬の投与量を調整することとしていた。

SOC 及び PT 別の用量制限毒性を、発現時用量別に表 2.7.4.2-14 に示した。また、用量制限毒性の一覧を表 2.7.4.2-15 に示した。

開始用量群別では、開始用量 150 mg/m^2/day 群に用量制限毒性は認められず、開始用量 300 mg/m^2/day 群では用量制限毒性が 13 例中 4 例（31%）に認められた（表 2.7.4.2-1）。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。

発現時用量別では、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。用量制限毒性発現率は、200 mg/m^2/day 投与時に 33%（3/9）、300 mg/m^2/day 投与時に 31%（4/13）であった。認められた用量制限毒性は、好中球減少症、好中球数減少及び高トリグリセリド血症が、それぞれ 200 mg/m^2/day 投与時及び 300 mg/m^2/day 投与時に各 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 300 mg/m^2/day 投与時に各 1 例であった。

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に従った用量減量により治験薬投与を再開し、用量制限毒性に伴う治験中止例はなかった。

表 2.7.4.2-14 発現時用量別用量制限毒性（DLT）：国内第 I/II 相試験

	発現時用量 100 mg/m²/day			発現時用量 150 mg/m²/day			発現時用量 200 mg/m²/day			発現時用量 300 mg/m²/day		
SOC PT	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数
安全性解析対象集団	6			3			9			13		
用量制限毒性（DLT）	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(33.3)	3	4	(30.8)	5
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(7.7)	1
好中球減少症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(7.7)	1
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(7.7)	1
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(7.7)	1
臨床検査	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	2	(15.4)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
好中球数減少	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(7.7)	1

MedDRA/J version 15.0 によりコーディング
Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-10

表 2.7.4.2-15 用量制限毒性一覧：国内第 I/II 相試験

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者識別コード	年齢	性別	有害事象（PT）[1]	投与開始から有害事象発現までの日数（日）[2]	投与開始から DLT となるまでの日数（日）[2]	DLT 重症度(Grade)[3]	重篤度	発現時治験薬投与量 ($mg/m^2/day$)	DLT 発現時の治験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
300	B01-01	5[redacted]	男	好中球数減少	15[5]	29[5]	3[5]	重篤でない	300	継続[5]	回復	29	おそらく関連あり
				好中球数減少	58	92	3	重篤でない	200	休薬	軽快	56	おそらく関連あり
300	B06-01	4[redacted]	男	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	10	3	重篤でない	300	休薬	軽快	21	おそらく関連あり
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	10	3	重篤でない	300	休薬	回復	21	おそらく関連あり
300	B07-03	5[redacted]	女	好中球減少症	15	45	3	重篤でない	300	休薬	回復	45	おそらく関連あり
				好中球減少症	87	141	3	重篤でない	200	休薬	回復	69	おそらく関連あり
300	B10-01	5[redacted]	男	高トリグリセリド血症	4	11	4	重篤	300	休薬	回復	26	おそらく関連あり
				高トリグリセリド血症	36	43	4	重篤	200	休薬	軽快	15	おそらく関連あり

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 の好中球数減少が発現し、投与 29 日目の機械測定による好中球数減少は重症度 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）で好中球数は正常に回復していた。

Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-11

(2) 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験及び進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験の用量制限毒性について、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。

用量制限毒性は、「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、NCI-CTC Grade 3 又は 4 の事象とする」と定義した。

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、すべての被験者の 71%（41/58）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。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（15 例）では、高用量へ変更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）であったが、投与量変更後も併せると 11 件となった。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。

すべての被験者において、最もよくみられた用量制限毒性は、高コレステロール血症/高脂血症（43%、25/58）であった。この用量制限毒性の発現率は、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）であり、開始用量に応じて増加した（表 2.7.4.7-32)。次いで多くみられたのは、好中球減少症/白血球減少症（10%、6/58）及び肝機能検査値異常（7%、4/58）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。

すべての被験者において、最もよくみられた用量制限毒性は、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）でほぼ同等であった。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（表 2.7.4.7-33)。

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 に減量することとなった。

(3) 海外第 IV 相試験

国内第 I/II 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」と定義した。用量制限毒性発

現時は、毒性が消失あるいは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。

試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。

試験薬の減量に至った有害事象の発現率も、同様に開始用量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65.5%(19/29)及び26.7%(8/30)であった(表 2.7.4.2-3)。

試験薬の休薬及び中止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。休薬に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-16に示した。

表 2.7.4.2-16 試験薬の休薬及び中止に至った有害事象一覧：海外第 IV 相試験

開始用量 (mg/m²/day)	被験者識別コード	年齢	性別	人種	有害事象（PT）[1]	投与開始日から発現までの日数（日）[2]	重症度（Grade）[3]	重篤度	試験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
150	10041007	5[redacted]	女	黒人	遊離サイロキシン減少	22	1	No	休薬	回復	8	多分関連あり
					好中球数減少	22	3	No	休薬	回復	8	多分関連あり
150	10041008	8[redacted]	男	白人	胆嚢炎	27	3	Yes	中止	回復	18	関連なし
150	10041013	6[redacted]	女	白人	好中球数減少	22	3	No	休薬	回復	43	多分関連あり
150	10051001	5[redacted]	男	白人	頭痛	1	3	No	休薬	回復	8	関連あるかもしれない
					悪心	2	1	No	休薬	回復	7	関連あるかもしれない
150	10051007*	7[redacted]	男	黒人	高トリグリセリド血症	15	1	No	休薬	回復	137	関連あるかもしれない
150	10081008	5[redacted]	女	白人	骨髄機能不全	61	2	No	休薬	回復	141	多分関連あり
150	10081017	6[redacted]	女	白人	骨髄機能不全	85	3	Yes	休薬	回復	92	多分関連あり
150	10101004	7[redacted]	男	白人	血中トリグリセリド増加	14	2	No	休薬	回復せず		多分関連あり
					甲状腺機能低下症	129	2	Yes	中止	回復	3	関連あるかもしれない
					腎不全	129	2	Yes	休薬	回復	3	関連あるかもしれない
150	10171005*	7[redacted]	男	白人	ブドウ球菌皮膚感染	4	2	No	休薬	回復	12	関連なし
300	10021003	3[redacted]	男	白人	視野欠損	9	1	No	休薬	回復	7	関連なし
300	10021006*	6[redacted]	女	白人	好中球減少症	8	3	Yes	休薬	回復	15	多分関連あり
300	10041003	7[redacted]	男	白人	高トリグリセリド血症	21	3	No	休薬	回復	9	多分関連あり
					好中球減少症	57	3	No	休薬	回復	8	多分関連あり
300	10051002	5[redacted]	男	白人	血中トリグリセリド増加	8	2	No	休薬	回復	29	多分関連あり
300	10051004	6[redacted]	男	白人	血中トリグリセリド増加	14	3	No	休薬	回復	76	多分関連あり

（次頁に続く）

1) MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
2) 投与開始日から発現までの日数：Study Day（初回投与日が Day 1）
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1
*休薬を要する有害事象を発現したが、休薬が確認できなかった症例（300 mg 群 2 例：10021006 及び 10051009、150 mg 群 2 例：10051007 及び 10171005）を含む。
Source: E7273-G000-401 CSR Listing 16.3.1.1.

表 2.7.4.2-16 試験薬の休薬及び中止に至った有害事象一覧：海外第 IV 相試験（続き）

開始用量 (mg/m²/day)	被験者識別コード	年齢	性別	人種	有害事象（PT）[1]	投与開始日から発現までの日数（日）[2]	重症度（Grade）[3]	重篤度	試験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
300	10051009*	5[redacted]	女	白人	甲状腺機能低下症	15	2	No	休薬	回復	8	関連あるかもしれない
					血中トリグリセリド増加	15	2	No	休薬	回復	8	関連あるかもしれない
300	10071001	6[redacted]	男	白人	好中球減少症	8	2	No	休薬	回復	8	関連あるかもしれない
					好中球数異常	8	3	No	休薬	回復	8	多分関連あり
					高トリグリセリド血症	8	3	Yes	休薬	回復	16	多分関連あり
300	10081014	4[redacted]	男	白人	高トリグリセリド血症	8	2	Yes	休薬	回復せず	36	多分関連あり
					高コレステロール血症	8	1	No	休薬	回復	122	多分関連あり
300	10081016	7[redacted]	男	白人	高トリグリセリド血症	29	3	Yes	休薬	回復	63	多分関連あり
					末梢性浮腫	112	2	No	中止	不明		関連なし
300	10091001	8[redacted]	男	白人	高トリグリセリド血症	10	2	No	休薬	回復	7	多分関連あり
					洞性頻脈	37	2	No	休薬	回復	1	関連なし
					胸痛	70	1	No	休薬	回復	8	多分関連あり
					関節痛	70	2	No	休薬	回復	28	多分関連あり
					筋骨格痛	70	2	No	休薬	回復	28	多分関連あり
					振戦	70	2	No	休薬	回復	28	多分関連あり
300	10091007	2[redacted]	女	白人	高トリグリセリド血症	8	2	No	休薬	回復したが続発症あり	15	多分関連あり
					高トリグリセリド血症	22	4	Yes	休薬	回復	13	多分関連あり
300	10091009	6[redacted]	女	白人	湿疹	97	2	No	休薬	回復	16	関連あるかもしれない

（次頁に続く）

1) MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
2) 投与開始日から発現までの日数：Study Day（初回投与日が Day 1）
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1
*休薬を要する有害事象を発現したが、休薬が確認できなかった症例（300 mg 群 2 例：10021006 及び 10051009、150 mg 群 2 例：10051007 及び 10171005）を含む。
Source: E7273-G000-401 CSR Listing 16.3.1.1.

表 2.7.4.2-16 試験薬の休薬及び中止に至った有害事象一覧：海外第 IV 相試験（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者識別コード	年齢	性別	人種	有害事象（PT）[1]	投与開始日から発現までの日数（日）[2]	重症度（Grade）[3]	重篤度	試験薬の処置	転帰	持続期間（日）[4]	因果関係
300	10101003	6[redacted]	男	黒人	低アルブミン血症	32	1	No	休薬	回復	8	関連あるかもしれない
					菌状息肉症	166	3	Yes	中止	致死的	12	関連なし
					貧血	172	3	Yes	中止	致死的	6	関連あるかもしれない
300	10101006	7[redacted]	女	黒人	肺炎	34	2	Yes	中止	回復	22	関連なし
300	10161001	5[redacted]	男	黒人	不眠症	3	1	No	休薬	回復	7	関連なし
					頭痛	3	2	No	休薬	回復	7	多分関連あり
					頭痛	29	2	No	中止	回復	18	多分関連あり
300	10171004	6[redacted]	女	白人	全身性皮疹	9	2	No	中止	回復	22	おそらく関連あり

1) MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語訳は MedDRA/J version 17.0 を使用した。
2) 投与開始日から発現までの日数：Study Day（初回投与日が Day 1）
3) 重症度は CTCAE version 3.0 を使用した。
4) 持続期間：転帰確認日−有害事象発現日+1
*休薬を要する有害事象を発現したが、休薬が確認できなかった症例（300 mg 群 2 例：10021006 及び 10051009、150 mg 群 2 例：10051007 及び 10171005）を含む。
Source: E7273-G000-401 CSR Listing 16.3.1.1.

2.7.4.2.1.4.3 注目すべき有害事象

先行の海外臨床試験では、本剤投与後に、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が高頻度で発現したことから、国内第 I/II 相試験では、これらの有害事象について特に注目して分析した。解析に当たり、「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」のそれぞれについて、集計対象とした PT の種類を特定した。注目すべき有害事象の定義は 2.7.4.1.1 (2) (2) 6) に記載した。

また、脂質異常症と関連していると考えられる事象のうち、重症化する可能性のある膵炎について海外第 II/III 相試験を参考として検討した。

(1) 高トリグリセリド血症/高コレステロール血症

1) 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験について、「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、150 mg/m^2/day 群 (3 例) では 3 例 5 件、開始用量 300 mg/m^2/day 群 (13 例) では 12 例 40 件であった。このうち、重篤な有害事象が開始用量 300 mg/m^2/day 群の 1 例に認められた。Grade 3 以上の高度の事象は開始用量 150 mg/m^2/day 群の 1 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群の 5 例に認められた。

また、「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」の発現時用量別発現被験者数及び件数は、100 mg/m^2/day 投与時に 5 例 11 件、150 mg/m^2/day 投与時に 3 例 5 件、200 mg/m^2/day 投与時に 6 例 8 件、300 mg/m^2/day 投与時に 11 例 21 件であった。

「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」を発現した被験者の治験薬投与開始前のトリグリセリド値及び総コレステロール値の中央値は、それぞれ 85.0 mg/dL (範囲 : 43～185 mg/dL) 及び 189.0 mg/dL (範囲 : 154～209 mg/dL) であった。これらの被験者の 40% (6/15) は、治験薬投与開始前から脂質異常症を有しており、5 例が治験薬投与開始前から脂質異常症治療薬を併用していた。

「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」に対する治験薬に関する処置は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 5 件中 4 件が休薬や減量なく治験薬投与を継続し、継続後に減量が 1 件であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、40 件中 30 件で休薬や減量なく治験薬投与を継続した。その他、休薬が 2 件、減量が 1 件、継続後に休薬が 5 件、継続後に減量が 2 件であり、治験薬の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」の転帰は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 5 件中 2 件が回復、3 件が未回復であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、40 件中 30 件が回復、2 件が軽快、8 件が未回復であった。なお、本試験完了時点で未回復とされた被験者は、いずれも継続投与試験に移行しており、転帰確認は継続投与試験に繰り越された。

「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」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。

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。Grade 3 以上の高度な高トリグリセリド血症 (脂質異常症を含む) が認められた被験者数及び件数は、300 mg/m^2/day 投与時に 4 例 4 件、200 mg/m^2/day 投与時に 2 例 2 件、150 mg/m^2/day 投与時に 1 例 1 件、100 mg/m^2/day 投与時に 1 例 4 件であった。Grade 3 以上の高コレステロール血症を発現した被験者はなかった。Grade 3 以上の高トリグリセリド血症又は脂質異常症を発現した被験者は、いずれも治験薬の減量又は休薬処置により回復又は軽快し、治験薬の投与を継続した。

2) 海外第 IV 相試験

海外第 IV 相試験では、国内第 I/II 試験において注目すべき有害事象として定義された「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 300 mg/m^2/day 群 (29 例) では 22 例 47 件、開始用量 150 mg/m^2/day 群 (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 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群でそれぞれ 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開始用量 300 mg/m^2/day 群では 9 例に 12 件、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 3 例に 3 件認められた。Grade 3 以上の有害事象は開始用量 300 mg/m^2/day 群では 11 例に 12 件 (高トリグリセリド血症 10 例、血中トリグリセリド増加 1 例及び高コレステロール血症 1 例)、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 1 例 (高トリグリセリド血症) であり、このうち Grade 4 は開始用量 300 mg/m^2/day 群のみ 4 例 (すべて高トリグリセリド血症) に認められた。高コレステロール血症 (Grade 3) は開始用量 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。

開始用量 300 mg/m^2/day 群で Grade 3 以上の高トリグリセリド血症又は血中トリグリセリド増加を発現した 11 例中 10 例は、本剤投与開始から 8 週以内にトリグリセリドの異常値が認められた。これらの被験者のほとんどは、本剤の減量・休薬及び脂質異常症の治療薬の処方によって回復した。回復が認められなかった被験者は、既往歴として脂質異常症を有しており、ベースライン時のトリグリセリド値が高かった。これらの被験者は、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。

開始用量 150 mg/m^2/day 群 (30 例) 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 1 例であり、開始用量 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。

(2) 甲状腺機能低下症

1) 国内第 I/II 相試験

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た。

国内第 I/II 相試験について、「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。

すべての被験者で、治験薬投与開始から約 1 週間後の検査で、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。投与 1 週時の甲状腺刺激ホルモン値の中央値は、150 mg/m^2/day 群（3 例）で 0.05 μIU/mL（範囲：0.02～0.07 μIU/mL）、開始用量 300 mg/m^2/day 群（11 例）で 0.04 μIU/mL（0.01～0.19 μIU/mL）であった。

遊離サイロキシン値及び総サイロキシン値も、すべての被験者で治験薬投与開始後に低下がみられた。

「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。なお、「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、レボチロキシンナトリウムの投与を受けた。

「甲状腺機能低下症」の転帰は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 3 件中 1 件が回復、2 件が未回復であった。開始用量 300 mg/m^2/day では、21 件中 11 件が回復、3 件が軽快、7 件が未回復であった。なお、本試験完了時点で未回復とされた被験者は、いずれも継続投与試験に移行しており、転帰確認は継続投与試験に繰り越された。

「甲状腺機能低下症」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 3 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 21 件中、91 日<（3 ヵ月以上）が 11 件、28<～≤91 日が 3 件、14<～≤28 日が 5 件、7<～≤14 日が 2 件であった。

また、「甲状腺機能低下症」の発現時のベキサロテンの用量について、100、150、200 及び 300 mg/m^2/day のいずれの用量の投与時も、甲状腺機能低下症の発現が認められた。

2） 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。開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量>300 mg/m^2/day 群では、治験担当医師により、治験薬と関連ありと判断されたが、発現率は両群で同程度であり、明らかな用量相関性は認められなかった。なお、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が、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。

3) 海外第 IV 相試験

海外第 IV 相試験では、国内第 I/II 試験において注目すべき有害事象として定義された「甲状腺機能低下症」を発現した被験者数及び件数は、開始用量 300 mg/m^2/day 群（29 例）では 19 例 23 件、開始用量 150 mg/m^2/day 群（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 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群でそれぞれ 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。

(3) 好中球減少症

1) 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験について、「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」の発現時の本剤の用量について、100、200 及び 300 mg/m^2/day の各用量の投与時で、好中球減少症の発現が認められた。Grade 3 の「好中球減少症」は 2 例に認められた。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

2) 海外第 IV 相試験

国内第 I/II 試験において注目すべき有害事象として定義された「好中球減少症」のうち、海外第 IV 相試験で認められた有害事象は、好中球減少症［開始用量 300 mg/m^2/day 群（29 例）及び開始用量 150 mg/m^2/day 群（30 例）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 群及び開始用量 150 mg/m^2/day 群でそれぞれ 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、開始用量 300 mg/m^2/day 群（29 例）では 11 例 15 件、開始用量 150 mg/m^2/day 群（30 例）では 7 例 10 件であった。このうち重篤な有害事象は開始用量 300 mg/m^2/day 群では 6 例、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 1 例に認められた。Grade 3 以上の有害事象は開始用量 300 mg/m^2/day 群では 10 例、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 3 例で、このうち Grade 4 は開始用量 300 mg/m^2/day 群のみ 1 例（骨髄機能不全）に認められた。

(4) 膵炎

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。

早期 CTCL 患者における海外第 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。膵炎を発現した被験者の特徴を表 2.7.4.2-17 に示した。また、これらの被験者の叙述は 2.7.6.7 に記載した。

膵炎を発現した 3 例中 2 例では、試験開始前の膵炎に対する危険因子とされる高コレステロール血症/高脂血症があった。このうち 1 例は糖尿病があり、1 例は enalapril を使用していた。また、3 例中 2 例は、開始用量が 300 mg/m^2/day を超えており、膵炎を発現する直前の治験薬投与量も 300 mg/m^2/day を超えていた。

これら 3 例はすべて、膵炎発現前に血清トリグリセリドの上昇（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もなく回復し、膵炎の発現から回復までの期間は、それぞれ 8 日間、15 日間及び 29 日間であった。また、3 例とも膵炎を主な理由として試験を中止した。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、開始用量>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。膵炎は治験薬投与中止後に回復した（表 2.7.4.7-19「重篤な有害事象一覧」のデータでは未回復）。詳細は、重篤な有害事象の叙述として 2.7.6.9.2 に記載した。

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、フォローアップ期間中に 1 例が急性膵炎で死亡した。当該被験者のベキサロテンの開始用量は 600 mg/m^2/day であった。この死亡は、治験担当医師により、治験薬及び継続的な飲酒と因果関係があると判断された。この被験者の叙述は 2.7.6.4 に記載した。

表 2.7.4.2-17 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/m²/day	年齢/性別/人種	発現直前の投与量 mg/m²/day	TG 最高値 mg/dL[1)]	抗脂質異常症薬の併用	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
66-051	300	31 歳/男/白人	300	1320	なし	試験開始前 TG 269 mg/dL 及び 338 mg/dL ; enalapril	1/21/98	1/28/98	17 日	中止	多分関連あり	回復
181-145	500	54 歳/男/白人	500	1980	なし	なし	9/30/97	10/14/97	29 日	中止	関連あり	回復
014-002	650	61 歳/男/ヒスパニック	450	2360	あり	糖尿病 ; 試験開始前 TG 363 mg/dL	5/8/97	6/6/97	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

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第 I/II 相試験での、SOC 別の有害事象発現頻度は、表 2.7.4.2-4 に示した。また、治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象を、同様に表 2.7.4.2-5 に示した。

国内第 I/II 相試験について、SOC として、比較的よくみられた有害事象（発現率 50%以上）は、開始用量 150 mg/m²/day 群では感染症および寄生虫症、内分泌障害、代謝および栄養障害、臨床検査（各 100%、3/3）、皮膚および皮下組織障害（67%、2/3）、開始用量 300 mg/m²/day 群では代謝および栄養障害（100%、13/13）、内分泌障害（92%、12/13）、臨床検査（77%、10/13）、血液およびリンパ系障害（69%、9/13）であった。

また、SOC として、比較的よくみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（発現率 50%以上）は、開始用量 150 mg/m²/day 群では内分泌障害、代謝および栄養障害、臨床検査（各 100%、3/3）、開始用量 300 mg/m²/day 群では内分泌障害、代謝および栄養障害（各 92%、12/13）、臨床検査（77%、10/13）、血液およびリンパ系障害（62%、8/13）であった。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、すべての被験者において、高頻度で認められた有害事象は、器官分類（Body System）では全身（79%、46/58）、代謝及び栄養障害（79%、46/58）、皮膚及び付属器（66%、38/58）及び消化器系（55%、32/58）であった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、すべての被験者において、高頻度で認められた有害事象は、器官分類（Body System）では全身（81%、76/94）、代謝及び栄養障害（80%、75/94）、皮膚及び付属器（63%、59/94）、消化器系（52%、49/94）及び血液及びリンパ系（51%、48/94）であった。

海外第 IV 相試験では、SOC として、開始用量 150 mg/m²/day 群又は開始用量 300 mg/m²/day 群のいずれかで発現率 50%以上であった有害事象は、代謝および栄養障害［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：62.1%（18/29）及び 63.3%（19/30）、以下同様］、臨床検査［62.1%（18/29）及び 56.7%（17/30）］及び内分泌障害［51.7%（15/29）及び 43.3%（13/30）］であった。また、同様に、いずれかの開始用量群で発現率 50%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC）は、代謝および栄養障害［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：62.1%（18/29）及び 56.7%（17/30）、以下同様］、臨床検査［51.7%（15/29）及び 50.0%（15/30）］及び内分泌障害［51.7%（15/29）及び 36.7%（11/30）］であった（表 2.7.4.2-6）。

2.7.4.2.1.6 最大耐用量

種々の進行癌患者を対象とした海外第 I 相試験（L1069-93-01 試験）及び海外第 I/II 相試験（L1069-93-02 試験）で、本剤 1 日 1 回投与時の最大耐用量を検討した。

L1069-93-01 試験及び L1069-93-02 試験ともに、用量漸増法で最大耐用量を検討した。最初の 3 例で、2 週間の治験薬投与後に用量制限毒性が認められなかった場合、次の 3 例では 1 段階高い用量に移行することとした。ある投与量で 3 例中 1 例に、治験薬投与開始から 4 週間以内に用量制限毒性が認められた場合、その投与量に 3 例を追加することとした（当該投与量を計 6 例に投与）。この一連の流れを、最大耐用量が決定するまで繰り返した。最大耐用量は、6 例以上に 4 週間投与し、このうち用量制限毒性が認められた被験者が 1 例以下であった最大の投与量と定義した。ある投与量で治験薬投与開始から 4 週間以内に 6 例中 2 例以上で用量制限毒性が認められた場合、その投与量は最大耐用量を超えており、その投与量の 1 段低い投与量が最大耐用量として考慮されるものとした。

L1069-93-01 試験では、本剤の非微粉化製剤 5、10、20、40、65 mg/m^2/day、微粉化製剤 18、30、50、83、140、230、300、400、500 mg/m^2/day の用量で検討した。その結果、300 mg/m^2/day 未満の投与量（各 3 例、30 mg/m^2/day のみ 2 例）では治験薬投与開始から 4 週間以内に用量制限毒性は認められなかったが、300 mg/m^2/day では 8 例中 1 例に用量制限毒性が認められた。300 mg/m^2/day を超える投与量を投与した被験者は 400 mg/m^2/day が 5 例、500 mg/m^2/day が 1 例であったが、この 6 例のうち 2 例以上（400 mg/m^2/day で 3 例、500 mg/m^2/day で 1 例）で治験薬投与開始から 4 週間以内に用量制限毒性が認められた。以上より、最大耐用量は 300 mg/m^2/day であった。治験薬投与期間中に用量制限毒性が認められた被験者は 6 例であった。

L1069-93-01 試験で治験薬投与開始 4 週間以内に発現した医師記載の事象名による用量制限毒性は、300 mg/m^2/day で rash（発疹）が 1 例、400 mg/m^2/day では liver toxicity and elevated SGOT（肝毒性及び SGOT 増加）、elevated SGOT（SGOT 増加）及び diffuse maculopapular rash（びまん性の斑状丘疹状皮疹）が各 1 例、500 mg/m^2/day では hypercalcemia（高カルシウム血症）が 1 例の計 5 例であった。Liver toxicity and elevated SGOT の 1 例では、治験薬投与を中断し回復したが、投与再開後再び肝毒性により治験薬投与を中止し、その後は追跡不能となった。その他はすべて治験薬投与中止後、回復した。また、治験薬投与開始 4 週間以降に発現した医師記載の事象名による用量制限毒性は、400 mg/m^2/day で neutropenia（好中球減少症）が 1 例であ

った。この被験者では、治験薬投与中断又は投与量の調節により試験継続中に回復したが、最終来院日に、新たな白血球減少症と好中球減少症が継続中と報告されたものの、その後追跡不能となった。

L1069-93-02 試験では、ベキサロテン非微粉化製剤 5、10、20、30、45、75 mg/m^2/day、微粉化製剤 21、50、83、140、230、380、500、650、800、1000 mg/m^2/day の用量で検討した。650 mg/m^2/day 未満の投与量（各 3 例）では治験薬投与開始から 4 週間以内に用量制限毒性は認められなかったが、650 mg/m^2/day では 6 例中 1 例に用量制限毒性（SKIN PEELING 及び ITCHING）が認められた。650 mg/m^2/day を超える投与量を投与した被験者は 800 mg/m^2/day 及び 1000 mg/m^2/day が各 6 例であったが、それぞれ 2 例で治験薬投与開始から 4 週間以内に用量制限毒性が認められた。以上より、最大耐用量は 650 mg/m^2/day であった。

L1069-93-02 試験で治験薬投与開始 4 週間以内に発現した用量制限毒性（医師記載の事象名による）は、800 mg/m^2/day で LOW GRANULOCYTES、SKIN 及び BILIRUBIN（顆粒球数減少、皮膚毒性及びビリルビン増加）が 1 例、SKIN 及び GRANULOCYTES（皮膚毒性及び顆粒球数減少）が 1 例、1000 mg/m^2/day では HYPERBILIRUBINEMIA（高ビリルビン血症）が 1 例、DIARRHEA 及び TRANSAMINASE ELEVATION（下痢及びトランスアミナーゼ上昇）が 1 例であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

本剤投与期間及びフォローアップ期間（投与終了後 4 週間又は 30 日間）に死亡又は重篤な有害事象を発現した各被験者の叙述は各試験の治験総括報告書に記載した。なお、国内第 I/II 相試験（評価資料）については 2.7.6 にも記載した。海外第 IV 相試験（評価資料）及び海外第 II/III 相試験（参考資料）については日本語訳を 2.7.6 に記載した。また、その他の重要な有害事象についての叙述は、特筆すべき臨床状態が認められた被験者について、治験総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の検討

国内第 I/II 相試験では、臨床検査値の評価について、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、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。

なお、本剤投与時に注目される有害事象に関連する、脂質検査値、甲状腺ホルモン検査値並びに白血球数及び好中球数の推移について、評価資料である海外第 IV 相試験及び参考資料で

ある海外第 II/III 相試験の結果を含め、以下に記載した。また、本剤投与時に比較的高率で発現した貧血に関連し、ヘモグロビン量の推移についても同様に記載した。さらに、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、肝機能検査値の推移についても同様に記載した。

2.7.4.3.1.1 脂質

(1) 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験では、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治験薬投与開始前からの増加が認められた。開始用量 300 mg/m^2/day 群のトリグリセリド値は、治験薬投与開始前の 85 mg/dL から、治験薬投与第 1 週には 240 mg/dL に増加し、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、総コレステロール値及び LDL-C 値の中央値も、治験薬投与開始前の 189 mg/dL 及び 112 mg/dL から、投与 1 週時には 236 mg/dL 及び 144 mg/dL に増加し、治験薬投与開始前からの変化量の中央値は、+42.5 mg/dL 及び +28.0 mg/dL であった。一方、HDL-C 値は治験薬投与開始後速やかに減少し、開始用量 300 mg/m^2/day 群の 1 週時の中央値は 40.00 mg/dL、治験薬投与開始前からの変化量の中央値は −14.5 mg/dL であった。投与 1 週時に認められたトリグリセリド値、総コレステロール値、LDL-C 値及び HDL-C 値の中央値の増加又は減少は、以降、試験期間を通じて維持されたが、経時的な増加又は減少はみられなかった。トリグリセリド値、総コレステロール値、LDL-C 値及び HDL-C 値について、治験薬投与開始後に基準値を逸脱した被験者は、1 週時に開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ともに高頻度で認められた。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、1 週時にトリグリセリドを測定した被験者 12 例中 10 例が基準値を逸脱していた。その後も基準値を逸脱した被験者は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。

(2) 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、総コレステロール値及びトリグリセリド値の中央値は、治験薬投与開始後間もなく増加し、(>2～4 weeks の中央値は、それぞれ 314 mg/dL 及び 472 mg/dL)、投与期間中、高値が持続した (>12～16 weeks の中央値は、それぞれ 267 mg/dL 及び 333 mg/dL)。>12～16 weeks には、すべての被験者の 70%超で総コレステロール値及びトリグリセリド値が上昇した。高脂血症は最も多く報告された有害事象であった。

個々の被験者について、総コレステロール値が、基準値範囲内又は基準値下限未満から>2～4 weeks に基準値上限超に移行した被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群で同様であった [それぞれ、71% (17/24) 及び 67% (8/12)]。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群では、高用量への変更前に、総コレステロール値が基準値上限超に移行した被験者は認められなかった。また、トリグリセリド値の基準値範囲内からの上昇についても同様の結果が認められた。トリグリセリド値が、基準値範囲内から>2～4 weeks に基準値上限超

に移行した被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群ではそれぞれ 94%（17/18）及び 83%（5/6）であったのに対し、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群では 18%（2/11）であった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、総コレステロール値及びトリグリセリド値の中央値は、治験薬投与開始後間もなく上昇し、（>2～4 weeks の中央値は、それぞれ 293 mg/dL 及び 687 mg/dL）、投与期間中、高値が持続した（>12～16 weeks の中央値は、それぞれ 278 mg/dL 及び 522 mg/dL）。>12～16 weeks には、すべての被験者の約 86%（57/66）でトリグリセリド値が上昇した。高脂血症は最も多く報告された有害事象であった。

個々の被験者について、総コレステロール値が、基準値範囲内又は基準値下限未満から>2～4 weeks に基準値上限超に移行した被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群[42%(19/45)]よりも開始用量>300 mg/m^2/day 群［62%（18/29)］が高かった。

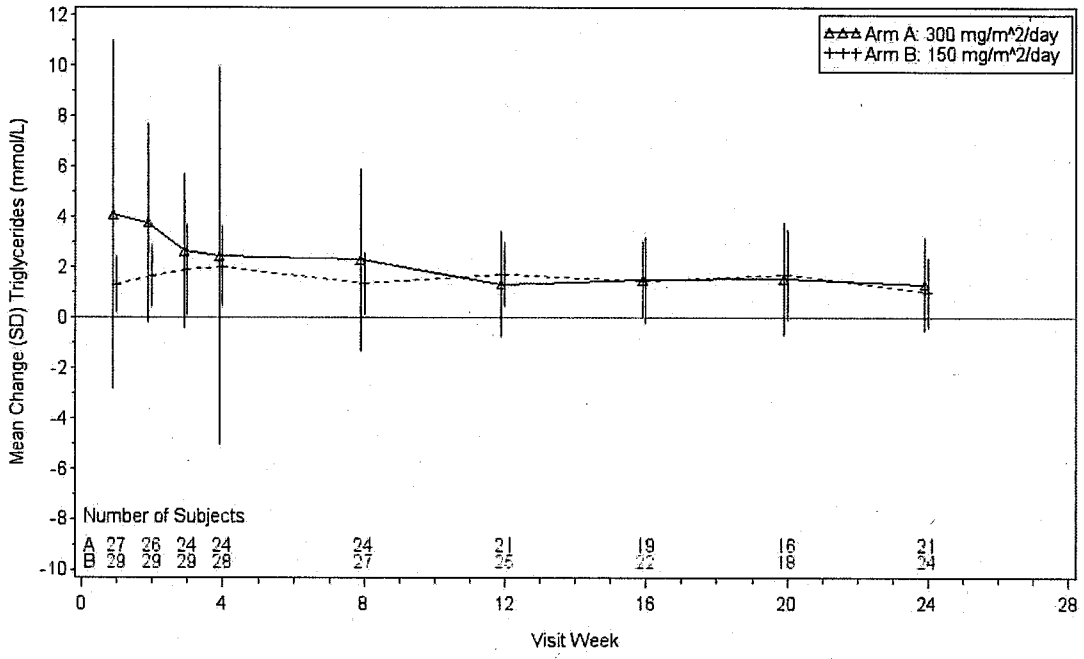
トリグリセリド値について、ベースライン時に基準値範囲内であった被験者のうち、>2～4 weeks に基準値上限超に上昇した被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 >300 mg/m^2/day 群でそれぞれ 88%（35/40）及び 82%（18/22）であった。

（3） 海外第 IV 相試験

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（図 2.7.4.3-1)。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時の値付近まで回復した。

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。

図 2.7.4.3-1 来院ごとの血清トリグリセリド値のベースラインからの変化量：海外第 IV 相試験



Source: E7273-G000-401 CSR Figure 11-1

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。

2.7.4.3.1.2 甲状腺ホルモン

（1） 国内第 I/II 相試験

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な減少が認められた。

甲状腺刺激ホルモン値の中央値は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では、治験薬投与開始前（3 例）の 1.58 μIU/mL（範囲：0.73～2.23 μIU/mL）から 1 週時（3 例）に 0.05 μIU/mL（範囲：0.02～0.07 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−1.51 μIU/mL であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、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。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が維持されたが、経時的な減少はみられなかった。

遊離サイロキシン値及び血清総サイロキシン値も、1 週時に減少が認められたが、甲状腺刺激ホルモン値よりも変動は小さかった。

甲状腺刺激ホルモン値、遊離サイロキシン値及び血清総サイロキシン値について、治験薬投与開始後に基準値を逸脱した被験者は、1 週時に開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ともに高頻度で認められた。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、1 週時に 92%（12/13）が甲状腺刺激ホルモン値の基準値を逸脱していた。その後も基準値を逸脱した被験者は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。

（2） 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、甲状腺刺激ホルモン値の中央値は、ベースライン（55 例）の 1.63 μU/mL（範囲：0.26～16.39 μU/mL）から、>2～4 weeks（22 例）には 0.36 μU/mL（範囲：0.01～3.65 μU/mL）へ顕著に減少した。その後、>12～16 weeks（26 例）でも 0.39 μU/mL（範囲：0.01～8.84 μU/mL）と低値であった。ベースライン時に甲状腺刺激ホルモン値が基準値下限未満であった被験者の割合は 4%（2/55）であったが、治験薬投与開始後は>2～4 weeks 及び>12～16 weeks にそれぞれ 48%（10/21）及び 43%（10/23）となった。総サイロキシン値の推移は、概して甲状腺刺激ホルモン値と同様であった。

甲状腺刺激ホルモン値が基準値範囲内から基準値下限未満に低下した被験者は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群ともに多く、>2～4 weeks ではそれぞれ 50%（7/14）及び 100%（1/1）、>12～16 weeks ではそれぞれ 38%（5/13）及び 50%（3/6）であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群で>12～16 weeks に甲状腺刺激ホルモン値が基準値下限未満に移行した被験者は 1 例（25%、1/4）であった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、甲状腺刺激ホルモン値の中央値は、ベースライン（85 例）の 1.60 μU/mL（範囲：0.00～18.74 μU/mL）から、>2～4 weeks（39 例）には 0.16 μU/mL（範囲：0.01～3.29 μU/mL）へ顕著に低下した。その後、>12～16 weeks（27 例）でも 0.37 μU/mL（範囲：0.03～5.05 μU/mL）と低値であった。

ベースライン時に甲状腺刺激ホルモン値が基準値下限未満であった被験者の割合は 4%（3/85）であったが、治験薬投与開始後は>2～4 weeks 及び>12～16 weeks にそれぞれ 61%（22/36）

及び 50%（12/24）となった。総サイロキシン値の推移は、概して甲状腺刺激ホルモン値と同様であった。

個々の被験者について、甲状腺刺激ホルモン値が基準値下限未満に低下した被験者は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量>300 mg/m^2/day 群ともに多く、>2～4 weeks ではそれぞれ 54%（15/28）及び 86%（6/7）、>12～16 weeks ではそれぞれ 38%（6/16）及び 75%（6/8）であった。

（3） 海外第 IV 相試験

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%）

2.7.4.3.1.3 白血球数及び好中球

（1） 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験にでは、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、投与開始後に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。

白血球数の中央値は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では、投与開始前（3 例）の 5600/μL（範囲：3620～8890/μL）から 2 週時（3 例）に 4500/μL（範囲：3010～6540/μL）となり、以降の推移について変動は小さかった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、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、開始用量 150 mg/m^2/day 群では、投与開始前（3 例）の 68.0%（範囲：31.0～76.0%）から 2 週時（3 例）に 59.0%（範囲：39.5～66.0%）となり、以降の推移についても変動は小さかった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、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変動は小さかった。

白血球数について、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。

（2） 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、Week 4 の時点で、すべての被験者の 1/3 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、この影響で、>2～4 weeks での白血球数及び好中球数の中央値も減少した。白血球数及び好中球数は、投与期間を通じて低値であった。一方、リンパ球数は、ベースライン時にすべての被験者の 12%（7/58）が基準値下限未満を示しており、その後、投与期間を通じてほぼ変動しなかった。このことから、よくみられる有害事象として前述した白血球減少症は、リンパ球数よりも好中球数の減少が主な原因であると考えられた。

投与開始 1 ヵ月後に、白血球数の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 38%（9/24）に対して、開始用量>300 mg/m^2/day 群では 50%（6/12）であった。開始用量 6.5 mg/m^2/day 群では同様の変動はみられなかった。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、Week 4 の時点で、すべての被験者の約 1/3 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、この影響で、>2～4 weeks の白血球数及び好中球数の中央値も減少した。白血球数及び好中球数は、投与期間を通じて低値であった。一方、リンパ球数は、ベースライン時にすべての被験者の 23%（20/89）が基準値下限未満を示しており、その後、投与期間を通じてほぼ変動しなかった。このことから、よくみられる有害事象として前述した白血球減少症は、リンパ球数よりも好中球数の減少が主な原因であると考えられた。

好中球数について、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、>2～4 weeks 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 28%（10/36）に対して、開始用量>300 mg/m^2/day 群では 42%（11/26）であった。

（3） 海外第 IV 相試験

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 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。

- 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 23 例中 9 例（39.1%）、開始用量 150 mg/m^2/day 群では 25 例中 4 例（16.0%）であった。

2.7.4.3.1.4 ヘモグロビン量

（1） 国内第 I/II 相試験

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 群と開始用量 300 mg/m^2/day 群のいずれの群においても、投与開始後から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。

ヘモグロビン量の中央値は、開始用量 150 mg/m^2/day 群では、投与開始前（3 例）の 12.7 g/dL（範囲：11.2～15.5 g/dL）から 2 週時（3 例）に 12.9 g/dL（範囲：10.8～14.7 g/dL）となり、以降の推移について変動は小さかった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、投与開始前（13 例）の 13.8 g/dL（範囲：10.3～16.0 g/dL）から 2 週時（11 例）に 13.0 g/dL（範囲：9.3～15.0 g/dL）となり、以降の推移についても変動は小さかった。

ヘモグロビン量について、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 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。

（2） 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、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。

個々の被験者について、主な血液学的検査値は、>2～4 weeks の早い時期に、ベースラインから基準値下限未満への移行がみられた。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 6.5 mg/m^2/day 群では 1 例のみであった。また、同期間に同様の減少がみられた被験者の割合は、開始用量 300 mg/m^2/day 群及び開始用量 >300 mg/m^2/day 群で同様であり、それぞれ 21%（5/24）及び 25%（3/12）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、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。ヘマトクリット及び赤血球数についてもこれらと同様の推移を示した。個々の被験者について、主な血液学的検査値は、>2～4 weeks の早い時期に、ベースラインから基準値下限未満への移行がみられた。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、>2～4 weeks 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 群と開始用量>300 mg/m^2/day 群で同様であり、それぞれ 13%（5/38）及び 16%（4/25）であった。

2.7.4.3.1.5 肝機能検査値

（1） 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験では、肝機能検査値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。

ASTについて、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。

ALTについて、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。

（2） 海外第II/III相試験

早期CTCL患者における海外第II/III相試験では、肝機能検査値（ALT、AST及びLDH）の中央値は治験薬投与の影響を受けなかったが、すべての被験者の約1/5（14%～22%）で、Week 4から投与期間を通じて基準値を超えた。

個々の被験者について、肝機能検査値（ALT、AST及びLDH）の変動は、主に開始用量>300 mg/m^2/day群に限定された。>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、開始用量>300 mg/m^2/day群で42%（5/12）であったが、開始用量300 mg/m^2/day群では12.5%（3/24）であり、開始用量6.5 mg/m^2/day群で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、肝機能検査値（ALT、AST及びLDH）の中央値は治験薬投与の影響を受けなかったが、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者の割合が高かったため（それぞれ14%、18%及び37%）、中央値の推移は、個々の被験者の推移を明確に反映しなかった。

個々の被験者について、肝機能検査値（ALT、AST及びLDH）の変動は、開始用量300 mg/m^2/day群及び開始用量>300 mg/m^2/day群ともに認められた。ASTについて、ベースライン時に基準値範囲内であった被験者のうち、>2～4 weeksに基準値上限を超えて増加した被験者の割合は、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21%（8/39）及び19%（5/26）であった。

2.7.4.3.2 Grade 3及びGrade 4の臨床検査値異常

（1） 国内第I/II相試験

国内第I/II相試験について、臨床検査値異常に関連した有害事象のうち、重症度がGrade 3（CTCAE ver.4.0）以上の有害事象は以下のとおりであった。

高トリグリセリド血症：

Grade 3が4例（開始用量150 mg/m^2/day群1例、開始用量300 mg/m^2/day群3例）に認められ、このうち3例はいずれも回復又は軽快した。1例が本試験終了時点で未回復であったが、継続投与試験に参加し、本剤の投与を継続した。また、開始用量300 mg/m^2/day群の1例でGrade 3とGrade 4が複数回発現し、Grade 4発現時に重篤な有害事象として報告されたが、いずれも回復又は軽快した。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

脂質異常症：

Grade 3 が 1 例（開始用量 300 mg/m^2/day 群）に認められたが、回復した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

好中球減少症、好中球数減少：

Grade 3 の好中球減少症が 1 例（開始用量 300 mg/m^2/day 群）、Grade 3 の好中球数減少が 1 例（開始用量 300 mg/m^2/day 群）に認められたが、いずれも回復又は軽快した。また、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：

Grade 3 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。治験薬との因果関係は否定されなかった。

低アルブミン血症、低ナトリウム血症及び低リン酸血症：

Grade 3 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。治験薬との因果関係は否定された。

(2) 海外第 II/III 相試験

海外第 II/III 相試験では、主な血液学的検査値及び生化学検査値を NCI-CTC version 2 に従って評価し、Grade 3 及び Grade 4 と評価された検査値について検討した（有害事象の重症度評価は version 1 を使用したが、トリグリセリドの項目がなかったため、ここでは version 2 を使用した）。

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験で認められた Grade 3 以上の血液学的検査値及び生化学検査値異常は、以下のとおりであった。

白血球数異常（白血球減少症）：

Grade 4 は認められなかった。Grade 3 は、すべての被験者の 5.3% (3/57) に認められたが、すべて回復した。

好中球減少症：

Grade 4 はすべての被験者の 3.5%（2/57）、Grade 3 はすべての被験者の 16%（9/57）に認められたが、すべて回復した。

プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間：

Grade 4 及び Grade 3 は認められなかった。

AST 又は ALT 増加：

Grade 4 はすべての被験者の 3.5%（2/57）、Grade 3 はすべての被験者の 1.8%（1/57）に認められたが、すべて回復した。

ビリルビン血症：

Grade 4 はすべての被験者の 1.8%（1/57）に認められ、本試験の最終評価時点で未回復であった。Grade 3 はすべての被験者の 1.8%（1/57）に認められたが、回復した。

高コレステロール血症：

Grade 4 はすべての被験者の 17%（8/47）に認められ、6 例が本試験の最終評価時点までに回復した。Grade 3 はすべての被験者の 19%（9/47）に認められ、7 例が本試験の最終評価時点までに回復した。

高トリグリセリド血症：

Grade 4 はすべての被験者の 6.4%（3/47）に認められたが、すべて回復した。Grade 3 はすべての被験者の 23%（11/47）に認められ、10 例が本試験の最終評価時点までに回復した。

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験で認められた Grade 3 以上の血液学的検査値及び生化学検査値異常は、以下のとおりであった。

白血球数異常（白血球減少症）：

Grade 4 は認められなかった。Grade 3 は、すべての被験者の 8.5%（8/94）に認められ、5 例が本試験の最終評価時点までに回復した。

好中球減少症：

Grade 4 はすべての被験者の 5.3%（5/94）に認められ、4 例が本試験の最終評価時点までに回復した。Grade 3 はすべての被験者の 13.8%（13/94）に認められ、11 例が最終評価時点までに回復した。

プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間：

Grade 4 及び Grade 3 は認められなかった。

AST 又は ALT 増加：

Grade 4 及び Grade 3 の AST 増加及び Grade 4 の ALT 増加は認められなかった。Grade 3 の ALT 増加は開始用量 300 mg/m^2/day 群の 1 例に認められたが、回復した。

ビリルビン血症：

Grade 4 は認められなかった。Grade 3 は開始用量 300 mg/m^2/day 群の 1 例に認められた。

高コレステロール血症：

Grade 4 はすべての被験者の 15%（13/85）に認められ、9 例が本試験の最終評価時点までに回復した。Grade 3 はすべての被験者の 16%（14/85）に認められ、11 例が本試験の最終評価時点までに回復した。

高トリグリセリド血症：

Grade 4 はすべての被験者の 11%（9/85）に認められ、7 例が発現後 14～118 日の間に回復した。Grade 3 はすべての被験者の 27%（23/85）に認められ、17 例が本試験の最終評価時点までに回復した。

(3) 海外第 IV 相試験

海外第 IV 相試験について、臨床検査値異常に関連した有害事象のうち、重症度が Grade 3（CTCAE ver.3.0）以上の有害事象は以下のとおりであった。

高トリグリセリド血症又は血中トリグリセリド増加：Grade 4 が開始用量 300 mg/m^2/day 群の 4 例に認められた。また、Grade 3 が開始用量 150 mg/m^2/day 群の 1 例及び開始用量 300 mg/m^2/day 群の 7 例に認められた。開始用量 150 mg/m^2/day 群では Grade 3 の 1 例が未

回復、開始用量 300 mg/m^2/day 群では、Grade 4 の 1 例が未回復であったが、その他はすべて回復した。

高コレステロール血症：Grade 3 が開始用量 300 mg/m^2/day 群の 1 例に認められた。未回復であった。

白血球減少症又は白血球数減少：Grade 3 が開始用量 300 mg/m^2/day 群の 2 例に認められた。1 例が回復し、1 例が未回復であった。

好中球減少症、好中球数減少又は好中球数異常：Grade 3 が開始用量 150 mg/m^2/day 群の 2 例及び開始用量 300 mg/m^2/day 群の 7 例に認められた。開始用量 300 mg/m^2/day 群の 1 例が回復中、1 例が未回復であったが、他はすべて回復した。

骨髄機能不全：Grade 4 が開始用量 300 mg/m^2/day 群の 1 例に認められた。また、Grade 3 が開始用量 150 mg/m^2/day 群の 1 例及び開始用量 300 mg/m^2/day 群の 2 例に認められた。開始用量 300 mg/m^2/day 群の Grade 3 の 1 例が未回復であったが、他はすべて回復した。

貧血：Grade 3 が開始用量 300 mg/m^2/day 群の 1 例に認められた。転帰は死亡であった。2.7.4.2.1.2 項に詳細を記載した（被験者識別コード：10101003）。

高血糖：Grade 3 が開始用量 300 mg/m^2/day 群の 1 例に認められた。回復した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体所見

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。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

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。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、本試験終了後の継続投与試験にて本剤が引き続き投与された。本事象は投与 269 日に回復の転帰が確認され、治験責任医師により一過性の事象と判断された。

一方、開始用量 300 mg/m^2/day 群では洞性頻脈（Grade 2）が 1 例認められたが、一過性の事象として、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.4.3 細隙灯顕微鏡検査

ラットにおける反復投与毒性試験（2.6.6.3.6 及び 2.6.6.3.7）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実施した。この経緯を踏まえて、国内第 I/II 相試験では細隙灯顕微鏡検査を実施した。

（1） 国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験について、開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）では、治験薬投与開始前及び 24 週間の試験期間を通して、細隙灯顕微鏡検査の結果が異常と判定された被験者は認められなかった。開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）では、治験薬投与第 24 週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 2 例であったが、これらの被験者はいずれも治験薬投与開始前にも異常が認められていた。

（2） 海外第 II/III 相試験

早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験では、すべての被験者の 93%（54/58）で細隙灯顕微鏡検査を 1 回以上実施した。このうち、ベースラインの細隙灯顕微鏡検査を実施した被験者は 31 例であり、23 例は治験薬投与開始後に最初の細隙灯顕微鏡検査を実施した。ベースラインの細隙灯顕微鏡検査を実施した被験者のうち 65%（20/31）に白内障が認められた。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 31 例中 18 例であり、このうちベースラインに白内障が認められなかった被験者は 7 例であった。このうち 1 例（開始用量 6.5 mg/m^2/day 群）で Day 94 に両眼に新たな白内障が認められた。一方、ベースライン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）で両側性の白内障の悪化がみられた。治験薬投与開始後に最初の細隙灯顕微鏡検査を実施した 23 例では、3 例（開始用量 6.5 mg/m^2/day 群：1 例、開始用量>300 mg/m^2/day 群：2 例）に白内障の悪化がみられた。ベースラインの細隙灯顕微鏡検査の有無にかかわらず、試験期間中に 2 回以上の細隙灯顕微鏡検査を実施した被験者は 32 例であった。このうち、白内障の悪化又は新たな白内障の発現がみられた被験者は 16%（5/32）であったが、白内障の改善も 3%（1/32）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、すべての被験者の 78%（73/94）で細隙灯顕微鏡検査を 1 回以上実施した。このうち、ベースラインの細隙灯顕微鏡検査を実施した被験者は 48 例であり、25 例は治験薬投与開始後に最初の細隙灯顕微鏡検査を実施した。ベースラインの細隙灯顕微鏡検査を実施した被験者のうち 60%（29/48）に白内障が認められた。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 48 例中 35 例であり、このうちベースラインに白内障が認められた被験者は 24 例（69%、24/35）であった。これらの 24 例のうち 4 例に治験薬投与開始後の検査で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)。一方、ベースラインに白内障が認められなかった 11 例では、4 例（すべて開始用量 300 mg/m^2/day 群）で片眼又は両眼に新たな白内障が認められた。治験薬投与開始後に最初の細隙灯顕微鏡検査を実施した 25 例では、12 例が 2 回以上の細隙灯顕微鏡検査を実施した。このうち最初の試験で白内障が認められた被験者は 10 例であった。これらの 10 例のうち 2 例にその後の検査で白内障の悪化が認められた（すべて開始用量>300 mg/m^2/day 群)。ベースラインの細隙灯顕微鏡検査の有無にかかわらず、試験期間中に 2 回以上の細隙灯顕微鏡検査を実施した被験者は 47 例であった。このうち、白内障の悪化又は新たな白内障の発現がみられた被験者は 21%（10/47）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 相試験とも、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ること及び高齢の被験者集団での高い白内障有病率と自然に白内障が発現する割合を考慮すると、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考えられた。これらの試験では、ベキサロテンの投与と白内障の発現との間に明確な関連性は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 人口統計学的特性

本剤の安全性について、年齢、性別等、人口統計学的特性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）及び性別で層別して検討した。

なお、本剤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）から、本剤の安全性について年齢又は性別による影響は示唆されていない。

本剤の小児を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の臨床試験は、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。

（1） 年齢（65 歳未満、65 歳以上）別有害事象発現率

国内第 I/II 相試験について、年齢（65 歳未満、65 歳以上）で層別した有害事象の要約を表 2.7.4.5-1 に示した。

国内第 I/II 相試験では、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。

国内第 I/II 相試験の開始用量 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。ただし、被験者が少数であり、これらの結果からは、何らかの結論を得ることはできなかった。

表 2.7.4.5-1 年齢別、開始用量群別有害事象の要約：国内第 I/II 相試験

	開始用量 150 mg/m²/day 群							開始用量 300 mg/m²/day 群					
	非高齢(<65)			高齢(65<=)				非高齢(<65)			高齢(65<=)		
	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数		例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数
安全性解析対象集団	3			0				10			3		
有害事象	3	(100.0)	32	0				10	(100.0)	136	3	(100.0)	36
因果関係が否定できない有害事象 [1)]	3	(100.0)	18	0				10	(100.0)	110	3	(100.0)	21
重篤な有害事象 [2)]	0	(0.0)	0	0				2	(20.0)	3	1	(33.3)	1
高度有害事象	1	(33.3)	1	0				9	(90.0)	20	1	(33.3)	2
用量制限毒性（DLT）	0	(0.0)	0	0				4	(40.0)	8	0	(0.0)	0
高トリグリセリド血症/高コレステロール血症 [3)]	3	(100.0)	5	0				9	(90.0)	33	3	(100.0)	7
甲状腺機能低下症 [3)]	3	(100.0)	3	0				10	(100.0)	17	3	(100.0)	4
好中球減少症 [3)]	0	(0.0)	0	0				7	(70.0)	14	1	(33.3)	1

1) 有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外
2) Grade 3 の高トリグリセリド血症ならびに Grade 3 の高コレステロール血症を除く、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3/4 の事象
3) PT ではなく、特別に定義された用語［2.7.4.1.1（2）6)］
Source: B-1101 治験総括報告書 14.3 章表 3.1.1.b

（2） 男女別有害事象発現率

国内第 I/II 相試験について、性別で層別した有害事象の要約を表 2.7.4.5-2 に示した。

開始用量 150 mg/m²/day 群（3 例）では女性 1 例、男性 2 例、開始用量 300 mg/m²/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。

表 2.7.4.5-2 性別、開始用量群別有害事象の要約：国内第 I/II 相試験

	開始用量 150 mg/m²/day 群							開始用量 300 mg/m²/day 群					
	女性			男性				女性			男性		
	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数		例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数
安全性解析対象集団	1			2				5			8		
有害事象	1	(100.0)	14	2	(100.0)	18		5	(100.0)	57	8	(100.0)	115
因果関係が否定できない有害事象 [1]	1	(100.0)	6	2	(100.0)	12		5	(100.0)	45	8	(100.0)	86
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0		1	(20.0)	1	2	(25.0)	3
高度有害事象	0	(0.0)	0	1	(50.0)	1		4	(80.0)	5	6	(75.0)	17
用量制限毒性（DLT） [2]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0		1	(20.0)	2	3	(37.5)	6
高トリグリセリド血症/高コレステロール血症 [3]	1	(100.0)	1	2	(100.0)	4		5	(100.0)	16	7	(87.5)	24
甲状腺機能低下症 [3]	1	(100.0)	1	2	(100.0)	2		5	(100.0)	6	8	(100.0)	15
好中球減少症 [3]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0		3	(60.0)	5	5	(62.5)	10

1) 有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外
2) Grade 3 の高トリグリセリド血症ならびに Grade 3 の高コレステロール血症を除く、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3/4 の事象
3) PT ではなく、特別に定義された用語［2.7.4.1.1（2）6)］
Source: B-1101 治験総括報告書 14.3 章表 3.1.1.a

2.7.4.5.1.2 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、本剤の排泄には肝臓が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本剤のクリアランスが低下することが予測される。

2.7.4.5.1.3 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、本剤の尿中排泄について検討した結果、腎排泄は本剤の主要な排出経路ではないことが示された。しかしながら、本剤はヒト蛋白結合率が 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本剤の薬物動態が変化する可能性がある。

2.7.4.5.1.4 脂質異常症

本剤の投与により、高コレステロール血症及び/又は高トリグリセリド血症が発現する可能性が高いことから、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値が 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。

国内第 I/II 相試験で、高コレステロール血症/高トリグリセリド血症（PT ではなく、特別に定義された用語［2.7.4.1.1（2）6)］）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相試験で高コレステロール血症/高トリグリセリド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治験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、本剤投与開始前の脂質異常症の有無と高コレステロール血症/高トリグリセリド血症の発現との関係は明らかにならなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

本剤の安全性について、喫煙又は飲酒の影響を評価する臨床試験は実施していない。

食事の影響について、2型糖尿病患者を対象とした海外第II相試験（L1069DM-01試験）により検討した。被験者に、本剤投与1時間後に、ブドウ糖液［経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）；75 mg グルコース水溶液］又は脂質含有標準食［食事負荷試験（MTT）；250 mL Ensure Plus®］のいずれかを摂取させ、その後の血漿中ベキサロテン濃度を測定した。その結果、本剤の投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度の平均値は、本剤投与1時間後ではMTT群よりもOGTT群が高かったが、それ以外の両群共通の検体採取時点（投与1.5～7時間後）では、OGTT群よりもMTT群が高かった。同様に、投与量で標準化したC_{max}及びAUC_{0-7}の平均値も、OGTT群よりMTT群が高かった。投与量で標準化した薬物動態パラメータについてOGTT群とMTT群で統計学的な差は認められなかったが、これらのデータから、本剤は経口ブドウ糖液と比べて脂質含有食存在下で吸収が促進されることが示唆された。以上より、本剤は食事とともに投与することで、絶食下の投与と比較してベキサロテンの全身曝露が増加する可能性があると考えられた。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤はチトクローム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。

CTCL患者を対象とした海外第II/III相試験（早期CTCL患者における海外第II/III相試験及び進行期CTCL患者における海外第II/III相試験）で、本剤とレボチロキシン、アトルバスタチン又はゲムフィブロジルとを併用したときの血漿中ベキサロテン濃度を検討した。本剤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。本剤とゲムフィブロジルの薬物－薬物相互作用の機序は不明である。なお、本剤とレボチロキシン又はアトルバスタチンとの併用時と非併用時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。

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本剤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、本剤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。

2.7.4.5.4 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。

ベキサロテンにおいても、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。母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 1 mg/kg/day（6 mg/m^2/day 相当）と推定された（2.6.6.6.2.2）。

本剤の臨床試験では、妊娠中の女性を対象より除外し、試験期間中、被験者は避妊を行うこととした。また、海外での本剤の市販後の対応については、本剤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、本剤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。本剤の臨床試験中に、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）から 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、本剤投与中の男性患者のパートナーが妊娠した事象であり、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、本剤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、本剤の乳汁への移行に関するデータはない。

2.7.4.5.5 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、本剤は 1000 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。

国内の臨床試験では、本剤の過量投与の報告はない。

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（被験者識別コード：10101006）は開始用量 300 mg/m^2/day 群の [redacted] 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。

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）から 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なかった。

なお、本剤過量投与時の特別な解毒薬はない。

2.7.4.5.6 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、本剤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。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤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。

本剤の国内第 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。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤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。

本剤の国内第 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、本剤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。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は、CTCL 治療薬として 1999 年 12 月 29 日（国際誕生日）に米国で承認され、以降、2011 年 9 月時点で EU 主要国を含む 39 ヵ国で承認された。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、以降、現在まで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 2.7.4.6.1 及び 2.7.4.6.2 に概略で述べる。

2.7.4.6.1 ベキサロテンに曝露されたと推定される患者数

入手可能な出荷データ（販売カプセル数）に基づき、典型的な患者体表面積を 1.8 m^2 とし、本剤の推奨開始用量である 300 mg/m^2/day を投与したと仮定すると、1 名が 1 日あたり 525 mg、7 カプセル相当を使用していると推定される。これを、投与量の変更なく、1 名あたり 166 日間（CTCL 患者を対象とした臨床試験での投与期間の平均値）の投与を受けたとして、患者数を推定した。

また、ベキサロテンゲルの入手可能な出荷データ（販売チューブ数）に基づき、約 3 ヵ月で 2 本使用すると仮定し、1 名につき 2.5 本使用するとして、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、市販後の本剤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。さらに、この期間に実施された臨床試験での曝露患者数 789 名を含めると、総計 57,689 名と推定された。

2.7.4.6.2 市販後に報告された重篤な有害事象

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、本剤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。報告された副作用の SOC 及

び PT 別の集計は定期的安全性最新報告の付録（Targretin Periodic Safety Update Report #10, 10 Nov. 2014. Page 101:Appendix 2B-Table VII.8 ）に示した。

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。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 有害事象用語

表 2.7.4.7-1 Ligand modified COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表

MedDRA/J v.16.0 による日本語	Ligand modified COSTART 5	MedDRA/J v.16.0 に同一用語（英語）がない場合、適用した MedDRA/J v.16.0 の用語	備考
＜器官分類＞基本語	＜Body system＞ Preferred term		
＜全身＞	＜Body as a whole＞		MedDRA によらない
	＜Body as Whole＞		MedDRA によらない
アレルギー反応	ALLERG REACT	Allergic reaction	
インフルエンザ症候群	FLU SYND	Flu syndrome	
ウイルス感染	INFECT VIRAL	Viral infection	
カポジ肉腫	Sarcoma kaposi's	Kaposi's sarcoma	
ホルモン値変動	Altered hormone level		
モニリア	Monilia	Monilia NOS（モニリア NOS）	
悪液質	Cachexia		
悪寒	Chills		
過量投与	Overdose		
感染	INFECT	Infection	
	Infection		
癌	Carcinoma		
顔面浮腫	Edema face		
寄生虫感染	INFECT PARA	Infection parasitic	
胸骨下胸痛	PAIN CHEST SUBSTERN	Substernal chest pain	
胸痛	Pain chest		
頚部強剛	Neck rigid		
頚部痛	Pain neck		
倦怠感	Malaise		
光線過敏症	Photosensitivity		
骨盤痛	Pain pelvic		
細菌感染	INFECT BACT	Bacterial infection	
	Infection bacterial		
事故による外傷	Accidental injury		
	INJURY ACCID	Accidental injury	
	Injury accidental	Accidental injury	
重複感染	INFECT SUPER	Superimposed infection	
	Infection superimposed		
新生物	NEOPL	Neoplasm	
真菌感染	INFECT FUNG	Fungal infection	
全身性浮腫	EDEMA GENERAL	Generalised oedema	
注射部位反応	INJECT SITE REACT	Injection site reaction	
頭痛	Headache		
疼痛	Pain		
肉腫	Sarcoma		
粘膜障害	MUCOUS MEM DIS	Mucous membrane disorder	
嚢胞	Cyst		
敗血症	Sepsis		
背部痛	Pain back		
発熱	Fever		
評価不能の反応	REACT UNEVAL	Unevaluable reaction	

（次頁に続く）

表 2.7.4.7-1 Ligand modified COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表（続き）

MedDRA/J v.16.0 による日本語	Ligand modified COSTART 5	MedDRA/J v.16.0 に同一用語（英語）がない場合、適用した MedDRA/J v.16.0 の用語	備考
＜器官分類＞ 基本語	＜Body system＞ Preferred term		
腹痛	PAIN ABDO	Abdominal pain	
	Pain abdomen	Abdominal pain	
	Pain abdominal		
腹部腫脹	ABDO ENLARGE	Abdomen enlarged	
蜂巣炎	Cellulitis		
無力症	Asthenia		
臨床検査異常	LAB TEST ABNORM	Laboratory test abnormal	
＜心血管系＞	＜Cardiovascular system＞		MedDRA によらない
	＜Cardiovascular＞		MedDRA によらない
おくび	ERUCTAT	Eructation	
メレナ	Melena		
胃腸障害	GI DIS	Gastrointestinal disorder	
右心不全	HEART FAIL RIGHT	Right heart failure	
	Heart failure right	Right heart failure	
冠動脈疾患	CORONARY ART DIS	Coronary artery disease	
	Coronary artery disease		
気管食道瘻	FISTULA TE	Tracheo-oesophageal fistula	
狭心症	Angina pectoris		
血管拡張	Vasodilation	Vasodilatation	MedDRA/J v.16.0 には「血管拡張術」がカレンシーN で記載。ステッドマン医学大事典改訂第 5 版では、vasodilation=vasodilatation とあり、Vasodilatation は MedDRA/J v.16.0 では「血管拡張」とある。後者を採用した。
	VASODILAT	Vasodilatation	同上
血管形成異常	ANOMALY VASCUL	Vascular anomaly	
血栓性静脈炎	THROMBOPHLEB	Thrombophlebitis	
高血圧	HYPERTENS	Hypertension	
	Hypertension		
左心不全	HEART FAIL LEFT	Left heart failure	
歯の障害	TOOTH DIS	Tooth disorder	
歯肉炎	Gingivitis		
失神	Syncope		
出血	HEM	Haemorrhage	
	Hemorrhage		
上室性頻脈	TACHYCARDIA SUPVENT	Supraventricular tachycardia	
食道炎	Esophagitis		
心筋症	Cardiomyopathy		
心血管障害	CARDIOVASC DIS	Cardiovascular disorder	
心嚢液貯留	EFFUS PERICARD	Pericardial effusion	

（次頁に続く）

表 2.7.4.7-1 Ligand modified COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表（続き）

MedDRA/J v.16.0 による日本語	Ligand modified COSTART 5	MedDRA/J v.16.0 に同一用語（英語）がない場合、適用した MedDRA/J v.16.0 の用語	備考
＜器官分類＞ 基本語	＜Body system＞ Preferred term		
心不全	Heart failure		
心膜炎	Pericarditis		
第一度房室ブロック	AV BLOCK FD	Atrioventricular block first degree	
低血圧	HYPOTENS	Hypotension	
吐血	Hematemesis		
動脈硬化症	Arteriosclerosis		
動悸	PALPITAT	Palpitations	
頻脈	Tachycardia		
不整脈	Arrhythmia		
浮腫	Edema		
末梢性浮腫	EDEMA PERIPH	Edema peripheral	
	Edema peripheral		
	Peripheral edema		
＜消化器系＞	＜Digestive system＞		MedDRA によらない
	＜Digestive＞		MedDRA によらない
しぶり	Tenesmus		MedDRA/J v.16.0 では、ノンカレント扱い
悪心	Nausea		
悪心嘔吐	Nausea vomit		MedDRA/J v.16.0 になし。Nausea 悪心、Vomiting 嘔吐より組合せ
胃腸炎	Gastroenteritis		
胃腸出血	HEM GI	Gastrointestinal haemorrhage	
胃潰瘍	Ulcer stomach		
黄疸	Jaundice		
下痢	Diarrhea		
肝機能異常	LIVER FUNC ABNORM	Hepatic function abnormal	
	Liver function abnormal	Hepatic function abnormal	
肝腫大	Hepatomegaly		
肝損傷	Liver damage		
肝不全	LIVER FAIL	Hepatic failure	
	Liver failure		
大腸炎	Colitis		
鼓腸	Flatulence		
	FLATUL	Flatulence	
口渇	Thirst		
口腔モニリア症	MONILIA ORAL	Oral moniliasis	
口腔癌	Carcinoma mouth		
口腔内潰瘍	Ulcer mouth		
口唇炎	Cheilitis		
口内炎	Stomatitis		
口内乾燥	Dry mouth		

（次頁に続く）

表 2.7.4.7-1 Ligand modified COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表（続き）

MedDRA/J v.16.0 による日本語	Ligand modified COSTART 5	MedDRA/J v.16.0 に同一用語（英語）がない場合、適用した MedDRA/J v.16.0 の用語	備考
＜器官分類＞ 基本語	＜Body system＞ Preferred term		
歯周膿瘍	ABSCESS PERIODONT	Periodontal abscess	
消化器癌	CARCINOMA GI	Gastrointestinal carcinoma	
消化不良	Dyspepsia		
食欲不振	Anorexia		
食欲亢進	APPETITE INC	Increased appetite	
舌障害	TONGUE DIS	Tongue disorder	
胆汁うっ滞性黄疸	JAUNDICE CHOLESTAT	Jaundice cholestatic	
	Jaundice cholestatic		
腸閉塞	OBSTRUCT INTEST	Intestinal obstruction	
便異常	STOOL ABNORM	Feces abnormal	
便秘	CONSTIP	Constipation	
	Constipation		
嘔吐	Vomit	Vomiting	
	Vomiting		
嚥下障害	Dysphagia		
肛門直腸障害	RECTAL DIS	Anorectal disorder	
膵炎	Pancreatitis		
＜内分泌系＞	＜Endocrine system＞		MedDRA によらない
	＜Endo＞		MedDRA によらない
甲状腺癌	CARCINOMA THYR	Thyroid cancer	
	Carcinoma thyroid		
甲状腺機能低下症	HYPOTHYR	Hypothyroidism	
	Hypothyroidism		
甲状腺機能亢進症	HYPERTHYR	Hyperthyroidism	
甲状腺障害	THYR DIS	Thyroid disorder	
性腺刺激 LH 減少	GONADOTR DEC LH	Gonadotropic LH decreased	
性腺刺激 LH 増加	GONADOTR INC LH	Gonadotropic LH increased	
糖尿病	DIABETES MELL	Diabetes mellitus	
＜血液及びリンパ系＞	＜Hemic and lymphatic system＞		MedDRA によらない
	＜Hematology and Lymphatic＞		MedDRA によらない
	＜Hem. & lymph. Sys. ＞		MedDRA によらない
	＜Hemic & lymphatic＞		MedDRA によらない
白血球異常	WBC ABNORM	White blood cell abnormal	
リンパ球増加症	Lymphocytosis		
リンパ腫様反応	LYMPHOMA LIKE REACT	Lymphoma like reaction	
	Lymphoma-like reaction		
リンパ節症	LYMPHADENO	Lymphadenopathy	
	Lymphadenopathy		
凝固時間延長	COAG TIME INC	Coagulation time prolonged	
	COAGUL TIME INC	Coagulation time prolonged	
	Coagulation time increase	Coagulation time prolonged	

（次頁に続く）

表 2.7.4.7-1 Ligand modified COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表（続き）

MedDRA/J v.16.0 による日本語	Ligand modified COSTART 5	MedDRA/J v.16.0 に同一用語（英語）がない場合、適用した MedDRA/J v.16.0 の用語	備考
＜器官分類＞ 基本語	＜Body system＞ Preferred term		
凝固障害	COAGUL DIS	Coagulation disorder	
	Coagulation disorder		
血液疾患	Blood dyscrasia		
血小板血症	THROMBOCYTHEM	Thrombocythaemia	
血小板減少症	Thrombocytopenia		
好酸球増加症	Eosinophilia		
出血時間延長	BLEED TIME INC	Bleeding time prolonged	
低色素性貧血	ANEMIA HYPOCHROM	Hypochromic anemia	
	Anemia hypochromic		
点状出血	Petechia		
白血球減少症	Leukopenia		
白血球増加症	Leukocytosis		
斑状出血	Ecchymosis		
貧血	Anemia		
顆粒球増加症	Granulocytosis		
＜代謝及び栄養障害＞	＜Metabolic and nutritional disorders＞		MedDRA によらない
	＜Meta. And nutr. Dis. ＞		MedDRA によらない
	＜Metabolic and Nutritional Disease＞		MedDRA によらない
	＜Metabolic & nutritional＞		MedDRA によらない
BUN 増加	BUN INC	BUN increased	
HDL 減少	HDL DEC	HDL decreased	
LDH 増加	LDH INC	LDH increased	
	LDH increase	LDH increased	
アミラーゼ増加	AMYLASE INC	Amylase increased	
アルカリホスファターゼ増加	PHOSPHATASE ALK INC	Alkaline phosphatase increased	
クレアチニン増加	CREATININE INC	Creatinine increased	
クレアチンホスホキナーゼ増加	CREATINE PK INC	Creatine phosphokinase increased	
ビリルビン血症	BILIRUBINEM	Bilirubinaemia	
	Bilirubinemia		
血清 GOT 増加	SGOT INC	SGOT increased	
	SGOT increase	SGOT increased	
	SGOT increased		
	SGPT INC	SGPT increased	
血清 GPT 増加	SGPT increase	SGPT increased	
	SGPT increased		
呼吸性アルカローシス	ALKALOSIS RESP	Respiratory alkalosis	
高カリウム血症	HYPERKALEM	Hyperkalaemia	
高カルシウム血症	HYPERCALCEM	Hypercalcaemia	
	Hypercalcemia		

（次頁に続く）

表 2.7.4.7-1 Ligand modified COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表（続き）

MedDRA/J v.16.0 による日本語	Ligand modified COSTART 5	MedDRA/J v.16.0 に同一用語（英語）がない場合、適用した MedDRA/J v.16.0 の用語	備考
＜器官分類＞ 基本語	＜Body system＞ Preferred term		
高コレステロール血症	HYPERCHOLESTEREM	Hypercholesterolaemia	
	Hypercholesteremia		
高血糖	HYPERGLYCEM	Hyperglycaemia	
高脂血症	HYPERLIPEM	Hyperlipaemia	
	Hyperlipemia		
高尿酸血症	HYPERURICEM	Hyperuricaemia	
体重減少	WEIGHT DEC	Weight decreased	
	Weight decreased		
体重増加	WEIGHT INC	Weight increased	
脱水	DEHYDRAT	Dehydration	
	Dehydration		
低カリウム血症	HYPOKALEM	Hypokalaemia	
低カルシウム血症	HYPOCALCEM	Hypocalcaemia	
低ナトリウム血症	HYPONATREM	Hyponatraemia	
低マグネシウム血症	HYPOMAGNESEM	Hypomagnesaemia	
低脂血症	HYPOLIPEM	Hypolipidaemia	
低蛋白血症	HYPOPROTEINEM	Hypoproteinaemia	
＜筋骨格系＞	＜Musculoskeletal system＞		MedDRA によらない
	＜Musculo. Sys. ＞		MedDRA によらない
	＜Musculoskeletal＞		MedDRA によらない
下肢痙攣	Cramps leg		
滑液包炎	Bursitis		
関節炎	Arthritis		
関節症	Arthrosis		
関節障害	JOINT DIS	Arthropathy	
関節痛	Arthralgia		
筋肉痛	Myalgia		
筋無力症	Myasthenia		
骨痛	Pain bone		
全身痙縮	SPASM GENERAL	Spasm generalised	
特発性骨折	BONE FRACT SPONTAN	Bone fracture spontaneous	
＜神経系＞	＜Nervous system＞		MedDRA によらない
	＜Nervous＞		MedDRA によらない
うつ病	Depression		
ギラン・バレー症候群	GUILLAIN BARRE SYND	Guillain-Barre syndrome	
	Guillain barre syndrome		
ニューロパチー	Neuropathy		
リビドー減退	LIBIDO DEC	Libido decreased	
	Libido decrease	Libido decreased	
運動失調	Ataxia		
会話障害	SPEECH DIS	Speech disorder	
感覚鈍麻	Hypesthesia		

（次頁に続く）

表 2.7.4.7-1 Ligand modified COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表（続き）

MedDRA/J v.16.0 による日本語	Ligand modified COSTART 5	MedDRA/J v.16.0 に同一用語（英語）がない場合、適用した MedDRA/J v.16.0 の用語	備考
＜器官分類＞ 基本語	＜Body system＞ Preferred term		
協調運動異常	COORDINAT ABNORM	Coordination abnormal	
筋緊張亢進	Hypertonia		
傾眠	Somnolence		
激越	Agitation		
健忘	Amnesia		
幻覚	HALLUCIN	Hallucination	
	Hallucinations		
昏睡	Coma		
昏迷	Stupor		
錯感覚	Paresthesia		
錯乱	CONFUS	Confusion	
思考異常	THINKING ABNORM	Thinking abnormal	
	Thinking abnormal		
情動不安定	EMOTION LABIL	Emotional instability	
振戦	Tremor		
神経炎	Neuritis		
神経過敏	Nervousness		
神経痛	Neuralgia		
髄膜炎	Meningitis		
声帯麻痺	Paralysis vocal cord		
知覚過敏	Hyperesthesia		
中枢神経系の新生物	NEOPL CNS	Neoplasm CNS	
脳血管発作	CEREBROVASC ACCID	Cerebrovascular accident	
	Cerebrovascular accident		
脳梗塞	INFARCT CEREBR	Cerebral infarction	
不安	Anxiety		
不眠症	Insomnia		
浮動性めまい	Dizziness		
片麻痺	Hemiplegia		
歩行異常	GAIT ABNORM	Gait abnormal	
末梢神経炎	NEURITIS PERIPH	Peripheral neuritis	
無感情	Apathy		
妄想反応	PARANOID REACT	Reaction paranoid	
離人症	DEPERSONAL	Depersonalisation	
＜呼吸器系＞	＜Respiratory system＞		MedDRA によらない
	＜Respiratory＞		MedDRA によらない
咽頭炎	Pharyngitis		
音声変調	VOICE ALTERAT	Voice alteration	
過換気	HYPERVENTIL	Hyperventilation	
咳嗽増加	COUGH INC	Cough increased	
	Cough increase	Cough increased	
	Cough increased		
	Increased cough	Cough increased	

（次頁に続く）

表 2.7.4.7-1 Ligand modified COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表（続き）

MedDRA/J v.16.0 による日本語	Ligand modified COSTART 5	MedDRA/J v.16.0 に同一用語（英語）がない場合、適用した MedDRA/J v.16.0 の用語	備考
＜器官分類＞ 基本語	＜Body system＞ Preferred term		
気管支炎	Bronchitis		
気胸	Pneumothorax		
胸水	EFFUS PLEURAL	Pleural effusion	
呼吸困難	Dyspnea		
呼吸障害	RESPIRAT DIS	Respiratory disorder	
誤嚥性肺炎	PNEUMONIA ASPIR	Pneumonia aspiration	
喉頭癌	Carcinoma larynx		
喉頭痙攣	Laryngismus		
低酸素症	Hypoxia		
肺炎	Pneumonia		
肺癌	Carcinoma lung		
	Lung carcinoma	Lung cancer	
肺塞栓症	EMB PULM	Pulmonary embolism	
	Embolism pulmonary		
肺障害	LUNG DIS	Lung disorder	
肺水腫	Edema lung		
肺線維症	FIBRO LUNG	Pumonary fibrosis	
鼻炎	Rhinitis		
鼻出血	Epistaxis		
副鼻腔炎	Sinusitis		
無呼吸	Apnea		
喀血	Hemoptysis		
喀痰増加	SPUTUM INC	Sputum increased	
喘息	Asthma		
喘鳴	Wheezing		
＜皮膚及び付属器＞	＜Skin and appendages＞		MedDRA によらない
ざ瘡	Acne		
せつ腫症	Furunculosis		
そう痒症	Pruritus		
昆虫咬傷	Insect bite	Insect bite NOS、昆虫咬傷 NOS	
脂漏	Seborrhea		
小胞水疱性皮疹	RASH VESIC BULL	Rash vesiculo-bullous	
真菌性皮膚炎	DERM FUNG	Dermatitis fungal	
接触性皮膚炎	DERM CONTACT	Dermatitis contact	
帯状疱疹	Herpes zoster		
脱毛症	Alopecia		
単純ヘルペス	Herpes simplex		
爪の障害	NAIL DIS	Nail disorder	
	Nail disorder		
膿疱性皮疹	RASH PUST	Rash pustular	

（次頁に続く）

表 2.7.4.7-1 Ligand modified COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表（続き）

MedDRA/J v.16.0 による日本語	Ligand modified COSTART 5	MedDRA/J v.16.0 に同一用語（英語）がない場合、適用した MedDRA/J v.16.0 の用語	備考
＜器官分類＞ 基本語	＜Body system＞ Preferred term		
剥脱性皮膚炎	DERM EXFOL	Dermatitis exfoliative	
	Dermatitis exfoliation	Dermatitis exfoliative	
	Dermatitis exfoliative		
	Exfoliative dermatitis		
発汗	SWEAT	Sweaty	
	Sweating		
発疹	Rash		
斑状丘疹状皮疹	RASH MAC PAP	Rash maculo-papular	
皮膚モニリア	Monilia skin	Monilia of skin NOS、皮膚モニリア NOS	
皮膚乾燥	Dry skin		
	Skin dry		
皮膚癌	Carcinoma skin		
皮膚黒色腫	Melanoma skin		
皮膚小結節	Nodule skin		
皮膚障害	SKIN DIS	Skin disorder	
	Skin disorder		
皮膚潰瘍	Skin ulcer		
	Ulcer skin		
皮膚肥厚	Hypertrophy skin		
	Skin hypertrophy		
皮膚変色	SKIN DISCOLOR	Skin discolouration	
毛髪障害	HAIR DIS	Hair disorder	
漿液ドレナージ	Serous drainage		MedDRA/J v.16.0 該当なし、serous：漿液、drainage：ドレナージ（ステッドマン医学大事典改訂第 5 版より）
蕁麻疹	Urticaria		
＜特殊感覚＞	＜Special senses＞		MedDRA によらない
外耳炎	OTITIS EXT	Otitis externa	
角膜炎	Keratitis		
角膜病変	Corneal lesion		
眼の障害	EYE DIS	Eye disorder	
眼乾燥	Dry eye		
	Dry eyes		
眼球突出症	Exophthalmos		
眼瞼炎	Blepharitis		
結膜炎	Conjunctivitis		
視覚異常	VISION ABNORM	Abnormal vision	
視野欠損	Visual field defect		
耳の障害	EAR DIS	Ear disorder	

（次頁に続く）

表 2.7.4.7-1 Ligand modified COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表（続き）

MedDRA/J v.16.0 による日本語	Ligand modified COSTART 5	MedDRA/J v.16.0 に同一用語（英語）がない場合、適用した MedDRA/J v.16.0 の用語	備考
＜器官分類＞ 基本語	＜Body system＞ Preferred term		
耳痛	Pain ear		
耳鳴	Tinnitus		
弱視	Amblyopia		
中耳炎	OTITIS MED	Otitis media	
難聴	Deaf		
白内障	Cataract		
複視	Diplopia		
味覚倒錯	TASTE PERVERS	Taste perversion	
網膜出血	HEM RETINAL	Retinal haemorrhage	
夜盲	Blind night	Night blindness	
流涙障害	LACRIMATION DIS	Lacrimation disorder	
＜泌尿生殖器系＞	＜Urogenital system＞		MedDRA によらない
アルブミン尿	Albuminuria		
インポテンス	Impotence		
血尿	Hematuria		
月経困難症	Dysmenorrhea		
子宮頚部障害	CERVIX DIS	Cervix disorder	
腎機能異常	KIDNEY FUNC ABNORM	Renal function abnormal	
腎結石	Kidney calculus		
精巣疾患	TESTIS DIS	Testis disorder	
精巣上体炎	Epididymitis		
前立腺癌	Carcinoma prostate		
多尿	Polyuria		
乳房の新生物	NEOPL BREAST	Neoplasm breast	
乳房痛	Pain breast		
尿意切迫	URIN URGENCY	Micturition urgency	
尿異常	URIN ABNORM	Urine abnormality	
尿失禁	INCONTIN URIN	Urinary incontinence	
尿閉	URIN RETENT	Urinary retention	
尿路感染	INFECT URIN TRACT	Urinary tract infection	
排尿困難	Dysuria		
頻尿	URIN FREQ	Pollakiuria	
	URIN FREQUENCY	Pollakiuria	
夜間頻尿	Nocturia		
卵巣癌	CARCINOMA OVAR	Ovarian cancer	
膣モニリア症	MONILIA VAGINA	Vaginal moniliasis	

表 2.7.4.7-2 頻出する COSTART 5 基本語と代表的な医師記載有害事象名の対応

COSTART 5 Preferred Term（基本語）	代表的な医師記載有害事象名
Altered Hormone Level ホルモン値変動	Decreased TSH, Decreased testosterone
Carcinoma Skin 皮膚癌	Squamous cell carcinoma, Basal cell carcinoma
Exfoliative Dermatitis 剥脱性皮膚炎	Peeling or Flaking, Desquamation, Shedding, Exfoliation
Hypercholesteremia 高コレステロール血症	Elevated or increased cholesterol
Hyperlipemia 高脂血症	Elevated or increased triglycerides, hyperlipidemia
Lymphoma-Like Reaction リンパ腫様反応	Worsening of Lymphoma, Progression of CTCL/Lymphoma, B-cell clonality, large cell lymphoma, low grade B-cell lymphoma, MALT B-cell lymphoma
Rash 発疹	Scaling, Red blotches, Erythroderma, Intertrigo, Erythema, Dependent rubor, Reddened, Rash, radiodermatitis
Skin Disorder 皮膚障害	Plaques, Patches, Papules, Lesions, Skin feels "sticky," Bumps, Fragility, Excoriation, Fissure, Fissures, Cracking, Open sores, Patch, Plaque, Kerosis, Increasing lesion, Tumor breakdown, Lesion, Sore, Sticky skin, Discoloration/Splitting

Source: L1069-23 CSR Table 12.2-B、L1069-24 CSR Table 12.2-B

2.7.4.7.2 投与量調整規定

（1） 国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）

Grade 3/4 の高トリグリセリド血症が発現した場合には、「高トリグリセリド血症への対応」指針に従って減量又は休薬を行う。

Grade 3/4 の高トリグリセリド血症発現例を除く用量制限毒性（DLT）発現例に対しては、「ベキサロテンの投与量調整ガイダンス」（表 2.7.4.7-3）に従って、休薬及び減量を行う。

DLT とは、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、本薬との因果関係が否定できない Grade 3/4 の事象と定義する。

<u>150 mg/m^2/day コホートにおける 300 mg/m^2/day への増量</u>

150 mg/m^2/day コホートの被験者は、150 mg/m^2/day を 8 週間以上投与後に、治験責任医師が下記基準をすべて満たすと判断した場合には、300 mg/m^2/day へ増量してもよい。

- 150 mg/m^2/day 投与期間中、DLT の発現が認められていない
- Grade 3 の高トリグリセリド血症/高コレステロール血症の発現が直近の 4 週間に認められていない
- 病態の改善が認められない

<u>減量後の増量</u>

DLT 又は Grade 3 の高トリグリセリド血症の発現により減量の措置をとった場合、減量した用量で 8 週間以上投与して安全性に問題が認められず、増量によりなんらかの治療利益が期待できると治験責任医師が判断する場合には、慎重に経過観察を行いながら 100 mg/m^2/day の増量（100 mg/m^2/day→200 mg/m^2/day、又は 200 mg/m^2/day→300 mg/m^2/day）を行うことを可とする。なお、100 mg/m^2/day から 200 mg/m^2/day への増量後、さらに 300 mg/m^2/day への増量を行う可否は、同様に 8 週以上の経過観察を行った上で判断する。

表 2.7.4.7-3 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

DLT の発現なし	現在の投与量を継続する。
DLT*が発現した場合	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。

*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
Source：B-1101 治験総括報告書 表 9-1

＜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。

(2) 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

表 2.7.4.7-4 毒性による用量調整：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

DLT の発現なし	現在の投与量を継続する。軽度～中等度の毒性に対して適切な対症療法を行う。
ベキサロテンに起因する DLT が発現した場合	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 NCI-CTC 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 の投与を受けている場合には、毒性が消失、あるいは NCI-CTC 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、100 mg/m^2/day で投与を再開する又は投与を中止する。

Source: L1069-23 CSR Table 9.4-A、L1069-24 CSR Table 9.4-A

(3) 海外第 IV 相試験

DLT とは、「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」と定義した。

表 2.7.4.7-5 毒性による用量調整

<table>
<tr><td colspan="2">- あらゆる毒性について、その程度にかかわらず、試験医師はその毒性が DLT である可能性を評価すること。
- いずれの毒性も試験医師が DLT と判断した場合は、明確に記録し、試験治療に対して適切に対応すること。
- すべての有害事象/重篤な有害事象について、適切に記録し、報告すること。</td></tr>
<tr><td>試験医師により Grade 1 又は 2 であるが DLT とみなされた場合</td><td>Grade 3 又は 4 の DLT が発現した場合</td></tr>
<tr><td>試験医師により（Grade 1 又は 2 であるが）減量が適切と判断された場合：

- 休薬してもよいが、減量前に休薬することは必須ではない。被験者の状態を総合的に判断し試験医師の医学的判断で用量調整法を決定すること
- 減量を実施する際は試験実施計画書に記載された減量段階を遵守すること</td><td>- 発現時に被験者が 300 mg/m^2/day の投与を受けている場合、DLT が消失又は NCI CTCAE Grade 1 以下に改善するまで試験薬を休薬し（最長 4 週間）、200 mg/m^2/day で投与を再開する。
- 発現時に被験者が 200 mg/m^2/day の投与を受けている場合、DLT が消失又は NCI CTCAE Grade 1 以下に改善するまで試験薬を休薬し（最長 4 週間）、100 mg/m^2/day で投与を再開する。
- 発現時に被験者が 150 mg/m^2/day の投与を受けている場合、DLT が消失又は NCI CTCAE Grade 1 以下に改善するまで試験薬を休薬し（最長 4 週間）、100 mg/m^2/day で投与を再開する。
- 発現時に被験者が 100 mg/m^2/day の投与を受けている場合、DLT が消失又は NCI CTCAE Grade 1 以下に改善するまで試験薬を休薬し（最長 4 週間）、50 mg/m^2/day で投与を再開する。
- 発現時に被験者が 50 mg/m^2/day の投与を受けている場合は、DLT が消失又は NCI CTCAE Grade 1 以下に改善するまで試験薬を休薬し（最長 4 週間）、50 mg/m^2/day で投与を再開する。DLT の消失又は NCI CTCAE Grade 1 以下に改善しない場合は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">- 投与量を減量した場合は、その後の増量は認められない
- 用量変更はすべて IWRS に入力すること
- すべての有害事象/重篤な有害事象について、適切に記録し、報告すること。</td></tr>
</table>

Source: E7273-G000-401CSR Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments Table 1

2.7.4.7.3 死亡一覧

表 2.7.4.7-6 死亡一覧（L1069-93-01 試験）

開始用量 ($mg/m^2/day$) [1]	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[2]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日 [3]	持続期間（日）[4]	重症度 [5]	因果関係 [6]	処置	転帰	備考
5 NM	10/202*	58	女	白人	肺癌	5	260	1	高度	関連なし	該当せず	死亡	Day 176 に治験薬中止
5 NM	10/203	51	男	白人	肺癌	5	14	24	高度	関連なし	なし	死亡	Day 11 に治験薬中止
					癌	5	14	24	高度	関連なし	該当せず	死亡	
					中枢神経系の新生物	5	14	24	高度	関連なし	該当せず	死亡	
10 NM	10/207	53	女	黒人	肺塞栓症	10	46	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 30 に治験薬中止
30	10/222	54	女	白人	肺癌	30	18	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 7 に治験薬中止
					呼吸困難	30	7	12	高度	おそらく関連なし	中止	その他	
83	10/230	50	男	白人	呼吸困難	83	206	6	高度	関連なし	なし	死亡	Day 189 に治験薬中止
300	10/237	63	女	白人	消化器癌	300	72	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 43 に治験薬中止
300	10/246	65	男	白人	癌	300	70	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 58 に治験薬中止

1) NM は非微粉化製剤を示す
2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
3) 発現日は（発現日－初回投与日）+1 日で算出
4) 持続期間は（転帰日－発現日）+1 日で算出
5) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
6) 治験薬との因果関係は死亡時の判定。
*フォローアップ期間終了後の死亡。治験薬との因果関係は本試験のデータベース締切り後に報告された
Source: L1069-93-01 CSR Table 12.3-A、Listing 2、12、15、17、18、19 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-7 死亡一覧（L1069-93-02 試験）

開始用量 ($mg/m^2/day$) [1]	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[2]	最終投与量 ($mg/m^2/day$) [1]	発現日 [3]	持続期間（日）[4]	重症度 [5]	因果関係 [6]	処置	転帰	備考
20 NM	11/207*	68	女	アジア人	消化器癌	20 NM	不明	不明	高度	関連なし	該当せず	死亡	Day 29 に治験薬中止。中止後 2 ヵ月以上経過後の死亡
30 NM	11/210*	73	男	その他	前立腺癌	30 NM	64	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 32 に治験薬中止
					肺癌	30 NM	64	1	高度	関連なし	なし	死亡	
					髄膜炎	30 NM	30	35	高度	関連なし	中止	死亡	
140	11/230	52	男	白人	感染	140	7	2	中等度	関連なし	なし	死亡	Day 3 に治験薬中止
					肺障害	140	8	1	高度	関連なし	なし	死亡	
					呼吸障害	140	7	2	高度	関連なし	なし	死亡	
380	11/235	78	男	白人	消化器癌	380	17	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 15 に治験薬中止
					リンパ腫様反応	380	10	8	高度	関連なし	なし	死亡	
500	11/241	77	男	白人	皮膚黒色腫	500	69	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 44 に治験薬中止

1) NM は非微粉化製剤を示す
2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
3) 発現日は（発現日－初回投与日）+1 日で算出
4) 持続期間は（転帰日－発現日）+1 日で算出
5) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
6) 治験薬との因果関係は死亡時の判定。11/207 は治験薬との因果関係は本試験のデータベース締切り後に報告された
*フォローアップ期間終了後の死亡例
Source: L 1069-93-02 CSR Table 12.3-A, Listing 2、5、17、18、19、20 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-8 死亡一覧（L1069-94-02 試験：投与期間及びフォローアップ期間中）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2]	持続期間（日）[3]	重症度[4]	因果関係[5]	処置	転帰	備考
150	30/211	47	男	黒人	喉頭癌	150	28	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 9 に治験薬中止
					気管食道瘻	150	3	26	高度	関連なし	中止	死亡	
600	199/223	31	男	白人	肺癌	600	19	1	高度	おそらく関連なし	なし	死亡	Day 13 に治験薬中止
					無呼吸	600	19	1	高度	おそらく関連なし	該当せず	死亡	
600	30/229	62	女	白人	膵炎	600	18	4	高度	関連あり	中止	死亡	Day 18 に治験薬中止

4) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
5) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
6) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
7) 重症度は重篤な有害事象データベースによる（199/223 の「無呼吸」は 14.3.3 項より引用）
8) 治験薬との因果関係は死亡時の判定
Source: L1069-94-02 CSR Table 12.3-A、Listing 2、5、16、17、19 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-9 死亡一覧（L1069-94-02 試験：フォローアップ期間終了後）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	担当医師記載の死因	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	治験薬最終投与日	死亡日	重症度	因果関係[1]	備考
600	30/228	60	女	黒人	Head and Neck Cancer	600	Day 7	Day 66	高度	関連なし	
600	175/222	44	男	ヒスパニック	Progressive Cancer	600	Day 17	Day 143	高度	関連なし	

3) 治験薬との因果関係は死亡時の判定
Source: L1069-94-02 CSR Table 12.3-A, Listing 2、5、18 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-10 死亡一覧［早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）：フォローアップ期間終了後］

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2]	持続期間（日）[3]	重症度[4]	因果関係[5]	処置	転帰	備考
6.5	15/183	73	男	白人	リンパ腫様反応	300	137	60	高度	関連なし	該当せず	死亡	Day 100 に治験薬中止
500	181/145	54	男	白人	肺炎	500	108	13	高度	関連なし	該当せず	死亡	Day 28 に治験薬中止
300	181/147	69	男	白人	Myocardial Infarction*	300	120	1	高度	関連なし	該当せず	死亡	Day 46 に治験薬中止

9) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
10) 発現日は（発現日－初回投与日）+1 日で算出
11) 持続期間は（転帰日－発現日）+1 日で算出
12) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
13) 治験薬との因果関係は死亡時の判定
Source: L1069-23 CSR Table 12.3-A、Listing 44、47、48 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-11 死亡一覧［進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）/データカットオフ前：投与期間及びフォローアップ期間中］

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2]	持続期間（日）[3]	重症度[4]	因果関係[5]	処置	転帰	備考
300	282/546	78	男	白人	出血	200	157	2	高度	関連なし	なし	死亡	Day 151 に治験薬中止
500	14/316	88	女	黒人	肺炎	400	41	4	やや高度	関連なし	中止	死亡	Day 41 に治験薬中止
					細菌感染	400	41	4	高度	関連なし	中止	死亡	
					肺塞栓症	400	44	1	高度	関連なし	中止	死亡	
650	14/306	89	女	白人	右心不全	350	101	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 91 に治験薬中止
650	14/310	67	男	ヒスパニック	肺炎	500	11	5	高度	おそらく関連なし	なし	死亡	Day 4 に治験薬中止

14) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
15) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
16) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
17) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
18) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-24 CSR Table 12.3-A、Listing 12、46、47 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-12 死亡一覧［進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）/データカットオフ前：フォローアップ期間終了後］

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	担当医師記載の死因	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	治験薬最終投与日	死亡日	重症度	因果関係 [1)]	備考
300	15/485	71	女	白人	PROGRESSION OF DISEASE (LYMPHOMA)	300	Day 98	Day 178	高度	おそらく関連なし	
300	169/411	57	男	白人	LARGE CELL LYMPHOMA	300	Day 97	Day 229	高度	関連なし	
300	179/431	64	男	ヒスパニック	CAUSE OF DEATH: UNKNOWN	300	Day 164	Day 272	記載なし	関連なし	
300	349/1461	66	男	白人	PROGRESSIVE CTCL DISEASE	300	Day 28	Day 166	高度	関連なし	
300	444/591	55	男	白人	LIVER FAILURE	300	Day 75	Day 111	やや高度	関連あるかもしれない	
500	14/317	63	男	黒人	SEPSIS	400	Day 42	Day 78	やや高度	おそらく関連なし	
500	62/341	80	男	白人	AUTO ACCIDENT	200	Day 141	Day 227	高度	関連なし	

1) 治験薬との因果関係は死亡時の判定
Source: L1069-24 CSR Table 12.3-A、Listing 12 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-13 死亡一覧［進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）/データカットオフ後：投与期間及びフォローアップ期間中］

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	担当医師記載の死因	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	有害事象発現日	治験薬最終投与日	死亡日	重症度	因果関係 [1)]	備考
300	282/547*	68	女	白人	SEPTICEMIA	300	Day 67	Day 72	Day 77	高度	おそらく関連なし	
300	167/393	77	女	白人	FEVER AND POSSIBLE SEPSIS DUE TO END STAGE CTCL	200	Day 396	不明	Day 424	高度	関連なし	治験薬中止後26日以内の死亡

4) 治験薬との因果関係は死亡時の判定
*被験者組み入れカットオフ後に組み入れられた被験者
Source: L1069-24 CSR Table 12.3-B、Listing 12、50 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-14 死亡一覧［進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）/データカットオフ後：フォローアップ期間終了後］

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	担当医師記載の死因	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	治験薬最終投与日	死亡日	重症度	因果関係 1)	備考
300	444/592*	64	女	白人	PROGRESSIVE CTCL	300	Day 66	Day 114	高度	関連なし	
300	35/563	50	男	白人	PROGRESSION OF CTCL	300	Day 58	Day 184	高度	関連なし	
500	168/402	52	男	白人	SYSTEMIC PROGRESSIVE LYMPHOMA	150	Day 566	Day 631	高度	関連なし	
650	14/302	64	男	白人	COMPLICATIONS OF MALIGNANT LYMPHOMA (PNEUMONIA)	300	Day 621	Day 719	高度	関連なし	

1) 治験薬との因果関係は死亡時の判定
*被験者組み入れカットオフ後に組み入れられた被験者
Source: L1069-24 CSR Table 12.3-B、Listing 12、50 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

2.7.4.7.4 重篤な有害事象一覧

表 2.7.4.7-15 重篤な有害事象一覧（L1069-93-01 試験）

開始用量 ($mg/m^2/day$) [1]	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[2]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[3]	持続期間（日）[4]	重症度 [5]	因果関係 [6]	処置	転帰	備考
5 NM	10/202	58	女	白人	肺癌	5	260	1	高度	関連なし	該当せず	死亡	Day 176 に治験薬中止
					呼吸困難	5	130	記載なし	中等度	おそらく関連なし	なし	記載なし	
5 NM	10/203	51	男	白人	癌	5	14	記載なし	高度	関連なし	該当せず	記載なし	Day 11 に治験薬中止
					癌	5	14	記載なし	高度	関連なし	該当せず	記載なし	
					肺癌	5	14	24	高度	関連なし	なし	死亡	
10 NM	10/207	53	女	黒人	肺塞栓症	10	46	1	高度	関連なし	なし	死亡	
40 NM	10/213	42	男	アジア人	注射部位反応	40	38	3	中等度	関連なし	中断・再開	回復	
65 NM	10/216	57	男	その他	心膜炎	65	29	8	高度	おそらく関連なし	その他	回復	Day 4 に治験薬中止
					肺炎	65	29	8	高度	おそらく関連なし	その他	回復	
					肺線維症	65	41	7	高度	おそらく関連なし	その他	回復	
					肺障害	65	29	7	高度	関連なし	その他	回復	
18	10/220	68	男	黒人	肺炎	18	32	14	高度	関連なし	なし	回復	Day 3 に治験薬中止

（次頁に続く）

1) NM は非微粉化製剤を示す
2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
3) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
4) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
5) 重症度は重篤な有害事象データベースによる。*は、データベース締め切り後に中等度に変更された
6) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-93-01 CSR Listing 2、12、15、19 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-15 重篤な有害事象一覧（L1069-93-01 試験）（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$) [1]	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[2]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[3]	持続期間（日）[4]	重症度 [5]	因果関係 [6]	処置	転帰	備考
30	10/222	54	女	白人	肺癌	30	18	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 7 に治験薬中止
					呼吸困難	30	7	12	高度	おそらく関連なし	中止	その他	
30	10/223	70	女	白人	肺塞栓症	30	40	15	中等度 *	関連なし	なし	回復	Day 31 に治験薬中止
30	10/224	34	男	白人	敗血症	30	15	1	高度	関連なし	中止	未回復	
83	10/229	68	女	白人	背部痛	83	103	5	高度	関連なし	中止	回復	
83	10/230	50	男	白人	呼吸困難	83	206	6	高度	関連なし	なし	死亡	Day 189 に治験薬中止
					喘息	83	89	4	高度	おそらく関連なし	なし	回復	
					呼吸困難	83	194	12	高度	関連なし	なし	回復	
					呼吸困難	83	173	5	高度	関連なし	なし	回復	
140	10/232	46	男	その他	声帯麻痺	140	300	2	中等度	おそらく関連なし	該当せず	回復	Day 287 に治験薬中止

（次頁に続く）

1) NM は非微粉化製剤を示す
2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
3) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
4) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
5) 重症度は重篤な有害事象データベースによる。*は、データベース締め切り後に中等度に変更された
6) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-93-01 CSR Listing 2、12、15、19 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-15 重篤な有害事象一覧（L1069-93-01 試験）（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$) [1]	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[2]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[3]	持続期間（日）[4]	重症度 [5]	因果関係 [6]	処置	転帰	備考
300	10/237	63	女	白人	消化器癌	300	72	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 43 に治験薬中止
300	10/238	66	男	白人	失神	300	24	2	高度	関連なし	その他	回復	
500	10/243	82	男	白人	高カルシウム血症	400	6	継続	中等度	関連あるかもしれない	中止	未回復/治療中	
300	10/246	65	男	白人	癌	300	70	1	高度	関連なし	なし	死亡	
300	10/247	39	男	白人	肺癌	300	51	2	中等度	関連なし	なし	回復	
					喀血	300	36	27	中等度	関連なし	なし	未回復/治療なし	
					肺癌	300	44	2	中等度	関連なし	なし	回復	

1) NM は非微粉化製剤を示す
2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
3) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
4) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
5) 重症度は重篤な有害事象データベースによる。*は、データベース締め切り後に中等度に変更された
6) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-93-01 CSR Listing 2、12、15、19 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-16 重篤な有害事象一覧（L1069-93-02 試験）

開始用量 ($mg/m^2/day$) [1]	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[2]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[3]	持続期間（日）[4]	重症度 [5]	因果関係 [6]	処置	転帰	備考
10 NM	11/204	66	男	黒人	貧血	10 NM	115	継続	高度	関連なし	なし	未回復/治療中	
10 NM	11/206	76	女	白人	卵巣癌	10 NM	185	1	高度	関連なし	中止	回復	
20 NM	11/207	68	女	アジア人	消化器癌	20 NM	不明	不明	高度	関連なし	該当せず	死亡	Day 29 に治験薬中止
30 NM	11/210	73	男	その他	前立腺癌	30 NM	64	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 32 に治験薬中止
					肺癌	30 NM	64	1	高度	関連なし	なし	死亡	
					髄膜炎	30 NM	30	35	高度	関連なし	中止	死亡	
					発熱	30 NM	48	6	中等度	関連なし	なし	回復	
30 NM	11/211	58	女	白人	脱水	30 NM	46	2	中等度	関連なし	なし	回復	
30 NM	11/212	62	女	白人	消化器癌	30 NM	57	1	中等度	関連なし	なし	回復	
75 NM	11/217	64	女	白人	クレアチニン増加	75 NM	43	29	高度	関連なし	なし	回復	
					肉腫	75 NM	130	1	高度	関連なし	なし	回復	
50	11/222	55	女	白人	うつ病	50	36	継続	高度	関連なし	なし	未回復/治療中	
					うつ病	50	36	6	中等度	関連なし	なし	回復	
83	11/225	40	女	白人	腸閉塞	83	73	2	中等度	関連なし	なし	回復	

（次頁に続く）

19) NM は非微粉化製剤を示す
20) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
21) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
22) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
23) 重症度は重篤な有害事象データベースによる。*は、データベース締め切り後に中等度から変更された
24) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-93-02 CSR Listing 2、5、17、20 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-16 重篤な有害事象一覧（L1069-93-02 試験）（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$) [1]	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[2]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[3]	持続期間（日）[4]	重症度 [5]	因果関係 [6]	処置	転帰	備考
140	11/230	52	男	白人	肺障害	140	8	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 3 に治験薬中止
230	11/232	58	男	白人	誤嚥性肺炎	230	92	8	中等度	関連なし	なし	回復	
380	11/235	78	男	白人	低血圧	380	11	継続	高度	関連なし	なし	未回復/治療中	Day 15 に治験薬中止
					気胸	380	10	継続	中等度	関連なし	なし	未回復/無治療	
					消化器癌	380	17	1	高度	関連なし	なし	死亡	
					リンパ腫様反応	380	10	8	高度	関連なし	なし	死亡	
500	11/240	72	男	白人	胸水	500	78	2	高度	関連なし	なし	回復	Day 83 に治験薬中止
					呼吸困難	500	3	2	高度*	関連なし	なし	回復	
					呼吸困難	500	84	31	高度	関連なし	なし	回復	
500	11/241	77	男	白人	皮膚黒色腫	500	69	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 44 に治験薬中止
500	11/242	69	女	白人	背部痛	500	18	継続	高度	関連なし	中断・再開	未回復/治療中	Day 45 に治験薬中止
					疼痛	500	18	継続	高度	関連なし	中断・再開	未回復/治療中	
					疼痛	500	46	継続	高度	関連なし	なし	未回復/治療中	

（次頁に続く）

1) NM は非微粉化製剤を示す
2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
3) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
4) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
5) 重症度は重篤な有害事象データベースによる。*は、データベース締め切り後に中等度から変更された
6) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-93-02 CSR Listing 2、5、17、20 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-16 重篤な有害事象一覧（L1069-93-02 試験）（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$) [1]	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[2]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[3]	持続期間（日）[4]	重症度 [5]	因果関係 [6]	処置	転帰	備考
650	11/243	58	女	黒人	脱水	500	84	6	中等度	関連なし	なし	回復	
					粘膜障害	500	84	10	高度	関連なし	なし	回復	
650	11/245	74	女	白人	事故による外傷	650	70	1	軽度	関連なし	なし	回復	
650	11/248	42	女	白人	感染	650	39	29	高度	関連なし	なし	回復	Day 23 に治験薬中止
					呼吸困難	650	27	4	高度	関連なし	該当せず	回復	
800	11/249	42	女	黒人	呼吸困難	800	36	28	中等度	関連なし	なし	回復	
					背部痛	800	36	28	中等度	関連なし	なし	回復	

1) NM は非微粉化製剤を示す
2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
3) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
4) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
5) 重症度は重篤な有害事象データベースによる。*は、データベース締め切り後に中等度から変更された
6) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-93-02 CSR Listing 2、5、17、20 及び 14.3.3. Narratives of Deaths. Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-17 重篤な有害事象一覧（L1069-94-02 試験）

開始用量 ($mg/m^2/day$) [1]	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[2]	最終投与量 ($mg/m^2/day$) [1]	発現日（投与開始●日目）[3]	持続期間（日）[4]	重症度 [5]	因果関係 [6]	処置	転帰	備考
10 NM	30/202	48	男	白人	出血	10 NM	2	1	高度	関連なし	中止	回復	
100	30/209	62	女	白人	便秘	100	47	11	高度	関連なし	なし	回復	
150	30/211	47	男	黒人	喉頭癌	150	28	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 9 に治験薬中止
					気管食道瘻	150	3	26	高度	関連なし	中止	死亡	
300	30/215	66	男	黒人	呼吸障害	300	15	2	中等度	関連なし	中止	回復	
300	30/216	56	女	白人	ニューロパチー	300	41	継続	高度	関連なし	なし	未回復/治療中	
300	30/217	66	女	ヒスパニック	皮膚癌	300	65	1	軽度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	300	65	1	軽度	関連なし	なし	回復	
600	30/221	59	男	黒人	脱水	600	31	8	中等度	関連なし	中止	回復	Day 30 に治験薬中止
					嚥下障害	600	31	継続	高度	関連なし	中止	未回復/治療なし	
600	30/227	47	男	白人	膵炎	600	120	追跡不能	高度	関連あるかもしれない	該当せず	追跡不能	Day 43 に治験薬中止
					肺炎	600	98	13	高度	関連あるかもしれない	なし	回復	
					膵炎	600	98	13	高度	多分関連あり	なし	回復	

（次頁に続く）

25) NM は非微粉化製剤を示す
26) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
27) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
28) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
29) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
30) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-94-02 CSR Listing 2、5、16、19 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-17 重篤な有害事象一覧（L1069-94-02 試験）（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$) [1]	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[2]	最終投与量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[3]	持続期間（日）[4]	重症度 [5]	因果関係 [6]	処置	転帰	備考
600	30/229	62	女	白人	膵炎	600	18	4	高度	関連あり	中止	死亡	Day 18 に治験薬中止
600	175/222	44	男	ヒスパニック	嘔吐	600	22	2	中等度	関連なし	中止	回復	
					喀血	600	14	5	中等度	関連なし	なし	回復	
600	199/223	31	男	白人	発熱	600	6	14	軽度	関連なし	なし	死亡	Day 13 に治験薬中止
					肺炎	600	8	12	中等度	関連なし	なし	死亡	
					肺癌	600	19	1	高度	おそらく関連なし	なし	死亡	

1) NM は非微粉化製剤を示す
2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
3) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
4) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
5) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
6) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-94-02 CSR Listing 2、5、16、19 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-18 重篤な有害事象一覧［早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）］

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1]	発現時の処方量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2]	持続期間（日）[3]	重症度[4]	因果関係[5]	処置	転帰	備考
6.5	14/5	64	男	白人	冠動脈疾患	0	239	13	高度	関連なし	中止	回復	Day 237 に治験薬中止
6.5	14/6	80	女	白人	呼吸困難	0	333	3	やや高度	関連なし	なし	回復	Day 324 に治験薬中止
6.5	15/183	73	男	白人	発熱	300	100	2	軽度	関連なし	中止	回復	Day 100 に治験薬中止
					細菌感染	300	100	37	中等度	関連なし	中止	回復	
					リンパ腫様反応	0	137	60	高度	関連なし	なし	死亡	
6.5	168/101	67	男	白人	皮膚癌	6.5	17	1	軽度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	6.5	57	29	中等度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	300	200	47	軽度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	0	234	継続	軽度	関連なし	なし	未回復/治療なし	
					皮膚癌	200	246	17	軽度	関連なし	なし	回復	
6.5	168/102	70	男	白人	皮膚癌	6.5	1	30	やや高度	関連なし	なし	回復	Day 202 に治験薬中止
					皮膚癌	0	286	継続	軽度	関連なし	なし	未回復/治療なし	
6.5	181/141	64	男	黒人	浮動性めまい	300	132	1	やや高度	おそらく関連なし	中断・再開	回復	
300	66/51	31	男	白人	膵炎	300	17	8	やや高度	多分関連あり	中止	回復	
300	348/32	78	男	白人	皮膚癌	300	78	1	やや高度	関連なし	なし	回復	

（次頁に続く）

31) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
32) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
33) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
34) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
35) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-23 CSR Listing 5、44、47、48 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-18 重篤な有害事象一覧［早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）］（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1]	発現時の処方量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2]	持続期間（日）[3]	重症度[4]	因果関係[5]	処置	転帰	備考
500	168/104	64	男	白人	皮膚癌	500	9	1	軽度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	0	65	1	中等度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	0	65	継続	中等度	関連なし	なし	未回復/治療なし	
					皮膚癌	350	77	1	中等度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	0	91	1	中等度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	0	91	1	中等度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	0	91	1	軽度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	0	91	1	中等度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	200	112	1	軽度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	200	112	1	軽度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	100	140	1	中等度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	100	140	1	軽度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	50	280	1	軽度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	50	280	1	軽度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	50	280	1	軽度	関連なし	なし	回復	
500	168/105	71	男	白人	皮膚癌	0	27	32	中等度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	0	58	1	中等度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	0	58	1	中等度	関連なし	なし	回復	
500	181/145	54	男	白人	胆汁うっ滞性黄疸	0	29	継続	やや高度	関連あり	中止	未回復/治療中	Day 28 に治験薬中止
					膵炎	0	29	67	やや高度	関連あり	中止	回復	
					脱水	0	50	9	中等度	関連なし	なし	回復	
					肺炎	0	108	13	高度	関連なし	中止	死亡	

（次頁に続く）

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
2) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
3) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
4) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
5) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-23 CSR Listing 5、44、47、48 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-18 重篤な有害事象一覧［早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）］（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1]	発現時の処方量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2]	持続期間（日）[3]	重症度[4]	因果関係[5]	処置	転帰	備考
650	14/2	61	男	ヒスパニック	下痢	不明	1	22	高度	多分関連あり	中断・再開	回復	
					胸痛	650	11	12	中等度	おそらく関連なし	なし	回復	
					脱水	650	19	4	中等度	多分関連あり	中断・再開	回復	
					膵炎	450	88	継続	やや高度	多分関連あり	中止	未回復/治療中	
650	14/3	66	女	白人	胸痛	0	447	6	やや高度	関連あるかもしれない	中止	回復	

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
2) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
3) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
4) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
5) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-23 CSR Listing 5、44、47、48 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-19 重篤な有害事象一覧（進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1)]	発現時の処方量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2)]	持続期間（日）[3)]	重症度[4)]	因果関係[5)]	処置	転帰	備考
300	15/485	71	女	白人	リンパ腫様反応	0	178	1	高度	おそらく関連なし	なし	死亡	Day 98 に治験薬中止
300	23/572	58	女	白人	大腸炎	200	78	継続	やや高度	おそらく関連なし	なし	未回復/治療中	
					大腸炎	100	125	17	中等度	おそらく関連なし	なし	回復	
300	35/563	50	男	白人	リンパ腫様反応	0	80	105	高度	関連なし	該当せず	死亡	Day 58 に治験薬中止
300	167/392	75	男	白人	感染	200	175	7	高度	関連なし	なし	回復	
300	169/413	65	男	白人	ニューロパチー	300	33	継続	高度	関連あるかもしれない	中止	未回復/治療中	
					そう痒症	300	33	継続	やや高度	関連あるかもしれない	なし	未回復/治療中	
300	179/431	64	男	ヒスパニック	甲状腺癌	300	28	52	高度	関連なし	中断・再開	回復	
300	250/512	70	女	白人	うつ病	100	173	継続	高度	関連なし	なし	未回復/治療中	
300	282/545	59	女	白人	皮膚潰瘍	300	15	継続	中等度	関連なし	なし	未回復/治療中	
					敗血症	0	56	継続	やや高度	関連なし	なし	未回復/治療中	

（次頁に続く）

36) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
37) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
38) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
39) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
40) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-24 CSR Listing 6、12、46、47 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-19 重篤な有害事象一覧（進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験）（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1]	発現時の処方量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2]	持続期間（日）[3]	重症度[4]	因果関係[5]	処置	転帰	備考
300	282/546	78	男	白人	貧血	200	139	20	やや高度	おそらく関連なし	中止	回復	Day 151 に治験薬中止
					出血	0	157	2	高度	関連なし	なし	死亡	
300	312/1341	76	女	白人	リンパ腫様反応	0	180	継続	やや高度	おそらく関連なし	中止	未回復/治療中	
300	312/1342	49	女	白人	リンパ腫様反応	200	71	継続	高度	おそらく関連なし	中止	未回復/治療なし	
300	349/1462	46	女	白人	そう痒症	0	58	48	高度	関連なし	なし	回復	
					発疹	0	58	48	高度	関連なし	なし	回復	
300	349/1463	60	男	白人	感染	0	115	7	中等度	関連なし	なし	回復	
					発熱	0	115	2	中等度	関連なし	なし	回復	
					胸痛	0	115	2	やや高度	関連なし	なし	回復	
					悪心	0	115	2	中等度	関連なし	なし	回復	
300	349/1464	76	女	白人	脳血管発作	0	105	継続	軽度	おそらく関連なし	中止	未回復/治療中	
					そう痒症	0	112	継続	高度	関連なし	中止	未回復/治療中	
					発疹	0	112	継続	高度	関連なし	中止	未回復/治療中	
					皮膚障害	0	112	継続	高度	関連なし	中止	未回復/治療中	
300	359/1441	66	女	白人	疼痛	300	32	継続	中等度	おそらく関連なし	なし	未回復/治療中	

（次頁に続く）

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
2) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
3) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
4) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
5) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-24 CSR Listing 6、12、46、47 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-19 重篤な有害事象一覧（進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験）（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1]	発現時の処方量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2]	持続期間（日）[3]	重症度[4]	因果関係[5]	処置	転帰	備考
300	444/591	55	男	白人	呼吸困難	300	23	2	中等度	関連なし	なし	回復	Day 75 に治験薬中止
					肺炎	300	23	8	中等度	関連なし	なし	回復	
					低酸素症	300	67	2	中等度	関連なし	なし	回復	
					胸痛	300	67	1	軽度	関連なし	なし	回復	
					ビリルビン血症	300	75	継続	高度	関連あるかもしれない	中止	未回復/治療中	
					低酸素症	0	78	継続	中等度	関連なし	なし	未回復/治療中	
					凝固障害	0	109	3	高度	関連あるかもしれない	なし	死亡	
					出血	0	109	3	やや高度	関連あるかもしれない	なし	死亡	
					肝不全	0	109	3	やや高度	関連あるかもしれない	なし	死亡	
500	14/312	44	女	白人	肺炎	500	24	13	やや高度	関連なし	中断・再開	回復	
					感染	0	237	8	中等度	おそらく関連なし	なし	回復	
					発熱	0	237	6	やや高度	おそらく関連なし	なし	回復	

（次頁に続く）

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
2) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
3) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
4) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
5) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-24 CSR Listing 6、12、46、47 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-19 重篤な有害事象一覧（進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験）（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1]	発現時の処方量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2]	持続期間（日）[3]	重症度[4]	因果関係[5]	処置	転帰	備考
500	14/316	88	女	黒人	失神	400	41	1	やや高度	関連なし	中止	回復	Day 41 に治験薬中止
					肺炎	400	41	4	やや高度	関連なし	中止	死亡	
					細菌感染	400	41	4	高度	関連なし	中止	死亡	
					肺塞栓症	0	44	1	高度	関連なし	中止	死亡	
500	14/317	63	男	黒人	帯状疱疹	500	6	24	高度	関連あるかもしれない	なし	回復	Day 42 に治験薬中止
					敗血症	0	58	21	やや高度	おそらく関連なし	中止	死亡	
500	14/319	72	女	白人	発熱	0	12	4	中等度	関連あるかもしれない	中止	回復	
500	15/483	72	女	白人	帯状疱疹	500	553	継続	高度	関連なし	中断	未回復	
500	62/341	80	男	白人	リンパ腫様反応	0	125	23	やや高度	おそらく関連なし	中止	回復	
					事故による外傷	0	227	1	高度	関連なし	なし	死亡	
500	181/443	35	女	白人	頭痛	500	130	3	高度	おそらく関連なし	中止	回復	
650	14/302	64	男	白人	細菌感染	300	621	継続	高度	関連なし	なし	未回復/治療中	Day 621 に治験薬中止
					肺炎	300	718	2	高度	関連なし	該当せず	死亡	

（次頁に続く）

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
2) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
3) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
4) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
5) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-24 CSR Listing 6、12、46、47 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

表 2.7.4.7-19 重篤な有害事象一覧（進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験）（続き）

開始用量 ($mg/m^2/day$)	被験者番号	年齢	性別	人種	重篤な有害事象（COSTART 基本語）[1]	発現時の処方量 ($mg/m^2/day$)	発現日（投与開始●日目）[2]	持続期間（日）[3]	重症度[4]	因果関係[5]	処置	転帰	備考
650	14/303	59	女	白人	喘息	650	9	7	中等度	おそらく関連なし	中断・再開	回復	
					膵炎	250	73	継続	やや高度	多分関連あり	中止	未回復/治療中	
650	14/304	53	男	白人	発熱	0	22	12	高度	関連なし	なし	回復	
650	14/306	89	女	白人	右心不全	0	101	1	高度	関連なし	なし	死亡	Day 91 に治験薬中止
650	14/307	71	男	白人	ギラン・バレー症候群	0	32	継続	軽度	おそらく関連なし	中止	未回復/治療中	
650	14/309	63	女	白人	リンパ腫様反応	0	284	継続	中等度	関連なし	なし	未回復/治療中	
650	14/310	67	男	ヒスパニック	腎結石	0	7	9	やや高度	関連なし	なし	未回復/治療中	Day 4 に治験薬中止
					肺炎	0	11	5	高度	おそらく関連なし	なし	死亡	
650	181/441	78	男	白人	血尿	650	23	4	中等度	おそらく関連なし	中断・再開	回復	
					呼吸困難	300	217	17	中等度	おそらく関連なし	中断・再開	回復	
650	181/442	81	男	白人	皮膚癌	300	53	43	中等度	関連なし	なし	回復	
					皮膚癌	300	53	43	中等度	関連なし	なし	回復	

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした
2) 発現日は（発現日−初回投与日）+1 日で算出
3) 持続期間は（転帰日−発現日）+1 日で算出
4) 重症度は重篤な有害事象データベースによる
5) 治験薬との因果関係は重篤な有害事象データベースによる
Source: L1069-24 CSR Listing 6、12、46、47 及び 14.3.3. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

2.7.4.7.5 その他の本文に含めない表

表 2.7.4.7-20 全試験期間を通じた、開始用量群別、実際の投与量別の被験者数及び投与期間：早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

実際の投与量 ($mg/m^2/day$) [2]	統計量	実際の投与量ごとの投与期間（日）[1]		
		開始用量 6.5 $mg/m^2/day$ 群 N=15	開始用量 300 $mg/m^2/day$ 群 N=28	開始用量 >300 $mg/m^2/day$ 群 N=15
6.5	N	15	0	0
	Mean	90.3		
	Minimum	32		
	Median	76.0		
	Maximum	168		
50	N	0	0	2
	Mean			73.5
	Minimum			21
	Median			73.5
	Maximum			126
100	N	1	5	5
	Mean	62.0	76.4	95.8
	Minimum	62	19	18
	Median	62.0	30.0	113.0
	Maximum	62	246	154
200	N	3	12	6
	Mean	12.3	44.6	36.2
	Minimum	1	3	5
	Median	8.0	34.5	29.0
	Maximum	28	145	91
300	N	10	28	10
	Mean	82.7	84.8	61.3
	Minimum	1	2	1
	Median	62.0	58.5	52.0
	Maximum	236	300	162
400	N	3	1	11
	Mean	47.0	63.0	39.5
	Minimum	7	63	7
	Median	62.0	63.0	27.0
	Maximum	72	63	130
500	N	5	0	13
	Mean	28.8		43.8
	Minimum	14		13
	Median	29.0		28.0
	Maximum	38		234
650	N	0	0	4
	Mean			17.5
	Minimum			2
	Median			17.0
	Maximum			34

（次頁に続く）

1) （各投与量の最終投与日－各投与量の初回投与日）＋1 日により算出
2) Dose Assignment Log 又は Dose Limiting Toxicity Log CRF のいずれかに記載の実際に投与した量と Dose Assignment CRF に記載の体表面積から実際の投与量を算出し、表示の用量のうち最も近い用量に分類した
Source: L1069-23 CSR Table 12.1-C

表 2.7.4.7-20 全試験期間を通じた、開始用量群別、実際の投与量別の被験者数及び投与期間：早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（続き）

実際の投与量 ($mg/m^2/day$) [2]	統計量	実際の投与量ごとの投与期間（日）[1]		
		開始用量 6.5 $mg/m^2/day$ 群 N=15	開始用量 300 $mg/m^2/day$ 群 N=28	開始用量 >300 $mg/m^2/day$ 群 N=15
All Doses	N	15	28	15
	Mean	171.0	119.8	168.7
	Minimum	76	3	17
	Median	166.0	112.0	138.0
	Maximum	310	300	386

1) （各投与量の最終投与日－各投与量の初回投与日）＋1 日により算出
2) Dose Assignment Log 又は Dose Limiting Toxicity Log CRF のいずれかに記載の実際に投与した量と Dose Assignment CRF に記載の体表面積から実際の投与量を算出し、表示の用量のうち最も近い用量に分類した
Source: L1069-23 CSR Table 12.1-C

表 2.7.4.7-21 全試験期間を通じた、開始用量群別、実際の投与量別の被験者数及び投与期間：進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

実際の投与量 ($mg/m^2/day$) [2]	統計量	実際の投与量ごとの投与期間（日）[1]	
		開始用量 300 $mg/m^2/day$ 群 N=56	開始用量>300 $mg/m^2/day$ 群 N=38
50	N	2	2
	Mean	77.0	111.0
	Minimum	9	90
	Median	77.0	111.0
	Maximum	145	132
100	N	10	5
	Mean	44.2	62.0
	Minimum	13	13
	Median	27.5	26.0
	Maximum	139	196
200	N	23	14
	Mean	71.4	83.5
	Minimum	1	1
	Median	68.0	25.5
	Maximum	190	373
300	N	56	23
	Mean	85.8	72.8
	Minimum	6	2
	Median	75.0	42.0
	Maximum	330	266

（次頁に続く）

1) （各投与量の最終投与日－各投与量の初回投与日）＋1 日により算出
2) Dose Assignment Log 又は Dose Limiting Toxicity Log CRF のいずれかに記載の実際に投与した量と Dose Assignment CRF に記載の体表面積から実際の投与量を算出し、表示の用量のうち最も近い用量に分類した
Source: L1069-24 CSR Table 12.1-C

表 2.7.4.7-21 全試験期間を通じた、開始用量群別、実際の投与量別の被験者数及び投与期間：進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（続き）

実際の投与量 ($mg/m^2/day$) 2)	統計量	実際の投与量ごとの投与期間（日）1)	
		開始用量 300 $mg/m^2/day$ 群 N=56	開始用量>300 $mg/m^2/day$ 群 N=38
400	N	1*	22
	Mean	9.0	61.0
	Minimum	9	6
	Median	9.0	30.5
	Maximum	9	289
500	N	0	30
	Mean		49.7
	Minimum		1
	Median		17.5
	Maximum		400
650	N	0	16
	Mean		20.1
	Minimum		1
	Median		19.5
	Maximum		53
All Doses	N	56	38
	Mean	125.9	171.8
	Minimum	18	3
	Median	111.0	123.0
	Maximum	330	567

1) （各投与量の最終投与日－各投与量の初回投与日）＋1 日により算出
2) Dose Assignment Log 又は Dose Limiting Toxicity Log CRF のいずれかに記載の実際に投与した量と Dose Assignment CRF に記載の体表面積から実際の投与量を算出し、表示の用量のうち最も近い用量に分類した
* 開始用量 300 $mg/m^2/day$ 群の実際の投与量 400 $mg/m^2/day$ の被験者数は 1 例ではなく 0 例。1 例で 200 $mg/m^2/day$ が 400 $mg/m^2/day$ と誤って記録された。（L1069-24 CSR 12.1 本文より）
Source: L1069-24 CSR Table 12.1-C

表 2.7.4.7-22 人口統計学的特性及びその他の特性（ITT）：
早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

		開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)*	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)	全体 N=58 N (%)
年齢（歳）	<30	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
	30～39	1 (6.7)	4 (14.3)	1 (6.7)	6 (10.3)
	40～49	1 (6.7)	3 (10.7)	1 (6.7)	5 (8.6)
	50～59	1 (6.7)	5 (17.9)	2 (13.3)	8 (13.8)
	60～69	6 (40.0)	6 (21.4)	8 (53.3)	20 (34.5)
	≥70	6 (40.0)	9 (32.1)	3 (20.0)	18 (31.0)
	Min/Median/Max	39/66/80	24/62/88	39/64/73	24/64/88
性別	男	10 (66.7)	18 (64.3)	12 (80.0)	40 (69.0)
	女	5 (33.3)	10 (35.7)	3 (20.0)	18 (31.0)
人種	白人	12 (80.0)	23 (82.1)	14 (93.3)	49 (84.5)
	黒人	3 (20.0)	3 (10.7)	0 (0.0)	6 (10.3)
	ヒスパニック	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	2 (3.4)
	アジア系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
CTCL 病期	IA	6 (40.0)	4 (14.3)	7 (46.7)	17 (29.3)
	IB	7 (46.7)	21 (75.0)	6 (40.0)	34 (58.6)
	IIA	1 (6.7)	3 (10.7)	2 (13.3)	6 (10.3)
	IIB	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
前治療	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身（薬物）療法	11 (73.3)	14 (50.0)	9 (60.0)	34 (58.6)
	局所療法	13 (86.7)	27 (96.4)	15 (100.0)	55 (94.8)
	紫外線・放射線療法	15 (100.0)	27 (96.4)	14 (93.3)	56 (96.6)

*パーセントは各開始用量群の被験者数に基づき算出
Source: L1069-23 CSR Table 11.2-A、Table 11.2-B、Table 11.2-F

表 2.7.4.7-23 人口統計学的特性及びその他の特性（ITT）：
進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

		開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=56 N (%)*	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
年齢（歳）	<30	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
	30～39	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)
	40～49	8 (14.3)	3 (7.9)	11 (11.7)
	50～59	11 (19.6)	8 (21.1)	19 (20.2)
	60～69	19 (33.9)	9 (23.7)	28 (29.8)
	≥70	15 (26.8)	17 (44.7)	32 (34.0)
	Min/Median/Max	27/62/88	35/67/89	27/64/89
性別	男	30 (53.6)	24 (63.2)	54 (57.4)
	女	26 (46.4)	14 (36.8)	40 (42.6)
人種	白人	44 (78.6)	33 (86.8)	77 (81.9)
	黒人	9 (16.1)	4 (10.5)	13 (13.8)
	ヒスパニック	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
	アジア系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.1)
CTCL 病期	IIA	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
	IIB	23 (41.1)	17 (44.7)	40 (42.6)
	III	19 (33.9)	10 (26.3)	29 (30.9)
	IVA	9 (16.1)	6 (15.8)	15 (16.0)
	IVB	5 (8.9)	4 (10.5)	9 (9.6)
前治療	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身（薬物）療法	54 (96.4)	38 (100.0)	92 (97.9)
	局所療法	44 (78.6)	30 (78.9)	74 (78.7)
	紫外線・放射線療法	47 (83.9)	33 (86.8)	80 (85.1)

*パーセントは各開始用量群の被験者数に基づき算出
Source: L1069-24 CSR Table 11.2-A、Table 11.2-B、Table 11.2-H

表 2.7.4.7-24 有害事象の要約－開始用量群別（ITT）：早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

	全体 N=58 N (%)[2]	開始用量 6.5 mg/m²/day 群 (Pre) [1] N=15 N (%)	開始用量 6.5 mg/m²/day 群 (Pre/Post) [1] N=15 N (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m²/day 群 N=15 N (%)
すべての有害事象	57 (98.3)	15 (100.0)	15 (100.0)	27 (96.4)	15 (100.0)
因果関係が否定できない有害事象 [4]	57 (98.3)	12 (80.0)	15 (100.0)	27 (96.4)	15 (100.0)
やや高度又は高度の有害事象	27 (46.6)	3 (20.0)	7 (46.7)	10 (35.7)	10 (66.7)
高度の有害事象	7 (12.1)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (3.6)	4 (26.7)
重篤な有害事象 [3]	13 (22.4)	2 (13.3)	6 (40.0)	2 (7.1)	5 (33.3)
因果関係が否定できない重篤な有害事象 [4]	5 (8.6)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.6)	3 (20.0)
有害事象により中止	18 (31.0)	0 (0.0)	4 (26.7)	7 (25.0)	7 (46.7)
因果関係が否定できない有害事象により中止 [4]	15 (25.9)	0 (0.0)	2 (13.3)	6 (21.4)	7 (46.7)

1) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ
2) 列方向のパーセンテージ
3) 被験者番号 168-105 の Carcinoma Skin は手入力で本表に追加した。この重篤な有害事象については、治験薬投与開始前に発現した重篤な有害事象に同一の COSTART 5 用語が存在しており、投与開始後の事象は、複合事象をまとめる機能により除外されたため、SAS の出力表に含まれていない
4) 「因果関係が否定できない」とは、Yes, Related（関連あり）、Probably Related（多分関連あり）、Possibly Related（関連あるかもしれない）及び Probably not related（おそらく関連なし）

Source: L1069-23 CSR Table 12.2-A、Table 12.3-A、Section 16.2.7 Listing 6, 44, 47, 48

表 2.7.4.7-25 有害事象の要約－開始用量群別（ITT）：進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

	全体 N=94 N (%)*	開始用量 300 mg/m²/day 群 N=56 N (%)	開始用量 >300 mg/m²/day 群 N=38 N (%)
すべての有害事象	93 (98.9)	55 (98.2)	38 (100.0)
因果関係が否定できない有害事象 [1]	92 (97.9)	54 (96.4)	38 (100.0)
やや高度又は高度の有害事象	65 (69.1)	36 (64.3)	29 (76.3)
高度の有害事象	33 (35.1)	21 (37.5)	12 (31.6)
重篤な有害事象	32 (34.0)	16 (28.6)	16 (42.1)
因果関係が否定できない重篤な有害事象 [1]	18 (19.1)	9 (16.1)	9 (23.7)
有害事象により中止	11 (11.7)	4 (7.1)	7 (18.4)
因果関係が否定できない有害事象により中止 [1]	11 (11.7)	4 (7.1)	7 (18.4)

*列方向のパーセンテージ
1) 「因果関係が否定できない」とは、Yes, Related（関連あり）、Probably Related（多分関連あり）、Possibly Related（関連あるかもしれない）及び Probably not related（おそらく関連なし）

Source: L1069-24 CSR Table 12.2-A、Table 12.3-A、Table 12.3-B、Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

表 2.7.4.7-26 被験者全体の 10%以上に発現した開始用量群別、因果関係別の有害事象：早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

器官分類 基本語 [1)2)]	因果関係を問わない有害事象					因果関係が否定できない有害事象			
	開始用量 6.5 mg/m²/day 群 (Pre) [3)] N=15 N (%)	開始用量 6.5 mg/m²/day 群 (Pre/Post) [4)] N=15 N (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m²/day 群 N=15 N (%)	全体 N=58 N (%)	開始用量 6.5 mg/m²/day 群 (Pre/Post) [4)] N=15 N (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m²/day 群 N=15 N (%)	全体 N=58 N (%)
全身									
ホルモン値変動	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (10.7)	2 (13.3)	7 (12.1)	1 (6.7)	3 (10.7)	2 (13.3)	6 (10.3)
無力症	5 (33.3)	8 (53.3)	4 (14.3)	9 (60.0)	21 (36.2)	8 (53.3)	4 (14.3)	9 (60.0)	21 (36.2)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.3)	3 (20.0)	7 (12.1)	0 (0.0)	4 (14.3)	3 (20.0)	7 (12.1)
頭痛	3 (20.0)	3 (20.0)	13 (46.4)	11 (73.3)	27 (46.6)	3 (20.0)	13 (46.4)	10 (66.7)	26 (44.8)
感染	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (3.6)	4 (26.7)	7 (12.1)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.4)
疼痛	0 (0.0)	2 (13.3)	4 (14.3)	5 (33.3)	11 (19.0)	1 (6.7)	3 (10.7)	5 (33.3)	9 (15.5)
腹痛	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (14.3)	0 (0.0)	6 (10.3)	2 (13.3)	4 (14.3)	0 (0.0)	6 (10.3)
消化器系									
下痢	1 (6.7)	3 (20.0)	2 (7.1)	6 (40.0)	11 (19.0)	3 (20.0)	2 (7.1)	7 (46.7)	12 (20.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (25.0)	2 (13.3)	9 (15.5)	0 (0.0)	5 (17.9)	2 (13.3)	7 (12.1)
内分泌系									
甲状腺機能低下症	2 (13.3)	7 (46.7)	8 (28.6)	8 (53.3)	23 (39.7)	7 (46.7)	9 (32.1)	8 (53.3)	24 (41.4)
血液及びリンパ系									
貧血	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (3.6)	4 (26.7)	7 (12.1)	2 (13.3)	1 (3.6)	4 (26.7)	7 (12.1)
低色素性貧血	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (3.6)	3 (20.0)	6 (10.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	4 (6.9)
白血球減少症	2 (13.3)	3 (20.0)	5 (17.9)	8 (53.3)	16 (27.6)	3 (20.0)	5 (17.9)	8 (53.3)	16 (27.6)

（次頁に続く）

No, not related（関連なし）、Probably not related（おそらく関連なし）、Possibly related（関連あるかもしれない）、Probably related（多分関連あり）、Yes, related（関連あり）の 5 段階で評価し、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、多分関連あり及び関連ありについて「因果関係が否定できない」として集計した。

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。

2) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回とした。

3) 高用量に変更前のデータ

4) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ

*開始用量>300 mg/m²/day 群の「剥脱性皮膚炎」の被験者数について、当初、治験薬投与開始前の事象として取り扱った事象が、後に投与開始後の事象であると判断された被験者が 1 例あったため、「因果関係を問わない」開始用量>300 mg/m²/day 群及びすべての被験者の「剥脱性皮膚炎」、「因果関係が否定できない」開始用量>300 mg/m²/day 群及びすべての被験者の「剥脱性皮膚炎」に各 1 例追加となる（L1069-23 Errata より）。

Source: L1069-23 CSR Table 12.3-A、Table 12.2-C、Table 12.2-E、Table 12.2-G、Section 16.2.7 Listing 6, 44, 47, 48

表 2.7.4.7-26 被験者全体の 10%以上に発現した開始用量群別、因果関係別の有害事象：早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（続き）

器官分類 基本語 [1)2)]	因果関係を問わない有害事象					因果関係が否定できない有害事象			
	開始用量 6.5 mg/m²/day 群 (Pre) [3)] N=15 N (%)	開始用量 6.5 mg/m²/day 群 (Pre/Post) [4)] N=15 N (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m²/day 群 N=15 N (%)	全体 N=58 N (%)	開始用量 6.5 mg/m²/day 群 (Pre/Post) [4)] N=15 N (%)	開始用量 300 mg/m²/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m²/day 群 N=15 N (%)	全体 N=58 N (%)
代謝及び栄養障害									
高コレステロール血症	2 (13.3)	6 (40.0)	10 (35.7)	12 (80.0)	28 (48.3)	6 (40.0)	10 (35.7)	12 (80.0)	28 (48.3)
高脂血症	6 (40.0)	11 (73.3)	20 (71.4)	15 (100.0)	46 (79.3)	11 (73.3)	20 (71.4)	15 (100.0)	46 (79.3)
LDH 増加	1 (6.7)	3 (20.0)	1 (3.6)	3 (20.0)	7 (12.1)	3 (20.0)	1 (3.6)	3 (20.0)	7 (12.1)
血清 GOT 増加	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (7.1)	2 (13.3)	6 (10.3)	2 (13.3)	2 (7.1)	2 (13.3)	6 (10.3)
血清 GPT 増加	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (7.1)	2 (13.3)	6 (10.3)	2 (13.3)	2 (7.1)	2 (13.3)	6 (10.3)
皮膚及び付属器									
剥脱性皮膚炎	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.7)	6 (40.0)*	11 (19.0)*	2 (13.3)	3 (10.7)	6 (40.0)*	11 (19.0)*
そう痒症	3 (20.0)	6 (40.0)	6 (21.4)	3 (20.0)	15 (25.9)	6 (40.0)	6 (21.4)	2 (13.3)	14 (24.1)
発疹	3 (20.0)	3 (20.0)	4 (14.3)	2 (13.3)	9 (15.5)	3 (20.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	7 (12.1)
皮膚障害	2 (13.3)	3 (20.0)	2 (7.1)	3 (20.0)	8 (13.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (20.0)	4 (6.9)

No, not related（関連なし）、Probably not related（おそらく関連なし）、Possibly related（関連あるかもしれない）、Probably related（多分関連あり）、Yes, related（関連あり）の 5 段階で評価し、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、多分関連あり及び関連ありについて「因果関係が否定できない」として集計した。

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。

2) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回とした。

3) 高用量に変更前のデータ

4) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ

*開始用量>300 mg/m²/day 群の「剥脱性皮膚炎」の被験者数について、当初、治験薬投与開始前の事象として取り扱った事象が、後に投与開始後の事象であると判断された被験者が 1 例あったため、「因果関係を問わない」開始用量>300 mg/m²/day 群及びすべての被験者の「剥脱性皮膚炎」、「因果関係が否定できない」開始用量>300 mg/m²/day 群及びすべての被験者の「剥脱性皮膚炎」に各 1 例追加となる（L1069-23 Errata より）。

Source: L1069-23 CSR Table 12.3-A、Table 12.2-C、Table 12.2-E、Table 12.2-G、Section 16.2.7 Listing 6, 44, 47, 48

表 2.7.4.7-27 被験者全体の 10%以上に発現した開始用量群別、因果関係別の有害事象：進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

	因果関係を問わない有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
器官分類 基本語 [1)2)]	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=56 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=56 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
全身						
ホルモン値変動	6 (10.7)	5 (13.2)	11 (11.7)	5 (8.9)	4 (10.5)	9 (9.6)
無力症	13 (23.2)	15 (39.5)	28 (29.8)	13 (23.2)	15 (39.5)	28 (29.8)
発熱	4 (7.1)	9 (23.7)	13 (13.8)	1 (1.8)	6 (15.8)	7 (7.4)
頭痛	12 (21.4)	11 (28.9)	23 (24.5)	12 (21.4)	10 (26.3)	22 (23.4)
感染	10 (17.9)	8 (21.1)	18 (19.1)	3 (5.4)	5 (13.2)	8 (8.5)
疼痛	10 (17.9)	9 (23.7)	19 (20.2)	10 (17.9)	7 (18.4)	17 (18.1)
心血管系						
末梢性浮腫	11 (19.6)	6 (15.8)	17 (18.1)	8 (14.3)	5 (13.2)	13 (13.8)
消化器系						
食欲不振	1 (1.8)	9 (23.7)	10 (10.6)	1 (1.8)	9 (23.7)	10 (10.6)
下痢	4 (7.1)	16 (42.1)	20 (21.3)	4 (7.1)	10 (26.3)	14 (14.9)
内分泌系						
甲状腺機能低下症	16 (28.6)	20 (52.6)	36 (38.3)	16 (28.6)	19 (50.0)	35 (37.2)
血液及びリンパ系						
貧血	4 (7.1)	9 (23.7)	13 (13.8)	3 (5.4)	9 (23.7)	12 (12.8)
白血球減少症	9 (16.1)	15 (39.5)	24 (25.5)	8 (14.3)	15 (39.5)	23 (24.5)
リンパ節症	7 (12.5)	4 (10.5)	11 (11.7)	5 (8.9)	2 (5.3)	7 (7.4)

（次頁に続く）

No, not related（関連なし）、Probably not related（おそらく関連なし）、Possibly related（関連あるかもしれない）、Probably related（多分関連あり）、Yes, related（関連あり）の 5 段階で評価し、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、多分関連あり及び関連ありについて「因果関係が否定できない」として集計した。

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。

2) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回とした。

Source: L1069-24 CSR Table 12.3-A、Table 12.3-B、Table 12.2-C、Table 12.2-E、Table 12.2-G、Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

表 2.7.4.7-27 被験者全体の 10%以上に発現した開始用量群別、因果関係別の有害事象：進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

（続き）

	因果関係を問わない有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
器官分類 基本語 [1)2)]	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=56 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=56 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
代謝及び栄養障害						
高コレステロール血症	17 (30.4)	21 (55.3)	38 (40.4)	17 (30.4)	21 (55.3)	38 (40.4)
高脂血症	46 (82.1)	27 (71.1)	73 (77.7)	46 (82.1)	27 (71.1)	73 (77.7)
皮膚及び付属器						
剥脱性皮膚炎	5 (8.9)	8 (21.1)	13 (13.8)	5 (8.9)	8 (21.1)	13 (13.8)
そう痒症	14 (25.0)	5 (13.2)	19 (20.2)	10 (17.9)	5 (13.2)	15 (16.0)
発疹	10 (17.9)	10 (26.3)	20 (21.3)	7 (12.5)	7 (18.4)	14 (14.9)
皮膚障害	9 (16.1)	5 (13.2)	14 (14.9)	6 (10.7)	3 (7.9)	9 (9.6)

No, not related（関連なし）、Probably not related（おそらく関連なし）、Possibly related（関連あるかもしれない）、Probably related（多分関連あり）、Yes, related（関連あり）の 5 段階で評価し、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、多分関連あり及び関連ありについて「因果関係が否定できない」として集計した。

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。

2) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回とした。

Source: L1069-24 CSR Table 12.3-A、Table 12.3-B、Table 12.2-C、Table 12.2-E、Table 12.2-G、Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

表 2.7.4.7-28 いずれかの開始用量群又はすべての被験者の 10%以上に認められた開始用量群別、重症度別の有害事象：
早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

	開始用量 6.5 mg/m²/day 群* N=15				開始用量 300 mg/m²/day 群 N=28				開始用量>300 mg/m²/day 群 N=15			
器官分類 基本語 [1)2)]	軽度 N (%)	中等度 N (%)	やや高度 N (%)	高度 N (%)	軽度 N (%)	中等度 N (%)	やや高度 N (%)	高度 N (%)	軽度 N (%)	中等度 N (%)	やや高度 N (%)	高度 N (%)
全身												
ホルモン値変動	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	6 (40.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	5 (33.3)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
頭痛	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (28.6)	4 (14.3)	1 (3.6)	0 (0.0)	5 (33.3)	3 (20.0)	3 (20.0)	0 (0.0)
感染	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (20.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
腹痛	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器系												
下痢	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (20.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (6.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (21.4)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌系												
甲状腺機能低下症	5 (33.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (21.4)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (26.7)	3 (20.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
血液及びリンパ系												
貧血	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	2 (13.3)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害												
高コレステロール血症	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	7 (25.0)	2 (7.1)	1 (3.6)	0 (0.0)	6 (40.0)	4 (26.7)	2 (13.3)	0 (0.0)
高脂血症	6 (40.0)	4 (26.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	8 (28.6)	9 (32.1)	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	7 (46.7)	5 (33.3)	0 (0.0)
LDH 増加	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
血清 GOT 増加	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
血清 GPT 増加	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
皮膚及び付属器												
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (6.7)
そう痒症	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (3.6)	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

*投与量変更の前後を併せた期間のデータ
1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。
2) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回とした。
Source: L1069-23 CSR Table 12.2-D

表 2.7.4.7-29 すべての被験者の 10%以上に認められた開始用量群別、重症度別の有害事象：

進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

器官分類 基本語 [1)2)]	開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=56)				開始用量>300 mg/m^2/day 群 (N=38)			
	軽度 N (%)	中等度 N (%)	やや高度 N (%)	高度 N (%)	軽度 N (%)	中等度 N (%)	やや高度 N (%)	高度 N (%)
全身								
ホルモン値変動	3 (5.4)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
無力症	8 (14.3)	4 (7.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	5 (13.2)	4 (10.5)	6 (15.8)	0 (0.0)
発熱	2 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	4 (10.5)	1 (2.6)	1 (2.6)
頭痛	7 (12.5)	3 (5.4)	2 (3.6)	0 (0.0)	4 (10.5)	4 (10.5)	2 (5.3)	1 (2.6)
感染	5 (8.9)	4 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	5 (13.2)	2 (5.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
疼痛	4 (7.1)	4 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	6 (15.8)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管系								
末梢性浮腫	4 (7.1)	4 (7.1)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (10.5)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器系								
食欲不振	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	3 (7.9)	2 (5.3)	0 (0.0)
下痢	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	10 (26.3)	4 (10.5)	2 (5.3)	0 (0.0)
内分泌系								
甲状腺機能低下症	12 (21.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	15 (39.5)	4 (10.5)	1 (2.6)	0 (0.0)
血液及びリンパ系								
貧血	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	8 (21.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	3 (5.4)	4 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (5.3)	8 (21.1)	4 (10.5)	1 (2.6)
リンパ節症	4 (7.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害								
高コレステロール血症	10 (17.9)	6 (10.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	8 (21.1)	10 (26.3)	3 (7.9)	0 (0.0)
高脂血症	14 (25.0)	13 (23.2)	13 (23.2)	6 (10.7)	5 (13.2)	5 (13.2)	12 (31.6)	5 (13.2)
皮膚及び付属器								
剥脱性皮膚炎	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (7.9)	2 (5.3)	3 (7.9)	0 (0.0)
そう痒症	4 (7.1)	2 (3.6)	4 (7.1)	4 (7.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.9)	0 (0.0)
発疹	4 (7.1)	4 (7.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (7.9)	6 (15.8)	1 (2.6)	0 (0.0)
皮膚障害	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (7.1)	2 (3.6)	4 (10.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。
2) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回とした。
Source: L1069-24 CSR Table 12.2-D

表 2.7.4.7-30 開始用量群別、因果関係別の重篤な有害事象：
早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

	開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 1) (N=15)		開始用量 300 mg/m^2/day 群 (N=28)		開始用量>300 mg/m^2/day 群 (N=15)	
	因果関係が否定できない	関連なし	因果関係が否定できない	関連なし	因果関係が否定できない	関連なし
全身						
発熱	0	1	0	0	0	0
細菌感染	0	1	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	2	0
心血管系						
冠動脈疾患	0	1	0	0	0	0
消化器系						
下痢	0	0	0	0	1	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	1	0
膵炎	0	0	1	0	2	0
血液及びリンパ系						
リンパ腫様反応	0	1	0	0	0	0
代謝及び栄養障害						
脱水	0	0	0	0	1	1
神経系						
浮動性めまい	1	0	0	0	0	0
呼吸器系						
呼吸困難	0	1	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	1
皮膚及び付属器						
皮膚癌	0	2	0	1	0	2 2)

No, not related（関連なし）、Probably not related（おそらく関連なし）、Possibly related（関連あるかもしれない）、Probably related（多分関連あり）、Yes, related（関連あり）の 5 段階で評価し、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、多分関連あり及び関連ありについて「因果関係が否定できない」として集計した。

1) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ

2) 被験者番号 168-105 の Carcinoma Skin（皮膚癌）は手入力で本表に追加した。この被験者は、治験薬投与開始前に発現した重篤な有害事象にも skin carcinoma が存在したことが原因で、本表の元となる表に含まれていない。

Source: L1069-23 CSR Table 12.3-A、Table 12.3-B、Section 16.2.7 Listing 6, 44, 47, 48

表 2.7.4.7-31 開始用量群別、因果関係別の重篤な有害事象：
進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

器官分類 基本語	300 mg 群 (N=56)		>300 mg 群 (N=38)	
	因果関係が否定できない	関連なし	因果関係が否定できない	関連なし
全身				
発熱	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (5.3)	1 (2.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)
事故による外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
疼痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (2.6)	0 (0.0)
心血管系				
右心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
出血	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
消化器系				
大腸炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
内分泌系				
甲状腺癌	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系				
貧血	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝固障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ腫様反応	3 (5.4)	1 (1.8)	1 (2.6)	1 (2.6)
代謝及び栄養障害				
ビリルビン血症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系				
脳血管発作	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
ニューロパチー	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器系				
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低酸素症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (2.6)	3 (7.9)

(次頁に続く)

No, not related (関連なし)、Probably not related (おそらく関連なし)、Possibly related (関連あるかもしれない)、Probably related (多分関連あり)、Yes, related (関連あり) の 5 段階で評価し、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、多分関連あり及び関連ありについて「因果関係が否定できない」として集計した。

*開始用量 300 mg/m^2/day 群の「ニューロパチー」1 例について、データカットオフ後に治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されたため、本文では開始用量 300 mg/m^2/day 群の治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例数からこの 1 例を除外した。

Source: L1069-24 CSR Table 12.3-A、Table 12.3-B、Table 12.3-C、Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

表 2.7.4.7-31 開始用量群別、因果関係別の重篤な有害事象：
進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験 （続き）

器官分類 基本語	300 mg 群 (N=56)		>300 mg 群 (N=38)	
	因果関係が否定できない	因果関係が否定できる	因果関係が否定できない	因果関係が否定できる
皮膚及び付属器				
皮膚癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)
そう痒症	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿生殖器系				
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
腎結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

No, not related（関連なし）、Probably not related（おそらく関連なし）、Possibly related（関連あるかもしれない）、Probably related（多分関連あり）、Yes, related（関連あり）の 5 段階で評価し、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、多分関連あり及び関連ありについて「因果関係が否定できない」として集計した。
*開始用量 300 mg/m^2/day 群の「ニューロパチー」1 例について、データカットオフ後に治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されたため、本文では開始用量 300 mg/m^2/day 群の治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例数からこの 1 例を除外した。
Source: L1069-24 CSR Table 12.3-A、Table 12.3-B、Table 12.3-C、Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

表 2.7.4.7-32 開始用量群別の用量制限毒性：早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

用量制限毒性 [1]	開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 (Pre) [2] N=15 N (%)	開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 (Pre/Post) [3] N=15 N (%)	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=28 N (%)	開始用量 >300 mg/m^2/day 群 N=15 N (%)
高コレステロール血症/高脂血症	0 (0.0)	4 (26.7)	11 (39.3)	10 (66.7)
好中球減少症/白血球減少症	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (3.6)	4 (26.7)
LFT Abnormalities（肝機能検査異常）	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (20.0)
発疹/斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (6.7)
膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
疲労/嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
副鼻腔痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
胸痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.6)	0 (0.0)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Elevated prothronbin time（プロトロンビン時間延長）	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

1) Ligand 社の担当者が逐語的な用語を一般的な用語にまとめた（日本語訳は MedDRA/J v.16.0 を参考とした。MedDRA/J v.16.0 で該当する用語がない場合は、英語を併記した）
2) 高用量に変更前のデータ
3) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ
Source: L1069-23 CSR Table 12.3-D

表 2.7.4.7-33 開始用量群別の用量制限毒性：進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験

用量制限毒性*	開始用量 300 mg/m^2/day 群 N=56 N (%)	開始用量>300 mg/m^2/day 群 N=38 N (%)
高コレステロール血症/高トリグリセリド血症	22 (39)	18 (47)
好中球減少症/白血球減少症	2 (4)	6 (16)
膵炎	0 (0)	1 (3)
貧血	0 (0)	2 (5)
LFT Abnormalities（肝機能検査異常）	0 (0)	1 (3)
肝腫大	0 (0)	1 (3)
甲状腺機能低下症	1 (2)	1 (3)
発疹/斑状丘疹状皮疹	0 (0)	2 (5)
アレルギー反応	0 (0)	2 (5)
頭痛	0 (0)	1 (3)
意識消失	0 (0)	1 (3)
疲労/嗜眠	0 (0)	3 (8)
下痢	1 (2)	3 (8)
血尿	0 (0)	1 (3)
発熱	0 (0)	1 (3)
紅斑	0 (0)	1 (3)
筋痙縮	0 (0)	2 (5)
肺炎	0 (0)	2 (5)
そう痒症	0 (0)	1 (3)
アミラーゼ増加	1 (2)	0 (0)
帯状疱疹	0 (0)	1 (3)
錯乱	0 (0)	2 (5)
回転性めまい	0 (0)	1 (3)
浮腫	1 (2)	0 (0)
放屁/腹部膨満感	1 (2)	0 (0)
Skin Weeping（皮膚湿潤）	1 (2)	0 (0)
ニューロパチー	1 (2)	0 (0)

*Ligand 社の担当者が逐語的な用語を一般的な用語にまとめた（日本語訳は MedDRA/J v.16.0 を参考とした。MedDRA/J v.16.0 で該当する用語がない場合は、英語を併記した）
Source: L1069-24 CSR Table 12.3-D

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）

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

2.7.5　参考文献.....3

2.7.5　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-Rementería N, Pérez-Yarza G, Boyano MD, Apraiz A, Izu R, Díaz-Pérez JL, et al. Bexarotene activates the p53/p73 pathway in human cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol. 2009;160:519-26. [5.4.3]
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） 日本皮膚悪性腫瘍学会編.皮膚悪性腫瘍取扱い規約第 2 版: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]
9） Taubel J, Ferber G, Lorch U, Batchvarov V, Savelieva I, Camm AJ. Thorough QT study of the effect of oral moxifloxacin on QTc interval in the fed and fasted state in healthy Japanese and Caucasian subjects. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(1):170–9. [5.4.9]