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
2.7.6　個々の試験のまとめ

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 L1069DM-01 試験［薬物動態試験（食事の影響）］（参考資料） 5
2.7.6.2 L1069-93-01 試験［薬物動態及び安全性試験］（参考資料） 17
2.7.6.3 L1069-93-02 試験［薬物動態及び安全性試験］（参考資料） 43
2.7.6.4 L1069-94-02 試験［薬物動態及び安全性試験］（参考資料） 69
2.7.6.5 L1069-61 試験［薬物動態試験（ketoconazole の影響）］（参考資料） 93
2.7.6.6 B-1101 試験［有効性及び安全性試験］（評価資料） 103
2.7.6.7 L1069-23 試験［有効性及び安全性試験］（参考資料） 157
2.7.6.8 L1069-24 試験［有効性及び安全性試験］（参考資料） 223
2.7.6.9 E7273-G000-401 試験［有効性及び安全性試験］（評価資料） 291
2.7.6.10 L1069DM-01-PK Supplement 試験［バイオアベイラビリティ］（参考資料） 331
2.7.6.11 付録 336

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.6 個々の試験のまとめ

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT (sGPT)	Alanine aminotransferase (ALT) = Serum glutamic pyruvate transaminase (GPT)	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
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST(sGOT)	Aspartate aminotransferase (AST) =Serum glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)	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
BSA	Body surface area	体表面積
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CA	Composite assessment of index lesion disease severity	指標とする病変部位の疾病重症度の複合評価
CCR	Clinical complete response	臨床的完全寛解
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
COSTART	Coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms	米国食品医薬品局副作用用語集
CR	Complete response	完全寛解
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTCL	Cutaneous T-Cell Lymphomas	皮膚T細胞性リンパ腫
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
C_0	Predose plasma concentration	投与前血漿中濃度
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EBT	Electron beam therapy	電子線療法
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	---
Free T4	Free thyroxin	遊離サイロキシン
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
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
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
λ_z	Terminal phase elimination rate constant	最終相における消失速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mSWAT	Modified Severity Weighted Assessment Tool	---
MTT	Meal tolerance test	食事負荷試験
NA	Not applicable	該当なし
NB-UVB	Narrow Band Urtraviolet B	ナローバンド短波長紫外線
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
PT	Preferred Terms	基本語（MedDRA 用語集階層の名称）
PUVA	Psoralen-ultraviolet A therapy	ソラレン長波長紫外線治療
R_{AUC}	---	AUC に関する累積係数
R_{Cmax}	---	C_{max} に関する累積係数
SD	Stable disease	不変
SD	Standard deviation	標準偏差
SGOT (AST)	Serum glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) =Aspartate aminotransferase (AST)	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
SGPT (ALT)	Serum glutamic pyruvate transaminase (GPT) =Alanine aminotransferase (ALT)	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ＝アラニンアミノトランスフェラーゼ
SOC	System organ class	器官別大分類（MedDRA 用語集階層の名称）
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終消失半減期

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.6 個々の試験のまとめ

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UVB	Ultraviolet B	短波長紫外線
VAS	Visual analog scale	視角的評価スケール
WBC	White blood cell count	白血球数

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 L1069DM-01 試験［薬物動態試験（食事の影響）］（参考資料）

添付資料番号 5.3.1.1.1（参考）

当該資料は、2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験（L1069DM-01 試験）に関連した薬物動態評価報告書、安全性に関する資料、及び治験薬概要書の下記 5 資料から構成されており、各資料内容について要約した。なお、薬物動態の評価報告書（M5.3.1.1.1-1）以外の資料に基づく概要については引用元を付記した。

添付資料 M5.3.1.1.1-1：	RR-845-99-001a
添付資料 M5.3.1.1.1-2：	Phase 2 Evaluation of Targretin oral capsules (LGD1069) in patients with non-insulin-dependent (Type II) diabetes mellitus (NIDDM)、L1069DM-01 v22 January 1998
添付資料 M5.3.1.1.1-3：	米国承認申請資料に添付された本試験の安全性に関する集計された資料、Section[redacted] の項　Integrated Summary of Safety に含まれる Section[redacted] の項　Section[redacted] L1069DM-01 Study
添付資料 M5.3.1.1.1-4：	米国承認申請資料に添付された本試験の安全性に関する集計された資料、Safety conclusions、Section[redacted] の項　Tables for Study L1069-DM-01
添付資料 M5.3.1.1.1-5：	米国 Ligand 社治験薬概要書 2000 年 12 月 1 日版

2.7.6.1.1 試験方法の概要

試験の表題

Phase 2 Evaluation of Targretin™ Oral Capsules (LGD1069) in Patients with Non-Insulin-Dependent (Type II) Diabetes Mellitus

治験責任医師

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]（ベルギー及びオランダの 5 施設）

公表論文

なし

試験期間

1997 年 5 月 6 日～終了日不明（なお、米国 Ligand 社治験薬概要書 2000 年 12 月 1 日版にて本試験の最終登録症例数が確認されている日付は 2000 年 1 月 31 日であるが L1069DM-01 試験終了日は不明である（添付資料 M5.3.1.1.1-5、84 頁参照）。

薬物動態に関する試験期間：1997 年 5 月 6 日～1998 年 1 月 20 日、安全性評価データカットオフ：1998 年 5 月 1 日）

開発のフェーズ

II

目的

2 型糖尿病患者を対象として、ベキサロテン（以下、「本剤」）の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価する。

- いくつかのベキサロテン投与量における安全性及び忍容性の評価
- 本剤投与初日における単回投与時の 24 時間の薬物動態プロファイル、代謝特性及び薬理効果の確認
- RXR アゴニストとしての糖代謝・脂質代謝における潜在的な薬物学的特性、及び全般的な有用性の確認

試験方法

本試験は、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増試験であり 2 型糖尿病患者を対象に本剤 12 週間（添付資料 M5.3.1.1.1-2、28 頁）投与時の安全性及び有効性を評価した試験である。

薬物動態の評価は、本剤投与初日（Day 1）に実施した。

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 g 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™］のいずれかを摂取することとした。また、OGTT 及び MTT の両グループとも、本剤投与 5 時間後に MTT を受けることとした。

本試験では、目標症例数を 62 例として、以下の投与群で実施することが計画された（添付資料 M5.3.1.1.1-2、35 頁参照）。

なお、75 mg 1 日 2 回投与群として当初計画されていた Group 3 は欠番になった（添付資料 M5.3.1.1.1-2、35 頁参照）。Group 6、7、8 の 3 群は計画されたものの、最終的に実施されなかった。Group 3、6、7、8 の 4 群が実施されなかった理由については資料では言及されておらず、不明であった。群構成及び目標症例数については下記に記載する（添付資料 M5.3.1.1.1-2、35 頁参照）。

Group 1 AL:150 mg 1 日 1 回投与（目標症例数は 8 例）

Group 1 Z:150 mg 1 日 1 回投与（目標症例数は 8 例）

Group 2 MC:300 mg 1 日 1 回投与（目標症例数は 8 例）
Group 3:75 mg 1 日 2 回投与（目標症例数は 8 例）
Group 4:75 mg 1 日 1 回投与（目標症例数は 6 例）
Group 5:20 mg 1 日 2 回投与（目標症例数は 6 例）
Group 6: 10 mg 1 日 1 回投与（目標症例数は 6 例）
Group 7: 1 日 75 mg を超えない用量を 10 mg カプセルで分割投与もしくは 75 mg カプセル 1 回投与により投与（目標症例数は 6 例）
Group 8: 1 日 75 mg を超えない用量を 10 mg カプセルで分割投与もしくは 75 mg カプセル 1 回投与により投与（目標症例数は 6 例）

被験者数

薬物動態検討被験者数　22 例

安全性評価データカットオフ 1998 年 5 月 1 日までの被験者数:26 例(添付資料 M5.3.1.1.1-3、4 頁参照)。なお、Group1 において 1AL 及び 1Z について記載はなく不明であった（添付資料 M5.3.1.1.1-2、35 頁参照)。

Group 1（Group 1AL および Group 1 Z）：10 例
Group 2 MC：7 例
Group 4：6 例
Group 5：3 例

なお、本試験では、最終的に 34 例の被験者が登録されていた（添付資料 M5.3.1.1.1-5、84 頁参照)。

診断及び主な組み入れ基準

被験者は、18 歳から 75 歳の 2 型糖尿病患者。

治験薬、用量及び投与方法

(1) 被験薬

本剤は、ベキサロテンを 75 mg を含有する経口剤である。Day 1 の薬物動態については、ベキサロテンの総投与量として 75、150 及び 300 mg を投与したデータを使用した。

(2) 対照薬

なし

評価項目及び評価基準

本剤投与 1 時間後に OGTT を実施した群（OGTT 群：絶食として扱う）と MTT を実施した群（MTT 群：摂食として扱う）でベキサロテンの薬物動態データを比較した。ベキサロテンの血漿中濃度測定用試料（5 mL）を、本剤投与前（0 時間）及び投与後 1、1.5、2、2.5、3、

4、5、5.5、6、6.5 及び 7 時間に採取することとした。1 施設（14 例）については、さらに、本剤投与後 9、12 及び 24 時間にも試料を採取した。血漿中ベキサロテン濃度は、蛍光検出器付き無勾配逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により測定した。測定方法はバリデートされており、3.0～1500 ng/mL の範囲で線形性が認められ、定量下限は 3.0 ng/mL であった。ベキサロテンの薬物動態パラメータは、標準的なノンコンパートメント法を用いて推定することとした。

推定した薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、最終相の消失速度定数（λ_z）、半減期（$t_{1/2}$）、試料採取時間間隔（0～7 時間）の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}7}$）、0～24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）、0 時間から最終血漿中濃度測定時の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）、無限時間に外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、投与量で標準化した C_{max}（C_{max}/Dose）、投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}7}$（$AUC_{0\text{-}7}$/Dose）

尿試料については、本剤投与前及び投与後 0 時間から 24 時間の蓄尿試料を 1 施設 14 例の被験者から採取した。ベキサロテンの尿中濃度は、蛍光検出 HPLC 法により測定し、検出下限は 10.0 ng/mL であった。尿中のベキサロテンは検出できなかったことから、本剤投与後 0 時間から 24 時間のベキサロテン腎排泄量、同腎排泄率及び理論上の腎クリアランスについて、予想される最大値（それぞれ $maxAe_{0\text{-}24}$、$maxFe_{0\text{-}24}$ 及び $maxCL_r$）を算出した。なお、本剤 300 mg を投与した 3 例では、ベキサロテン代謝物の腎排泄も蛍光検出器付きグラジエント HPLC 法で測定した。

なお、試験期間中の有害事象、生理検査、及び臨床試験データを集計、要約し、忍容性及び安全性の評価を行った。

統計手法

記述統計量を表示した。OGTT 群と MTT 群の投与量で標準化した薬物動態パラメータの比較には、分散分析（parametric ANOVA）を用いた。

2.7.6.1.2 結果の要約

被験者の内訳と人口統計学的及びその他の特性

安全性データカットオフ（1998 年 5 月 1 日）までに 26 例の被験者が本試験に組み入れられた（75 mg 1 日 1 回投与：6 例、150 mg 1 日 1 回投与：10 例、300 mg 1 日 1 回投与：7 例、20 mg1 日 2 回投与：3 例）（添付資料 M5.3.1.1.1-3、4 頁参照）。

このうち、投与初日（Day 1）の薬物動態評価を実施した被験者は 22 例であった。本剤投与 1 時間後にブドウ糖液を経口摂取した被験者は 6 例（75 mg 投与 1 例、150 mg 投与 5 例）、同時間に脂質含有標準食を摂取した被験者は 16 例（75 mg 投与 5 例、150 mg 投与 4 例、300 mg 投与 7 例）であった。これらの被験者 22 例はすべて白人で、女性が 68.2%（15/22）、男性が 31.8%（7/22）であった。試験登録時、年齢の範囲は 35～69 歳、体重の範囲は 163～248 ポンド（約 74～112 kg）であった。

薬物動態の結果

ベキサロテン血漿中濃度は、すべての投与量で測定可能であった。

本剤の薬物動態パラメータの要約及び投与量補正した薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-2 に示した。また、血漿中ベキサロテン濃度－時間プロファイルを図 2.7.6.1-1 に示した。

本剤投与後 7～12 時間まで血漿中ベキサロテンを検出し得た被験者では、みかけの消失半減期（$t_{1/2}$）は、おおよそ 1～2 時間であった。しかしながら、本剤投与 24 時間後でも血漿中ベキサロテン濃度が定量可能であった被験者の多くでは、消失半減期はおおよそ 7～9 時間であった。このことから、少なくとも本剤投与 9 時間後までは、最終消失相に達していないと考えられた。

投与量補正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、投与量補正した C_{max} 及び AUC_{0-7} の平均値も、OGTT 群より MTT 群が高かった。投与量補正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。MTT 群と OGTT 群の t_{max} の平均値は基本的に同程度であったことから、ベキサロテンの吸収率は、食事による胃内容排出の変化に影響されなかった。

ベキサロテンの理論上の最大尿中排泄量は、MTT 群の 14 例のデータより算出した。すべての尿試料で尿中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、$maxFe_{0-24}$ は<0.04%、maxCLr は<0.66 mL/min であり、実質的に、投与した本剤の用量では、未変化体の尿中排泄は認められなかった。

尿試料中のベキサロテン代謝物のクロマトグラフィーは、評価した 3 例で同様のプロファイルを示した。ベキサロテン、ベキサロテンアシルグルクロナイド及び 6/7-オキソベキサロテンの各溶出時間に、クロマトグラフィー上のピークは確認されなかった。6/7-ヒドロキシベキサロテンの溶出時間に小さいピークが確認され、この代謝物がわずかに尿中に排泄された可能性が示唆された。本剤投与後の尿試料では、投与前の尿試料では認められなかった同定されていない小さいピークが数多く観察された。これらの代謝物は同定されていないが、これらの小さいピークのうち最も大きな 2 つのピークは、ラット及びイヌで生成されたベキサロテンエーテルグルクロナイド及びベキサロテンヒドロキシアシルグルクロナイドに類似した保持時間で検出された。これらの同定されていない代謝物の濃度は測定できなかったが、ピークが比較的小さいことから、それらが投与した薬剤の大部分ではないことが示唆された。よって、腎排泄はベキサロテン代謝の主要な排出経路ではないと推測された。

表 2.7.6.1-1 ベキサロテン 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）を受けた被験者のベキサロテンの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

投与量 (mg)	被験者群	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-7} (ng·h/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
75	OGTT	1	2.0	204	560	603	1.4
150	OGTT	5	1.5 (0.4)	199 (169)	651 (524)	757 (596)	2.2 (0.8)
75	MTT	5	2.0 (1.2)	222 (86)	671 (270)	768 (312)	2.1 (0.6)
150	MTT	4	1.6 (0.2)	333 (97)	880 (245)	1498 (358)	9.1 (10.1)
300	MTT	7	1.5 (0.0)	570 (259)	1590 (806)	2190 (873)	7.2 (3.5)

Source: M5.3.1.1.1-1:RR-845-99-001.a Table 4

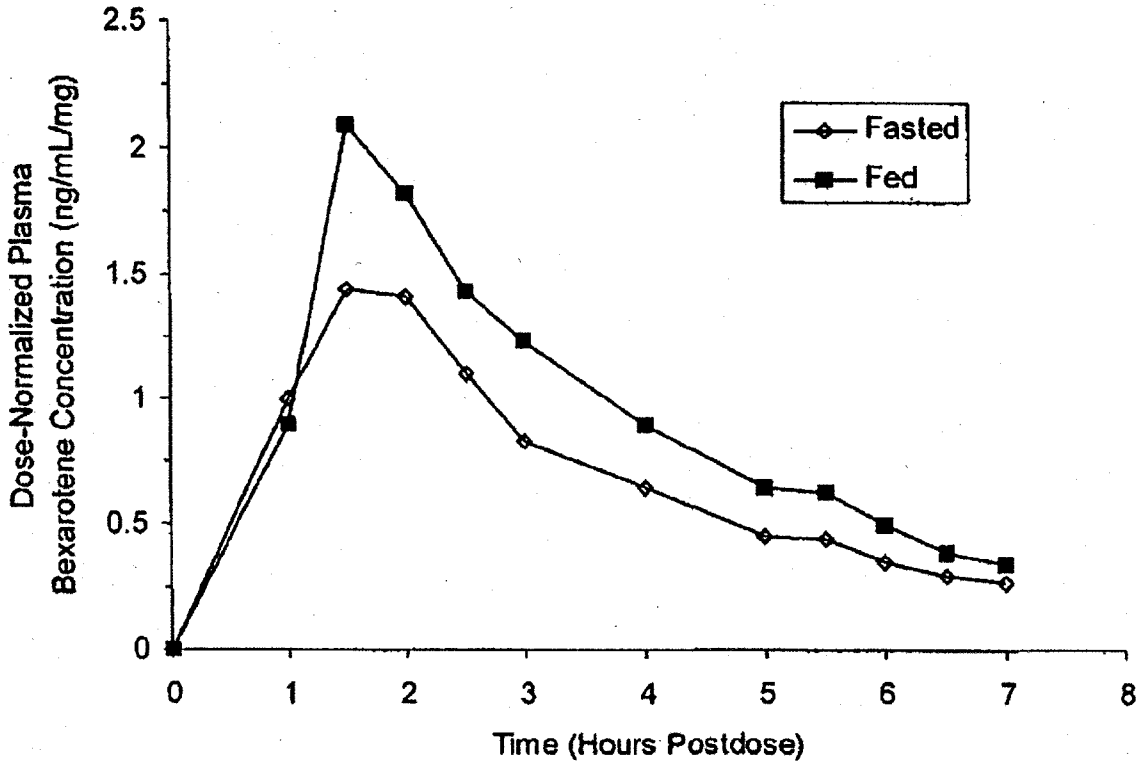
表 2.7.6.1-2 ベキサロテン 75、150 又は 300 mg の単回投与 1 時間後に経口ブドウ糖負荷試験（OGTT、絶食）又は脂質含有食事負荷試験（MTT、摂食）を受けた被験者のベキサロテンの投与量補正した薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

投与量(mg)	被験者群	被験者数	投与量補正した薬物動態パラメータ	
			C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{0-7}/Dose (ng·h/mL/mg)
75 又は 150	OGTT	6	1.56 (1.16)	4.86 (3.38)
75、150 又は 300	MTT	16	2.31 (0.98)	6.58 (3.11)
			p=0.143*	p=0.272*

*: OGTT（絶食）群と MTT（摂食）群の投与量で補正した薬物動態パラメータを分散分析（Parametric ANOVA）により比較

Source: M5.3.1.1.1-1:RR-845-99-001.a Table 5

図 2.7.6.1-1 ベキサロテン 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）を受けた被験者の血漿中ベキサロテン濃度－時間プロファイル



Source: M5.3.1.1.1-1: RR-845-99-001.a Figure 2

安全性の結果 （添付資料 M5.3.1.1.1-3 参照）

安全性データカットオフ（1998 年 5 月 1 日）までに 26 例が本試験に組み入れられた。なお、データカットオフ後に組み入れられた 8 例については、平成 27 年 8 月 13 日から平成 27 年 9 月 25 日まで本試験のファイル保管場所を調査したものの、本試験の治験総括報告書の所在が不明であったため、当該試験の安全性データは不明であった。

20 mg 1 日 2 回投与された 3 例は、データカットオフ時点でいずれも投与継続中でその投与期間（中央値）は 22 日（範囲：22~43 日）であった。75 mg 1 日 1 回投与された 6 例では、データカットオフ時点の投与期間（中央値）は 71 日（範囲：24~85 日）で、うち 3 例は投与継続中であった。150 mg 1 日 1 回投与された 10 例では、投与期間（中央値）は 112 日（範囲：2~273 日）であった。300 mg 1 日 1 回投与された 7 例では、投与期間（中央値）は 38 日（範囲：24~57 日）であった。

これらの 26 例中 25 例（96.2%）で有害事象が認められた（表 2.7.6.1-3）。また、表 2.7.6.1-4 には、因果関係の有無別に有害事象を示した。因果関係が否定されなかった有害事象は 17 例で認められていた。

最もよく認められた有害事象は、高脂血症(15/26 例、57.7%)と高コレステロール血症(13/26 例、50.0%)であった。

表 2.7.6.1-3 L1069DM-01 試験における因果関係を問わない重症度別の有害事象 (N=26)

器官分類	有害事象名	全 Grade		Grade 3 以上	
		N	(%)	N	(%)
合計		25	96.2	12	46.2
全身		15	57.7	0	0.0
	過敏症	2	7.7	0	0.0
	無力症	5	19.2	0	0.0
	顔面浮腫	1	3.8	0	0.0
	インフルエンザ	2	7.7	0	0.0
	頭痛	9	34.6	0	0.0
	感染	2	7.7	0	0.0
	真菌感染	1	3.8	0	0.0
	損傷	2	7.7	0	0.0
	疼痛	4	15.4	0	0.0
	腹痛	3	11.5	0	0.0
	背部痛	3	11.5	0	0.0
	胸痛	1	3.8	0	0.0
	頚部痛	2	7.7	0	0.0
心血管系		7	26.9	1	3.8
	狭心症	1	3.8	1	3.8
	浮腫	2	7.7	0	0.0
	低血圧	1	3.8	0	0.0
	失神	1	3.8	0	0.0
	血管拡張	3	11.5	0	0.0
消化器系		9	34.6	0	0.0
	便秘	2	7.7	0	0.0
	下痢	2	7.7	0	0.0
	口内乾燥	1	3.8	0	0.0
	消化不良	2	7.7	0	0.0
	食道炎	1	3.8	0	0.0
	胃腸出血	1	3.8	0	0.0
	肝機能異常	1	3.8	0	0.0
	悪心	3	11.5	0	0.0
	口内炎	1	3.8	0	0.0
	口渇	3	11.5	0	0.0
	嘔吐	1	3.8	0	0.0
血液及びリンパ系		1	3.8	0	0.0
	斑状出血	1	3.8	0	0.0
代謝及び栄養障害		16	61.5	11	42.3
	高コレステロール血症	13	50.0	3	11.5
	高血糖	2	7.7	0	0.0
	高脂血症	15	57.7	11	42.3
	低血糖	1	3.8	0	0.0

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	有害事象名	全 Grade		Grade 3 以上	
		N	(%)	N	(%)
筋骨格系		5	19.2	1	3.8
	関節痛	3	11.5	1	3.8
	筋痙縮	2	7.7	0	0.0
神経系		6	23.1	0	0.0
	浮動性めまい	3	11.5	0	0.0
	異常な夢	1	3.8	0	0.0
	筋緊張亢進	2	7.7	0	0.0
	不眠症	1	3.8	0	0.0
	神経過敏	3	11.5	0	0.0
呼吸器系		5	19.2	0	0.0
	気管支炎	1	3.8	0	0.0
	咽頭炎	3	11.5	0	0.0
	あくび	1	3.8	0	0.0
皮膚及び付属器		7	26.9	0	0.0
	せつ	1	3.8	0	0.0
	そう痒症	1	3.8	0	0.0
	発疹	4	15.4	0	0.0
	皮膚障害	1	3.8	0	0.0
	多汗症	2	7.7	0	0.0
特殊感覚		5	19.2	0	0.0
	眼乾燥	1	3.8	0	0.0
	歯肉炎	1	3.8	0	0.0
	耳痛	2	7.7	0	0.0
	眼痛	2	7.7	0	0.0
	耳鳴	1	3.8	0	0.0
	視力障害	2	7.7	0	0.0
泌尿生殖器系		7	26.9	0	0.0
	排尿困難	1	3.8	0	0.0
	閉経	1	3.8	0	0.0
	多尿	4	15.4	0	0.0
	頻尿	1	3.8	0	0.0

1. 事象名は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングされた事象名を MedDRA/J version 17.0 の基本語に読み替えた。
2. 本試験の重症度分類（軽度、中等度、やや高度、高度）から、やや高度以上を「Grade 3 以上」として集計した。

Source: M5.3.1.1.1-4、10 頁：Table 113

表 2.7.6.1-4 L1069DM-01 試験における因果関係の有無別の有害事象（n=26）

器官分類	有害事象名	因果関係を問わない[1]		関連性が否定できない[1]	
		N	(%)	N	(%)[2]
合計		25	96.2	17	65.4
全身		15	57.7	3	11.5
	過敏症	2	7.7	0	0.0
	無力症	5	19.2	0	0.0
	顔面浮腫	1	3.8	0	0.0
	インフルエンザ	2	7.7	0	0.0
	頭痛	9	34.6	3	11.5
	感染	2	7.7	0	0.0
	真菌感染	1	3.8	0	0.0
	損傷	2	7.7	0	0.0
	疼痛	4	15.4	0	0.0
	腹痛	3	11.5	0	0.0
	背部痛	3	11.5	0	0.0
	胸痛	1	3.8	0	0.0
	頚部痛	2	7.7	0	0.0
心血管系		7	26.9	1	3.8
	狭心症	1	3.8	0	0.0
	浮腫	2	7.7	0	0.0
	低血圧	1	3.8	0	0.0
	失神	1	3.8	0	0.0
	血管拡張	3	11.5	1	3.8
消化器系		9	34.6	2	7.7
	便秘	2	7.7	2	7.7
	下痢	2	7.7	0	0.0
	口内乾燥	1	3.8	0	0.0
	消化不良	2	7.7	0	0.0
	食道炎	1	3.8	0	0.0
	胃腸出血	1	3.8	0	0.0
	肝機能異常	1	3.8	0	0.0
	悪心	3	11.5	0	0.0
	口内炎	1	3.8	0	0.0
	口渇	3	11.5	0	0.0
	嘔吐	1	3.8	0	0.0
血液及びリンパ系		1	3.8	0	0.0
	斑状出血	1	3.8	0	0.0
代謝及び栄養障害		16	61.5	15	57.7
	高コレステロール血症	13	50.0	13	50.0
	高血糖	2	7.7	0	0.0
	高脂血症	15	57.7	15	57.7
	低血糖	1	3.8	0	0.0
筋骨格系		5	19.2	0	0.0
	関節痛	3	11.5	0	0.0

タルグレチンカプセル 75 mg
2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	有害事象名	因果関係を問わない[1]		関連性が否定できない[1]	
		N	(%)	N	(%)[2]
	筋痙縮	2	7.7	0	0.0
神経系		6	23.1	0	0.0
	浮動性めまい	3	11.5	0	0.0
	異常な夢	1	3.8	0	0.0
	筋緊張亢進	2	7.7	0	0.0
	不眠症	1	3.8	0	0.0
	神経過敏	3	11.5	0	0.0
呼吸器系		5	19.2	0	0.0
	気管支炎	1	3.8	0	0.0
	咽頭炎	3	11.5	0	0.0
	あくび	1	3.8	0	0.0
皮膚及び付属器		7	26.9	0	0.0
	せつ	1	3.8	0	0.0
	そう痒症	1	3.8	0	0.0
	発疹	4	15.4	0	0.0
	皮膚障害	1	3.8	0	0.0
	多汗症	2	7.7	0	0.0
特殊感覚		5	19.2	0	0.0
	眼乾燥	1	3.8	0	0.0
	歯肉炎	1	3.8	0	0.0
	耳痛	2	7.7	0	0.0
	眼痛	2	7.7	0	0.0
	耳鳴	1	3.8	0	0.0
	視力障害	2	7.7	0	0.0
泌尿生殖器系		7	26.9	0	0.0
	排尿困難	1	3.8	0	0.0
	閉経	1	3.8	0	0.0
	多尿	4	15.4	0	0.0
	頻尿	1	3.8	0	0.0

1. 「関連性が否定できない」事象とは、試験薬との因果関係が Not Related （関連なし）と判定された事象を除いたすべての有害事象
2. 事象名は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングされた事象名を MedDRA/J version 17.0 の基本語に読み替えた。
3. 本試験の重症度分類（軽度、中等度、やや高度、高度）から、やや高度以上を「Grade 3 以上」として集計した。

Source: M5.3.1.1.1-4、16 頁：Table 114

データカットオフ時点において、12 週間投与完了した症例は 9 例あった一方で、12 週投与完了前に中止となった症例が 11 例あり、そのうち 10 例は有害事象により中止に至った症例であった。これらの中止に至った有害事象は、いずれも高脂血症であり（75 mg 1 日 1 回投与：1/6 例、150 mg 1 日 1 回投与：2/10 例、300 mg 1 日 1 回投与：7/7 例）、そのうち 5 例で

は Grade 4 の高脂血症（血中トリグリセリド値 1000 mg/dL 以上）を発現した（75 mg 1 日 1 回投与：1 例、150 mg 1 日 1 回投与：1 例、300 mg 1 日 1 回投与：3 例）。高脂血症を発現し、中止に至った症例は、いずれも血中トリグリセリド値上昇に伴う臨床症候は認められなかった。

データカットオフ時点までに死亡例は認められず、また、投与期間中及び追跡期間を通じて死亡例は認められなかった。なお、本試験では、投与終了時来院後 2～4 週間に投与後観察来院するよう治験実施計画書に規定されていた（添付資料 M5.3.1.1.1-2、54 頁参照）。

重篤有害事象は 1 例で報告されたが、試験薬との因果関係はない事象と判定された。この重篤有害事象例の詳細は以下のとおり：

- 被験者番号 L1069DM-01 (220) 003/DMR：胸痛および狭心症の既往歴のない糖尿病の 41 歳白人女性で、本剤 150 mg の初回投与後、胸骨下胸痛を訴え、同日、入院。心電図にて 2 相性 T 波を確認。入院後の心血管造影では特に異常所見は認められなかった。なお、被験者は試験薬投薬前の心電図検査は正常であった。治験医師は、シンドローム X として知られているインシュリン抵抗性に伴う運動誘発性狭心症と診断し、試験薬を休薬し、翌日退院した。なお、その後、試験薬投与は再開され、222 日間投与された。治験医師は、事象と本薬投与には因果関係はないと判定した。

本剤投与に伴う臨床検査値の変動は、高脂血症に伴う血中トリグリセリド値および血中コレステロール値の他に、本剤投与開始後、甲状腺ホルモン検査値の低下が認められた。なお、甲状腺ホルモン検査値の低下に随伴した症状の出現は認められなかった。

本試験期間中に、8 例の被験者に対して細隙灯検査が実施されたが、白内障の発症あるいは悪化は確認されなかった。

2.7.6.2 L1069-93-01 試験［薬物動態及び安全性試験］（参考資料）

進行癌患者（皮膚 T 細胞リンパ腫患者を含む）を対象として、ベキサロテンの忍容性、安全性、潜在的毒性及び薬物動態を検討した第 I 相試験

添付資料番号 5.3.3.2.1（参考）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

試験の表題

Phase 1 Evaluation of Oral LGD1069 in Patients with Advanced Cancer

治験責任医師

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]（1 施設：米国）

公表論文

Miller VA, Benedetti FM, Rigas JR, Verret AL, Pfister DG, Straus D, et al. Initial clinical trial of a selective retinoid X receptor ligand, LGD1069. J Clin Oncol. 1997 Feb;15(2):790-5.

試験期間

1994 年 3 月 30 日（最初の被験者の登録日）～1996 年 7 月 10 日（最後の被験者の試験完了日）

開発のフェーズ

I

目的

主要目的：

進行癌患者を対象として、ベキサロテン（以下、「本剤」）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。

副次目的：

さまざまな進行癌患者の臨床的な病態進行及び転帰に対する本剤の潜在的有効性を評価する。

試験方法

本試験は、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増試験であり、進行癌と確定診断された患者を対象に、本剤 1 日 1 回経口投与時の安全性を評価した。試験期間中、すべての

被験者に対し、安全性及び有効性の評価を定期的に複数回実施することとした。治験薬投与期間は4週間とした。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。

1用量につき3例以上で試験を実施した。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。

被験者数

計画被験者数　最大56例

実施被験者数　52例（薬物動態解析用試料は各用量3例以上の被験者から採取した）

診断及び主な組み入れ基準

被験者は、18歳以上で、組織学的に確認された進行癌であることとしたが、測定可能な病変の有無は問わないこととした。また、一般状態がEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の基準で0、1又は2で、すべての器官系が臨床的に十分な機能を有していることとし、有する癌に対する標準的な治療に不応で、前治療による可逆性の副作用から回復していることとした。

治験薬、用量及び投与方法

(1) 被験薬

本剤は、ベキサロテンを10 mg又は25 mgを含有する経口剤である。用量を漸増し、4用量目が終了した後、剤型を微粉化していない製剤から微粉化製剤に変更した。以降、微粉化製剤を使用した。

本剤は、1日1回、食事とともに服用することとし、朝食時の服用を推奨した。

- 非微粉化製剤：ベキサロテン10 mg、同25 mg
- 微粉化製剤：ベキサロテン10 mg、同25 mg

(2) 対照薬

なし

(3) 投与期間

治験薬投与期間は4週間とした。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。

評価項目及び評価基準

(1) 有効性

抗腫瘍効果は、評価が可能な被験者に対し、個々の指標となる病変の測定により、完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、不変（SD）及び増悪（PD）で判定することとした。

(2) 安全性

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的検査、心電図検査、X 線検査及び死亡とした。

(3) 薬物動態

ベキサロテンの血漿中濃度測定用試料を、Day 1、15 及び 29 の治験薬投与前（0 時間）、投与後 0.5、1、2、4 及び 6 時間に採取することとした。ベキサロテンの薬物動態パラメータは、標準的なノンコンパートメント法を用いて推定することとした。ベキサロテン濃度はガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析検出法により測定した。測定方法は有効であることが確認されており、1.0～500 ng/mL の範囲で線形性が認められ、定量下限（LLQ）は 1.0 ng/mL であった。

推定した薬物動態パラメータ：投与前濃度（C_0）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最終相の消失速度定数（λ_z）、半減期（$t_{1/2}$）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、試料採取時間間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-6}）、無限時間に外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）

統計手法

(1) 有効性及び安全性

本試験での主たる解析は Intent-to-treat（ITT）を対象とした。有効性の 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し、安全性の ITT 集団は、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。最大耐用量の評価については、治験薬を 4 週間以上継続して投与した被験者又は治験薬投与開始から 4 週間以内に用量制限毒性の発現により治験薬の投与を中断した被験者を評価可能症例とした。治験薬を 4 週間以上投与した被験者については、投与開始から 4 週間を最大耐用量の評価対象期間とした。

主たる解析方法は点推定及び区間推定とした。連続変数は要約統計量を算出した。離散変数は被験者の頻度分布及び割合を表示した。

解析にあたって、最初に割り当てられた用量（開始用量）によって、被験者を

<300 mg/m^2/day 群、300 mg/m^2/day 群及び>300 mg/m^2/day 群の 3 つのグループに分けた。

(2) 薬物動態

記述統計により解析した。

2.7.6.2.2 結果の要約

被験者の内訳と人口統計学的及びその他の特性

本試験に組み入れられたすべての被験者のベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.2-1 に示した。また、本試験期間中に被験者が治療を受けていた悪性腫瘍の種類を表 2.7.6.2-2 に示した。

本試験に組み入れられ、治験薬を投与した被験者は 52 例であり、このうち 45 例 (86.5%) が投与開始から 4 週間の投与を完了した。投与した治験薬の用量範囲は 5～500 mg/m^2/day であった。

組み入れられた被験者の多くは白人［83% (43/52)］であり、男性［58% (30/52)］が女性［42% (22/52)］よりもわずかに多かった。被験者の年齢の中央値は 56 歳 (範囲 : 25～82 歳) であった。本試験では非小細胞肺癌が 39% (20/52) と最も多く、CTCL は 17% (9/52) であった。

本試験に組み入れられた 52 例中 27 例で薬物動態の評価を行った。このうち、非微粉化製剤を投与した被験者は 10 例 (投与量 5、20 及び 40 mg/m^2 にそれぞれ 4、3 及び 3 例)、微粉化製剤を投与した被験者は 17 例 (投与量 18、50、140、300 及び 400 mg/m^2 にそれぞれ 3、3、3、4 及び 4 例) であった。薬物動態の評価を行った被験者は、男性が 56% (15/27)、女性が 44% (12/27) で、年齢の中央値は 54 歳 (範囲 : 25～73 歳)、体重の中央値は 150 ポンド (約 68 kg) ［範囲 : 114～224 ポンド (約 52～102 kg)］であった。人種は、白人が 85%、アジア人が 7%、黒人が 4%、その他 4%であった。

有効性の結果

本試験で本剤の投与を受けた 52 例のうち、CTCL 患者は 9 例であり、このうち 2 例で CTCL の臨床的改善が認められた。1 例は 5 mg/m^2/day を 138 日間、他の 1 例は 20 mg/m^2/day を 118 日間投与した (いずれも非微粉化製剤)。なお、CTCL 以外の被験者では意義のある臨床的改善は認められなかった。

表 2.7.6.2-1 ベースラインの人口統計学的特性

		被験者数（N=52） N	(%)[1)]
年齢（歳）	<30	1	(1.9)
	30～39	5	(9.6)
	40～49	6	(11.5)
	50～59	18	(34.6)
	60～69	16	(30.8)
	≥70	6	(11.5)
		Min 25 Median 56 Max 82	
人種	白人	43	(82.7)
	黒人	3	(5.8)
	ヒスパニック	0	(0.0)
	アジア系	2	(3.8)
	その他	4	(7.7)
性別	女性	22	(42.3)
	男性	30	(57.7)

1) 被験者全体に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 11.2-A

表 2.7.6.2-2 本試験期間中に治療を受けていた悪性腫瘍の種類

一般的な診断名	被験者数（N=52） N	(%) [1)]
非小細胞肺癌	20	(38.5)
CTCL [2)]	9	(17.3)
腺様嚢胞癌	5	(9.6)
頭頸部扁平上皮癌	4	(7.7)
結腸癌	2	(3.8)
平滑筋肉腫	2	(3.8)
唾液腺癌	2	(3.8)
膀胱癌	1	(1.9)
胆管癌	1	(1.9)
食道腺癌	1	(1.9)
胚細胞癌	1	(1.9)
Malignant Fibrohistiocytoma [3)]	1	(1.9)
膵癌	1	(1.9)
前耳介粘液性類表皮癌	1	(1.9)
甲状腺癌	1	(1.9)

1) 被験者全体に対する割合
2) 皮膚 T 細胞リンパ腫又は菌状息肉症
3) Malignant fibrous histiocytoma 悪性線維性組織球腫
Source: L1069-93-01 CSR Table 11.2-B

安全性の結果

(1) 治験薬への曝露

本剤の最初に割り当てられた用量（開始用量）ごとの被験者数及び投与期間を表 2.7.6.2-3 に示した。

本試験の被験者全体の投与期間の中央値は 49 日（範囲：4～287 日）であった。開始用量が 300 mg/m^2/day であった被験者の投与期間の中央値は 49.5 日、>300 mg/m^2/day であった被験者の投与期間の中央値は 46.0 日であった。

表 2.7.6.2-3 開始用量ごとの被験者数及び投与期間

	被験者数 (N=52)	投与期間 [1]（日）		
投与量（mg/m^2/day）	N (%)[2]	最小値	中央値	最大値
非微粉化製剤				
5	4 (7.7)	11	98.5	176
10	3 (5.8)	30	49.0	58
20	3 (5.8)	29	56.0	118
40	3 (5.8)	35	50.0	86
65	4 (7.7)	4	41.5	194
微粉化製剤				
18	3 (5.8)	30	30.0	47
30	4 (7.7)	7	26.5	122
50	3 (5.8)	34	115.0	122
83	3 (5.8)	30	103.0	189
140	3 (5.8)	42	60.0	287
230	3 (5.8)	28	42.0	142
300	10 (19.2)	15	49.5	188
400	5 (9.6)	38	49.0	177
500	1 (1.9)	17	17.0	17
<300	36 (69.2)	4	49.5	287
300	10 (19.2)	15	49.5	188
>300	6 (11.5)	17	46.0	177
すべての投与量	52 (100.0)	4	49.0	287

1) （最終投与日－初回投与日）+1 日により算出
2) 全被験者に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 12.1-A

(2) 最大耐用量

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。

用量制限毒性については（4）死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象3）その他重要な有害事象 a)用量制限毒性の項で詳述する。

（3） 有害事象

本試験では有害事象は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。「Preferred Term」は基本語、「Body System」は器官分類として表示した。本文中の有害事象名は特に断りのない限り、基本語で記載した。

有害事象の程度は、軽度、中等度、高度の 3 段階で評価した。

治験薬との関連性については、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。本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。

1） 有害事象の概要

本試験の有害事象の要約を表 2.7.6.2-4 に、開始用量別の有害事象の要約を表 2.7.6.2-5 に示した。

本試験では、本剤を投与した被験者 52 例すべてに有害事象が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者全体の 98.2%（51/52）であった。また、高度の有害事象は被験者全体の 42.3%（22/52）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない高度な有害事象は被験者全体の 26.9%（14/52）であった。重篤な有害事象は被験者全体の 32.7%（17/52）に認められ、このうち 1 例 1 件（高カルシウム血症）で担当医師により治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判定された。また、5 例がおそらく関連ありと判定された。

開始用量群別では、300 mg/m^2/day 群が 10 例、>300 mg/m^2/day 群が 6 例と少数であったことから、開始用量群別の有害事象発現率の違いについて結論できなかった。

表 2.7.6.2-4 有害事象の要約

	全体 N=52 N (%)
すべての有害事象	52 (100.0)
高度の有害事象	22 (42.3)
因果関係が否定できない有害事象	51 (98.2)
因果関係が否定できない高度の有害事象	14 (26.9)
有害事象により中止	3 (5.8)
重篤な有害事象	17 (32.7)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	6 (11.5)

「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: L1069-93-01 CSR Table 12.2-A, Listing 14, 19

表 2.7.6.2-5 開始用量群別有害事象の要約

	<300 mg/m^2/day 群 N=36 N (%)	300 mg/m^2/day 群 N=10 N (%)	>300 mg/m^2/day 群 N=6 N (%)
すべての有害事象	36 (100.0)	10 (100.0)	6 (100.0)
高度の有害事象	14 (38.9)	6 (60.0)	2 (33.3)
因果関係が否定できない有害事象	35 (97.2)	10 (100.0)	6 (100.0)
因果関係が否定できない高度の有害事象	10 (27.8)	2(20.0)	2 (33.3)

「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: L1069-93-01 CSR Table 12.2-B, Listing 14, 19

2) 有害事象の解析

a) 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められたすべての有害事象を治験薬との因果関係別に表 2.7.6.2-6 に示した。また、被験者全体の 10%以上に認められた因果関係を問わない有害事象を開始用量別に表 2.7.6.2-7 に示した。

高頻度で認められた有害事象は、器官分類では全身（88.5%）、消化器系（76.9%）及び心血管系（53.8%）であった。

被験者全体（52 例）の 25%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象（基本語）は、無力症（57.7%）、頭痛（51.9%）、疼痛、便秘（各 30.8%）、悪心、呼吸困難（各 26.9%）、口唇炎、咳嗽増加及び皮膚乾燥（各 25.0%）であった。

一方、治験薬との因果関係が否定できない有害事象に関して、被験者全体（52 例）の 10%以上に発現した事象は、無力症（52.9%）、頭痛（51.9%）、皮膚乾燥、口唇炎（各 25.0%）、疼痛（23.1%）、白血球減少症（21.6%）、便秘、口内乾燥（19.2%）、血管拡張、骨痛、呼吸困難（17.3%）、悪心、錯感覚、咳嗽増加（15.4%）、腹痛（13.5%）、食欲不振、嘔吐、感覚鈍麻及び眼乾燥（11.5%）であった。

なお、開始用量群別の有害事象発現状況については、300 mg/m^2/day 群が 10 例、>300 mg/m^2/day 群が 6 例と少数例であったことから、明確な用量相関性は認められなかった。

表 2.7.6.2-6 治験薬との因果関係別有害事象（N=52）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)[5)]	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%)
すべての有害事象	52 (100.0)	51 (98.1)
全身－すべて	46 (88.5)	42 (80.8)
無力症	30 (57.7)	27 (52.9)
癌	1 (1.9)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (3.8)	1 (1.9)
悪寒	3 (5.8)	3 (5.8)
顔面浮腫	1 (1.9)	1 (1.9)
発熱	7 (13.5)	4 (7.7)
インフルエンザ症候群	1 (1.9)	1 (1.9)
頭痛	27 (51.9)	27 (51.9)
感染	5 (9.6)	0 (0.0)
真菌感染	1 (1.9)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (1.9)	0 (0.0)
疼痛	16 (30.8)	12 (23.1)
腹痛	10 (19.2)	7 (13.5)
背部痛	6 (11.5)	4 (7.7)
胸痛	7 (13.5)	3 (5.8)
頚部痛	3 (5.8)	0 (0.0)
敗血症	1 (1.9)	0 (0.0)
心血管系－すべて	28 (53.8)	22 (42.3)
不整脈	1 (1.9)	1 (1.9)
第一度房室ブロック	1 (1.9)	1 (1.9)
心筋症	1 (1.9)	1 (1.9)
浮腫	1 (1.9)	1 (1.9)
末梢性浮腫	5 (9.6)	4 (7.7)
左心不全	1 (1.9)	0 (0.0)
出血	2 (3.8)	1 (1.9)
動悸	3 (5.8)	2 (3.8)
心膜炎	1 (1.9)	1 (1.9)
失神	2 (3.8)	0 (0.0)
頻脈	1 (1.9)	1 (1.9)
上室性頻脈	1 (1.9)	0 (0.0)
血栓性静脈炎	1 (1.9)	0 (0.0)
血管拡張	9 (17.3)	9 (17.3)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及び被験者全体に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 3, Listing 14

表 2.7.6.2-6 治験薬との因果関係別有害事象（N=52）（続き）

器官分類 基本語 1),2),3)	因果関係を問わない有害事象 N (%)5)	因果関係が否定できない有害事象 4) N (%)
消化器系ーすべて	40 (76.9)	35 (67.3)
歯周膿瘍	1 (1.9)	0 (0.0)
食欲不振	10 (19.2)	6 (11.5)
消化器癌	1 (1.9)	0 (0.0)
口腔癌	1 (1.9)	0 (0.0)
口唇炎	13 (25.0)	13 (25.0)
便秘	16 (30.8)	10 (19.2)
下痢	4 (7.7)	2 (3.8)
口内乾燥	10 (19.2)	10 (19.2)
消化不良	1 (1.9)	1 (1.9)
嚥下障害	3 (5.8)	1 (1.9)
おくび	2 (3.8)	1 (1.9)
胃腸出血	2 (3.8)	2 (3.8)
黄疸	1 (1.9)	0 (0.0)
メレナ	1 (1.9)	0 (0.0)
口腔モニリア症	2 (3.8)	1 (1.9)
悪心	14 (26.9)	8 (15.4)
便異常	1 (1.9)	1 (1.9)
舌障害	1 (1.9)	1 (1.9)
口腔内潰瘍	1 (1.9)	1 (1.9)
嘔吐	8 (15.4)	6 (11.5)
血液及びリンパ系ーすべて	16 (30.8)	15 (28.8)
貧血	3 (5.8)	3 (5.8)
斑状出血	1 (1.9)	1 (1.9)
白血球減少症	12 (23.1)	11 (21.6)
代謝及び栄養障害ーすべて	8 (15.4)	8 (15.4)
脱水	1 (1.9)	1 (1.9)
高カルシウム血症	2 (3.8)	2 (3.8)
高脂血症	3 (5.8)	3 (5.8)
血清 GOT 増加	2 (3.8)	2 (3.8)
血清 GPT 増加	1 (1.9)	1 (1.9)
体重減少	2 (3.8)	2 (3.8)
筋骨格系ーすべて	20 (38.5)	16 (30.8)
関節痛	4 (7.7)	2 (3.8)
下肢痙攣	3 (5.8)	3 (5.8)
関節障害	1 (1.9)	1 (1.9)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及び被験者全体に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 3, Listing 14

表 2.7.6.2-6 治験薬との因果関係別有害事象（N=52）（続き）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)[5)]	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%)
筋肉痛	6 (11.5)	5 (9.6)
筋無力症	1 (1.9)	0 (0.0)
骨痛	11 (21.2)	9 (17.3)
全身痙縮	1 (1.9)	1 (1.9)
神経系ーすべて	24 (46.2)	19 (36.5)
激越	1 (1.9)	1 (1.9)
不安	1 (1.9)	1 (1.9)
昏睡	1 (1.9)	0 (0.0)
錯乱	2 (3.8)	1 (1.9)
うつ病	5 (9.6)	4 (7.7)
浮動性めまい	4 (7.7)	2 (3.8)
幻覚	1 (1.9)	0 (0.0)
知覚過敏	1 (1.9)	1 (1.9)
感覚鈍麻	6 (11.5)	6 (11.5)
脳梗塞	1 (1.9)	0 (0.0)
不眠症	4 (7.7)	2 (3.8)
神経過敏	3 (5.8)	1 (1.9)
声帯麻痺	1 (1.9)	0 (0.0)
錯感覚	10 (19.2)	8 (15.4)
昏迷	1 (1.9)	0 (0.0)
振戦	1 (1.9)	1 (1.9)
呼吸器系ーすべて	26 (50.0)	21 (40.4)
喘息	1 (1.9)	1 (1.9)
肺癌	3 (5.8)	0 (0.0)
咳嗽増加	13 (25.0)	8 (15.4)
呼吸困難	14 (26.9)	9 (17.3)
肺水腫	1 (1.9)	0 (0.0)
肺塞栓症	2 (3.8)	0 (0.0)
鼻出血	4 (7.7)	3 (5.8)
肺線維症	1 (1.9)	1 (1.9)
喀血	6 (11.5)	3 (5.8)
喉頭痙攣	1 (1.9)	1 (1.9)
肺障害	2 (3.8)	1 (1.9)
咽頭炎	6 (11.5)	5 (9.6)
肺炎	2 (3.8)	1 (1.9)
気胸	1 (1.9)	0 (0.0)
鼻炎	1 (1.9)	1 (1.9)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及び被験者全体に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 3, Listing 14

表 2.7.6.2-6 治験薬との因果関係別有害事象（N=52）（続き）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)[5)]	因果関係が否定できない有害事象[4)] N (%)
喀痰増加	5 (9.6)	4 (7.7)
音声変調	1 (1.9)	1 (1.9)
喘鳴	1 (1.9)	0 (0.0)
皮膚及び付属器－すべて	27 (51.9)	23 (44.2)
脱毛症	2 (3.8)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	4 (7.7)	4 (7.7)
真菌性皮膚炎	1 (1.9)	0 (0.0)
そう痒症	6 (11.5)	5 (9.6)
発疹	5 (9.6)	4 (7.7)
斑状丘疹状皮疹	3 (5.8)	2 (3.8)
漿液ドレナージ	1 (1.9)	1 (1.9)
皮膚変色	2 (3.8)	2 (3.8)
皮膚乾燥	13 (25.0)	13 (25.0)
発汗	1 (1.9)	0 (0.0)
特殊感覚－すべて	11 (21.2)	10 (19.2)
弱視	1 (1.9)	0 (0.0)
結膜炎	1 (1.9)	1 (1.9)
眼乾燥	6 (11.5)	6 (11.5)
眼球突出症	1 (1.9)	0 (0.0)
耳痛	2 (3.8)	2 (3.8)
味覚倒錯	1 (1.9)	1 (1.9)
耳鳴	1 (1.9)	1 (1.9)
視覚異常	1 (1.9)	1 (1.9)
泌尿生殖器系－すべて	6 (11.5)	3 (5.8)
月経困難症	1 (1.9)	0 (0.0)
尿失禁	1 (1.9)	0 (0.0)
尿路感染	1 (1.9)	0 (0.0)
夜間頻尿	2 (3.8)	2 (3.8)
多尿	1 (1.9)	0 (0.0)
尿閉	1 (1.9)	1 (1.9)

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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及び被験者全体に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 3, Listing 14

表 2.7.6.2-7 被験者全体の 10%以上に認められた開始用量別有害事象

器官分類 1)	基本語 1)	<300 mg/m²/day (N=36) N (%)	300 mg/m²/day (N=10) N (%)	>300 mg/m²/day (N=6) N (%)	全体 (N=52) N (%)
全身	無力症	20 (55.6)	6 (60.0)	4 (66.7)	30 (57.7)
	発熱	5 (13.9)	1 (10.0)	1 (16.7)	7 (13.5)
	頭痛	20 (55.6)	5 (50.0)	2 (33.3)	27 (51 .9)
	疼痛	13 (36.1)	2 (20.0)	1 (16.7)	16 (30.8)
	腹痛	6 (16.7)	1 (10.0)	3 (50.0)	10 (19.2)
	背部痛	3 (8.3)	1 (10.0)	2 (33.3)	6 (11.5)
	胸痛	6 (16.7)	1 (10.0)	0 (0.0)	7 (13.5)
心血管系	血管拡張	9 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (17.3)
消化器系	食欲不振	7 (19.4)	2 (20.0)	1 (16.7)	10 (19.2)
	口唇炎	8 (22.2)	4 (40.0)	1 (16.7)	13 (25.0)
	便秘	9 (25.0)	5 (50.0)	2 (33.3)	16 (30.8)
	口内乾燥	8 (22.2)	1 (10.0)	1 (16.7)	10 (19.2)
	悪心	8 (22.2)	4 (40.0)	2 (33.3)	14 (26.9)
	嘔吐	5 (13.9)	3 (30.0)	0 (0.0)	8 (15.4)
血液及びリンパ系	白血球減少症	6 (16.7)	2 (20.0)	4 (66.7)	12 (23.1)
筋骨格系	筋肉痛	5 (13.9)	1 (10.0)	0 (0.0)	6 (11.5)
	骨痛	10 (27.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	11 (21.2)
神経系	感覚鈍麻	6 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.5)
	錯感覚	8 (22.2)	2 (20.0)	0 (0.0)	10 (19.2)
呼吸器系	咳嗽増加	9 (25.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	13 (25.0)
	呼吸困難	12 (33.3)	2 (20.0)	0 (0.0)	14 (26.9)
	喀血	3 (8.3)	2 (20.0)	1 (16.7)	6 (11.5)
	咽頭炎	3 (8.3)	2 (20.0)	1 (16.7)	6 (11.5)
皮膚及び付属器	そう痒症	4 (11.1)	1 (10.0)	1 (16.7)	6 (11.5)
	皮膚乾燥	7 (19.4)	4 (40.0)	2 (33.3)	13 (25.0)
特殊感覚	眼乾燥	5 (13.9)	0 (0.0)	1 (16.7)	6 (11.5)

1) Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。
Source: L1069-93-01 CSR Table 12.2-C

b) 有害事象の程度

すべての有害事象を開始用量群別、重症度別に表 2.7.6.2-8 に示した。

被験者全体の 25%以上に認められた有害事象については、呼吸困難を除き、ほとんどが軽度であった。皮膚乾燥、無力症、悪心、口唇炎及び咳嗽増加については、高度の事象は認められなかった。高度の事象のうち発現頻度が高かった事象は、呼吸困難（7.7%、4/52）、そう痒症（5.8%、3/52）、便秘、高脂血症、肺癌及び肺炎（各 3.8%、2/52）であった。

表 2.7.6.2-8 開始用量群別、重症度別有害事象

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m^2/day (N=36)			300 mg/m^2/day (N=10)			>300 mg/m^2/day (N=6)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
全身－すべて	18 (50.0)	11 (30.6)	4(11.1)	6 (60.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)
無力症	15 (41.7)	5 (13.9)	0 (0.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	4 (11.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
インフルエンザ症候群	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	17 (47.2)	2 (5.6)	1 (2.8)	5 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	3 (8.3)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	9 (25.0)	4 (11.1)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	5 (13.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
胸痛	4 (11.1)	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管系－すべて	19 (52.8)	1 (2.8)	1 (2.8)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
不整脈	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 4

表 2.7.6.2-8 開始用量群別、重症度別有害事象（続き）

器官分類	<300 mg/m²/day (N=36)			300 mg/m²/day (N=10)			>300 mg/m²/day (N=6)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
基本語 [1),2)]	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
末梢性浮腫	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左心不全	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性静脈炎	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管拡張	9 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器系－すべて	22 (61.1)	5 (13.9)	2 (5.6)	7 (70.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲不振	7 (19.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	7 (19.4)	1 (2.8)	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	6 (16.7)	1 (2.8)	2 (5.6)	5 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	7 (19.4)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (2.8)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 4

表 2.7.6.2-8 開始用量群別、重症度別有害事象（続き）

器官分類	<300 mg/m^2/day (N=36)			300 mg/m^2/day (N=10)			>300 mg/m^2/day (N=6)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
基本語 [1),2)]	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
黄疸	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔モニリア症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	6 (16.7)	2 (5.6)	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	4 (11.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系ーすべて	2 (5.6)	6(16.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0.0)
貧血	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	6 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害ーすべて	3 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
血清 GOT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
血清 GPT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
体重減少	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系ーすべて	12 (33.3)	3 (8.3)	1 (2.8)	1 (10.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 4

表 2.7.6.2-8 開始用量群別、重症度別有害事象（続き）

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m²/day (N=36)			300 mg/m²/day (N=10)			>300 mg/m²/day (N=6)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
下肢痙攣	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	5 (13.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋無力症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	7 (19.4)	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身痙縮	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系－すべて	11 (30.6)	3 (8.3)	2 (5.6)	4 (40.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
昏睡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	4 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
幻覚	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
知覚過敏	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	5 (13.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経過敏	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
声帯麻痺	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	6 (16.7)	1 (2.8)	1 (2.8)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
昏迷	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 4

表 2.7.6.2-8 開始用量群別、重症度別有害事象（続き）

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m^2/day (N=36)			300 mg/m^2/day (N=10)			>300 mg/m^2/day (N=6)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
呼吸器系－すべて	7 (19.4)	5 (13.9)	7(19.4)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽増加	6 (16.7)	3 (8.3)	0 (0.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	6 (16.7)	3 (8.3)	3 (8.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺線維症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	1 (2.8)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭痙攣	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀痰増加	1 (2.8)	3 (8.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
音声変調	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び付属器－すべて	9 (25.0)	4 (11.1)	3 (8.3)	6 (60.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
脱毛症	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性皮膚炎	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 4

表 2.7.6.2-8 開始用量群別、重症度別有害事象（続き）

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m²/day (N=36)			300 mg/m²/day (N=10)			>300 mg/m²/day (N=6)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
そう痒症	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
漿液ドレナージ	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚変色	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	6 (16.7)	1 (2.8)	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特殊感覚－すべて	7 (19.4)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
弱視	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	5 (13.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球突出症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚倒錯	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視覚異常	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿生殖器系－すべて	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-93-01 CSR Table 4

(4) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

本試験の死亡例は、治験薬投与期間及びフォローアップ期間中に6例、フォローアップ期間終了後に1例が報告された。死亡例の要約を表 2.7.6.2-9 に示した。なお、死亡例一覧は2.7.4 項に掲載した。

死亡例の死因は病態の悪化が最も多かった。すべての死亡について、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2-9 死亡例の要約

被験者番号	開始用量 mg/m²/day	年齢/性別/人種	登録時の診断	担当医師記載の死因	COSTART 基本語 [1]	治験薬初回投与日	治験薬最終投与日	死亡日	因果関係
10-202[2]	5	58 歳/女/白人	非小細胞肺癌：Stage IIIB	Progression of Disease	データなし	01/04/94	23/09/94	16/12/94	関連なし
10-203	5	51 歳/男/白人	腺癌－肺：Stage IV	Adenocarcinoma of Lung、Brain Metastasis、Leptomeningeal Carcinomatosis	肺癌、癌、中枢神経系の新生物	05/04/94	15/04/94	11/05/94	関連なし
10-207	10	53 歳/女/黒人	非小細胞肺癌：Stage IV	Pulmonary Emboli	肺塞栓症	22/06/94	21/07/94	06/08/94	関連なし
10-222	30	54 歳/女/白人	非小細胞肺癌：Stage IV	Progressive Disease	肺癌	20/12/94	26/12/94	06/01/95	関連なし
10-230	83	50 歳/男/白人	唾液腺癌の肺転移	Progressive Disease、Respiratory Failure	口腔癌、呼吸困難	24/03/95	28/09/95	20/10/95	関連なし
10-237	300	63 歳/女/白人	膵癌：Stage IV	Progressive Disease	消化器癌	22/06/95	03/08/95	01/09/95	関連なし
10-246	300	65 歳/男/白人	転移性腺様嚢胞癌	Progressive Disease	癌	19/09/95	15/11/95	2711/95	関連なし

日付は日/月/年で記載

1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。

2) 被験者番号 10-202 は、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, 17, 18

2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を因果関係別に表 2.7.6.2-10 に示した。

重篤な有害事象は17例に認められた。治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と治験担当医師が判断した重篤な事象は1例1件（高カルシウム血症）であった。この被験者は、本剤 500 mg/m²/day の投与を開始してから6日後に中等度の高カルシウム血症を発現し、入院した。また、治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」と治験担当医師により判断された重篤な有害事象は、呼吸困難2例、心膜炎/肺炎/肺線維症、喘息、声帯麻痺が各1例であり、その他はすべて「関連なし」と判断された。

重篤な有害事象の程度は大多数が高度であった。

開始用量群別の解析を行ったが、>300 mg/m²/day 群の被験者数が少なかったため、用量相関性について結論できなかった。

表 2.7.6.2-10 因果関係別の重篤な有害事象

器官分類 重篤な有害事象 [1),2),3)]	因果関係を問わない重篤な有害事象 N (%)[5)]	因果関係が否定できない重篤な有害事象 [4)] N (%)
すべての重篤な有害事象	17 (32.7)	6 (11.5)
全身－すべて	5 (9.6)	0 (0.0)
癌	2 (3.8)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (1.9)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.9)	0 (0.0)
敗血症	1 (1.9)	0 (0.0)
心血管系－すべて	2 (3.8)	1 (1.9)
心膜炎	1 (1.9)	1 (1.9)
失神	1 (1.9)	0 (0.0)
消化器系－すべて	1 (1.9)	0 (0.0)
消化器癌	1 (1.9)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害－すべて	1 (1.9)	1 (1.9)
高カルシウム血症	1 (1.9)	1 (1.9)
神経系－すべて	1 (1.9)	1 (1.9)
声帯麻痺	1 (1.9)	1 (1.9)
呼吸器系－すべて	9 (17.3)	4 (7.7)
喘息	1 (1.9)	1 (1.9)
肺癌	4 (7.7)	0 (0.0)
呼吸困難	3 (5.8)	2 (3.8)
肺塞栓症	2 (3.8)	0 (0.0)
肺線維症	1 (1.9)	1 (1.9)
喀血	1 (1.9)	0 (0.0)
肺障害	1 (1.9)	0 (0.0)
肺炎	2 (3.8)	1 (1.9)

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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及び被験者全体に対する割合
注：重篤な有害事象のデータベースは試験終了後に発現した重篤な有害事象を含むなど有害事象データベースと異なるため、重篤な有害事象の表と有害事象の表との間に齟齬がある場合がある。
Source: L1069-93-01 CSR Table 8, Listing 14, 19

3） その他重要な有害事象

a） 用量制限毒性

本剤の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。

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、開始用量 300 mg/m^2/day で rash（発疹）が 1 例、開始用量 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、開始用量 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、本剤

投与を中断し回復したものの、投与再開後再び肝毒性に発現し投与が中止された。なお、この症例は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、投与開始4週間以降に発現した用量制限毒性は、開始用量400 mg/m^2/dayでneutropenia（医師記載の事象名）（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、その後追跡不能となった。

b) 試験中止に至った有害事象

有害事象により試験を中止した被験者は3例であった。これらの被験者の要約を表2.7.6.2-11に示した。

表 2.7.6.2-11 有害事象により試験を中止した被験者の要約

開始用量 mg/m^2/day	被験者番号	担当医師記載の事象名	治験薬投与期間 [1)]	重症度 [2)]	治験薬との因果関係 [3)]	最終投与量 [4)] mg/m^2/day
300	10-238	Cardiomyopathy	24	軽度	おそらく関連なし	300
400	10-242	Elevated SGOT	49	高度	多分関連あり	300
		Elevated SGPT	49	中等度	多分関連あり	300
500	10-243	Hypercalcemia	17	中等度	関連あるかもしれない	400

1) （最終投与日－初回投与日）+1 日により算出.
2) 最も高度の重症度
3) 試験中止時点の治験薬との因果関係
4) 最後に投与した投与量、不明の場合は開始用量とした
Source: L1069-93-01 CSR Table 12.3-B

(5) 臨床検査値及びバイタルサインの評価

本試験期間中に、個々の被験者に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常のうち、治験薬と関連がある可能性が高いものは、白血球減少症及び好中球減少症、高脂血症、SGOT増加及び高カルシウム血症であった。さらに、本試験期間中、CPK増加、TSH減少、総サイロキシン減少及びリンパ球減少症が認められたが、臨床的意義は不明であった。

バイタルサインについては、特筆すべき変化は認められなかった。

全体的な各臨床検査値の推移については以下のとおりであった。

各血液学的検査項目について、Week 4及び最終検査時のベースラインからの変化率の中央値を開始用量群別に表 2.7.6.2-12に示した。また、各血液生化学検査項目及び甲状腺機能検査項目について、同様に表 2.7.6.2-13に示した。

血液学的検査項目のうち、被験者全体について、Week 4及び最終検査時のベースラインからの変化率の中央値が顕著に変動した項目は血小板数のみであった。

血液生化学検査項目のうちWeek 4及び最終検査時のベースラインからの変化率の中央値が顕著に変動した項目は、被験者全体では、総ビリルビン、LDH、CPK、総トリグリセリド、総コレステロール及びLDL-Cであった。

甲状腺機能検査項目については、甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び総サイロキシンともに、すべての開始用量群で、Week 4 及び最終検査時のベースラインからの変化率の中央値が顕著に変動した。

表 2.7.6.2-12 血液学的検査値のベースラインからの変化率の中央値

	<300 mg/m^2/day (N=36)		300 mg/m^2/day (N=10)		>300 mg/m^2/day (N=6)		全体 (N=52)	
血液学的検査項目	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査
ヘモグロビン量	−4.4	−2.4	−3.9	−5.8	−8.0	−3.1	−4.4	−3.3
ヘマトクリット	−2.7	−1.5	−3.1	−2.9	−8.6	−2.4	−3.2	−2.1
赤血球数	−2.9	−0.9	−2.7	−2.6	−10.3	−3.9	−3.5	−1.4
MCV	−1.0	0.0	1.6	0.0	2.1	1.1	0.0	0.0
MCH	−1.5	−2.2	−1.8	−2.2	2.8	0.8	−1.3	−2.1
白血球数	−5.5	4.6	19.8	−8.3	−19.0	−37.7	−5.5	−2.6
好中球%	−3.1	−1.9	7.3	8.8	−2.1	−8.4	−0.9	−1.0
絶対好中球数	−0.5	1.8	33.9	−2.8	−18.0	−41.8	−8.9	−4.5
リンパ球%	10.5	5.7	−12.8	−18.5	−2.6	32.0	8.3	4.4
絶対リンパ球数	−2.4	0.2	7.6	−21.3	−22.7	−9.9	−2.4	−5.7
血小板数	14.5	15.2	29.5	28.5	25.0	15.2	19.7	15.9
プロトロンビン時間（PT）	−0.8	1.6	1.6	1.2	1.3	1.6	−0.8	1.6
活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	1.6	2.9	10.6	10.2	15.0	9.4	4.8	5.5

Source: L1069-93-01 CSR Table 12.4-A

表 2.7.6.2-13 血液生化学検査値及び甲状腺機能検査値のベースラインからの変化率の中央値

甲状腺機能検査及び血液生化学検査項目	<300 mg/m²/day (N=36)		300 mg/m²/day (N=10)		>300 mg/m²/day (N=6)		全体 (N=52)	
	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査
Na	0.0	−0.7	−1.8	−1.4	0.7	−1.7	0.0	−0.7
K	1.1	2.3	−0.9	4.1	−5.3	1.0	0.0	2.4
Cl	0.9	−0.9	−0.5	−0.5	1.5	0.0	0.9	−0.5
CO_2	0.0	1.8	−3.4	−1.9	2.0	0.0	0.0	0.0
BUN	5.6	0.0	10.7	15.3	4.5	18.4	5.6	5.0
クレアチニン	0.0	0.0	0.0	0.0	12.9	15.0	0.0	0.0
血糖値	0.0	0.0	−2.6	−2.2	−1.9	2.6	−0.5	−1.4
SGOT (AST)	0.0	0.0	16.3	39.3	50.5	17.5	0.0	11.8
ALP	2.6	2.3	−0.5	−7.3	−4.7	14.6	0.5	0.0
総ビリルビン	−20.8	−8.3	−12.5	−12.5	−41.7	−16.7	−25.0	−8.3
LDH	8.2	15.4	31.7	37.4	6.9	15.6	10.5	16.9
アルブミン	−4.6	−4.7	−8.0	−4.7	−7.6	−3.2	−4.7	−4.7
総タンパク	0.6	0.0	−3.9	0.6	−1.9	2.3	0.0	0.0
CPK	14.3	15.4	15.4	16.4	19.9	5.2	14.8	15.9
Ca	0.0	0.0	−0.5	0.5	1.1	2.6	0.0	0.0
尿酸	0.8	−1.4	7.6	9.2	5.2	−3.6	1.7	−0.7
総トリグリセリド	24.8	24.4	118.0	101.6	89.0	122.9	63.9	72.2
総コレステロール	14.0	8.1	33.8	33.2	19.3	32.5	17.3	18.5
LDL-C	22.6	15.0	31.2	31.5	NA	33.4	25.6	22.6
HDL-C	−7.1	−5.3	−47.2	−27.7	−14.3	−20.9	−7.8	−12.2
P	5.5	0.0	−12.1	−11.8	17.9	0.0	1.0	−2.6
TSH	−14.3	−14.3	−59.8	−59.8	−82.1	−93.8	−32.5	−36.4
総サイロキシン	−9.8	−17.9	−56.1	−56.1	−72.3	−57.3	−19.2	−22.5

Source: L1069-93-01 CSR Table 12.4-B

薬物動態の結果（報告書番号 RR-845-98-010.a）

ベキサロテン濃度は、非微粉化製剤及び微粉化製剤のすべての投与量で測定可能であった。微粉化製剤投与後のベキサロテンの血漿中濃度は、非微粉化製剤と比べて高かった。非微粉化製剤 20 mg/m² を投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-6} の平均値（単回投与及び反復投与）はそれぞれ 13 ng/mL 及び 51 ng·h/mL であったが、最低用量の微粉化製剤（18 mg/m²）を投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-6} の平均値（単回投与及び反復投与）はそれぞれ 82 ng/mL 及び 255 ng·h/mL であった。非微粉化製剤はベキサロテンへの全身曝露が比較的少ないという結果が得られ、また、微粉化製剤が使用可能となった以降の被験者には投与しなかったことから、本項では、主に微粉化製剤投与後に得られたデータについて記載した。

本剤（微粉化製剤）18～400 mg/m² 単回投与後及び反復投与後の血漿中ベキサロテン濃度－時間プロファイルをそれぞれ図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に示した。また、ベキサロテンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2-14 に示した。

投与量が 50 mg/m² 以上の反復投与後では、投与前のベキサロテン濃度がたびたび検出されたが、これらの濃度は比較的低く、400 mg/m² 以下の 1 日 1 回反復投与後ではベキサロテンの蓄積性はほとんどないことが示唆された。投与前のベキサロテン濃度の平均値は、当該用量投与後の C_{max} の 6%以下であった。

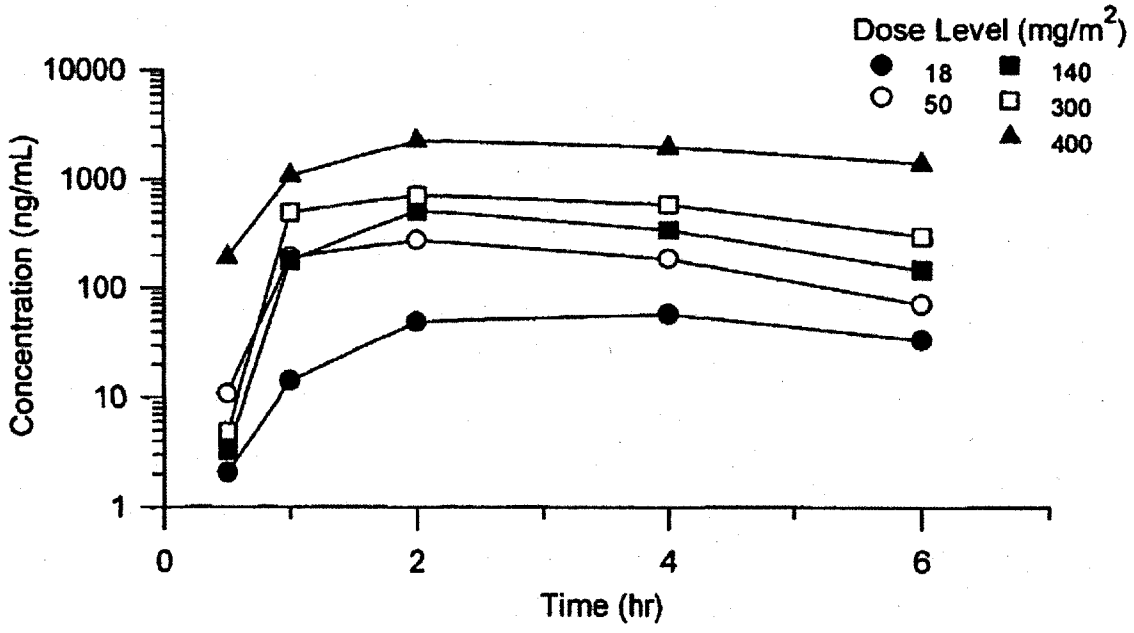
すべての被験者で、単回投与後及び反復投与後ともに、t_{max} は 1～4 時間の範囲であった。単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-6} の個体間変動は比較的小さく、変動係数（CV）は 10～52%の範囲であった。加えて、ベキサロテンの C_{max} 及び AUC_{0-6} は、本試験で薬物動態を検討した投与量（微粉化製剤 18 mg/m^2～400 mg/m^2）では、ほぼ用量に比例した増加がみられた。本試験で検討したすべての用量で、1 日 1 回反復投与後のベキサロテンの C_{max} 及び AUC_{0-6} の値は、当該用量の初回投与後の値とほぼ同程度であり、反復投与時にベキサロテンの経口クリアランスは変化しないことが示唆された。

ベキサロテンの $t_{1/2}$ の平均値は、単回投与後と反復投与後とで違いはみられなかった。多くの被験者で最終消失相が十分に確定できなかったが、微粉化製剤を使用したすべての用量の単回及び反復投与後の $t_{1/2}$ に基づく全体の調和平均は 1.4 時間であった。

最終相の消失速度定数が限られたデータに基づいて推定されていることから、投与量間の比較には、$AUC_{0-\infty}$ ではなく、主として AUC_{0-6} を用いることとした。

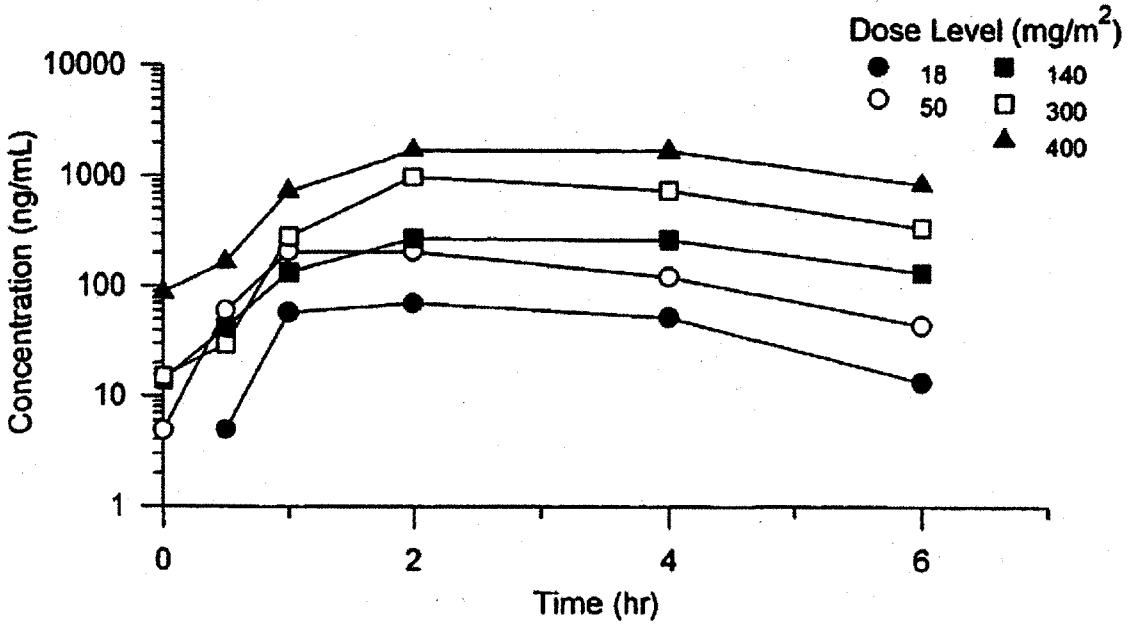
本試験の一部として採取した試料を用いて別試験を実施し、C-6 位及び C-7 位の酸化により生成する主要な血漿中代謝物を測定した。これらの代謝物は、レチノイド受容体への結合が弱く、また *in vitro* のトランス活性化試験の結果、活性化能は低かったことから、ベキサロテンの臨床活性にほとんど寄与しないと考えられた。

図 2.7.6.2-1 進行癌患者を対象としたベキサロテン（微粉化製剤）18～400 mg/m^2 単回投与後のベキサロテンの平均血漿中濃度（N=3 又は 4）



Source: RR-845-98-010.a Figure 1

図 2.7.6.2-2 進行癌患者を対象としたベキサロテン（微粉化製剤）18～400 mg/m^2 反復投与後のベキサロテンの平均血漿中濃度（N=5 又は 6）



Source: RR-845-98-010.a Figure 3

表 2.7.6.2-14 進行癌患者を対象としたベキサロテン（微粉化製剤）の単回経口投与後及び 1 日 1 回反復経口投与後のベキサロテンの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

投与量 (mg/m^2)	投与 1)	被験者数	観察回数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ 2) (h)
18	単回	3	3	3.3 (1.2)	67 (15)	NA	232 (102)	1.0 -
	反復	3	6	2.3 (1.4)	89 (38)	0 (0)	266 (99)	1.2 (0.4)
50	単回	3	3	1.7 (0.6)	308 (121)	NA	1010 (527)	1.9 (0.8)
	反復	3	6	2.1 (1.1)	248 (77)	5 (4)	771 (257)	1.4 (0.5)
140	単回	3	3	2.0 (0.0)	516 (53)	NA	1701 (175)	1.6 (0.4)
	反復	3	5	2.8 (1.1)	324 (159)	14 (12)	1175 (585)	1.9 (0.7)
300	単回	4	4	2.3 (1.3)	791 (124)	NA	2826 (327)	2.2 (0.9)
	反復	3	6	2.7 (1.0)	1111 (261)	15 (5)	3213 (677)	1.8 (0.6)
400	単回	3	3	3.4 (1.2)	2404 (855)	NA	8127 (2798)	2.5 -
	反復	4	5	3.2 (1.1)	1930 (957)	88 (89)	7322 (4655)	1.8 (0.1)

1) 単回=単回投与（Day 1）；反復=1 日 1 回反復投与（Day 15 及び 29 に試料採取）
2) $t_{1/2}$ が算出できなかったプロファイルがあったため、以下の場合、データ数が観察回数と異なる：18 mg/m^2 の単回投与 n=2；140 mg/m^2 の反復投与 n=4；300 mg/m^2 の反復投与 n=5；400 mg/m^2 の単回投与及び反復投与それぞれ n=2 及び 4；標準偏差は n=2 以下の場合算出していない
NA=該当せず、-=算出せず
Source: RR-845-98-010.a synopsis

結論

本試験の結果、本剤は最大耐用量となった 300 mg/m^2/day までおおむね良好な忍容性を示した。微粉化製剤を用いた本剤 300 mg/m^2/day 以下での毒性プロファイルは容認可能であり、CTCL 患者を対象とした本剤の有効性を確認する試験の実施に問題はないと考えられた。

2.7.6.3 L1069-93-02 試験［薬物動態及び安全性試験］（参考資料）

進行癌患者（皮膚 T 細胞リンパ腫患者を含まない）を対象として、ベキサロテンの忍容性、安全性、潜在的毒性及び薬物動態を検討した第 I/II 相試験

添付資料番号 5.3.3.2.2（参考）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験の表題

Phase 1-2a Evaluation of Oral LGD1069 Capsules in Patients with Advanced Cancer

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]（1 施設：米国）

公表論文

なし

試験期間

1994 年 3 月 18 日（最初の被験者の登録日）～1998 年 5 月 1 日（データカットオフ日）

開発のフェーズ

I/II

目的

主要目的：

進行癌患者を対象として、ベキサロテン（以下、「本剤」）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。

副次目的：

さまざまな進行癌患者の臨床病態の進行及び転帰に対する本剤の潜在的有効性を評価する。

試験方法

本試験は、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増試験であり、進行癌と確定診断された患者を対象に、本剤 1 日 1 回経口投与時の安全性を評価した。試験期間中、すべての被験者に対し、安全性及び有効性の評価を定期的に複数回実施することとした。治験薬投与期間は 4 週間とした。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悪

化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。

本試験は用量漸増試験であり、5 mg/m^2/day から試験を開始し、最高 1000 mg/m^2/day まで投与した。1 用量につき 3 例以上で試験を実施した。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 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 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。

被験者数

計画被験者数　最大 60 例

実施被験者数　60 例（すべての被験者より薬物動態試料を採取した）

診断及び主な組み入れ基準

被験者は、18 歳以上で、組織学的に確認された進行癌であることとしたが、測定可能な病変の有無は問わないこととした。また、一般状態が Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の基準で 0、1 又は 2 で、すべての器官系が臨床的に十分な機能を有していることとした。有する癌に対する標準的な治療がある場合には、その治療に不応で、前治療による可逆性の副作用から回復していることとした。

治験薬、用量及び投与方法

(1) 被験薬

本剤は、ベキサロテンを 10 mg、25 mg、50 mg 又は 75 mg を含有する経口剤である。用量を漸増し、5 用量目が終了した後、微粉化していない製剤から微粉化製剤に剤型を変更した。以降、微粉化製剤を使用した。

本剤は、1 日 1 回、食事とともに服用することとし、朝食時の服用を推奨した。

- 非微粉化製剤：ベキサロテン 10 mg、同 25 mg
- 微粉化製剤：ベキサロテン 10 mg、同 25 mg、同 50 mg、同 75 mg

(2) 対照薬

なし

(3) 投与期間

治験薬投与期間は 4 週間とした。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。

評価項目及び評価基準

(1) 安全性

安全性の評価項目は、有害事象、バイタルサイン、心電図検査、身体的検査、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び甲状腺機能検査）、眼科検査及び死亡とした。

(2) 有効性

進行癌患者に対する本剤の潜在的な有効性については、測定可能病変を有する被験者を対象に臨床病態の進行及び転帰を評価することとした。本試験の選択基準では測定可能病変の有無を問わなかった。本剤の有効性は定期的な腫瘍の評価により検討することとした。

抗腫瘍効果は、治験実施計画書に規定した基準により、完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、不変（SD）又は増悪（PD）で評価した。

(3) 薬物動態

ベキサロテンの血漿中濃度測定用試料を、Day 1 及び 15 の治験薬投与前（0 時間）及び投与後 0.5、1、2、4、6 時間に採取することとした。ベキサロテンの薬物動態パラメータは、標準的なノンコンパートメント法を用いて推定することとした。ベキサロテン濃度はガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析検出法により測定した。測定方法は有効であることが確認されており、1.0～500 ng/mL の範囲で線形性が認められ、定量下限（LLQ）は 1.0 ng/mL であった。

推定した薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与前濃度（C_0）、最終相の消失速度定数（λ_z）、半減期（$t_{1/2}$）、試料採取時間間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-6}）、無限時間に外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）

統計手法

(1) 有効性及び安全性

本試験での主たる解析は Intent-to-treat（ITT）を対象とした。有効性の 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し、安全性の ITT 集団は、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。最大耐用量の評価については、治験薬を 4 週間以上継続して投与した被験者又は治験薬投与開始から 4 週間以内に用量制限毒性の発現により治験薬の投与を中断した被験者を評価可能症例とした。治験薬を 4 週間以上投与した被験者については、投与開始から 4 週間を最大耐用量の評価対象期間とした。

主たる解析方法は点推定及び区間推定とした。連続変数は要約統計量を算出した。離散変数は被験者の頻度分布及び割合を表示した。

解析にあたって、最初に割り当てられた用量（開始用量）によって、被験者を<300 mg/m^2/day 群及び>300 mg/m^2/day 群の 2 つのグループに分けた。

(2) 薬物動態

記述統計により解析した。

2.7.6.3.2 結果の要約

被験者の内訳と人口統計学的及びその他の特性

本試験に組み入れられたすべての被験者のベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.3-1 に示した。また、本試験期間中に被験者が治療を受けていた悪性腫瘍の種類を表 2.7.6.3-2 に示した。

本試験に組み入れられた被験者は 60 例であり、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。このうち 53 例（88.3%）が治験薬投与投与開始から 4 週間の投与を完了した。投与した治験薬の用量範囲は 5～1000 mg/m^2/day であった。

被験者の年齢の中央値は 63 歳（範囲：27～80 歳）、白人が 75.0%（45/60）、男性が 51.7%（31/60）であった。被験者の悪性疾患の種類は、非小細胞肺癌が 25.0%（15/60）と最も多かった。なお、本試験の被験者に CTCL 患者はいなかった。

表 2.7.6.3-1 ベースラインの人口統計学的特性

		被験者数（N=60） N	(%)[1)]
年齢（歳）	<30	1	(1.7)
	30～39	2	(3.3)
	40～49	11	(18.3)
	50～59	12	(20.0)
	60～69	20	(33.3)
	≥70	14	(23.3)
		中央値 63；範囲 27～80	
人種	白人	45	(75.0)
	黒人	11	(18.3)
	ヒスパニック	1	(1.7)
	アジア系	1	(1.7)
	その他	2	(3.3)
性別	女性	29	(48.3)
	男性	31	(51.7)

1) 全被験者に対する割合

Source: L1069-93-02 CSR Table 11.2-A

表 2.7.6.3-2 L1069-93-02 試験期間中に治療を受けていた悪性腫瘍の種類

一般的な診断名	被験者数（N=60） N	(%)[1)]
非小細胞肺癌	15	(25.0)
結腸癌	8	(13.3)
悪性黒色腫	6	(10.0)
頭頸部扁平上皮癌	5	(8.3)
前立腺癌	4	(6.7)
原発巣不明	4	(6.7)
食道癌	3	(5.0)
甲状腺癌	2	(3.3)
卵巣癌	2	(3.3)
乳癌	2	(3.3)
膵癌	2	(3.3)
前立腺癌及び非小細胞肺癌	1	(1.7)
肉腫	1	(1.7)
非ホジキンリンパ腫	1	(1.7)
直腸癌	1	(1.7)
胸腺腫	1	(1.7)
腎細胞癌	1	(1.7)
子宮頸部癌	1	(1.7)

1) 全被験者に対する割合
Source: L1069-93-02 CSR Table 11.2-B

有効性の結果

抗腫瘍効果の判定（CR、PR、SD 又は PD）は症例報告書に記録されないため、腫瘍の評価に関するコメントを見直し、被験者の治療に対する反応を後から検討したところ、CR 又は PR に該当するような客観的な腫瘍の退縮が認められた被験者はいなかった。

被験者全体の 31.7%（19/60）が、90 日を超えて本剤の投与を継続した。このうち 3 例が 2 年を超えて投与を継続し、明らかな臨床的増悪は認められなかった。これらの被験者では病態の安定が明らかに延長したが、その臨床的意義は不明である。

安全性の結果

（1） 治験薬への曝露

本剤の最初に割り当てられた用量（開始用量）ごとの被験者数及び投与期間を表 2.7.6.3-3 に示した。

データカットオフ日時点で、本試験の被験者全体（60 例）の治験薬投与期間は 3～1275 日であった。投与した用量範囲は 5～1000 mg/m^2 であった。非微粉化製剤で投与を開始した被験者では、治験薬投与期間は 29～1275 日、微粉化製剤で投与を開始した被験者では 3～934 日であった。

また、データカットオフ日時点での開始用量群別の治験薬投与期間の中央値は、<300 mg/m^2/day 群が 70.5 日に対し、>300 mg/m^2/day 群が 39 日であり、<300 mg/m^2/day 群が >300 mg/m^2/day 群の約 2 倍であった。

表 2.7.6.3-3 開始用量ごとの被験者数及び投与期間

	被験者数 (N=60)	投与期間 1) (日)		
開始用量 (mg/m²/day)	N (%) 2)	最小値	中央値	最大値
非微粉化製剤				
5	3 (5.0)	29	57.0	141
10	3 (5.0)	87	168.0	183
20	3 (5.0)	29	29.0	57
30	3 (5.0)	29	32.0	45
45	3 (5.0)	29	29.0	399 3)
75	3 (5.0)	113	393.0	1275 4)
微粉化製剤				
21	3 (5.0)	57	113.0	130
50	3 (5.0)	20	85.0	111
83	3 (5.0)	30	58.0	191 5)
140	4 (6.7)	3	45.0	87
230	3 (5.0)	80	275.0	343
380	5 (8.3)	5	42.0	934
500	3 (5.0)	44	45.0	83
650	6 (10.0)	23	49.0	315
800	6 (10.0)	22	33.0	742
1000	6 (10.0)	7	32.0	609
投与量群別				
<300	34 (56.7)	3	70.5	1275
>300	26 (43.3)	5	39.0	934

1) (最終投与日－初回投与日) +1 日により算出
2) 全被験者に対する割合
3) 1 例が 340 日後に微粉化製剤 230 mg/m²/day に変更した。
4) 1 例が 562 日後に微粉化製剤 10 mg/m²/day に、1 例が 338 日後に微粉化製剤 230 mg/m²/day にそれぞれ変更した。
5) 1 例が 165 日後に微粉化製剤 230 mg/m²/day に増量した。
Source: L1069-93-02 CSR Table 12.1-A

(2) 最大耐用量

650 mg/m²/day 未満の投与量では、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/m²/day では 5 例中 1 例に用量制限毒性が認められた。650 mg/m²/day を超える投与量を投与した被験者は 800 mg/m²/day 及び 1000 mg/m²/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/m²/day であった。

用量制限毒性については (4) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 3) その他重要な有害事象 a)用量制限毒性の項で詳述する。

(3) 有害事象

本試験では有害事象は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。「Preferred Term」は基本語、「Body System」は器官分類として表示した。本文中の有害事象名は特に断りのない限り、基本語で記載した。

有害事象の重症度は、軽度、中等度、高度の 3 段階で評価した。

治験薬との関連性については、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。本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。

1) 有害事象の概要

本試験の有害事象の要約を表 2.7.6.3-4 に、開始用量群別の有害事象の要約を表 2.7.6.3-5 に示した。

本試験では、治験薬を投与したすべての被験者に有害事象が発現し、60 例に 315 件の有害事象が認められた。高度の有害事象は被験者全体の 50.0%（30/60）に認められ、また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者全体の 86.7%（52/60）に認められた。重篤な有害事象は被験者全体の 31.7%（19/60）に認められたが、これらはすべて治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

開始用量群別では、<300 mg/m^2/day 群と比較して、>300 mg/m^2/day 群で高度の有害事象の発現率が高く、また、治験薬との因果関係が否定できない高度の有害事象の発現率も高かった。

表 2.7.6.3-4 有害事象の要約

	全体 N=60 N (%)
すべての有害事象	60 (100.0)
高度の有害事象	30 (50.0)
因果関係が否定できない有害事象	52 (86.7)
因果関係が否定できない高度の有害事象	16 (26.7)
有害事象により中止	3 (5.0)
重篤な有害事象	19 (31.7)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)

「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: L1069-93-02 CSR Table 12.2-A, Listing 16, 20

表 2.7.6.3-5 開始用量群別有害事象の要約

	<300 mg/m^2/day 群 N=34 N (%)	>300 mg/m^2/day 群 N=26 N (%)
すべての有害事象	34 (100.0)	26 (100.0)
高度の有害事象	11 (32.4)	19 (73.1)
因果関係が否定できない有害事象	27 (79.4)	25 (96.2)
因果関係が否定できない高度の有害事象	4 (11.8)	12 (46.2)

「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: L1069-93-02 CSR Table 12.2-B, Listing 16, 20

2) 有害事象の解析

a) 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められたすべての有害事象を治験薬との因果関係別に表 2.7.6.3-6 に示した。また、被験者全体の 10%以上に認められた有害事象について、開始用量群別に表 2.7.6.3-7 に示した。

すべての被験者（60 例）について、高頻度で認められた有害事象は、器官分類では全身（88.3%）、消化器系（78.3%）、皮膚及び付属器（58.3%）、呼吸器系（56.7%）及び神経系（50.0%）であった。

被験者全体（60 例）の 25%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象（基本語）は、無力症（48.3%）、剥脱性皮膚炎（35.0%）、頭痛、背部痛（各 33.3%）、疼痛、皮膚乾燥（各 31.7%）、悪心、白血球減少症、発疹（各 30.0%）、呼吸困難（28.3%）及び食欲不振（25.0%）であった。

一方、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、被験者全体の 86.7%（52/60）に認められた。被験者全体（60 例）の 10%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、剥脱性皮膚炎（33.3%）、無力症、頭痛、皮膚乾燥（各 31.7%）、白血球減少症（30.0%）、発疹（28.3%）、疼痛、高脂血症（各 18.3%）、背部痛、凝固時間延長（各 16.7%）、鼻炎（13.3%）、下痢、悪心、浮動性めまい、脱毛症、そう痒症（各 11.7%）、血管拡張、食欲不振、口内乾燥、ビリルビン血症、高コレステロール血症及び咳嗽増加（各 10.0%）であった。

表 2.7.6.3-6 治験薬との因果関係別有害事象（N=60）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%) [5)]
すべての有害事象	60 (100.0)	52 (86.7)
全身－すべて	53 (88.3)	39 (65.0)
腹部腫脹	2 (3.3)	0 (0.0)
無力症	29 (48.3)	19 (31.7)
悪液質	1 (1.7)	0 (0.0)
癌	1 (1.7)	0 (0.0)
悪寒	3 (5.0)	0 (0.0)
嚢胞	1 (1.7)	1 (1.7)
顔面浮腫	1 (1.7)	1 (1.7)
発熱	7 (11.7)	2 (3.3)
インフルエンザ症候群	1 (1.7)	1 (1.7)
頭痛	20 (33.3)	19 (31.7)
感染	9 (15.0)	3 (5.0)
注射部位反応	1 (1.7)	0 (0.0)
事故による外傷	2 (3.3)	0 (0.0)
倦怠感	1 (1.7)	0 (0.0)
粘膜障害	1 (1.7)	0 (0.0)
頚部強剛	2 (3.3)	1 (1.7)
疼痛	19 (31.7)	11 (18.3)
腹痛	13 (21.7)	5 (8.3)
背部痛	20 (33.3)	10 (16.7)
胸痛	6 (10.0)	2 (3.3)
胸骨下胸痛	1 (1.7)	0 (0.0)
頚部痛	1 (1.7)	0 (0.0)
骨盤痛	2 (3.3)	0 (0.0)
評価不能の反応	1 (1.7)	0 (0.0)
肉腫	1 (1.7)	0 (0.0)
心血管系－すべて	24 (40.0)	15 (25.0)
不整脈	1 (1.7)	0 (0.0)
浮腫	2 (3.3)	1 (1.7)
末梢性浮腫	9 (15.0)	4 (6.7)
心嚢液貯留	2 (3.3)	1 (1.7)
右心不全	1 (1.7)	1 (1.7)
出血	3 (5.0)	1 (1.7)
高血圧	2 (3.3)	2 (3.3)
低血圧	3 (5.0)	1 (1.7)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及びすべての被験者に対する割合
Source: L1069-93-02 CSR Table 3, Listing 16

表 2.7.6.3-6 治験薬との因果関係別有害事象（N=60）（続き）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%) [5)]
失神	1 (1.7)	0 (0.0)
血管拡張	7 (11.7)	6 (10.0)
消化器系－すべて	47 (78.3)	29 (48.3)
食欲不振	15 (25.0)	6 (10.0)
消化器癌	1 (1.7)	0 (0.0)
口唇炎	1 (1.7)	1 (1.7)
便秘	10 (16.7)	2 (3.3)
下痢	10 (16.7)	7 (11.7)
口内乾燥	8 (13.3)	6 (10.0)
消化不良	4 (6.7)	1 (1.7)
嚥下障害	5 (8.3)	1 (1.7)
おくび	2 (3.3)	1 (1.7)
食道炎	1 (1.7)	0 (0.0)
気管食道瘻	1 (1.7)	0 (0.0)
鼓腸	2 (3.3)	2 (3.3)
肝機能異常	6 (10.0)	5 (8.3)
メレナ	1 (1.7)	0 (0.0)
口腔モニリア症	1 (1.7)	0 (0.0)
悪心	18 (30.0)	7 (11.7)
腸閉塞	1 (1.7)	0 (0.0)
口内炎	2 (3.3)	1 (1.7)
便異常	1 (1.7)	1 (1.7)
しぶり	2 (3.3)	0 (0.0)
口渇	1 (1.7)	0 (0.0)
舌障害	1 (1.7)	1 (1.7)
歯の障害	2 (3.3)	0 (0.0)
口腔内潰瘍	1 (1.7)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (1.7)	0 (0.0)
嘔吐	10 (16.7)	4 (6.7)
内分泌系－すべて	4 (6.7)	4 (6.7)
甲状腺機能低下症	3 (5.0)	3 (5.0)
甲状腺障害	1 (1.7)	1 (1.7)
血液及びリンパ系－すべて	26 (43.3)	23 (38.3)
貧血	6 (10.0)	3 (5.0)
低色素性貧血	6 (10.0)	4 (6.7)
凝固時間延長	11 (18.3)	10 (16.7)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及びすべての被験者に対する割合
Source: L1069-93-02 CSR Table 3, Listing 16

表 2.7.6.3-6 治験薬との因果関係別有害事象（N=60）（続き）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%) [5)]
斑状出血	1 (1.7)	0 (0.0)
白血球減少症	18 (30.0)	18 (30.0)
リンパ腫様反応	1 (1.7)	0 (0.0)
点状出血	1 (1.7)	1 (1.7)
血小板減少症	3 (5.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害－すべて	25 (41.7)	18 (30.0)
呼吸性アルカローシス	1 (1.7)	0 (0.0)
ビリルビン血症	6 (10.0)	6 (10.0)
BUN 増加	1 (1.7)	0 (0.0)
クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.7)	1 (1.7)
クレアチニン増加	4 (6.7)	3 (5.0)
脱水	5 (8.3)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (1.7)	1 (1.7)
高コレステロール血症	6 (10.0)	6 (10.0)
高カリウム血症	2 (3.3)	1 (1.7)
高脂血症	11 (18.3)	11 (18.3)
低カルシウム血症	1 (1.7)	1 (1.7)
低マグネシウム血症	1 (1.7)	0 (0.0)
血清 GOT 増加	3 (5.0)	2 (3.3)
血清 GPT 増加	1 (1.7)	0 (0.0)
体重減少	4 (6.7)	2 (3.3)
体重増加	3 (5.0)	3 (5.0)
筋骨格系－すべて	16 (26.7)	9 (15.0)
関節痛	5 (8.3)	2 (3.3)
特発性骨折	1 (1.7)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (1.7)	1 (1.7)
下肢痙攣	4 (6.7)	4 (6.7)
関節障害	3 (5.0)	2 (3.3)
筋肉痛	5 (8.3)	1 (1.7)
骨痛	3 (5.0)	1 (1.7)
神経系－すべて	30 (50.0)	17 (28.3)
激越	1 (1.7)	0 (0.0)
健忘	1 (1.7)	0 (0.0)
不安	1 (1.7)	0 (0.0)
無感情	1 (1.7)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及びすべての被験者に対する割合
Source: L1069-93-02 CSR Table 3, Listing 16

表 2.7.6.3-6 治験薬との因果関係別有害事象（N=60）（続き）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%) [5)]
運動失調	1 (1.7)	0 (0.0)
錯乱	4 (6.7)	0 (0.0)
協調運動異常	1 (1.7)	1 (1.7)
うつ病	7 (11.7)	2 (3.3)
浮動性めまい	11 (18.3)	7 (11.7)
情動不安定	1 (1.7)	1 (1.7)
歩行異常	2 (3.3)	1 (1.7)
筋緊張亢進	2 (3.3)	1 (1.7)
感覚鈍麻	3 (5.0)	3 (5.0)
不眠症	4 (6.7)	1 (1.7)
リビドー減退	1 (1.7)	1 (1.7)
髄膜炎	1 (1.7)	0 (0.0)
神経過敏	2 (3.3)	2 (3.3)
末梢神経炎	2 (3.3)	1 (1.7)
妄想反応	1 (1.7)	0 (0.0)
錯感覚	2 (3.3)	0 (0.0)
傾眠	3 (5.0)	1 (1.7)
会話障害	2 (3.3)	0 (0.0)
思考異常	2 (3.3)	0 (0.0)
呼吸器系－すべて	34 (56.7)	14 (23.3)
気管支炎	2 (3.3)	1 (1.7)
肺癌	1 (1.7)	0 (0.0)
咳嗽増加	14 (23.3)	6 (10.0)
呼吸困難	17 (28.3)	4 (6.7)
胸水	2 (3.3)	1 (1.7)
喀血	3 (5.0)	1 (1.7)
過換気	1 (1.7)	0 (0.0)
肺障害	2 (3.3)	1 (1.7)
咽頭炎	3 (5.0)	1 (1.7)
誤嚥性肺炎	1 (1.7)	0 (0.0)
気胸	2 (3.3)	0 (0.0)
呼吸障害	1 (1.7)	0 (0.0)
鼻炎	11 (18.3)	8 (13.3)
副鼻腔炎	5 (8.3)	0 (0.0)
喀痰増加	2 (3.3)	1 (1.7)
音声変調	2 (3.3)	0 (0.0)
喘鳴	1 (1.7)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及びすべての被験者に対する割合
Source: L1069-93-02 CSR Table 3, Listing 16

表 2.7.6.3-6 治験薬との因果関係別有害事象（N=60）（続き）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%) [5)]
皮膚及び付属器－すべて	35 (58.3)	31 (51.7)
ざ瘡	2 (3.3)	1 (1.7)
脱毛症	8 (13.3)	7 (11.7)
接触性皮膚炎	1 (1.7)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	21 (35.0)	20 (33.3)
皮膚黒色腫	1 (1.7)	0 (0.0)
爪の障害	2 (3.3)	2 (3.3)
そう痒症	7 (11.7)	7 (11.7)
発疹	18 (30.0)	17 (28.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (3.3)	2 (3.3)
小胞水疱性皮疹	1 (1.7)	1 (1.7)
皮膚障害	2 (3.3)	1 (1.7)
皮膚変色	1 (1.7)	1 (1.7)
皮膚乾燥	19 (31.7)	19 (31.7)
発汗	3 (5.0)	2 (3.3)
皮膚潰瘍	2 (3.3)	0 (0.0)
特殊感覚－すべて	12 (20.0)	7 (11.7)
白内障	1 (1.7)	0 (0.0)
結膜炎	4 (6.7)	3 (5.0)
難聴	1 (1.7)	0 (0.0)
複視	1 (1.7)	0 (0.0)
耳の障害	1 (1.7)	1 (1.7)
外耳炎	1 (1.7)	0 (0.0)
耳痛	2 (3.3)	1 (1.7)
耳鳴	2 (3.3)	1 (1.7)
視覚異常	3 (5.0)	2 (3.3)
泌尿生殖器系－すべて	9 (15.0)	4 (6.7)
卵巣癌	1 (1.7)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (1.7)	0 (0.0)
排尿困難	3 (5.0)	1 (1.7)
血尿	1 (1.7)	0 (0.0)
尿失禁	1 (1.7)	1 (1.7)
尿路感染	1 (1.7)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (1.7)	1 (1.7)
多尿	1 (1.7)	1 (1.7)
尿閉	1 (1.7)	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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及びすべての被験者に対する割合
Source: L1069-93-02 CSR Table 3, Listing 16

表 2.7.6.3-7 被験者全体の 10%以上に認められた開始用量群別の有害事象

器官分類 1)	基本語 1)	<300 mg/m²/day (N=34)	>300 mg/m²/day (N=26)	全体 (N=60)
		N (%)	N (%)	N (%)
全身	無力症	16 (47.0)	13 (49.9)	29 (48.3)
	発熱	6 (17.6)	1 (3.8)	7 (11.7)
	頭痛	12 (35.3)	8 (30.7)	20 (33.3)
	感染	5 (14.7)	4 (15.3)	9 (15.0)
	疼痛	8 (23.5)	11 (42.3)	19 (31.7)
	腹痛	3 (8.8)	10 (38.4)	13 (21.7)
	背部痛	9 (26.5)	11 (42.3)	20 (33.3)
	胸痛	4 (11.8)	2 (7.6)	6 (10.0)
心血管系	末梢性浮腫	5 (14.7)	4 (16.3)	9 (15.0)
	血管拡張	3 (8.8)	4 (15.4)	7 (11.7)
消化器系	食欲不振	7 (20.6)	8 (30.7)	15 (25.0)
	便秘	4 (11.7)	6 (23.0)	10 (16.7)
	下痢	4 (11.8)	6 (23.0)	10 (16.7)
	口内乾燥	2 (5.9)	6 (23.1)	8 (13.3)
	肝機能異常	1 (2.9)	5 (19.2)	6 (10.0)
	悪心	9 (26.4)	9 (34.6)	18 (30.0)
	嘔吐	6 (17.6)	4 (15.3)	10 (16.7)
血液及びリンパ系	貧血	4 (11.7)	2 (7.6)	6 (10.0)
	低色素性貧血	1 (2.9)	5 (19.2)	6 (10.0)
	凝固時間延長	2 (5.8)	9 (34.6)	11 (18.3)
	白血球減少症	2 (5.8)	16 (61.6)	18 (30.0)
代謝及び栄養障害	ビリルビン血症	1 (2.9)	5 (19.2)	6 (10.0)
	高コレステロール血症	1 (2.9)	5 (19.2)	6 (10.0)
	高脂血症	1 (2.9)	10 (38.4)	11 (18.3)
神経系	うつ病	5 (14.7)	2 (7.7)	7 (11.7)
	浮動性めまい	6 (17.6)	5 (19.2)	11 (18.3)
呼吸器系	咳嗽増加	9 (26.5)	5 (19.2)	14 (23.3)
	呼吸困難	9 (26.5)	8 (30.7)	17 (28.3)
	鼻炎	8 (23.5)	3 (11.5)	11 (18.3)
皮膚及び付属器	脱毛症	3 (8.8)	5 (19.1)	8 (13.3)
	剥脱性皮膚炎	4 (11.8)	17 (65.4)	21 (35.0)
	そう痒症	2 (5.9)	5 (19.2)	7 (11.7)
	発疹	6 (17.6)	12 (46.1)	18 (30.0)
	皮膚乾燥	6 (17.6)	13 (50.0)	19 (31.7)

1) Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。
Source: L1069-93-02 CSR Table 12.2-C

b) 有害事象の程度

すべての有害事象を開始用量群別、重症度別に表 2.7.6.3-8 に示した。

本試験で認められた有害事象のほとんどは、軽度～中等度 (264/315 件、83.8%) であった。

前述した被験者全体の 25%以上に認められた有害事象については、白血球減少症及び呼吸困難を除き、ほとんどが軽度であった。発疹及び皮膚乾燥については、高度の事象は認められなかった。

表 2.7.6.3-8 開始用量群別、重症度別の有害事象

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m^2/day (N=34)			>300 mg/m^2/day (N=26)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
全身－すべて	12 (35.3)	14 (41.2)	4 (11.8)	8 (30.8)	8 (30.8)	7 (26.9)
腹部腫脹	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
無力症	8 (23.5)	7 (20.6)	1 (2.9)	9 (34.6)	3 (11.5)	1 (3.8)
悪液質	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
発熱	3 (8.8)	3 (8.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ症候群	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	9 (26.5)	1 (2.9)	2 (5.9)	5 (19.2)	2 (7.7)	1 (3.8)
感染	4 (11.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	1 (3.8)
注射部位反応	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
事故による外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
頚部強剛	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	5 (14.7)	3 (8.8)	0 (0.0)	6 (23.1)	4 (15.4)	1 (3.8)
腹痛	1 (2.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	7 (26.9)	2 (7.7)	1 (3.8)
背部痛	7 (20.6)	2 (5.9)	0 (0.0)	8 (30.8)	1 (3.8)	2 (7.7)
胸痛	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)
胸骨下胸痛	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
評価不能の反応	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管系－すべて	7 (20.6)	4(11.8)	1 (2.9)	10 (38.5)	1 (3.8)	1 (3.8)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
末梢性浮腫	4 (11.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	1 (3.8)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
右心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管拡張	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器系－すべて	15 (44.1)	6 (17.6)	1 (2.9)	14 (53.8)	5 (19.2)	6 (23.1)
食欲不振	4 (11.8)	3 (8.8)	0 (0.0)	5 (19.2)	2 (7.7)	1 (3.8)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-93-02 CSR Table 4

表 2.7.6.3-8 開始用量群別、重症度別の有害事象（続き）

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m^2/day (N=34)			>300 mg/m^2/day (N=26)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
消化器癌	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	3 (8.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	5 (19.2)	1 (3.8)	0 (0.0)
下痢	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	2 (7.7)	1 (3.8)
口内乾燥	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)	1 (3.8)	0 (0.0)
消化不良	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.7)
おくび	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管食道瘻	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	1 (3.8)
メレナ	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔モニリア症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	8 (23.5)	1 (2.9)	0 (0.0)	7 (26.9)	0 (0.0)	2 (7.7)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
便異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
しぶり	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の障害	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (8.8)	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)
内分泌系－すべて	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
甲状腺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系－すべて	0 (0.0)	4 (11.8)	3 (8.8)	5(19.2)	8 (30.8)	6 (23.1)
貧血	0 (0.0)	3 (8.8)	1 (2.9)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
低色素性貧血	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (3.8)
凝固時間延長	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	7 (26.9)	2 (7.7)	0 (0.0)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (15.4)	8 (30.8)	4 (15.4)
リンパ腫様反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-93-02 CSR Table 4

表 2.7.6.3-8 開始用量群別、重症度別の有害事象（続き）

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m²/day (N=34)			>300 mg/m²/day (N=26)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
代謝及び栄養障害－すべて	0 (0.0)	5(14.7)	1 (2.9)	3 (11.5)	10 (38.5)	6 (23.1)
呼吸性アルカローシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	3 (11.5)
BUN 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	4 (15.4)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (3.8)	4 (15.4)	5 (19.2)
低カルシウム血症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清 GOT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)
血清 GPT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
筋骨格系－すべて	5 (14.7)	2 (5.9)	0 (0.0)	7 (26.9)	1 (3.8)	1 (3.8)
関節痛	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
特発性骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢痙攣	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.8)
筋肉痛	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系－すべて	11 (32.4)	2 (5.9)	2 (5.9)	8 (30.8)	7 (26.9)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動失調	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)
協調運動異常	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	4 (11.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	6 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
情動不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
歩行異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
筋緊張亢進	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合

Source: L1069-93-02 CSR Table 4

表 2.7.6.3-8 開始用量群別、重症度別の有害事象（続き）

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m^2/day (N=34)			>300 mg/m^2/day (N=26)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
不眠症	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
リビドー減退	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経過敏	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
妄想反応	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
会話障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
思考異常	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器系－すべて	10 (29.4)	7 (20.6)	2 (5.9)	6 (23.1)	6 (23.1)	3 (11.5)
気管支炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽増加	4 (11.8)	5 (14.7)	0 (0.0)	4 (15.4)	1 (3.8)	0 (0.0)
呼吸困難	5 (14.7)	4 (11.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	5 (19.2)	2 (7.7)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
喀血	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
過換気	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
肺障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	8 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)
副鼻腔炎	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
喀痰増加	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
音声変調	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び付属器－すべて	11 (32.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	12 (46.2)	6 (23.1)	5 (19.2)
ざ瘡	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (3.8)	1 (3.8)
接触性皮膚炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (38.5)	3 (11.5)	4 (15.4)
皮膚黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
爪の障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	3 (11.5)	0 (0.0)
発疹	5 (14.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	9 (34.6)	3 (11.5)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
小胞水疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-93-02 CSR Table 4

表 2.7.6.3-8 開始用量群別、重症度別の有害事象（続き）

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m^2/day (N=34)			>300 mg/m^2/day (N=26)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	6 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
特殊感覚－すべて	4 (11.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	6 (23.1)	1 (3.8)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
結膜炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
難聴	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳の障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視覚異常	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿生殖器系－すべて	3 (8.8)	1 (2.9)	2 (5.9)	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)
卵巣癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
尿失禁	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-93-02 CSR Table 4

(4) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

本試験の死亡例は、本剤投与期間及びフォローアップ期間中に 3 例、フォローアップ期間終了後に 2 例が報告された。死亡例の要約を表 2.7.6.3-9 に示した。なお、死亡例一覧は 2.7.4 項に掲載した。

死亡例の死因は病態の悪化が最も多かった。すべての死亡について、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-9 死亡例の要約

被験者番号	開始用量 mg/m^2/day	年齢/性別/人種	登録時の診断	担当医師記載の死因	COSTART 基本語 [1]	治験薬初回投与日	治験薬最終投与日	死亡日	因果関係
11-207*	20（非微粉化製剤）	68 歳/女/アジア系	転移性結腸癌	Progressive Disease	---	03/06/94	01/07/94	?/09/94	関連なし [2]
11-210*	30（非微粉化製剤）	73 歳/男/その他	前立腺癌/肺癌（NSCL）	Progressive Disease	前立腺癌、肺癌、髄膜炎	15/07/94	15/08/94	16/09/94	関連なし
11-230	140	52 歳/男/白人	結腸癌－Dukes C2	Progressive Disease	感染、肺障害、呼吸障害	26/05/95	28/05/95	02/06/95	関連なし
11-235	380	78 歳/男/白人	膵癌	B-Cell Lymphoma、Progressive Pancreatic Cancer	リンパ腫様反応、消化器癌	12/09/95	26/09/95	28/09/95	関連なし
11-241	500	77 歳/男/白人	悪性黒色腫	Progressive Metastatic Malignant Melanoma	皮膚黒色腫	19/10/95	01/12/95	26/12/95	関連なし

日付は日/月/年で記載
*：フォローアップ期間終了後の死亡例
1) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。
2) 被験者番号 11-207 は、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: L1069-93-02 CSR Table 12.3-A, Listing 2, 17, 18, 19

2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を開始用量別、重症度別に表 2.7.6.3-10 に示した。

重篤な有害事象は 19 例に 34 件が認められた。すべての重篤な有害事象について、治験薬との因果関係は否定された。

全般的に、本試験中に報告された重篤な有害事象の多くは進行癌に関連するものであった。

開始用量群別の重篤な有害事象発現率は、<300 mg/m^2/day 群が 32.4%（11/34）、>300 mg/m^2/day 群が 30.8%（8/26）であり、両群でほぼ同程度であった。

表 2.7.6.3-10 開始用量群別、重症度別の重篤な有害事象

器官分類 重篤な有害事象 [1),2)]	<300 mg/m²/day (N=34)			>300 mg/m²/day (N=26)			全体 (N=60)
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
全身－すべて	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (11.5)	7 (11.7)
発熱	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.7)
事故による外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.7)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.7)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.3)
肉腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
心血管系－すべて	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.7)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.7)
消化器系－すべて	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	4 (6.7)
消化器癌	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (5.0)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
血液及びリンパ系－すべて	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (3.3)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
リンパ腫様反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.7)
代謝及び栄養障害－すべて	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	3 (5.0)
クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
脱水	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.3)
神経系－すべて	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
呼吸器系－すべて	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	7 (11.7)
肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (5.0)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.7)
肺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
皮膚及び付属器－すべて	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.7)
皮膚黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.7)
泌尿生殖器系－すべて	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
卵巣癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
注：重篤な有害事象のデータベースは試験終了後に発現した重篤な有害事象を含むなど有害事象データベースと異なるため、重篤な有害事象の表と有害事象の表との間に齟齬がある場合がある。
Source: L1069-93-02 CSR Table 8, 9

3) その他重要な有害事象

a) 用量制限毒性

本試験で認められたすべての用量制限毒性を開始用量群別に表 2.7.6.3-11 に示した。

単回投与時又は反復投与時に、10 例が用量制限毒性を発現した。このうち、本剤投与開始 4 週間以内に用量制限毒性を発現した被験者は 5 例であった。

<300 mg/m^2/day 群では用量制限毒性が 1 例のみ認められた。この被験者は本剤 230 mg/m^2/day を 99 日間投与後にプロトロンビン時間延長を発現した。

表 2.7.6.3-11 開始用量群別用量制限毒性の発現率

用量制限毒性*	<300 mg/m^2/day (N=34) N (%)	>300 mg/m^2/day (N=26) N (%)
すべての用量制限毒性	1 (2.9)	9 (34.6)
Elevated PT（プロトロンビン時間延長）	1 (2.9)	0 (0.0)
Low WBCs/granulocytes（白血球数/顆粒球数減少）	0 (0.0)	4 (15.4)
Skin Peeling/Itching/Toxicity（皮膚剥離/そう痒/皮膚毒性）	0 (0.0)	4 (15.4)
Elevated Bilirubin/Transaminase（ビリルビン増加/トランスアミナーゼ上昇）	0 (0.0)	3 (11.5)
Diarrhea（下痢）	0 (0.0)	1 (3.8)

*：辞書によりコーディングされていない
Source: L1069-93-02 CSR Table 12.1-C

b) 試験中止に至った有害事象

有害事象により試験を中止した被験者は 3 例であり、すべて開始用量が 1000 mg/m^2/day の被験者であった。これらの被験者の要約を表 2.7.6.3-12 に示した。

表 2.7.6.3-12 有害事象により試験を中止した被験者の要約

開始用量 mg/m^2/day	被験者番号	担当医師記載の事象名	治験薬投与期間 1)	重症度 2)	治験薬との因果関係 3)	最終投与量 4) mg/m^2/day
1000	11-253	Elevated cholesterol	85	高度	関連あり	1000
		Neutropenia		高度	関連あり	
		Elevated triglyceride		高度	関連あり	
1000	11-254	Hyperbilirubinemia	35	高度	関連あり	800
1000	11-257	Diarrhea	7	高度	多分関連あり	1000
		Transaminase elevation		高度	多分関連あり	

1) （最終投与日－初回投与日）+1 日により算出.
2) 最も高度の重症度
3) 試験中止時点の治験薬との因果関係
4) 最後に投与した投与量、不明の場合は開始用量とした
Source: L1069-93-02 CSR Table 12.3-C

(5) 臨床検査値及びバイタルサインの評価

本試験期間中に、個々の被験者に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常のうち、治験薬と関連性がある可能性が高いものは、貧血、凝固時間延長、白血球減少症、好中球減少症、

リンパ球減少症、ビリルビン血症、肝機能検査異常、高コレステロール血症、高脂血症、TSH減少、総サイロキシン減少、遊離サイロキシン減少及びCPK増加であった。

バイタルサインについては、特筆すべき変化は認められなかった。

全体的な各臨床検査値の推移について、以下に記載する。

a) 血液学的検査

各血液学的検査項目について、Week >3～4及び最終検査時のベースラインからの変化率の中央値を開始用量群別に表 2.7.6.3-13 に示した。

被験者全体について、ベースラインからの変化率の中央値が顕著に変動した血液学的検査項目は（Week >3～4又は最終検査時に≥10%）、白血球数、絶対好中球数、リンパ球（%）、絶対リンパ球数及び血小板数であった。

表 2.7.6.3-13 血液学的検査値のベースラインからの変化率の中央値

	<300 mg/m^2/day (N=34)		>300 mg/m^2/day (N=26)		全体 (N=60)	
血液学的検査項目	Week >3～4	最終検査	Week >3～4	最終検査	Week >3～4	最終検査
ヘモグロビン量	−5.8%	−2.5%	−7.7%	−7.4%	−7.5%	−6.2%
ヘマトクリット	−5.8%	−2.2%	−9.4%	−8.8%	−7.8%	−5.4%
赤血球数	−6.0%	−0.7%	−7.8%	−4.7%	−6.2%	−4.0%
MCV	−1.3%	−2.3%	−2.3%	−2.3%	−2.1%	−2.3%
MCH	−0.5%	−1.9%	−2.5%	−1.7%	−1.0%	−1.9%
MCHC	1.3%	−0.6%	0.0%	1.6%	0.6%	0.3%
白血球数	−9.1%	−6.8%	−21.1%	−25.5%	−13.8%	−12.4%
好中球%	1.3%	−2.0%	0.8%	−4.4%	1.3%	−3.3%
絶対好中球数	−12.7%	−5.9%	−27.7%	−34.8%	−14.6%	−11.6%
リンパ球%	16.2%	15.4%	20.0%	34.3%	20.0%	28.6%
絶対リンパ球数	7.3%	15.8%	0.0%	7.8%	3.6%	10.0%
血小板数	11.3%	16.8%	17.8%	15.3%	12.3%	16.8%
プロトロンビン時間（PT）	0.9%	1.8%	1.9%	9.5%	0.9%	3.8%
活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	−2.0%	0.7%	7.7%	10.0%	−0.9%	2.7%

Source: L1069-93-02 CSR Table 12.4-A

b) 血液生化学検査

各血液生化学検査項目について、Week >3～4及び最終検査時のベースラインからの変化率の中央値を開始用量群別に表 2.7.6.3-14 に示した。

ベースラインからの変化率の中央値が顕著に増加した血液生化学検査項目は（Week >3～4又は最終検査時に≥10%）、被験者全体では、BUN、SGOT、LDH、CPK、総トリグリセリド及び総コレステロールであった。一方、ベースラインからの変化率の中央値が顕著に減少した項目は、被験者全体では、HDL-C、総ビリルビン及びSGPTであった。

表 2.7.6.3-14 血液生化学検査値のベースラインからの変化率の中央値

	<300 mg/m²/day (N=34)		>300 mg/m²/day (N=26)		全体 (N=60)	
血液生化学検査項目	Week >3～4	最終検査	Week >3～4	最終検査	Week >3～4	最終検査
Na	−1.4%	−1.4%	−0.7%	−1.5%	−0.7%	−1.4%
K	2.4%	2.4%	4.8%	7.9%	2.9%	5.0%
Cl	−1.0%	−1.0%	−1.9%	−3.0%	−1.9%	−2.8%
CO_2	−1.3%	2.6%	−0.9%	−2.3%	−1.3%	0.0%
BUN	15.4%	0.0%	24.1%	28.5%	18.2%	15.4%
クレアチニン	8.3%	0.0%	10.8%	13.4%	9.1%	7.1%
血糖値	0.0%	0.0%	5.5%	11.8%	4.3%	6.5%
SGOT	0.0%	14.3%	20.1%	18.2%	6.3%	14.3%
SGPT	−10.0%	−15.8%	−5.6%	−22.3%	−10.0%	−15.8%
ALP	−1.1%	2.7%	1.9%	−5.0%	0.0%	2.1%
総ビリルビン	−20.0%	−20.0%	0.0%	0.0%	−16.7%	−16.7%
LDH	8.2%	12.0%	19.9%	21.9%	11.2%	17.9%
アルブミン	−5.1%	−6.7%	−9.3%	−6.5%	−6.1%	−6.7%
総タンパク	−4.1%	−2.2%	2.6%	0.0%	−1.3%	−1.2%
CPK	14.0%	18.6%	57.4%	50.9%	28.1%	30.9%
カルシウム	−1.1%	−1.1%	2.8%	3.9%	0.0%	1.0%
尿酸	1.9%	−4.0%	−3.9%	−2.0%	−1.8%	−4.0%
総トリグリセリド	42.7%	58.0%	381.2%	325.5%	67.5%	84.5%
総コレステロール	4.4%	2.9%	56.5%	47.2%	13.8%	19.0%
LDL-C	−0.5%	−1.3%	81.6%	13.2%	0.0%	4.9%
HDL-C	−10.4%	−19.5%	−36.8%	−38.7%	−15.5%	−24.6%
P	2.9%	2.7%	7.5%	3.1%	5.4%	2.9%

Source: L1069-93-02 CSR Table 12.4-B

c) 甲状腺機能検査

甲状腺刺激ホルモン（TSH）、総サイロキシン及び遊離サイロキシンについて、Week >3～4 及び最終検査時のベースラインからの変化率の中央値を開始用量群別に表 2.7.6.3-15 に示した。

すべての甲状腺機能検査値について、Week >3～4 及び最終検査時のベースラインからの変化率の中央値は、<300 mg/m²/day 群よりも>300 mg/m²/day 群で大きかった。

表 2.7.6.3-15 TSH、総サイロキシン及び遊離サイロキシンのベースラインからの変化率の中央値

	<300 mg/m²/day (N=34)		>300 mg/m²/day (N=26)		全体 (N=60)	
検査項目	Week >3～4	最終検査	Week >3～4	最終検査	Week >3～4	最終検査
TSH	−25.5%	−28.6%	−89.8%	−59.7%	−49.9%	−46.8%
総サイロキシン	−18.5%	−17.7%	−42.0%	−34.5%	−25.3%	−23.7%
遊離サイロキシン	−28.6%	−28.2%	−55.9%	−45.0%	−39.2%	−35.9%

Source: L1069-93-02 CSR Table 12.4-C

薬物動態の結果（報告書番号 RR-845-98-015.a）

ベキサロテン濃度は、非微粉化製剤及び微粉化製剤のすべての投与量で測定可能であった。微粉化製剤投与後のベキサロテンの血漿中濃度は非微粉化製剤と比べて高く、微粉化製剤が

使用可能となった以降、非微粉化製剤は使用していない。本項では、主に微粉化製剤投与後に得られたデータについて記載する。ベキサロテンの薬物動態パラメータの要約を表2.7.6.3-16に示した。

ベキサロテンの C_{max} 及び AUC_{0-6} の平均値は、本試験の投与量範囲で、概して投与量に比例した増加がみられた。本剤 1000 mg/m^2 投与後のベキサロテンの C_{max} 及び AUC の平均値は、用量に比例した増加よりもやや増加量が少なかったが、被験者間の変動も大きかった。単回投与後の C_{max} 及び AUC_{0-6} の被験者間の変動は、500 mg/m^2 以上の投与量で比較的大きく、変動係数は 50%を超えた。t_{max} は、単回投与後及び反復投与後ともに、概して 2～3 時間の範囲内であった。t_{max} の平均値は、用量の増加に伴ってわずかに延長する傾向がみられた。

反復投与後では、投与前のベキサロテン濃度がたびたび検出されたが、これらの濃度は当該用量での C_{max} と比べて概して低かった（平均で C_{max} の 6%）。本試験の本剤の高用量投与時では、ベキサロテンの C_{max} 及び AUC は単回投与後と比べて反復投与後で低い傾向がみられた。しかしながら、単回投与時と反復投与時の C_{max} 及び AUC の差と投与量との間に明らかな関連性は認められず、また、C_{max} 及び AUC の被験者間の変動も大きかった。

最終相の消失速度定数が限られたデータを基に推定されていることから、投与量間の曝露量の比較には主として AUC_{0-6} を用いることとした。これらの限られたデータに基づき、$t_{1/2}$ の全体の調和平均は 1.9 時間であった。

本試験の一部として採取した試料を用いて別試験を実施し、C-6 位及び C-7 位の酸化により生成する主要な血漿中代謝物を測定した。これらの代謝物は、レチノイド受容体への結合が弱く、また *in vitro* のトランス活性化試験の結果、活性化能は低かったことから、ベキサロテンの臨床活性にほとんど寄与しないと考えられた。

表 2.7.6.3-16 進行癌患者を対象としたベキサロテン（微粉化製剤）の単回経口投与後及び1日1回反復経口投与後のベキサロテンの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

投与量 (mg/m^2)	投与 [1)]	被験者数	観察回数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [2)] (h)
21	単回	3	3	1.3 (0.6)	183 (90)	NA	498 (260)	1.5 (0.2)
	反復	3	3	1.3 (0.6)	189 (58)	2 (2)	514 (153)	1.5 (0.4)
50	単回	3	3	2.0 (0.0)	317 (86)	NA	946 (171)	1.4 (0.3)
	反復	3	3	2.7 (1.3)	214 (110)	2 (1)	824 (396)	1.2 (0.4)
83	単回	3	3	1.4 (0.6)	320 (153)	NA	948 (494)	1.4 (0.2)
	反復	3	4	2.0 (0.1)	186 (99)	5 (3)	546 (211)	2.3 (0.5)
140	単回	4	4	2.6 (1.0)	858 (468)	NA	3010 (1228)	2.7 (0.9)
	反復	3	3	1.4 (0.6)	754 (256)	14 (8)	2666 (1128)	2.8 (1.2)
230	単回	4	4	3.0 (1.2)	1640 (1068)	NA	5586 (3544)	2.1 (0.5)
	反復	5	4[3)]	3.4 (2.0)	688 (497)	45 (64)	2325 (1623)	1.3 -
380	単回	5	5	3.8 (1.1)	1959 (1215)	NA	7657 (4789)	2.9 (1.8)
	反復	4	4	2.9 (2.3)	850 (550)	117 (173)	2528 (1268)	2.0 (0.8)
500	単回	4	4	2.6 (0.9)	3744 (2429)	NA	15496 (9044)	3.4 (2.5)
	反復	4	4	4.1 (1.6)	1648 (794)	66 (44)	6997 (4084)	3.5 -
650	単回	6	6	3.2 (1.1)	2792 (1696)	NA	11310 (6646)	2.3 (0.6)
	反復	5	5	3.3 (1.5)	2065 (1710)	66 (58)	7232 (5808)	1.7 (0.4)
800	単回	6	6	3.1 (1.8)	4138 (2570)	NA	15900 (10486)	3.6 (0.9)
	反復	5	5	4.3 (1.3)	1531 (576)	192 (240)	5926 (1707)	1.8 (0.6)
1000	単回	6	6	3.1 (1.6)	3647 (2605)	NA	14746 (12023)	2.9 (0.8)
	反復	4	4	3.4 (2.2)	1196 (222)	64 (30)	4299 (841)	2.7 (1.3)

NA=該当せず、-=算出せず

1) 単回=単回投与（Day 1）；反復=1日1回反復投与（大多数がDay 15に試料採取）

2) $t_{1/2}$ が算出できなかったプロファイルがあったため、以下の場合、データ数が観察回数と異なる：
230 mg/m^2 及び 500 mg/m^2 の反復投与 n=2；380 mg/m^2 及び 1000 mg/m^2 の反復投与 n=3；650 mg/m^2 の単回及び反復投与 n=4；800 mg/m^2 及び 1000 mg/m^2 の単回投与 n=4

3) C_0 は観察回数5回で算出

Source: RR-845-98-015.a Table 3

結論

本試験の結果、進行癌に対する潜在的有効性については、客観的な抗腫瘍効果は認められなかった。なお、3例で、臨床的意義は不明であるものの、病態の長期間にわたる安定が認められた。本剤の全般的な安全性及び薬物動態のプロファイルより、さらなる臨床試験の実施に問題はないと考えられた。

2.7.6.4 L1069-94-02 試験［薬物動態及び安全性試験］（参考資料）

進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象として、ベキサロテンの忍容性、安全性、潜在的毒性及び薬物動態を検討した第 I/II 相試験

添付資料 5.3.3.2.3（参考）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

試験の表題

Phase 1/2 Evaluation of Targretin™ (LGD1069) in Patients with Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer

治験責任医師

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] の 4 施設（米国）が試験に参加し、このうち 3 施設で被験者の登録があった。

公表論文

なし

試験期間

1994 年 7 月 25 日（最初の被験者の登録日）～1997 年 10 月 26 日（最後の被験者の試験完了日）

開発のフェーズ

I/II

目的

(1) 進行再発頭頸部扁平上皮癌患者を対象として、本剤 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。
(2) 進行再発頭頸部扁平上皮癌患者を対象として、適切な忍容可能な用量での本剤の潜在的な抗腫瘍効果（奏効率）を評価する。

試験方法

本試験は、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増試験であり、進行再発頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、本剤 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与時の安全性を評価した。本試験

は第 I 相試験期と第 II 相試験期の 2 つの相で構成された。第 I 相試験期では最大耐用量を検討することとし、第 II 相試験期では最大耐用量を投与する被験者を追加して有効性を評価することとした。試験期間中、すべての被験者に対し、安全性及び有効性の評価を定期的に複数回実施することとした。

治験薬投与期間は 4 週間とした。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が認められず、容認できない毒性も認められない場合、4 週間の治験薬投与延長を可能とした。

本試験の第 I 相試験期では、1 用量につき 3 例以上で試験を実施した。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。この一連の流れを、最大耐用量が決定するまで繰り返すこととした。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。

本試験の早期に剤型が微粉化製剤に変更され、微粉化製剤に変更した直後に試験を開始した 3 例から、先行する第 I 相試験のデータに基づき、微粉化製剤を投与することとした。

被験者数

計画被験者数　最大 100 例

登録被験者数　29 例

治験薬投与被験者数　計 28 例［1 日 1 回投与：4 例、1 日 2 回投与：24 例］

（このうち薬物動態解析用試料は各用量 3 例以上の被験者から採取することとし、合計 14 例より試料を採取した）

なお、被験者登録の遅延のため、本試験は、第 I 相試験期完了前及び第 II 相試験期開始前に終了となった。

診断及び主な組み入れ基準

被験者は、18 歳以上で、組織学的に確認された進行再発頭頸部扁平上皮癌で、標準的な既存の療法に不応となった者とした。

本試験の第 I 相試験期に登録する被験者は測定可能な病変の有無は問わないこととしたが、第 II 相試験期に登録する被験者は測定可能な病変を有することとした。また、一般状態が Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の基準で 0、1 又は 2 で、すべての器官系が臨床的に十分な機能を有していることとした。

治験薬、用量及び投与方法

(1) 被験薬

本剤は、ベキサロテンを 10 mg、25 mg、50 mg 又は 75 mg を含有する経口剤である。

本剤 10 mg/m^2 の投与については、非微粉化製剤を使用し、1 日 1 回投与とした。その他の投与量については、すべて微粉化製剤を使用し、1 日 2 回投与とした。

本剤は、食事又はサプリメントとともに服用することとした。

- 非微粉化製剤：ベキサロテン 10 mg、同 25 mg
- 微粉化製剤：ベキサロテン 10 mg、同 25 mg、同 50 mg、同 75 mg

(2) 対照薬

なし

(3) 投与期間

治験薬投与期間は 4 週間とした。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が認められず、容認できない毒性も認められない場合、4 週間の治験薬投与延長を可能とした。

評価項目及び評価基準

(1) 有効性

測定可能病変を有する被験者に対し、個々の病変の測定により、完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、不変（SD）及び増悪（PD）で判定することとした。

(2) 安全性

安全性の評価項目は、有害事象、心電図検査、身体的検査、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び甲状腺機能検査）、バイタルサイン、眼科検査及び死亡とした。

(3) 薬物動態

本剤の血漿中濃度測定用試料を、Day 1 及び 15 の本剤投与前（0 時間）、投与後 0.5、1、2、4 及び 6 時間に採取することとした。本剤の薬物動態パラメータは、標準的なノンコンパートメント法を用いて推定することとした。ベキサロテン濃度はガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析検出法により測定した。測定方法はバリデートされており、1.0～500 ng/mL の範囲で線形性が認められ、定量下限（LLQ）は 1.0 ng/mL であった。

推定した薬物動態パラメータ：投与前濃度（C_0）（Day 15 のみ）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、みかけの最終相の消失速度定数（λ_z）、半減期（$t_{1/2}$）、試料採取時間間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}6}$）、無限時間に外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）

統計手法

(1) 有効性及び安全性

本試験のすべての解析は Intent-to-treat (ITT) を対象とした。安全性の ITT 集団は、本剤が 1 回以上投与された被験者と定義した。有効性の評価については、第 I 相試験期の被験者に対し、統計学的な解析は実施しなかった。最大耐用量の評価については、本剤を 4 週間以上継続して投与した被験者又は投与開始から 4 週間以内に用量制限毒性の発現により投与を中断した被験者を評価可能症例とした。本剤を 4 週間以上投与した被験者については、投与開始から 4 週間を最大耐用量の評価対象期間とした。

主たる解析方法は点推定及び区間推定とした。連続変数は要約統計量を算出した。離散変数は被験者の頻度数及び割合を表示した。

安全性の解析では、他の臨床試験の結果との統合を可能にするため、最初に割り当てられた用量（開始用量）によって、被験者を<300 mg/m^{2}day 群、300 mg/m^{2}day 群及び>300 mg/m^{2}day 群の 3 つのグループに分けた。

(2) 薬物動態

記述統計により解析した。

2.7.6.4.2 結果の要約

被験者の内訳と人口統計学的及びその他の特性

本剤を投与したすべての被験者のベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.4-1 に示した。

本試験に組み入れられた被験者は 29 例、本剤を投与した被験者は 28 例であった。このうち 60.7%（17/28）が投与開始から 4 週間の投与を完了した。

本剤が投与された被験者の多くは白人［64.3%（18/28)］であり、男性［64.3%（18/28))］が多かった。被験者の年齢の中央値は 57 歳（範囲：31～76 歳）であった。

本試験に組み入れられた 29 例中 14 例で薬物動態解析用試料を採取した。非微粉化製剤を投与した被験者は 1 例（10 mg/m^2）、微粉化製剤を投与した被験者は 13 例（投与量 25、50、75、150、200 及び 300 mg/m^2 の 1 日 2 回投与にそれぞれ 3、3、1、1、1 及び 4 例）であった。このうち、75 mg/m^2 及び 300 mg/m^2 の各 1 例でベキサロテン濃度のデータが得られなかったため、薬物動態の評価は最終的に 12 例で実施した。薬物動態の評価を行った被験者は、男性が 67%（8/12）、女性が 33%（4/12）で、年齢の中央値は 57 歳（範囲：47～75 歳）、体重の中央値は 150 ポンド（約 68 kg）［範囲：89～192 ポンド（約 40～87 kg)］であった。人種は、白人 67%、黒人 8%、その他 25%であった。

表 2.7.6.4-1 ベースラインの人口統計学的特性

		被験者数（N=28） N	(%)[1)]
年齢（歳）	<30	0	(0.0)
	30～39	1	(3.6)
	40～49	5	(17.9)
	50～59	10	(35.7)
	60～69	10	(35.7)
	≥70	2	(7.1)
	Min/Median/Max	31/57/76	
人種	白人	18	(64.3)
	黒人	4	(14.3)
	ヒスパニック	4	(14.3)
	アジア系	0	(0.0)
	その他	2	(7.1)
性別	女性	10	(35.7)
	男性	18	(64.3)

1) 治験薬を投与したすべての被験者に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 11.2-A

有効性の結果

有効性の解析は第 II 相試験期で実施する予定であったが、第 II 相試験期開始前に本試験が終了したため、正式な有効性解析は実施していない。第 I 相試験期の被験者について、腫瘍評価に関する個々のデータを再検討したが、CR 又は PR に該当する客観的な抗腫瘍効果が認められた被験者はいなかった。

安全性の結果

(1) ベキサロテンへの曝露

本剤の最初に割り当てられた用量（開始用量）ごとの被験者数及び投与期間を表 2.7.6.4-2 に示した。

治験薬を投与した被験者全体の治験薬投与期間は 1～88 日であった。開始用量群ごとの治験薬投与期間の中央値は、<300 mg/m^2/day 群、300 mg/m^2/day 群及び>300 mg/m^2/day 群でそれぞれ 29 日、28 日及び 17 日であった。

表 2.7.6.4-2 開始用量ごとの被験者数及び投与期間

	被験者数 (N=28)	投与期間 1)（日）		
投与量（$mg/m^2/day$）	N (%) 2)	最小値	中央値	最大値
非微粉化製剤				
10	4 (14.3)	1	29	30
微粉化製剤				
50	3 (10.7)	28	29	30
100	3 (10.7)	15	23	29
150	4 (14.3)	9	49	75
300	3 (10.7)	16	28	29
400	2 (7.1)	14	51	88
600	9 (32.1)	7	18	58
開始用量群別				
<300	14 (50.0)	1	29	75
300	3 (10.7)	16	28	29
>300	11 (39.3)	7	17	88

1)（最終投与日－初回投与日）+1 日により算出
2) 治験薬を投与したすべての被験者に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 12.1-A

（2） 最大耐用量

本剤 600 $mg/m^2/day$（300 mg/m^2 を 1 日 2 回）を投与した 6 例中 2 例に、投与開始から 4 週間以内に用量制限毒性（医師記載事象名：高カルシウム血症及び高トリグリセリド血症が 1 例、膵炎が 1 例）が認められ、600 $mg/m^2/day$ は最大耐用量を超えていた。最大耐用量を確認するには、その 1 段低い用量である 400 $mg/m^2/day$（200 mg/m^2 を 1 日 2 回）を 6 例に投与する必要があったが、6 例を登録する前に本試験が終了したため、最大耐用量は確認できなかった。

用量制限毒性については（4）死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 3）その他の重要な有害事象 a）用量制限毒性の項で詳述した。

（3） 有害事象

本試験では有害事象は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。「Preferred Term」は基本語、「Body System」は器官分類として表示した。本文中の有害事象名は特に断りのない限り、基本語で記載した。

有害事象の程度は、軽度、中等度、高度の 3 段階で評価した。

治験薬との関連性については、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。本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。

1) 有害事象の概要

本試験の有害事象の要約を表 2.7.6.4-3 に、開始用量群別の有害事象の要約を表 2.7.6.4-4 に示した。

本試験では、本剤を投与した被験者 28 例すべてに有害事象が認められた。高度の有害事象は被験者全体の 57.1%（16/28）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者全体の 78.6%（22/28）に認められた。重篤な有害事象は被験者全体の 39.3%（11/28）に認められ、このうち 2 例（膵炎及び肺炎 1 例、膵炎 1 例）で治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された。また、1 例が「おそらく関連なし」と判断された。

開始用量群別では、高度の有害事象が発現した被験者数は<300 mg/m^2/day 群と >300 mg/m^2/day 群で同程度であったが、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない高度の有害事象を発現した被験者は>300 mg/m^2/day 群で多かった。いずれの開始用量群も被験者数が少ないことから、開始用量群別の有害事象発現率の違いについて結論できなかった。

また、治験薬を 1 日 1 回投与した被験者は 4 例、1 日 2 回投与した被験者は 24 例であった。投与スケジュール別の有害事象の解析は、被験者数が限られており、分布も偏っていることから、実施しなかった。

表 2.7.6.4-3 有害事象の要約

	全体 N=28 N (%)
すべての有害事象	28 (100.0)
高度の有害事象	16 (57.1)
因果関係が否定できない有害事象	22 (78.6)
因果関係が否定できない高度の有害事象	8 (28.6)
有害事象により中止	3 (10.7)
重篤な有害事象	11 (39.3)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	3 (10.7)

「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: L1069-94-02 CSR Table 12.2-A, Listing 15, 19

表 2.7.6.4-4 開始用量群別有害事象の要約

	<300 mg/m^2/day 群 N=14 N (%)	300 mg/m^2/day 群 N=3 N (%)	>300 mg/m^2/day 群 N=11 N (%)
すべての有害事象	14 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
高度の有害事象	7 (50.0)	3 (100.0)	6 (54.5)
因果関係が否定できない有害事象	9 (64.3)	2 (66.7)	11 (100.0)
因果関係が否定できない高度の有害事象	1 (7.1)	1 (33.3)	6 (54.5)

「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: L1069-94-02 CSR Table 12.2-B, Listing 15, 19

2) 有害事象の解析

a) 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められたすべての有害事象を治験薬との因果関係別に表 2.7.6.4-5 に示した。また、被験者全体の 10%以上に認められた有害事象を開始用量群別に表 2.7.6.4-6 に示した。

高頻度で認められた有害事象は、器官分類では消化器系（85.7%）、全身（82.1%）及び代謝及び栄養障害（64.3%）であった。

被験者全体（28 例）の 25%以上に発現した因果関係を問わない有害事象（基本語）は、便秘（57.1%）、高脂血症（53.6%）、無力症（46.4%）、疼痛（42.9%）、悪心（35.7%）、食欲不振（32.1%）、嚥下障害（28.6%）、皮膚乾燥（28.6%）、頭痛（25.0%）及び嘔吐（25.0%）であった。

一方、被験者全体（28 例）の 25%以上に発現し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（53.6%）、無力症、皮膚乾燥（28.6%）及び頭痛（25.0%）であった。

表 2.7.6.4-5 治験薬との因果関係別有害事象（N=28）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)[5)]	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%)
すべての有害事象	28 (100.0)	22 (78.6)
全身ーすべて	23 (82.1)	12 (42.9)
腹部腫脹	1 (3.6)	1 (3.6)
アレルギー反応	1 (3.6)	1 (3.6)
無力症	13 (46.4)	8 (28.6)
顔面浮腫	1 (3.6)	0 (0.0)
発熱	4 (14.3)	1 (3.6)
頭痛	7 (25.0)	7 (25.0)
感染	1 (3.6)	1 (3.6)
事故による外傷	1 (3.6)	0 (0.0)
頚部強剛	1 (3.6)	0 (0.0)
疼痛	12 (42.9)	0 (0.0)
腹痛	5 (17.9)	2 (7.1)
背部痛	3 (10.7)	0 (0.0)
心血管系ーすべて	8 (28.6)	2 (7.1)
浮腫	1 (3.6)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (7.1)	0 (0.0)
出血	3 (10.7)	1 (3.6)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及び被験者全体に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 3, Listing 15

表 2.7.6.4-5 治験薬との因果関係別有害事象（N=28）（続き）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)[5)]	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%)
低血圧	1 (3.6)	0 (0.0)
頻脈	1 (3.6)	0 (0.0)
血管拡張	1 (3.6)	1 (3.6)
消化器系－すべて	24 (85.7)	11 (39.3)
食欲不振	9 (32.1)	1 (3.6)
口唇炎	2 (7.1)	2 (7.1)
便秘	16 (57.1)	5 (17.9)
下痢	4 (14.3)	2 (7.1)
口内乾燥	3 (10.7)	2 (7.1)
消化不良	2 (7.1)	1 (3.6)
嚥下障害	8 (28.6)	1 (3.6)
気管食道瘻	1 (3.6)	0 (0.0)
鼓腸	1 (3.6)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (3.6)	1 (3.6)
吐血	1 (3.6)	0 (0.0)
悪心	10 (35.7)	6 (21.4)
悪心嘔吐	1 (3.6)	1 (3.6)
膵炎	2 (7.1)	2 (7.1)
舌障害	1 (3.6)	0 (0.0)
嘔吐	7 (25.0)	4 (14.3)
血液及びリンパ系－すべて	9 (32.1)	9 (32.1)
貧血	2 (7.1)	2 (7.1)
凝固時間延長	5 (17.9)	5 (17.9)
白血球減少症	4 (14.3)	4 (14.3)
点状出血	1 (3.6)	1 (3.6)
代謝及び栄養障害－すべて	18 (64.3)	16 (57.1)
クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (14.3)	4 (14.3)
脱水	2 (7.1)	1 (3.6)
高カルシウム血症	3 (10.7)	3 (10.7)
高コレステロール血症	2 (7.1)	2 (7.1)
高脂血症	15 (53.6)	15 (53.6)
低マグネシウム血症	1 (3.6)	1 (3.6)
LDH 増加	1 (3.6)	1 (3.6)
体重減少	3 (10.7)	1 (3.6)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及び被験者全体に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 3, Listing 15

表 2.7.6.4-5 治験薬との因果関係別有害事象（N=28）（続き）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)[5)]	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%)
筋骨格系－すべて	6 (21.4)	1 (3.6)
関節痛	1 (3.6)	1 (3.6)
下肢痙攣	1 (3.6)	0 (0.0)
骨痛	4 (14.3)	0 (0.0)
神経系－すべて	12 (42.9)	3 (10.7)
不安	1 (3.6)	1 (3.6)
浮動性めまい	3 (10.7)	2 (7.1)
筋緊張亢進	1 (3.6)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (7.1)	0 (0.0)
不眠症	3 (10.7)	0 (0.0)
ニューロパチー	2 (7.1)	0 (0.0)
錯感覚	1 (3.6)	0 (0.0)
呼吸器系－すべて	15 (53.6)	8 (28.6)
喘息	1 (3.6)	0 (0.0)
喉頭癌	1 (3.6)	0 (0.0)
肺癌	1 (3.6)	1 (3.6)
咳嗽増加	6 (21.4)	3 (10.7)
呼吸困難	5 (17.9)	1 (3.6)
喀血	2 (7.1)	2 (7.1)
肺障害	1 (3.6)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (10.7)	1 (3.6)
肺炎	2 (7.1)	1 (3.6)
呼吸障害	1 (3.6)	0 (0.0)
喀痰増加	1 (3.6)	1 (3.6)
皮膚及び付属器－すべて	14 (50.0)	12 (42.9)
脱毛症	4 (14.3)	1 (3.6)
皮膚癌	1 (3.6)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	4 (14.3)	4 (14.3)
そう痒症	6 (21.4)	5 (17.9)
発疹	1 (3.6)	1 (3.6)
皮膚乾燥	8 (28.6)	8 (28.6)
発汗	2 (7.1)	2 (7.1)
特殊感覚－すべて	4 (14.3)	1 (3.6)
弱視	1 (3.6)	0 (0.0)
難聴	1 (3.6)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及び被験者全体に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 3, Listing 15

表 2.7.6.4-5 治験薬との因果関係別有害事象（N=28）（続き）

器官分類 基本語 [1),2),3)]	因果関係を問わない有害事象 N (%)[5)]	因果関係が否定できない有害事象 [4)] N (%)
耳の障害	1 (3.6)	0 (0.0)
耳痛	1 (3.6)	0 (0.0)
耳鳴	1 (3.6)	0 (0.0)
視覚異常	2 (7.1)	1 (3.6)
泌尿生殖器系－すべて	2 (7.1)	1 (3.6)
排尿困難	1 (3.6)	0 (0.0)
インポテンス	1 (3.6)	1 (3.6)

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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及び被験者全体に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 3, Listing 15

表 2.7.6.4-6 被験者全体の 10%以上に認められた開始用量群別有害事象

器官分類	基本語 [1),2)]	<300 mg/m²/day 群 N=14 N (%)	300 mg/m²/day 群 N=3 N (%)	>300 mg/m²/day 群 N=11 N (%)	全体 N=28 N (%)
全身	無力症	5 (35.7)	1 (33.3)	7 (63.6)	13 (46.4)
	発熱	2 (14.3)	1 (33.3)	1 (9.1)	4 (14.3)
	頭痛	0 (0.0)	1 (33.3)	6 (54.5)	7 (25.0)
	疼痛	7 (50.0)	3 (100.0)	2 (18.2)	12 (42.9)
	腹痛	3 (21.4)	0 (0.0)	2 (18.2)	5 (17.9)
	背部痛	2 (14.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (10.7)
心血管系	出血	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (10.7)
消化器系	食欲不振	4 (28.6)	1 (33.3)	4 (36.4)	9 (32.1)
	便秘	7 (50.0)	2 (66.7)	7 (63.6)	16 (57.1)
	下痢	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (27.3)	4 (14.3)
	口内乾燥	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (10.7)
	嚥下障害	3 (21.4)	1 (33.3)	4 (36.4)	8 (28.6)
	悪心	4 (28.6)	1 (33.3)	5 (45.5)	10 (35.7)
	嘔吐	2 (14.3)	0 (0.0)	5 (45.5)	7 (25.0)
血液及びリンパ系	凝固時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (45.5)	5 (17.9)
	白血球減少症	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (27.3)	4 (14.3)
代謝及び栄養障害	クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7.1)	1 (33.3)	2 (18.2)	4 (14.3)
	高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (10.7)
	高脂血症	5 (35.7)	2 (66.7)	8 (72.7)	15 (53.6)
	体重減少	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (10.7)
筋骨格系	骨痛	3 (21.4)	0 (0.0)	1 (9.1)	4 (14.3)
神経系	浮動性めまい	1 (7.1)	1 (33.3)	1 (9.1)	3 (10.7)
	不眠症	1 (7.1)	1 (33.3)	1 (9.1)	3 (10.7)
呼吸器系	咳嗽増加	2 (14.3)	0 (0.0)	4 (36.4)	6 (21.4)
	呼吸困難	1 (7.1)	1 (33.3)	3 (27.3)	5 (17.9)
	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (10.7)
皮膚及び付属器	脱毛症	3 (21.4)	0 (0.0)	1 (9.1)	4 (14.3)
	剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (36.4)	4 (14.3)
	そう痒症	1 (7.1)	1 (33.3)	4 (36.4)	6 (21.4)
	皮膚乾燥	1 (7.1)	1 (33.3)	6 (54.5)	8 (28.6)

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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
Source: L1069-94-02 CSR Table 12.2-C

b) 有害事象の程度

すべての有害事象を開始用量群別、重症度別に表 2.7.6.4-7 に示した。

被験者全体の 25%以上に認められた有害事象については、便秘、悪心及び高脂血症のほとんどは軽度であった。悪心、嘔吐及び皮膚乾燥については、高度の事象は認められなかった。高度の事象のうち発現頻度が高かった事象は、疼痛、嚥下障害及び高脂血症[各 10.7%(3/28)]であった。

表 2.7.6.4-7 開始用量群別、重症度別有害事象

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m^2/day 群 (N=14)			300 mg/m^2/day 群 (N=3)			>300 mg/m^2/day 群 (N=11)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
全身ーすべて	2 (14.3)	3 (21.4)	5 (35.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (18.2)	7 (63.6)	1 (9.1)
腹部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
アレルギー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
無力症	2 (14.3)	2(14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (9.1)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (27.3)	3 (27.3)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
事故による外傷	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部強剛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (7.1)	3 (21.4)	3 (21.4)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
腹痛	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管系ーすべて	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
低血圧	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
血管拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器系ーすべて	7 (50.0)	1 (7.1)	4 (28.6)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (36.4)	5 (45.5)
食欲不振	2 (14.3)	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (9.1)

(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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 4

表 2.7.6.4-7 開始用量群別、重症度別有害事象（続き）

器官分類	<300 mg/m²/day 群 (N=14)			300 mg/m²/day 群 (N=3)			>300 mg/m²/day 群 (N=11)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
基本語 [1),2)]	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	5 (35.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	5 (45.5)	2 (18.2)	0 (0.0)
下痢	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (18.2)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (7.1)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (27.3)
気管食道瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
吐血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	2 (18.2)	0 (0.0)
悪心嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
舌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
嘔吐	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	2 (18.2)	0 (0.0)
血液及びリンパ系ーすべて	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (36.4)	4 (36.4)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)
凝固時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (36.4)	1 (9.1)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (18.2)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 4

表 2.7.6.4-7 開始用量群別、重症度別有害事象（続き）

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m²/day 群 (N=14)			300 mg/m²/day 群 (N=3)			>300 mg/m²/day 群 (N=11)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
代謝及び栄養障害－すべて	6 (42.9)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (18.2)	4 (36.4)	3 (27.3)
クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)
高脂血症	4 (28.6)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	2 (18.2)	3 (27.3)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
LDH 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
体重減少	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系－すべて	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
下肢痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系－すべて	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (36.4)	1 (9.1)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューロパチー	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 4

表 2.7.6.4-7 開始用量群別、重症度別有害事象（続き）

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m²/day 群 (N=14)			300 mg/m²/day 群 (N=3)			>300 mg/m²/day 群 (N=11)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
呼吸器系－すべて	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	6 (54.5)	2 (18.2)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
喉頭癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
咳嗽増加	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (27.3)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)
喀血	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
肺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (18.2)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀痰増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び付属器－すべて	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (45.5)	5 (45.5)	0 (0.0)
脱毛症	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (9.1)	0 (0.0)
そう痒症	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (18.2)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (27.3)	0 (0.0)
発汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 4

表 2.7.6.4-7 開始用量群別、重症度別有害事象（続き）

器官分類 基本語 [1),2)]	<300 mg/m²/day 群 (N=14)			300 mg/m²/day 群 (N=3)			>300 mg/m²/day 群 (N=11)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	N (%)[3)]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
特殊感覚－すべて	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
弱視	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
難聴	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳の障害	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
視覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
泌尿生殖器系－すべて	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
排尿困難	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インポテンス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)

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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とし、行ごとに最も高度の重症度に分類した。
3) N(%)=被験者数及び各開始用量群の被験者数に対する割合
Source: L1069-94-02 CSR Table 4

(4) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

本試験の死亡例は、本剤投与期間及びフォローアップ期間中に3例、フォローアップ期間終了後に2例が報告された。死亡例の要約を表 2.7.6.4-8 に示した。なお、死亡一覧は2.7.4項に掲載した。

死亡例5例のうち4例は病態の悪化による死亡であった。これら4例の治験薬との因果関係は、1例が「おそらく関連なし」、3例が「関連なし」と判断された。フォローアップ期間中に急性膵炎により死亡した1例(被験者番号 30-229)は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。当該死亡の詳細について以下に記載した。

急性膵炎により死亡した被験者(被験者番号 30-229)は、62歳の白人の女性であり、1995年に扁桃癌と診断され、1996年8月に両肺への転移が確認された。主な既往歴は飲酒及び喫煙で、医師の指示に従わず、今回の入院時まで継続していた。1997年10月6日より本試験に参加し、治験薬 300 mg/m^2 の1日2回投与を開始した(Day 1)。関連するベースイラン時の検査データは、血清カルシウム 10.8 mg/dL(基準値 8.0～10.4)、LDH 720 U/L(基準値 50～240)、コレステロール 320 mg/dL(基準値<200)及びトリグリセリド 235 mg/dL(基準値 30～135)であった。Week 1(Day 7)の来院時には、血清カルシウムは 10.6 mg/dL と安定していたが、トリグリセリドは 857 mg/dL に増加し、LDH は 716 U/L と高値を維持していた。この時点で、gemfibrozil の投与を開始した。Week 2(Day 15)の来院時には脱力を訴え、血清カルシウムは 12.2 mg/dL [血清アルブミン(3.7)による補正値は 13.6 mg/dL]、トリグリセリドは 3690 mg/dL に増加していた。脱水及び高カルシウム血症と診断され、外来で生理食塩液 1L の静脈内投与及び pamidronate 60 mg の単回投与を行った。高トリグリセリド血症のため、Day 18 に治験薬の投与を中止した。Day 18(1997年10月23日)に、背部痛、悪心、嘔吐、便秘、腹痛及び反跳痛を伴わない腹部膨満を訴え、急患で来院した。血液生化学検査で電解質異常が散見され、ヘモグロビンが 7.9 mg/dL (基準値 12～16)と低値であり、血清アミラーゼが 298 U/L(基準値 60～180)、リパーゼが 1118 U/L(基準値 4～25)、LDH が 2713 U/L 及びトリグリセリドが 1468 mg/dL と高値であったことから、急性膵炎の治療のため入院した。引き続き腹部コンピュータ断層撮影(CT スキャン)を実施したところ、出血性膵炎が認められた。なお、血清カルシウムの補正値は 4.8 mg/dL に減少していたが、理由は不明である。急性膵炎が発現した時点での併用薬は、diazepam、hydrocodone 及び gemfibrozil であった。また、被験者本人によれば、入院時まで飲酒と喫煙を継続していた。入院での支持療法に加え、濃厚赤血球輸血を2単位、鎮痛薬、腸管安静及び静脈内輸液による治療を行い、その後数時間は臨床状態の改善がみられた。しかしながら、Day 19 に、動脈血液ガス交換が悪化し、胸部X線画像では間質浸潤を伴う中等度の両側胸水が認められ、成人呼吸窮迫症候群の徴候がみられ始めた。その後も悪化し続け、Day 21(1997年10月26日)に呼吸不全により死亡した。治験担当医師は、膵炎は高度であり、治験薬及び継続的な飲酒と因果関係があると判断した。治験依頼者は、この事象を重篤で予測できないと判断した。

表 2.7.6.4-8 死亡例の要約

被験者番号	開始用量 mg/m^2/day	年齢/性別/人種	担当医師記載の死因	COSTART 基本語	治験薬初回投与日	治験薬最終投与日	死亡日	因果関係 1)
投与期間及びフォローアップ期間中の死亡								
30-211	150	47 歳/男/黒人	Progressive Squamous Cell Cancer of the Larynx	喉頭癌 気管食道瘻	28/08/95	05/09/95	24/09/95	関連なし
199-223	600	31 歳/男/白人	Progression of Lung Metastasis/Respiratory Failure	肺癌 無呼吸	27/01/97	08/02/97	14/02/97	おそらく関連なし
30-229	600	62 歳/女/白人	Acute Pancreatitis	膵炎	06/10/97	23/10/97	26/10/97	関連あり
フォローアップ期間終了後の死亡								
30-228	600	60 歳/女/黒人	Head and Neck Cancer	データなし	01/07/97	07/07/97	04/09/97	関連なし
175-222	600	44 歳/男/ヒスパニック	Progressive Cancer	データなし	23/12/96	08/01/97	14/05/97	関連なし

日付は日/月/年で記載

1) 治験薬との因果関係は死亡時に判定した。フォローアップ期間終了後の死亡について、治験担当医師による治験薬との因果関係の判定が、関連あるかもしれない、多分関連あり又は関連ありの場合以外は、その判定を文書で記録する必要はないものとした。

Source: L1069-94-02 CSR Table 12.3-A, Listing 2, 17, 18

2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を因果関係別に表 2.7.6.4-9 に示した。なお、重篤な有害事象一覧は 2.7.4 項に掲載した。

重篤な有害事象は 11 例に認められた。治験薬との因果関係が「関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と担当医師が判断した重篤な有害事象は 2 例（被験者番号 30-227 及び 30-229）であった。また、1 例（肺癌）が「おそらく関連なし」と判断された。これらの被験者はいずれも 600 mg/m^2/day で治験薬の投与を開始していた。

被験者番号 30-227 は、54 歳の白人男性であり、高度の高コレステロール血症、高脂血症及びインポテンスにより Day 43 に治験薬投与を中止した。その 55 日後（Day 98）に高度の膵炎及び高度の肺炎で入院し、退院。再び、Day 120 に膵炎により入院したが、Day 122 に退院した。その後は追跡不能となった。被験者番号 30-229 は膵炎により死亡しており、詳細は前項 1）死亡に記載した。

また、重篤な有害事象の程度はその多くが高度であった［63.6%、(7/11)］。

表 2.7.6.4-9 因果関係別の重篤な有害事象

器官分類 重篤な有害事象 [1),2),3)]	因果関係を問わない重篤な有害事象 N (%)[5)]	因果関係が否定できない重篤な有害事象 [4)] N (%)
すべての重篤な有害事象	11 (39.3)	2 (7.1)
全身－すべて	1 (3.6)	0 (0.0)
発熱	1 (3.6)	0 (0.0)
心血管系－すべて	1 (3.6)	0 (0.0)
出血	1 (3.6)	0 (0.0)
消化器系－すべて	6 (21.4)	2 (7.1)
便秘	1 (3.6)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (3.6)	0 (0.0)
気管食道瘻	1 (3.6)	0 (0.0)
膵炎	2 (7.1)	2 (7.1)
嘔吐	1 (3.6)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害－すべて	1 (3.6)	0 (0.0)
脱水	1 (3.6)	0 (0.0)
神経系－すべて	1 (3.6)	0 (0.0)
ニューロパチー	1 (3.6)	0 (0.0)
呼吸器系－すべて	5 (17.9)	1 (3.6)
喉頭癌	1 (3.6)	0 (0.0)
肺癌	1 (3.6)	1 (3.6)
喀血	1 (3.6)	0 (0.0)
肺炎	2 (7.1)	1 (3.6)
呼吸障害	1 (3.6)	0 (0.0)
皮膚及び付属器－すべて	1 (3.6)	0 (0.0)
皮膚癌	1 (3.6)	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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定。
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）。
5) N(%)=被験者数及び被験者全体に対する割合
注：重篤な有害事象のデータベースは試験終了後に発現した重篤な有害事象を含むなど有害事象データベースと異なるため、重篤な有害事象の表と有害事象の表との間に齟齬がある場合がある。
Source: L1069-94-02 CSR Table 8, Listing 15, 19

3) その他の重要な有害事象

a) 用量制限毒性

投与期間中に用量制限毒性が認められた被験者は3例で、いずれも開始用量は600 mg/m^2/day（300 mg/m^{2}を1日2回）であった。このうち2例は、投与開始から4週間以内に用量制限毒性が認められた。これら2例の医師記載の事象名による用量制限毒性は、高カルシウム血症及び高トリグリセリド血症が1例（被験者番号30-220）及び膵炎が1例［被験者番号30-229：1）死亡の項に詳述］であった。また、投与開始から4週間以降に認められた医師記載の事象名による用量制限毒性は、インポテンス、高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症が1例［被験者番号30-227：2）その他の重篤な有害事象の項に詳述］であった。

b) 試験中止に至った有害事象

有害事象により試験を中止した被験者は3例であった。これらの被験者の要約を表2.7.6.4-10に示した。

表 2.7.6.4-10 有害事象により試験を中止した被験者の要約

開始用量 mg/m^2/day	被験者番号	担当医師記載の事象名	治験薬投与期間 [1]	重症度 [2]	治験薬との因果関係 [3]	最終投与量 [4] mg/m^2/day
10 [5]	30-202	Tumor Invaded Blood Vessel Resulting in Major Bleed	1	高度	関連なし	10 [5]
600	30-227	Hypercholesterolemia	43	高度	多分関連あり	600
		Hypertriglyceridemia		高度	多分関連あり	
		Impotence		高度	関連あるかもしれない	
600	30-229	Pancreatitis	18	高度	関連あり	600

1) （最終投与日－初回投与日）+1日により算出
2) 最も高度の重症度
3) 試験中止時点の治験薬との因果関係
4) 最後に投与した投与量、不明の場合は開始用量とした。
5) 非微粉化製剤
Source: L1069-94-02 CSR Table 12.3-C

(5) 臨床検査値及びバイタルサインの評価

本試験期間中に、有害事象又は用量制限毒性として個々の被験者に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常は、高脂血症、高コレステロール血症、高カルシウム血症、凝固時間延長、白血球減少症、貧血、CPK増加及びLDH増加であった。本剤投与開始後に認められた顕著な臨床検査値異常（NCI-CTC version 1のGrade 3又は4）は、カルシウム高値、ヘモグロビン量低値、リンパ球数低値、カルシウム低値及びアルカリホスファターゼ高値であった。さらに、本試験期間中、SGOT増加、TSH減少、総サイロキシン減少及び遊離サイロキシン減少が認められたが、臨床的意義は不明であった。全般的に、本試験で認められた臨床的に意義のある臨床検査値異常は、有害事象報告時の程度が軽度～中等度であり、本剤の投与中止により回復可能であった。また、これらの臨床検査値異常の発現頻度は、>300 mg/m^2/day

で高かった。これらの臨床検査に関する有害事象又は臨床検査値異常のうち、以下の事象では続発症の発現又は高度な処置があった（括弧内は続発症又は高度な処置）：高脂血症及び高コレステロール血症（膵炎）、高カルシウム血症（全身療法）、凝固時間延長（点状出血）貧血（輸血）。

全体的な各臨床検査値の推移については以下のとおりであった。

各血液学的検査項目について、Week 4 及び最終検査時のベースラインからの変化率の中央値を開始用量群別に表 2.7.6.4-11 に示した。また、各血液生化学検査項目及び甲状腺機能検査項目について、同様に表 2.7.6.4-12 に示した。

血液学的検査項目のうち、被験者全体について、Week 4 又は最終検査時のベースラインからの変化率の中央値が顕著に変動した（≥10%）項目は、白血球数、絶対好中球数、リンパ球%絶対リンパ球数、血小板数及び活性化部分トロンボプラスチン時間であった。

血液生化学検査項目及び甲状腺機能検査項目のうち、被験者全体について、Week 4 及び最終検査時のベースラインからの変化率の中央値が顕著に変動した（≥10%）項目は、BUN、クレアチニン、SGOT、SGPT、LDH、CPK、総トリグリセリド、総コレステロール、HDL-C、LDL-C、TSH、総サイロキシン及び遊離サイロキシンであった。

表 2.7.6.4-11 血液学的検査値のベースラインからの変化率の中央値

	<300 mg/m^2/day 群 (N=14)		300 mg/m^2/day 群 (N=3)		>300 mg/m^2/day 群 (N=11)		全体 (N=28)	
血液学的検査項目	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査
ヘモグロビン量	-2.1	-4.2	-11.9	-22.6	-6.9	-14.9	-6.0	-7.4
ヘマトクリット%	-2.6	-2.9	-13.1	-22.1	-11.6	-15.1	-5.3	-6.7
赤血球数	-2.6	-3.8	-10.4	-19.8	-9.2	-14.0	-5.5	-5.9
MCV	-1.1	-1.9	-2.6	-2.2	-3.3	-2.7	-2.2	-2.1
MCH	-0.4	-1.3	-1.9	-1.9	0.2	-0.6	0.0	-1.2
白血球数	-22.2	-14.1	-37.3	-37.5	-37.0	-31.9	-29.2	-17.7
好中球%	2.0	0.8	-12.1	-10.4	-1.9	-0.6	-1.8	-0.6
絶対好中球数	-21.7	-15.1	-45.0	-44.6	-30.9	-28.2	-29.2	-22.1
リンパ球%	6.4	6.0	49.9	31.2	2.1	4.9	13.4	7.9
絶対リンパ球数	-12.0	-7.4	-6.4	-15.6	-22.1	-34.0	-12.0	-13.6
血小板数	10.1	24.2	3.6	13.9	80.3	18.5	14.8	17.3
プロトロンビン時間（PT）	1.7	3.1	0.9	3.6	11.8	12.5	3.7	7.7
活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	2.3	3.1	14.5	16.2	50.5	45.0	7.1	16.2

Source: L1069-94-02 CSR Table 12.4-A

表 2.7.6.4-12 血液生化学検査値及び甲状腺機能検査値のベースラインからの変化率の中央値

血液生化学検査項目及び甲状腺機能検査項目	<300 mg/m^2/day 群 (N=14)		300 mg/m^2/day 群 (N=3)		>300 mg/m^2/day 群 (N=11)		全体 (N=28)	
	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査	Week 4	最終検査
Na	1.1	0.0	1.4	1.4	-1.4	-1.1	1.1	-0.4
K	1.2	2.5	14.6	-14.0	0.0	2.5	1.1	2.5
Cl	-0.5	-2.9	0.0	0.0	-0.9	-2.2	0.0	-1.0
CO_2	0.0	0.0	1.6	0.0	-3.6	-7.5	0.0	0.0
BUN	-4.2	-4.8	42.5	25.0	59.4	24.3	13.9	10.3
クレアチニン	-11.8	-11.1	6.2	0.0	-11.4	0.0	-11.1	-2.8
血糖値	-4.0	-2.1	5.5	8.6	-1.5	10.7	-1.2	2.6
SGOT (AST)	18.8	0.0	50.7	18.9	47.0	40.7	24.1	25.7
SGPT (ALT)	-2.5	-23.8	9.4	0.0	-36.4	-34.5	-2.5	-23.8
ALP	6.8	8.8	-17.4	-17.4	16.8	17.6	8.1	8.2
総ビリルビン	0.0	-20.0	-8.3	-16.7	10.0	22.5	0.0	0.0
LDH	-6.0	-1.2	37.0	26.5	30.1	36.4	6.0	13.9
アルブミン	-1.4	-2.9	-2.5	-2.7	-7.6	-7.5	-2.8	-5.1
総タンパク	3.0	1.4	5.1	-2.9	-1.3	4.7	1.4	1.4
CPK	45.0	31.6	79.0	20.0	62.5	96.2	45.0	39.0
Ca	2.8	2.3	1.7	-3.2	4.5	6.7	2.8	3.2
尿酸	-1.7	-5.3	-8.4	-8.1	-14.1	-20.8	-8.0	-7.7
総トリグリセリド	16.2	34.4	532.9	173.8	1215.1	301.3	80.1	129.1
総コレステロール	7.4	25.5	23.2	14.0	63.1	64.1	23.2	28.4
LDL-C	13.7	-0.3	N/A	8.5	N/A	-4.8	13.7	-3.4
HDL-C	-16.5	-19.6	-63.0	-50.1	-71.7	-72.5	-20.5	-46.4
P	1.2	-2.8	21.8	6.5	9.0	7.9	7.0	6.6
TSH	-14.4	-14.4	-94.0	-94.0	-94.2	-95.4	-43.7	-46.1
総サイロキシン	-15.4	-15.4	-35.7	-35.7	-54.1	-50.2	-38.5	-39.4
遊離サイロキシン	-44.4	-44.4	-40.2	-40.2	-23.3	-20.0	-40.0	-38.8

Source: L1069-94-02 CSR Table 12.4-B

薬物動態の結果（報告書番号 RR-845-98-011）

ベキサロテン濃度は、非微粉化製剤及び微粉化製剤のすべての投与量で測定可能であった。薬物動態解析用試料を採取した被験者のうち非微粉化製剤を投与した被験者は 1 例であり、ベキサロテンへの全身曝露が比較的少ないという結果が得られた。以降、非微粉化製剤は使用していないため、本項では、主に微粉化製剤投与後に得られたデータについて記載する。

ベキサロテンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4-13 に示した。

すべての被験者で、Day 1 及び Day 15 の t_{max} は 2～6 時間の範囲であった。ベキサロテンの $t_{1/2}$ はしばしば推定が困難であったが、Day 1 及び Day 15 の $t_{1/2}$ はすべての投与量で同程度であり、0.8～5.0 時間の範囲で、調和平均は 1.6 時間であった。Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-6} はともに、本試験で薬物動態を検討した投与量（微粉化製剤 25～300 mg/m^2）では、ほぼ用量に比例した増加がみられた。本剤を 1 日 2 回投与した後の Day 15 では、C_{max} 及び AUC_{0-6} は、投与量によらず、Day 1 の値よりも低い傾向がみられた。これらのみかけ上の変化は、反復投与後のベキサロテンの経口クリアランスの増加と一致しているが、個体内変動が原因の可能性もある。Day 1 の本剤投与前には、いずれの被験者でもベキサロテンは検出されなかっ

たが、Day 15 の投与前は、すべての被験者でベキサロテン濃度の測定が可能であった。Day 15 の投与前のベキサロテン濃度は比較的低く、全体の平均値は Day 15 の C_{max} の 11.7%であり、本剤 1 日 2 回反復投与時のベキサロテンの蓄積性は低いことが示唆された。

ベキサロテンの代謝経路は検討しなかった。

表 2.7.6.4-13 進行頭頸部癌患者を対象としたベキサロテン（微粉化製剤）の単回経口投与後及び 1 日 2 回反復経口投与後のベキサロテンの薬物動態パラメータ

[平均値（標準偏差）[1)]]

投与量 (mg/m^2)	Day	被験者数[2)]	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$[3)] (h)
25	1	3	2.1 (0.1)	130 (2)	-	438 (33)	1.2 (0.5)
	15	3	2.1 (0.0)	93 (18)	10 (7)	273 (43)	2.7 (2.1)
50	1	2	2.1	336	-	1091	1.6
	15	3	4.1 (2.0)	166 (123)	12 (7)	607 (406)	1.5
150	1	1	6.0	883	-	3659	ND
	15	1	6.0	551	176	2446	ND
200	1	1	4.0	1230	-	4528	0.9
	15	1	2.0	396	38	1086	2.0
300	1	3	5.4 (1.1)	1878 (2105)	-	6140 (6409)	4.2
	15	2	3.0	723	58	2197	2.1

1) 各パラメータについて、n=2 以下の場合、標準偏差は算出していない。
2) 被験者数と観察回数は同数
3) $t_{1/2}$ が算出できなかったプロファイルがあったため、以下の場合、データ数が例数と異なる：50 mg/m^2 の Day 15 n=2；300 mg/m^2 の Day 1 n=1
-=算出せず、ND=不検出
Source: RR-845-98-011 Table 2

結論

本試験は、最大耐用量確認前及び第 II 相試験期の被験者登録前に終了した。第 I 相試験期から得られた本剤の安全性情報及び薬物動態プロファイルより、本剤投与後のトリグリセリドの増加に注意したモニタリング及び投与を行うことで、さらなる臨床試験の実施に問題はないと考えられた。

2.7.6.5 L1069-61 試験［薬物動態試験（ketoconazole の影響）］（参考資料）

健康被験者を対象として、ベキサロテンの薬物動態に対する ketoconazole の影響を検討した第 I 相試験

添付資料番号 5.3.3.4.1（参考）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

試験の表題

Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Bexarotene following Oral Administration of Targretin Capsules in Healthy Subjects

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]（1 施設：米国）

公表論文

なし

試験期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ

I

目的

Ketoconazole（400 mg、1 日 1 回投与）存在下及び非存在下でベキサロテン（以下、「本剤」）（400 mg/m^2）を単回投与したときのベキサロテンの薬物動態を評価する。

試験方法

本試験は、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である。すべての被験者について、本剤 400 mg/m^2 の単回投与を 2 回実施した。第 1 期は本剤を単独投与し、第 2 期は ketoconazole を 400 mg、1 日 1 回 6 日間の投与中に本剤を投与する、又はその逆の順序で試験を実施した。静脈血試料は、本剤投与後 72 時間まで採取することとした。

被験者数

計画被験者数 24 例

実施被験者数 24 例

診断及び主な組み入れ基準

被験者は、18 歳から 65 歳の健康な男女とした。

治験薬、用量及び投与方法

(1) 被験薬

本剤は、ベキサロテンを 75 mg を含有する経口剤である。本試験では、本剤の単回投与を 2 回実施した。Ketoconazole 錠は、本試験の 1 期又は 2 期のいずれかに、1 日 1 回 6 日間投与した。

(2) 対照薬

なし

評価項目及び評価基準

ベキサロテンの血漿中濃度測定用試料（7 mL）を、本剤投与前（0 時間）及び投与後 1、2、3、4、6、8、12、16、20、24、36、48 及び 72 時間に採取することとした。本試験の 1 期及び 2 期ともに、完全な薬物動態プロファイルが得られた被験者を評価可能とした。

血漿中ベキサロテン濃度及び血漿中 ketoconazole 濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC/MS/MS）により測定した。ベキサロテンの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて推定することとした。推定した薬物動態パラメータ：血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、みかけの経口クリアランス（CL/F）、みかけの分布容積（Vd/F）、消失半減期（$t_{1/2}$）等

統計手法

数種の薬物動態パラメータについては、自然対数変換後に統計解析を実施することとした。分散分析モデルを使用して ketoconazole の併用によるベキサロテンの薬物動態に対する影響を評価した。

2.7.6.5.2 結果の要約

被験者の内訳と人口統計学的及びその他の特性

本試験に組み入れられた被験者は 24 例で、男性 23 例、女性 1 例であった。被験者の年齢の範囲は 19～54 歳で、白人が 11 例、黒人が 8 例、ヒスパニックが 5 例であった。

安全性の結果

安全性は、臨床検査値、バイタルサイン及び有害事象により評価した。本試験期間中、これらの項目について、臨床的に意義のある所見及び変化は認められなかった。

(1) 治験薬の曝露量

被験者は、本剤の単回投与を 2 回及び ketoconazole の 1 日 1 回 6 日間投与を受けた。被験者の体表面積により決定した本剤の実投与量の平均値は 784 mg（範囲：675～900 mg）であった。また、治験期間を通した ketoconazole の総投与量は、1 例につき 2400 mg であった。

(2) 有害事象

1) 有害事象の概要

本試験の有害事象の要約を表 2.7.6.5-1 に示した。

有害事象は、被験者の入院から退院までの期間について調査した。試験期間中、本剤単剤投与時には、22 例の被験者に 104 件の有害事象が報告された。一方、本剤と ketoconazole の併用投与時には、23 例の被験者に 149 件の有害事象が発現した。本剤単剤投与時及び本剤と ketoconazole の併用投与時ともに、重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-1 有害事象の要約

	ベキサロテン単剤 N=24 件数 (%)	ベキサロテン +ketoconazole N=24 件数 (%)	全体 N=48 件数 (%)
有害事象発現件数	104	149	253
有害事象発現例数 [1)]	22 (92)	23 (96)	45 (94)
有害事象の程度			
軽度	62 (60)	78 (52)	140 (55)
中等度	32 (31)	58 (39)	90 (36)
やや高度	10 (10)	13 (9)	23 (9)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象			
あり	0 (0)	0 (0)	0 (0)
なし	104 (100)	149 (100)	253 (100)
治験薬との因果関係 [2)]			
関連あり	0 (0)	0 (0)	0 (0)
多分関連あり	63 (61)	87 (58)	150 (59)
関連あるかもしれない	20 (19)	40 (27)	60 (24)
おそらく関連なし	9 (9)	10 (7)	19 (8)
関連なし	12 (12)	12 (8)	24 (9)

1) 有害事象発現例数を除き、パーセンテージは報告件数に基づいて算出した。
2) 治験薬との因果関係は、治験担当医師が臨床評価の手順に従って判断した。
Source: L1069-61 CSR Table 14.3.1

2) 有害事象の解析

a) 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められたすべての有害事象を治験薬との因果関係別に表 2.7.6.5-2 に示した。

最もよくみられた有害事象は、頭痛であった。治験薬との因果関係が「多分関連あり」とされた頭痛の発現率は、本剤単剤投与時 (71%) 及び本剤と ketoconazole の併用投与時 (79%) で同程度であった。

本試験終了時までに、尿路感染で治療中の 1 例を除き、すべての有害事象が回復した。

表 2.7.6.5-2 治験薬との因果関係別有害事象

	多分関連あり	関連あるかもしれない	おそらく関連なし	関連なし
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
ベキサロテン単剤 (N=24)				
有害事象発現例数	22	13	4	4
器官分類 [1)] 有害事象名 [2)]				
DISORDERS OF THE EYE (眼障害)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
結膜炎 NOS	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
視覚異常 NOS	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (胃腸障害)	2 (8)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
下痢 NOS	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
消化不良	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
悪心	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GENERAL DISORDERS (一般・全身障害)	3 (13)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
無力症	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい (回転性めまいを除く)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
鎮静	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
INFECTIONS & INFESTATIONS (感染症および寄生虫症)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
尿路感染 NOS	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
MUSCULOSKELETAL, CONNECTIVE TISSUE & BONE DISORDERS (筋骨格系、結合組織および骨障害)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
NEUROLOGICAL DISORDERS (神経学的障害)	17 (71)	0 (0)	0 (0)	2 (8)
頭痛 NOS	17 (71)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
錯感覚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)

(次頁に続く)

Modified COSTART 5 Dictionary に従いコーディングされた有害事象名を MedDRA/J ver 16.0 を参考に和訳。
因果関係の評価のうち「関連あり」は認められなかった。

1) 器官分類 (Body System) ごとに要約。被験者の計数は、治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定に基づき、各各器官分類に最大 1 回とした。

2) 有害事象名 (MedDRA 基本語) ごとに要約。被験者の計数は、治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定に基づき、各基本語に最大 1 回とした。

Source: L10 69-61 CSR Table 14.3.3

表 2.7.6.5-2 治験薬との因果関係別有害事象（続き）

	多分関連あり	関連あるかもしれない	おそらく関連なし	関連なし
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
RENAL & URINARY DISORDERS（腎および尿路障害）	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
頻尿	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
RESPIRATORY, THORACIC & MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
鼻炎 NOS	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
SKIN & SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	1 (4)	10 (42)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	1 (4)	10 (42)	0 (0)	0 (0)
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	8 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
潮紅	8 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ベキサロテン+ketoconazole（N=24）				
有害事象発現例数	20	13	4	6
器官分類 [1)] 有害事象 [2)]				
BENIGN & MALIGNANT NEOPLASMS (INCL CYSTS AND POLYPS)良性および悪性の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
皮膚乳頭腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
動悸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
DISORDERS OF METABOLISM & NUTRITION（代謝および栄養障害）	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
低血糖症	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
DISORDERS OF THE EYE（眼障害）	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
結膜炎 NOS	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	7 (29)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
下痢 NOS	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
悪心	7 (29)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
嘔吐 NOS	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GENERAL DISORDERS（一般・全身障害）	2 (8)	2 (8)	1 (4)	1 (4)
無力症	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい（回転性めまいを除く）	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
運動過多症候群	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
鎮静	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)

（次頁に続く）

Modified COSTART 5 Dictionary に従いコーディングされた有害事象名を MedDRA/J ver 16.0 を参考に和訳。
因果関係の評価のうち「関連あり」は認められなかった。

1) 器官分類（Body System）ごとに要約。被験者の計数は、治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定に基づき、各各器官分類に最大 1 回とした。
2) 有害事象名（MedDRA 基本語）ごとに要約。被験者の計数は、治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定に基づき、各基本語に最大 1 回とした。

Source: L1069-61 CSR Table 14.3.3

表 2.7.6.5-2 治験薬との因果関係別有害事象（続き）

	多分関連あり	関連あるかもしれない	おそらく関連なし	関連なし
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
INFECTIONS & INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
咽頭炎 NOS	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
NEUROLOGICAL DISORDERS（神経学的障害）	19 (79)	2 (8)	1 (4)	0 (0)
頭痛 NOS	19 (79)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
眼筋麻痺 NOS	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
錯感覚	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SKIN & SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	1 (4)	12 (50)	0 (0)	2 (8)
ざ瘡 NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
皮膚乾燥	1 (4)	11 (46)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
皮膚病変 NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
潮紅	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Modified COSTART 5 Dictionary に従いコーディングされた有害事象名を MedDRA/J ver 16.0 を参考に和訳。
因果関係の評価のうち「関連あり」は認められなかった。
1) 器官分類（Body System）ごとに要約。被験者の計数は、治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定に基づき、各各器官分類に最大 1 回とした。
2) 有害事象名（MedDRA 基本語）ごとに要約。被験者の計数は、治験薬との因果関係のうち最も関連性の強い判定に基づき、各基本語に最大 1 回とした。
Source: L1069-61 CSR Table 14.3.3

b） 有害事象の程度

すべての有害事象を重症度別に表 2.7.6.5-3 に示した。

高度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-3 重症度別有害事象

	軽度	中等度	やや高度
	N (%)	N (%)	N (%)
ベキサロテン単剤 (N=24)			
有害事象発現例数	16	12	5
器官分類 [1)] 有害事象 [2)]			
DISORDERS OF THE EYE (眼障害)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
結膜炎 NOS	0 (0)	1 (4)	0 (0)
視覚異常 NOS	1 (4)	0 (0)	0 (0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (胃腸障害)	4 (17)	1 (4)	0 (0)
下痢 NOS	2 (8)	0 (0)	0 (0)
消化不良	0 (0)	1 (4)	0 (0)
悪心	2 (8)	0 (0)	0 (0)
GENERAL DISORDERS (一般・全身障害)	3 (13)	1 (4)	0 (0)
無力症	2 (8)	1 (4)	0 (0)
浮動性めまい (回転性めまいを除く)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
鎮静	1 (4)	0 (0)	0 (0)
INFECTIONS & INFESTATIONS (感染症および寄生虫症)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	1 (4)	0 (0)
尿路感染 NOS	0 (0)	1 (4)	0 (0)
MUSCULOSKELETAL, CONNECTIVE TISSUE & BONE DISORDERS (筋骨格系、結合組織および骨障害)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
筋肉痛	1 (4)	0 (0)	0 (0)
NEUROLOGICAL DISORDERS (神経学的障害)	8 (33)	5 (21)	5 (21)
頭痛 NOS	8 (33)	5 (21)	5 (21)
錯感覚	1 (4)	0 (0)	0 (0)
RENAL & URINARY DISORDERS (腎および尿路障害)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
頻尿	0 (0)	1 (4)	0 (0)
RESPIRATORY, THORACIC & MEDIASTINAL DISORDERS (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
鼻炎 NOS	1 (4)	0 (0)	0 (0)
SKIN & SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (皮膚および皮下組織障害)	9 (38)	2 (8)	0 (0)
皮膚乾燥	9 (38)	2 (8)	0 (0)
VASCULAR DISORDERS (血管障害)	4 (17)	4 (17)	0 (0)
潮紅	4 (17)	4 (17)	0 (0)

(次頁に続く)

Modified COSTART 5 Dictionary に従いコーディングされた有害事象名を MedDRA/J ver 16.0 を参考に和訳。
重症度の評価のうち「高度」は認められなかった。

1) 器官分類 (Body System) ごとに要約。被験者の計数は、最も高度の重症度に基づき、各各器官分類に最大 1 回とした。
2) 有害事象名 (MedDRA 基本語) ごとに要約。被験者の計数は、最も高度の重症度に基づき、各基本語に最大 1 回とした。

Source: L1069-61 CSR Table 14.3.2

表 2.7.6.5-3 重症度別有害事象（続き）

	軽度	中等度	やや高度
	N (%)	N (%)	N (%)
ベキサロテン+ketoconazole（N=24）			
有害事象発現例数	21	14	7
器官分類 [1)] 有害事象名 [2)]			
BENIGN & MALIGNANT NEOPLASMS (INCL CYSTS AND POLYPS)良性および悪性の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4)	0 (0)	0 (0)
皮膚乳頭腫	1 (4)	0 (0)	0 (0)
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）	1 (4)	0 (0)	0 (0)
動悸	1 (4)	0 (0)	0 (0)
DISORDERS OF METABOLISM & NUTRITION(代謝および栄養障害)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
低血糖症	0 (0)	1 (4)	0 (0)
DISORDERS OF THE EYE（眼障害）	0 (0)	2 (8)	0 (0)
結膜炎 NOS	0 (0)	2 (8)	0 (0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	5 (21)	4 (17)	2 (8)
下痢 NOS	1 (4)	0 (0)	0 (0)
悪心	4 (17)	2 (8)	2 (8)
嘔吐 NOS	1 (4)	4 (17)	0 (0)
GENERAL DISORDERS（一般・全身障害）	4 (17)	2 (8)	0 (0)
無力症	1 (4)	1 (4)	0 (0)
浮動性めまい（回転性めまいを除く）	2 (8)	0 (0)	0 (0)
運動過多症候群	0 (0)	1 (4)	0 (0)
鎮静	1 (4)	0 (0)	0 (0)
INFECTIONS & INFESTATIONS (感染症および寄生虫症)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎 NOS	2 (8)	0 (0)	0 (0)
NEUROLOGICAL DISORDERS（神経学的障害）	8 (33)	10 (42)	5 (21)
頭痛 NOS	7 (29)	9 (38)	5 (21)
眼筋麻痺 NOS	1 (4)	0 (0)	0 (0)
錯感覚	1 (4)	0 (0)	0 (0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0)	1 (4)	0 (0)
SKIN & SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	9 (38)	5 (21)	0 (0)
ざ瘡 NOS	1 (4)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	8 (33)	4 (17)	0 (0)
そう痒症	0 (0)	1 (4)	0 (0)
皮膚病変 NOS	1 (4)	0 (0)	0 (0)
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	2 (8)	3 (13)	0 (0)
潮紅	2 (8)	3 (13)	0 (0)

Modified COSTART 5 Dictionary に従いコーディングされた有害事象名を MedDRA/J ver 16.0 を参考に和訳。
重症度の評価のうち「高度」は認められなかった。

1) 器官分類（Body System）ごとに要約。被験者の計数は、最も高度の重症度に基づき、各各器官分類に最大 1 回とした。
2) 有害事象名（MedDRA 基本語）ごとに要約。被験者の計数は、最も高度の重症度に基づき、各基本語に最大 1 回とした。

Source: L1069-61 CSR Table 14.3.2

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

本試験期間中に、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった。

(4) 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）は、スクリーニング時及び試験終了時に実施した。治験責任医師は、基準範囲から逸脱した臨床検査値を確認し、臨床的に意義のある逸脱がみられた被験者はいないと判断した。

薬物動態の結果

本剤の単回投与時の薬物動態に対する ketoconazole 併用投与の影響は、すべての被験者（24例）で評価した。

概して、ベキサロテン濃度は ketoconazole 併用時及び非併用時とも本剤投与 1 時間後に測定可能であり、ほとんどの被験者で投与 24 時間後まで測定可能であった。また、投与 72 時間後に測定可能であった被験者は全体の約 1/3 であった。

Ketoconazole との併用時及び非併用時の本剤単回投与後のベキサロテンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5-4 に、対数変換した C_{max}、AUC、CL/F 及び Vd/F についての解析結果を表 2.7.6.5-5 に示した。

薬物動態パラメータの推定値の平均値は、本剤単剤と本剤+ketoconazole で同程度であった。

なお、Wilcoxon の符号付き順位検定によるノンパラメトリック比較では、ベキサロテンの t_{max} は、ketoconazole の併用時と非併用時で同様であった（p=0.6563）。

表 2.7.6.5-4 Ketoconazole 200 mg 錠を 1 日 1 回 400 mg との併用時及び非併用時のベキサロテン 75 mg カプセル 400 mg/m^2 単回投与後のベキサロテンの薬物動態パラメータの要約（健康被験者 24 例）

	ベキサロテン単剤				ベキサロテン+ketokonazole			
パラメータ	被験者数	平均値	標準偏差	変動係数(%)	被験者数	平均値	標準偏差	変動係数(%)
AUC_{last} (ng·h/mL)	24	25650	9442	36.81	24	23540	8443	35.87
AUC_{inf} (ng·h/mL)	24	25960	9276	35.73	24	23820	8330	34.98
C_{max} (ng/mL)	24	4940	1550	31.35	24	4400	1230	28.06
t_{max} (h)*	24	3.00 (1.00, 4.00)			24	3.00 (2.00, 4.00)		
λ_z (1/h)	24	0.0650	0.0489	75.20	24	0.0607	0.0420	69.19
$t_{1/2}$ (h)	24	18.66	13.65	73.13	24	17.92	11.44	63.86
CL/F (L/h)	24	37.08	25.71	69.35	24	37.43	14.56	38.90
Vd_{SS}/F (L)	24	355.8	572.2	160.80	24	302.7	231.3	76.42

*：中央値（範囲）

Source: RR-826-04-006 Table 11.4.5.1

表 2.7.6.5-5 Ketoconazole 200 mg 錠を 1 日 1 回 400 mg との併用時及び非併用時のベキサロテン 75 mg カプセル 400 mg/m^2 単回投与後のベキサロテンの薬物動態パラメータ（対数変換）に関する統計解析結果（健康被験者 24 例）

従属変数	幾何平均		比* (%)	90%信頼区間		p 値
	ベキサロテン単剤	ベキサロテン +ketoconazole		下限値	上限値	
$\ln(C_{max})$	4576.5177	4231.4422	92.46	81.52	104.87	0.2967
$\ln(AUC_{last})$	23499.4554	22059.2355	93.87	83.71	105.27	0.3536
$\ln(AUC_{inf})$	23967.2848	22403.7079	93.48	84.04	103.97	0.2882
ln(CL/F)	32.7436	35.0288	106.98	96.18	118.99	0.2882
$\ln(Vd_{SS}/F)$	233.6044	251.7283	107.76	89.80	129.30	0.4888

*：幾何平均の比：ベキサロテン+ketoconazole/ベキサロテン単剤
注：p 値については、事前に有意水準 $p<0.05$ と定義した
Source: RR-826-04-006 Table 11.4.5.2

結論

本剤の最大曝露量及び曝露量全体について、ketoconazole 併用時と非併用時の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内であった。このことから、定常状態における ketoconazole は、本剤の単回投与後の薬物動態プロファイルに対し、臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

2.7.6.6 B-1101 試験［有効性及び安全性試験］（評価資料）

皮膚 T 細胞リンパ腫日本人患者を対象とした、ベキサロテンの有効性、安全性及び薬物動態を検討した第 I/II 相試験

添付資料番号 5.3.5.2.1（評価）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

試験の表題

皮膚 T 細胞リンパ腫日本人患者におけるベキサロテンカプセル（BSC-1）24 週間投与の忍容性、安全性、有効性及び薬物動態の評価—臨床第 I/II 相試験—

治験責任医師

[redacted] [redacted] 他、計 10 名

治験実施医療機関

[redacted] [redacted] 他、計 10 施設

公表論文

なし

試験期間

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発のフェーズ

I/II

目的

<u>第 I 相</u>

皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）日本人患者におけるベキサロテンカプセル（以下、「本剤」）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。

<u>第 II 相</u>

主目的：

CTCL 日本人患者を対象に、開始用量を 300 mg/m^2/day として、本剤 24 週間投与の有効性及び安全性を検討する。

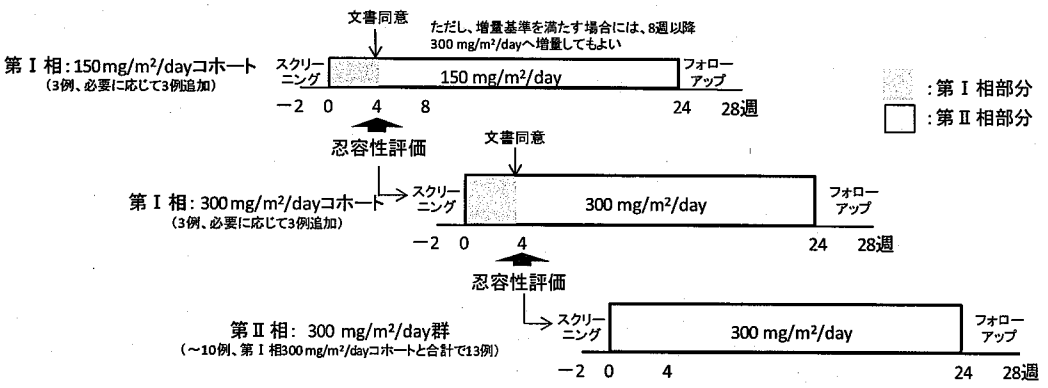
副次目的：

第I相試験に参加した150 mg/m^2/dayコホートの被験者において、計24週間投与を継続し、有効性及び安全性データを収集する。

試験方法

本試験は、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相より参加した被験者は、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週間になるまで投与を継続することとした。第II相より参加した被験者は、24週間投与することとした。なお、24週間の治療期間終了時点で、本剤による治療を希望する被験者については、本試験の継続投与試験に参加することができることとした。



第I相部分では、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、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、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週間の忍容性評価期間に、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。

なお、各被験者に対する試験は、次の3期で構成された：

- スクリーニング期

  投薬開始前2週間以内に実施するスクリーニング来院

- 治療期

  （第I相から参加する被験者）4週間の忍容性評価期間及び20週間の治療期間

  （第II相から参加する被験者）24週間の治療期間

- フォローアップ期

  4週間のフォローアップ期間

  なお、第I相試験に参加するが第II相試験に参加しない被験者は、4週間の忍容性評価期間後、4週間のフォローアップ期間で終了

被験者数

(1) 計画被験者数

16例

(2) 実施被験者数

解析時：17例

スクリーニング期登録症例数：17例

最大の解析対象集団（FAS: Full Analysis Set）：16例

有効性解析対象集団：16例

安全性解析対象集団：16例

薬物動態パラメータ解析対象集団：9例

薬物濃度解析対象集団：16例

診断及び主な組み入れ基準

対象疾患

皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）

選択基準

(1) 組織学的に確定診断された皮膚T細胞リンパ腫（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

(2) 年齢 20 歳以上の者
(3) 一般全身状態（Performance Status）が 0～2 の者
(4) 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 mg/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

(5) 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
(6) 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、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
(7) 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
(8) 本試験への参加について文書による同意が得られた者

除外基準

(1) 中枢神経病変を伴う T 細胞リンパ腫を有する者
(2) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATLL：adult T-cell leukemia/lymphoma）を有する者
(3) 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）
(4) 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」以下の治療を受けている場合は除く）
(5) 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）
(6) 試験開始前 4 週間以内に放射線治療を受けた者

(7) 試験開始前 4 週間以内に抗腫瘍治療薬の投与を受けた者
(8) 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
(9) 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）
(10) 試験開始前 12 週以内に他の治験に参加していた者
(11) 試験開始前 1 年以内にエトレチナート療法を受けた者
(12) 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
(13) 重篤な併発疾患、又は重症の感染症のある者
(14) 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）
(15) 本剤あるいは関連製剤（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
(16) 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
(17) 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）
(18) その他、治験責任医師が適切でないと判断した場合

治験薬、用量及び投与方法

(1) 被験薬

ベキサロテンカプセル（治験薬コード：BSC-1）

ベキサロテンカプセルは、1 カプセルにつきベキサロテン 75 mg を含有する。

150 mg/m^2/day コホート：ベキサロテンとして 150 mg/m^2 を 1 日 1 回、朝食後経口投与

300 mg/m^2/day コホート：ベキサロテンとして 300 mg/m^2 を 1 日 1 回、朝食後経口投与

なお、以下の規定に従い、本剤の投与量を調整することとした。

[投与量調整規定]

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（下記参照）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 DLT 発現例に対しては、「本剤の投与量調整ガイダンス（表 2.7.6.6-1）」に従って、休薬及び減量を行う。

150 mg/m^2/day コホートにおける 300 mg/m^2/day への増量

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

減量後の増量

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 2.7.6.6-1 ベキサロテンの投与量調整ガイダンス

DLT 発現なし	DLT*が発現した場合
現在の投与量を継続する。	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、あるいは有害事象共通用語規準（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。

高トリグリセリド血症への対応（抜粋）

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、本剤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 1,000 mg/dL を超えた場合には、本剤を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が 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。

甲状腺機能低下症［遊離サイロキシン（Free T4）の低下］への対応

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。

レボチロキシンナトリウム錠による治療は、遊離サイロキシン値が基準値内に到達するよう投与量の調節を行う。レボチロキシンナトリウム錠の初期投与量としては 1 日 50 μg を目安とし、以後、遊離サイロキシン値及び被験者の症状に基づき投与量を調節する。レボチロキシンナトリウム錠の承認用量は 1 日 25～400 μg である。

(2) 対照薬

なし

(3) 投与期間

第 I 相：4 週間。なお、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。

第 II 相：24 週間

評価項目及び評価基準

(1) 有効性

1) 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、mSWAT による皮膚病変評価に基づく奏効率とした。mSWAT スコアに基づく皮膚病変の効果判定で、試験期間中に寛解が得られた（すなわち「CR：完全寛解」又は「PR：部分寛解」と判定された）被験者の解析集団に占める割合（%）を mSWAT 奏効率と定義した。

mSWAT の評価基準の詳細は、2.7.3 項に記載した。

2) 副次評価項目

有効性の副次評価項目は、mSWAT に基づく紅斑、局面及び腫瘤の体表面積に占める割合の変化、mSWAT に基づく奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間、Physician's Global Assessment of Clinical Condition（PGA）に基づく奏効率、Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）による皮膚病変評価に基づく奏効率、及び、鱗屑、紅斑、局面隆起、低／高色素沈着及び病変部位面積のグレードスコアの変化、Primary Endpoint Classification（PEC）に基づく奏効率、奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間とした。

PGA、CA 及び PEC の評価基準の詳細は 2.7.3 項に記載した。

奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間の定義は以下のとおりとした。

a) 奏効前期間

本剤を初めて投与された日から、初めて寛解が得られるまでの期間と定義した。

b) 奏効期間

初めて寛解が得られた日から効果がなくなるまでの期間と定義した。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 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。

これらの判定についても、4 週以上（データ取扱い上、21 日以上と定義）の間隔を空けて再確認を要することとした。

c) 無増悪期間

本剤を初めて投与された日から、初めて「増悪（PD)」と判定されるまでの期間と定義した。

(2) 安全性

有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、バイタルサイン及び体重、12 誘導心電図、画像検査（胸部 X 線、腹部及び骨盤の CT 検査)、細隙灯顕微鏡検査

(3) 薬物動態/血漿試料採取

- 24 時間血漿中濃度プロファイル（第 I 相試験参加被験者）
- 投与後 2 時間値及び投与前（トラフ）値（全被験者）

統計手法

(1) 解析対象

解析対象集団について、以下のとおり定義した。

- 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、治験薬投与後の有効性データが 1 つ以上ある被験者
- 安全性解析対象集団：FAS のうち、治験薬投与後の安全性データが 1 つ以上ある被験者
- 薬物動態パラメータ解析対象集団　：24 時間血中濃度プロファイル用の採血が行われた被験者のうち、薬物動態パラメータが 1 つも算出できない被験者を除いた集団
- 薬物濃度解析対象集団：FAS のうち、治験薬投与後の血中薬物濃度データが 1 つ以上ある被験者

なお、解析に当たって、第 I 相 150 mg/m^2/day コホートの被験者は「開始用量 150 mg/m^2 群」とし、第 I 相 300 mg/m^2/day コホートの被験者と第 II 相 300 mg/m^2/day 群の被験者を合わせて「開始用量 300 mg/m^2/day 群」とした。

(2) 人口統計学的特性

被験者特性（年齢、身長、体重等）の解析は、FAS を対象として、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ごと、及び全例について行った。

連続変数（年齢等）については、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用い要約統計量を算出する。カテゴリー変数（性別等）については、頻度及び割合（%）を用いて要約した。

(3) 有効性

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。開始用量 150 mg/m^2/day 群の有効性データについては一覧表にして示した。

1) 主要評価項目：mSWAT による皮膚病変評価に基づく奏効率

21 日以上の間隔を空けて判定が再確認されている「CR」又は「PR」が得られた被験者の解析集団に占める割合（%）を mSWAT 奏効率と定義して、mSWAT 奏効率及びその 95%信頼区間を算出した。また、mSWAT 効果判定別の被験者の割合（%）を一覧表として示した。

2) 副次評価項目

mSWAT に基づく紅斑、局面、腫瘤及び合計（紅斑＋局面＋腫瘤）の体表面積に占める割合（%）は、それぞれ各評価時点の実測値及び治験薬投与前からの変化量について、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を示した。

PGA、CA 及び PEC の各評価は、判定が再確認されている「CCR」、「CR」又は「PR」が得られた被験者の解析集団に占める割合（%）を奏効率と定義して、奏効率及びその 95%信頼区間を算出した。また、PGA、CA 及び PEC の各評価について、効果判定別の被験者の割合（%）を一覧表として示した。

CA の鱗屑、紅斑、局面隆起及び低/高色素沈着の評価グレードは、各評価時点の実測値及び治験薬投与前からの変化量について、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を示した。また、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推移グラフを示した。

mSWAT、PEC による奏効前期間、奏効期間及び無増悪期間は、それぞれの中央値を Kaplan-Meier 法により推定した。

(4) 安全性

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象として、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ごとに行った。

1) 有害事象の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）による器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）、重篤性、重症度及び治験薬との因果関係によって分類し、開始用量 150 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群ごとに、頻度分布で要約した。頻度分布には、有害事象の発現例数、発現件数及び発現率（%）を示した。また、有害事象の発現頻度を、投与期間別、発現時の投与量別にも集計した。

2) 臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の解析

連続量は、各評価時点の測定値及び各評価時点の治験薬投与前からの変化量について、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用い、要約統計量を算出した。カテゴリ変数は、測定値の頻度とその割合を算出した。また、NCI の有害事象共通用語規準（CTCAE）に従って、Grade 1～4 の異常値の頻度とその割合を算出した。

(5) 薬物動態

1) 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータの解析は、薬物動態パラメータ解析対象集団を対象として行った。

150 mg/m^2/day コホート及び 300 mg/m^2/day コホートごとに、作図により、血漿中ベキサロテン濃度推移について検討した。初回投与後及び 2 週間反復投与後の血漿中ベキサロテン濃度データから、標準的なノンコンパートメントモデルに基づき、下記を含む薬物動態パラメ

ータを算出した。R_{AUC}及びR_{Cmax}については、要約統計量に加えて、各群につき90%信頼区間を算出した。

薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度（C_{max}）、投与時から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、投与時から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、最終消失速度定数（λ_z）、最終消失半減期（$t_{1/2}$）、C_{max}に関する累積係数［初回投与日のC_{max}に対する2週間投与後のC_{max}の比率（R_{Cmax}）］、AUCに関する累積係数［初回投与日のAUC_{0-24}に対する2週間投与後のAUC_{0-24}の比率（R_{AUC}）］

2） 薬物濃度の解析

薬物濃度（トラフ値及び投与後2時間値）は、薬物濃度解析対象集団を対象として行った。

開始用量150 mg/m^2/day群及び開始用量300 mg/m^2/day群ごとに、各評価時期の測定値について、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用い、要約統計量を算出した。各群の投与期間中の血中濃度の推移を、投与後時間（週数）に対する平均トラフ濃度及び2時間値のプロット図から目視で検討した。

2.7.6.6.2 結果の要約

被験者の内訳と特性

被験者の内訳を表 2.7.6.6-2に示した。

表 2.7.6.6-2 被験者の内訳

	開始用量 150 mg/m^2/day	開始用量 300 mg/m^2/day	全体
登録例数			17
治験薬投与前中止例数	0	1	1
治験薬投与例数	3	13	16
治験薬投与後中止例数	0	2	2
中止理由			
忍容性評価期間中にDLTが発現し、休薬後に第II相への文書同意が得られなかった	0	0	0
DLTが発現し休薬4W以内に、毒性消失あるいはCTCAE ver.4.0 Grade 0～1への改善が認められなかった	0	0	0
被験者が妊娠した	0	0	0
有害事象の発現を認め治験継続困難と判断した	0	0	0
被験者の状態が悪化し治験継続困難と判断した	0	1	1
被験者が治験中止を希望した	0	1	1
その他	0	0	0
完了例数	3	11	14

Source: B-1101 治験総括報告書 14.1 章表 1.1

文書による同意取得後、スクリーニング来院にて定められた調査を実施し、治験に登録された被験者は17例であった。このうち1例が、溶連菌感染治療のため、治験薬投与開始前に中止した。

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。

評価したデータセット

治験登録例は 17 例であり、このうち、治験薬を投与せずに中止された 1 例を除いた 16 例を FAS とした。FAS のうち、有効性解析対象集団から除外した被験者はなく、有効性解析対象集団は FAS と同一であった。安全性解析対象集団についても FAS と同一であった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の概要を表 2.7.6.6-3 に、疾患特性の概要を表 2.7.6.6-4 に示した。

FAS 全体について、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。

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。

表 2.7.6.6-3 人口統計学的特性の概要（FAS）

		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 2.7.6.6-4 投与開始前の疾患特性の概要（FAS）

		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

有効性の結果

有効性の結果は、特に断りのない限り、FAS（有効性解析対象集団と同一集団）を対象とした解析結果を記載した。

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 群を対象とした結果を主とした。

（1） 主要評価項目：mSWAT 奏効率

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 2.7.6.6-5 に、奏効率の経時的推移を図 2.7.6.6-1 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/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

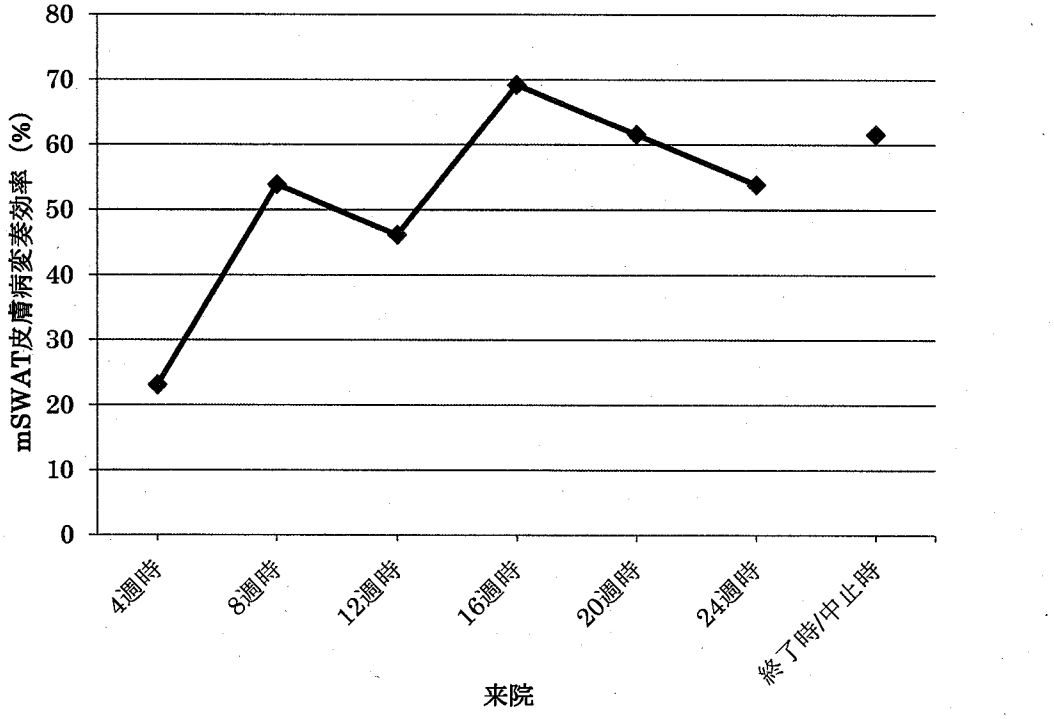
週時の投与完了までのいずれの評価時点でも、奏効率の95%信頼区間の下限値は無治療での自然奏効率5%を下回ることはなかった。mSWATによるPDは、投与終了/中止時点で2例（15.4%、2/13）であった。

表 2.7.6.6-5 開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT スコアによる皮膚病変評価

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

図 2.7.6.6-1 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

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。

(2) 副次評価項目

1) 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

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 2.7.6.6-6 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 71.3%の減少が確認された。

表 2.7.6.6-6 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

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（平均値 2)）
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

2） PGA 奏効率

開始用量 300 mg/m^2/day 群の PGA 奏効率及び 95%信頼区間、並びに PGA 判定別被験者数を表 2.7.6.6-7 に示した。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の PGA 奏効率（CCR+PR）は、投与終了/中止時点で 69.2%（9/13）であった。また、その 95%信頼区間の下限値は 38.6%であった。PGA による PD は、投与終了/中止時点で 1 例（7.7%、1/13）であった。

なお、医師の有効性概括評価である PGA 評価と有効性主要評価項目である皮膚病変評価に基づく mSWAT 評価とで効果判定が異なる被験者が、開始用量 300 mg/m^2/day 群に 2 例認め

られた。1 例は、mSWAT 評価では SD であったが、PGA 評価では PR であった。別の 1 例は、mSWAT 評価では PD であったが、PGA 評価では SD であった。

表 2.7.6.6-7 開始用量 300 mg/m^2/day 群の PGA による総合効果判定

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

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 4 週時、別の 1 例は 16 週時に初めて PR となった。

3） CA 奏効率

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 2.7.6.6-8 に示した。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の CA 奏効率は、投与終了/中止時点で 46.2%（6/13）であった。また、その 95%信頼区間の下限値は 19.2%であった。CA による PD は、投与終了/中止時点で 2 例（15.4%、2/13）であった。

開始用量 150 mg/m^2/day 群（3 例）では、24 週投与終了時点で、CA に基づく CCR が 1 例、PR が 2 例であり、いずれの被験者も CA による奏効が認められた。

表 2.7.6.6-8 開始用量 300 mg/m^2/day 群の CA に基づく効果判定

	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%)

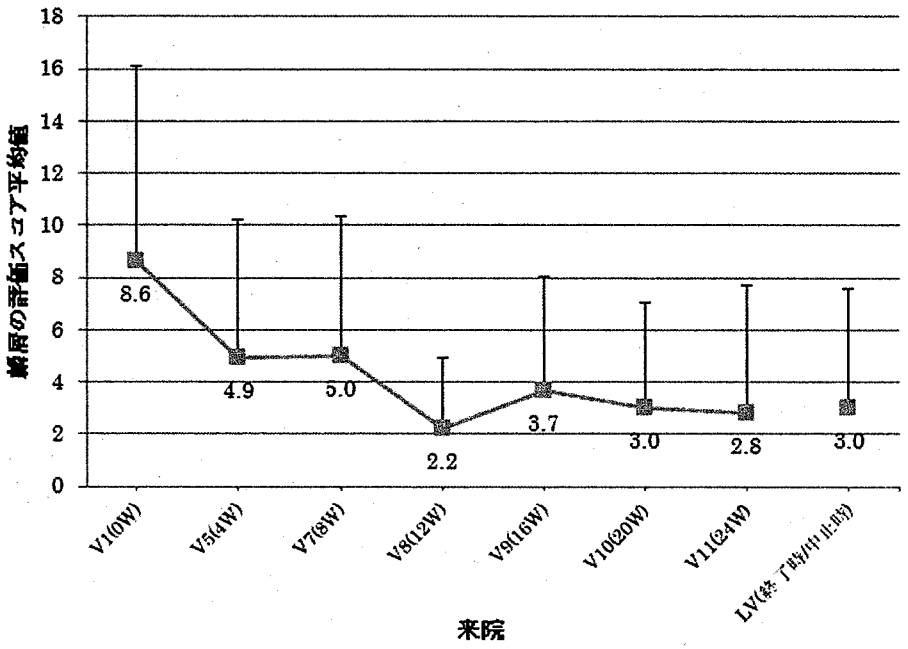
Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-8

4) 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。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 2.7.6.6-2、図 2.7.6.6-3、図 2.7.6.6-4、図 2.7.6.6-5 及び図 2.7.6.6-6 に示した。

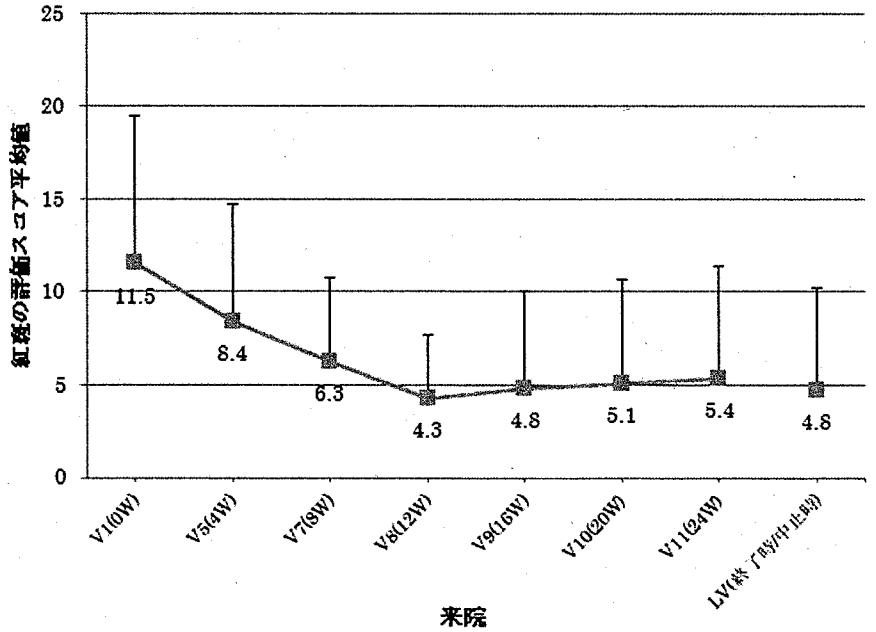
鱗屑、紅斑及び局面隆起では、評価グレードの平均値は 8 週時までに減少しており、その後、24 週時までほぼ維持されていた。一方、低/高色素沈着では、評価グレードの平均値は 16 週時以降で減少が認められた。また、病変部位面積では、評価グレードの平均値は徐々に減少した。

図 2.7.6.6-2 CA 評価指標病変の要素スコアの変化 －鱗屑－



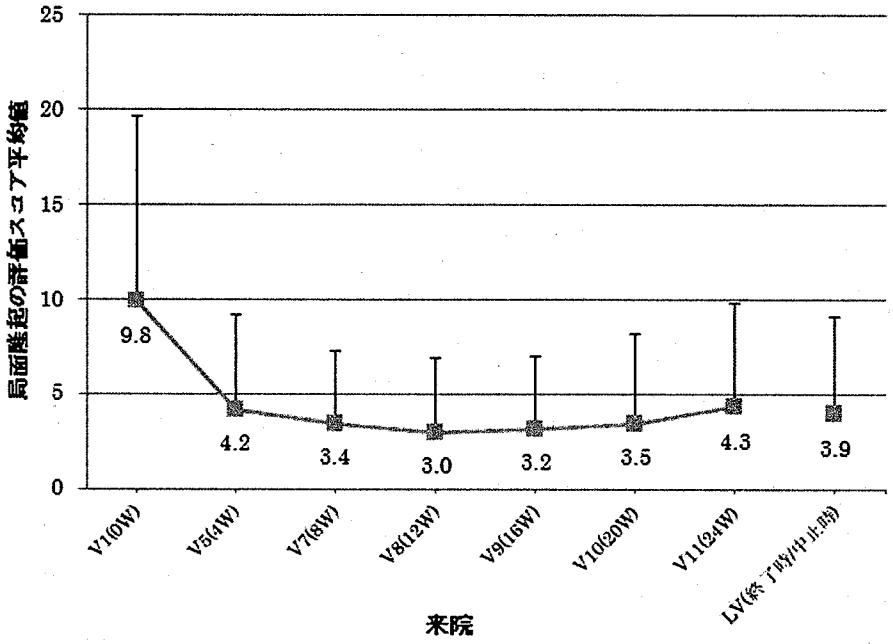
V1(0W) : 投与前値、V5(4W) : 4 週時、V7(8W) : 8 週時、V8(12W) : 12 週時、V9(16W) : 16 週時、V10(20W) : 20 週時、V11(24W) : 24 週時
Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-6

図 2.7.6.6-3 CA 評価指標病変の要素スコアの変化 －紅斑－



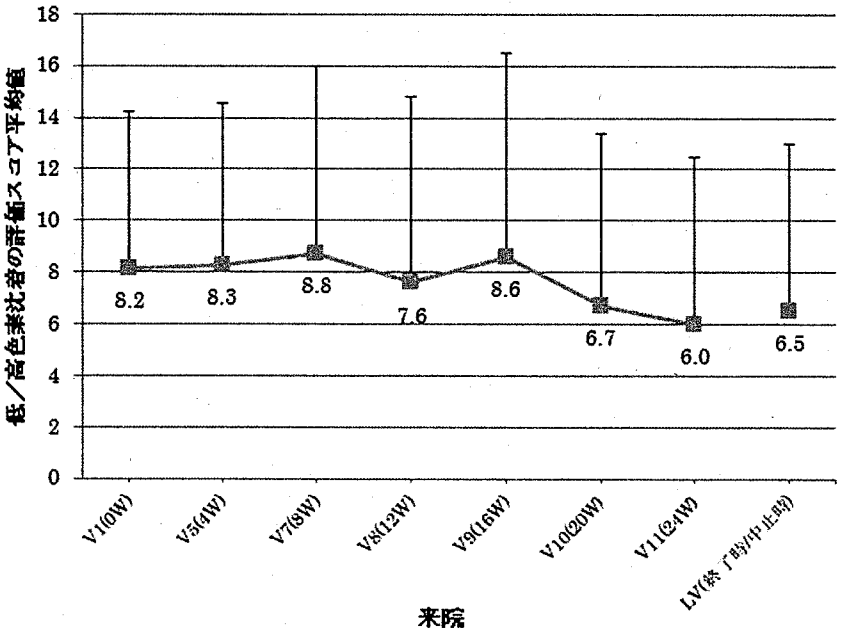
V1(0W) : 投与前値、V5(4W) : 4 週時、V7(8W) : 8 週時、V8(12W) : 12 週時、V9(16W) : 16 週時、V10(20W) : 20 週時、V11(24W) : 24 週時
Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-7

図 2.7.6.6-4 CA 評価指標病変の要素スコアの変化 －局面隆起－



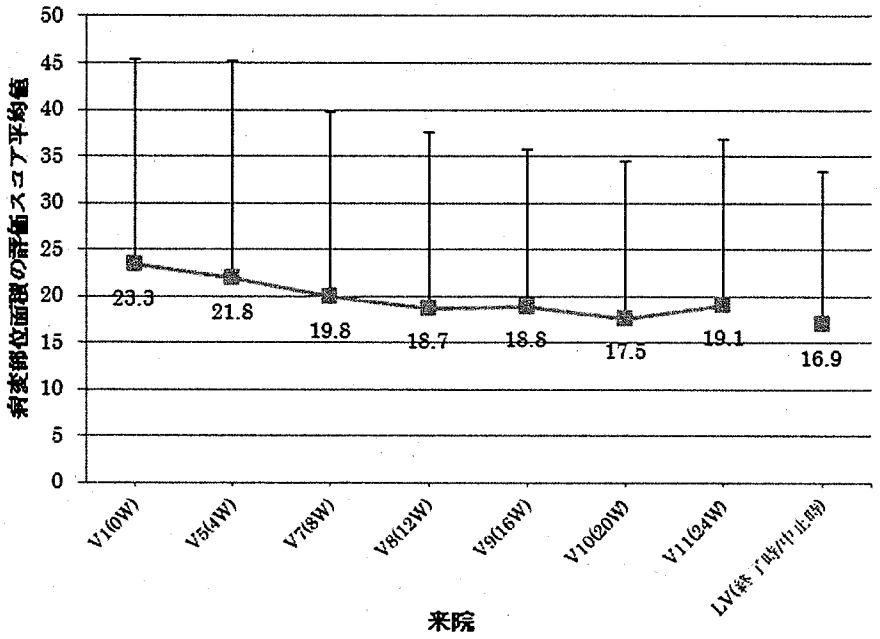
V1(0W) : 投与前値、V5(4W) : 4 週時、V7(8W) : 8 週時、V8(12W) : 12 週時、V9(16W) : 16 週時、V10(20W) : 20 週時、V11(24W) : 24 週時
Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-8

図 2.7.6.6-5 CA 評価指標病変の要素スコアの変化 －低／高色素沈着－



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 2.7.6.6-6 CA 評価指標病変の要素スコアの変化 －病変部位面積－



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

5) PEC 奏効率

開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC 奏効率（CR+CCR+PR）及びその 95%信頼区間、並びに PEC 判定別被験者数を表 2.7.6.6-9 に示した。

開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC 奏効率は、投与終了/中止時点で 69.2% (9/13) であった。また、その 95%信頼区間の下限値は 38.6%であった。開始用量 300 mg/m^2/day 群では、投与終了/中止時点で PEC による PD は 2 例（15.4%、2/13）であった。

開始用量 150 mg/m^2/day 群 (3 例) では、24 週投与終了時点で、PEC に基づく CCR が 1 例、PR が 2 例であり、いずれの被験者も PEC による奏効が認められた。

表 2.7.6.6-9 開始用量 300 mg/m^2/day 群の PEC による総合効果判定

	PEC 奏効率			PEC 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

6) mSWAT に基づく奏効前期間、奏効期間、無増悪期間

開始用量 300 mg/m^2/day 群の mSWAT に基づく奏効前期間、奏効期間、無増悪期間を表 2.7.6.6-10 に示した。なお、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。

<u>奏効前期間</u>

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。

<u>奏効期間</u>

本試験期間中に効果がなくなった日が確認された又は継続投与試験に参加せず治験薬投与完了となったことから奏効期間が確定できた被験者が 3 例あった。これらの被験者の奏効期間は、それぞれ 85 日、115 日及び 141 日であった。なお、継続投与試験への移行例を含むすべての奏効例における本試験の投与完了時点での最長の奏効期間は 146 日であった。

<u>無増悪期間</u>

本試験期間中に PD になり無増悪期間が確定された被験者が 3 例あった。これらの被験者の無増悪期間は、それぞれ、28 日、146 日及び 170 日であった。一方、本試験完了時点までに PD を認めず、無増悪期間が持続していた被験者の最長の無増悪期間は 174 日であった。

表 2.7.6.6-10 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

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

開始用量 150 mg/m^2/day 群では 2 例で mSWAT による奏効が認められており、1 例は奏効前期間が 56 日であった。この被験者は、その後奏効が持続し、本試験終了後、継続投与試験に移行しており、奏効期間及び無増悪期間は本試験完了時点では確定されていない。別の 1 例は、奏効前期間 139 日で、治験薬投与完了まで奏効が持続していたが、継続投与試験に移行しなかった（奏効期間：29 日、無増悪期間：168 日）。なお、開始用量 150 mg/m^2/day 群では、本試験期間中に PD は認められなかった。

(3) 部分集団を対象とした主要評価項目の解析

開始用量 300 mg/m^2/day 群の CTCL 病期別の mSWAT 奏効率、並びに mSWAT 判定別被験者数（投与終了/中止時）を表 2.7.6.6-11 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ものの、早期 CTCL（病期 IB～IIA）の被験者では、mSWAT 奏効率は 60.0%（3/5）であった。また、いわゆる進行期 CTCL である病期 IIB 以上では、mSWAT 奏効率は、IIB 及び IIIA でそれぞれ 50.0%（2/4）及び 100%（3/3）であった。

病態の増悪は、病期 IB と IV でそれぞれ 1 例に認められた。病期 IV の 1 例は、4 週時に新たな皮膚腫瘤の出現が認められ、その後、投与 6 週で病態悪化のため試験を中止した。病期 IB の 1 例は、12 週時以降 20 週時までは PR であったものの、24 週時に新たな皮膚腫瘤が認められ PD となった。

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、mSWAT に基づく PR が 2 例、SD が 1 例であった。PR の 2 例はいずれも病期 IB であり、SD の 1 例は病期 IIA であった。なお、開始用量 150 mg/m^2/day 群では、病期 IIB 以上の進行期症例の登録はなかった。

表 2.7.6.6-11 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）

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

薬物動態の結果

(1) 単回投与時及び反復投与時のベキサロテンの薬物動態パラメータ

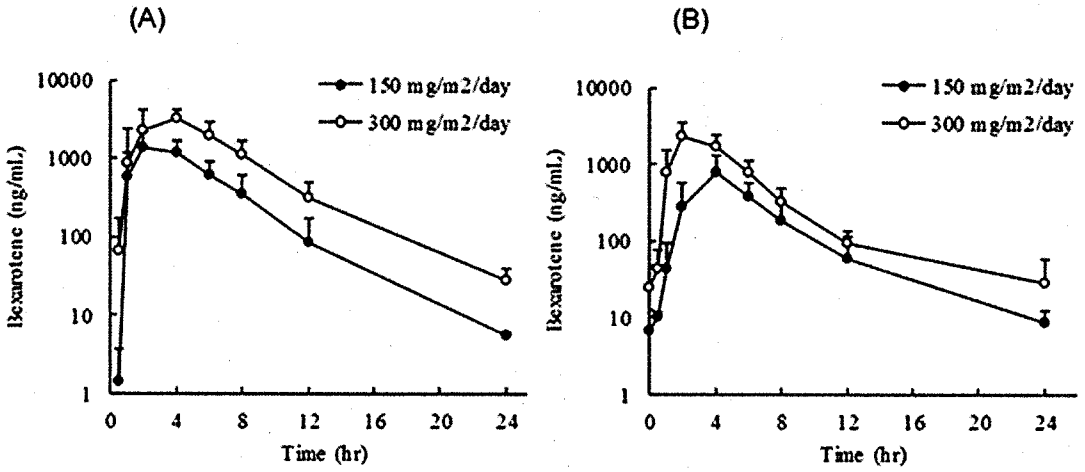
薬物動態パラメータ解析対象集団（24 時間血中濃度プロファイル用の採血が行われた被験者のうち、薬物動態パラメータが 1 つも算出できない被験者を除いた集団）を対象に解析を行った。

第 I 相参加被験者に、本剤 150 又は 300 mg/m^2/day を 15 日間反復経口投与し、血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを評価した。初回投与後及び 15 回投与後の血漿中ベキサロテン濃度の推移を図 2.7.6.6-7 に、薬物動態パラメータの平均値を表 2.7.6.6-12 に示した。なお、本文中の薬物動態パラメータの数値はすべて平均値で記載した。

150 mg/m^2 で初回投与後の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 2.7.6.6-7（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。300 mg/m^2 を投与した被験者では、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 2.7.6.6-7（A)］。$t_{1/2}$ は、3.2 時間であり、AUC_{0-24} は 20476 ng·h/mL であった。

150 又は 300 mg/m^2/day で 2 週間反復経口投与後、15 日目の経口投与後の血漿中濃度推移は、図 2.7.6.6-7（B）のようになり、初回投与後の推移に比べて顕著な変化はみられなかった。しかし、反復投与により曝露量は低下し、AUC_{0-24} に関する累積係数 R_{AUC} は両投与量で共に 0.5 であった。反復投与による曝露量のこうした低下は動物実験でも認められており、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験ではベキサロテンの代謝酵素である CYP3A の誘導が認められたことから、薬物代謝酵素の誘導によるものと推定された。

図 2.7.6.6-7 ベキサロテンを 150 又は 300 mg/m^2/day の用量で 15 日間反復経口投与したときの(A)初回投与後及び(B)15 回投与後の血漿中ベキサロテン濃度推移



平均値±標準偏差（n=3: 150 mg/m^2/day, Day1、n=6: 300 mg/m^2/day, Day1、n=3: 150 mg/m^2/day, Day15、n=4: 300 mg/m^2/day, Day15）
Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-11

表 2.7.6.6-12 ベキサロテンを 150 又は 300 mg/m^2/day の用量で 15 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	150 mg/m^2/day		300 mg/m^2/day	
測定時点	Day1（初回投与後）	Day15（15 回投与後）	Day1（初回投与後）	Day15（15 回投与後）
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	7767±3071	3831±2105	20476±7603	10815±3541
C_{max} (ng/mL)	1512±547	777±545	3628±1370	2475±799
t_{max} (h)	3.3±1.1	4.1±0.1	3.7±0.7	2.5±0.9
$t_{1/2}$ (h)	2.7±0.2	3.7±0.9	3.2±0.7	4.2±1.1
R_{AUC}	---	0.5±0.1	---	0.5±0.2

平均値±標準偏差（n=3: 150 mg/m^2/day, Day1、n=6: 300 mg/m^2/day, Day1、n=3: 150 mg/m^2/day, Day15、n=4: 300 mg/m^2/day, Day15）
Source: B-1101 治験総括報告書 表 11-12

(2) 反復投与時の投与直前及び投与 2 時間後のベキサロテン血漿中濃度

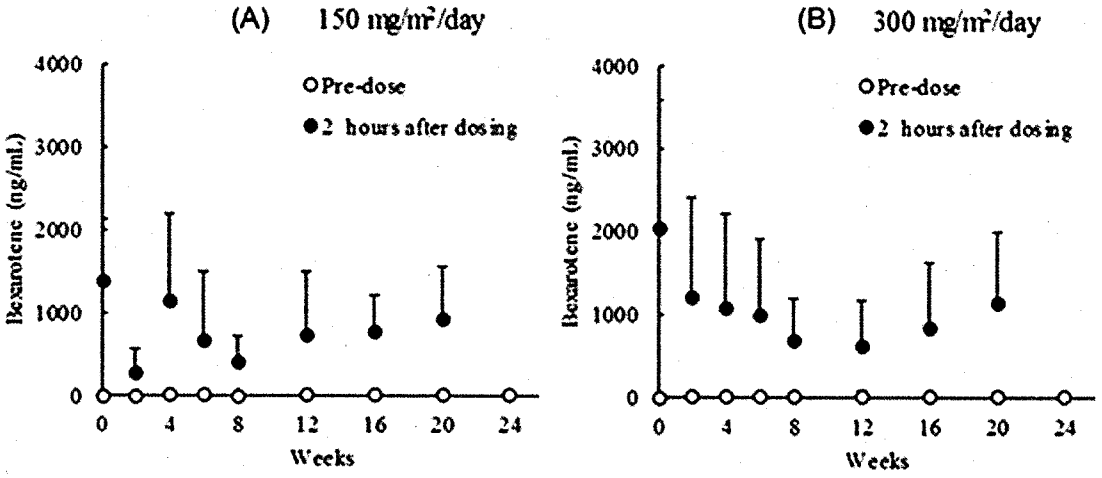
薬物濃度解析対象集団（FAS のうち、治験薬投与後の血中薬物濃度データが 1 つ以上ある被験者）を対象に解析を行った。なお、本文中の測定値はすべて平均値で記載した。

本試験に参加したすべての被験者について、0～24 週での本剤投与直前の血中薬物濃度（トラフ値）及び 0～20 週での投与 2 時間後での血漿中薬物濃度を測定・集計し、薬物濃度解析対象集団のデータとした。本剤を 150 又は 300 mg/m^2/day の用量で 24 週間反復経口投与したときの血漿中ベキサロテン濃度（トラフ値及び投与 2 時間後濃度）を図 2.7.6.6-8 に示した。

150 mg/m^2/day で 24 週間反復経口投与したとき、0 週時のトラフ値は定量下限以下で始まり、2～24 週時のトラフ値は 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 2.7.6.6-8（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、0 週時のトラフ値は定量下限以下で始まり、2～24 週時のトラフ値は 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 2.7.6.6-8（B）に示すような推移を示した。投与 2 時間後濃度の平均値は、いずれの投与量でも投与 8 もしくは 12 週時まで低下、その後徐々に増加する傾向がみられたが、こうした時点間の変動は個体間差に比べて大きなものではなく、ほぼ定常状態に到達していると考えられた。

図 2.7.6.6-8 ベキサロテンを 150 又は 300 mg/m^2/day の用量で 24 週間反復経口投与したときの血漿中ベキサロテン濃度（トラフ値及び投与 2 時間後濃度）



平均値+標準偏差（n=3：150 mg/m^2/day、n=13：300 mg/m^2/day）
Source: B-1101 治験総括報告書 図 11-12

安全性の結果

安全性の結果は、特に断りのない限り、安全性解析対象集団を対象とした解析結果を記載した。

（1） ベキサロテンの曝露量

本剤を少なくとも 1 回投与された被験者数は、FAS と同一であり、開始用量 150 mg/m^2/day 群が 3 例、開始用量 300 mg/m^2/day 群が 13 例、合計 16 例であった。また、本試験の安全性解析対象集団は、FAS と同一であった。

本剤の投与量は、開始用量を 150 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day としたが、被験者の状態に応じた減量を治験実施計画書に規定した。投与期間は 24 週間としたが、被験者の状態に応じた休薬を治験実施計画書に規定した。FAS を対象とした治験薬の投与状況を表 2.7.6.6-13 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 84.6%（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 33.3%（1/3）、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 69.2%（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 30.8%（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 38.5%(5/13)、減量しなかった被験者は 30.8%（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 66.7%（2/3）、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 23.1%（3/13）であった。

表 2.7.6.6-13 治験薬の投与状況（FAS）

	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)
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) 有害事象

症例報告書に記載された有害事象名は、MedDRA/J version 15.0 の基本語（PT）に読替え、分類した。本文中の有害事象名は、特に断りのない限り、基本語で記載した。

治験薬との関連性については、治験責任医師又は治験分担医師が、「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」に分類した（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）。「関連なし」を除く有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として解析した。

また、本試験では、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ガイダンス（表 2.7.6.6-1）に基づいて本剤の用量の調整を可能とした。このため、有害事象の解析に当たって、開始用量群別に加え、発現時用量別の解析を実施した。

1) 有害事象の概要

a) 開始用量群別有害事象

開始用量群別の有害事象の要約を表 2.7.6.6-14 に示した。

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（23.1%）に 4 件が認められた。

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（33.3%）、開始用量 300 mg/m^2/day 群では 13 例中 10 例（76.9%）に認められた。

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（30.8%）に認められた。

特に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（92.3%）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（61.5%）に認められた。

*特に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。定義は表 2.7.6.6-24 に記載した。

表 2.7.6.6-14 有害事象の要約（開始用量群別）（安全性解析対象集団）

	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（表 2.7.6.6-24）
Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-2

b) 発現時用量別有害事象

発現時用量別の有害事象の要約を表 2.7.6.6-15 に示した。

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、有害事象発現時の用量との間に一定の傾向はみられなかった。一方、高度の有害事象は、発現時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 DLT は、200 mg/m^2/day 以上で発現した。「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、発現時の本剤の用量との間に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.6-15 有害事象の要約（発現時用量別）（安全性解析対象集団）

	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		
	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（表 2.7.6.6-24）
Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-3

2） 有害事象の解析

a） 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められた因果関係を問わないすべての有害事象を、開始用量群別、SOC 及び PT 別に表 2.7.6.6-16 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 2.7.6.6-17 に示した。

器官別大分類（SOC）として、本試験期間中に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、皮膚および皮下組織障害、開始用量 300 mg/m²/day 群では代謝および栄養障害、内分泌障害、臨床検査、血液およびリンパ系障害であった。

開始用量 150 mg/m²/day 群について、基本語（PT）として、本試験期間中に 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、66.7%）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、66.7%）であった。

開始用量 300 mg/m²/day 群について、基本語（PT）として、本試験期間中に 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、92.3%）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症（各 10/13、76.9%）、白血球減少症、好中球減少症、白血球数減少（各 5/13、38.5%）、鼻咽頭炎、貧血（各 4/13、30.8%）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、92.3%）、

高コレステロール血症、高トリグリセリド血症（各 10/13、76.9%）、好中球減少症、白血球数減少（各 5/13、38.5%）、白血球減少症（4/13、30.8%）であった。

表 2.7.6.6-16 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

SOC	開始用量 150 mg/m^2/day 群			開始用量 300 mg/m^2/day 群		
PT	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

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

（次頁に続く）

表 2.7.6.6-16 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	開始用量 150 mg/m^2/day 群			開始用量 300 mg/m^2/day 群		
PT	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数
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
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 2.7.6.6-17 開始用量群別の因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

SOC	開始用量 150 mg/m^2/day 群			開始用量 300 mg/m^2/day 群		
PT	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

*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

（次頁に続く）

表 2.7.6.6-17 開始用量群別の因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

（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

b） 有害事象の重症度

有害事象の重症度は、CTCAE ver.4.0 を参考に、Grade 1（軽度）、Grade 2（中等度）、Grade 3（高度）、Grade 4（生命を脅かす）及び Grade 5（死亡）の 5 段階で評価した。

重症度別、SOC 及び PT 別の因果関係を問わないすべての有害事象を表 2.7.6.6-18 に示した。

開始用量 150 mg/m^2/day 群と開始用量 300 mg/m^2/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（68.8%）、Grade 4 の有害事象が 1 例（6.3%）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/m^2/day 投与時に 16.7%（1/6）、150 mg/m^2/day 投与時に 33.3%(1/3)、200 mg/m^2/day 投与時に 44.4%(4/9)、300 mg/m^2/day 投与時に 69.2%(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 2.7.6.6-15）。

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、25.0%）、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、6.3%）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、6.3%）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 2.7.6.6-18 重症度別の因果関係を問わない有害事象*（安全性解析対象集団）

SOC	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5	
PT	例数	割合(%)	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		16	
感染症および寄生虫症	7	(43.8)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
リンパ管炎	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	6	(37.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪囲炎	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
足部白癬	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	2	(12.5)	7	(43.8)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	1	(6.3)	3	(18.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症	2	(12.5)	4	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	1	(6.3)	3	(18.8)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板増加症	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	3	(18.8)	12	(75.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	3	(18.8)	12	(75.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	(0)	9	(56.3)	6	(37.5)	1	(6.3)	0	(0.0)
高コレステロール血症	5	(31.3)	8	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	2	(12.5)	5	(31.3)	4	(25.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
高尿酸血症	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低アルブミン血症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
低クロール血症	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
低リン酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
無感情	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

（次頁に続く）

*：同一症例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で1例としてカウント
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 12-6

表 2.7.6.6-18 重症度別の因果関係を問わない有害事象*（安全性解析対象集団） （続き）

SOC	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5	
PT	例数	割合(%)	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		16	
神経系障害	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼乾燥	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳管開放	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
片耳難聴	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性不整脈	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性頻脈	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発声障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	2	(12.5)	5	(31.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉炎	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	1	(6.3)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(6.3)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	3	(18.8)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆管結石	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	3	(18.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

（次頁に続く）

*：同一症例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で 1 例としてカウント
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 12-6

表 2.7.6.6-18 重症度別の因果関係を問わない有害事象*（安全性解析対象集団） （続き）

SOC	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5	
PT	例数	割合(%)	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		16	
皮膚および皮下組織障害	4	(25.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
光線過敏性反応	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
中毒性皮疹	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
色素沈着障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎機能障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(18.8)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	3	(18.8)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

（次頁に続く）

*：同一症例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で 1 例としてカウント
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 12-6

表 2.7.6.6-18 重症度別の因果関係を問わない有害事象*（安全性解析対象集団） （続き）

SOC	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5	
PT	例数	割合(%)	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		16	
臨床検査	5	(31.3)	6	(37.5)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(18.8)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(18.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図 QT 延長	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数減少	0	(0.0)	2	(12.5)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
サイロキシン減少	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重増加	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	2	(12.5)	3	(18.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数増加	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
遊離サイロキシン減少	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱中症	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
各種物質毒性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

*：同一症例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で 1 例としてカウント
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 12-6

3) 発現時用量別有害事象

開始用量 150 mg/m^2/day 群で 3 例中 2 例以上に認められた有害事象又は開始用量 300 mg/m^2/day 群で 13 例中 4 例以上に認められた有害事象について、発現時の本剤の用量別に表 2.7.6.6-19 に示した。

甲状腺機能低下症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、鼻咽頭炎、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、白血球減少症、好中球減少症及び白血球数減少については、本剤の用量と発現率に一定の傾向は認められなかった。貧血は、本剤の用量が 200 mg/m^2/day 以上でのみ認められた。

表 2.7.6.6-19 発現時用量別よくみられる有害事象（安全性解析対象集団）

PT	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		
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	2	(66.7)	2	3	(33.3)	3	1	(7.7)	1
貧血	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	2	(15.4)	2
白血球減少症	2	(33.3)	2	1	(33.3)	1	2	(22.2)	3	4	(30.8)	5
好中球減少症	2	(33.3)	4	0	(0.0)	0	2	(22.2)	3	4	(30.8)	4
甲状腺機能低下症	2	(33.3)	4	3	(100.0)	3	4	(44.4)	4	11	(84.6)	11
高コレステロール血症	2	(33.3)	3	3	(100.0)	3	4	(44.4)	4	9	(69.2)	10
高トリグリセリド血症	3	(50.0)	7	2	(66.7)	2	4	(44.4)	4	9	(69.2)	10
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(16.7)	1	1	(33.3)	1	1	(11.1)	1	2	(15.4)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(16.7)	1	1	(33.3)	1	1	(11.1)	1	2	(15.4)	2
白血球数減少	1	(16.7)	4	0	(0.0)	0	3	(33.3)	3	5	(38.5)	6

Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-7

4) 有害事象の発現時期

投与開始日から発現までの期間別の有害事象発現件数を開始用量群別に表 2.7.6.6-20 に示した。

開始用量 150 mg/m^2/day 群と開始用量 300 mg/m^2/day 群ともに、有害事象の多くは、治験薬投与開始から 3 ヵ月以内に発現した。なお、よくみられる有害事象である、高トリグリセリド血症又は高コレステロール血症（「脂質異常症」を含む）が発現した被験者及び甲状腺機能低下症を発現した被験者では、これらの有害事象は、投与開始 14 日以内に発現した。

表 2.7.6.6-20 投与開始日から発現までの期間別の有害事象発現件数（開始用量群別）（安全性解析対象集団）

	開始用量 150 mg/m^2/day 群	開始用量 300 mg/m^2/day 群
	例数または件数	例数または件数
安全性解析対象集団	3	13
有害事象発現例数	3	13
有害事象発現件数	32	172
投与開始日から発現までの期間別件数		
7 日以内（0< <=7）	6	24
14 日以内（7< <=14）	5	37
28 日以内（14< <=28）	6	16
3 ヵ月（91 日）以内（28< <=91）	8	60
3 ヵ月（91 日）以上（91< ）	7	35
不明	0	0

Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-8

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

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例は認められなかった。

なお、治験薬投与中止後、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」のため被験者の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 の悪化による死亡は、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) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象症例一覧を表 2.7.6.6-21 に示した。

本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。個別被験者の詳細は後述する。

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 2.7.6.6-21 重篤な有害事象症例一覧（安全性解析対象集団）

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	発現時の治験薬投与量 (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 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

［重篤な有害事象個別被験者の詳細］

被験者識別コード	B02-02
有害事象（PT）	胆管結石
有害事象（医師記載）	総胆管結石症
性別　年齢	男　7[redacted] 歳
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	胆石症（合併）
併用薬（一般名）	アトルバスタチンカルシウム水和物、精製白糖-ポビドンヨード、レボチロキシンナトリウム水和物、ランソプラゾール、ベタメタゾン吉草酸エステル-ゲンタマイシン硫酸塩、アロプリノール、ウルソデオキシコール酸、タムスロシン塩酸塩
経過・処置	前年*/07/03 胆石発作により、当院救急外来受診。胆嚢頚部に結石あり。ブスコパン注 20 mg、プリンペラン注 10 mg、ソリタ T1 注 200 mL 投与。クラビット錠 500 mg/日処方され、胆石フォロー中のかかりつけ医への受診を指示される。 前年*/07/11 当院皮膚科受診。その後の胆石についての経過は不明。 同年*/04/17 本治験の同意取得。 同年*/05/08 近医にて腹部エコーで胆石については問題ないと判断され、コスパノン錠内服中止。 同年*/05/10 当院にて規定の造影 CT 検査実施し、画像上、胆石あり。 [redacted]/05/17 治験薬投与開始（300 mg/m^2/day）。 同年*/06/28 規定来院にて胃部不快感あり。タケプロン処方。 同年*/07/03 15 時頃より胃部不快感が強く、食事が取れなくなった。上腹部～背部痛が持続したため当院救急外来受診。来院後茶色嘔吐あり。単純 CT 検査実施。胆石と総胆管内に結石がみられるが、積極的に急性胆嚢炎を示唆する所見はなし。胆管炎の合併なく、疼痛も自制範囲内であることから、ロキソニン錠処方。入院手続きをし、一時帰宅。体温：37.1℃、C-反応性蛋白（CRP）：0.04 mg/dL。 同年*/07/05 本事象治療目的で入院。腹部症状は朝から消失していたが、37.9℃の発熱（前日は 38℃ 台）、肝胆道系酵素上昇を認め、胆管炎の併発と考え、緊急内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）施行。胆管造影、管腔内超音波検査法（IDUS）で、胆嚢内の結石は認められるものの、胆管内には結石は確認できず、自然排石したと考えられた。内視鏡的経鼻胆管ドレナージ（ENBD）留置。補夜およびフルマリン 2 g/day 点滴開始。治験薬は当該日のみ未服薬。 同年*/07/06 36℃ 台に解熱し、食事再開。補液中止。 同年*/07/07 ENBD 抜去。 同年*/07/08 フルマリン点滴終了。 同年*/07/09 患者が胆嚢摘出術を希望し、当院肝胆膵外科を受診。胆嚢摘出適応に問題ないこと確認され、早期に手術予定の方針となる。 同年*/07/10 症状改善し退院。
転帰	回復（同年* 7 月 10 日）
因果関係－ 治験責任医師の見解	治験責任医師による因果関係：否定できる コメント：本事象は入院加療を必要とするため、重篤と判断した。但し、1 年前にも胆石発作があり、本年 5 月 CT 上でも胆石を指摘されていた。同時期にコスパノン錠も中止しており内服中止による影響は否定できないと考えたが、本治験薬と胆石症発症の関連については過去に報告もなく、因果関係はほぼないものと判断した。 追加コメント：胆管結石は自然排出にて消失、併発した胆管炎も炎症反応は改善したため、回復とした。引き続き、本事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。なお、現在も胆嚢内には結石を認め、患者本人の希望により、近日中に胆嚢摘出術の予定となっている。
因果関係－ 治験依頼者の見解	被験者は治験薬投与前より胆石症を併発していたこと及び因果関係はほぼなしとする責任医師意見に同意し、事象と治験薬の因果関係は「否定できる」とした。

被験者識別コード	B08-01
有害事象（PT）	各種物質毒性
有害事象（医師記載）	薬物中毒
性別　年齢	女　4[redacted] 歳（SAE 発現時 4[redacted] 歳）
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day

CTCL 病期	IB
その他の病歴	うつ病（合併）、不眠症（合併）、双極性感情障害（合併）
併用薬（一般名）	塩酸セルトラリン、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、フルボキサミンマレイン酸塩、クロルプロマジン塩酸塩-プロメタジン塩酸塩-フェノバルビタール、エスタゾラム、バルプロ酸ナトリウム、ジクアホソルナトリウム、フェノフィブラート、レボチロキシンナトリウム水和物、ヘパリン類似物質、ポビドンヨード、ビサコジル
経過・処置	[redacted]/09/19 治験薬投与開始（300 mg/m^2/day）。 翌年*/01/14 他の医療機関から処方されているジェイゾロフト錠とデパケン錠を、指示量を超えて一度に服用しようとしている所を家族に発見される。服用錠数は不明。独歩は困難でもうろう状態だったため、近医を受診し入院となった。 翌年*/01/15 活性炭による胃洗浄の処置を受けた後、症状軽快し退院。 翌年*/01/16 被験者本人から、入院の事後報告あり。プライベートでのストレスを抱えており、「発作的に多量服用してしまった」とのこと。ふらつき軽度持続中。 翌年*/01/18 NB-UVB のため来院。ふらつきの訴えあるが独歩可能。 翌年*/01/19 ふらつき消失し回復とした。
転帰	回復（ 翌年* 1 月 19 日）
因果関係－ 治験責任医師の見解	治験責任医師による因果関係：否定できる コメント：治験開始前から、うつ病・不眠症・双極性感情障害を併発しており、ストレスが原因で発作的に精神疾患治療薬を多量服用したことにより起きた事象で、本剤との関連性は否定できる。
因果関係－ 治験依頼者の見解	責任医師は事象発現の要因としてストレスによる精神神経用薬の多量服用を挙げており、治験薬投与と事象発現に時間的な相関関係こそあるが他に関連を示す材料ないことから「否定できる」とした。

被験者識別コード	B10-01
有害事象（PT）	高トリグリセリド血症
有害事象（医師記載）	高トリグリセリド血症
性別　年齢	男　5[redacted] 歳
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	脳出血（既往）、高血圧（合併）、高脂血症（合併）、腎機能障害（合併）
併用薬（一般名）	ベザフィブラート、バルサルタン、アムロジピンベシル酸塩、イコサペント酸エチル、ロスバスタチンカルシウム
経過・処置	合併症に高脂血症のある被験者で、以前より他院から処方のベザトール SR 錠 200 mg 1 日 1 回の服用をしていた。 同年*/04/18 のスクリーニング検査にてトリグリセリド（TG）：320 mg/dL にてエントリーに至らず、同日追加処方（ベザトール SR 錠 200 mg 1 日 1 回、エパデールカプセル 300 mg 1 日 3 回 6 カプセル）し、再スクリーニングとなる。 同年*/04/27 再スクリーニングの結果、TG：112 mg/dL となり、その他の適格性も問題なく症例エントリーに至る。 [redacted]/05/01 治験薬投与開始（300 mg/m^2/day）。 同年*/05/04 TG:374 mg/dL にてクレストール錠 2.5 mg 1 日 1 回朝食後 2 錠内服を追加。 同年*/05/08 TG：727 mg/dL へ上昇も処方内容は変更せず。 同年*/05/11 規定外来院における脂質検査で TG：1224 mg/dL となり、SAE を認めたため投薬中止に至る。 同年*/05/29 TG：121 mg/dL にて回復

検査	単位	基準値下限	基準値上限	同年*/04/18	同年*/04/27	[redacted]/05/01	同年*/05/04	同年*/05/08	同年*/05/11
アミラーゼ	IU/L	40	125	60	60	65			61
HDL	mg/dL	40	86	35	37	38	29	14	11
TG	mg/dL	33	149	320	112	147	374	727	1224

	検査 / 単位 / 基準値下限 / 基準値上限 / 同年*/05/15 / 同年*/05/22 / 同年*/05/29 アミラーゼ / IU/L / 40 / 125 / 69 / 69 / 66 HDL / mg/dL / 40 / 86 / 11 / 26 / 35 TG / mg/dL / 33 / 149 / 1019 / 165 / 121
転帰	回復（同年* 5月29日）
因果関係－ 治験責任医師の見解	治験責任医師による因果関係：おそらく関連あり コメント：特になし
因果関係－ 治験依頼者の見解	特になし

被験者識別コード	B10-01
有害事象（PT）	高トリグリセリド血症
有害事象（医師記載）	高トリグリセリド血症
性別　年齢	男　5[redacted]歳
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	脳出血（既往）、高血圧（合併）、高脂血症（合併）、腎機能障害（合併）
併用薬（一般名）	ベザフィブラート、バルサルタン、アムロジピンベシル酸塩、イコサペント酸エチル、ロスバスタチンカルシウム
経過・処置	合併症に高脂血症のある被験者で、以前より他院から処方のベザトール SR 錠 200 mg 1日1回の服用をしていた。 [redacted]/05/01 治験薬投与開始（300 mg/m^2/day）。 同年*/05/04 TG：374 mg/dL にてクレストール錠 2.5 mg 1日1回朝食後2錠内服を追加。 同年*/05/08 TG：727 mg/dL へ上昇も処方内容は変更せず。 同年*/05/11 規定外来院における脂質検査で TG：1224 mg/dL となり、SAE を認めたため投薬中止に至る。 同年*/05/29 TG：121 mg/dL にて回復。治験薬の服薬を再開した。 同年*/06/05 TG：484 mg/dL。 同年*/06/12 TG：1111 mg/dL、DLT 相当症状発生にて治験薬を休薬とした。自覚症状はなし。 同年*/06/19 TG：271 mg/dL にて軽快。投与量基準に従い、治験薬を 200 mg/m^2/day →100 mg/m^2/day に減量し、投与開始した。 検査 / 単位 / 基準値下限 / 基準値上限 / 同年*/05/01 / 同年*/05/04 / 同年*/05/08 / 同年*/05/11 / 同年*/05/15 / 同年*/05/22 アミラーゼ / IU/L / 40 / 125 / 65 / / / 61 / 69 / 69 HDL / mg/dL / 40 / 86 / 38 / 29 / 14 / 11 / 11 / 26 TG / mg/dL / 33 / 149 / 147 / 374 / 727 / 1224 / 1019 / 161 検査 / 単位 / 基準値下限 / 基準値上限 / 同年*/05/29 / 同年*/06/05 / 同年*/06/12 / 同年*/06/19 アミラーゼ / IU/L / 40 / 125 / 66 / / / HDL / mg/dL / 40 / 86 / 35 / 16 / 11 / 21 TG / mg/dL / 33 / 149 / 121 / 484 / 1111 / 271
転帰	軽快（同年* 6月19日）
因果関係－ 治験責任医師の見解	治験責任医師による因果関係：おそらく関連あり コメント：治験薬再投与後に発現した事象であるため、因果関係おそらく関連あり

	と判断した。
因果関係－ 治験依頼者の見解	特になし

3) その他の重要な有害事象

本試験期間中に、治験中止に至る有害事象は認められなかった。

他の重要な有害事象として、用量制限毒性（DLT）、高トリグリセリド血症/高コレステロール血症、甲状腺機能低下症及び好中球減少症について検討した。

a) 用量制限毒性

本試験では、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 DLT と定義し、該当する場合は、投与量調整ガイダンス（表 2.7.6.6-1）に従い、治験薬の投与量を調整することとしていた。

開始用量群別では、開始用量 150 mg/m^2/day 群に DLT は認められず、開始用量 300 mg/m^2/day 群では DLT が 13 例中 4 例（30.8%）に認められた（表 2.7.6.6-14）。認められた DLT（重症度）は、好中球減少症（Grade 3）2 例、高トリグリセリド血症（Grade 4）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）1 例であった。

SOC 及び PT 別の DLT を、発現時用量別に表 2.7.6.6-22 に示した。

発現時用量別では、150 mg/m^2/day 以下の用量では DLT は認められなかった。DLT 発現率は、200 mg/m^2/day 投与時に 33.3%（3/9）、300 mg/m^2/day 投与時に 30.8%（4/13）であった。認められた DLT 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（表 2.7.6.6-23）。

いずれの DLT も治験薬の休薬処置により回復もしくは軽快し、その後、治験実施計画書に規定した投与量調整ガイダンス（表 2.7.6.6-1）に従った用量減量により治験薬投与を再開し、DLT に伴う治験中止例はなかった。

表 2.7.6.6-22 発現時用量別の用量制限毒性（DLT）（安全性解析対象集団）

	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 2.7.6.6-23 DLTに至った有害事象発現症例一覧（安全性解析対象集団）

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	発現時の治験薬投与量 (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 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) 症例 B01-01 は、投与開始 15 日目に重症度グレード 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は重症度グレード 2 であったものの、目視による再測定結果が 29 日目の来院後、後日、重症度グレード 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、本症例では、29 日目でグレード 3 高トリグリセリド血症発現のため、治験薬減量措置があり、用量は 200 mg/m^2/day に変更されていた。その次の来院時点（治験開始後 43 日目）で好中球は正常に回復していた。

Source: B-1101 治験総括報告書 表 12-11

b) 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、好中球減少症

海外で実施された過去の臨床試験では、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、これらの有害事象について、特に注目して解析した。

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（表 2.7.6.6-24）。

表 2.7.6.6-24 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定義

「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

「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」

「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件であった。治験薬投与中止はなかった。

「高トリグリセリド血症/高コレステロール血症」の転帰は、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」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。

本試験では、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、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、いずれも減量又は休薬処置により回復又は軽快し、本剤の投与を継続した。

「甲状腺機能低下症」

「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、本剤投与開始から約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。治験薬投与第1週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、すべての被験者で本剤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」の発現時の本剤の用量は、100、150、200及び300 mg/m^2/dayであり、いずれの用量の投与時においてもその発現が認められた。

「好中球減少症」

「好中球減少症」は、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」の発現時の本剤用量は、100、200及び300 mg/m^2/dayであり、いずれの用量においてもそ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。

(4) 臨床検査値の評価

1) 治験期間を通しての臨床検査値

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。

2) 個々の臨床的に重要な異常

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。

（5） バイタルサイン、身体所見及び他の安全性に関する観察項目

バイタルサインについては、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。

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。この症例では、心臓関連の有害事象として、洞性不整脈（Grade 1）も報告されており、これらは治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、この症例では、本事象に対して減量・休薬を含む措置は必要とされず、本試験終了後、継続投与試験にて本剤が引き続き投与されていた。なお、事象は投与 269 日に回復の転帰が確認され、治験担当医は一過性の事象と判断した。

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。

細隙灯顕微鏡検査について、開始用量 150 mg/m^2/day 群、開始用量 300 mg/m^2/day 群ともに、治験薬投与開始前に異常がなく投与開始後に異常と判定された被験者はいなかった。また、白内障の有害事象報告はなかった。

2.7.6.7 L1069-23 試験［有効性及び安全性試験］（参考資料）

難治性又は持続性の早期皮膚 T 細胞性リンパ腫を対象として、ベキサロテンの有効性、安全性及び薬物動態を検討した第 II/III 相試験

添付資料 5.3.5.2.2（参考）

2.7.6.7.1 試験方法の概要

試験の表題

Phase 2-3 Evaluation of Targretin® Capsules in Patients with Refractory or Persistent Early Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

米国、カナダ、フランス、スペイン、ポーランド、スイス及びオーストラリアの 39 施設が治験に参加し、このうち、[redacted] 他、計 18 施設で被験者の登録があった。

公表論文

(1) Sherman SI, Gopal. J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. N Engl J Med. 1999;340(14):1075-79.

(2) Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, Yocum RC; Worldwide Bexarotene Study Group. 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 May;137(5):581-93.

試験期間

1997 年 2 月 10 日（最初の被験者の登録日）～終了日不明（なお、治験総括報告書は 1998 年 11 月 20 日を来院カットオフ日として作成された）

開発のフェーズ

II/III

目的

主要目的：

難治性又は持続性の早期皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者を対象にベキサロテン（以下、「本剤」）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。

試験方法

本試験は、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、本剤 2 用量の忍容性、安全性及び抗腫瘍効果を評価した。対象は、2 種類以上の規定の前治療に対し、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とした。

開始用量は低用量と高用量の 2 用量とし、被験者をいずれかの開始用量にランダムに割り付け、本剤を 1 日 1 回投与することとした。低用量群の開始用量は 6.5 mg/m^2/day とした。高用量群の開始用量は、試験開始当初、治験実施計画書では 650 mg/m^2/day としていたが、その後 500 mg/m^2/day に変更し、最終的には 300 mg/m^2/day に変更した。本剤の用量は、毒性により必要であれば減量は可能とした。また、300 mg/m^2/day を 8 週間以上にわたり投与しても効果が認められない場合には、その間に容認できない毒性が発現していないことを条件として、用量を 400 mg/m^2/day に増量可能とした。6.5 mg/m^2/day を投与している場合は、毒性による用量の調節は行わないこととした。開始用量 6.5 mg/m^2/day を割り当てられた被験者については、8 週間以上投与した後に疾患の増悪が認められた場合、又は 16 週間以上投与した後に効果が認められなかった場合は、容認できない毒性が発現していないことを条件として高用量に増量可能とした。

有効性の評価は、治験薬投与開始前（治験薬投与開始前 14 日以内）、Day 1（ベースライン）、Week 2、Week 4、以降 4 週間ごと及びフォローアップ時（治験薬最終投与後 4 週間）に行うこととした。

被験者数

（1） 計画被験者数

試験開始当初、被験者を低用量群（6.5 mg/m^2/day）と高用量群（同 650 mg/m^2/day）のいずれかにランダムに割り付けた。評価可能症例として低用量群及び高用量群併せて少なくとも 30 例を確保するため、60 例まで試験に組み入れる計画であった。用量制限毒性に伴う治験実施計画書の変更により、当初の 650 mg/m^2/day 用量群は 500 mg/m^2/day に、続いて 300 mg/m^2/day に変更された。1998 年 1 月 6 日の治験実施計画書改訂時では、評価可能症例として、開始用量 300 mg/m^2/day 群（既に開始用量 650 及び 500 mg/m^2/day 投与に組み入れられた被験者を考慮）で少なくとも 30 例、低用量群（6.5 mg/m^2/day）では少なくとも 15 例を確保するため、合計 80 例まで組

み入れ可能とした。

(2) 実施被験者数

本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、計 65 例がスクリーニングされ、58 例が本試験に参加した。解析を行うにあたり、開始用量によって被験者を以下の 3 群に分けた。

- 開始用量 6.5 mg/m^2/day 群（以下、「6.5 mg 群」）：15 例
- 開始用量 300 mg/m^2/day 群（以下、「300 mg 群」）：28 例
- 開始用量>300 mg/m^2/day 群（以下、「>300 mg 群」）：15 例

診断及び主な組み入れ基準

被験者は、18 歳以上で、試験開始前 30 日以内に実施した現病変の生検により病期 IA、IB 又は IIA の CTCL と確定診断された患者とした。また、被験者は、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患者とした：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）局所療法。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レチノイド全身療法はこれらに含まない。

治験薬、用量及び投与方法

(1) 被験薬

本剤は、ベキサロテン微粉化製剤 10 mg 又は 75 mg をカプセルに封入したものである。本剤は、1 日 1 回、夕食時に経口投与した。

(2) 対照薬

なし

(3) 投与期間

投与期間は最低 16 週間とした。治験治療が被験者に有益とな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、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。

評価項目及び評価基準

(1) 有効性

1) 主要評価項目

主要評価項目は、以下に示す有効性の判定基準に基づき、治験薬 16 週間投与後及び投与を継続した場合はそれ以降の抗腫瘍効果［臨床的完全寛解（CCR）

+部分寛解（PR)］とした。判定基準の詳細については、2.7.3 項に記載した。

a) Physician's Global Assessment of Clinical Condition（PGA）
b) Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）
c) Primary Endpoint Classification（PEC）：PGA 又は CA のいずれかで奏効例（CR+CCR+PR）と評価された症例を、PEC での奏効例とした。なお、PGA 又は CA のどちらか一方でも疾患の増悪（PD）が認められた場合には、PEC では PD とした。

2) 副次評価項目

a) 奏効前期間
- 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
- 最良の効果がみられた日までの期間：(最良の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

b) 疾患コントロール期間
（再発日*又は非再発例では最終評価日－初回投与日）+1 日

c) 奏効期間
（再発日*又は非再発例では最終評価日－最初に効果がみられた日）+1 日

*再発の定義

CA 又は PGA で、CR、CCR 又は PR と評価された被験者が、以下の条件のいずれかに該当する場合、再発と定義した：

- PGA が Grade 4 以上
- 寛解時と比較した CA 比が 1.25 以上
- 寛解時と比較した臨床的異常リンパ節の数又は合計面積の増加が 25%以上
- 寛解時から新たな皮膚腫瘤が出現
- 試験開始 14 日以内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ベースライン時に確認されている部位において病理学的異常リンパ節又は内臓病変が新たに認められる

d) 無増悪期間
- 治験実施計画書で規定された、PD と判定された日に基づく推定：(PD が確認された日又は非増悪例では最終評価日－初回投与日）+1 日
- FDA からの要求によって行われた、最初に PD の徴候が認められた日に基づく推定：(最初に PD の徴候が認められた日又は非増悪例では最終評価日－初回投与日）+1 日

e) 体表面積に占める CTCL 病変の割合（指標病変及び非指標病変）
f) 指標病変の紅斑、局面隆起、鱗屑、そう痒、低/高色素沈着及び表面積

g) 臨床的異常リンパ節（存在する場合）、皮膚腫瘤、内臓病変

h) Quality of Life（QOL）質問表［全身状態質問表（Spitzer）及び新たに開発したCTCL特異的QOL質問表の2種類］を使用した。質問項目を以下に記載する。

全身状態質問表（Spitzer）

1. ACTIVITY	DURING THE PAST 4 WEEKS HAVE YOU:
2	been working or studying full-time, or nearly so, in usual occupation; or managing own household; or participating in unpaid or voluntary activities, whether retired or not
1	been working or studying in usual occupation or managing own household or participating in unpaid or voluntary activities; but requiring major assistance or a significant reduction in hours worked or a sheltered situation or were on sick leave
0	not been working or studying in any capacity and not managing own household
2. DAILY LIVING	DURING THE PAST 4 WEEKS HAVE YOU:
2	been self-reliant in eating, washing, toiletting and dressing; using public transport or driving own car
1	been requiring assistance (another person or special equipment) for daily activities and transport but performing light tasks
0	not been managing personal care nor light tasks and/or not leaving own home or institution
3. HEALTH	DURING THE PAST 4 WEEKS HAVE YOU:
2	been feeling well or "great" most of the time
1	been lacking energy or not feeling entirely "up to par" more than just occasionally
0	been feeling very ill or "lousy," weak and washed out most of time or unconscious
4. SUPPORT	DURING THE PAST 4 WEEKS HAVE YOU:
2	had good relationships with others and received strong support from at least one family member and/or friend
1	received support from family and friends but only in a limited way
0	received support from family and friends infrequently or only when absolutely necessary or when unconscious
5. OUTLOOK	DURING THE PAST 4 WEEKS HAVE YOU:
2	usually been calm and positive in outlook, accepting and in control of personal circumstances, including surroundings
1	sometimes been troubled because not fully in control of personal circumstances or have been having periods of obvious anxiety or depression
0	been seriously confused or very frightened or consistently anxious and depressed or unconscious

6. Please mark with an X the appropriate place within the bar to indicate your rating of your quality of life during the past 4 weeks.

Lowest quality applies to someone completely dependent physically on others, seriously impaired mentally, unaware of surroundings and in a hopeless position.

Highest quality applies to someone physically and mentally independent, communication well with others, able to do most things enjoyed, pulling their own weight, with a hopeful yet realistic attitude.

LOWEST QUALITY ☐ HIGHEST QUALITY

CTCL 特異的 QOL 質問表

1) On a scale of 1 to 10 (1 being the very worst and 10 being the very best), how have you been feeling on the average during the past 4 weeks?
   a) Overall, in general?
   b) Physically?
   c) Emotionally?
   d) Personal/Social Life?
   e) About your job, work*?
      * If you are a homemaker, student, retired or unemployed, your "work" means your daily duties, chores, routine or school, as applicable.
2) Over the past 4 weeks, how much itchiness have you noted at your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) skin lesions?
   [No Itchiness at all: 1; Minimal Itchiness: 2; Mild Itchiness: 3; Moderate Itchiness: 4; Extreme Itchiness: 5]
3) Over the past 4 weeks, how much redness, scaling and/or plaque elevation (raised patch) have you noted at your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) skin lesions?
   [No redness, scaling or plaque at all: 1; Minimal redness, scaling and/or plaque: 2; Mild redness, scaling and/or plaque: 3; Moderate redness, scaling and/or plaque: 4; Extreme redness, scaling and/or plaque: 5]
4) Over the past 4 weeks, what has been your level of satisfaction/dissatisfaction with your physical appearance with respect to your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses)?
   [Very Dissatisfied: 1; Moderately Dissatisfied: 2; Neutral:3; Moderately Satisfied: 4; Very Satisfied: 5]
5) Over the past 4 weeks, how much did your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) interfere with your normal work activities (job, career, housework, school, chores, etc.)?
   [Not at all Disruptive: 1; Minimally Disruptive: 2; Mildly Disruptive: 3; Moderately Disruptive: 4; Extremely Disruptive: 5]
6) Over the past 4 weeks, how much did your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) interfere with your normal social activities (personal relationships, visiting with friends or relatives, social gatherings, sexual activities, etc.)?
   [Not at all Disruptive: 1; Minimally Disruptive: 2; Mildly Disruptive: 3; Moderately Disruptive: 4; Extremely Disruptive: 5]
7) Over the past 4 weeks, how much did your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) interfere with your normal physical activities (lifting objects, carrying groceries, climbing stairs, sports activities, etc.)?
   [Not at all Disruptive: 1; Minimally Disruptive: 2; Mildly Disruptive: 3; Moderately Disruptive: 4; Extremely Disruptive: 5]

(The following two questions should not be answered at the baseline visit.)

8) Taking into account the appearance and all symptoms related to your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses), how has your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) changed as compared to before your participation in this study?

[Much Worse: 1; Moderately Worse: 2; About the Same: 3; Moderately Improved: 4; Much Improved: 5]

9) What has been your overall level of satisfaction or dissatisfaction with the drug treatment in this study?

[Very Dissatisfied: 1; Moderately Dissatisfied: 2; Neutral: 3; Moderately Satisfied: 4; Very Satisfied: 5]

(2) 薬物動態/血漿試料採取

ベキサロテンの血漿中濃度を Day 1（ベースライン）、Week 2、Week 4、以降治験薬投与期間中 4 週間ごとに測定した。

(3) 安全性評価項目

有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温及び体重）、身体的検査、Karnofsky Performance Status、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び甲状腺機能検査）、細隙灯顕微鏡検査、（以下、試験開始前のみ必須）12 誘導心電図検査及び胸部 X 線検査

統計手法

(1) 解析対象

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。被験者が実際に治験薬を服用したか否かは問わない。なお、治験実施計画書では「評価可能症例*」を対象とした解析を実施する予定であったが、条件が厳しく、該当する被験者の集団が小さかったため、評価可能症例での解析は実施しなかった。

安全性解析対象集団は、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した。

*評価可能症例：治験実施計画書で規定した選択基準及び除外基準をすべて満たし（抗ヒスタミン薬又は抗そう痒薬の使用に関する項目を除く）、実施施設の病理医及び少なくとも 1 名の皮膚病理医により組織病理学的に CTCL と診断され、8 週間以上の治療を実施した被験者。

(2) 有効性

人口統計学的データ及び各ベースライン値は、開始用量群ごとに要約した。

主要評価項目の PGA、CA 及び PEC については、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、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。

副次評価項目について、体表面積に占める CTCL 病変の割合は、実測値及びベースラインからの変化量を、来院日ごと、開始用量群ごとに記述統計量で要約した。

PGA、CA 及び PEC に基づく、奏効前期間、疾患コントロール期間、奏効期間及び無増悪期間は、開始用量群ごとに Kaplan-Meier 法により解析し、パーセンタイルを用いて要約した。なお、PEC に基づく奏効前期間及び奏効期間では、最初に効果がみられた日は、PGA 又は CA のいずれかで最初に奏効がみられた日とした。

指標病変の紅斑、鱗屑、局面隆起、低/高色素沈着及び表面積の各項目は、来院日ごと、開始用量群ごとに、評価グレードの記述統計量で要約した。ベースラインからの変化率は、分割表を用いて、来院日ごと、開始用量群ごとに算出した。そう痒は、抗ヒスタミン薬/抗そう痒薬の併用ありの被験者となしの被験者について、それぞれ上記と同様の解析を行った。

新たに発現した異常リンパ節数及び皮膚腫瘤数は、それぞれ来院日ごと、開始用量群ごとに、記述統計量で要約することとした。

QOL 質問表について、全身状態質問表（Spitzer）及び CTCL 特異的 QOL 質問表ともに、各質問に対するスコア及び合計スコアを、来院日ごと、開始用量群ごとに、記述統計量で要約した。また、個々の質問に対するスコアのベースラインからの変化量について、来院日ごと、開始用量群ごとに、記述統計量で要約した。

また、主要評価項目の奏効率について、開始用量群の相互の関連性を 95%信頼区間に基づいて評価した。

（3） 安全性

有害事象は、Ligand 社が一部変更した COSTART 5（Ligand modified COSTART 5 dictionary）に従ってコーディングした。日本語への翻訳については、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA /J）version 16.0 を参考とした。報告された COSTART 5 の基本語（Preferred Term）で、MedDRA/J version 16.0 の基本語又は下層語に該当する用語がない場合は、類似する用語を適用した。本文中で使用した COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表を 2.7.4.7 付録に添付した。

有害事象は、基本語を器官分類（Body System）、程度及び治験薬との関連性ごとにまとめ、開始用量群ごとに発現頻度及び発現率を表示した。同一の被験者が同一の事象（基本語）を試験期間中に複数回報告した場合でも、当該事象の発現は 1 回として解析した。その場合、当該事象の重症度については、試験期間中最も高度な重症度を使用した。重篤な有害事象について同様の解析を実施し、別個に表示した。

臨床検査値は、実測値及びベースラインからの変化量を、来院日ごと、開始用量群ごとに、記述統計量で要約した。加えて、検査基準値及び分割表を用いて、ベースライン時正常から

異常に変化、変化なし（正常から正常；異常から異常）及び異常から正常に変化した被験者の割合を、来院日ごと、開始用量群ごとに解析した。

バイタルサインは、実測値及びベースラインからの変化量を、来院日ごと、開始用量群ごとに記述統計量で要約した。

2.7.6.7.2 結果の要約

1998 年 7 月 31 日（被験者組み入れカットオフ日）までに本試験に組み入れられた被験者 58 例について、結果を以下に記載した。この日以降に組み入れられた被験者については、安全性情報を参考データとして本項の最後に記載した。

なお、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 46 例については 1998 年 9 月 30 日をデータカットオフ日とし、それ以外の 12 例は 1998 年 11 月 20 日をデータカットオフ日とした。

被験者の内訳と特性

被験者の内訳を表 2.7.6.7-1 に示した。

被験者は、開始用量 6.5 mg/m^2/day 群又は 650 mg/m^2/day 群のいずれかに 1:1 にランダムに割り付けられた。用量制限毒性に伴う一連の治験実施計画書の変更により、当初の開始用量 650 mg/m^2/day 群は、開始用量 500 mg/m^2/day に、続いて開始用量 300 mg/m^2/day に変更された。その後、一時的に開始用量 6.5 mg/m^2/day 群への割付を中断し、新規の被験者については開始用量をすべて 300 mg/m^2/day とした。また、これと同時に、6.5 mg/m^2/day を投与していた被験者は、その時点で速やかに用量を 300 mg/m^2/day に増量することとした。後日、開始用量 6.5 mg/m^2/day への割付は再開された。このような経緯により、開始用量が 6.5 mg/m^2/day である群（6.5 mg 群）、300 mg/m^2/day である群（300 mg 群）及び>300 mg/m^2/day である群（>300 mg 群）の 3 群に分けて解析した。

合計 58 例が本試験に組み入れられ、すべての被験者に治験薬が処方された。開始用量群ごとの被験者数は、6.5 mg 群 15 例、300 mg 群 28 例及び>300 mg 群 15 例であった。

組み入れられた被験者の 70.7%（41/58）が 16 週間の治験薬投与を完了した。開始用量別では、6.5 mg 群で 80.0%（12/15）、300 mg 群で 64.3%（18/28）、>300 mg 群で 73.3%（11/15）の被験者が、それぞれ、16 週間の治験薬投与を完了した。試験期間を通じて、6.5 mg 群の被験者のうち 73.3%（11/15）が治験薬の投与量を 300 又は>300 mg/m^2/day へ変更した。

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 72.4%（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 29.3%（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 43.1%（25/58）であった。主な中止理由を表 2.7.6.7-2 に示した。

主な中止理由は、有害事象が最も多く、中止した被験者の 42.8%（18/42）、すべての被験者の 31.0%（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。

表 2.7.6.7-1 被験者の内訳

	6.5 mg 群 N=15 N (%)	300 mg 群 N=28 N (%)	>300 mg 群 N=15 N (%)
16 週完了例	12 (80.0)	18 (64.3)	11 (73.3)
投与量の変更なし	3 (20.0)	18 (64.3)	11 (73.3)
16 週以前に 300 mg/m^2/day へ変更	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
16 週以前に>300 mg/m^2/day へ変更	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
16 週以降に 300 mg/m^2/day へ変更	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
16 週以降に>300 mg/m^2/day へ変更	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
16 週以前の中止例	3 (20.0)	10 (35.7)	4 (26.7)
投与量の変更なし	1 (6.7)	10 (35.7)	4 (26.7)
16 週以前に 300 mg/m^2/day へ変更	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与を再開	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
16 週以降の中止例	9 (60.0)	7 (25.0)	9 (60.0)
投与を再開	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: L1069-23 CSR Table 10.1-B

表 2.7.6.7-2 開始用量群別の主な試験中止理由

主な中止理由	6.5 mg 群 [1)] N=15 N (%)[2)]	300 mg 群 [1)] N=28 N (%)[2)]	>300 mg 群 [1)] N=15 N (%)[2)]
CTCL の病態			
増悪	4 (26.7)	3 (10.7)	1 (6.7)
不変	1 (6.7)	1 (3.6)	2 (13.3)
部分寛解	2 (13.3)	1 (3.6)	0 (0.0)
臨床的完全寛解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象	4 (26.7)	7 (25.0)	7 (46.7)
同意撤回	0 (0.0)	5 (17.9)	3 (20.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
来院スケジュール不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
事務的な理由	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

1) 開始用量は必ずしも中止時の投与量を反映していない
2) すべて列方向のパーセンテージ。被験者は 1 回のみ計数した。
Source: L1069-23 CSR Table 10.1-D

評価したデータセット

Intent-to-treat（ITT）とし、有効性の 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。安全性の ITT 集団は「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」とした。

1998 年 7 月 31 日（被験者組み入れカットオフ日）までに本試験に組み入れられたすべての被験者 58 例を有効性及び安全性の ITT 集団とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

(1) 人口統計学的特性

人口統計学的特性の概要を表 2.7.6.7-3 に示した。

被験者全体では、そのほとんどが白人（84.5%、49/58）で、男性（69.0%、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。

表 2.7.6.7-3 人口統計学的特性の概要

		6.5 mg 群 N=15 N (%)*	300 mg 群 N=28 N (%)*	>300 mg 群 N=15 N (%)*	すべての被験者 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)

*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

(2) 疾患特性

ベースライン時の CTCL の病期分類を表 2.7.6.7-4 に示した。

被験者全体の 58.6%（34/58）が病期 IB であった。特に 300 mg 群で病期 IB が多く、75.0%（21/28）であった。なお、本試験では IA～IIA を対象としたが、IIB の被験者が 1 例組み入れられた。

被験者全体では、最初に CTCL の徴候が認められてからの期間の中央値は 10.5 年（範囲：2.0～59 年）、最初の CTCL 臨床診断からの期間の中央値は 7.0 年（範囲：5 ヵ月～49 年）、最初の CTCL の組織病理学的診断からの期間の中央値は 6.6 年（範囲：0～49 年）であった。なお、300 mg 群の被験者の CTCL 罹病期間は、被験者全体と同様であった。

また、CTCL 病変を 20 ヵ所以上有していた被験者は、被験者全体の 72.4%（42/58）であった。

表 2.7.6.7-4 ベースライン時の CTCL の病期分類

CTCL 病期	6.5 mg 群 N=15 N (%)*	300 mg 群 N=28 N (%)*	>300 mg 群 N=15 N (%)*	すべての被験者 N=58 N (%)*
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)

*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-B

被験者全体では、ベースライン時の体表面積に占める CTCL 病変の割合（指標病変及び非指標病変を含む）の中央値は、紅斑が 8%（範囲：0～75%、24%の被験者が体表面積の 30%以上）、局面が 10%（範囲：0～100%、24%の被験者が体表面積の 25%以上）であった。また、紅斑の割合及び局面の割合が 75 パーセンタイルを超えた被験者の割合は、6.5 mg 群ではそれぞれ 13%及び 20%、>300 mg 群ではそれぞれ 13%及び 13%であったのに対し、300 mg 群ではそれぞれ 36%及び 32%であった。

指標病変については、被験者の大多数が 5 ヵ所を指定した。指標病変を指定しなかった被験者は 1 例、指標病変が 1 ヵ所のみが 2 例、2 ヵ所が 1 例、3 ヵ所が 5 例、4 ヵ所が 2 例であった。

ベースライン時の CTCL 指標病変の合計面積を表 2.7.6.7-5 に示した。

すべての被験者 58 例中 57 例でベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変の面積の記録があり、指標病変の合計面積の中央値は 65.0 cm^2（範囲：2.3～468.5 cm^2）であった。300 mg 群は、他の開始用量群と比べて病態が悪く、指標病変の合計面積の中央値は、6.5 mg 群及び>300 mg 群では 48.0 cm^2（範囲：2.3～468.5 cm^2）及び 39.0 cm^2（範囲：3.8～334.8 cm^2）であったのに対し、300 mg 群では 99.1 cm^2（範囲：4.9～446.0 cm^2）であった。

その他、ベースライン時の臨床的異常リンパ節、皮膚腫瘤、セザリー細胞及び病理学的異常リンパ節については以下のとおりであった。

臨床的異常リンパ節が報告された被験者は 7 例であり、このうち臨床的異常リンパ節の数が報告された被験者は 6 例であった。8 個が 1 例、2 個が 4 例、1 個が 1 例であった。

ベースライン時の血中のセザリー細胞に関する報告があった 6 例のうち 4 例のみが定量した。3 例にそれぞれ 1%、2%及び 3%のセザリー細胞が確認され、1 例で 14.2%（Day −16）及び 20.1%（Day 1）のセザリー細胞が確認された。

皮膚腫瘤は病期 IIB の 1 例でベースライン時に 20 個が認められた。

すべての被験者で、病理学的異常リンパ節及び内臓病変は認められなかった。

表 2.7.6.7-5 ベースライン時の CTCL 指標病変の合計面積

指標病変の合計面積	6.5 mg 群 N=15 N (%)[1)]	300 mg 群 N=28 N (%)[1)]	>300 mg 群 N=15 N (%)[1)]	すべての被験者 N=58 N (%)[1)]
指標病変の面積の記録がない被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)[2)]	1 (1.7)
指標病変の面積の記録が 1 ヵ所以上ある被験者	15 (100.0)	28 (100.0)	14 (93.3)	57 (98.3)
指標病変の面積の記録が 1 ヵ所以上ある被験者について（cm^2）：				
0～25th pctl. (2.3-30.3)	4 (26.7)	6 (21.4)	5 (33.3)	15 (25.9)
>25～50th pctl. (32.7-65.0)	6 (40.0)	4 (14.3)	4 (26.7)	14 (24.1)
>50～75th pctl. (71.3-154.0)	3 (20.0)	8 (28.6)	3 (20.0)	14 (24.1)
>75～100th pctl. (160.1-468.5)	2 (13.3)	10 (35.7)	2 (13.3)	14 (24.1)
Min/25th pctl./Median/ 75th pctl./Max	2.3/26.2/48.0/ 111.5/468.5	4.9/35.9/99.1/ 190.8/446.0	3.8/26.5/39.0/ 123.4/334.8	2.3/30.3/65.0/ 154.0/468.5

pctl.: パーセンタイル
1) 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
2) 被験者番号 106（施設番号 168）はベースライン時の指標病変の面積の記録がない
Source: L1069-23 CSR Table 11.2-E

(3) 前治療

ベースライン時の CTCL に対する前治療の概要を表 2.7.6.7-6 に示した。

被験者全体で、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［96.6%（56/58)］、次いで局所療法［94.8%（55/58)］であった。本試験では早期 CTCL 患者を対象としたが、58.6%（34/58）の被験者が 1 種類以上の全身療法を受けていた。

被験者全体で、CTCL に対する前治療の種類数（1 被験者 1 治療につき 1 回のみ計数）の中央値は、3.5 種類（範囲：2～12 種類以上）であった。また、CTCL に対する前治療の回数の中央値は 4 回（範囲：2～12 回以上）であった。

表 2.7.6.7-6 ベースライン時の CTCL に対する前治療の概要

CTCL に対する前治療	6.5 mg 群 N=15 N (%)*	300 mg 群 N=28 N (%)*	>300 mg 群 N=15 N (%)*	すべての被験者 N=58 N (%)*
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・放射線照射療法	15 (100.0)	27 (96.4)	14 (93.3)	56 (96.6)
全身療法＋局所療法	9 (60.0)	14 (50.0)	9 (60.0)	32 (55.2)
全身療法＋紫外線・放射線照射療法	11 (73.3)	13 (46.4)	9 (60.0)	33 (56.9)
局所療法＋紫外線・放射線照射療法	13 (86.7)	26 (92.9)	14 (93.3)	53 (91.4)
全身療法＋局所療法 ＋紫外線・放射線照射療法	9 (60.0)	13 (46.4)	9 (60.0)	31 (53.4)

*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 11.2-F

有効性の結果

有効性の結果は、特に断りのない限り、ITT 集団を対象とした解析結果を記載した。また、開始用量群別の解析のうち 6.5 mg 群については、特に断りのない限り、投与量変更があった被験者では投与量変更前のデータを用いた。

（1） 主要評価項目

主要評価項目である PGA 及び CA により CCR 又は PR と判定された被験者の割合（奏効率）は、300 mg 群でそれぞれ 50.0%（14/28）（95%信頼区間=31.5～68.5%）及び 35.7%（10/28）（95%信頼区間=18.0～53.5%）であった。すなわち、PGA 及び CA ともに奏効率が 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。さらに、PEC でも同様の結果が得られた。また、>300 mg 群の PGA、CA 及び PEC による奏効率は、95%信頼区間に基づき、いずれも統計学的に 300 mg 群との差は認められなかった。一方、6.5 mg 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。

PGA、CA 及び PEC の個々の結果について、以下に記載する。

1） Physician's Global Assessment（PGA）

PGA による開始用量群別の奏効率を表 2.7.6.7-7 に示した。

PGA による奏効率（CCR+PR）は、300 mg 群で 50.0%（14/28）、>300 mg 群で 60.0%（9/15）であった。なお、CCR の割合は、300 mg 群で 3.6%（1/28）、>300 mg 群で 13.3%（2/15）であった。6.5 mg 群の奏効率は 6.7%（1/15）であった。

増悪（PD）の割合は、300 mg 群の 14.3%（4/28）及び>300 mg 群の 6.7%（1/15）に対し、6.5 mg 群は 53.3%（8/15）であった。不変（SD）の割合は、300 mg 群及び>300 mg 群で同程度であった［それぞれ 35.7%（10/28）及び 33.3%（5/15）］。

表 2.7.6.7-7 PGA 奏効率

効果	6.5 mg 群 N=15 N (%)*	300 mg 群 N=28 N (%)*	>300 mg 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

2） Composite Assessment（CA）

CA による開始用量群別の奏効率を表 2.7.6.7-8 に示した。

CA による奏効率（CCR+PR）は、300 mg 群で 35.7%（10/28）、>300 mg 群で 46.7%（7/15）であった。なお、CCR の割合は、300 mg 群で 3.6%（1/28）、>300 mg 群で 20.0%（3/15）であった。6.5 mg 群の奏効率は 20.0%（3/15）であった。

すべての開始用量群を通じて、PD の割合は 7%～18%、SD の割合は 40%～73%であった。

表 2.7.6.7-8 CA 奏効率

効果	6.5 mg 群 N=15 N (%)*	300 mg 群 N=28 N (%)	>300 mg 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

3） Primary Endpoint Classification（PEC）

個々の被験者について PGA で判定した効果と CA で判定した効果のいずれか高い方を PEC での効果とした。

PEC による開始用量群別の奏効率を表 2.7.6.7-9 に示した。

PEC による奏効率（CCR+PR）は、300 mg 群で 53.6%（15/28）、>300 mg 群で 66.7%（10/15）であった。なお、CCR の割合は、300 mg 群で 7.1%（2/28）、>300 mg 群で 26.7%（4/15）であった。6.5 mg 群の奏効率は 20.0%（3/15）であった。

PD の割合は、300 mg 群の 21.4%（6/28）及び>300 mg 群の 13.3%（2/15）に対し、6.5 mg 群は 46.7%（7/15）であった。SD の割合は、300 mg 群及び>300 mg 群で同程度であった［それぞれ 25.0%（7/28）及び 20.0%（3/15）］。

表 2.7.6.7-9 PEC 奏効率

効果	6.5 mg 群 N=15 N (%)*	300 mg 群 N=28 N (%)	>300 mg 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)

PEC は試験期間中の PGA 又は CA のうち最良の評価と定義した。
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

4) 部分集団を対象とした主要評価項目の解析

a) 試験中に投与量を変更した被験者集団（Cross-Over Patients）

6.5 mg 群では、ITT 集団 15 例のうち 11 例（73.3%）が試験中に投与量を高用量に変更し、5 例が 300 mg/m^2/day、6 例が>300 mg/m^2/day（500 mg/m^2/day）の投与を受けた。6.5 mg 群において、投与量を高用量に変更した被験者 11 例を対象に、主要評価項目である PGA、CA 及び PEC による奏効率を、高用量への変更前と変更後に分けて算出した。なお、高用量への変更後の評価は、ベースラインを投与量変更時に設定し直して実施した。

投与量を変更した被験者を対象とした、投与量変更前及び変更後の PEC による奏効率を表 2.7.6.7-10 に示した。

該当する 11 例の PGA、CA 及び PEC による奏効率は、6.5 mg/m^2/day 投与時（投与量変更前）ではそれぞれ 0%（0/11）、18.2%（2/11）及び 18.2%（2/11）であった。投与量変更後の PGA、CA 及び PEC による奏効率は、300 mg/m^2/day 投与例ではそれぞれ 60.0%（3/5）、20.0%（1/5）及び 60.0%（3/5）であり、>300 mg/m^2/day 投与例ではそれぞれ 50.0%（3/6）、66.7%（4/6）及び 83.3%（5/6）であった。

表 2.7.6.7-10 投与量を変更した被験者を対象とした投与量変更前及び変更後の PEC 奏効率

	投与量変更前	投与量変更後	
効果	6.5 mg/m^2/day N=11 N (%)*	300 mg/m^2/day N=5 N (%)	>300 mg/m^2/day N=6 N (%)
CCR+PR	2 (18.2)	3 (60.0)	5 (83.3)
95%信頼区間 (low, high)	(0.0, 30.5)	(17.1, 100.0)	(53.5, 100.0)
CCR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	2 (18.2)	3 (60.0)	5 (83.3)
SD	2 (18.2)	1 (20.0)	0 (0.0)
PD	7 (63.6)	1 (20.0)	1 (16.7)

PEC は試験期間中の PGA 又は CA のうち最良の評価と定義した。
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-C2

b) 奏効例の特性

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。その結果、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、300 mg 群の奏効率は男女で同程度であったが、6.5 mg 群及び>300 mg 群では男女とも被験者数が少数であり、部分集団による有効性の差異は認められなかった。

300 mg 群の PEC による奏効例（15 例）について、ベースライン時の病期ごとの奏効率は、IA が 50%（2/4）、IB が 52%（11/21）及び IIA が 67%（2/3）であった。また、これらの被験者の、最初に CTCL の徴候が認められてからの期間の中央値は 8 年（範囲：1.6～54.8 年）、ベースライン時の体表面積に占める CTCL 病変の割合の中央値は紅斑が 22.5%（範囲：0～60%）、局面が 10%（範囲：0～59%）、CTCL に対する前治療の回数の中央値は 3.6 回であった。

(2) 副次評価項目

1) 奏効前期間

すべての被験者を対象にKaplan-Meier法により推定したPECによる最初に効果がみられるまでの奏効前期間を表 2.7.6.7-11 に示した。

Kaplan-Meier 法により推定した 300 mg 群（28 例）の PEC による最初に効果がみられるまでの奏効前期間の中央値は 57.0 日（範囲：27.0～114.0 日）であった。一方、>300 mg 群では PEC による最初に効果がみられるまでの期間の中央値は 92.0 日であり、300 mg 群よりも長かった。>300 mg 群では用量制限毒性の発現により投与を中断する被験者が比較的多く、300 mg 群の方がより継続的に治験薬が投与されたためと考えられた。

また、Kaplan-Meier 法により推定した PEC による最良の効果がみられるまでの奏効前期間の中央値は、300 mg 群が 87.0 日（範囲：27.0～153.0 日）であったのに対し、>300 mg 群では 152.0 日であった。

6.5 mg 群については、奏効例が少数であったため、奏効前期間について意義のある検討ができなかった。

表 2.7.6.7-11 PEC による最初の効果がみられるまでの奏効前期間

	被験者数		奏効例数		奏効前期間推定値（日）[1),2)]				
	N	%	N	%	Min	25th pctl	Median	75th pctl	Max
6.5 mg 群	15	25.9	3	20.0	16.0	110.0			110.0
300 mg 群	28	48.3	15	53.6	27.0	29.0	57.0		114.0
>300 mg 群	15	25.9	10	66.7	14.0	34.0	92.0	259.0	259.0

pctl：パーセンタイル
1) Kaplan-Meier 法により解析
2) （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
Source: L1069-23 CSR Table 49

2） 疾患コントロール期間

Kaplan-Meier 法で推定した PEC による奏効例の疾患コントロール期間を表 2.7.6.7-12 に示した。

PEC による奏効例のうち再発が認められた被験者は、6.5 mg 群で 0%（0/3）、300 mg 群で 13.3%（2/15）及び>300 mg 群で 50.0%（5/10）であった。

上述のとおり、6.5 mg 群に再発例は認められず、300 mg 群では再発例が 2 例のみであった。300 mg 群の再発例 2 例の PEC による疾患コントロール期間は、それぞれ 120 日及び 210 日であった。また、>300 mg 群の PEC による奏効例について、Kaplan-Meier 法で推定した疾患コントロール期間の中央値は 516.0 日（範囲：92.0～516.0 日）であった。

表 2.7.6.7-12 PEC による奏効例の疾患コントロール期間

	被験者数		奏効例数 [3)]		奏効例のうち再発例数		疾患コントロール期間推定値（日）[1),2)]				
	N	%	N	%	N	%	Min	25th pctl	Median	75th pctl	Max
6.5 mg 群	15	25.9	3	20.0	0	0.0					0.0
300 mg 群	28	48.3	15	53.6	2	13.3	120.0	210.0			210.0
>300 mg 群	15	25.9	10	66.7	5	50.0	92.0	309.0	516.0	516.0	516.0

pctl：パーセンタイル
1) Kaplan-Meier 法により解析
2) （再発日又は非再発例では最終評価日－初回投与日）+1 日
Source: L1069-23 CSR Table 11.4-H

3） 奏効期間

Kaplan-Meier 法で推定した PEC による奏効例の奏効期間を表 2.7.6.7-13 に示した。

前項で示したとおり、6.5 mg 群の奏効例 3 例に再発例は認められず、300 mg 群では奏効例 15 例のうち再発例が 2 例のみであった。

300 mg 群の再発例 2 例の PEC による奏効期間は、それぞれ 92.0 日及び 176.0 日であった。また、>300 mg 群の PEC による奏効例（10 例）について、Kaplan-Meier 法で推定した奏効期間の中央値は 453.0 日（範囲：59.0～453.0 日）であった。

表 2.7.6.7-13 PEC による奏効例の奏効期間

	被験者数		奏効例数		奏効例のうち再発例数		奏効期間推定値（日）[1),2)]				
	N	%	N	%	N	%	Min	25th pctl	Median	75th pctl	Max
6.5 mg 群	15	25.9	3	20.0	0	0.0					0.0
300 mg 群	28	48.3	15	53.6	2	13.3	92.0	176.0			176.0
>300 mg 群	15	25.9	10	66.7	5	50.0	59.0	213.0	453.0	453.0	453.0

pctl：パーセンタイル
1) Kaplan-Meier 法により解析
2)（再発日又は非再発例では最終評価日－最初に効果がみられた日）+1 日
Source: L1069-23 CSR Table 11.4-I

4) 無増悪期間

Kaplan-Meier 法で推定した PEC による無増悪期間を表 2.7.6.7-14 に示した。

PEC により PD と判定された被験者の割合は、6.5 mg 群では 73.3%（11/15）であり、300 mg 群の 32.1%（9/28）及び>300 mg 群の 26.7%（4/15）よりも高かった。

Kaplan-Meier 法で推定した PEC による無増悪期間の中央値は、6.5 mg 群、300 mg 群及び >300 mg 群でそれぞれ、95.0 日（範囲：28.0～124.0 日）、210.0 日（範囲：8.0～210.0 日）及び 516.0 日（範囲：15.0～516.0 日）であった。

表 2.7.6.7-14 PEC による無増悪期間

	被験者数		PD 例数		無増悪期間推定値（日）[1),2)]				
	N	%	N	%	Min	25 th pctl	Median	75 th pctl	Max
6.5 mg 群	15	25.9	11	73.3	28.0	37.0	95.0	124.0	124.0
300 mg 群	28	48.3	9	32.1	8.0	116.0	210.0		210.0
>300 mg 群	15	25.9	4	26.7	15.0	516.0	516.0	516.0	516.0

pctl：パーセンタイル
1) Kaplan-Meier 法により解析
2)（最初に PD の徴候が認められた日－初回投与日）+1 日
Source: L1069-23 CSR Table 11.4-L

5) 体表面積に占める CTCL 病変の割合

300 mg 群の CTCL 病変を有する被験者について、体表面積に占める CTCL 病変（紅斑及び局面）の割合を表 2.7.6.7-15 に示した。また、ベースライン時と各評価時点の両方で CTCL 病変が計測された被験者を対象としたベースラインからの変化量を表 2.7.6.7-16 に示した。

300 mg 群では、Week 12 及び Week 16 にそれぞれ 2 例及び 1 例で体表面積に占める CTCL 病変の割合が 0%となった。300 mg 群の体表面積に占める CTCL 病変の割合の中央値は、ベースラインの 38.5%（範囲：2.0～90.0%）から徐々に減少した。また、体表面積に占める CTCL 病変の割合のベースラインからの変化量の中央値は、Wee k 4 から減少しはじめ（−1.0%）、Week 12 から減少幅が大きくなった（−2.3%）。

>300 mg 群の体表面積に占める CTCL 病変の割合の中央値は、ベースラインの 15.0%（範囲：1.0～100%）から徐々に低下し、Week 48 以降の最後の被験者では 2.5%であった。また、体表面積に占める CTCL 病変の割合のベースラインからの変化量の中央値は、Week 4 から徐々に減少し、Week 48 以降に 18%の減少が認められた。

6.5 mg 群の体表面積に占める CTCL 病変の割合の中央値は、ベースラインの 20.0%（範囲：2.8～90.0%）から Week 24 には 0.8%に低下した。なお、体表面積に占める CTCL 病変の割合のベースラインからの変化量の中央値は、評価症例数が 1 例となった Week 24 まで 0～1.4%の範囲で安定的に推移した。評価時点ごとの被験者数が経時的に減少したことの影響で、6.5 mg 群の体表面積に占める CTCL 病変の割合の変化量は、評価不能であったと考えられた。

表 2.7.6.7-15 300 mg 群の体表面積に占める CTCL 病変（紅斑及び局面）の割合

			体表面積に占める CTCL 病変の割合（%）[1]				
Visit[2]	被験者数	病変を有する被験者数	Mean	SE	Min	Median	Max
Day 1	28	28	40.1	4.9	2.0	38.5	90.0
Week 2	7	7	47.2	9.0	30.0	32.2	90.0
Week 4	22	22	37.4	5.4	3.0	41.8	90.0
Week 8	22	22	36.3	5.3	0.2	36.0	90.0
Week 12	19	17	36.7	6.0	0.2	40.0	90.0
Week 16	15	14	31.3	6.7	0.2	32.5	90.0
Week 20	8	8	31.8	7.7	1.5	34.5	65.0
Week 24	8	8	23.5	6.6	0.5	34.5	40.0
Week 28	6	6	20.0	8.2	1.0	18.5	40.0
Week 32	4	4	19.7	10.3	1.9	18.5	40.0
Week 36	3	3	6.0	4.5	1.0	2.0	15.0
Week 40	2	2	1.2	0.7	0.5	1.2	1.9
Week 44	1	1	0.5	NA	0.5	0.5	0.5
Week ≥48	0	0	NA	NA	NA	NA	NA

1) 体表面積に占める割合は、各評価時点での CTCL の紅斑と局面の合計
2) Study Visit Interval Algorithm に基づいて計算した
Source: L1069-23 CSR Table 11.4-M

表 2.7.6.7-16 300 mg 群の体表面積に占める CTCL 病変（紅斑及び局面）の割合のベースラインからの変化量

			体表面積に占める CTCL 病変の割合（%）[1]					
Visit[2]	被験者数	病変を有する被験者数	N[4]	Mean	SE	Min	Median	Max
Day 1 ベースライン[3]	28	28	28	40.1	4.9	2.0	38.5	90.0
Week 2	7	7	7	−4.1	4.0	−26.8	0.0	5.0
Week 4	22	22	22	−5.1	3.6	−56.0	−1.0	43.0
Week 8	22	22	22	−9.4	4.4	−58.8	−0.8	28.0
Week 12	19	17	19	−13.8	5.2	−58.8	−2.3	28.0
Week 16	15	14	15	−16.9	6.5	−58.8	−5.0	28.0
Week 20	8	8	8	−7.9	8.7	−46.0	−4.6	28.0
Week 24	8	8	8	−13.1	10.0	−46.0	−16.5	38.0
Week 28	6	6	6	−7.1	10.0	−29.0	−10.0	38.0
Week 32	4	4	4	−13.0	5.6	−28.0	−10.0	−3.9
Week 36	3	3	3	−19.3	7.8	−29.0	−25.0	−3.8
Week 40	2	2	2	−16.7	12.8	−29.5	−16.7	−3.9
Week 44	1	1	1	−29.5	NA	−29.5	−29.5	−29.5
Week ≥48	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA

1) 体表面積に占める割合は、各評価時点での CTCL の紅斑と局面の合計
2) Study Visit Interval Algorithm に基づいて計算した
3) Day 1 のベースライン値を除き、ベースラインからの変化量を示した
4) 各評価時点とベースラインの両方で病変が計測された被験者数
Source: L1069-23 CSR Table 11.4-N

6) 指標病変の個々の症状と徴候

a) 紅斑

紅斑の程度は、CA の各要素別評価グレード（2.7.3.6）に基づき、0（なし）～8（極めて重度）の 9 段階で評価した。

ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変に紅斑を有する被験者の割合は、6.5 mg 群、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 100%（15/15）、96%（27/28）及び 93%（14/15）であった。紅斑を有する被験者について、ベースライン時の紅斑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 3.4～3.8 であった。

紅斑を評価した被験者（紅斑がない被験者を含む）のうち 300 mg 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（範囲：−3.4～0.6）、Week 16（16 例）では−2.4（範囲：−4.8～0.0）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（範囲：−4.0～−2.8）となった。他の開始用量群でも同様の推移がみられ、>300 mg 群のベースライン（14 例、中央値 3.8）からの変化量の中央値は、Week 44（4 例）に−3.3（範囲：−5.2～−3.0）となった。6.5 mg 群のベースライン（15 例、中央値 3.4）からの変化量の中央値は、Week 20（4 例）に−1.5（範囲：−2.3～−1.3）であった。

b) 鱗屑

鱗屑の程度は、CA の各要素別評価グレード（2.7.3.6）に基づき、0（なし）～8（極めて重度）の 9 段階で評価した。

ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変に鱗屑を有する被験者の割合は、6.5 mg 群、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 100%（15/15）、100%（28/28）及び 93%（14/15）であった。鱗屑を有する被験者について、ベースラインの鱗屑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 2.0～2.6 であった。

鱗屑を評価した被験者（鱗屑がない被験者を含む）のうち 300 mg 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（範囲：−3.2～0.4）、Week 16（16 例）では−1.5（範囲：−4.0～0.4）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（範囲：−2.0～−0.6）となった。他の開始用量群でも同様の推移がみられたが、>300 mg 群の変化量は 300 mg 群よりもわずかに大きく、>300 mg 群のベースライン（14 例、中央値 2.4）からの変化量の中央値は、Week 32（5 例）に−2.4（範囲：−4.0～0.2）となった。6.5 mg 群の変化量は他の開始用量群よりも小さく、ベースライン（15 例、中央値 2.0）からの変化量の中央値は Week 20（4 例）に−1.0（範囲：−1.3～0.0）であった。

c) 局面隆起

局面隆起の程度は、CA の各要素別評価グレード（2.7.3.6）に基づき、0（なし）～8（極度の隆起）の 9 段階で評価した。

ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変に局面隆起を有する被験者の割合は、6.5 mg 群、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 100%（15/15）、93%（26/28）及び 87%（13/15）であった。局面隆起を有する被験者について、ベースラインの局面隆起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 1.5～2.0 であった。

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 300 mg 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（範囲：−3.8～0.0）、Week 16（16 例）では−1.1（範囲：−3.8～0.2）であり、その後も局面隆起の程度は徐々に減少した。他の開始用量群でも同様の推移がみられたが、>300 mg 群の変化量は 300 mg 群よりも小さく、ベースライン（14 例、中央値 1.5）からの変化量の中央値は、Week 8（10 例）の−1.1（範囲：−4.8～1.0）が最大であった。6.5 mg 群の変化量も小さく、ベースライン（15 例、中央値 2.0）からの変化量の中央値は、Week 4（14 例）の−0.7（範囲：−1.6～0.7）が最大であった。

d) 指標病変部位の低/高色素沈着

低/高色素沈着の程度は、CA の各要素別評価グレード（2.7.3.6）に基づき、0（なし）～8（極めて重度）の 9 段階で評価した。

低/高色素沈着は、他の項目に比べてまれな徴候であった。ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変に低/高色素沈着が認められた被験者の割合は、6.5 mg 群、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 33%（5/15）、25%（7/28）及び 0%（0/15）であった。低/高色素沈着が認められた被験者について、ベースラインの低/高色素沈着の程度は 6.5 mg 群及び 300 mg 群で同程度であり、評価尺度の中央値はいずれも 0.0 であった。

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 300 mg 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。>300 mg 群ではベースライン時に低/高色素沈着は認められなかったが、Week 4（8 例）に 1 例で低/高色素沈着が認められた。6.5 mg 群では、散発的にわずかな低/高色素沈着の低下が認められたが全体的に変化量はわずかであった。

ベースライン時に低/高色素沈着を有する被験者が少なく、いずれの開始用量群でも本試験中に低/高色素沈着の変化はほとんどみられなかった。

e） 指標病変部位の表面積

ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変の面積が測定された被験者の割合は、6.5 mg 群、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 100%（15/15）、100%（28/28）及び 93%（14/15）であった。ベースラインの指標病変の合計面積の中央値は、300 mg 群が 99.1 cm^2 であり、6.5 mg 群の 48.0 cm^2 及び>300 mg 群の 39.0 cm^2 と比べて大きかった。

指標病変の面積が測定された被験者のうち、300 mg 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（範囲：−268.0～27.3 cm^2）、Week 16（16 例）では−5.4 cm^2（範囲：−292.0～52.4 cm^2）と、徐々に面積が減少し、Week 40（2 例）に−34.1 cm^2（範囲：−45.5～−22.6 cm^2）となった。一時、Week 32（4 例）には最大となる−69.6 cm^2（範囲：−160.1～−7.0 cm^2）を示した。>300 mg 群では 300 mg 群と同様の推移がみられたが、変化量は 300 mg 群よりも大きく、ベースライン（14 例、中央値 39.0 cm^2）からの変化量の中央値は、Week 24（5 例）に−37.7 cm^2（範囲：−224.8～64.3 cm^2）であった。また、6.5 mg 群ではベースライン（15 例、中央値 48.0 cm^2）からの変化量の中央値は試験期間を通じて面積の減少を示したが、減少幅は小さく、Week 20（4 例）に−8.0 cm^2（範囲：−25.5～451.4 cm^2）であった。

f） 指標病変部位のそう痒

そう痒の程度は、指標病変のそう痒に関する評価尺度（2.7.3.6）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。治験薬と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、6.5 mg 群が 8 例、300 mg 群が 10 例及び>300 mg 群が 7 例であった。

抗そう痒薬の併用の有無に関わらない解析

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、6.5 mg 群、300 mg 群及び>300 mg 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 300 mg 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（範囲：−3.8～1.0）、Week 16（16 例）では−0.9（範囲：−4.0～0.0）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、6.5 mg 群（ベースライン 15 例、中央値 2.0）では−0.7（6 例、範囲：−5.6～2.0）、>300 mg 群（ベースライン 15 例、中央値 1.4）では−0.4（9 例、範囲：−3.0～0.8）であった。

抗そう痒薬の併用の有無で層別した解析

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、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、6.5 mg 群（7 例）、300 mg 群（18 例）及び>300 mg 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、抗そう痒薬を併用していた被験者では、6.5 mg 群（8 例）、300 mg 群（10 例）及び>300 mg 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。

300 mg 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（範囲：−3.6～0.0）、Week 16（6 例）に−1.0（範囲：−4.0～0.0）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（範囲：−3.8～1.0）、Week 16（10 例）に−0.9（範囲：−3.8～0.0）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。

>300 mg 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（範囲：−1.8～1.8）、Week 16（3 例）に−1.8（範囲：−2.8～0.0）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（範囲：−2.6～0.8）、Week 16（6 例）に−0.3（範囲：−3.0～0.8）であった。

6.5 mg 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（範囲：−4.8～0.0）、Week 16（3 例）に 1.2（範囲：−2.0～2.0）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（範囲：−3.6～0.8）、Week 16（3 例）に−1.4（範囲：−5.6～0.0）であった。

7) リンパ節、皮膚腫瘤、内臓病変

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のうち奏効例の2例では（いずれも300 mg群）、試験期間中にそれらの臨床的異常リンパ節は回復した。

ベースライン時に病理学的異常リンパ節が報告された被験者はいなかった。CAによりPDと判定された>300 mg群1例でDay 28に左鎖骨上リンパ節の生検を実施したところ、異常リンパ節が陽性であった。この被験者では、当該部位に病理学的に異常なアデノパシーがないことが、これまでに生検で確認されていなかった。この被験者は、Week 4の時点で病期IVAと判定された。

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。

8) Quality of Life (QOL)

QOLの評価は、全身状態質問表（Spitzer）及びCTCL特異的QOL質問表の2種類を用いた。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。

a) 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「評価項目及び評価基準」の項参照）。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。この5項目について、ベースライン時の合計スコアの平均値は、6.5 mg群（6例）、300 mg群（17例）及び>300 mg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、300 mg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、6.5 mg群及び>300 mg群ではほとんど変化がみられなかった。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、6.5 mg群（6例）、300 mg群（16例）及び>300 mg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。

b) 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（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。ベースライン時の4項目の合計スコアの平均値は、6.5 mg群（6例）、300 mg群（17例）及び>300 mg群（11例）でそれぞれ34.3、30.3及び30.5であった。6.5 mg群及び>300 mg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、300 mg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、6.5 mg群、300 mg群及び>300 mg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、6.5 mg群及び>300 mg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。300 mg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。300 mg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。6.5 mg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。>300 mg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、局面の隆起を1（全くない）～5（極めて強い）の5段階で評価した。300 mg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。6.5 mg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。>300 mg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。300 mg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。6.5 mg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。>300 mg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。300 mg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。6.5 mg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。>300 mg

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。300 mg 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。6.5 mg 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。>300 mg 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。300 mg 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。6.5 mg 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。>300 mg 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。300 mg 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、>300 mg 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 77%（44%が大きく改善、33%が中等度改善）となった。6.5 mg 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 16.7%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。300 mg 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%（37.5%が大変満足、62.5%がやや満足）となった。また、>300 mg 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 50%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。6.5 mg 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、300 mg 群はすべての項目で改善を示したが、6.5 mg 群及び>300 mg 群は 300 mg 群と同様の結果が得られない項目があった。

(3) 用量－反応関係

主要評価項目の項で示したとおり、PEC により CCR 又は PR が認められた被験者の割合(奏効率)は、300 mg 群で 54% (15/28) であり、>300 mg 群の 67% (10/15) と同程度であった。一方、投与量変更前の 6.5 mg 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、300 mg 群と>300 mg 群の奏効率に統計学的な差は認められなかった。300 mg 群と>300 mg 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、投与量変更前の 6.5 mg 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、6.5 mg 群で 47% (7/15) であり、300 mg 群の 21% (6/28) 及び>300 mg 群の 13% (2/15) と比較して高率であった。このように PD が認められた被験者の割合からも、高用量の方がより治療効果が高いことが示された。

開始用量と効果の関係についての評価に加え、効果の発現とその直前の投与量との関係を評価した。CA 及び PGA による最初の効果 (CCR+PR) とその効果が発現する直前の投与量との関係を、開始用量ごとに表 2.7.6.7-17 に示した。300 mg 群では、明らかに投与量 300 mg/m^2/day 付近に集中して奏効率が高く、>250～≤350 mg/m^2/day の範囲での CA 及び PGA による奏効率は、それぞれ 28.6% (8/28) 及び 46.4% (13/28) であった。他の用量範囲では、いずれも奏効例は 1 例以下であった。

6.5 mg 群の奏効例の効果が発現する直前の投与量はすべて 6.5 mg/m^2/day であった。

>300 mg 群では、奏効例は様々な用量範囲に広く分散していた。>300 mg 群の被験者は 650 mg/m^2/day 又は 500 mg/m^2/day で治験薬の投与を開始しており、その後、その多くで 1 回以上の投与量減量が行われていた。

表 2.7.6.7-17 開始用量群ごと、効果発現時の投与量ごとの CA 及び PGA による最初の効果

効果が発現する直前のベキサロテン投与量 ($mg/m^2/day$)	開始用量群ごとの最初の効果の奏効率（CCR+PR）								
	6.5 mg 群（N=15）			300 mg 群（N=28）			>300 mg 群（N=15）		
	投与を受けた被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)*	投与を受けた被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)*	投与を受けた被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)*
≤10	15	3 (20.0)	1 (6.7)	12	1 (8.3)	0 (0.0)	13	2 (15.4)	1 (7.7)
>10～≤150	0	0 (0.0)	0 (0.0)	5	0 (0.0)	1 (20.0)	5	1 (20.0)	1 (20.0)
>150～≤250	0	0 (0.0)	0 (0.0)	12	1 (8.3)	0 (0.0)	6	0 (0.0)	1 (16.7)
>250～≤350	0	0 (0.0)	0 (0.0)	28	8 (28.6)	13 (46.4)	10	1 (10.0)	2 (20.0)
>350～≤450	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	11	1 (9.1)	1 (9.1)
>450～≤550	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	13	1 (7.7)	3 (23.1)
>550	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	4	1 (25.0)	0 (0.0)
All Doses	15	3 (20.0)	1 (6.7)	28	10 (35.7)	14 (50.0)	15	7 (46.7)	9 (60.0)

*投与を受けた被験者数に対するパーセンテージ
Source: L1069-23 CSR Table 11.4-GG

CA 及び PGA による最良の効果（CCR+PR）とその効果が発現する直前の投与量との関係を、開始用量ごとに表 2.7.6.7-18 に示した。最初の効果と同様、300 mg 群では直前の投与量が>250～≤350 $mg/m^2/day$ のとき、最良の効果が発現する可能性が最も高かった。最初の効果に関するデータ（表 2.7.6.7-17）と比較すると、>300 mg 群の 2 例のみが、最初の効果が発現した投与量と最良の効果が発現した投与量が異なっていた。

表 2.7.6.7-18 開始用量群ごと、効果発現時の投与量ごとの CA 及び PGA による最良の効果

効果が発現する直前のベキサロテン投与量 ($mg/m^2/day$)	開始用量群ごとの最良の効果の奏効率（CCR+PR）								
	6.5 mg 群（N=15）			300 mg 群（N=28）			>300 mg 群（N=15）		
	投与を受けた被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)*	投与を受けた被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)*	投与を受けた被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)*
≤10	15	3 (20.0)	1 (6.7)	12	1 (8.3)	0 (0.0)	13	1 (7.7)	1 (7.7)
>10～≤150	0	0 (0.0)	0 (0.0)	5	0 (0.0)	1 (20.0)	5	1 (20.0)	1 (20.0)
>150～≤250	0	0 (0.0)	0 (0.0)	12	1 (8.3)	0 (0.0)	6	1 (16.7)	1 (16.7)
>250～≤350	0	0 (0.0)	0 (0.0)	28	8 (28.6)	13 (46.4)	10	1 (10.0)	2 (20.0)
>350～≤450	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	11	1 (9.1)	1 (9.1)
>450～≤550	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	13	2 (15.4)	3 (23.1)
>550	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	4	0 (0.0)	0 (0.0)
All Doses	15	3 (20.0)	1 (6.7)	28	10 (35.7)	14 (50.0)	15	7 (46.7)	9 (60.0)

*投与を受けた被験者数に対するパーセンテージ
Source: L1069-23 CSR Table 11.4-HH

(4) 薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用

ベキサロテンの血漿中濃度に影響する薬剤について、次項「薬物動態の結果」に記載した。

有効性データを解析して、抗ヒスタミン薬又は抗そう痒薬の併用の影響について検討した。抗ヒスタミン薬/抗そう痒薬の併用の有無に関わらず、有効性の結果は同程度であった。結果の詳細は「有効性の結果」の（2）6）f）指標病変部位のそう痒に記載した。

CTCL 以外の薬物－疾患の相互作用については、本試験では検討しなかった。

薬物動態の結果（報告書番号 RR-845-98-016）

(1) 血漿中薬物濃度

本剤投与前、投与 2 及び 4 週後、その後試験期間中 4 週間ごとに血液試料（10 mL）を採取し、血漿中ベキサロテン濃度を測定することとした。測定には、主に逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法を用いたが、一部でガスクロマトグラフィー法を用いた（定量下限はそれぞれ 3 及び 1 ng/mL）。

薬物動態評価用の試料を採取する最終日（1998 年 7 月 31 日）時点で、51 例の被験者の血液試料が得られた。これらの被験者は、男性が 71%（36/51）、白人が 84%（43/51）、年齢の中央値は 64 歳（範囲：24～88 歳）、体重の平均値（標準偏差）は 84 kg（14 kg）であった。

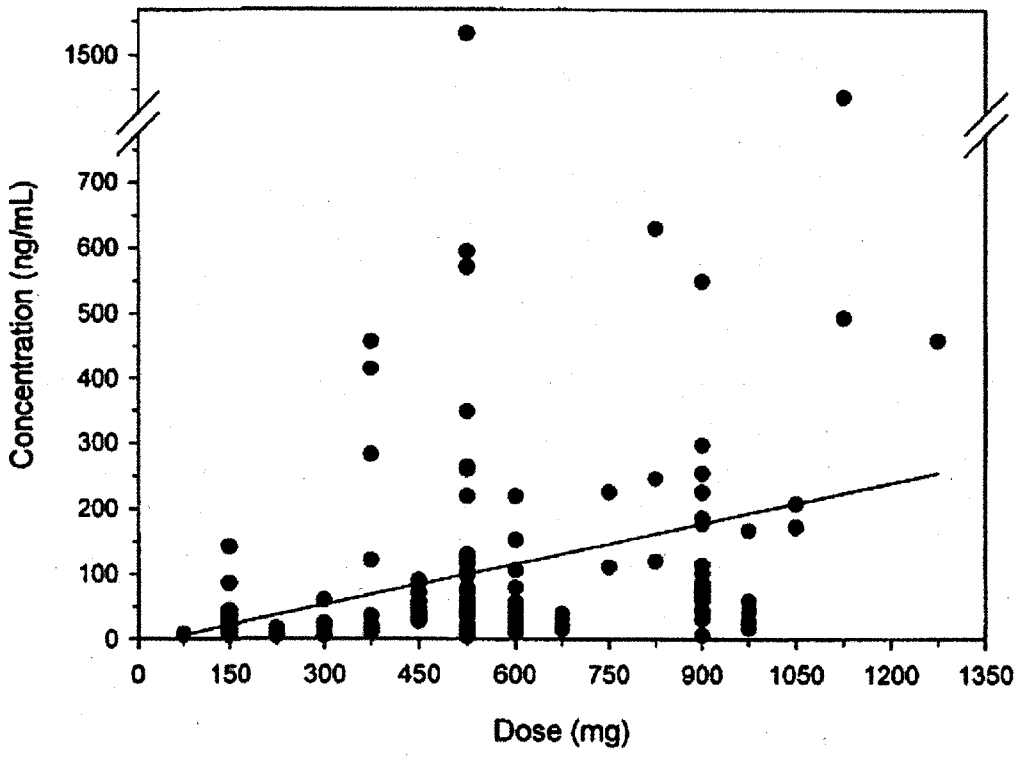
投与期間中、多くの被験者で本剤の投与量が変更されたため、ベキサロテン濃度は、実測値に加え、投与量補正した値［血漿中ベキサロテン濃度÷投与量（mg）］についても評価した。

また、評価した項目のうち、ベキサロテンの血漿中濃度に影響を及ぼすと考えられた項目は、gemfibrozil の併用投与のみであった。このため、血漿中ベキサロテン濃度に及ぼす gemfibrozil の影響を解析する場合を除き、gemfibrozil 併用投与時に採取した試料を評価可能データから除外した。

以上より、血漿中ベキサロテン濃度に影響を及ぼす要因を解析するために使用する評価可能データは、以下に示すとおり、10 mg 超の投与量で投与後 12～24 時間（又は投与翌日）に採取された試料とし、gemfibrozil 併用時に採取した試料は除外した。

投与後 12～24 時間に採取した試料によるデータであることから予想されたとおり、血漿中ベキサロテン濃度のばらつきはかなり大きかった。投与量補正した血漿中濃度の平均値（標準偏差）及び中央値はそれぞれ 0.175 ng/mL/mg（0.327 ng/mL/mg）及び 0.074 ng/mL/mg、変動係数は約 187%であった。変動係数は大きかったが、概して、投与量の増加に従い血漿中濃度が増加した。血漿中濃度と投与量との関連性を図 2.7.6.7-1 に示した。

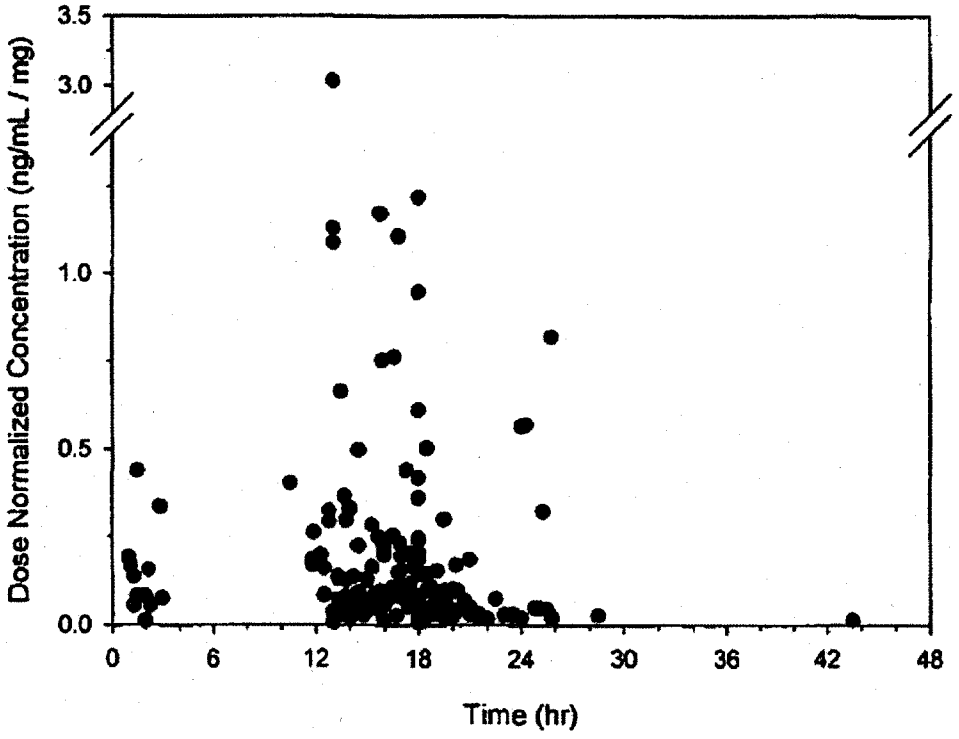
図 2.7.6.7-1 2週間以上のベキサロテンの1日1回経口投与後 12～24 時間に採取した測定可能な試料の血漿中ベキサロテン濃度及び線形回帰
(gemfibrozil 併用時に採取した試料は除外)



Source: RR-845-98-016 Figure 1

投与量の増加に従い血漿中濃度が増加したが、いずれの投与量でも本剤の長期の蓄積は認められなかった。75～900 mg を投与後 Week 2～40 に採取した 161 試料のうち 13 試料が定量下限未満であった (概して 3 ng/mL 未満)。さらに、測定可能な 148 試料のうち 109 試料は、血漿中ベキサロテン濃度が 100 ng/mL 未満であった。その他の試料は、直近の投与から数時間以内又は 48 時間超経過した後に採取されたものであった。なお、投与後 2 日以上経過してから採取された、投与から試料採取までの時間が得られている試料が 21 試料 (総投与量 75～1050 mg) あったが、これらはすべてベキサロテン濃度が定量下限未満であった (gemfibrozil を併用投与した被験者の試料を除く)。以上より、反復投与後の本剤の蓄積は少ないと考えられた。ベキサロテン濃度が測定可能な (gemfibrozil 併用時に採取した試料を除く)、投与から試料採取までの時間が得られているすべての試料 (投与翌日に採取された又は投与後数時間で採取されたことがわかっている試料を含む) について、投与量補正した血漿中ベキサロテン濃度の投与後時間に対するプロットを図 2.7.6.7-2 に示した。

図 2.7.6.7-2 2週間以上のベキサロテン（75～1275 mg）の1日1回経口投与後に採取した測定可能な試料の投与量で補正した血漿中ベキサロテン濃度
（gemfibrozil 併用時に採取した試料は除外）



Source: RR-845-98-016 Figure 2

大多数の試料は、投与量補正した血漿中ベキサロテン濃度が 0.75 ng/mL/mg 以下であった。一方、5 例の被験者から採取した 8 試料では、投与量補正した血漿中ベキサロテン濃度が 0.80 ng/mL/mg を超え、このうち 5 試料では血漿中ベキサロテン濃度の実測値でも上位 7 番目までに入る高濃度を示した（>500 ng/mL）。投与量補正した血漿中ベキサロテン濃度上位 8 試料又は実測値のベキサロテン濃度上位 7 試料の濃度について、評価可能な変数（併用薬、人口統計学的特性及び肝酵素上昇など）との間に明らかな関連性は見出せなかった。このことから、他の被験者と比べて高い血漿中ベキサロテン濃度については、併用薬や、その他の評価可能な被験者の特性と関連するものではなく、当該被験者集団でベキサロテンの体内動態の変動性が高いことによるものと考えられた。

(2) 各種パラメータがベキサロテン濃度に及ぼす影響の評価

各被験者について、経口剤の併用が血漿中ベキサロテン濃度に及ぼす影響を評価した。本試験では、CYP3A を誘導する可能性のある薬剤の併用はなかった。また、CYP3A を阻害する可能性のある薬剤（itraconazole 又は clarithromycin）を併用した被験者も少なく、CYP3A 阻害薬がベキサロテン濃度に及ぼす影響を調べる母集団解析を実施できなかった。

また、levothyroxine、atorvastatin 又は gemfibrozil と本剤を併用した被験者のデータを用いて、血漿中ベキサロテン濃度の母集団解析を行った結果をそれぞれ表 2.7.6.7-19、表 2.7.6.7-20、表 2.7.6.7-21 及び図 2.7.6.7-3 に示す。

levothyroxine 又は atorvastatin との併用については、投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度の平均値（標準偏差）は、levothyroxine 併用時が 0.179 ng/mL/mg（0.257 ng/mL/mg）、atorvastatin 併用時が 0.150 ng/mL/mg（0.171 ng/mL/mg）であり、levothyroxine、atorvastatin 及び gemfibrozil のいずれとも併用がない場合の 0.225 ng/mL/mg（0.522 ng/mL/mg）と同程度であった。このことから、levothyroxine 及び atorvastatin は血漿中ベキサロテン濃度に影響しないことが確認された。

これらとは対照的に、gemfibrozil 併用時の投与量補正した血漿中ベキサロテン濃度の平均値（標準偏差）は、0.816 ng/mL/mg（0.578 ng/mL/mg）であり、非併用時の 0.095 ng/mL/mg（0.076 ng/mL/mg）と比較して高かった。また、血液試料のほとんどは投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度が 0.80 ng/mL/mg 未満であったが、gemfibrozil 併用時に本剤投与後 12～24 時間に採取した 13 試料のうち 6 試料で 0.80 ng/mL/mg を超えた（図 2.7.6.7-3）。本剤と gemfibrozil との薬物－薬物相互作用の機序は不明である。

表 2.7.6.7-19 ベキサロテン投与後 12～24 時間に採取した試料について levothyroxine 併用時及び非併用時の投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度（gemfibrozil 併用時に採取した試料は除外）

	投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度（ng/mL/mg）	
	levothyroxine 非併用	levothyroxine 併用
N Patients	12	16
N Samples	28	63
Mean	0.170	0.179
SD	0.138	0.257
Median	0.155	0.082

Source: RR-845-98-016 Table 4

表 2.7.6.7-20 ベキサロテン投与後 12～24 時間に採取した試料について atorvastatin 併用時及び非併用時の投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度（gemfibrozil 併用時に採取した試料は除外）

	投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度（ng/mL/mg）	
	atorvastatin 非併用	atorvastatin 併用
N Patients	7	17
N Samples	20	61
Mean	0.116	0.150
SD	0.144	0.171
Median	0.067	0.093

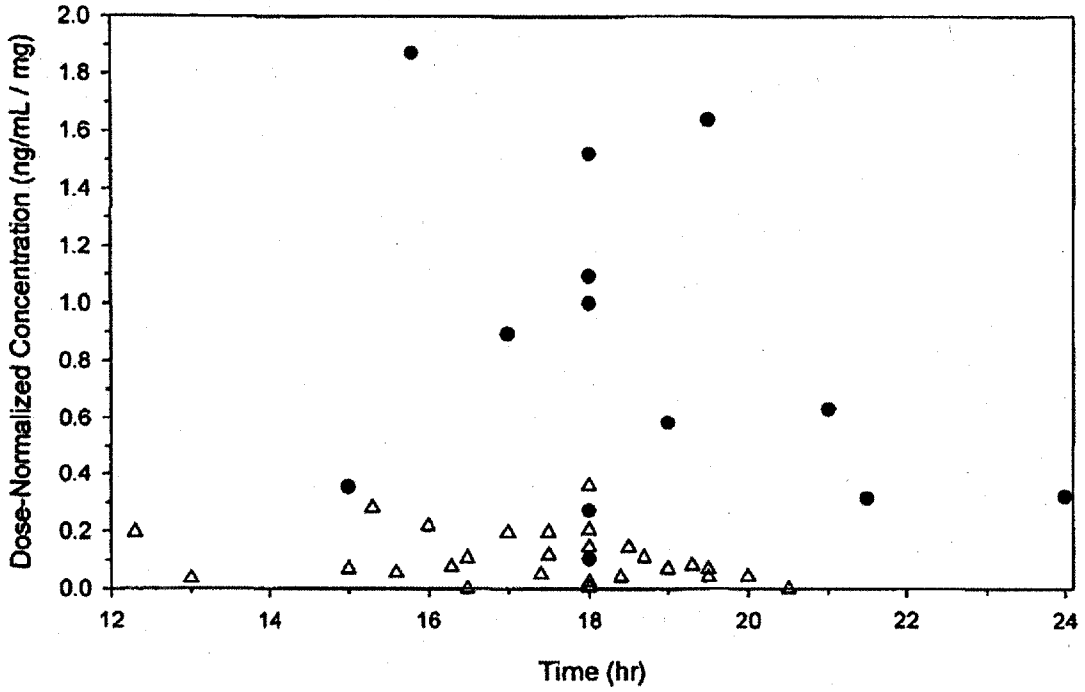
Source: RR-845-98-016 Table 5

表 2.7.6.7-21 ベキサロテン投与後 12～24 時間に採取した試料について gemfibrozil 併用時及び非併用時の投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度

	投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度（ng/mL/mg）	
	gemfibrozil 非併用	gemfibrozil 併用
N Patients	10	7
N Samples	28	13
Mean	0.095	0.816
SD	0.076	0.578
Median	0.073	0.632

Source: RR-845-98-016 Table 6

図 2.7.6.7-3 2 週間以上のベキサロテンの 1 日 1 回経口投与後 12～24 時間に採取した試料について gemfibrozil と併用時（●）及び非併用時（△）の投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度



Source: RR-845-98-016 Figure 7

安全性の結果

安全性の結果は、特に断りのない限り、ITT を対象とした解析結果を記載した。

（1） ベキサロテンの曝露量

本剤の実際の投与量（mg/m^2/day）ごとの被験者数及び投与期間を表 2.7.6.7-22 に示した。実際の投与量（mg/m^2/day）は、実際に投与された 1 日あたりの量（mg/day）と体表面積（m^2）から求め、表に示した投与量のうち最も近い投与量に分類した。

本試験のデータカットオフ時点で、6.5 mg 群（15 例）の被験者が 6.5 mg/m^2/day の投与を受けた期間の中央値は、76.0 日（範囲：32～168 日）であった。6.5 mg 群は 11 例が高用量に

変更し、このうち 10 例が 300 mg/m^2/day の投与を受け、その投与期間の中央値は 62.0 日（範囲：1～236 日）であった。300 mg 群（28 例）では、300 mg/m^2/day の投与を受けた期間の中央値は 58.5 日（範囲：2～300 日）であった。300 mg 群で高用量に変更した被験者は 1 例のみ（約 400 mg/m^2/day）であった。>300 mg 群（15 例）では、開始用量が 500 mg/m^2/day（13 例）又は 650 mg/m^2/day（4 例）であり、開始用量を継続して投与した期間の中央値は 500 mg/m^2/day で 28.0 日（範囲：13～234 日）、650 mg/m^2/day で 17.0 日（範囲：2～34 日）であった。

本試験のデータカットオフ時点、投与期間全体を通して、すべての投与量を併合した投与期間の中央値は、6.5 mg 群（15 例）で 166.0 日、300 mg 群（28 例）で 112.0 日、>300 mg 群（15 例）で 138.0 日であった。投与期間の最長は、300 mg 群で 42.9 週間（300 日）、すべての被験者で 55.1 週間（386 日）であった。

表 2.7.6.7-22 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

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]		
		6.5 mg 群 N=15	300 mg 群 N=28	>300 mg 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

（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 CRF 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 2.7.6.7-22 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

（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]		
		6.5 mg 群 N=15	300 mg 群 N=28	>300 mg 群 N=15
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
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 CRF 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

(2) 有害事象

本試験では有害事象は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。「Preferred Term」は基本語、「Body System」は器官分類として表示した。本文中の有害事象名は特に断りのない限り、基本語で記載した。

治験薬との関連性については、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。本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。

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。

1) 有害事象の概要

本試験の有害事象の要約を表 2.7.6.7-23 に示した。

本試験全体の有害事象の発現率は 98.3%（57/58）であり、有害事象が認められなかった被験者は 300 mg 群の 1 例のみであった。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。

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、6.5 mg 群（投与量変更前）、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 20.0%（3/15）、35.7%（10/28）及び 66.7%（10/15）であった。

重篤な有害事象は、6.5 mg 群（投与量変更前）、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 13.3%（2/15）、7.1%（2/28）及び 33.3%（5/15）*であり、>300 mg 群で最も発現率が高かった。

また、有害事象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、6.5 mg 群（投与量変更前）、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 0%（0/15）、25.0%（7/28）及び 46.7%（7/15）であった。

*L1069-23 試験の CSR 本文では「24%（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（表 2.7.6.7-23）の数値に基づいて記載した。

表 2.7.6.7-23 有害事象の要約

	全体 N=58 N (%)[2]	開始用量 6.5 mg/m^2/day 群 (Pre) [1] N=15 N (%)	6.5 mg 群 (Pre/Post) [1] N=15 N (%)	300 mg 群 N=28 N (%)	>300 mg 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（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。
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

2） 有害事象の解析

a） 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められた因果関係を問わないすべての有害事象を開始用量群別に表 2.7.6.7-24 に示した。また、投与量変更前の 6.5 mg 群について、因果関係を問わないすべての有害事象を重症度別に表 2.7.6.7-25 に示した。

すべての被験者について高頻度で認められた有害事象は、器官分類では全身（79.3%、46/58）、代謝及び栄養障害（79.3%、46/58）、皮膚及び付属器（65.5%、38/58）及び消化器系（55.2%、32/58）であった。また、すべての被験者について最も多くみられた有害事象は、基本語では高脂血症（79.3%、46/58）であった。その他、すべての被験者の 25%以上に発現した有害事象は、高コレステロール血症（48.3%、28/58）、頭痛（46.6%、27/58）、甲状腺機能低下症（39.7%、23/58）、無力症（36.2%、21/58）、白血球減少症（27.6%、16/58）及びそう痒症（25.7%、15/58）であった。これら 7 事象の発現率は、そう痒症を除いて、開始用量に応じて増加した。特に、高脂血症は、6.5 mg 群（投与量変更前）、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 40.0%（6/15）、71.4%（20/28）及び 100%（15/15）であり、開始用量に依存して発現頻度が増加していた。

表 2.7.6.7-24 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象

器官分類 有害事象 [1)2)]	6.5 mg 群 [3)] N=15 N (%)	300 mg 群 N=28 N (%)	>300 mg 群 N=15 N (%)	すべての被験者 N=58 N (%)
すべての有害事象	15 (100.0)	27 (96.4)	15 (100.0)	57 (98.3)
全身ーすべて	13 (86.7)	20 (71.4)	13 (86.7)	46 (79.3)
アレルギー反応	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
ホルモン値変動	2 (13.3)	3 (10.7)	2 (13.3)	7 (12.1)
無力症	8 (53.3)	4 (14.3)	9 (60.0)	21 (36.2)
蜂巣炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
悪寒	0 (0.0)	4 (14.3)	3 (20.0)	7 (12.1)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
発熱	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
インフルエンザ症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (33.3)	5 (8.6)
頭痛	3 (20.0)	13 (46.4)	11 (73.3)	27 (46.6)
感染	2 (13.3)	1 (3.6)	4 (26.7)	7 (12.1)
細菌感染	3 (20.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	4 (6.9)
真菌感染	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
寄生虫感染	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
事故による外傷	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	4 (6.9)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
新生物	1 (6.7)	1 (3.6)	1 (6.7)	3 (5.2)
過量投与	0 (0.0)	1 (3.6)*	0 (0.0)	1 (1.7)
疼痛	2 (13.3)	4 (14.3)	5 (33.3)	11 (19.0)
腹痛	2 (13.3)	4 (14.3)	0 (0.0)	6 (10.3)
背部痛	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (20.0)	4 (6.9)
胸痛	1 (6.7)	1 (3.6)	2(13.3)	4 (6.9)
頚部痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
光線過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
心血管系ーすべて	5 (33.3)	3 (10.7)	3 (20.0)	11 (19.0)
狭心症	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
動脈硬化症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
冠動脈疾患	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
末梢性浮腫	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
右心不全	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
高血圧	1 (6.7)	1 (3.6)	1 (6.7)	3 (5.2)
失神	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

(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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ
* : atorvastatin の過量投与
Source: L1069-23 CSR Table 105, 107

表 2.7.6.7-24 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（続き）

器官分類 有害事象 [1)2)]	6.5 mg 群 [3)] N=15 N (%)	300 mg 群 N=28 N (%)	>300 mg 群 N=15 N (%)	すべての被験者 N=58 N (%)
頻脈	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
血管拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
消化器系－すべて	8 (53.3)	13 (46.4)	11 (73.3)	32 (55.2)
歯周膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
食欲不振	1 (6.7)	1 (3.6)	3 (20.0)	5 (8.6)
食欲亢進	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
口唇炎	2 (13.3)	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (5.2)
便秘	1 (6.7)	2 (7.1)	1 (6.7)	4 (6.9)
下痢	3 (20.0)	2 (7.1)	6 (40.0)	11 (19.0)
口内乾燥	1 (6.7)	1 (3.6)	1 (6.7)	3 (5.2)
消化不良	1 (6.7)	1 (3.6)	1 (6.7)	3 (5.2)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (5.2)
悪心	0 (0.0)	7 (25.0)	2 (13.3)	9 (15.5)
膵炎	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (13.3)	3 (5.2)
肛門直腸障害	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
便異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
口渇	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
嘔吐	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (20.0)	5 (8.6)
内分泌系－すべて	7 (46.7)	9 (32.1)	8 (53.3)	24 (41.4)
性腺刺激 LH 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
甲状腺機能低下症	7 (46.7)	8 (28.6)	8 (53.3)	23 (39.7)
甲状腺障害	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
血液及びリンパ系－すべて	4 (26.7)	7 (25.0)	10 (66.7)	21 (36.2)
貧血	2 (13.3)	1 (3.6)	4 (26.7)	7 (12.1)
低色素性貧血	2 (13.3)	1 (3.6)	3 (20.0)	6 (10.3)
血液疾患	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
凝固時間延長	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	2 (3.4)
白血球増加症	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.4)
白血球減少症	3 (20.0)	5 (17.9)	8 (53.3)	16 (27.6)
リンパ節症	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	4 (6.9)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ
Source: L1069-23 CSR Table 105, 107

表 2.7.6.7-24 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（続き）

器官分類 有害事象 [1)2)]	6.5 mg 群 [3)] N=15 N (%)	300 mg 群 N=28 N (%)	>300 mg 群 N=15 N (%)	すべての被験者 N=58 N (%)
リンパ球増加症	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
リンパ腫様反応	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
WBC 異常	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	4 (6.9)
代謝及び栄養障害－すべて	11 (73.3)	20 (71.4)	15 (100.0)	46 (79.3)
ビリルビン血症	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (5.2)
BUN 増加	1 (6.7)	2 (7.1)	1 (6.7)	4 (6.9)
クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	2 (3.4)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.4)
高コレステロール血症	6 (40.0)	10 (35.7)	12 (80.0)	28 (48.3)
高血糖	1 (6.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	3 (5.2)
高脂血症	11 (73.3)	20 (71.4)	15 (100.0)	46 (79.3)
高尿酸血症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
低蛋白血症	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (13.3)	3 (5.2)
LDH 増加	3 (20.0)	1 (3.6)	3 (20.0)	7 (12.1)
アルカリホスファターゼ増加	3 (20.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	5 (8.6)
血清 GOT 増加	2 (13.3)	2 (7.1)	2 (13.3)	6 (10.3)
血清 GPT 増加	2 (13.3)	2 (7.1)	2 (13.3)	6 (10.3)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.4)
体重増加	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
筋骨格系－すべて	3 (20.0)	4 (14.3)	2 (13.3)	9 (15.5)
関節痛	1 (6.7)	2 (7.1)	1 (6.7)	4 (6.9)
関節炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
下肢痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
関節障害	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	2 (3.4)
筋肉痛	3 (20.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	4 (6.9)
神経系－すべて	5 (33.3)	5 (17.9)	4 (26.7)	14 (24.1)
激越	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
運動失調	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
協調運動異常	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
離人症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
うつ病	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.4)
浮動性めまい	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (5.2)
片麻痺	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
知覚過敏	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ
Source: L1069-23 CSR Table 105, 107

表 2.7.6.7-24 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（続き）

器官分類 有害事象 [1)2)]	6.5 mg 群 [3)] N=15 N (%)	300 mg 群 N=28 N (%)	>300 mg 群 N=15 N (%)	すべての被験者 N=58 N (%)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
不眠症	1 (6.7)	1 (3.6)	3 (20.0)	5 (8.6)
神経炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
思考異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
呼吸器系－すべて	7 (46.7)	3 (10.7)	8 (53.3)	18 (31.0)
咳嗽増加	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.4)
呼吸困難	3 (20.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	5 (8.6)
肺水腫	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
胸水	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
喀血	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
肺障害	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
咽頭炎	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.4)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
鼻炎	1 (6.7)	1 (3.6)	1 (6.7)	3 (5.2)
副鼻腔炎	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (20.0)	5 (8.6)
喀痰増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
音声変調	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.4)
皮膚及び付属器－すべて	11 (73.3)	14 (50.0)	13 (86.7) **	38 (65.5)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	2 (3.4)
脱毛症	1 (6.7)	1 (3.6)	3 (20.0)	5 (8.6)
皮膚癌	3 (20.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	5 (8.6)
接触性皮膚炎	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (5.2)
剥脱性皮膚炎	2 (13.3)	3 (10.7)	6 (40.0)**	11 (19.0)
真菌性皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	2 (3.4)
せつ腫症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
単純ヘルペス	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
皮膚肥厚	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.4)
昆虫咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
そう痒症	6 (40.0)	6 (21.4)	3 (20.0)	15 (25.9)
発疹	3 (20.0)	4 (14.3)	2 (13.3)	9 (15.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (5.2)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
漿液ドレナージ	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
皮膚障害	3 (20.0)	2 (7.1)	3 (20.0)	8 (13.8)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ
** : >300 mg 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、>300 mg 群の「剥脱性皮膚炎」の N (%)は最終的に 7 (46.7)となる。併せて器官分類「皮膚及び付属器－すべて」に 1 例追加となる。
Source: L1069-23 CSR Table 105, 107

表 2.7.6.7-24 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（続き）

器官分類 有害事象 [1)2)]	6.5 mg 群 [3)] N=15 N (%)	300 mg 群 N=28 N (%)	>300 mg 群 N=15 N (%)	すべての被験者 N=58 N (%)
皮膚乾燥	0 (0.0)	4 (14.3)	1 (6.7)	5 (8.6)
発汗	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (3.4)
皮膚潰瘍	1 (6.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
特殊感覚－すべて	7 (46.7)	7 (25.0)	7 (46.7)	21 (36.2)
弱視	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.4)
夜盲	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.4)
白内障	3 (20.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	4 (6.9)
結膜炎	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.4)
難聴	1 (6.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	3 (5.2)
眼乾燥	1 (6.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
眼の障害	1 (6.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	3 (5.2)
網膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
流涙障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.4)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
味覚倒錯	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
視覚異常	1 (6.7)	1 (3.6)	1 (6.7)	3 (5.2)
視野欠損	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
泌尿生殖器系－すべて	3 (20.0)	3 (10.7)	4 (26.7)	10 (17.2)
アルブミン尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
血尿	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
インポテンス	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
尿失禁	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (3.4)
尿路感染	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)
腎結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
乳房の新生物	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
精巣疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
頻尿	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.4)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)
尿意切迫	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)

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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ
Source: L1069-23 CSR Table 105, 107

表 2.7.6.7-25 6.5 mg 群の投与量変更前に認められた重症度別の因果関係を問わない有害事象（N=15）

器官分類 有害事象 [1)2)]	軽度 N (%)[3)]	中等度 N (%)	やや高度 N (%)	高度 N (%)	すべて N (%)
すべての有害事象	9 (60.0)	3 (20.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	15 (100)
全身－すべて	7 (46.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	9 (60.0)
ホルモン値変動	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
無力症	3 (20.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	5 (33.3)
蜂巣炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
頭痛	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
感染	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
細菌感染	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
真菌感染	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
事故による外傷	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
腹痛	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
胸痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
頚部痛	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
心血管系－すべて	3 (20.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (33.3)
動脈硬化症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
末梢性浮腫	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
高血圧	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
失神	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
消化器系－すべて	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
食欲亢進	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
口唇炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
便秘	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
下痢	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
口内乾燥	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
内分泌系－すべて	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
甲状腺機能低下症	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
血液及びリンパ系－すべて	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
貧血	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
低色素性貧血	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
白血球減少症	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
リンパ球増加症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。基本語にコーディングされたすべての有害事象について、同一の事象内で、最もその事象の特性を有しているかどうかは問わず、重症度は最も高いもの、因果関係は最も「あり」に近い方の判定を採用した。
3) N (%)：数値とパーセンテージは、6.5 mg 群のすべての被験者が対象
Source: L1069-23 CSR Table 108

表 2.7.6.7-25 6.5 mg 群の投与量変更前に認められた重症度別の因果関係を問わない有害事象（N=15）（続き）

器官分類 有害事象 [1)2)]	軽度 N (%)[3)]	中等度 N (%)	やや高度 N (%)	高度 N (%)	すべて N (%)
代謝及び栄養障害－すべて	5 (33.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	8 (53.3)
高コレステロール血症	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
高血糖	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
高脂血症	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	6 (40.0)
LDH 増加	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
筋骨格系－すべて	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (20.0)
筋肉痛	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (20.0)
神経系－すべて	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
片麻痺	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
不眠症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
神経炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
呼吸器系－すべて	3(20.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	5 (33.3)
咳嗽増加	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
呼吸困難	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
咽頭炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
副鼻腔炎	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
皮膚及び付属器－すべて	5(33.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	9 (60.0)
皮膚癌	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (20.0)
接触性皮膚炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
せつ腫症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
単純ヘルペス	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
そう痒症	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
発疹	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
皮膚障害	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
特殊感覚－すべて	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
白内障	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
結膜炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
眼の障害	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
泌尿生殖器系－すべて	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
乳房の新生物	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
頻尿	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)

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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。基本語にコーディングされたすべての有害事象について、同一の事象内で、最もその事象の特性を有しているかどうかは問わず、重症度は最も高いもの、因果関係は最も「あり」に近い方の判定を採用した。
3) N (%)：数値とパーセンテージは、6.5 mg 群のすべての被験者が対象
Source: L1069-23 CSR Table 108

b) 有害事象の程度

National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）version 2 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 段階で判定した。

いずれかの開始用量群又はすべての被験者の 10%以上に認められた有害事象を、開始用量群別、重症度別に表 2.7.6.7-26 に示した。なお、6.5 mg 群の投与量変更前に認められた重症度別のすべての有害事象は前項の表 2.7.6.7-25 に示した。

認められた有害事象のほとんどは軽度から中等度であった。既に表 2.7.6.7-23 に示したとおり、本試験では高度の有害事象は 7 例に認められ、下痢 2 例（300 mg 群 1 例、>300 mg 群 1 例）、冠動脈疾患 1 例（6.5 mg 群）、リンパ腫様反応 1 例（6.5 mg 群）、下肢痙攣 1 例（>300 mg 群）、肺炎 1 例（>300 mg 群）、及び剥脱性皮膚炎 1 例（>300 mg 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。

また、すべての被験者の 10%以上に認められたやや高度の有害事象は、高脂血症（16%、9/58）及び無力症（10%、6/58）であった。やや高度の有害事象は、>300 mg 群が 300 mg 群又は 6.5 mg 群と比べて多く認められた。

表 2.7.6.7-26 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

	6.5 mg 群* N=15				300 mg 群 N=28				>300 mg 群 N=15			
器官分類 有害事象	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
Source: L1069-23 CSR Table 12.2-D

c) 因果関係が否定できない有害事象

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開始用量群別に表 2.7.6.7-27 に示した。

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［因果関係が否定できない 3.4% (2/58)、関連なし 8.6% (5/58)］及び皮膚障害［因果関係が否定できない 6.9% (4/58)、関連なし 6.9% (4/58)］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た。

300 mg 群の被験者の 10%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、高脂血症 (71.4%、20/28)、頭痛 (46.4%、13/28)、高コレステロール血症 (35.7%、10/28)、甲状腺機能低下症 (32.1%、9/28)、そう痒症 (21.4%、6/28)、白血球減少症、悪心 (各 17.9%、5/28)、無力症、悪寒、腹痛、皮膚乾燥 (14.3%、4/28)、ホルモン値変動、疼痛、関節痛及び剥脱性皮膚炎 (各 10.7%、3/28) であった。

表 2.7.6.7-27 開始用量群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象

器官分類 有害事象 [1)2)3)]	6.5 mg 群 N=15[4)]		300 mg 群 N=28		>300 mg 群 N=15	
	N	%	N	%	N	%
すべて	15	100.0%	27	96.4%	15	100.0%
全身－すべて						
アレルギー反応	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
ホルモン値変動	1	6.7%	3	10.7%	2	13.3%
無力症	8	53.3%	4	14.3%	9	60.0%
悪寒	0	0.0%	4	14.3%	3	20.0%
インフルエンザ症候群	0	0.0%	0	0.0%	4	26.7%
頭痛	3	20.0%	13	46.4%	10	66.7%
倦怠感	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
感染	1	6.7%	0	0.0%	1	6.7%
寄生虫感染	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
事故による外傷	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
新生物	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
疼痛	1	6.7%	3	10.7%	5	33.3%
腹痛	2	13.3%	4	14.3%	0	0.0%
背部痛	0	0.0%	1	3.6%	2	13.3%
胸痛	1	6.7%	0	0.0%	2	13.3%
心血管系－すべて						
頻脈	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
血管拡張	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%

(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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 「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)。
4) 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-A, Table 106, Section 16.2.7 Listing 6, 44, 47, 48

表 2.7.6.7-27 開始用量群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

器官分類 有害事象 [1)2)3)]	6.5 mg 群 N=15[4)]		300 mg 群 N=28		>300 mg 群 N=15	
	N	%	N	%	N	%
狭心症	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
動脈硬化症	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
浮腫	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
末梢性浮腫	3	20.0%	0	0.0%	0	0.0%
高血圧	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
失神	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
消化器系－すべて						
食欲不振	1	6.7%	1	3.6%	3	20.0%
食欲亢進	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
口唇炎	2	13.3%	1	3.6%	0	0.0%
便秘	0	0.0%	2	7.1%	1	6.7%
下痢	3	20.0%	2	7.1%	7	46.7%
口内乾燥	1	6.7%	1	3.6%	1	6.7%
黄疸	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
胆汁うっ滞性黄疸	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
肝機能異常	0	0.0%	0	0.0%	3	20.0%
消化不良	1	6.7%	1	3.6%	1	6.7%
胃腸炎	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
悪心	0	0.0%	5	17.9%	2	13.3%
膵炎	0	0.0%	1	3.6%	2	13.3%
便異常	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
口渇	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
嘔吐	0	0.0%	1	3.6%	3	20.0%
内分泌系－すべて						
性腺刺激 LH 増加	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
甲状腺機能低下症	7	46.7%	9	32.1%	8	53.3%
甲状腺障害	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
血液及びリンパ系－すべて						
貧血	2	13.3%	1	3.6%	4	26.7%
低色素性貧血	1	6.7%	0	0.0%	3	20.0%
血液疾患	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
凝固時間延長	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
好酸球増加症	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
白血球減少症	3	20.0%	5	17.9%	8	53.3%
リンパ球増加症	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
白血球増加症	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
リンパ節症	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
WBC 異常	1	6.7%	0	0.0%	3	20.0%

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 「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）。
4) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ

Source: Table 12.3-A, Table 106, Section 16.2.7 Listing 6, 44, 47, 48

表 2.7.6.7-27 開始用量群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

器官分類 有害事象 [1)2)3)]	6.5 mg 群 N=15[4)]		300 mg 群 N=28		>300 mg 群 N=15	
	N	%	N	%	N	%
代謝及び栄養障害－すべて						
ビリルビン血症	1	6.7%	0	0.0%	2	13.3%
BUN 増加	1	6.7%	2	7.1%	1	6.7%
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
クレアチニン増加	0	0.0%	1	3.6%	1	6.7%
脱水	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
高コレステロール血症	6	40.0%	10	35.7%	12	80.0%
高血糖	1	6.7%	2	7.1%	0	0.0%
高脂血症	11	73.3%	20	71.4%	15	100.0%
低蛋白血症	0	0.0%	1	3.6%	2	13.3%
高尿酸血症	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
LDH 増加	3	20.0%	1	3.6%	3	20.0%
アルカリホスファターゼ増加	3	20.0%	0	0.0%	2	13.3%
血清 GOT 増加	2	13.3%	2	7.1%	2	13.3%
血清 GPT 増加	2	13.3%	2	7.1%	2	13.3%
体重減少	0	0.0%	0	0.0%	2	13.3%
体重増加	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
筋骨格系－すべて						
関節痛	1	6.7%	3	10.7%	1	6.7%
下肢痙攣	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
関節障害	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
筋肉痛	2	13.3%	1	3.6%	0	0.0%
神経系－すべて						
激越	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
運動失調	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
離人症	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
うつ病	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
不安	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
浮動性めまい	1	6.7%	0	0.0%	2	13.3%
知覚過敏	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
片麻痺	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
不眠症	0	0.0%	1	3.6%	3	20.0%
傾眠	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
思考異常	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
神経炎	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
呼吸器系－すべて						
咳嗽増加	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
呼吸困難	3	20.0%	0	0.0%	2	13.3%
鼻炎	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 「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）。
4) 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-A, Table 106, Section 16.2.7 Listing 6, 44, 47, 48

表 2.7.6.7-27 開始用量群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

器官分類 有害事象 [1)2)3)]	6.5 mg 群 N=15[4)]		300 mg 群 N=28		>300 mg 群 N=15	
	N	%	N	%	N	%
肺水腫	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
胸水	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
喀血	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
咽頭炎	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
副鼻腔炎	2	13.3%	0	0.0%	2	13.3%
喀痰増加	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
音声変調	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
皮膚及び付属器－すべて						
脱毛症	1	6.7%	1	3.6%	3	20.0%
剥脱性皮膚炎*	2	13.3%	3	10.7%	6	40.0%
単純ヘルペス	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
ざ瘡	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
そう痒症	6	40.0%	6	21.4%	2	13.3%
発疹	3	20.0%	2	7.1%	2	13.3%
斑状丘疹状皮疹	0	0.0%	0	0.0%	2	13.3%
膿疱性皮疹	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
漿液ドレナージ	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
皮膚障害	0	0.0%	1	3.6%	3	20.0%
皮膚乾燥	0	0.0%	4	14.3%	1	6.7%
発汗	0	0.0%	2	7.1%	0	0.0%
皮膚潰瘍	1	6.7%	1	3.6%	0	0.0%
特殊感覚－すべて						
夜盲	0	0.0%	0	0.0%	2	13.3%
弱視	1	6.7%	0	0.0%	1	6.7%
白内障	2	13.3%	0	0.0%	1	6.7%
結膜炎	2	13.3%	0	0.0%	1	6.7%
眼乾燥	1	6.7%	1	3.6%	0	0.0%
眼の障害	0	0.0%	2	7.1%	0	0.0%
流涙障害	0	0.0%	0	0.0%	2	13.3%
味覚倒錯	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
耳鳴	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
難聴	0	0.0%	2	7.1%	0	0.0%
網膜出血	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
視覚異常	1	6.7%	1	3.6%	1	6.7%
視野欠損	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 「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）。
4) 投与量変更の前後を併せた期間のデータ
*：>300 mg 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、本表の>300 mg 群の基本語「剥脱性皮膚炎」に 1 例追加となる。
Source: L1069-23 CSR Table 12.3-A, Table 106, Section 16.2.7 Listing 6, 44, 47, 48

表 2.7.6.7-27 開始用量群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

器官分類 有害事象 [1)2)3)]	6.5 mg 群 N=15[4)]		300 mg 群 N=28		>300 mg 群 N=15	
	N	%	N	%	N	%
泌尿生殖器系－すべて						
アルブミン尿	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
多尿	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
頻尿	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
血尿	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
インポテンス	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
尿失禁	0	0.0%	2	7.1%	0	0.0%
尿路感染	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%
精巣疾患	0	0.0%	0	0.0%	1	6.7%
尿意切迫	0	0.0%	1	3.6%	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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 「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）。
4) 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-A, Table 106, Section 16.2.7 Listing 6, 44, 47, 48

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

治験実施計画書で規定した治験薬投与期間及び治験薬投与終了後 30 日間のフォローアップ期間中に、死亡例は報告されなかった。

フォローアップ期間終了後に 3 例の死亡例（肺炎、リンパ腫様反応及び心筋梗塞）が報告されたが、いずれも治験薬投与終了から 2～3 ヵ月経過しており、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。試験期間終了後の死亡例一覧を表 2.7.6.7-28 に示した。また、フォローアップ終了後の死亡例の個別被験者の詳細は 2.7.6.11.1 に記載した。

表 2.7.6.7-28 試験期間終了後の死亡例一覧

被験者番号	開始用量 mg/m²/day	年齢/性別/人種	最終投与量 mg/m²/day	担当医師記載の死因 1)	COSTART 基本語 2)	治験薬初回投与日	治験薬最終投与日	有害事象発現日	死亡日	因果関係 3)
181-145	500	54 歳/男/白人	500	Respiratory and Circulatory Failure 2° to *Pneumocystis carinii* Pneumonia	肺炎	09/02/97	09/29/97	12/18/97	12/30/97	関連なし
015-183	6.5	73 歳/男/白人	300	Progressive Disease (Lymphoma)	リンパ腫様反応	08/26/97	12/03/97	01/09/98	03/09/98	関連なし
181-147	300	69 歳/男/白人	300	Myocardial Infarction 4)		10/17/97	12/01/97		02/13/98	関連なし

日付は月/日/年で記載
1) Death Report (DR) CRF に担当医師が記載した用語
2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。
3) 治験薬との因果関係は担当医師が死亡時に判定した
4) 本事象は本試験のデータカットオフ後の 1999 年 2 月 18 日に Ligand 社に報告されたため、データベースに含まれていない
Source: L1069-23 CSR Table 12.3-A, Listing 44, 47, 48

2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を開始用量群別、因果関係別に表 2.7.6.7-29 に示した。また、重篤な有害事象症例一覧表を 2.7.4.7.4 項に、個別被験者の詳細を 2.7.6.11.1 に記載した。

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（8.6%、5/58）*、膵炎（5.2%、3/58）、脱水及び胸痛（各 3.4%、2/58）であった。300 mg 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>300 mg 群及び 6.5 mg 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、300 mg 群で 1 件（膵炎）及び>300 mg 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。

*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 12-3B の脚注を参考に、Table 12-3B（表 2.7.6.7-29）の数値に基づいて記載した。

表 2.7.6.7-29 開始用量群別、因果関係別の重篤な有害事象

	6.5 mg 群 [1] (N=15)		300 mg 群 (N=28)		>300 mg 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]

「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)。
基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。
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-B, Table 12.3-A, Section 16.2.7 Listing 6, 44, 47, 48

前述のとおり、最もよくみられた重篤な有害事象は、皮膚癌及び膵炎であった。皮膚癌は扁平上皮癌と基底細胞癌であり、すべて治験薬との因果関係は否定された。本試験の被験者が試験開始前に受けていた CTCL に対する治療の多くは、黒色腫以外の皮膚癌 (あまり程度は大きくないが黒色腫も) の危険性を上昇させることが知られている。

一方、膵炎は、3 例すべてで治験薬との因果関係が否定されなかった。これらの被験者の詳細を表 2.7.6.7-30 に示した。

試験開始前の膵炎に対する危険因子に関して、膵炎を発現した 3 例中 2 例では、高コレステロール血症/高脂血症があった。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 30 日間であった。なお、3 例とも膵炎を主な理由として試験を中止した。

表 2.7.6.7-30 膵炎を発現した被験者の特徴

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
066-051	300	31 歳/男/白人	300	1320	なし	試験開始前 TG 269 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

3) その他の重要な有害事象

a) 用量制限毒性

治験実施計画書では、用量制限毒性は、「治験担当医師の判断で、本剤の投与に起因し、かつ、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。

用量制限毒性を開始用量群別に表 2.7.6.7-31 に示した。

用量制限毒性は、すべての被験者の 70.7%（41/58）に認められた。用量制限毒性の発現率は、開始用量に依存して増加した。6.5 mg 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。300 mg 群（28 例）では 21 件、>300 mg 群（15 例）では 31 件であった。

被験者全体では、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（43.1%、25/58）であった。この用量制限毒性の発現率は、6.5 mg 群（投与量変更前）、300 mg 群及び>300 mg 群でそれぞれ 0%（0/15）、39.3%（11/28）及び 66.7%（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のは、好中球減少症/白血球減少症（10.3%、6/58）及び肝機能検査異常（6.9%、4/58）であった。その他の用量制限毒性については、発現例数は各群で 2 例以下であった。

なお、>300 mg 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、試験期間中に、治験実施計画書の変更があり、開始用量を 300 mg/m²/day に減量することとなった。

表 2.7.6.7-31 開始用量群別の用量制限毒性

用量制限毒性 [1]	6.5 mg 群 (Pre) [2] N=15 N (%)	6.5 mg 群 (Pre/Post) [3] N=15 N (%)	300 mg 群 N=28 N (%)	>300 mg 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 Protime（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）
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

b) 試験中止に至った有害事象

すべての被験者の 31.0%（18/58）が有害事象により試験を中止した（表 2.7.6.7-2）。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）。なお、括弧内は治験薬との関連性を記載した。

6.5 mg 群（高用量へ投与量変更後）（4 例）：冠血管閉塞（関連なし）1 例、細菌感染及び発熱（関連なし）1 例、高脂血症（関連あり）1 例、ALT、AST 及びビリルビン増加（関連あり）1 例

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

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

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。高脂血症の合併症である膵炎（5.2%、3/58）が2番目に多かった。その他、無力症（3.4%、2/58）以外は、すべて各1例であった。

(4) 臨床検査値の評価

最もよくみられた臨床検査値異常は、概して、最も多く報告された有害事象である高脂血症、高コレステロール血症、白血球減少症及び甲状腺機能低下症を反映していた。なお、尿検査では臨床的に重要な変化は認められなかった。

臨床検査値の評価は、主に、ベースライン時、>2～4 weeks、>12～16 weeks 及び>24 weeks の各期間について行った。これらの期間は、治験薬投与開始から1ヵ月以内に起こる最初の変化及び治験実施計画書で規定した投与期間16週間の最後にみられる変化を確認するために選択した。

1) 血液学的検査

主な血液学的検査値の要約を表 2.7.6.7-32 に、基準値から逸脱した被験者数の推移を表 2.7.6.7-33 に示した。

a) 白血球数

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、治験薬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、治験薬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る。

治験薬投与開始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、>300 mg 群では 50%（6/12）であったが、300 mg 群では 38%（9/24）であった。同期間中に 6.5 mg 群では同様の変動はみられなかった。

b) ヘモグロビン量

貧血及び低色素性貧血が有害事象として報告された。治験薬投与開始後、ヘモグロビン量が基準値下限未満を示した被験者の割合は増加したが、ヘモグロビン量の中央値の減少は小さかった。

治験薬投与開始1ヵ月間に、ヘモグロビン量が基準値下限未満に減少した被験者は、6.5 mg 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、300 mg 群及び>300 mg 群で同程度であった［それぞれ 21%（5/24）及び 25%（3/12）］。

表 2.7.6.7-32 主な血液学的検査値の要約（すべての被験者）

		ベースライン (N=58)	>2～4 weeks (N=49)	>12～16 weeks (N=45)
白血球数（$\times10^3/\mu L$）	Median	6.45	5.01	4.99
	Minimum	2.34	1.60	2.15
	Maximum	19.14	10.21	18.26
リンパ球数（$\times10^3/\mu L$）	Median	1.55	1.46	1.38
	Minimum	0.60	0.42	0.59
	Maximum	3.81	4.36	3.99
好中球数*（$\times10^3/\mu L$）	Median	4.57	2.83	2.95
	Minimum	1.27	0.17	0.72
	Maximum	14.36	6.60	16.43
ヘモグロビン量（g/dL）	Median	14.10	13.50	12.90
	Minimum	9.50	9.70	8.10
	Maximum	16.90	15.70	17.60

* >12～16 weeks は N=44
Source: L1069-23 CSR Table 12.4-A

表 2.7.6.7-33 主な血液学的検査の基準値から逸脱した被験者数（すべての被験者）

		ベースライン N (%)	>2～4 weeks N (%)	>12～16 weeks N (%)
白血球数	N	58	49	45
	High	3 (5.2)	0 (0.0)	2 (4.4)
	Low	1 (1.7)	16 (32.7)	14 (31.1)
絶対リンパ球数	N	58	49	45
	High	2 (3.4)	2 (4.1)	3 (6.7)
	Low	7 (12.1)	4 (8.2)	4 (8.9)
絶対好中球数	N	58	49	44
	High	3 (5.2)	0 (0.0)	3 (6.8)
	Low	2 (3.4)	16 (32.7)	15 (34.1)
ヘモグロビン量	N	58	49	45
	High	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
	Low	6 (10.3)	9 (18.4)	12 (26.7)

Source: L1069-23 CSR Table 12.4-B

2） 血液生化学検査

主な血液生化学検査値の要約を表 2.7.6.7-34 に、基準値から逸脱した被験者数の推移を表 2.7.6.7-35 に示した。

a） 肝機能検査値

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>300 mg 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、>300 mg 群で 42%（5/12）であったが、300 mg 群では 12.5%（3/24）であり、6.5 mg 群では認められなかった。

b） 総コレステロール、トリグリセリド

総コレステロール及びトリグリセリドの中央値は、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 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 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。

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 に基準値上限を超えた被験者の割合は、300 mg 群及び>300 mg 群で同程度であった［それぞれ、71% (17/24) 及び 67% (8/12)］。6.5 mg 群では、高用量への変更前にコレステロール値が基準値上限を超え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 に基準値上限を超えた被験者の割合は、300 mg 群及び>300 mg 群ではそれぞれ 94% (17/18) 及び 83% (5/6) であったのに対し、6.5 mg 群では 18% (2/11) であった。

表 2.7.6.7-34 主な血液生化学検査値の要約（すべての被験者）

		ベースライン (N=58)	>2～4 weeks (N=49)	>12～16 weeks (N=46)
ALT (U/L)	Median	18	19	17
	Minimum	8	9	7
	Maximum	51	128	1520
AST (U/L)	Median	19	26	23
	Minimum	12	11	13
	Maximum	36	148	1200
LDH (U/L)	Median	176	200	195
	Minimum	105	111	119
	Maximum	453	557	558
総コレステロール* (mg/dL)	Median	212	314	267
	Minimum	128	123	104
	Maximum	310	733	738
トリグリセリド* (mg/dL)	Median	162	472	333
	Minimum	48	82	98
	Maximum	682	3120	2360

*総コレステロール及びトリグリセリドについて、>12～16 weeks は N=49
Source: L1069-23 CSR Table 12.4-C

表 2.7.6.7-35 主な血液生化学検査の基準値から逸脱した被験者数（すべての被験者）

		ベースライン (N=58) N (%)	>2～4 weeks (N=49) N (%)	>12～16 weeks (N=46) N (%)
ALT	High	2 (3.4)	7 (14.3)	7 (15.2)
	Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST	High	0 (0.0)	9 (18.4)	10 (21.7)
	Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LDH	High	4 (6.9)	9 (18.4)	8 (17.4)
	Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総コレステロール*	High	3 (5.2)	28(57.1)	20 (40.8)
	Low	6 (10.3)	1 (2.0)	2 (0.0)
トリグリセリド*	High	18 (31.0)	38 (77.6)	36 (73.5)
	Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*総コレステロール及びトリグリセリドについて、>12～16 weeks は N=49
Source: L1069-23 CSR Table 12.4-D

c) 甲状腺刺激ホルモン

甲状腺刺激ホルモン（TSH）値及び総サイロキシン値の要約を表 2.7.6.7-36 に示す。

すべての被験者について TSH 値の中央値は、ベースラインの 1.63 μU/mL から、>2～4 weeks の 0.36 μU/mL へ顕著に減少した。その後、>12～16 weeks でも 0.39 μU/mL と低値であった。ベースライン時に TSH 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。

総サイロキシン値は、概して TSH 値と同様の推移であった。

TSH 値が基準値範囲内から基準値下限未満になった被験者は、300 mg 群及び>300 mg 群で多く、>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。6.5 mg 群で>12～16 weeks に TSH 値が基準値下限未満になった被験者は 1 例（25%、1/4）であった。

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。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 300 mg 群と>300 mg 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。

表 2.7.6.7-36 総サイロキシン値及び TSH 値の要約（すべての被験者）

		ベースライン	>2～4 weeks	>12～16 weeks
TSH（μU/mL）	N	55	22	26
	Median	1.63	0.36	0.39
	Minimum	0.26	0.01	0.01
	Maximum	16.39	3.65	8.84
総サイロキシン（μg/dL）	N	55	18	22
	Median	7.30	5.05	4.80
	Minimum	4.10	2.30	0.60
	Maximum	11.10	10.50	11.70

Source: L1069-23 CSR Table 149A

d） NCI-CTC Grade 3 及び Grade 4 の臨床検査値異常

主な血液学的検査値及び血液生化学検査値を NCI-CTC version 2.0 に従って評価し、Grade 3 及び 4 と評価された検査値について検討した。

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。

3） バイタルサイン、身体所見及び他の安全性に関する観察項目

a） 身体所見及びバイタルサイン

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、試験期間中に臨床的に顕著な変化は認められなかった。

Karnofsky Performance Status は、すべての開始用量群でベースライン値の中央値が 90%であった。試験期間中の Karnofsky Performance Status の中央値の変化量について、開始用量群間で違いは認められなかった。

b) 細隙灯顕微鏡検査による白内障の検査

本試験実施中に、イヌ及びラットの非臨床試験で白内障の危険性の増加が示唆される結果が得られた。このため、治験実施計画書を改訂し、細隙灯顕微鏡検査を実施することとした。

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 (6.5 mg 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 (300 mg 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 (6.5 mg 群 : 1 例、>300 mg 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% (1/32) で認められた。

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 (65%) と自然に白内障が発現する割合を考慮すると、本試験では、本剤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。

(5) 追加被験者の安全性情報

本試験の被験者組み入れカットオフ日 (1998 年 7 月 31 日) 以降に組み入れられた被験者 (以降、追加被験者) について、1999 年 7 月に開始された別試験に組み入れられるまでの安全性データをまとめた。最終被験者の最終投与日は、1999 年 11 月 24 日であった。

1) 追加被験者の人口統計学的特性

追加被験者は 28 例であり、6.5 mg 群 16 例 (57.1%)、300 mg 群 12 例 (42.9%) であった。

すべての追加被験者の人口統計学的特性は、白人が 82.1% (23/28) で、女性が 57.1% (16/28)、年齢の中央値は 56 歳 (範囲 : 18～83 歳) であった。

2) 治験薬への曝露

被験者全体では、治験薬投与期間の中央値は、141 日 (範囲 : 13～404 日) であった。最も多くの被験者で使用された本剤の平均投与量は、6.5 mg 群では 100 mg/m^2/day [50.0% (8/16)]、300 mg 群では 300 mg/m^2/day [58.3% (7/12)] であった。

3) 有害事象

すべての追加被験者の 10%以上に認められた有害事象を、因果関係別、開始用量群別に表 2.7.6.7-37 に示した。また、同様に、因果関係を問わない有害事象を重症度別に表 2.7.6.7-38 に示した。

有害事象は、追加被験者全体の 89.3%（25/28）で認められた。最も高頻度で認められた有害事象は高脂血症（53.6%、15/28）であった。その他、25%以上に発現した有害事象は、発疹（32.1%、9/28）、疼痛（28.6%、8/28）、及び頭痛、感染及びそう痒症（各 25.0%、7/28）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、追加被験者全体の 89.3%（25/28）に認められ、6.5 mg 群では 87.5%（14/16）、300 mg 群では 91.7%（11/12）であった。最も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は、高脂血症（53.6%、15/28）、発疹（32.1%、9/28）、疼痛（28.6%、8/28）、頭痛、感染、そう痒症（各 25.0%、7/28）であった。

追加被験者に認められた有害事象の多くは、軽度から中等度であった。追加被験者では、最も高い有害事象の程度がやや高度であった被験者の割合は 21.4%（6/28）であり、高度の有害事象も 21.4%（6/28）に認められた。最も高い有害事象の程度がやや高度であった被験者の割合は、6.5 mg 群及び 300 mg 群で、それぞれ 31.3%（5/16）及び 8.3%（1/12）であり、また、高度の有害事象はそれぞれ 18.8%（3/16）及び 25.0%（3/12）に認められた。

試験期間中及び治験実施計画書で規定した治験薬投与期間以降に、死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象はすべての追加被験者の 7.1%（2/28）に発現した。1 例は 6.5 mg 群で、中等度の疼痛、高度の無力症及び中等度の重複感染が発現した。疼痛と無力症は治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断されたが、重複感染は治験薬との関連性はないと判断された。他の 1 例は 300 mg 群で、やや高度の疼痛、高度のそう痒症、高度の発疹、高度の剥脱性皮膚炎、やや高度のリンパ腫様反応及びやや高度の感染が発現した。疼痛、そう痒症、発疹及び剥脱性皮膚炎（Day 42 に発現）は治験薬と関連ありと判断されたが、リンパ腫様反応及び感染（それぞれ Day 124 及び 126 に発現）は、治験薬との関連性はないと判断された。これらの被験者はいずれも有害事象により試験を中止した。

有害事象により試験を中止した被験者は、全体の 25.0%（7/28）であり、6.5 mg 群で 25.0%（4/16）、300 mg 群で 25.0%（3/12）であった。有害事象により試験を中止した被験者 7 例のうち 6 例（6.5 mg 群 4 例、300 mg 群 2 例）について、治験担当医師は、該当する有害事象と治験薬との因果関係を関連あるかもしれない又は関連ありと評価した。

用量制限毒性は、全体の 53.6%（15/28）に認められ、6.5 mg 群では 50.0%（8/16）、300 mg 群では 58.3%（7/12）であった。最もよくみられた用量制限毒性は、高脂血症（32.1%、9/28）及び白血球減少症（10.7%、3/28）であった。用量制限毒性が認められた被験者の治験薬投与期間の中央値は、141 日（範囲：13～404 日）であった。

表 2.7.6.7-37 すべての追加被験者の 10%以上に認められた開始用量群別、因果関係別の有害事象（追加被験者 28 例）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
器官分類 有害事象	6.5 mg 群 N=16 N (%)	300 mg 群 N=12 N (%)	すべての被験者 N=28 N (%)	6.5 mg 群 N=16 N (%)	300 mg 群 N=12 N (%)	すべての被験者 N=28 N (%)
すべての有害事象	14 (87.5)	11 (91.7)	25 (89.3)	14 (87.5)	11 (91.7)	25 (89.3)
全身						
疼痛	4 (25.0)	4 (33.3)	8 (28.6)	4 (25.0)	4 (33.3)	8 (28.6)
頭痛	3 (18.8)	4 (33.3)	7 (25.0)	3 (18.8)	4 (33.3)	7 (25.0)
感染	4 (25.0)	3 (25.0)	7 (25.0)	4 (25.0)	3 (25.0)	7 (25.0)
無力症	2 (12.5)	4 (33.3)	6 (21.4)	2 (12.5)	4 (33.3)	6 (21.4)
消化器系						
口唇炎	1 (6.3)	3 (25.0)	4 (14.3)	1 (6.3)	3 (25.0)	4 (14.3)
便秘	2 (12.5)	2 (16.7)	4 (14.3)	2 (12.5)	2 (16.7)	4 (14.3)
食欲不振	1 (6.3)	2 (16.7)	3 (10.7)	1 (6.3)	2 (16.7)	3 (10.7)
悪心	1 (6.3)	2 (16.7)	3 (10.7)	1 (6.3)	2 (16.7)	3 (10.7)
内分泌系						
甲状腺機能低下症	3 (18.8)	1 (8.3)	4 (14.3)	3 (18.8)	1 (8.3)	4 (14.3)
血液及びリンパ系						
白血球減少症	5 (31.3)	1 (8.3)	6 (21.4)	5 (31.3)	1 (8.3)	6 (21.4)
代謝及び栄養障害						
高脂血症	7 (43.8)	8 (66.7)	15 (53.6)	7 (43.8)	8 (66.7)	15 (53.6)
高コレステロール血症	4 (25.0)	0 (0.0)	4 (14.3)	4 (25.0)	0 (0.0)	4 (14.3)
筋骨格系						
関節痛	1 (6.3)	2 (16.7)	3 (10.7)	1 (6.3)	2 (16.7)	3 (10.7)
皮膚及び付属器						
発疹	3 (18.8)	6 (50.0)	9 (32.1)	3 (18.8)	6 (50.0)	9 (32.1)
そう痒症	3 (18.8)	4 (33.3)	7 (25.0)	3 (18.8)	4 (33.3)	7 (25.0)
剥脱性皮膚炎	2 (12.5)	3 (25.0)	5 (17.9)	2 (12.5)	3 (25.0)	5 (17.9)
皮膚乾燥	1 (6.3)	2 (16.7)	3 (10.7)	1 (6.3)	2 (16.7)	3 (10.7)
皮膚肥厚	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (10.7)
特殊感覚						
眼乾燥	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (10.7)	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (10.7)

注：器官分類及び基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。被験者の計数は、各基本語に最大 1 回とした。「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: L1069-23S Supplemental Abbreviated CSR Table 6, 8, Listing L012

表 2.7.6.7-38 すべての追加被験者の 10%以上に認められた重症度別、開始用量群別の有害事象（追加被験者 28 例）

器官分類 有害事象	6.5 mg 群 N=16				300 mg 群 N=12			
	軽度	中等度	やや高度	高度	軽度	中等度	やや高度	高度
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
すべての有害事象	2 (12.5)	4 (25.0)	5 (31.3)	3 (18.8)	1 (8.3)	6 (50.0)	1 (8.3)	3 (25.0)
全身								
無力症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	2 (12.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)
疼痛	2 (12.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)
消化器系								
食欲不振	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌系								
甲状腺機能低下症	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系								
白血球減少症	0 (0.0)	3 (18.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害								
高コレステロール血症	3 (18.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	1 (6.3)	4 (25.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)
筋骨格系								
関節痛	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び付属器								
皮膚乾燥	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
そう痒症	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
発疹	1 (6.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
皮膚肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
特殊感覚								
眼乾燥	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注：器官分類及び基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。被験者の計数は、各基本語に最大 1 回とした。被験者は各行につき、最も高い重症度に分類した。
Source: L1069-23S Supplemental Abbreviated CSR Table 7

4) 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び他の安全性に関する観察項目の評価

最も高度の臨床検査値異常の発現率を開始用量群別に表 2.7.6.7-39 に示した。

追加被験者では、NCI-CTC Grade 4 の臨床検査異常は、カリウムに関する項目が 6.5 mg 群の 1 例で認められた。NCI-CTC Grade 3 又は 4 が認められた被験者の割合は、絶対好中球数減少が 25.9%(7/28)で最も多く、次いで尿酸増加及び総コレステロール増加が各 14.8%(4/28)で多かった。また、血中トリグリセリド増加は 7.4% (2/28) であった。なお、血中トリグリセリド値の中央値は、ベースラインの 129 mg/dL から、治験薬投与 9 週間後に 315 mg/dL (Covance 社の基準値上限を超えた値) へ上昇した。

バイタルサイン及び身体所見については、臨床的に特筆すべき傾向は認められなかった。

細隙灯顕微鏡検査を実施したところ、10.7%（3/28）に、ベースライン時又は治験薬投与開始から可能な限り早い時期の検査と比較して、白内障の状態に変化がみられた。これらの被験者はすべて 6.5 mg 群であった。

表 2.7.6.7-39 開始用量群別 NCI-CTC Grade 別の最も高度な臨床検査値異常の発現率（追加被験者 28 例）

	6.5 mg 群 N=16		300 mg 群 N=12		すべての被験者 N=28	
	Grade 3[1)]	Grade 4[1)]	Grade 3[1)]	Grade 4[1)]	Grade 3[1)]	Grade 4[1)]
検査項目（単位）	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
絶対リンパ球数（$\times 10^3/\mu L$）	N=16[2)]		N=11[2)]		N=27[2)]	
	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)
絶対好中球数（$\times 10^3/\mu L$）	N=16[2)]		N=11[2)]		N=27[2)]	
	5 (31.3)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	7 (25.9)	0 (0.0)
ヘモグロビン量（g/dL）	N=16[2)]		N=11[2)]		N=27[2)]	
	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
カリウム（mEq/L）	N=16[2)]		N=11[2)]		N=27[2)]	
	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
総コレステロール（mg/dL）	N=16[2)]		N=11[2)]		N=27[2)]	
	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (14.8)	0 (0.0)
トリグリセリド（mg/dL）	N=16[2)]		N=11[2)]		N=27[2)]	
	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
尿酸（mg/dL）	N=16[2)]		N=11[2)]		N=27[2)]	
	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (14.8)	0 (0.0)
白血球数（$\times 10^3/\mu L$）	N=16[2)]		N=11[2)]		N=27[2)]	
	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)

1) NCI-CTC version 2 による Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常。治験薬投与中及び治験薬投与中止後の両方のすべての値を含む。
2) ベースライン時以降の臨床検査測定値が 1 つ以上ある被験者数
Source: L1069-23S Supplemental Abbreviated CSR Table 13

2.7.6.8 L1069-24 試験［有効性及び安全性試験］（参考資料）

難治性の進行期皮膚 T 細胞性リンパ腫患者を対象として、ベキサロテンの有効性、安全性及び薬物動態を検討した第 II/III 相試験

添付資料番号 5.3.5.2.3（参考）

2.7.6.8.1 試験方法の概要

試験の表題

Phase 2-3 Evaluation of Targretin® Capsules in Patients with Refractory Advanced Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma

治験責任医師

[redacted] 他、計 56 名

治験実施医療機関

米国、カナダ、フランス、ポーランド、スペイン、スイス及びオーストラリアの 43 施設が治験に参加した。このうち被験者の登録があった施設は、[redacted] 他、計 26 施設。

公表論文

(1) Sherman SI, Gopal. J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. N Engl J Med. 1999;340(14):1075-79.

(2) Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, Crowley C, Yocum RC; Bexarotene Worldwide Study Group. 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.

試験期間

1996 年 11 月 8 日（最初の被験者の登録日）～終了日不明（なお、治験総括報告書は 1998 年 11 月 20 日を来院カットオフ日として作成された）

開発のフェーズ

II/III

目的

主要目的：

難治性の進行期皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者を対象にベキサロテン（以下、「本剤」）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。

試験方法

本試験は、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、本剤 1 日 1 回投与時の忍容性、安全性及び抗腫瘍効果を評価した。

本剤は 1 日 1 回投与とし、開始用量は、試験開始当初、治験実施計画書では 650 mg/m^2/day としていた。しかし、試験開始初期に組み入れられた被験者で用量制限毒性が高率で発現したため、その後 500 mg/m^2/day に変更し、最終的には 300 mg/m^2/day に変更された。

300 mg/m^2/day を 8 週間以上にわたり投与しても効果が認められない場合には、その間に容認できない毒性が発現していないことを条件として、用量を 400 mg/m^2/day に増量可能とした。また、用量は、毒性により必要であれば減量は可能とした。

安全性及び有効性の評価は、治験薬投与開始前（治験薬投与開始前 14 日以内）、Day 1（ベースライン）、Week 2、Week 4、以降 4 週間ごと及びフォローアップ時（治験薬最終投与後 4 週間）に行うこととした。

被験者数

（1） 計画被験者数

試験開始当初、本剤の用量は 650 mg/m^2/day とし、評価可能症例として少なくとも 30 例を確保するため、60 例まで試験に組み入れる計画であった。用量制限毒性に伴う一連の治験実施計画書の変更により、当初の 650 mg/m^2/day は 500 mg/m^2/day に、続いて 300 mg/m^2/day に変更された。1998 年 1 月 6 日の治験実施計画書改訂時では、評価可能症例として開始用量 300 mg/m^2/day 群で少なくとも 30 例を確保するため、開始用量 300 mg/m^2/day を超える用量群に既に組み入れられていた被験者を考慮し、合計 120 例まで組み入れ可能とした。

（2） 実施被験者数

本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、計 102 例がスクリーニングされ、94 例が本試験に参加した。解析を行うにあたり、開始用量によって被験者を以下の 2 群に分けた。

- 開始用量 300 mg/m^2/day 群（以降、300 mg 群）：56 例
- 開始用量>300 mg/m^2/day 群（以降、>300 mg 群）：38 例

診断及び主な組み入れ基準

被験者は、18 歳以上で、試験開始前 30 日以内に実施した現病変の生検により病期 IIB、III、IVA 又は IVB の CTCL と確定診断され、中枢神経系に病変が認められない患者とした。さらに、CTCL に対する抗腫瘍全身療法に少なくとも 1 回治療抵抗性を示した被験者とした。

治験薬、用量及び投与方法

(1) 被験薬

本剤は、ベキサロテン微粉化製剤 75 mg をカプセルに封入したものである。本剤は、1 日 1 回、夕食時に経口投与した。

(2) 対照薬

なし

(3) 投与期間

投与期間は最低 16 週間とした。治験治療が被験者に有益で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、16 週間を超えて投与継続可能とした。

評価項目及び評価基準

(1) 有効性

1) 主要評価項目

主要評価項目は、以下に示す有効性の判定基準に基づき、治験薬 16 週間投与後及び投与を継続した場合はそれ以降の抗腫瘍効果［臨床的完全寛解（CCR）+部分寛解（PR）］とした。判定基準の詳細については、2.7.3 項に記載した。

a) Physician's Global Assessment of Clinical Condition（PGA）
b) Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）
c) Primary Endpoint Classification（PEC）：PGA 又は CA のいずれかで奏効例（CCR+PR）と評価された症例を、PEC での奏効例とした。なお、PGA 又は CA のどちらか一方でも疾患の増悪（PD）が認められた場合には、PEC では PD とした。

2) 副次評価項目

a) 体表面積に占める CTCL 病変の割合（指標病変及び非指標病変）
b) 臨床的異常リンパ節、病理学的異常リンパ節、皮膚腫瘤、内臓病変及び血中セザリー細胞（存在する場合）
c) 指標病変の紅斑、局面隆起、鱗屑、そう痒、低/高色素沈着及び表面積
d) 奏効前期間
- 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

- 最良の効果がみられた日までの期間：(最良の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

e) 疾患コントロール期間

(再発日*又は非再発例では最終評価日－初回投与日）+1 日

f) 奏効期間

(再発日*又は非再発例では最終評価日－初めて効果がみられた日）+1 日

*再発の定義

CA 又は PGA で、CR、CCR 又は PR と評価された被験者が、以下の条件のいずれかに該当する場合、再発と定義した：

- PGA Grade が 4 以上
- 寛解時と比較した CA の比が 1.25 以上
- 寛解時と比較した臨床的異常リンパ節、皮膚腫瘤、既知の病理学的異常リンパ節又は既知の内臓病変の個数又は合計面積の増加が 25%以上
- 寛解時と比較して新たな皮膚腫瘤が出現
- 試験開始 14 日以内から寛解が得られるまでの試験期間を通して、病変がないことがベースライン時に確認された部位において病理学的異常リンパ節又は内臓病変が新たに認められる

g) 無増悪期間

- 治験実施計画書で規定された PD と判定された日に基づく推定：(PD が確認された日又は非再発例では最終評価日－初回投与日）+1 日
- 最初に PD の徴候が認められた日に基づく推定：(最初に PD の徴候が認められた日又は非再発例では最終評価日－初回投与日）+1 日

h) Quality of Life（QOL）質問表［全身状態質問表（Spitzer）及び新たに開発した CTCL 特異的 QOL 質問表の 2 種類を使用した。質問項目を以下に記載する］

全身状態質問表（Spitzer）

1. ACTIVITY	DURING THE PAST 4 WEEKS HAVE YOU:
2	been working or studying full-time, or nearly so, in usual occupation; or managing own household; or participating in unpaid or voluntary activities, whether retired or not
1	been working or studying in usual occupation or managing own household or participating in unpaid or voluntary activities; but requiring major assistance or a significant reduction in hours worked or a sheltered situation or were on sick leave
0	not been working or studying in any capacity and not managing own household
2. DAILY LIVING	DURING THE PAST 4 WEEKS HAVE YOU:
2	been self-reliant in eating, washing, toiletting and dressing; using public transport or driving own car
1	been requiring assistance (another person or special equipment) for daily activities and transport but performing light tasks
0	not been managing personal care nor light tasks and/or not leaving own home or institution
3. HEALTH	DURING THE PAST 4 WEEKS HAVE YOU:

2	been feeling well or "great" most of the time
1	been lacking energy or not feeling entirely "up to par" more than just occasionally
0	been feeling very ill or "lousy," weak and washed out most of time or unconscious
4. SUPPORT	DURING THE PAST 4 WEEKS HAVE YOU:
2	had good relationships with others and received strong support from at least one family member and/or friend
1	received support from family and friends but only in a limited way
0	received support from family and friends infrequently or only when absolutely necessary or when unconscious
5. OUTLOOK	DURING THE PAST 4 WEEKS HAVE YOU:
2	usually been calm and positive in outlook, accepting and in control of personal circumstances, including surroundings
1	sometimes been troubled because not fully in control of personal circumstances or have been having periods of obvious anxiety or depression
0	been seriously confused or very frightened or consistently anxious and depressed or unconscious

6. Please mark with an X the appropriate place within the bar to indicate your rating of your quality of life during the past 4 weeks.

Lowest quality applies to someone completely dependent physically on others, seriously impaired mentally, unaware of surroundings and in a hopeless position.

Highest quality applies to someone physically and mentally independent, communication well with others, able to do most things enjoyed, pulling their own weight, with a hopeful yet realistic attitude.

LOWEST QUALITY ____ HIGHEST QUALITY

CTCL 特異的 QOL 質問表

1) On a scale of 1 to 10 (1 being the very worst and 10 being the very best), how have you been feeling on the average during the past 4 weeks?
   a) Overall, in general?
   b) Physically?
   c) Emotionally?
   d) Personal/Social Life?
   e) About your job, work*?

   * If you are a homemaker, student, retired or unemployed, your "work" means your daily duties, chores, routine or school, as applicable.

2) Over the past 4 weeks, how much itchiness have you noted at your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) skin lesions?

   [No Itchiness at all: 1; Minimal Itchiness: 2; Mild Itchiness: 3; Moderate Itchiness: 4; Extreme Itchiness: 5]

3) Over the past 4 weeks, how much redness, scaling and/or plaque elevation (raised patch) have you noted at your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) skin lesions?

   [No redness, scaling or plaque at all: 1; Minimal redness, scaling and/or plaque: 2;

Mild redness, scaling and/or plaque: 3; Moderate redness, scaling and/or plaque: 4; Extreme redness, scaling and/or plaque: 5]

4) Over the past 4 weeks, what has been your level of satisfaction/dissatisfaction with your physical appearance with respect to your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses)?
[Very Dissatisfied: 1; Moderately Dissatisfied: 2; Neutral: 3; Moderately Satisfied: 4; Very Satisfied: 5]

5) Over the past 4 weeks, how much did your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) interfere with your normal work activities (job, career, housework, school, chores, etc.)?
[Not at all Disruptive: 1; Minimally Disruptive: 2; Mildly Disruptive: 3; Moderately Disruptive: 4; Extremely Disruptive: 5]

6) Over the past 4 weeks, how much did your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) interfere with your normal social activities (personal relationships, visiting with friends or relatives, social gatherings, sexual activities, etc.)?
[Not at all Disruptive: 1; Minimally Disruptive: 2; Mildly Disruptive: 3; Moderately Disruptive: 4; Extremely Disruptive: 5]

7) Over the past 4 weeks, how much did your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) interfere with your normal physical activities (lifting objects, carrying groceries, climbing stairs, sports activities, etc.)?
[Not at all Disruptive: 1; Minimally Disruptive: 2; Mildly Disruptive: 3; Moderately Disruptive: 4; Extremely Disruptive: 5]

(The following two questions should not be answered at the baseline visit.)

8) Taking into account the appearance and all symptoms related to your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses), how has your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) changed as compared to before your participation in this study?
[Much Worse: 1; Moderately Worse: 2; About the Same: 3; Moderately Improved: 4; Much Improved: 5]

9) What has been your overall level of satisfaction or dissatisfaction with the drug treatment in this study?
[Very Dissatisfied: 1; Moderately Dissatisfied: 2; Neutral: 3; Moderately Satisfied: 4; Very Satisfied: 5]

(2) 薬物動態/血漿試料採取

ベキサロテンの血漿中濃度を Day 1（ベースライン）、Week 2、Week 4、以降治験薬投与期間中 4 週間ごとに測定した。

(3) 安全性評価項目

有害事象、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）、身体的検査、Karnofsky Performance Status、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び甲状腺機能検査）、細隙灯顕微鏡検査、12 誘導心電図検査（試験開始前のみ必須）及び胸部 X 線検査（試験開始前はすべての被験者に対して必須、以降は内臓病変を有する被験者で実施）、腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影（CT）検査（内臓病変を有する被験者のみ実施）

統計手法

(1) 解析対象

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。被験者が実際に治験薬を服用したか否かは問わない。なお、治験実施計画書では有効性の解析対象を「評価可能症例*」としたが、条件が厳しく、該当する被験者の集団が小さかったため、評価可能症例での解析は実施しなかった。

安全性解析対象集団は、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した。

*評価可能症例：治験実施計画書で規定した選択基準及び除外基準をすべて満たし（抗ヒスタミン薬又は抗そう痒薬の使用に関する項目を除く）、病理医により組織病理学的に CTCL と診断され、8 週間以上の治療を実施した被験者。

(2) 有効性

人口統計学的データ及び各ベースライン値は、開始用量群ごとに要約した。

主要評価項目の PGA、CA 及び PEC については、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た。20%以上の奏効率（CCR+PR）が認められ、かつ、その 95%信頼区間の下限値が理論上の最大自然奏効率の 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。

副次評価項目について、体表面積に占める CTCL 病変の割合は、実測値及びベースラインからの変化量を、来院日ごと、開始用量群ごとに記述統計量で要約した。

PGA、CA 及び PEC に基づく、奏効前期間、疾患コントロール期間、奏効期間及び無増悪期間は、開始用量群ごとに Kaplan-Meier 法により解析し、パーセント点を用いて要約した。なお、PEC に基づく奏効前期間及び奏効期間では、最初に効果がみられた日は、PGA 又は CA のいずれかで最初に奏効がみられた日とした。

指標病変の紅斑、鱗屑、局面隆起、低/高色素沈着及び表面積の各項目は、来院日ごと、開始用量群ごとに、評価グレードの記述統計量で要約した。ベースラインからの変化率は、分割表を用いて、来院日ごと、開始用量群ごとに算出した。そう痒は、抗ヒスタミン薬/抗そう痒薬の併用の有無について、それぞれ上記と同様の解析を行った。

新たに発現した異常リンパ節数及び皮膚腫瘤数は、それぞれ来院日ごと、開始用量群ごとに、記述統計量で要約することとした。

QOL 質問表について、全身状態質問表（Spitzer）及び CTCL 特異的 QOL 質問表ともに、各質問に対するスコア及び合計スコアを、来院日ごと、開始用量群ごとに、記述統計量で要約した。また、個々の質問に対するスコアのベースラインからの変化量について、来院日ごと、開始用量群ごとに、記述統計量で要約した。

（3） 安全性

有害事象は、Ligand 社が一部変更した COSTART 5 (Ligand modified COSTART 5 dictionary) に従ってコーディングした。日本語への翻訳については、ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA /J）version 16.0 を参考とした。報告された COSTART 5 の基本語（Preferred Term）で、MedDRA/J version 16.0 の基本語又は下層語に該当する用語がない場合は、類似する用語を適用した。本文中で使用した COSTART 5 の器官分類及び基本語の英日変換一覧表を 2.7.4.7 に添付した。

有害事象は、基本語を器官分類（Body System）、重症度及び治験薬との関連性ごとにまとめ、開始用量群ごとに発現頻度及び発現率を表示した。同一の被験者が同一の事象（基本語）を試験期間中に複数回報告した場合でも、当該事象の発現は 1 回として解析した。その場合、当該事象の重症度については、試験期間中最も高度な重症度を使用した。重篤な有害事象について同様の解析を実施し、別個に表示した。

臨床検査値は、実測値及びベースラインからの変化量を、来院日ごと、開始用量群ごとに、記述統計量で要約した。加えて、検査基準値及び分割表法を用いて、ベースライン時正常から異常に変化、変化なし（正常から正常；異常から異常）及び異常から正常に変化した被験者数および割合を、来院日ごと、開始用量群ごとに解析した。

バイタルサインは、実測値及びベースラインからの変化量を、来院日ごと、開始用量群ごとに記述統計量で要約した。

2.7.6.8.2 結果の要約

1998 年 7 月 31 日（被験者組み入れカットオフ日）までに本試験に組み入れられた被験者 94 例について、結果を以下に記載する。この日以降に組み入れられた被験者については、安全性情報を参考データとして本項の最後に記載した。

なお、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 75 例については 1998 年 9 月 30 日をデータカットオフ日とし、それ以外の 19 例は 1998 年 11 月 20 日をデータカットオフ日とした。

被験者の内訳と特性

被験者の内訳を表 2.7.6.8-1 に示した。

本剤の開始用量は、用量制限毒性に伴う一連の治験実施計画書の変更により、当初の 650 mg/m^2/day は 500 mg/m^2/day に、続いて 300 mg/m^2/day に変更された。このため、開始用量が 300 mg/m^2/day である群（300 mg 群）及び>300 mg/m^2/day である群（>300 mg 群）の 2 群に分けて解析した。

本試験に組み入れられた被験者 94 例すべてに治験薬が投与された。開始用量群ごとの被験者数は、300 mg 群 56 例及び>300 mg 群 38 例であった。

組み入れられた被験者の 62.8%（59/94）が 16 週間の治験薬投与を完了した。開始用量別では、300 mg 群で 60.7%（34/56）、>300 mg 群で 65.8%（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 67.0%（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 37.2%（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 29.8%(28/94)であった。主な中止理由を表 2.7.6.8-2 に示した。

主な中止理由は、CTCL の増悪が最も多く、中止した被験者の 50.8%（32/63）、被験者全体の 34.0%（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 2.7.6.8-1 被験者の内訳

	300 mg 群 N=56 N (%)	>300 mg 群 N=38 N (%)
16 週完了例	34 (60.7)	25 (65.8)
16 週以前の中止例	22 (39.3)	13 (34.2)
投与を再開*	0 (0.0)	0 (0.0)
16 週以降の中止例	13 (23.2)	15 (39.5)
投与を再開*	0 (0.0)	1 (2.6)

*効果がみられている被験者が試験を中止し、その後再発した場合、治験薬の投与再開を考慮することとした。

Source: L1069-24 CSR Table 10.1-A

表 2.7.6.8-2 開始用量群別の主な試験中止理由

主な中止理由	300 mg 群 [1] N=56 N (%)[2]	>300 mg 群 [1] N=38 N (%)[2]
CTCL の病態		
増悪	22 (39.3)	10 (26.3)
不変	0 (0.0)	1 (2.6)
部分寛解	2 (3.6)	1 (2.6)
臨床的完全寛解	0 (0.0)	1 (2.6)
有害事象	4 (7.1)	7 (18.4)
同意撤回	3 (5.4)	4 (10.5)
死亡	1 (1.8)	2 (5.3)
治験実施計画不遵守		
投与レジメン不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)
来院スケジュール不遵守	2 (3.6)	0 (0.0)
追跡不能	1 (1.8)	0 (0.0)
事務的な理由	0 (0.0)	2 (5.3)

1) 開始用量は必ずしも中止時の投与量を反映していない
2) すべて列方向のパーセンテージ。被験者は 1 回のみ計数した。
Source: L1069-24 CSR Table 10.1-C

評価したデータセット

Intent-to-treat（ITT）とし、有効性の 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。安全性の ITT 集団は「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」とした。

1998 年 7 月 31 日（被験者組み入れカットオフ日）までに本試験に組み入れられたすべての被験者 94 例を有効性及び安全性の ITT 集団とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

（1） 人口統計学的特性

人口統計学的特性の概要を表 2.7.6.8-3 に示した。

被験者全体では、そのほとんどが白人（81.9%、77/94）で、男性（57.4%、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。

表 2.7.6.8-3 人口統計学的特性の概要

		300 mg 群 N=56 N (%)*	>300 mg 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)

*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

(2) 疾患特性

ベースライン時の CTCL の病期分類を表 2.7.6.8-4 に示した。

被験者全体の 42.6%（40/94）が病期 IIB であった。多くの被験者［56.4%（53/94）］が病期 III～IVB であった。なお、本試験では IIB～IVB を対象としたが、1 例が組み入れ後に IIA と判明した。

被験者全体では、最初に CTCL の徴候が認められてからの期間の中央値は 7.3 年（範囲：0.8～31 年）、最初の CTCL 臨床診断からの期間の中央値は 4 年（範囲：0.5～28 年）、最初の CTCL の組織病理学的診断からの期間の中央値は 3.4 年（範囲：0 日～28 年）であった。なお、300 mg 群の被験者の CTCL 罹病期間は、被験者全体と同様であった。

また、CTCL 病変を 20 ヵ所以上有していた被験者は、被験者全体の 64.9%（61/94）であった。

表 2.7.6.8-4 ベースライン時の CTCL の病期分類

CTCL 病期	300 mg 群 N=56 N (%)*	>300 mg 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
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)

*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-B

被験者全体では、ベースライン時の体表面積に占めるCTCL病変の割合（指標病変及び非指標病変を含む）の中央値は、紅斑が17%（範囲：0～100%、23.4%の被験者が体表面積の81.2%以上）、局面が8%（範囲：0～100%、22.3%の被験者が体表面積の30.0%以上）であった。また、300 mg群は>300 mg群と比べて病態が悪く、ベースライン時の体表面積に占めるCTCL病変の割合の中央値は、300 mg群及び>300 mg群でそれぞれ紅斑が20%及び12%、局面が9%及び6%であった。

指標病変については、被験者の大多数が5ヵ所を指定した。指標病変を指定しなかった被験者は19例、指標病変が1ヵ所のみが5例、2ヵ所が1例、3ヵ所が3例、4ヵ所が6例であった。

ベースライン時の指標病変の合計面積を表 2.7.6.8-5 に示した。

すべての被験者94例中74例でベースライン時に1ヵ所以上の指標病変の面積の記録があり、指標病変の合計面積の中央値は97.4 cm^2（範囲：0.0～2149.0 cm^2）であった。300 mg群は>300 mg群と比べて病態が悪く、指標病変の合計面積の中央値は、300 mg群で103.3 cm^2（範囲：0.0～2149.0 cm^2）、>300 mg群で80.6 cm^2（範囲：1.4～602.7 cm^2）であった。

表 2.7.6.8-5 ベースライン時のCTCL指標病変の合計面積

指標病変の合計面積（cm^2）	300 mg群 N=56 N (%)*	>300 mg群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
指標病変の面積の記録がない被験者	12 (21.4)	8 (21.1)	20 (21.3)
指標病変の面積の記録が1ヵ所以上ある被験者	44 (78.6)	30 (78.9)	74 (78.7)
指標病変の面積の記録が1ヵ所以上ある被験者について（cm^2）：			
0～25th pctl (0.0-28.1)	13 (23.2)	6 (15.8)	19 (20.2)
>25～50th pctl (36.6-94.0)	8 (14.3)	10 (26.3)	18 (19.1)
>50～75th pctl (100.7-231.5)	10 (17.9)	9 (23.7)	19 (20.2)
>75～100th pctl (235.0-2149.0)	13 (23.2)	5 (13.2)	18 (19.1)
Min/25th pctl./Median/ 75th pctl./Max	0.0/26.1/103.3/ 256.1/2149.0	1.4/37.1/80.6/ 177.5/602.7	0.0/28.1/97.4/ 231.5/2149.0

pctl=パーセンタイル
*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 11.2-G

その他、ベースライン時の臨床的異常リンパ節、皮膚腫瘤、セザリー細胞、病理学的異常リンパ節及び内臓病変については以下のとおりであった。

ベースライン時に臨床的異常リンパ節（直径1 cm以上）を有する被験者は、すべての被験者の40.4%（38/94）であった。これらの被験者の臨床的異常リンパ節数の中央値は、3個（範囲：1～13個）であった。

ベースライン時に皮膚腫瘤(直径 10 mm×10 mm 以上、高さ 5 mm 以上)を有する被験者は、被験者全体の 35.1%（33/94）であった。これらの被験者の皮膚腫瘤数の中央値は、2 個（範囲：1～50 個）であった。

血中のセザリー細胞は CTCL 病期 III～IVB の患者に認められることがあるが、本試験のベースライン時では、被験者全体の 26.6%（25/94）に認められた。これらの被験者について、セザリー細胞であると確認された血中リンパ球の割合の中央値は 32%（範囲：1～90%）であった。ベースライン時に血中のセザリー細胞が 15%以上である被験者の割合は、被験者全体の 16.0%（15/94）であった。

病理学的異常リンパ節は CTCL 病期 IVA 及び IVB の患者に認められることがあるが、本試験のベースライン時では、被験者全体の 12.8%（12/94）に認められた。

内臓病変は CTCL 病期 IVB の患者に認められるが、本試験のベースライン時では、被験者全体の 7.4%（7/94）に認められた。

(3) 前治療

CTCL に対する前治療の概要を表 2.7.6.8-6 に示した。

被験者全体で、最も多かった CTCL に対する前治療は全身療法［97.9%（92/94）］であった。なお、次いで多かった前治療は、紫外線・放射線照射療法［85.1%（80/94）］、続いて局所療法［78.7%（74/94）］であった。被験者全体の 68.1%（64/94）が、全身療法、紫外線・放射線照射療法及び局所療法の 3 種類すべてを前治療として受けていた。

CTCL に対する前治療の療法数（1 被験者 1 療法につき 1 回のみ計数）の中央値は、被験者全体では 5 種類（範囲：1～11 種類）であり、300 mg 群で 4 種類（範囲：1～11 種類）、>300 mg 群で 6 種類（範囲：2～10 種類）であった。また、CTCL に対する前治療の回数の中央値は、被験者全体及び 300 mg 群ともに 6.5 回（範囲：1～12 回以上）であった。

CTCL に対する全身療法について、被験者全体で、療法数の中央値は 3 種類（範囲：0～6 種類）、治療回数の中央値は 3.5 回（範囲：0～7 回）であった。

CTCL に対する全身療法で最も多かった療法はインターフェロンであり、被験者全体の 64.9%（61/94）で使用されていた。開始用量別では、インターフェロンは 300 mg 群の 58.9%（33/56）、>300 mg 群の 73.7%（28/38）で使用されていた。次いで 300 mg 群で多かった全身療法は、methotrexate（37.5%、21/56）、様々な併用化学療法（25.0%、14/56）コルチコステロイドによる全身療法（25.0%、14/56）及びフォトフェレーシス（21.4%、12/56）であった。>300 mg 群では、インターフェロンに次いで、様々な併用化学療法（44.7%、17/38）、isotretinoin（34.2%、13/38）、フォトフェレーシス（31.6%、12/38）及び methotrexate（26.3%、10/38）が多かった。

表 2.7.6.8-6 CTCL に対する前治療の概要

CTCL に対する前治療	300 mg 群 N=56 N (%)*	>300 mg 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
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・放射線照射療法	47 (83.9)	33 (86.8)	80 (85.1)
全身療法＋局所療法	43 (76.8)	30 (78.9)	73 (77.7)
全身療法＋紫外線・放射線照射療法	45 (80.4)	33 (86.8)	78 (83.0)
局所療法＋紫外線・放射線照射療法	39 (69.6)	26 (68.4)	65 (69.1)
全身療法＋局所療法＋紫外線・放射線照射療法	38 (67.9)	26 (68.4)	64 (68.1)

*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 11.2-H

有効性の結果

有効性の結果は、特に断りのない限り、ITT 集団を対象とした解析結果を記載した。

（1） 主要評価項目

主要評価項目である PGA 及び CA により CCR 又は PR と判定された被験者の割合（奏効率）は、300 mg 群でそれぞれ 48.2% (27/56)（95%信頼区間=35.1～61.3%）及び 26.8% (15/56)（95%信頼区間=15.2～38.4%）であった。すなわち、PGA 及び CA ともに奏効率が 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。さらに、PEC でも同様の結果が得られた。また、>300 mg 群の PGA、CA 及び PEC による奏効率は、95%信頼区間に基づき、いずれも統計学的に 300 mg 群との差は認められなかった。

PGA、CA 及び PEC の個々の結果について、以下に記載した。

1） Physician's Global Assessment（PGA）

PGA による開始用量群別の奏効率を表 2.7.6.8-7 に示した。

PGA による奏効率（CCR+PR）は、300 mg 群で 48.2% (27/56)、>300 mg 群で 52.6% (20/38) であった。なお、CCR の割合は、300 mg 群で 0%、>300 mg 群で 5.3% (2/38) であった。PD の割合は、300 mg 群（17.9%、10/56）と>300 mg 群（10.5%、4/38）で大きな差はみられなかった。SD の割合は、300 mg 群及び>300 mg 群で同程度であった［それぞれ 33.9%（19/56）及び 36.8%（14/38）］。

表 2.7.6.8-7 PGA 奏効率

効果	300 mg 群 N=56 N (%)*	>300 mg 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

2） Composite Assessment（CA）

CA による開始用量群別の奏効率を表 2.7.6.8-8 に示した。

CA による奏効率（CCR+PR）は、300 mg 群で 26.8%（15/56）、>300 mg 群で 47.4%（18/38）であった。なお、CCR の割合は、300 mg 群で 1.8%（1/56）、>300 mg 群で 13.2%（5/38）であった。PD の割合は、300 mg 群で 35.7%（20/56）、>300 mg 群で 28.9%（11/38）であった。SD の割合は、300 mg 群で 37.5%（21/56）、>300 mg 群で 23.7%（9/38）であった。

表 2.7.6.8-8 CA 奏効率

効果	300 mg 群 N=56 N (%)*	>300 mg 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

3） Primary Endpoint Classification（PEC）

個々の被験者について PGA で判定した効果と CA で判定した効果のいずれか高い方を PEC での効果とした。PEC による開始用量群別の奏効率を表 2.7.6.8-9 に示した。

PEC による奏効率（CCR+PR）は、300 mg 群で 44.6%（25/56）、>300 mg 群で 55.3%（21/38）であった。なお、CCR の割合は、300 mg 群で 1.8%（1/56）、>300 mg 群で 13.2%（5/38）であった。PD の割合は、300 mg 群で 39.3%（22/56）、>300 mg 群で 31.6%（12/38）であった。SD の割合は、300 mg 群及び>300 mg 群で同程度であった[それぞれ 16.1%、9/56 及び 13.3%、5/38]。

表 2.7.6.8-9 PEC 奏効率

効果	300 mg 群 N=56 N (%)*	>300 mg 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)

PEC は試験期間中の PGA 又は CA のうち最良の評価と定義した。
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

4) 部分集団を対象とした主要評価項目の解析

a) 難治性 CTCL 集団（"Refractory CTCL" population）

難治性 CTCL 集団とは、ITT 集団のうち、以下の 3 条件をすべて満たす被験者集団と定義した。

- 皮膚生検による組織学的評価が可能（2 名以上の皮膚病理医による CTCL 診断）
- 治験実施計画書で規定した CTCL に対する前治療の条件を満たしている
- 治験実施計画書で規定した TNM 病期（IIB～IVB）である

難治性 CTCL 集団には、ITT 集団全体の 87%（82/94）が該当し、300 mg 群では 92.9%（52/56）、>300 mg 群では 78.9%（30/38）が該当した。難治性 CTCL 集団について、300 mg 群の PGA、CA 及び PEC による奏効率（CCR+PR）は、それぞれ 48.1%（25/52）、28.8%（15/52）及び 44.2%（23/52）であった。また、>300 mg 群の PGA、CA 及び PEC による奏効率は、それぞれ 50.0%（15/30）、40.0%（12/30）及び 50.0%（15/30）であった。

b) 奏効例の特性

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。その結果、300 mg 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、奏効率は男女で同程度であった。>300 mg 群では被験者数が少数であり、300 mg 群での結果と明らかな違いは認められなかった。

また、300 mg 群の PGA 又は CA による奏効例（25 例）について、CTCL の病態と有効性の関係について検討した。すべての進行期 CTCL 病期に奏効例が存在し、ベースライン時の病期ごとの奏効率は、IIB が 56.5%（13/23）、III が 31.6%（6/19）、IVA が 44.4%（4/9）及び IVB が 40.0%（2/5）であった。また、最初に CTCL の徴候が認められてからの期間の中央値は 9 年（範囲：1～28 年）、ベースライン時の体表面積に占める CTCL 病変の割合の中央値は

紅斑が 10%（範囲：0～100%）、局面が 10%（範囲：0～100%）であった。CTCL に対する前治療について、療法数の中央値は 5 種類であり、このうち全身療法の療法数の中央値は 2 種類、全身療法のうち不応であった療法数の中央値は 2 種類であった。

(2) 副次評価項目

1) 奏効前期間

Kaplan-Meier 法により推定した PEC による最初に効果がみられるまでの奏効前期間を表 2.7.6.8-10 に、最良の効果がみられるまでの期間を表 2.7.6.8-11 に示した。

Kaplan-Meier 法により推定した PEC による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、300 mg 群ではいずれも 180.0 日で、範囲はそれぞれ 14.0～197.0 日及び 15.0～197.0 日であった。一方、>300 mg 群では、それぞれ 59.0 日（範囲：22.0～169.0 日）及び 106.0 日（範囲：22.0～511.0 日）であった。

表 2.7.6.8-10 PEC による最初の効果がみられるまでの奏効前期間

	被験者数		奏効例数 3)		奏効前期間推定値（日） 1), 2)				
	N	%	N	%	Min	25th pctl	Median	75th pctl	Max
300 mg 群	56	59.6	25	44.6	14.0	32.0	180.0		197.0
>300 mg 群	38	40.4	21	55.3	22.0	36.0	59.0		169.0

pctl=パーセンタイル
1) Kaplan-Meier 法により解析
2) （最初に効果がみられた日－初回投与日）+1 日
3) PEC は試験期間中の PGA 又は CA のうち最良の評価と定義した。
Source: L1069-24 CSR Table 11-4-G

表 2.7.6.8-11 PEC による最良の効果がみられるまでの期間

	被験者数		奏効例数 3)		最良の効果がみられるまでの期間推定値（日） 1), 2)				
	N	%	N	%	Min	25th pctl	Median	75th pctl	Max
300 mg 群	56	59.6	25	44.6	15.0	34.0	180.0		197.0
>300 mg 群	38	40.4	21	55.3	22.0	50.0	106.0	511.0	511.0

pctl=パーセンタイル
1) Kaplan-Meier 法により解析
2) （最良の効果がみられた日－初回投与日）+1 日
3) PEC は試験期間中の PGA 又は CA のうち最良の評価と定義した。
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-H

2) 疾患コントロール期間

Kaplan-Meier 法で推定した PEC による奏効例の疾患コントロール期間を表 2.7.6.8-12 に示した。

PEC による奏効例のうち再発が認められた被験者は、300 mg 群で 36.0%（9/25）、>300 mg 群で 38.1%（8/21）であった。PEC による奏効例について Kaplan-Meier 法で推定した疾患コントロール期間の中央値は、300 mg 群及び>300 mg 群でそれぞれ 299.0 日（範囲：57.0～299.0 日）及び 385.0 日（範囲：94.0～456.0 日）であった。

表 2.7.6.8-12 PEC による奏効例の疾患コントロール期間

	被験者数		奏効例数 3)		奏効例のうち再発例		疾患コントロール期間推定値（日）1), 2)				
	N	%	N	%	N	%	Min	25th pctl	Median	75th pctl	Max
300 mg 群	56	59.6	25	44.6	9	36.0	57.0	141.0	299.0		299.0
>300 mg 群	38	40.4	21	55.3	8	38.1	94.0	336.0	385.0	456.0	456.0

pctl=パーセンタイル
1) Kaplan-Meier 法により解析
2) （再発日又は非再発例では最終評価日－初回投与日）+1 日
3) PEC は試験期間中の PGA 又は CA のうち最良の評価と定義した。
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-L

3） 奏効期間

Kaplan-Meier 法で推定した PEC による奏効例の奏効期間を表 2.7.6.8-13 に示した。

PEC による奏効例について Kaplan-Meier 法で推定した奏効期間の中央値は、300 mg 群（25 例）及び>300 mg 群（21 例）でそれぞれ 159.0 日（範囲：29.0～159.0 日）及び 306.0 日（範囲：55.0～430.0 日）であった。

表 2.7.6.8-13 PEC による奏効例の奏効期間

	被験者数		奏効例数 3)		奏効例のうち再発例		奏効期間推定値（日）1), 2)				
	N	%	N	%	N	%	Min	25th pctl	Median	75th pctl	Max
300 mg 群	56	59.6	25	44.6	9	36.0	29.0	87.0	159.0		159.0
>300 mg 群	38	40.4	21	55.3	8	38.1	55.0	168.0	306.0	430.0	430.0

pctl=パーセンタイル
1) Kaplan-Meier 法により解析
2) （再発日又は非再発例では最終評価日－最初に効果がみられた日）+1 日
3) PEC は試験期間中の PGA 又は CA のうち最良の評価と定義した。
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-M

4） 無増悪期間

Kaplan-Meier 法で推定した PEC による無増悪期間を表 2.7.6.8-14 に示した。

PEC により PD と判定された被験者の割合は、300 mg 群で 55.4%（31/56）、>300 mg 群で 57.9%（22/38）であった。

Kaplan-Meier 法で推定した PEC による無増悪期間の中央値は、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 97.0 日（範囲：1.0～188.0 日）及び 206.0 日（範囲：8.0～456.0 日）であった。

表 2.7.6.8-14 PEC による無増悪期間

	被験者数		PD 例数 3)		無増悪期間推定値（日） 1), 2)				
	N	%	N	%	Min	25th pctl	Median	75th pctl	Max
300 mg 群	56	59.6	31	55.4	1.0	35.0	97.0		188.0
>300 mg 群	38	40.4	22	57.9	8.0	29.0	206.0	413.0	456.0

pctl=パーセンタイル
1) Kaplan-Meier 法により解析
2) （最初に PD の徴候が認められた日－初回投与日）+1 日
3) PEC は試験期間中の PGA 又は CA のうち最良の評価と定義した。
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-O

5) 体表面積に占める CTCL 病変の割合

300 mg 群の CTCL 病変を有する被験者について、体表面積に占める CTCL 病変（紅斑及び局面）の割合を表 2.7.6.8-15 に示した。また、ベースライン時と各評価時点の両方で CTCL 病変が計測された被験者を対象としたベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-16 に示した。

300 mg 群の体表面積に占める CTCL 病変の割合の中央値は、ベースラインの 70.0%（範囲：1.0～100%）から徐々に減少し、Week 16 に 40.0%となり、Week 44 の最後の 4 例では 16.0%となった。また、体表面積に占める CTCL 病変の割合のベースラインからの変化量の中央値は、Week 16 から減少しはじめ（−4.5%）、Week 20 から減少幅が大きくなった（−10.5%）。

表 2.7.6.8-15 300 mg 群の体表面積に占める CTCL 病変（紅斑及び局面）の割合（N=56）

			体表面積に占める CTCL 病変の割合（%） 1)				
Visit 2)	被験者数	病変を有する被験者数	Mean	SE	Min	Median	Max
Day 1	54	53	58.2	5.4	1.0	70.0	100.0
Week 2	20	20	55.5	9.2	1.0	57.5	100.0
Week 4	51	50	50.4	5.3	0.3	50.0	100.0
Week 8	46	45	48.8	5.7	0.3	45.0	100.0
Week 12	37	37	48.7	6.0	0.3	45.0	100.0
Week 16	27	27	43.7	7.6	0.3	40.0	100.0
Week 20	20	20	38.8	7.9	0.3	38.0	100.0
Week 24	13	12	43.0	8.4	1.0	41.0	85.0
Week 28	12	12	30.4	7.7	1.1	25.0	85.0
Week 32	10	10	31.6	8.5	1.0	22.5	85.0
Week 36	7	7	28.9	7.4	7.0	23.0	60.0
Week 40	6	6	32.8	12.1	7.0	21.5	85.0
Week 44	4	4	16.8	2.8	12.0	16.0	23.0
Week ≥48	2	2	50.0	30.0	20.0	50.0	80.0

1) 体表面積に占める割合は、各評価時点での CTCL の紅斑と局面の合計から算出した
2) Study Visit Interval Algorithm に基づいて計算した
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-P

表 2.7.6.8-16 300 mg 群の体表面積に占める CTCL 病変（紅斑及び局面）の割合のベースラインからの変化量（N=56）

			体表面積に占める CTCL 病変の割合（%）[1]					
Visit[2]	被験者数	病変を有する被験者数	N[4]	Mean	SE	Min	Median	Max
Day 1 ベースライン[3]	54	53	54	57.1	5.4	0.0	67.5	100.0
Week 2	20	20	19	-2.1	1.7	-30.0	0.0	5.0
Week 4	51	50	50	-6.8	1.7	-60.0	0.0	1.0
Week 8	46	45	46	-6.2	2.2	-60.0	0.0	30.0
Week 12	37	37	37	-9.6	3.7	-90.0	0.0	30.0
Week 16	27	27	27	-16.0	4.8	-90.0	-4.5	7.0
Week 20	20	20	20	-23.1	5.9	-75.0	-10.5	5.0
Week 24	13	12	13	-32.4	8.3	-85.0	-20.0	5.0
Week 28	12	12	12	-31.1	9.1	-75.0	-23.8	5.0
Week 32	10	10	10	-31.3	10.0	-80.0	-26.4	5.0
Week 36	7	7	7	-34.3	11.6	-70.0	-40.0	5.0
Week 40	6	6	6	-20.8	12.6	-62.0	-7.5	5.0
Week 44	4	4	4	-28.8	18.1	-62.0	-29.0	5.0
Week ≥48	2	2	2	2.5	2.5	0.0	2.5	5.0

1) 体表面積に占める割合は、各評価時点での CTCL の紅斑と局面の合計から算出した
2) Study Visit Interval Algorithm に基づいて計算した
3) Day 1 のベースライン値を除き、ベースラインからの変化量を示した
4) 各評価時点とベースラインの両方で病変が計測された被験者数
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-Q

6) 指標病変の個々の症状と徴候

a) 紅斑

紅斑の程度は、CA の各要素別評価グレードに基づき、0（なし）～8（極めて重度）の 9 段階で評価した。

ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変に紅斑を有する被験者の割合は、300 mg 群及び >300 mg 群で、それぞれ 100%（56/56）及び 89.5%（34/38）であった。紅斑を有する被験者について、ベースライン時の紅斑の程度は 300 mg 群及び>300 mg 群で同程度であり、評価尺度の中央値はそれぞれ 4.2（範囲：1.0～8.0）及び 4.4（範囲：1.8～7.0）であった。

紅斑を評価した被験者（紅斑がない被験者を含む）のうち 300 mg 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（範囲：−3.2～2.0）、Week 4（51 例）に−1.6（範囲：−3.8～0.8）、Week 16（27 例）に−2.2（範囲：−4.8～0.8）となり、その後も紅斑の程度は減少し続けた。>300 mg 群の紅斑の程度は、300 mg 群と同様の推移がみられた。>300 mg 群のベースライン［34 例、中央値 4.4（範囲：1.8～7.0）］からの変化量の中央値は、Week 2（32 例）に−1.0（範囲：−4.6～1.0）、Week 4（26 例）に−1.6（範囲：−6.0～1.4）、Week 16（22 例）に−2.6（範囲：−5.6～0.4）であった。

b) 鱗屑

鱗屑の程度は、CA の各要素別評価グレードに基づき、0（なし）～8（極めて重度）の 9 段階で評価した。

ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変に鱗屑を有する被験者の割合は、300 mg 群及び >300 mg 群で、それぞれ 94.6%（53/56）及び 86.8%（33/38）であった。鱗屑を有する被験者について、ベースラインの鱗屑の程度は 300 mg 群及び>300 mg 群で同程度であり、評価尺度の中央値はそれぞれ 3.0（範囲：0.6～8.0）及び 2.8（範囲：0.4～5.6）であった。

300 mg 群の鱗屑を評価した被験者（鱗屑がない被験者を含む）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（範囲：−5.4～1.0）、Week 16（27 例）に−1.8（範囲：−6.4～0.8）、Week 32（10 例）に−2.8（範囲：−4.7～−1.6）となり、その後も鱗屑の程度の減少がみられた。>300 mg 群の鱗屑の程度は 300 mg 群と同様の推移がみられた。>300 mg 群のベースライン［34 例、中央値 2.8（範囲：0.0～5.6）］からの変化量の中央値は、Week 2（32 例）に−0.5（範囲：−4.8～1.4）、Week 16（22 例）に−1.7（範囲：−4.8～2.2）、Week 32（10 例）に−3.0（範囲：−4.6～−0.8）であった。

c） 局面隆起

局面隆起の程度は、CA の各要素別評価グレードに基づき、0（なし）～8（極度の隆起）の 9 段階で評価した。

ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変に局面隆起を有する被験者の割合は、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 82.1%（46/56）及び 73.7%（28/38）であった。局面隆起を有する被験者について、ベースラインの局面隆起の程度は 300 mg 群及び>300 mg 群で同程度であり、評価尺度の中央値はそれぞれ 3.0（範囲：0.6～6.0）及び 2.3（範囲：0.6～5.8）であった。

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 300 mg 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（範囲：−3.0～1.0）、Week 16（27 例）に−1.0（範囲：−3.2～1.0）、Week 32（10 例）に−2.4（範囲：−4.8～0.0）となり、局面隆起の程度は減少した。>300 mg 群の局面隆起の程度は 300 mg 群と同様の推移がみられた。>300 mg 群の局面隆起の程度のベースライン［33 例、中央値 2.0（範囲：0.0～5.8）］からの変化量の中央値は、Week 2（31 例）に−0.2（範囲：−3.6～0.6）、Week 16（21 例）に−1.3（範囲：−3.8～0.4）、Week 32（10 例）に−2.0（範囲：-4.6～0.0）であった。

d） 低/高色素沈着

低/高色素沈着の程度は、CA の各要素別評価グレードに基づき、0（なし）～8（極めて重度）の 9 段階で評価した。

低/高色素沈着は、他の項目に比べてまれな徴候であった。ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変に低/高色素沈着が認められた被験者の割合は、300 mg 群及び>300 mg 群でそれぞれ 42.9%（24/56）及び 21.1%（8/38）であった。低/高色素沈着が認められた被験者について、ベースラインの低/高色素沈着の程度の評価尺度の中央値は 300 mg 群及び>300 mg 群でそれぞれ 1.8（範囲：0.4～5.2）及び 3.2（範囲：0.8～5.0）であった。

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）について、低/高色素沈着の程度の中央値は 300 mg 群及び>300 mg 群ともに、ベースライン［そ

れぞれ 38 例、1.0（範囲：0.0～5.2）及び 18 例、0.0（範囲：0.0～5.0）］から試験期間中ほとんど変化はみられなかった。

e） 指標病変部位の表面積

ベースライン時に 1 ヵ所以上の指標病変を計測し、その合計面積が 0 ではない被験者の割合は、300 mg 群及び>300 mg 群でそれぞれ 76.8%（43/56）及び 78.9%（30/38）であった。これらの被験者のベースラインの指標病変の合計面積の中央値は、300 mg 群が 106.0 cm^2（範囲：0.5～2149.0 cm^2）であり、>300 mg 群の 80.6 cm^2（範囲：1.4～602.7 cm^2）よりも大きかった。

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 300 mg 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（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（範囲：−219.0～51.5 cm^2）、Week 16（19 例）に−3.1 cm^2（範囲：−258.5～62.5 cm^2）、Week 32（7 例）に−84.4 cm^2（範囲：−315.8～−3.4 cm^2）となった。>300 mg 群の指標病変の合計面積のベースライン［30 例、80.6 cm^2（範囲：1.4～602.7 cm^2）］からの変化量の中央値は、Week 4（22 例）に−11.4 cm^2（範囲：−134.0～44.5 cm^2）、Week 16（18 例）に−35.8 cm^2（範囲：−419.2～580.0 cm^2）、Week 32（7 例）に−186.3 cm^2（範囲：−408.0～44.9 cm^2）となった。指標病変の合計面積は、300 mg 群と比べて>300 mg 群がより大きく縮小した。

f） そう痒

そう痒の程度は、指標病変のそう痒に関する評価グレードに基づき、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。治験薬と抗そう痒薬を併用していた被験者は、被験者全体の 61.7%（58/94）であり、開始用量群別では 300 mg 群が 33/56 例、>300 mg 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、300 mg 群及び>300 mg 群でそれぞれ 91.1%（51/56）及び 76.3%（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 300 mg 群及び>300 mg 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 300 mg 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（範囲：−7.8～1.8）、Week 16（27 例）に−1.0（範囲：−4.8～1.2）、Week 44（4 例）に−2.5（範囲：−8.0～0.0）であった。>300 mg 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（範囲：−7.0～4.2）、Week 16（22 例）に−2.0（範囲：−6.8～0.6）、Week 44（9 例）に−3.2（範囲：−5.4～0.0）となった。そう痒の程度は、300 mg 群と>300 mg 群で同様の推移を示したが、そう痒の程度は>300 mg 群でより減少幅が大きかった。

抗そう痒薬の併用の有無で層別した解析

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、300 mg 群（20 例）及び>300 mg 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、300 mg 群（31 例）及び>300 mg 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。

300 mg 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（範囲：−7.8～1.8）、Week 16（17 例）に−1.0（範囲：−4.8～1.2）、併用していなかった被験者で Week 2（21 例）に−0.6（範囲：−3.4～0.2）、Week 16（10 例）に−1.8（範囲：−4.0～0.0）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 から減少し始め、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。

>300 mg 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（範囲：−7.0～4.2）、Week 16（16 例）に−2.2（範囲：−6.8～0.6）、併用していなかった被験者で Week 2（10 例）に 0.0（範囲：−2.0～2.0）、Week 16（6 例）に−1.2（範囲：−2.0～0.0）となった。>300 mg 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。

7) リンパ節

a) 臨床的異常リンパ節

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、300 mg 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、>300 mg 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、300 mg 群でそれぞれ 12.5 cm^2 及び 8.5 cm^2（範囲：1.5～75.0 cm^2）、>300 mg 群ではそれぞれ 7.9 cm^2 及び 4.5 cm^2（範囲：0.2～24.5 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、臨床的異常リンパ節の合計面積を計測した被験者（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、300 mg 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、>300 mg 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。

b） 病理学的異常リンパ節

ベースライン時に病理学的異常リンパ節を有する被験者はすべての被験者の 12.8%（12/94）であり、300 mg 群及び>300 mg 群ではそれぞれ 14.3%（8/56）及び 10.5%（4/38）であった。

治験薬投与開始後にリンパ節の生検を実施した被験者は 3 例のみであり、これら 3 例はすべて、ベースライン時のリンパ節生検の報告書が存在しなかった。このため、病理学的異常リンパ節に対する本剤の効果について結論が得られなかった。

8） 皮膚腫瘤

皮膚腫瘤数を評価した被験者（皮膚腫瘤を有しない被験者を含む）を対象に解析したところ、300 mg 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、>300 mg 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）から Week 24（16 例）まで−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が記録された被験者について、ベースライン時の皮膚腫瘤の合計体積の平均値及び中央値は、300 mg 群（12 例）でそれぞれ 59.2 cm^3 及び 4.0 cm^3（範囲：0.4～255.3 cm^3）、>300 mg 群（2 例）ではそれぞれ 12.5 cm^3 及び 12.5 cm^3（範囲：5.0～20.0 cm^3）であった。

皮膚腫瘤の合計体積の変化量は、すべての被験者（皮膚腫瘤の体積が記録されていない被験者を含む）を対象に解析したところ、300 mg 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、>300 mg 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。

9） 内臓病変

ベースライン時に内臓病変の記録が 1 ヵ所以上ある被験者は、全体の 7.4%（7/94）［300 mg 群の 5.4%（3/56）］であった。

投与開始前に内臓病変の画像評価を実施した被験者は、全体で 37 例（300 mg 群は 24 例）であり、このうち内臓病変が認められた被験者は、全体で 4 例（300 mg 群は 1 例）であった。試験開始前及び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 例であった。これらの被験者のうち 300 mg 群（5 例）について、画像所見を試験開始前と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。>300 mg 群の 1 例では、内臓病変が不明確→なしであった。

10） セザリー細胞

投与開始前にセザリー細胞を測定した被験者は、全体の 7.4%（7/94）［300 mg 群の 10.7%（6/56）］であった。投与開始前及び投与開始後の両方で測定した被験者は全体の 5.3%（5/94）［300 mg 群の 7.1%（4/56）］であり、これらの 5 例について、セザリー細胞数の推移を以下に記載した。

300 mg 群

- 被験者番号 014-1474：Day −5 に 26.0%、Day 1 に 10.3%。以降、10.3%～15.1%で推移し、Day 204 に 33.0%へ増加。PGA で Day 86、CA で Day 15 にそれぞれ PR となった。
- 被験者番号 169-412：Day −41 に 34.0%、Day 1 に 43.5%。以降、Day 113 に 5.0% へ減少。PGA 又は CA で効果は認められなかった。
- 被験者番号 179-432：Day 1 に 0%。以降、Day 22 に 0%であったが、Day 36 に 13.5%へ増加、Day 64 に 5.5%へ減少。PGA 又は CA で効果は認められなかった。
- 被験者番号 250-512：Day 1 に 0%。以降、Day 85 に 15.0%へ増加、Day 111 に 5.0%へ減少、再び Day 141 に 17.0%、Day 183 に 15.0%へ増加。PGA 又は CA で効果は認められなかった。

>300 mg 群

- 被験者番号 014-302：Day −8 に 7.8%。以降、Day 294 から 4.4%～7.9%で推移し、Day 602 に 1.0%となった。PGA で Day 86 に PR、CA で Day 86 に PR、Day 511 に CCR となった。

また、投与開始前にセザリー細胞を測定していないが、投与開始後に 2 回以上測定した被験者は全体で 3 例であった。これらの被験者についてセザリー細胞数の推移を以下に記載した。

300 mg 群

- 被験者番号 014-1475：Day 29 に 20.3%、以降、Day 57 に 10.6%、Day 85 に 7.0%へ減少。PGA で Day 29 に PR となり、CA では SD であった。
- 被験者番号 179-431：Day 21 に 10.0%、以降、Day 35、65 及び 191 に 0%へ減少した。PGA で Day 87、CA で Day 65 にそれぞれ PR となった。

<u>≥300 mg 群</u>

- 被験者番号 250-511：Day 87 に 0%、以降、Day 116 に 2.0%へ増加、さらに Day 144～358 に 15.0%～25.0%に増加。PGA で Day 262 に PR に該当したが、Day 206 に CA で PD となっており、PGA 及び CA ともに奏効例に含まれていない。

投与開始前及び投与開始後の両方でセザリー細胞を測定した 5 例について、セザリー細胞数の推移は、1 例が大きく改善、1 例が中等度に改善、2 例が一定の傾向は認められず、残りの 1 例はほとんど変化しなかった。これらの 5 例については、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。また、投与開始前にセザリー細胞を測定していないが、投与開始後に 2 回以上測定した 3 例については、セザリー細胞数の推移は、2 例が大きく改善し、1 例が悪化した。これらの 3 例では、セザリー細胞数の推移と PGA 及び CA による効果との間におおまかな相関性がみられた。

11） Quality of Life (QOL)

QOL の評価は、全身状態質問表（Spitzer）及び CTCL 特異的 QOL 質問表の 2 種類を用いた。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。

a） 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「評価項目及び評価基準」の 項参照）。

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。この 5 項目について、ベースライン時の合計スコアの平均値は、300 mg 群（35 例）及び>300 mg 群（26 例）でそれぞれ 8.0 及び 8.2 であった。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、300 mg 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 の間で推移した。>300 mg 群でも 300 mg 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 の間で推移した。項目 6 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、300 mg 群（33 例）及び>300 mg 群（26 例）でそれぞれ 78.9 及び 75.9 であった。投与開始後は 300 mg 群及び>300 mg 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。

b） 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?］は、1（最も悪い）～10（最も良い）で評価し、Q1b～Q1e については 4 項目の合計スコア（最も良い：40）で評価した。ベースライン時の 4 項目（Q1b～Q1e）の合計スコアの平均値は、300 mg 群（35 例）及び>300 mg 群（26 例）でそれぞれ 28.1 及び 27.9 であった。投与開始後は、300 mg 群及び>300 mg 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、300 mg 群及び>300 mg 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、300 mg 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、>300 mg 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。300 mg 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。>300 mg 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。300 mg 群及び>300 mg 群ともに改善を示した。

Q3 は発赤、鱗屑、局面の隆起を 1（全くない）～5（極めて強い）の 5 段階で評価した。300 mg 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。>300 mg 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。300 mg 群と>300 mg 群で同等の改善を示した。

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。300 mg 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。>300 mg 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 であった。300 mg 群と>300 mg 群で同等の改善を示した。

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。300 mg 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。>300 mg 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。300 mg 群及び>300 mg 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。300 mg 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。>300 mg 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。300 mg 群は変化がみられなかったが、>300 mg 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。300 mg 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。>300 mg 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。300 mg 群ではスコアの増加がみられたが、>300 mg 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。300 mg 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、>300 mg 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（24 例）以降、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。300 mg 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、>300 mg 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 60（4～26 例）まで 71%以上であり、Week 16（22 例）では 91%、Week 32、40、44 及び 52（6～11 例）には 100%となった。

(3) 用量－反応関係

本試験は、開始当初、単群の試験で開始用量は 1 用量のみの予定であった。しかしながら、治験実施計画書が改訂され、開始用量は 650 mg/m^2/day から 500 mg/m^2/day に、最終的には 300 mg/m^2/day に変更された。このため、本試験は、開始用量 300 mg/m^2/day と>300 mg/m^2/day（500 mg/m^2/day 及び 650 mg/m^2/day）との奏効率の差を統計的に検討するようにデザインされていない。

本試験では、投与期間中、開始用量からの低用量への減量が多くの症例で行われ、特に>300 mg 群ではそのような症例が多かった。そのため、本試験において、300 mg 群と>300 mg 群の間の奏効率の差異について、明確な結論を導くことは難しいものの、300 mg 群と>300 mg 群の間には用量－反応関係があることが示唆された。

主要評価項目の項で示したとおり、PEC 評価において CCR 又は PR が認められた被験者の割合は、300 mg 群の 44.6%（25/56）に対し、>300 mg 群では 55.3%（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、300 mg 群と>300 mg 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>300 mg 群で高かった。さらに、PD の割合は、300 mg 群（39.3%、22/56）が>300 mg 群（31.6%、12/38）よりもわずかに高かった。

副次評価項目の項で示したとおり、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奏効前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 群はいずれも 180.0 日（範囲：14.0～197.0 日）であったのに対し、>300 mg 群では最初に効果がみられるまでの奏効前期間の中央値が 59.0 日（範囲:22.0～169.0 日）、最良の効果がみられるまでの期間の中央値は 106.0 日（範囲：22.0～511.0 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、300 mg 群及び>300 mg 群で、それぞれ 97.0 日（範囲：1.0～188.0 日）及び 206.0 日（範囲：8.0～456.0 日）であった。300 mg 群と>300 mg 群で、無増悪期間の中央値の差はおおよそ 2 倍である。

上述のとおり、300 mg 群と比べて>300 mg 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、300 mg 群と比べて>300 mg 群では、奏効前期間が短く、かつ無増悪期間が長かった。これらの点から、300 mg 群と>300 mg 群の間には用量－反応関係があることが示唆された。

開始用量と効果の関係についての評価に加え、効果の発現とその直前の投与量との関係を評価した。PGA 及び CA による最初の効果（CCR+PR）とその効果が発現する直前の投与量との関係を、開始用量ごとに表 2.7.6.8-17 に示した。300 mg 群では、明らかに投与量 300 mg/m^2/day 付近に集中して奏効率が高く、実際に>250～≤350 mg/m^2/day の範囲での CA 及び PGA による奏効率は、それぞれ 21.4%（12/56）及び 33.7%（19/56）であった。これに次いでよく効果発現が認められた用量範囲は>150～≤250 mg/m^2/day、次いで≤75 mg/m^2/day であった。

>300 mg 群では、奏効例は様々な投与量範囲に広く分散しており、最も奏効率が高かった効果発現時の用量範囲は≤75 mg/m^2/day であった。なお、>300 mg 群の被験者は 650 mg/m^2/day 又は 500 mg/m^2/day で治験薬の投与を開始しており、その後、その多くで 1 回以上の投与量減量が行われていた。

表 2.7.6.8-17 開始用量群ごと、効果発現時の投与量ごとの CA 及び PGA による最初の効果

効果が発現する直前のベキサロテン投与量 ($mg/m^2/day$)	開始用量群ごとの最初の効果の奏効率（CCR+PR）					
	300 mg 群（N=56）			>300 mg 群（N=38）		
	投与を受けた被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)*	投与を受けた被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)*
≤ 75	30	2 (6.7)	4 (13.3)	30	10 (33.3)	7 (23.3)
> 75～≤150	10	0 (0.0)	0 (0.0)	5	0 (0.0)	0 (0.0)
>150～≤250	23	1 (4.3)	4 (17.4)	14	1 (7.1)	0 (0.0)
>250～≤350	56	12 (21.4)	19 (33.9)	23	2 (8.7)	5 (21.7)
>350～≤450	1	0 (0.0)	0 (0.0)	22	2 (9.1)	1 (4.5)
>450～≤550	0	0 (0.0)	0 (0.0)	29	3 (10.3)	5 (17.2)
>550	0	0 (0.0)	0 (0.0)	16	0 (0.0)	2 (12.5)
All Doses	56	15 (26.8)	27 (48.2)	38	18 (47.4)	20 (52.6)

*投与を受けた被験者数に対するパーセンテージ
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-KK

PGA 及び CA による最良の効果（CCR+PR）とその効果が発現する直前の投与量との関係を、開始用量ごとに表 2.7.6.8-18 に示した。最初の効果と同様、300 mg 群では直前の投与量が>250～≤350 $mg/m^2/day$ のとき、最良の効果が発現する可能性が最も高かった。最初の効果に関するデータ（表 2.7.6.8-17）と比較すると、>300 mg 群の 1 例のみが、CA による最初の効果が発現した投与量（≤75 $mg/m^2/day$）と最良の効果が発現した投与量（>75～≤150 $mg/m^2/day$）が異なっていた。

表 2.7.6.8-18 開始用量群ごと、効果発現時の投与量ごとの CA 及び PGA による最良の効果

効果が発現する直前のベキサロテン投与量 ($mg/m^2/day$)	開始用量群ごとの最良の効果の奏効率（CCR+PR）					
	300 mg 群（N=56）			>300 mg 群（N=38）		
	投与を受けた被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)*	投与を受けた被験者数	CA N (%)*	PGA N (%)*
≤ 75	30	2 (6.7)	4 (13.3)	30	9 (30.0)	7 (23.3)
> 75～≤150	10	0 (0.0)	0 (0.0)	5	1 (20.0)	0 (0.0)
>150～≤250	23	1 (4.3)	4 (17.4)	14	1 (7.1)	0 (0.0)
>250～≤350	56	12 (21.4)	19 (33.9)	23	2 (8.7)	5 (21.7)
>350～≤450	1	0 (0.0)	0 (0.0)	22	2 (9.1)	1 (4.5)
>450～≤550	0	0 (0.0)	0 (0.0)	29	3 (10.3)	5 (17.2)
>550	0	0 (0.0)	0 (0.0)	16	0 (0.0)	2 (12.5)
All Doses	56	15 (26.8)	27 (48.2)	38	18 (47.4)	20 (52.6)

*投与を受けた被験者数に対するパーセンテージ
Source: L1069-24 CSR Table 11.4-LL

（4） 薬物－薬物及び薬物－患者の相互作用

本剤の血漿中濃度に影響する薬剤について、次項「薬物動態の結果」に記載した。

有効性データを解析して、抗ヒスタミン薬又は抗そう痒薬の併用の影響について検討した。抗ヒスタミン薬/抗そう痒薬の併用の有無に関わらず有効性の結果は同等であった。結果の詳細は、（2）副次評価項目 6）指標病変の個々の症状と徴候 f）そう痒の項に記載した。

CTCL 以外の薬物－患者の相互作用については、本試験では検討しなかった。

薬物動態の結果（報告書番号 RR-845-98-017）

(1) 血中薬物濃度

1) 単一時点血中濃度モニタリング

本剤の初回投与前、投与 2 及び 4 週後、その後試験期間中 4 週間ごとに血液試料（10 mL）を採取し、血漿中ベキサロテン濃度を測定することとした。さらに、3 例の被験者では、治験薬投与前、投与 1、2、4、8 及び 24 時間後の試料採取を、1 例につき 2 回、追加で実施した。なお、測定は、主に逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法で行い、一部ではガスクロマトグラフィー法を用いた（定量限界はそれぞれ 3 及び 1 ng/mL）。

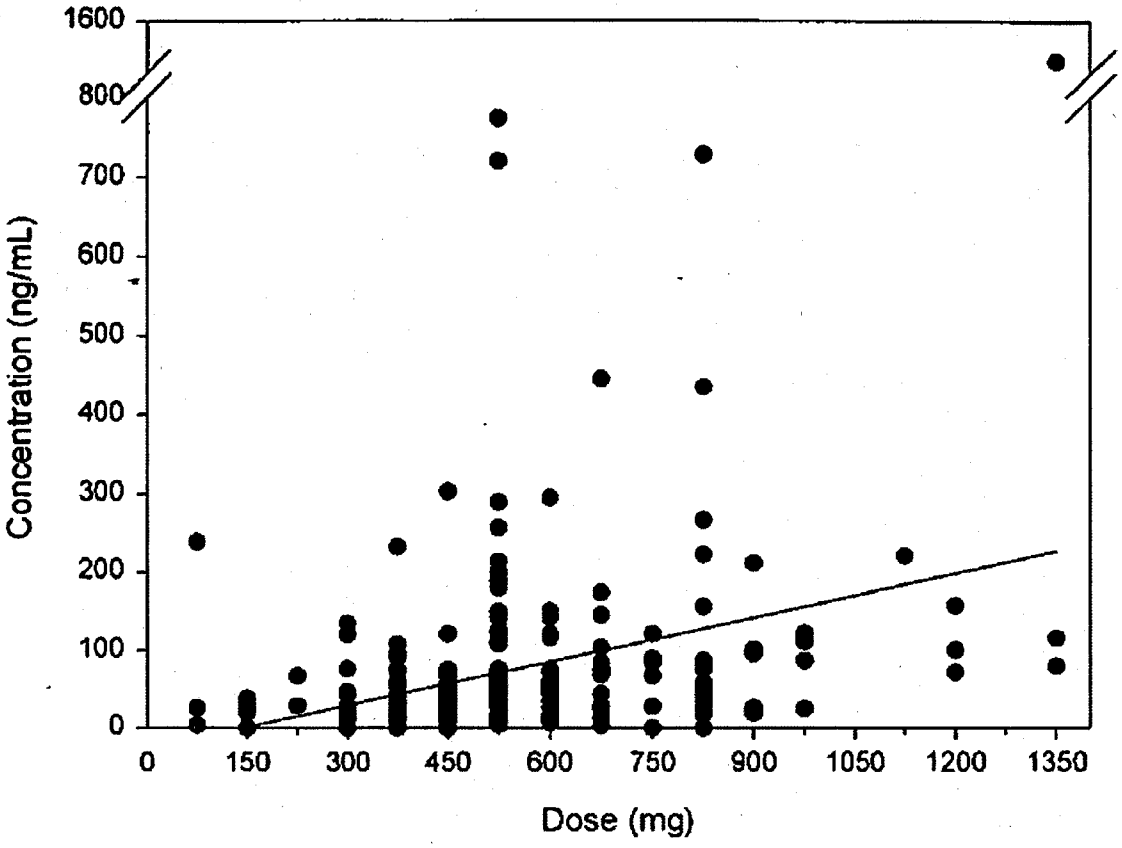
前述の 3 例から連続して採取した試料については、標準的なノンコンパートメント法を用いてベキサロテンの薬物動態パラメータを推定した。

薬物動態評価用の試料を採取する最終日（1998 年 7 月 31 日）時点で、72 例から計 505 の血液試料が得られた。これらの被験者は、男性が 57.0%（41/72）、白人が 80.6%（58/72）、年齢の中央値は 64 歳（範囲：27～89 歳）、体重の平均値（標準偏差）は 77 kg（15 kg）であった。

試験期間中、多くの被験者でベキサロテンの投与量が変更されたため、血漿中ベキサロテン濃度は、実測値に加え、投与量補正した値［血漿中ベキサロテン濃度÷投与量（mg)］についても評価した。また、評価した項目のうち、血漿中ベキサロテン濃度に影響を及ぼすと考えられた項目は、gemfibrozil の併用投与のみであった。このため、血漿中ベキサロテン濃度に及ぼす gemfibrozil の影響を解析する場合を除き、gemfibrozil 併用投与時に採取した試料を除外して解析した。

本剤 50～650 mg/m^2/day の経口投与後 12～24 時間に採取した試料では、その 95%でベキサロテンの定量が可能であった。血漿中ベキサロテン濃度のばらつきは大きかった。投与後 12～24 時間に採取した試料では、投与量補正した血漿中ベキサロテン濃度の平均値及び中央値はそれぞれ 0.124 ng/mL/mg 及び 0.076 ng/mL/mg、変動係数は 166%であった。また同試料について、血漿中ベキサロテン濃度実測値の平均値及び中央値はそれぞれ 70 ng/mL 及び 37 ng/mL、変動係数は 182%であった。ばらつきは大きいものの、概して本剤の投与量の増加に伴い血漿中ベキサロテン濃度が増加した（図 2.7.6.8-1）。

図 2.7.6.8-1 2週間以上のベキサロテンの1日1回経口投与後12～24時間に採取した試料の血漿中ベキサロテン濃度及び線形回帰（gemfibrozil 併用時に採取した試料は除外）



Source: RR-845-98-017 Figure 1

本剤を最長 72 週間まで投与した後の、投与後 12～24 時間の投与量補正した血漿中ベキサロテン濃度は、概して低かった。このことから、本剤の反復投与による蓄積性はほとんどないことが示唆された。

直近の本剤の投与から 48 時間以上経過後に採取された 39 試料では、その 80%で血漿中ベキサロテン濃度が測定不能であった。このことからも、本剤の蓄積性が低いことが示唆された。

gemfibrozil を併用していなかった被験者のなかに、投与量補正した血漿中ベキサロテン濃度が比較的高い被験者がみられた。投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度は、多くの被験者が 0.3 ng/mL/mg 未満であったのに対し、6 例から投与後 12～24 時間に採取した 10 試料では 0.5 ng/mL/mg を超えた。本試験で血漿中ベキサロテン濃度への影響を検討したいずれの項目も、投与量補正した血漿中ベキサロテン濃度が高いこととの関連性は確認できなかった。

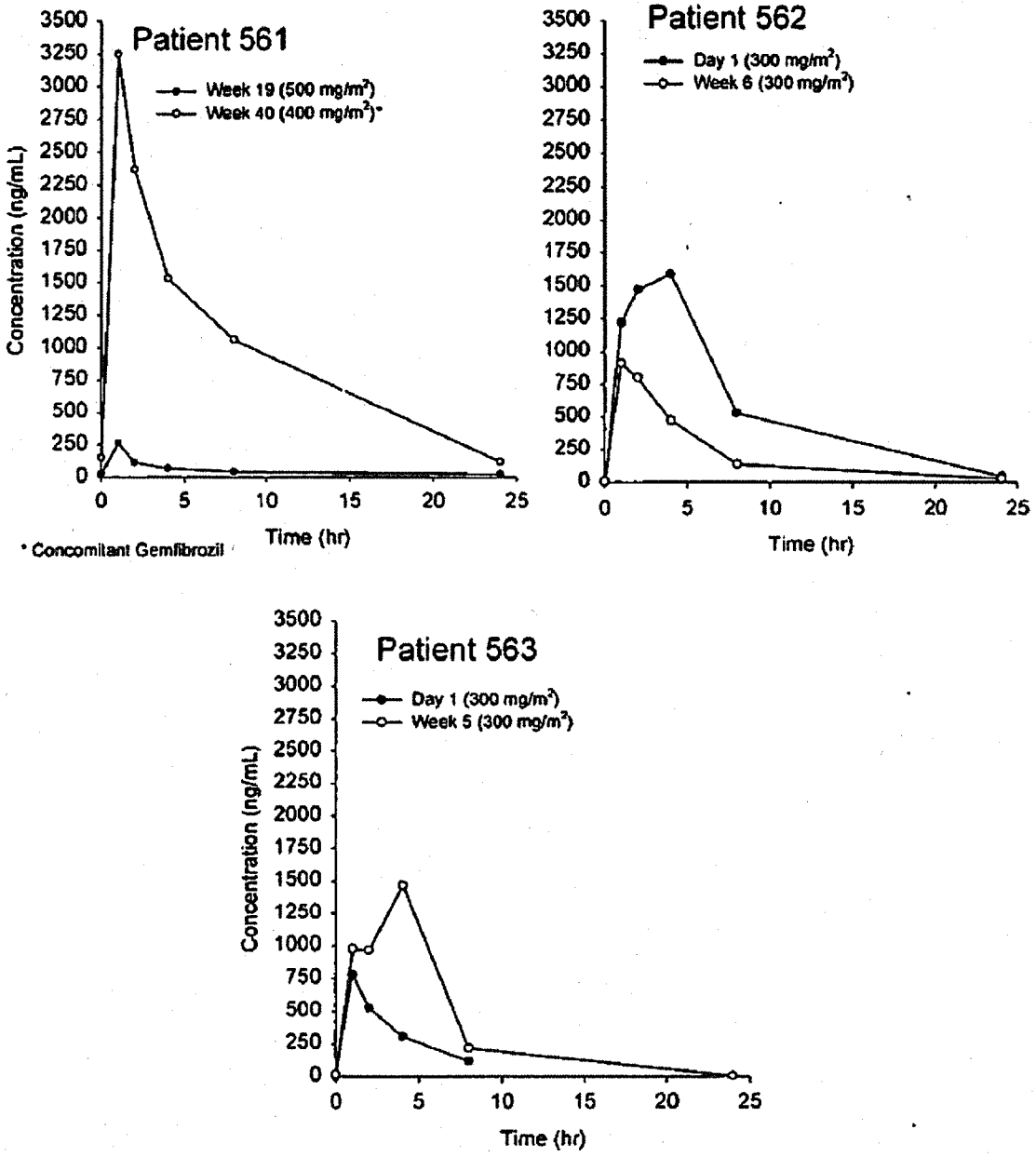
2) 薬物動態プロファイル

血液試料の連続採取を行った 3 例（被験者番号 561、562、563）について、血漿中ベキサロテン濃度対時間プロファイルを図 2.7.6.8-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-19 に示した。

投与前血漿中ベキサロテン濃度（C_0）、C_{max}、t_{max}、AUC_{0-8}については、CTCL が含まれていない進行癌患者を対象とした先行の試験（L1069-93-01 試験及び L1069-93-02 試験）で得られた結果と同程度であった。300 mg/m^2 単回投与時のベキサロテンの C_{max}、AUC_{0-8}及び $t_{1/2}$ の平均値（2 試料）は、それぞれ 1182 ng/mL、5980 ng·h/mL 及び 3.4 時間であった。

ベキサロテンの $t_{1/2}$ については、300 mg/m^2 の単回投与後と反復投与後で同様であった（2 例、範囲：2.4～5.0 時間）。また、gemfibrozil 併用時の試料（被験者番号 561 の Week 40）を除く 5 試料のベキサロテンの $t_{1/2}$ の平均値は 6.0 時間（範囲：2.4～15.7 時間）であり、先行の試験で得られた単回投与時及び反復投与時の $t_{1/2}$ の調和平均値（それぞれ 1.4 時間及び 1.9 時間）と比べて長かった。この差異は、先行の試験では試料採取が投与後 6 時間までであったのに対し、本試験では投与後 24 時間まで採取したことによるものと考えられた。

図 2.7.6.8-2 血液試料の連続採取を行った3例（被験者番号561、562及び563）のベキサロテン単回及び反復経口投与後の血漿中ベキサロテン濃度対時間プロファイル



Source: RR-845-98-017 Figure 3

表 2.7.6.8-19 血液試料の連続採取を行った3例のベキサロテン単回及び反復経口投与後のベキサロテンの薬物動態パラメータ

				パラメータ					
被験者番号	単回/反復	Week	投与量 (mg/m^2)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
562	単回 1)	1	300	4	1586	0.0	9240	13818	4.0
562	反復	6	300	1	909	8.0	3841	5128	5.0
563	単回 1)	1	300	1	778	0.0	2719	NC 2)	2.8
563	反復	5	300	4	1467	13.7	7255	9013	2.4
561	反復	19	500	1	265	28.5	745	1293	15.7
561 3)	反復	40	400	1	3250	151.0	13605	23061	5.3

t_{max}=最高血漿中濃度到達時間、C_{max}=最高血漿中濃度、C_0=投与前の血漿中濃度、AUC_{0-8}=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}=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、$t_{1/2}$=最終消失半減期
1) 投与初日（Day 1）
2) NC：投与後24時間の試料が利用できなかったため算出していない
3) gemfibrozil を併用
Source: RR-845-98-017 Table 4

(2) 各種パラメータがベキサロテン濃度に及ぼす影響の評価

個々の被験者について、経口剤の併用薬がベキサロテン濃度に及ぼす影響を評価した。Levothyroxine、atorvastatin 及び gemfibrozil に関するデータのみ、母集団解析が可能であった。同一被験者について、本剤と levothyroxine、atorvastatin 又は gemfibrozil の併用時と非併用時の血漿中ベキサロテン濃度を検討した結果を表 2.7.6.8-20、表 2.7.6.8-21、表 2.7.6.8-22 及び図 2.7.6.8-3 に示した。なお、以下に示すとおり、gemfibrozil との薬物－薬物相互作用が確認されたため、gemfibrozil 以外の要因が血漿中ベキサロテン濃度に及ぼす影響を解析する際には、gemfibrozil 併用時に採取した試料を解析対象から除外した。

Levothyroxine 及び atorvastatin はいずれも血漿中ベキサロテン濃度に影響しなかった。投与量補正した血漿中ベキサロテン濃度の平均値は、levothyroxine 又は atorvastatin 併用時と非併用時で同程度であった。それに対して、本剤と gemfibrozil の併用時は、非併用時と比べて血漿中ベキサロテン濃度が高かった。本剤と gemfibrozil との薬物－薬物相互作用の機序は不明であるが、gemfibrozil を併用した被験者から得られた試料の HPLC クロマトグラフィーによる分析では、本剤の酸化的代謝の阻害の徴候がみられた。

表 2.7.6.8-20 ベキサロテン投与後 12～24 時間に採取した試料(27 例)について levothyroxine 併用時及び非併用時の投与量で補正した血漿中ベキサロテン濃度
(gemfibrozil 併用時に採取した試料は除外)

	投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度 (ng/mL/mg)	
	levothyroxine 非併用	levothyroxine 併用
N Samples	54	76
Mean	0.116	0.190
SD	0.124	0.350
Median	0.076	0.097

Source: RR-845-98-017 Table 5

表 2.7.6.8-21 ベキサロテン投与後 12～24 時間に採取した試料 (32 例) について atorvastatin 併用時及び非併用時の投与量で補正した血漿中ベキサロテン濃度
(gemfibrozil 併用時に採取した試料は除外)

	投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度 (ng/mL/mg)	
	atorvastatin 非併用	atorvastatin 併用
N Samples	55	97
Mean	0.120	0.101
SD	0.098	0.110
Median	0.097	0.067

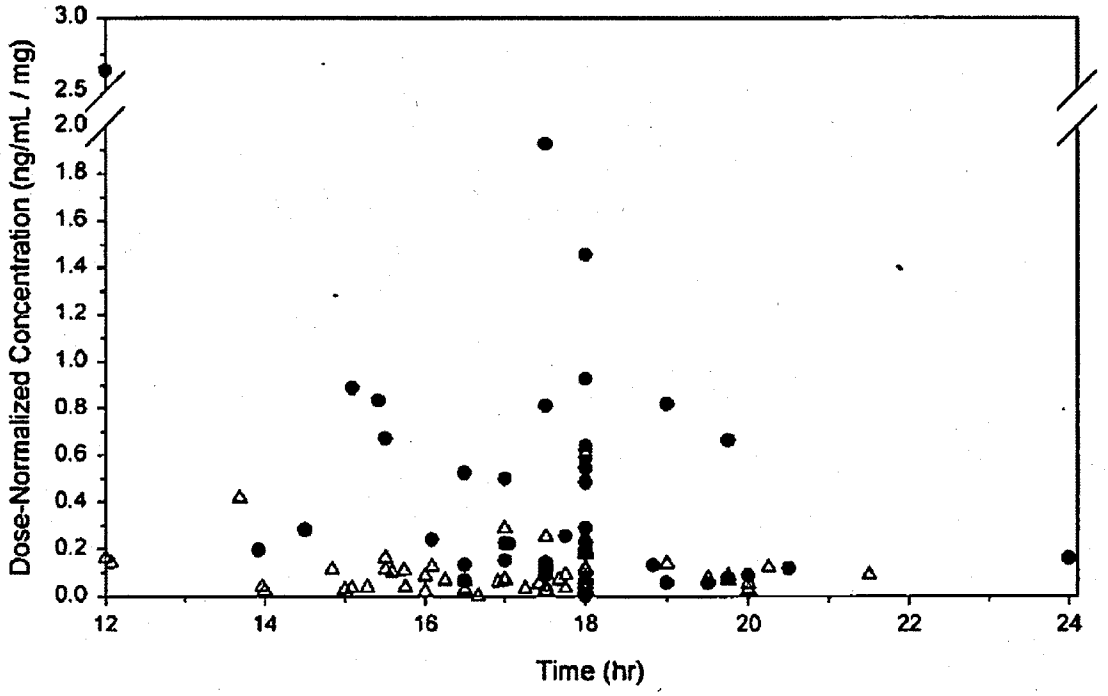
Source: RR-845-98-017 Table 6

表 2.7.6.8-22 ベキサロテン投与後 12～24 時間に採取した試料 (17 例) について gemfibrozil 併用時及び非併用時の投与量で補正した血漿中ベキサロテン濃度

	投与量で標準化した血漿中ベキサロテン濃度 (ng/mL/mg)	
	gemfibrozil 非併用	gemfibrozil 併用
N Samples	68	40
Mean	0.108	0.486
SD	0.152	0.532
Median	0.068	0.269

Source: RR-845-98-017 Table 7

図 2.7.6.8-3 ベキサロテンの1日1回経口投与後 12～24 時間に採取した試料（17 例）についてgemfibrozil 併用時（●）及び非併用時（△）の投与量で補正した血漿中ベキサロテン濃度



Source: RR-845-98-017 Figure 8

安全性の結果

安全性の結果は、特に断りのない限り、ITT 集団を対象とした解析結果を記載した。

(1) ベキサロテンの曝露量

本剤の実際の投与量（mg/m^2/day）ごとの被験者数及び投与期間を表 2.7.6.8-23 に示す。実際の投与量（mg/m^2/day）は、実際に投与された1日あたりの量（mg/day）と体表面積（m^2）から求め、表に示した。投与量のうち最も近い投与量に分類した。

投与期間全体を通して、300 mg 群（56 例）の被験者が 300 mg/m^2/day の投与を受けた期間の中央値は、75.0 日（範囲：6.0～330.0 日）であった。300 mg 群の被験者のうち、本剤の投与量を減量した被験者の多くは 200 mg/m^2/day（23 例）の投与を受けており、この投与量の投与期間の中央値は 68.0 日（範囲 1.0～190.0 日）であった。>300 mg 群では、500 mg/m^2/day の投与を受けた被験者(開始用量として割り当てられた又は 650 mg/m^2/day から減量した)(30 例）の投与期間の中央値は 17.5 日（範囲：1～400 日）であった。

本試験のデータカットオフ時点で、投与期間全体を通して、すべての投与量を併合した本剤の投与期間の中央値は、300 mg 群で 111.0 日、>300 mg 群で 123.0 日であった。投与期間の最長は、300 mg 群で 47.1 週間（330 日）、>300 mg 群で 81.0 週間（567 日）であった。

表 2.7.6.8-23 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

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]	
		300 mg 群 N=56	>300 mg 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
400	N	1[3]	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 Log CRF に記載の体表面積から実際の投与量を算出し、表示の投与量のうち最も近い投与量に分類した
3) 300 mg 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（CSR 本文より）
Source: L1069-24 CSR Table 12.1-C

（2） 有害事象

本試験では有害事象は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。「Preferred Term」は基本語、「Body System」は器官分類として表示した。本文中の有害事象名は特に断りのない限り、基本語で記載した。

治験薬との関連性については、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。本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。

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。

1） 有害事象の概要

本試験の有害事象の要約を表 2.7.6.8-24 に示した。

本試験全体の有害事象の発現率は 98.9%（93/94）であり、有害事象が認められなかった被験者は 300 mg 群の 1 例（同意撤回により Week 4 で試験中止）のみであった。

有害事象のカテゴリごとの発現率は全体的に 300 mg 群よりも>300 mg 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 300 mg 群及び>300 mg 群でそれぞれ 96.4%（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との相関性がみられたが［300 mg 群が 64.3%（36/56）、>300 mg 群が 76.3%（29/38）］、高度の有害事象のみでは 300 mg 群［37.5%（21/56）］が>300 mg 群［31.6%（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との相関性がみられ、300 mg 群が 28.6%（16/56）、>300 mg 群が 42.1%（16/38）であった。

有害事象の発現率でみられた開始用量との相関性は、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数についてもみられ、300 mg 群が 7.1%（4/56）、>300 mg 群が 18.4%（7/38）であった。

表 2.7.6.8-24 有害事象の要約

	全体 N=94 N (%)*	300 mg 群 N=56 N (%)	>300 mg 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)
試験中止に至った有害事象	11 (11.7)	4 (7.1)	7 (18.4)
因果関係が否定できない試験中止に至った有害事象 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

2) 有害事象の解析

a) 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められた因果関係を問わないすべての有害事象を開始用量群別に表 2.7.6.8-25 に示した。

被験者全体では、高頻度で認められた有害事象は、器官分類では全身（80.9%、76/94）、代謝及び栄養障害（79.8%、75/94）、皮膚及び付属器（62.8%、59/94）、消化器系（52.1%、49/94）及び血液及びリンパ系（51.1%、48/94）であった。また、最も多くみられた有害事象は、基本語では高脂血症（77.7%、73/94）であった。その他、全体の 25%以上に発現した有害事象は、高コレステロール血症（40.4%、38/94）、甲状腺機能低下症（38.3%、36/94）、無力症（29.8%、28/94）及び白血球減少症（25.5%、24/94）であった。

開始用量群別に被験者の 25%以上に認められた有害事象は、300 mg 群では高脂血症（82.1%、46/56）、高コレステロール血症（30.4%、17/56）、甲状腺機能低下症（28.6%、16/56）及びそう痒症（25.0%、14/56）、>300 mg 群では高脂血症（71.1%、27/38）、高コレステロール血症（55.3%、21/38）、甲状腺機能低下症（52.6%、20/38）、下痢（42.1%、16/38）、無力症及び及び白血球減少症（各 39.5%、15/38）、頭痛（28.9%、11/38）及び発疹（26.3%、10/38）であった。

全体の 10%以上に認められた有害事象のうち、>300 mg 群が 300 mg 群よりも発現率が高かった有害事象は、高コレステロール血症（300 mg 群：30.4% vs. >300 mg 群：55.3%.；以降同様）、甲状腺機能低下症（28.6% vs. 52.6%）、無力症（23.2% vs. 39.5%）及び白血球減少症（16.1% vs. 39.5%）であった。その他、被験者全体の 10%以上に認められた有害事象のうち、>300 mg 群が 300 mg 群よりも発現率が 5%以上高かった有害事象は、発熱（7.1% vs. 23.7%）、頭痛（21.4% vs. 28.9%）、疼痛（17.9% vs. 23.7%）、下痢（7.1% vs. 42.1%）、貧血（7.1% vs. 23.7%）、食欲不振（1.8% vs. 23.7%）、剥脱性皮膚炎（8.9% vs. 21.1%）、及び発疹（17.9% vs. 26.3%）であった。一方、被験者全体の 10%以上に認められた有害事象のうち、300 mg 群が>300 mg 群

よりも発現率が 5%以上高かった有害事象は、高脂血症(82.1% vs. 71.1%)及びそう痒症(25.0% vs. 13.2%)の 2 事象であった。

表 2.7.6.8-25 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象

器官分類 基本語	300 mg 群 N=56 N (%)	>300 mg 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
すべての有害事象 [1)2)]	55 (98.2)	38 (100.0)	93 (98.9)
全身ーすべて	41 (73.2)	35 (92.1)	76 (80.9)
腹部腫脹	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
アレルギー反応	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
ホルモン値変動	6 (10.7)	5 (13.2)	11 (11.7)
無力症	13 (23.2)	15 (39.5)	28 (29.8)
蜂巣炎	4 (7.1)	0 (0.0)	4 (4.3)
悪寒	4 (7.1)	4 (10.5)	8 (8.5)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
全身性浮腫	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
発熱	4 (7.1)	9 (23.7)	13 (13.8)
インフルエンザ症候群	3 (5.4)	2 (5.3)	5 (5.3)
頭痛	12 (21.4)	11 (28.9)	23 (24.5)
感染	10 (17.9)	8 (21.1)	18 (19.1)
細菌感染	1 (1.8)	6 (15.8)	7 (7.4)
真菌感染	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
寄生虫感染	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
重複感染	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
ウイルス感染	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
事故による外傷	3 (5.4)	4 (10.5)	7 (7.4)
臨床検査異常	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
モニリア	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
新生物	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.1)
過量投与	1 (1.8)*	0 (0.0)	1 (1.1)
疼痛	10 (17.9)	9 (23.7)	19 (20.2)
腹痛	5 (8.9)	2 (5.3)	7 (7.4)
背部痛	1 (1.8)	3 (7.9)	4 (4.3)
胸痛	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)
頚部痛	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
骨盤痛	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
カポジ肉腫	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
敗血症	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)

(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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
*: 医師記載有害事象名は"too much narcotic analgesia"
Source: L1069-24 CSR Table 104, 105

表 2.7.6.8-25 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（続き）

器官分類 基本語	300 mg 群 N=56 N (%)	>300 mg 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
心血管系－すべて	17 (30.4)	12 (31.6)	29 (30.9)
血管形成異常	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
心血管障害	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.1)
浮腫	2 (3.6)	4 (10.5)	6 (6.4)
末梢性浮腫	11 (19.6)	6 (15.8)	17 (18.1)
右心不全	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
出血	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.1)
高血圧	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
低血圧	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
失神	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
血管拡張	2 (3.6)	2 (5.3)	4 (4.3)
消化器系－すべて	22 (39.3)	27 (71.1)	49 (52.1)
食欲不振	1 (1.8)	9 (23.7)	10 (10.6)
大腸炎	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.1)
便秘	2 (3.6)	3 (7.9)	5 (5.3)
下痢	4 (7.1)	16 (42.1)	20 (21.3)
口内乾燥	3 (5.4)	2 (5.3)	5 (5.3)
消化不良	1 (1.8)	4 (10.5)	5 (5.3)
おくび	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
鼓腸	4 (7.1)	2 (5.3)	6 (6.4)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
歯肉炎	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝腫大	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
肝損傷	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
肝不全	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝機能異常	1 (1.8)	2 (5.3)	3 (3.2)
メレナ	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
悪心	6 (10.7)	2 (5.3)	8 (8.5)
膵炎	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
肛門直腸障害	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
歯の障害	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
嘔吐	1 (1.8)	4 (10.5)	5 (5.3)
内分泌系－すべて	20 (35.7)	21 (55.3)	41 (43.6)
甲状腺癌	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
性腺刺激 LH 減少	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
甲状腺機能亢進症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
甲状腺機能低下症	16 (28.6)	20 (52.6)	36 (38.3)
甲状腺障害	3 (5.4)	1 (2.6)	4 (4.3)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
Source: L1069-24 CSR Table 104, 105

表 2.7.6.8-25 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（続き）

器官分類 基本語	300 mg 群 N=56 N (%)	>300 mg 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
血液及びリンパ系ーすべて	26 (46.4)	22 (57.9)	48 (51.1)
貧血	4 (7.1)	9 (23.7)	13 (13.8)
低色素性貧血	2 (3.6)	4 (10.5)	6 (6.4)
出血時間延長	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
凝固障害	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
凝固時間延長	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
好酸球増加症	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)
顆粒球増加症	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
白血球増加症	4 (7.1)	2 (5.3)	6 (6.4)
白血球減少症	9 (16.1)	15 (39.5)	24 (25.5)
リンパ節症	7 (12.5)	4 (10.5)	11 (11.7)
リンパ腫様反応	7 (12.5)	2 (5.3)	9 (9.6)
血小板血症	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.1)
血小板減少症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
白血球異常	2 (3.6)	3 (7.9)	5 (5.3)
代謝及び栄養障害ーすべて	47 (83.9)	28 (73.7)	75 (79.8)
アミラーゼ増加	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
ビリルビン血症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
BUN 増加	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
クレアチニン増加	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)
HDL 減少	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
高コレステロール血症	17 (30.4)	21 (55.3)	38 (40.4)
高血糖	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
高脂血症	46 (82.1)	27 (71.1)	73 (77.7)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
低脂血症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
低蛋白血症	2 (3.6)	2 (5.3)	4 (4.3)
LDH 増加	5 (8.9)	4 (10.5)	9 (9.6)
アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
血清 GOT 増加	3 (5.4)	2 (5.3)	5 (5.3)
血清 GPT 増加	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)
体重減少	2 (3.6)	2 (5.3)	4 (4.3)
体重増加	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
Source: L1069-24 CSR Table 104, 105

表 2.7.6.8-25 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（続き）

	300 mg 群 N=56 N (%)	>300 mg 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
筋骨格系－すべて	8 (14.3)	8 (21.1)	16 (17.0)
関節痛	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)
関節炎	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
関節症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
特発性骨折	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
下肢痙攣	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
関節障害	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
筋肉痛	3 (5.4)	3 (7.9)	6 (6.4)
筋無力症	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)
骨痛	3 (5.4)	1 (2.6)	4 (4.3)
神経系－すべて	8 (14.3)	21 (55.3)	29 (30.9)
不安	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
運動失調	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
脳血管発作	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
錯乱	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
うつ病	2 (3.6)	4 (10.5)	6 (6.4)
浮動性めまい	1 (1.8)	3 (7.9)	4 (4.3)
歩行異常	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
ギラン・バレー症候群	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
幻覚	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
筋緊張亢進	0 (0.0)	3 (7.9)	3 (3.2)
不眠症	3 (5.4)	3 (7.9)	6 (6.4)
リビドー減退	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
神経過敏	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
神経痛	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
ニューロパチー	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
傾眠	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
昏迷	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
呼吸器系－すべて	10 (17.9)	14 (36.8)	24 (25.5)
喘息	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
気管支炎	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
咳嗽増加	1 (1.8)	2 (5.3)	3 (3.2)
呼吸困難	2 (3.6)	3 (7.9)	5 (5.3)
胸水	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
低酸素症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
喉頭痙攣	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
肺障害	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
咽頭炎	3 (5.4)	1 (2.6)	4 (4.3)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
Source: L1069-24 CSR Table 104, 105

表 2.7.6.8-25 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（続き）

	300 mg 群 N=56 N (%)	>300 mg 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
肺炎	1 (1.8)	3 (7.9)	4 (4.3)
鼻炎	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)
音声変調	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
喘鳴	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
皮膚及び付属器－すべて	33 (58.9)	26 (68.4)	59 (62.8)
ざ瘡	2 (3.6)	2 (5.3)	4 (4.3)
脱毛症	2 (3.6)	3 (7.9)	5 (5.3)
皮膚癌	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
剥脱性皮膚炎	5 (8.9)	8 (21.1)	13 (13.8)
真菌性皮膚炎	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
毛髪障害	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
皮膚肥厚	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
皮膚モニリア	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
爪の障害	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
皮膚小結節	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (3.2)
そう痒症	14 (25.0)	5 (13.2)	19 (20.2)
発疹	10 (17.9)	10 (26.3)	20 (21.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)
膿疱性皮疹	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.1)
小胞水疱性皮疹	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
脂漏	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
漿液ドレナージ	2 (3.6)	3 (7.9)	5 (5.3)
皮膚障害	9 (16.1)	5 (13.2)	14 (14.9)
皮膚変色	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚乾燥	5 (8.9)	4 (10.5)	9 (9.6)
発汗	1 (1.8)	3 (7.9)	4 (4.3)
皮膚潰瘍	3 (5.4)	1 (2.6)	4 (4.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
特殊感覚－すべて	10 (17.9)	9 (23.7)	19 (20.2)
眼瞼炎	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
白内障	2 (3.6)	3 (7.9)	5 (5.3)
結膜炎	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (3.2)
角膜病変	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
難聴	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
眼乾燥	3 (5.4)	1 (2.6)	4 (4.3)
耳の障害	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (3.2)
眼の障害	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
角膜炎	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
Source: L1069-24 CSR Table 104, 105

表 2.7.6.8-25 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（続き）

	300 mg 群 N=56 N (%)	>300 mg 群 N=38 N (%)	全体 N=94 N (%)
外耳炎	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
耳痛	2 (3.6)	1 (2.6)	3 (3.2)
味覚倒錯	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
耳鳴	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
泌尿生殖器系－すべて	8 (14.3)	10 (26.3)	18 (19.1)
アルブミン尿	2 (3.6)	2 (5.3)	4 (4.3)
子宮頚部障害	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
排尿困難	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
精巣上体炎	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
血尿	1 (1.8)	1 (2.6)	2 (2.1)
尿失禁	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
尿路感染	1 (1.8)	2 (5.3)	3 (3.2)
腎結石	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
腎機能異常	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
膣モニリア症	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.1)
乳房の新生物	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
乳房痛	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿異常	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
頻尿	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.1)
尿意切迫	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
Source: L1069-24 CSR Table 104, 105

b) 有害事象の程度

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 段階で判定した。

すべての被験者の 10%以上に認められた有害事象を、開始用量群別、重症度別に表 2.7.6.8-26 に示した。

全体の 10%以上に認められた有害事象のほとんどは軽度から中等度であった。しかしながら、既に表 2.7.6.8-24 に示したとおり、本試験ではやや高度又は高度の有害事象は全体の 69.1%（65/94）、300 mg 群の 64.3%（36/56）及び>300 mg 群の 76.3%（29/38）に認められた。

10%以上に認められた有害事象のうち、300 mg 群の被験者で認められた高度の有害事象は、高脂血症（10.7%、6/56）、そう痒症（7.1%、4/56）、発疹及び皮膚障害（各 3.6%、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 1.8%、1/56）であり、>300 mg 群では高脂血症（13.2%、5/38）、ホルモン値変動、発熱、頭痛及び白血球減少症（各 2.6%、1/38）であった。

表 2.7.6.8-26 すべての被験者の 10%以上に認められた開始用量群別、重症度別の因果関係を問わない有害事象

器官分類 基本語	300 mg 群 (N=56)				>300 mg 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)

Source: L1069-24 CSR Table 12.2-D

c) 因果関係が否定できない有害事象

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開始用量群別に表 2.7.6.8-27 に示した。

開始用量群別に、被験者の 10%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、300 mg 群では高脂血症（82.1%、46/56）、高コレステロール血症（30.4%、17/56）、甲状腺機能低下症（28.6%、16/56）、無力症（23.2%、13/56）、頭痛（21.4%、12/56）、疼痛、そう痒症（各 17.9%、10/56）、末梢性浮腫、白血球減少症（各 14.3%、8/56）、発疹（12.5%、7/56）、皮膚障害（10.7%、6/56）であった。また、>300 mg 群では高脂血症（71.1%、27/38）、高コレステロール血症（55.3%、21/38）、甲状腺機能低下症（50.0%、19/38）、無力症、白血球減少症（各 39.5%、15/38）、頭痛、下痢（各 26.3%、10/38）、食欲不振、貧血（各 23.7%、9/38）、剥脱性皮膚炎（21.1%、8/38）、疼痛、発疹（各 18.4%、7/38）、発熱（15.8%、6/38）、感染、末梢性浮腫、そう痒症（各 13.2%、5/38）、ホルモン値変動、悪寒、LDH 増加、うつ病、皮膚乾燥（各 10.5%、4/38）であった。

>300 mg 群が 300 mg 群よりも発現率が 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、無力症、背部痛、食欲不振、下痢、消化不良、甲状腺機能低下症、貧血、白血球減少症、高コレステロール血症、うつ病、筋緊張亢進、リビドー減退、神経過敏、剥脱性皮膚炎、発汗、発熱、事故による外傷、感染、嘔吐、発疹、BUN 増加、喉頭痙攣、肺炎、帯状疱疹及び脂漏であった。一方、300 mg 群が>300 mg 群よりも発現率が 5%以上高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、蜂巣炎、皮膚小結節及び耳の障害であった。

表 2.7.6.8-27 開始用量群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象

器官分類 基本語 1)2)3)	300 mg 群 N=56		>300 mg 群 N=38	
	N	%	N	%
すべての因果関係が否定できない有害事象	55	98.2%	38	100.0%
全身ーすべて				
アレルギー反応	1	1.8%	1	2.6%
ホルモン値変動	5	8.9%	4	10.5%
無力症	13	23.2%	15	39.5%
蜂巣炎	3	5.4%	0	0.0%
悪寒	4	7.1%	4	10.5%
全身性浮腫	0	0.0%	1	2.6%
発熱	1	1.8%	6	15.8%
インフルエンザ症候群	2	3.6%	1	2.6%
頭痛	12	21.4%	10	26.3%
感染	3	5.4%	5	13.2%
臨床検査異常	1	1.8%	0	0.0%
新生物	1	1.8%	0	0.0%
事故による外傷	0	0.0%	3	7.9%
疼痛	10	17.9%	7	18.4%
腹痛	4	7.1%	2	5.3%
背部痛	0	0.0%	3	7.9%
胸痛	0	0.0%	1	2.6%
骨盤痛	1	1.8%	0	0.0%
肉腫	1	1.8%	0	0.0%
敗血症	0	0.0%	1	2.6%
心血管系ーすべて				
血管形成異常	1	1.8%	0	0.0%
心血管系障害	1	1.8%	0	0.0%
浮腫	1	1.8%	1	2.6%
末梢性浮腫	8	14.3%	5	13.2%
出血	1	1.8%	0	0.0%
高血圧	1	1.8%	0	0.0%
血管拡張	2	3.6%	2	5.3%

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 「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 106, Table 12.3-A, Table 12.3-B, Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

表 2.7.6.8-27 開始用量群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

器官分類 基本語 1)2)3)	300 mg 群 N=56		>300 mg 群 N=38	
	N	%	N	%
消化器系－すべて				
食欲不振	1	1.8%	9	23.7%
便秘	1	1.8%	2	5.3%
大腸炎	1	1.8%	0	0.0%
下痢	4	7.1%	10	26.3%
口内乾燥	3	5.4%	2	5.3%
消化不良	0	0.0%	3	7.9%
おくび	0	0.0%	1	2.6%
鼓腸	3	5.4%	2	5.3%
	N	%	N	%
胃腸障害	0	0.0%	1	2.6%
肝損傷	0	0.0%	1	2.6%
肝不全	1	1.8%	0	0.0%
肝機能異常	1	1.8%	2	5.3%
肝腫大	0	0.0%	1	2.6%
メレナ	1	1.8%	0	0.0%
悪心	5	8.9%	2	5.3%
膵炎	0	0.0%	1	2.6%
嘔吐	1	1.8%	3	7.9%
内分泌系－すべて				
性腺刺激 LH 減少	0	0.0%	1	2.6%
甲状腺機能亢進症	1	1.8%	0	0.0%
甲状腺機能低下症	16	28.6%	19	50.0%
甲状腺障害	3	5.4%	1	2.6%
血液及びリンパ系－すべて				
貧血	3	5.4%	9	23.7%
低色素性貧血	2	3.6%	3	7.9%
凝固障害	1	1.8%	0	0.0%
凝固時間延長	1	1.8%	0	0.0%
出血時間延長	0	0.0%	1	2.6%
好酸球増加症	2	3.6%	1	2.6%
白血球増加症	1	1.8%	2	5.3%
白血球減少症	8	14.3%	15	39.5%
リンパ節症	5	8.9%	2	5.3%
リンパ腫様反応	4	7.1%	1	2.6%
血小板血症	2	3.6%	0	0.0%
血小板減少症	1	1.8%	0	0.0%
白血球数異常	2	3.6%	1	2.6%

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 「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 106, Table 12.3-A, Table 12.3-B, Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

表 2.7.6.8-27 開始用量群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

器官分類 基本語 1)2)3)	300 mg 群 N=56		>300 mg 群 N=38	
	N	%	N	%
代謝及び栄養障害－すべて				
ビリルビン血症	1	1.8%	0	0.0%
BUN 増加	0	0.0%	2	5.3%
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0%	1	2.6%
クレアチニン増加	2	3.6%	1	2.6%
HDL 減少	1	1.8%	0	0.0%
高コレステロール血症	17	30.4%	21	55.3%
高脂血症	46	82.1%	27	71.1%
高血糖	0	0.0%	1	2.6%
高尿酸血症	0	0.0%	1	2.6%
低ナトリウム血症	0	0.0%	1	2.6%
低カリウム血症	0	0.0%	1	2.6%
低脂血症	1	1.8%	0	0.0%
低蛋白血症	2	3.6%	2	5.3%
LDH 増加	4	7.1%	4	10.5%
アルカリホスファターゼ増加	0	0.0%	1	2.6%
血清 GOT 増加	3	5.4%	2	5.3%
血清 GPT 増加	2	3.6%	1	2.6%
体重減少	2	3.6%	2	5.3%
体重増加	1	1.8%	0	0.0%
筋骨格系－すべて				
関節痛	1	1.8%	1	2.6%
関節炎	0	0.0%	1	2.6%
関節障害	0	0.0%	1	2.6%
下肢痙攣	0	0.0%	1	2.6%
筋肉痛	3	5.4%	2	5.3%
筋無力症	1	1.8%	1	2.6%
骨痛	3	5.4%	1	2.6%
神経系－すべて				
運動失調	0	0.0%	1	2.6%
脳血管発作	1	1.8%	0	0.0%
錯乱	1	1.8%	1	2.6%
うつ病	1	1.8%	4	10.5%
歩行異常	0	0.0%	1	2.6%
浮動性めまい	1	1.8%	1	2.6%
ギラン・バレー症候群	0	0.0%	1	2.6%
筋緊張亢進	0	0.0%	3	7.9%
不眠症	2	3.6%	2	5.3%
リビドー減退	0	0.0%	2	5.3%
神経過敏	0	0.0%	2	5.3%

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 「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）。

Source: L1069-24 CSR Table 106, Table 12.3-A, Table 12.3-B, Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

表 2.7.6.8-27 開始用量群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

器官分類 基本語 1)2)3)	300 mg 群 N=56		>300 mg 群 N=38	
	N	%	N	%
ニューロパチー	1	1.8%	0	0.0%
傾眠	0	0.0%	1	2.6%
昏迷	0	0.0%	1	2.6%
呼吸器系－すべて				
喘息	0	0.0%	1	2.6%
咳嗽増加	1	1.8%	0	0.0%
呼吸困難	2	3.6%	3	7.9%
喉頭痙攣	0	0.0%	2	5.3%
肺障害	0	0.0%	1	2.6%
咽頭炎	1	1.8%	0	0.0%
肺炎	0	0.0%	2	5.3%
鼻炎	2	3.6%	0	0.0%
音声変調	1	1.8%	1	2.6%
喘鳴	0	0.0%	1	2.6%
皮膚及び付属器－すべて				
脱毛症	2	3.6%	2	5.3%
剥脱性皮膚炎	5	8.9%	8	21.1%
毛髪障害	1	1.8%	1	2.6%
ざ瘡	2	3.6%	0	0.0%
真菌性皮膚炎	1	1.8%	0	0.0%
帯状疱疹	0	0.0%	2	5.3%
爪の障害	0	0.0%	1	2.6%
皮膚小結節	3	5.4%	0	0.0%
そう痒症	10	17.9%	5	13.2%
発疹	7	12.5%	7	18.4%
斑状丘疹状皮疹	2	3.6%	1	2.6%
膿疱性皮疹	2	3.6%	0	0.0%
小胞水疱性皮疹	1	1.8%	1	2.6%
脂漏	0	0.0%	2	5.3%
漿液ドレナージ	2	3.6%	2	5.3%
皮膚障害	6	10.7%	3	7.9%
皮膚変色	1	1.8%	0	0.0%
皮膚乾燥	5	8.9%	4	10.5%
発汗	0	0.0%	2	5.3%
皮膚潰瘍	2	3.6%	1	2.6%
蕁麻疹	0	0.0%	1	2.6%

（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) 被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 「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 106, Table 12.3-A, Table 12.3-B, Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

表 2.7.6.8-27 開始用量群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

器官分類 基本語 1)2)3)	300 mg 群 N=56		>300 mg 群 N=38	
	N	%	N	%
特殊感覚－すべて				
眼瞼炎	1	1.8%	1	2.6%
白内障	2	3.6%	3	7.9%
結膜炎	2	3.6%	0	0.0%
角膜病変	1	1.8%	0	0.0%
難聴	1	1.8%	1	2.6%
眼乾燥	3	5.4%	1	2.6%
耳の障害	3	5.4%	0	0.0%
眼の障害	1	1.8%	1	2.6%
味覚倒錯	0	0.0%	1	2.6%
耳鳴	0	0.0%	1	2.6%
外耳炎	1	1.8%	0	0.0%
耳痛	1	1.8%	1	2.6%
泌尿生殖器系－すべて				
アルブミン尿	2	3.6%	2	5.3%
排尿困難	1	1.8%	0	0.0%
血尿	0	0.0%	1	2.6%
尿失禁	0	0.0%	1	2.6%
尿路感染	1	1.8%	1	2.6%
腎機能異常	2	3.6%	0	0.0%
膣モニリア症	0	0.0%	1	2.6%
頻尿	0	0.0%	1	2.6%
尿異常	1	1.8%	0	0.0%
尿意切迫	1	1.8%	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 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
3) 「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 106, Table 12.3-A, Table 12.3-B, Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

本試験の CSR 作成完了時点で、本試験の安全性解析対象である 94 例中 15 例、被験者組み入れカットオフ日（1998 年 7 月 31 日）以降に組み入れられた被験者 13 例中 2 例、計 17 例の死亡が報告された。これら死亡例 17 例の要約を表 2.7.6.8-28 及び表 2.7.6.8-29 に示した。また、死亡例の個別症例の詳細を 2.7.6.11.2 に記載した。

本試験の安全性解析対象の死亡例 15 例の内訳は、治験薬投与終了後 30 日間のフォローアップ期間を含めた試験期間中の死亡が 4 例、フォローアップ期間終了後の死亡が 7 例及びデータカットオフ後の死亡が 4 例であった。

死亡例 17 例のうち、出血、凝固障害及び肝不全により死亡した 1 例（被験者番号 444-591）が、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。また、治験担当医師により治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」と判定された死亡例は

4 例（肺炎、リンパ腫様反応が各 1 例、敗血症が 2 例）であり、その他はすべて治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

開始用量群別の死亡例の割合は、300 mg 群では 14.5%(10/69)、>300 mg 群では 18.4%(7/38)であり、300 mg 群と>300 mg 群で同程度であった。

死亡例 17 例のうち、死因として CTCL の増悪が 8 例と最も多く、次いで感染が多く 5 例であった。他の 5 例はそれぞれ異なる死因であった。

表 2.7.6.8-28 データカットオフ前の死亡例の要約

被験者番号	開始用量 mg/m²/day	年齢/性別/人種	最終投与量 mg/m²/day	担当医師記載の死因 [1]	COSTART 基本語 [2]	投与開始日	最終投与日	死亡日	因果関係 [3]
投与期間及びフォローアップ期間中の死亡（N=4）									
282-546	300.0	78 歳/男/白人	200.0	HEPATIC HEMORRHAGE	出血	05/28/98	10/25/98	11/01/98	関連なし
014-316	500.0	88 歳/女/黒人	400.0	PULMONARY EMBOLISM 2° PELVIC THROMBOSIS	肺炎/肺塞栓症/細菌感染	10/01/97	11/10/97	11/13/97	関連なし
014-306	650.0	89 歳/女/白人	350.0	FAILING HEALTH WORSENED BY CHF	右心不全	02/12/97	05/13/97	05/23/97	関連なし
014-310	650.0	67 歳/男/ヒスパニック	500.0	RESPIRATORY FAILURE SECONDARY TO PNEUMONIA	肺炎	04/14/97	04/17/97	04/28/97	おそらく関連なし
フォローアップ期間終了後の死亡（N=7）									
015-485	300.0	71 歳/女/白人	300.0	PROGRESSION OF DISEASE (LYMPHOMA)	リンパ腫様反応	02/24/98	06/01/98	08/20/98	おそらく関連なし
169-411	300.0	57 歳/男/白人	300.0	LARGE CELL LYMPHOMA	リンパ腫様反応	11/04/97	02/08/98	06/20/98	関連なし
179-431	300.0	64 歳/男/ヒスパニック	300.0	CAUSE OF DEATH: UNKNOWN	なし	10/28/97	04/09/98	07/26/98	関連なし
349-1461	300.0	66 歳/男/白人	300.0	PROGRESSIVE CTCL DISEASE	リンパ腫様反応	03/02/98	03/29/98	08/14/98	関連なし
444-591	300.0	55 歳/男/白人	300.0	LIVER FAILURE	肝不全/出血/凝固障害	07/27/98	10/09/98	11/14/98	関連あるかもしれない
014-317	500.0	63 歳/男/黒人	400.0	SEPSIS	敗血症	10/13/97	11/23/97	12/29/97	おそらく関連なし
062-341	500.0	80 歳/男/白人	200.0	AUTO ACCIDENT	事故による外傷	07/30/97	12/17/97	03/13/98	関連なし

日付は月/日/年で記載

1) Death Report (DR) CRF に担当医師が記載した用語

2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。

3) 治験薬との因果関係は死亡時に治験担当医師が判定した

Source: L1069-24 CSR Table 12.3-A、Listing 12

表 2.7.6.8-29 データカットオフ後の死亡例の要約

被験者番号	開始用量 mg/m²/day	年齢/性別/人種	最終投与量 mg/m²/day	担当医師記載の死因 1)	COSTART 基本語 2)	投与開始日	最終投与日	死亡日	因果関係 3)
投与期間及びフォローアップ期間中の死亡 (N=2)									
282-547*	300.0	68 歳/女/白人	300.0	SEPTICEMIA	敗血症	9/8/98	11/18/98	11/23/98	おそらく関連なし
167-393	300.0	77 歳/女/白人	200.0	FEVER AND POSSIBLE SEPSIS DUE TO END STAGE CTCL	発熱/敗血症/リンパ腫様反応	1/27/98	3/不明/99	3/26/99	関連なし
フォローアップ期間終了後の死亡 (N=4)									
444-592*	300.0	64 歳/女/白人	300.0	PROGRESSIVE CTCL	リンパ腫様反応	9/1/98	11/5/98	12/23/98	関連なし
035-563	300.0	50 歳/男/白人	300.0	PROGRESSION OF CTCL	リンパ腫様反応	6/23/98	8/19/98	12/23/98	関連なし
168-402	500.0	52 歳/男/白人	150.0	SYSTEMIC PROGRESSIVE LYMPHOMA	リンパ腫様反応	5/13/97	11/29/98	2/2/99	関連なし
014-302	650.0	64 歳/男/白人	300.0	COMPLICATIONS OF MALIGNANT LYMPHOMA (PNEUMONIA)	リンパ腫様反応	1/16/97	9/28/98	1/4/99	関連なし

日付は月/日/年で記載
1) Death Report (DR) CRF に担当医師が記載した用語
2) 基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。
3) 治験薬との因果関係は死亡時に治験担当医師が判定した
*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 及び 12.3.2.1 項 Narratives of Deaths

2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を開始用量別、因果関係別に表 2.7.6.8-30 に示した。また、重篤な有害事象症例一覧を 2.7.4 項に、個別症例の詳細を 2.7.6.11.2 にそれぞれ記載した。

重篤な有害事象は、被験者全体の 34.0% (32/94) に認められた。

すべての被験者について、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 (6.4%、6/94)、肺炎 (5.3%、5/94)、発熱 (4.3%、4/94)、感染 (3.2%、3/94) 及びそう痒症 (3.2%、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、300 mg 群 (28.6%、16/56) よりも>300 mg 群 (42.1%、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、300 mg 群 (16.1%、9/56) よりも>300 mg 群 (23.7%、9/38) が高かった (注 : 表 2.7.6.8-30 に表示している 300 mg 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)。

表 2.7.6.8-30 開始用量群別、因果関係別の重篤な有害事象

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
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)	1 (1.8)	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)

「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 12.3-A, Table 12.3-B, Table 12.3-C, Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

表 2.7.6.8-30 開始用量群別、因果関係別の重篤な有害事象（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)

「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 12.3-A, Table 12.3-B, Table 12.3-C, Section 16.2.7 Listing 6, 43, 46, 47

3） その他重要な有害事象

a） 用量制限毒性

治験実施計画書では、用量制限毒性は、「治験担当医師の判断で、本剤の投与に起因し、かつ、本剤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。

用量制限毒性を開始用量群別に表 2.7.6.8-31 に示した。

用量制限毒性は、全体の 66.0%（62/94）に認められた。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、300 mg 群では 50.0%（28/56）の被験者に 31 件、>300 mg 群では 89.5%（34/38）の被験者に 54 件が報告された。

最もよくみられた用量制限毒性は、高コレステロール血症/高トリグリセリド血症（42.6%、40/94）であった。高コレステロール血症/高トリグリセリド血症の用量制限毒性発現率は、300 mg 群（39.3%、22/56）と>300 mg 群（47.4%、18/38）でほぼ同程度であった。次いで多くみられたのは、好中球減少症/白血球減少症（8.5%、8/94）であった。好中球減少症/白血球減少症の用量制限毒性発現率は、300 mg 群（3.6%、2/56）よりも>300 mg 群（15.8%、6/38）が高かった。

なお、>300 mg 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。

表 2.7.6.8-31 開始用量群別の用量制限毒性

用量制限毒性*	300 mg 群 N=56 N (%)	>300 mg 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)

*Ligend 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）
Source: L1069-24 CSR Table 12.3-D

b） 試験中止に至った有害事象

全体の 11.7%（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）

300 mg 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

>300 mg 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（4.3%、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、300 mg 群（7.1%、4/56）よりも>300 mg 群（18.4%、7/38）が高かった。

(4) 臨床検査値の評価

最もよくみられた臨床検査値異常は、概して、最も多く報告された有害事象である高脂血症、高コレステロール血症、白血球減少症及び甲状腺機能低下症を反映していた。なお、尿検査では臨床的に重要な変化は認められなかった。

臨床検査値の評価は、主に、ベースライン時、>2～4 weeks、>12～16 weeks 及び>24 weeks の各期間について行った。これらの期間は、治験薬投与開始から 1 ヵ月以内に起こる最初の変化及び治験実施計画書で規定した投与期間の 16 週時にみられる変化を確認するために選択した。

1) 血液学的検査

主な血液学的検査値の要約を表 2.7.6.8-32 に、基準値から逸脱した被験者数の推移を表 2.7.6.8-33 に示した。

a) 白血球数

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が基準値下限未満となり、>2～4 weeks の白血球数及び好中球数の中央値が減少した。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、ベースライン時に全体の 22.5%(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、リンパ球数の減少よりも好中球数の減少が白血球減少症の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、300 mg 群では 27.8%（10/36）に対して、>300 mg 群では 42.3%（11/26）であった。

b) ヘモグロビン量

貧血が有害事象として報告された。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=16.9%（15/89）、>12～16 weeks=38.3%（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。

ヘモグロビン量では、ベースライン時に基準値範囲内又は基準値上限を超えた被験者のうち、>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、300 mg 群と >300 mg 群で同程度であり、それぞれ 13.2%（5/38）及び 16.0%（4/25）であった。

表 2.7.6.8-32 主な血液学的検査値の要約（すべての被験者）

		ベースライン (N=89)	>2～4 weeks (N=79)	>12～16 weeks (N=63)
白血球数（$\times10^3/\mu L$）	Median	6.74	5.02	5.07
	Minimum	1.86	1.83	2.20
	Maximum	51.94	56.36	46.82
リンパ球数（$\times10^3/\mu L$）	Median	1.41	1.44	1.63
	Minimum	0.22	0.13	0.23
	Maximum	42.08	50.16	39.03
好中球数（$\times10^3/\mu L$）	Median	3.83	2.67	2.56
	Minimum	1.09	0.71	0.71
	Maximum	13.36	8.98	11.93
ヘモグロビン量（g/dL）	Median	13.20	12.50	12.10
	Minimum	9.50	8.20	8.70
	Maximum	19.50	18.00	16.70

Source: L1069-24 CSR Table 12.4-A

表 2.7.6.8-33 主な血液学的検査の基準値から逸脱した被験者数（すべての被験者）

		ベースライン N=89 N (%)	>2～4 weeks N=74 N (%)	>12～16 weeks N=60 N (%)
白血球数	High	14 (15.7)	15 (20.3)	12 (20.0)
	Low	9 (10.1)	22 (29.7)	17 (28.3)
リンパ球数	High	15 (16.9)	18 (24.3)	16 (26.7)
	Low	20 (22.5)	20 (27.0)	12 (20.0)
好中球数	High	9 (10.1)	2 (2.7)	4 (6.7)
	Low	7 (7.9)	26 (35.1)	21 (35.0)
ヘモグロビン量	High	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)
	Low	15 (16.9)	20 (27.0)	23 (38.3)

Source: L1069-24 CSR Table 12.4-B

2） 血液生化学検査

主な血液生化学検査値の要約を表 2.7.6.8-34 に、基準値から逸脱した被験者数の推移を表 2.7.6.7-35 に示した。

a） 肝機能検査値

肝機能検査値（ALT、AST 及び LDH）の中央値は本剤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 13.8%、18.1% 及び 37.4%）、中央値の推移は、個々の被験者の推移を明確には反映していなかった。

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、300 mg 群及び >300 mg 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、300 mg 群及び >300 mg 群でそれぞれ 20.5%（8/39）及び 19.2%（5/26）であった。

b) 総コレステロール、トリグリセリド

総コレステロール及びトリグリセリド値の中央値は、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 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 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。

総コレステロール値が、ベースライン時に基準値範囲内又は基準値下限未満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、300 mg 群[42.2%(19/45)]よりも>300 mg 群［62.1%（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、300 mg 群及び>300 mg 群でそれぞれ 87.5%（35/40）及び 81.8%（18/22）であり、300 mg 群が>300 mg 群よりも高かった。

表 2.7.6.8-34 主な血液生化学検査値の要約（すべての被験者）

		ベースライン	>2～4 weeks	>12～16 weeks
ALT（U/L）	N	94	79	64
	Median	20	16	14
	Minimum	4	6	3
	Maximum	149	72	31
AST（U/L）	N	94	78	64
	Median	22	28	26
	Minimum	9	12	10
	Maximum	157	117	75
LDH（U/L）	N	91	78	65
	Median	218	229	253
	Minimum	107	98	94
	Maximum	1481	1103	561
総コレステロール（mg/dL）	N	94	79	66
	Median	192	293	278
	Minimum	84	106	100
	Maximum	319	985	635
トリグリセリド（mg/dL）	N	94	79	66
	Median	152	687	522
	Minimum	51	75	97
	Maximum	580	3710	3705

Source: L1069-24 CSR Table 12.4-C

表 2.7.6.8-35 主な血液生化学検査の基準値から逸脱した被験者数（すべての被験者）

		ベースライン N (%)	>2～4 weeks N (%)	>12～16 weeks N (%)
ALT	N	94	79	64
	High	13 (13.8)	10 (12.7)	0 (0.0)
	Low	2 (2.1)	0 (0.0)	4 (6.3)
AST	N	94	78	64
	High	17 (18.1)	21 (26.9)	11 (17.2)
	Low	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
LDH	N	91	76	63
	High	34 (37.4)	33 (43.4)	32 (50.8)
	Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総コレステロール	N	94	79	66
	High	6 (6.4)	42 (53.2)	34 (51.5)
	Low	9 (9.6)	3 (3.8)	4 (6.1)
トリグリセリド	N	94	79	66
	High	21 (22.3)	70 (88.6)	57 (86.4)
	Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: L1069-24 CSR Table 12.4-D

c) 甲状腺刺激ホルモン

甲状腺刺激ホルモン（TSH）値及び総サイロキシン値の要約を表 2.7.6.8-36 に示した。

TSH 値の中央値は、ベースラインの 1.60 μU/mL (N=85) から、>2～4 weeks には 0.16 μU/mL (N=39) へ顕著に低下した。その後、>12～16 weeks でも 0.37 μU/mL (N=27) と低値であった。ベースライン時に TSH 値が基準値下限未満であった被験者の割合は 3.5% (3/85) であったが、投与開始後は>2～4 weeks 及び>12～16 weeks にそれぞれ 61.1% (22/36) 及び 50.0% (12/24) となった。総サイロキシン値は、概して TSH 値と同様の推移を示した。

TSH 値が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、基準値下限未満に低下した被験者は、300 mg 群及び>300 mg 群ともに多く、>2～4 weeks ではそれぞれ 53.6% (15/28) 及び 85.7% (6/7)、>12～16 weeks ではそれぞれ 37.5% (6/16) 及び 75.0% (6/8) であった。

甲状腺機能低下症はすべての被験者の 38.3% (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。

表 2.7.6.8-36 総サイロキシン値及び TSH 値の要約（すべての被験者）

		ベースライン (N=94)	>2～4 weeks (N=91)	>12～16 weeks (N=71)
TSH（μU/mL）	N	85	39	27
	Median	1.60	0.16	0.37
	Minimum	0.00	0.01	0.03
	Maximum	18.74	3.29	5.05
総サイロキシン（μg/dL）	N	83	31	18
	Median	7.20	3.40	3.30
	Minimum	4.20	0.60	0.80
	Maximum	11.90	9.70	9.10

Source: L1069-24 CSR Table 139A

d） NCI-CTC Grade 3 及び Grade 4 の臨床検査値異常

主な血液学的検査値及び血液生化学検査値を NCI-CTC version 2 に従って評価し、Grade 3 及び 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）。

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）に認められたが、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 300 mg 群の 1 例に認められたが、回復した。

ビリルビン血症： Grade 3 は 300 mg 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 15.3%（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 16.5%（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 10.6%（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 27.1%（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） バイタルサイン、身体所見及び他の安全性に関する観察項目

a） 身体所見及びバイタルサイン

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、試験期間中に臨床的に特筆すべき変化は認められなかった。

Karnofsky Performance Status は、300 mg 群及び>300 mg 群ともにベースライン値の中央値が 90 であった。試験期間中の Karnofsky Performance Status の中央値の変化量について、開始用量群間で違いは認められなかった。

b) 細隙灯顕微鏡検査による白内障の検査

本試験実施中に、イヌ及びラットの非臨床試験で白内障の危険性の増加が示唆される結果が得られた。このため、治験実施計画書を改訂し、細隙灯顕微鏡検査を実施することとした。

すべての被験者の 77.7%（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 60.4%（29/48）に白内障が認められた。

ベースライン時と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（68.6%、24/35）であった。これらの 24 例のうち 4 例に投与開始後の検査で白内障の悪化が認められた（300 mg 群 3 例、>300 mg 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 300 mg 群）で片眼又は両眼に新たな白内障が認められた。

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。このうち最初の検査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>300 mg 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 21.3%（10/47）であった。これらの白内障の悪化又は発現の一部は、治験薬との関連性がない様々な原因によるものと考えられた。例えば、本試験の被験者の年齢層で自然に進行する白内障や、本試験がオープンラベル試験であることによるバイアス又は連続した細隙灯顕微鏡検査で観察者が交代することによるバイアスなどが考えられた。

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（35 例）及び高齢の被験者集団での高い白内障有病率（60%）と自然に白内障が発現する割合を考慮すると、本剤投与による白内障発現の潜在的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。しかしながら、本試験では本剤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。

(5) 追加被験者の安全性情報

本試験の被験者組み入れカットオフ日（1998 年 7 月 31 日）以降に組み入れられた被験者（以降、追加被験者）について、1999 年 7 月に開始された別試験に組み入れられるまでの安全性データをまとめた。最終被験者の最終投与日は 1999 年 10 月 5 日。

1) 追加被験者の人口統計学的特性

追加被験者は 13 例であり、すべての被験者に 300 mg/m^2/day を投与した（300 mg 群）。

追加被験者の人口統計学的特性は、白人が 61.5%（8/13）で、女性が 53.8%（7/13）、年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：21.0～85.0 歳）であった。

2） ベキサロテンの曝露

追加被験者について、治験薬投与期間の中央値は 202.0 日（範囲：14.0～428.0 日）であった。最も多くの被験者で使用された本剤の平均投与量は、300 mg/m^2/day［76.9%（10/13）］であった。

3） 有害事象

a） 有害事象の解析

追加被験者の 10%以上に認められた有害事象を因果関係別に表 2.7.6.8-37 に示した。

追加被験者 13 例すべて（100%）に有害事象が認められた。

追加被験者において、最も高頻度で認められた有害事象は高脂血症（53.8%、7/13）であった。その他、追加被験者の 25%以上に発現した有害事象は、白血球減少症及び甲状腺機能低下症（各 46.2%、6/13）、そう痒症（38.5%、5/13）、及び剥脱性皮膚炎、浮腫、頭痛及び無力症（各 30.8%、4/13）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、追加被験者 13 例すべて（100%）に認められた。最も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は、高脂血症（53.8%、7/13）、甲状腺機能低下症、白血球減少症（各 46.2%、6/13）、無力症、頭痛、そう痒症及び剥脱性皮膚炎（各 30.8%、4/13）であった。

追加被験者に認められた有害事象の多くは、軽度から中等度であった。追加被験者のうち、やや高度であった被験者の割合は 46.2%（6/13）であり、また、高度であった被験者の割合は 30.8%（4/13）であった。追加被験者に認められたやや高度の有害事象は、リンパ腫様反応（23.1%、3/13）、白血球減少症及び剥脱性皮膚炎（各 15.4%、2/13）及び無力症、頭痛、貧血、浮腫、高脂血症、肺炎、そう痒症、発疹、皮膚障害及び皮膚潰瘍（各 7.7%、1/13）であった。また、高度の有害事象は、高脂血症、肺炎及びそう痒症が各 7.7%（1/13）に認められた。

表 2.7.6.8-37 追加被験者の 10%以上に認められた因果関係別の有害事象（追加被験者 13 例）

器官分類 基本語	因果関係を問わない N (%)	因果関係が否定できない N (%)
すべての有害事象	13 (100%)	13 (100%)
全身		
無力症	4 (30.8)	4 (30.8)
頭痛	4 (30.8)	4 (30.8)
感染	3 (23.1)	1 (7.7)
細菌感染	3 (23.1)	1 (7.7)
事故による外傷	2 (15.4)	1 (7.7)
悪寒	2 (15.4)	0 (0.0)
心血管系		
浮腫	4 (30.8)	3 (23.1)
末梢性浮腫	3 (23.1)	1 (7.7)
消化器系		
食欲不振	3 (23.1)	3 (23.1)
下痢	2 (15.4)	1 (7.7)
鼓腸	2 (15.4)	1 (7.7)
内分泌系		
甲状腺機能低下症	6 (46.2)	6 (46.2)
血液及びリンパ系		
白血球減少症	6 (46.2)	6 (46.2)
リンパ腫様反応	3 (23.1)	1 (7.7)
貧血	2 (15.4)	1 (7.7)
代謝及び栄養障害		
高脂血症	7 (53.8)	7 (53.8)
血清 GOT 増加	3 (23.1)	3 (23.1)
血清 GPT 増加	2 (15.4)	2 (15.4)
神経系		
浮動性めまい	2 (15.4)	2 (15.4)
不眠症	2 (15.4)	2 (15.4)
呼吸器系		
咳嗽増加	2 (15.4)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (15.4)	1 (7.7)
肺炎	2 (15.4)	1 (7.7)
鼻炎	2 (15.4)	0 (0.0)
皮膚及び付属器		
そう痒症	5 (38.5)	4 (30.8)
剥脱性皮膚炎	4 (30.8)	4 (30.8)
皮膚潰瘍	3 (23.1)	1 (7.7)
皮膚乾燥	2 (15.4)	2 (15.4)
爪の障害	2 (15.4)	1 (7.7)
発疹	2 (15.4)	2 (15.4)
皮膚障害	2 (15.4)	2 (15.4)

注：器官分類及び基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。被験者の計数は、各基本語に最大 1 回とした。「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: L1069-24S Supplemental Abbreviated CSR Table 6, 8, Listing L012

b) 死亡

追加被験者では、死亡例として、試験期間中に 1 例、治験実施計画書で規定した治験薬投与期間及びフォローアップ期間終了後に 2 例が報告された。試験期間中の死亡例は、Day 77 に敗血症による死亡が 1 例（被験者番号 282-547）であり、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。また、フォローアップ期間終了後の死亡例は、Day 304 に肺炎による死亡が 1 例（被験者番号 348-334）及び Day 114 にリンパ腫様反応による死亡が 1 例（被験者番号 444-592）であり、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。試験期間中に死亡した 1 例は、投与開始から死亡までの期間に開始用量の 300 mg/m^2/day から投与量の変更は行わなかった。また、フォローアップ期間終了後の死亡例 2 例については、被験者番号 348-334 は Day 82 に投与量を 300 mg/m^2/day から 400 mg/m^2/day に増量し、最終投与日（Day 202）まで継続した。被験者番号 444-592 は Day 16 に本剤を一時休薬し、Day 26 に 300 mg/m^2/day で投与を再開、その後 Day 38 に一時休薬し、Day 53 に 150 mg/m^2/day で再開、以降、最終投与日（Day 66）まで継続した。

c) その他の重篤な有害事象

追加被験者に認められたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.8-38 に示した。

重篤な有害事象は全体の 46.2%（6/13）に認められた。最もよくみられた重篤な有害事象はリンパ腫様反応であり、3 例（23.1%）に認められた。

因果関係が否定できない重篤な有害事象は 3 例に認められ、リンパ腫様反応、そう痒症及び幻覚（被験者番号 014-1476）、思考異常（被験者番号 282/547）及び肺炎（被験者番号 357/1491）であった。中等度と判断された思考異常を除き、これらの事象の程度はやや高度であった。リンパ腫様反応及びそう痒症は、治験担当医師により、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。幻覚、思考異常及び肺炎は、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

表 2.7.6.8-38 追加被験者に認められた重篤な有害事象（追加被験者 13 例）

器官分類 基本語	全体（N=13） N (%)
すべての重篤な有害事象	6 (46.2)
全身－すべて	1 (7.7)
敗血症	1 (7.7)
心血管系－すべて	1 (7.7)
浮腫	1 (7.7)
血液及びリンパ系－すべて	3 (23.1)
リンパ腫様反応	3 (23.1)
神経系－すべて	2 (15.4)
幻覚	1 (7.7)
思考異常	1 (7.7)
呼吸器系－すべて	1 (7.7)
肺炎	1 (7.7)
皮膚及び付属器－すべて	2 (15.4)
剥脱性皮膚炎	1 (7.7)
そう痒症	1 (7.7)

注：器官分類及び基本語は Ligand modified COSTART 5 Dictionary に従ってコーディングした。被験者の計数は、各基本語に最大 1 回及び各器官分類の「すべて」の行に最大 1 回とした。
Source: L1069-24S Supplemental Abbreviated CSR Table 10、Listing L013

d) その他の重要な有害事象

用量制限毒性は追加被験者の 46.2%（6/13）に認められた。最もよくみられた用量制限毒性は高トリグリセリド血症であり、15.4%（2/13）に認められた。

治験実施計画書で規定した治験薬投与期間及びフォローアップ期間終了までに有害事象により試験を中止した被験者は、追加被験者の 15.4%（2/13）であった。1 例は、被験者番号 444-592（後日、リンパ腫様反応で死亡）であり、やや高度の無力症により Day 66 に試験を中止した。治験担当医師により、本事象と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定された。1 例は、被験者番号 453-583 であり、悪心、弱視及び頭痛により Day 52 に試験を中止した。治験担当医師により、これらの事象はやや高度で治験薬との因果関係は多分関連ありと判定された。

4) 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び他の安全性に関する観察項目の評価

最も高度の臨床検査値異常の発現率を開始用量群別に表 2.7.6.8-39 に示した。

追加被験者 13 例について、NCI-CTC Grade 3 又は 4 が認められた被験者の割合が最も多かった検査結果は、絶対好中球数減少 53.8%（7/13）、尿酸増加 30.8%（4/13）、絶対リンパ球数減少 23.1%（3/13）及び総コレステロール増加 15.4%（2/13）であった。なお、Grade 4 の血中トリグリセリド増加が 1 例（7.7%）にみられた。

バイタルサイン及び身体所見については、臨床的に特筆すべき傾向は認められなかった。

細隙灯顕微鏡検査を実施したところ、本試験期間中に白内障の発現を示唆する変化は認められなかった。

表 2.7.6.8-39 NCI-CTC Grade 別の最も高度な臨床検査値異常の発現率（追加被験者 13 例）

検査項目（単位）	被験者数 [2]	Grade 3 [1] N (%)	Grade 4 [1] N (%)
絶対リンパ球数（$\times 10^3/\mu L$）	13	3 (23.1)	0 (0.0)
絶対好中球数（$\times 10^3/\mu L$）	13	5 (38.5)	2 (15.4)
アルブミン（g/dL）	13	1 (7.7)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）	13	1 (7.7)	0 (0.0)
ヘモグロビン量（g/dL）	13	1 (7.7)	0 (0.0)
総コレステロール（mg/dL）	13	2 (15.4)	0 (0.0)
トリグリセリド（mg/dL）	13	0 (0.0)	1 (7.7)
尿酸（mg/dL）	13	4 (30.8)	0 (0.0)

1) NCI-CTC version 2 による Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常。治験薬投与中及び治験薬投与中止後の両方のすべての値を含む。
2) ベースライン時以降の臨床検査測定値が 1 つ以上ある被験者数
Source: L1069-24S Supplemental Abbreviated CSR Table 13

2.7.6.9 E7273-G000-401 試験［有効性及び安全性試験］（評価資料）

難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫患者を対象として、2 用量のベキサロテンの有効性及び安全性を検討した第 IV 相試験

添付資料番号 5.3.5.2.4（評価）

2.7.6.9.1 試験方法の概要

試験の表題

Phase IV Randomized Study of Two Dose Levels of Targretin® Capsules in Subjects with Refractory Cutaneous T-cell Lymphoma

治験責任医師

[redacted] 他、計 16 名

治験実施医療機関

[redacted] 他、計 16 施設（すべて米国）

公表論文

なし

試験期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ

IV

目的

難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者を対象に 2 つの開始用量でのベキサロテン（以下、「本剤」）の有効性、安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は、多施設共同、ランダム化、オープンラベル、第 IV 相試験で、難治性の CTCL 患者を対象に、本剤 2 用量の忍容性、安全性及び抗腫瘍効果を評価した。

対象は、CTCL と確定診断され、少なくとも 1 種類の前治療（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 患者とした。

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に割り付け、本剤を 1 日 1 回投与することとした。投与期間は最大 24 週間とした。

安全性及び有効性の評価は、投与開始前（本剤投与開始前 30 日以内）、ベースライン（Day 1）、投与期間中は 4 週間ごと、及びフォローアップ時（本剤最終投与後 4 週間）に行うこととした。

本試験は、米国 FDA との合意に基づき、異なる開始用量での治療におけるリスクベネフィットを評価することで、CTCL 患者に対する治療薬として承認されている本剤の追加情報を取得することを目的として実施した。

被験者数

(1) 計画被験者数

合計 60 例（各群 30 例）とした。

全身療法抵抗性の CTCL 患者では、自然治癒を期待することはできないが、CTCL の疾患評価における多様性を考慮し、本試験の統計解析では最大自然奏効率を 5%と設定した。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、治療群あたりの症例数として設定した。

(2) 実施被験者数

解析対象：59 例

- 開始用量 300 mg/m^2/day 群（以下、「300 mg 群」）：29 例
- 開始用量 150 mg/m^2/day 群（以下、「150 mg 群」）：30 例

診断及び主な組み入れ基準

被験者は、18 歳以上の男女で、難治性の CTCL と確定診断された（皮膚科医によって皮膚生検に基づき組織学的に CTCL であると確認された）患者とした。また、少なくとも 1 種類の CTCL に対する全身療法に治療抵抗性を示し、全身療法の適応となる CTCL 患者とした。

治験薬、用量及び投与方法

(1) 被験薬

本試験では、「臨床試験でのみ使用」とラベルに記載された市販のベキサロテン 75 mg カプセル（Targretin capsule）を使用した。本剤は、1 日 1 回、夕食後に経口投与した。

開始用量は、300 mg/m^2/day 又は 150 mg/m^2/day のいずれかとした。

毒性及びトリグリセリドの異常所見が認められた場合は、必要に応じて本剤の用量を減量可能とした。開始用量が 300 mg/m^2/day の被験者では、本剤の投与量を 300 mg/m^2/day→200 mg/m^2/day→100 mg/m^2/day→50 mg/m^2/day へ順次減量可能とした。開始用量が 150 mg/m^2/day の被験者では、本剤の投与量を 150 mg/m^2/day→100 mg/m^2/day→50 mg/m^2/day へ順次減量可能とした。

本試験中に被験者がトリグリセリド値の異常高値を示した場合は、追加の臨床検査により上昇したトリグリセリド値のモニタリングを行うこととした。試験を継続するためには、これらの被験者のトリグリセリド値の異常高値に対する高脂血症治療の調整も行うこととした。さらに、トリグリセリド異常の程度に応じて、本剤の減量、休薬又は試験の中止を行うこととした。

用量制限毒性（以下、「DLT」）と本剤の用量調整について、試験実施計画書に規定した。詳細を表 2.7.6.9-1 に示した。

DLT とは、「試験医師の判断で、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 2.7.6.9-1 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（Grede 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) 対照薬

なし

(3) 投与期間

投与期間は 24 週間とした。

評価項目及び評価基準

(1) 有効性

1) 主要評価項目

有効性の主要評価項目は以下のとおりとした。有効性の主要評価項目は、本剤の 24 週間投与期間中に評価した。

判定基準の詳細については、2.7.3 項に記載した。

a) Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity (CA) による皮膚病変評価に基づく奏効率：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（皮膚病変が 5 つ以下の被験者についてはそのすべてを指標病変とし)、これらの指標病変における CA スコアに基づく効果判定で、試験期間中に寛解が得られた（すなわち「CR：完全寛解」、「CCR：臨床的完全寛解」又は「PR：部分寛解」と判定された）被験者の割合（%）を CA による奏効率と定義した。

b) Physician's Global Assessment（PGA）に基づく奏効率：先行の臨床試験では CR は判定項目に含まれていなかったが、本試験では CR を以下のとおり定義した。

Complete Response（CR）：PGA による評価尺度が 0（完全に消失）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

c) 体表面積 (Body Surface Area : BSA) に占める CTCL 病変における奏効率 (以下、BSA における奏効率と表記)：判定基準は以下のとおりとした。

評価	定義
完全寛解（CR）	BSA 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）	BSA に占める病変の割合が 0%
部分寛解（PR）	BSA に占める病変の割合がベースライン時よりも少なくとも 50%減少した
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）	BSA に占める病変の割合がベースライン時から少なくとも 25%増加した

2) 副次評価項目

a) 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

b) 奏効期間：(再発日*又は非再発例では最終評価日－最初に効果がみられた日) +1 日

*再発の定義

CA における再発とは、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定義した。同様に、PGA における再発とは評価尺度が 4～6 と判定されたときと定義した。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する。ただし、試験の最後の評価が PD であった場合は、再確認は不要とする。

c) 無増悪期間：最初に PD が認められた日－初回投与日+1 日

3) 探索的評価項目

a) そう痒に対する治療効果

b) 臨床的異常リンパ節、皮膚腫瘤、内臓病変、及び他の腫瘍に対する治療効果（CCR＋PR）

	評価	定義
臨床的異常リンパ節	CCR	ベースライン時のすべての臨床的異常リンパ節の最大の径（最も長い直径）が 15 mm 未満であること
	PR	ベースライン時の臨床的異常リンパ節の SPD が 50%以上減少しており、最大の径が 1.5 cm を超える新たな臨床的異常リンパ節の出現が見られないこと
皮膚腫瘤	CCR	皮膚腫瘤が 100%消失している
	PR	ベースライン時のすべての皮膚腫瘤の長径の合計が少なくとも 50%減少していること
内臓病変	CCR	内臓病変が 100%消失している
	PR	ベースライン時のすべての内臓病変の長径の合計が少なくとも 50%減少していること

SPD＝［最大の径（主軸）×その垂直の径（副軸）］の合計

c) CTCL 病変のベースライン以降の組織学的分析

d) 血小板数のベースライン以降の変化

e) Quality of Life（QOL）質問表：新たに開発した CTCL 特異的 QOL 質問表を使用した。質問項目を以下に記載する。

CTCL 特異的 QOL 質問表

1) On a scale of 1 to 10 (1 being the very worst and 10 being the very best), how have you been feeling on the average during the past 4 weeks?

a) Overall, in general?

b) Physically?

c) Emotionally?

d) Personal/Social Life?

e) About your job, work*?

* If you are a homemaker, student, retired or unemployed, your "work" means your daily duties, chores, routine or school, as applicable.

2) Over the past 4 weeks, how much itchiness have you noted at your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) skin lesions?

[No Itchiness at all: 1; Minimal Itchiness: 2; Mild Itchiness: 3; Moderate Itchiness: 4; Extreme Itchiness: 5]

3) Over the past 4 weeks, how much redness, scaling and/or plaque elevation (raised patch) have you noted at your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) skin lesions?

[No redness, scaling or plaque at all: 1; Minimal redness, scaling and/or plaque: 2; Mild redness, scaling and/or plaque: 3; Moderate redness, scaling and/or plaque: 4; Extreme redness, scaling and/or plaque: 5]

4) Over the past 4 weeks, what has been your level of satisfaction/dissatisfaction with your physical appearance with respect to your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses)?

[Very Dissatisfied: 1; Moderately Dissatisfied: 2; Neutral:3; Moderately Satisfied: 4; Very Satisfied: 5]

5) Over the past 4 weeks, how much did your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) interfere with your normal work activities (job, career, housework, school, chores, etc.)?

[Not at all Disruptive: 1; Minimally Disruptive: 2; Mildly Disruptive: 3; Moderately Disruptive: 4; Extremely Disruptive: 5]

6) Over the past 4 weeks, how much did your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) interfere with your normal social activities (personal relationships, visiting with friends or relatives, social gatherings, sexual activities, etc.)?

[Not at all Disruptive: 1; Minimally Disruptive: 2; Mildly Disruptive: 3; Moderately Disruptive: 4; Extremely Disruptive: 5]

7) Over the past 4 weeks, how much did your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) interfere with your normal physical activities (lifting objects, carrying groceries, climbing stairs, sports activities, etc.)?

[Not at all Disruptive: 1; Minimally Disruptive: 2; Mildly Disruptive: 3; Moderately Disruptive: 4; Extremely Disruptive: 5]

(The following two questions should not be answered at the baseline visit.)

8) Taking into account the appearance and all symptoms related to your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses), how has your cutaneous T-cell lymphoma (mycoses) changed as compared to before your participation in this study?

[Much Worse: 1; Moderately Worse: 2; About the Same: 3; Moderately Improved: 4; Much Improved: 5]

9) What has been your overall level of satisfaction or dissatisfaction with the drug treatment in this study?

[Very Dissatisfied: 1; Moderately Dissatisfied: 2; Neutral: 3; Moderately Satisfied:

4; Very Satisfied: 5]

(2) 安全性評価項目

有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、甲状腺機能検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温及び体重）、骨密度（BMD）

統計手法

(1) 解析対象

本試験では、安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（FAS）の 2 つの解析対象集団を使用した。

安全性解析対象集団とは、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した。

FAS とは、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。特に断りのない限り、有効性及び安全性データについて欠測値の補完は行わなかった。

(2) 有効性

人口統計学的データ及び各ベースライン値は、開始用量群ごとに要約した。

主要評価項目

有効性の主要評価項目である CA、PGA 及び BSA に基づく奏効率とは、主要評価項目のそれぞれにおいて、試験期間中に完全寛解（CR）、臨床的完全寛解（CCR）又は部分寛解（PR）と判定された被験者数の割合（%）の合計と定義した。主要評価項目それぞれについて、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。

副次的評価項目

奏効前期間とは、 CR、CCR 又は PR が再確認のうえ確定した被験者について、初回投与日から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、奏効が確認された被験者について、最初に効果がみられた日から、再発又は死亡するまでの期間と定義した。試験期間中、非再発例については、最初に効果がみられた日から、効果の持続が最後に確認された日までの期間と定義した。

無増悪期間とは、初回投与日から、初めて PD が認められた日までの期間と定義した。

副次的評価項目の中央値は Kaplan-Meier 法により推定することとした。さらに、Kaplan-Meier 曲線を作成し、75 パーセンタイル及び 25 パーセンタイルを推定することとした。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、通常の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し、2 標本 t 検定を用いて p 値を算出した。

(3) 探索的評価項目

以下の有効性の探索的評価項目については記述統計量のみ記載することとした。

- そう痒に対する治療効果
- Quality of Life（QOL）質問表への回答
- 臨床的異常リンパ節、皮膚腫瘤、内臓病変、その他の腫瘍病変に対する治療効果（CCR＋PR）
- CTCL 病変のベースライン以降の組織学的分析
- 血小板数のベースライン以降の変化

既存の内臓病変、又はその疑いがある場合は、ベースライン、試験期間中及び治療終了時に評価を行うこととした。内臓病変の悪化が疑われる場合は CT スキャンを実施した。

臨床的に異常な表在リンパ節（超音波測定により長径 1.5 cm 以上のリンパ節）がある場合、ベースライン及び試験期間中は 4 週ごとに評価を行い、垂直に交わる 2 つの最長径を記録した。

皮膚腫瘤（垂直に交わる 2 つの最長径 1.0 cm×1.0 cm 以上、高さ 0.5 cm 以上の腫瘤）は、ベースライン及び試験期間中は 4 週ごとに評価を行い、その数、解剖学的位置、大きさ（垂直に交わる 2 つの最長径及び皮膚表面からの高さ）を記録した。

胸部 X 線及び骨盤／腹部又は全身の CT スキャンを、スクリーニング（試験登録前 30 日以内）、及び試験治療終了又は中止時に実施した。

ベースライン時の血小板数からの絶対数変化及びパーセント変化は、ベースライン時の血小板数（低値又は基準値範囲内）をもとに各来院時の検査ごとに算出した。30,000/mL 以上増加した被験者数の割合を開始用量群別に集計した。

開始用量群間のそう痒のデータを分析するため、ベースラインからのそう痒スコアの 2 段階の改善が少なくとも 4 週間継続している被験者を奏効例と定義した。この定義に基づき、ベースライン時のそう痒スコアが 0 又は 1 の被験者はそう痒評価不能症例とした。そのため、そう痒における奏効率はベースライン時のそう痒スコアが 2 以上であった被験者数に対し、ベースライン時から 2 段階以上のそう痒スコアの改善が 4 週間以上認められていた被験者の割合と定義した。

探索的有効性評価項目については、記述統計量とクロス表を表示した。データベース固定後、そう痒及び血小板数に対する治療効果を開始用量群で比較検討するため、カイ二乗検定を用いて p 値を算出した。

(4) 安全性

有害事象は、MedDRA version 17.0 に従ってコーディングした。日本語への翻訳については ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Version 17.0 を使用した。有害事象（本剤の初回投与日以降に発現した、又は本剤の初回投与日以前に認められていた事象の悪化）は、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）、重篤性、重症度及び試験薬との因果関係によって分類し、開始用量 300 mg/m^2/day 群（以下、300 mg 群）及び開始用量 150 mg/m^2/day 群（以下、

150 mg 群）ごとに、頻度分布で要約した。頻度分布には、有害事象の発現例数及び発現率（%）を示した。

臨床検査値は、実測値及びベースラインからの変化量を、来院日ごと、開始用量群ごとに、記述統計量で要約した。また、有害事象共通用語基準（CTCAE）Version 4.0 に基づきシフトテーブルを作成した。

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、口腔内体温）は、実測値及びベースラインからの変化量を、来院日ごと、開始用量群ごとに記述統計量で要約した。

骨密度は、腰椎と近位大腿骨の DEXA スキャンによる T スコア及び Z スコアのベースライン値からの変化量を記述統計量で要約した。

2.7.6.9.2 結果の要約

被験者の内訳と特性

被験者の内訳を表 2.7.6.9-2 に示した。

スクリーニングを受けた 95 例のうち、本試験に組み入れられた 59 例の被験者は、300 mg 群又は 150 mg 群のいずれかに 1：1 にランダム割付された。開始用量ごとの被験者数は、300 mg 群 29 例、150 mg 群 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 例全例が FAS 採用例であった。

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、300 mg 群が 9 例（31.0%）、150 mg 群が 10 例（33.3%）であった。

表 2.7.6.9-2 被験者の内訳

	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
スクリーニング			95
ランダム割付された被験者	29 (100.0)	30 (100.0)	59 (100.0)
本剤投与なし*	0	0	0
本剤投与あり*	29 (100.0)	30 (100.0)	59 (100.0)
完了例*	20 (69.0)	20 (66.7)	40 (67.8)
中止例*	9 (31.0)	10 (33.3)	19 (32.2)

*：パーセントは各開始用量群の被験者数をもとに算出した
Source: E7273-G000-401 CSR Table 9-1

開始用量群別の主な試験中止理由を表 2.7.6.9-3 に示した。

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（300 mg 群が 4 例、150 mg 群が 1 例）、被験者による同意撤回（300 mg 群が 3 例、150 mg 群が 2 例）であった。有効性の欠如による中止は 150 mg 群のみ 2 例、病勢悪化による中止は 3 例（300 mg 群が 2 例、150 mg 群が 1 例）であった。その他の理由による中止は 150 mg 群のみ 4 例で、併用禁止薬の使用による早期中止が 1 例、2 ヵ月間国外に滞在が 1 例、被験者の MRSA 再燃のため試験依頼者

が決定したものが 1 例、被験者が試験開始前に全身療法を中止しなかったためが 1 例であった。

表 2.7.6.9-3 開始用量群別の主な試験中止理由

	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 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)
病勢悪化	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

評価したデータセット

本試験では、2 つの解析対象集団を使用した。安全性解析対象集団とは、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した。FAS とは、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。ランダム割付された 59 例全例が安全性解析対象集団及び FAS に採用された。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

(1) 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.9-4 に、ベースライン時の CTCL の疾患特性の概要を表 2.7.6.9-5 に示した。

本試験の FAS は、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（BSA）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、300 mg 群では 75.9% (22/29 例)、150 mg 群では 50.0% (15/30 例)、II 又は II B の被験者の割合は、300 mg 群では 10.3% (3/29 例)、150 mg 群では 33.3% (10/30 例) であった。病期 III 以上の進行期例は 300 mg 群では 10.3% (3/29 例) 及び 150 mg 群では 13.3% (4/30 例) で、病期が不明な被験者は各群 1 例であった。

表 2.7.6.9-4 人口統計学的特性（FAS）

	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 2.7.6.9-5 ベースライン時の疾患特性の概要（安全性解析対象集団）

	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			
IA	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)
IB	19 (65.5)	13 (43.3)	32 (54.2)
II	0	7 (23.3)	7 (11.9)
IIB	3 (10.3)	3 (10.0)	6 (10.2)

（次頁に続く）

*：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 14.1.7.2 Table 14.1.7.3

表 2.7.6.9-5 ベースライン時の疾患特性の概要（安全性解析対象集団）

	300 mg 群 (N=29) N (%)	150 mg 群 (N=30) N (%)	合計 (N=59) N (%)
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 14.1.7.2 Table 14.1.7.3

試験薬の服薬状況

試験薬の服薬率を開始用量群別に表 2.7.6.9-6 に示した。服薬率は、処方したカプセル数に対し、被験者が服用したカプセル数の割合とした。

服薬率の中央値は、300 mg 群が 81.21%（範囲：33.3～100%）、150 mg 群が 100%（範囲：81.0～100%）であり、150 mg 群よりも 300 mg 群が低かった。150 mg 群では被験者全例が 80%以上の服薬率であったが、300 mg 群では服薬率が 80%以上であった被験者は 51.7%（15/29）で、残りの 14 例は服薬率が 80%未満であった。

表 2.7.6.9-6 開始用量群別の試験薬の服薬状況（FAS）

	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
服薬遵守率（%）			
被験者数	28	30	58
平均（標準偏差）	79.17 (21.083)	96.94 (5.159)	88.36 (17.444)
中央値	81.21	100.00	98.21
最小値－最大値	33.3－100.0	81.0－100.0	33.3－100.0
服薬率別被験者数			
> 120%	0	0	0
> 100%～120%	0	0	0
80%～100%	15 (51.7)	30 (100)	45 (76.3)
60%～< 80%	7 (24.1)	0	7 (11.9)
< 60%	6 (20.7)	0	6 (10.2)
不明	1 (3.4)	0	1 (1.7)

Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-3

有効性の結果

有効性の結果は、特に断りのない限り、FAS を対象とした解析結果を記載した。

（1） 主要評価項目

CA、PGA 及び BSA に基づく最良の効果について、開始用量群別にそれぞれ表 2.7.6.9-7、表 2.7.6.9-8 及び表 2.7.6.9-9 に要約した。

主要評価項目である CA、PGA 及び BSA 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、300 mg 群が 150 mg 群より高く、CA ではそれぞれ 34.5%及び 23.3%(p=0.3985)、PGA では 37.9%及び 20.0%(p=0.1581)、BSA では 34.5%及び 23.3%(p=0.3985)であった。奏効率については、評価方法にかかわらず、開始用量群間に統計学的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)。

CA 及び PGA に基づく評価では、PR がみられた被験者の割合は 300 mg 群が 150 mg 群よりも多く、CA ではそれぞれ 24.1%（7/29）及び 16.7%（5/30）、PGA では 27.6%（8/29）及び 16.7%（5/30）であった。一方、BSA に基づく評価では、PR がみられた被験者の割合は 300 mg 群が 24.1%（7/29）、150 mg 群が 20.0%（6/30）と同様であった。CR が認められた被験者は、CA 及び PGA に基づく評価ではみられなかったが、BSA に基づく評価では 300 mg 群で 2 例、150 mg 群で 1 例が認められた。

PD は、CA に基づく評価で 300 mg 群に 1 例が認められたが、PGA 及び BSA では PD はみられなかった。

表 2.7.6.9-7 CA に基づく最良の効果（FAS）

	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	p 値
CR+CCR+PR	10 (34.5)	7 (23.3)	17 (28.8)	0.3985
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 2.7.6.9-8 PGA に基づく最良の効果（FAS）

	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	p 値
CR+CCR+PR	11 (37.9)	6 (20.0)	17 (28.8)	0.1581
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 2.7.6.9-9 BSA に基づく最良の効果（FAS）

	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	p 値
CR+CCR+PR	10 (34.5)	7 (23.3)	17 (28.8)	0.3985
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

(2) 副次的評価項目

1) 奏効前期間

CA、PGA 及び BSA による奏効例（CR、CCR 又は PR と判定された被験者）について、初回投与日から最初に効果がみられた日までの期間（奏効前期間）を、開始用量群別に、それぞれ表 2.7.6.9-10、表 2.7.6.9-11 及び表 2.7.6.9-12 に示した。

CA による奏効前期間の平均値は、300 mg 群及び 150 mg 群で、それぞれ 91.6 日及び 99.9 日であり、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、300 mg 群が 150 mg 群よりも長く、PGA ではそれぞれ 103.5 日及び 53.5 日（p=0.0160：t 検定）、BSA ではそれぞれ 117.0 日及び 66.1 日（p=0.0209：t 検定）であり、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.6.9-10 CA による奏効例の奏効前期間

	300 mg 群 (N=29)	150 mg 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
奏効例数	10	7	17	
奏効前期間（日）				
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	

p 値は t 検定を用いて算出した
*：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
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-6

表 2.7.6.9-11 PGA による奏効例の奏効前期間

	300 mg 群 (N=29)	150 mg 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
奏効例数	11	6	17	
奏効前期間（日）				
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	

p 値は t 検定を用いて算出した
*：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
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-6

表 2.7.6.9-12 BSA による奏効例の奏効前期間

	300 mg 群 (N=29)	150 mg 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
奏効例数	10	7	17	
奏効前期間（日）				
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
*：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
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-6

2） 奏効期間

CA、PGA 及び BSA よる奏効例（CR、CCR 又は PR と判定された被験者）について、最初に効果がみられた日から、再発又は死亡するまでの期間（奏効期間）を、開始用量群別に、それぞれ表 2.7.6.9-13、表 2.7.6.9-14 及び表 2.7.6.9-15 に示した。再発が認められなかった被験者の奏効期間は、解析上、最後に効果の継続が確認された日までと定義した。

CA による奏効期間の平均値は、300 mg 群が 150 mg 群よりも長く、それぞれ 83.7 日及び 65.9 日であった。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 による奏効期間の平均値は 300 mg 群よりも 150 mg 群が長く、PGA ではそれぞれ 69.4 日及び 111.5 日（p=0.0430：t 検定）、BSA ではそれぞれ 54.1 日及び 99.4 日（p=0.0447）であり、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.6.9-13 CA による奏効例の奏効期間

	300 mg 群 (N=29)	150 mg 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
奏効例数	10	7	17	
奏効期間（日）				
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	

p 値は t 検定を用いて算出した
*：奏効期間 = 最終評価日−最初に効果がみられた日+1 日
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-5

表 2.7.6.9-14 PGA による奏効例の奏効期間

	300 mg 群 (N=29)	150 mg 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
奏効例数	11	6	17	
奏効期間（日）				
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	

p 値は t 検定を用いて算出した
*：奏効期間 = 最終評価日−最初に効果がみられた日+1 日
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-5

表 2.7.6.9-15 BSA による奏効例の奏効期間

	300 mg 群 (N=29)	150 mg 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
奏効例数	10	7	17	
奏効期間（日）				
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
*：奏効期間 = 最終評価日−最初に効果がみられた日+1 日
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-5

3） 無増悪期間

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。

CA、PGA 及び BSA による無増悪期間を、開始用量群別に、表 2.7.6.9-16、表 2.7.6.9-17 及び表 2.7.6.9-18 に示した。

本試験期間中に PD が認められた被験者は 300 mg 群及び 150 mg 群ともに少なかった。CA による PD が認められた被験者数は 300 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 2 例及び 1 例、PGA では 300 mg 群に 2 例、BSA では 300 mg 群及び 150 mg 群に各 2 例であった。

CA、PGA 及び BSA による 300 mg 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。150 mg 群では、CA 及び BSA 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。

無増悪期間の平均値について、開始用量群間に有意な差は認められなかった (CA 及び BSA でそれぞれ、p=0.3311 及び p=0.9545 : t 検定。PGA は PD が 300 mg 群のみであったため、p 値算出せず)。

表 2.7.6.9-16 CA による無増悪期間 (FAS)

	300 mg 群 (N=29)	150 mg 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
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	

NE = 算出せず (n = 1 のため)
p 値は t 検定を用いて算出した
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-7

表 2.7.6.9-17 PGA による無増悪期間 (FAS)

	300 mg 群 (N=29)	150 mg 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
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	

NE = 算出せず (n = 1 のため)
p 値は t 検定を用いて算出した
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-7

表 2.7.6.9-18 BSA による無増悪期間 (FAS)

	300 mg 群 (N=29)	150 mg 群 (N=30)	合計 (N=59)	p 値
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
Source: E7273-G000-401 CSR Table 10-7

(3) 探索的評価項目

1) そう痒

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、300 mg 群で 100%(20/20)及び 150 mg 群で 91.7%（22/24）の被験者が、そう痒スコアの 2 段階以上の改善が 4 週間以上維持され、そう痒の改善及び維持が認められた。

2) ベースライン時からの血小板数の変化

ベースライン時の血小板数の平均（標準偏差）は 300 mg 群（28 例）及び 150 mg 群（30 例）で同様で、それぞれ 259.6（75.69）$\times 10^9$/L 及び 262.7（72.41）$\times 10^9$/L であったが、本剤投与後のほとんどの評価時点で、平均血小板数のベースライン時からの増加が認められた。24 週時の、ベースライン時からの変化率の平均(標準偏差)は、300 mg 群(22 例)及び 150 mg 群（24 例）でそれぞれ 3.1%（17.99）及び 7.4%（26.54）であった。

血小板数に反応がみられた被験者の割合（試験期間中にベースライン時から 30,000/mL 以上血小板数が増加した被験者の割合）は、300 mg 群及び 150 mg 群で同様であり、それぞれ 79.3%（23/29）及び 73.3%（22/30）であった。

3) 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

本試験の被験者のほとんどでは、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、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の判定は不明であった。表 2.7.6.9-19 に示すように、評価データが得られている一部の被験者について、300 mg 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。150 mg 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得られた被験者は認められなかった。

表 2.7.6.9-19 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）

	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	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	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	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

4) CTCL 特異的 QOL 質問表（質問票の詳細は「評価項目及び評価基準」の項参照）

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、300 mg 群が 150 mg 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、300 mg 群と 150 mg 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、300 mg 群が 150 mg 群より多く、それぞれ 22.2%（6/27）及び 13.8%（4/29）であった。

安全性の結果

安全性の結果は、特に断りのない限り、安全性解析対象集団を対象とした解析結果を記載した。

(1) 試験薬への曝露

試験薬への曝露を表 2.7.6.9-20 に示した。

治療期間（休薬した期間を含む）の中央値は、300 mg 群及び 150 mg 群のいずれも、167.00 日であった。

休薬した期間を含まないように考慮した試験薬への曝露は、300 mg 群が 150 mg 群と比べてわずかに少なく、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、300 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 19.00 週及び 22.57 週であった。被験者ごとの投与回数の中央値は、300 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 133.00 回及び 158.00 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 73.74%及び 100.00%であった。

1 日あたりの試験薬の力価の中央値は、300 mg 群が 150 mg 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 300 mg 群が 150 mg 群と比べて多く、それぞれ 22950.00 mg 及び 19800.00 mg であった。

表 2.7.6.9-20 試験薬への曝露（FAS）

	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
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
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) 有害事象

本項で記載する有害事象はすべて試験薬投与後に発現した事象である。本試験では有害事象はMedDRA Version 17.0に従ってコーディングした。日本語への翻訳についてはMedDRA/J Version 17.0を使用した。本文中の有害事象名は特に断りのない限り、基本語で記載した。

試験薬との関連性については、not related（関連なし）、possibly related（関連あるかもしれない）、probably related（多分関連あり）で評価した。試験薬との関連性の記録がない又は不明である場合は、解析上、「多分関連あり」として取り扱った。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」又は不明の有害事象を「試験薬との因果関係が否定できない有害事象」とした。

1) 有害事象の概要

本試験の有害事象の要約を表 2.7.6.9-21 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、300 mg群と150 mg群でそれぞれ44.8%（13/29）及び36.7%（11/30）であり、300 mg群が150 mg群よりも高かった。同様に、CTCAE Grade 3又は4の有害事象の発現率は、300 mg及び150 mg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）、及び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300 mg群が150 mg群と比べて高かった。

死亡は、300 mg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 2.7.6.9-21 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

分類 1),2),3),4),5)	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (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)

CTCAE=有害事象共通用語基準

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) 有害事象の解析

a) 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められた因果関係を問わないすべての有害事象を開始用量群別に表 2.7.6.9-22 に、試験薬との因果関係が否定できない有害事象を開始用量群別に表 2.7.6.9-23 に示した。

300 mg 群又は 150 mg 群のいずれかで、高頻度で認められた有害事象は、高トリグリセリド血症［300 mg 群：62.1%（18/29）及び 150 mg 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、150 mg 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 2.7.6.9-22 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 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)
Uncoded SOC	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)
血液およびリンパ系障害	13 (44.8)	6 (20.0)	19 (32.2)
貧血	2 (6.9)	1 (3.3)	3 (5.1)
骨髄機能不全	4 (13.8)	2 (6.7)	6 (10.2)
白血球減少症	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)
好中球減少症	7 (24.1)	2 (6.7)	9 (15.3)
心臓障害	2 (6.9)	3 (10.0)	5 (8.5)
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)
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)
耳痛	1 (3.4)	0	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)
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)
胃腸障害	8 (27.6)	4 (13.3)	12 (20.3)
腹部膨満	1 (3.4)	0	1 (1.7)
上腹部痛	2 (6.9)	0	2 (3.4)
便秘	2 (6.9)	0	2 (3.4)
下痢	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)
口内乾燥	0	1 (3.3)	1 (1.7)
消化不良	1 (3.4)	0	1 (1.7)
放屁	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)

（次頁に続く）

1）同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた場合は、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）MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
4）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

表 2.7.6.9-22 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 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	8 (27.6)	6 (20.0)	14 (23.7)
胸部不快感	1 (3.4)	0	1 (1.7)
胸痛	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
悪寒	0	1 (3.3)	1 (1.7)
疲労	2 (6.9)	2 (6.7)	4 (6.8)
末梢性浮腫	4 (13.8)	2 (6.7)	6 (10.2)
発熱	0	1 (3.3)	1 (1.7)
温度変化不耐症	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)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
偶発的過量投与	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)
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)
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)
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)
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)

（次頁に続く）

1) 同一の SOC（又は同一の PT）が 2 件以上認められた場合は、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) MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
4) 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

表 2.7.6.9-22 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
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)
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)
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)
血中尿素増加	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)
高比重リポ蛋白減少	1 (3.4)	0	1 (1.7)
低比重リポ蛋白増加	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)
好中球数減少	0	3 (10.0)	3 (5.1)
好中球数増加	1 (3.4)	0	1 (1.7)
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)
遊離サイロキシン減少	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)
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)
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)
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)
高血糖	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)
低アルブミン血症	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 件以上認められた場合は、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) MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
4) 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

表 2.7.6.9-22 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
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)
筋骨格系および結合組織障害	10 (34.5)	7 (23.3)	17 (28.8)
関節痛	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)
側腹部痛	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)
筋骨格痛	2 (6.9)	0	2 (3.4)
骨減少症	2 (6.9)	0	2 (3.4)
骨粗鬆症	0	2 (6.7)	2 (3.4)
四肢痛	2 (6.9)	0	2 (3.4)
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	9 (31.0)	11 (36.7)	20 (33.9)
味覚異常	0	1 (3.3)	1 (1.7)
頭痛	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)
失神	0	2 (6.7)	2 (3.4)
振戦	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)
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)
腎および尿路障害	2 (6.9)	3 (10.0)	5 (8.5)
排尿困難	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)
蛋白尿	0	2 (6.7)	2 (3.4)
腎不全	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 件以上認められた場合は、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) MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
4) 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

表 2.7.6.9-22 開始用量群別の因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
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)
急性海綿状皮膚炎（LLT）[3)]	1 (3.4)	0	1 (1.7)
皮膚炎	1 (3.4)	0	1 (1.7)
湿疹	1 (3.4)	0	1 (1.7)
間擦疹	0	1 (3.3)	1 (1.7)
光線過敏性反応	1 (3.4)	0	1 (1.7)
そう痒症	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
全身性そう痒症（LLT）[3)]	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
Rash generalized（全身湿疹）[4)]	1 (3.4)	0	1 (1.7)
皮膚剥脱	5 (17.2)	5 (16.7)	10 (16.9)
皮膚病変	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 件以上認められた場合は、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) MedDRA version 17.0 に該当する PT なし。
4) 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

表 2.7.6.9-23 開始用量群別の試験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
試験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	29 (100.0)	29 (96.7)	58 (98.3)
Uncoded SOC	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)
血液およびリンパ系障害	12 (41.4)	4 (13.3)	16 (27.1)
貧血	2 (6.9)	0	2 (3.4)
骨髄機能不全	4 (13.8)	2 (6.7)	6 (10.2)
白血球減少症	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
リンパ球減少症	0	1 (3.3)	1 (1.7)
好中球減少症	7 (24.1)	2 (6.7)	9 (15.3)
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)
耳および迷路障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)
耳痛	0	1 (3.3)	1 (1.7)
内分泌障害	15 (51.7)	11 (36.7)	26 (44.1)
甲状腺機能低下症	15 (51.7)	11 (36.7)	26 (44.1)
胃腸障害	6 (20.7)	2 (6.7)	8 (13.6)
腹部膨満	1 (3.4)	0	1 (1.7)
上腹部痛	2 (6.9)	0	2 (3.4)
便秘	2 (6.9)	0	2 (3.4)
下痢	2 (6.9)	1 (3.3)	3 (5.1)
消化不良	1 (3.4)	0	1 (1.7)
放屁	1 (3.4)	0	1 (1.7)
悪心	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	4 (13.8)	3 (10.0)	7 (11.9)
胸痛	1 (3.4)	0	1 (1.7)
疲労	1 (3.4)	2 (6.7)	3 (5.1)
末梢性浮腫	2 (6.9)	0	2 (3.4)
温度変化不耐症	0	1 (3.3)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	0	1 (1.7)
偶発的過量投与	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) 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。
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) 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 14.3.1.4

表 2.7.6.9-23 開始用量群別の試験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
臨床検査	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)	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)	2 (6.7)	6 (10.2)
血中重炭酸塩減少	1 (3.4)	0	1 (1.7)
血中リン減少	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)
血中トリグリセリド増加	4 (13.8)	4 (13.3)	8 (13.6)
血中尿素増加	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
肝酵素上昇	1 (3.4)	0	1 (1.7)
高比重リポ蛋白減少	1 (3.4)	0	1 (1.7)
低比重リポ蛋白増加	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	3 (10.0)	3 (5.1)
好中球数増加	1 (3.4)	0	1 (1.7)
甲状腺機能検査異常	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)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (3.3)	1 (1.7)
白血球数減少	2 (6.9)	2 (6.7)	4 (6.8)
代謝および栄養障害	18 (62.1)	17 (56.7)	35 (59.3)
高コレステロール血症	8 (27.6)	7 (23.3)	15 (25.4)
高血糖	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)
低アルブミン血症	1 (3.4)	0	1 (1.7)
低ナトリウム血症	1 (3.4)	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	7 (24.1)	2 (6.7)	9 (15.3)
関節痛	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)
側腹部痛	1 (3.4)	0	1 (1.7)
筋力低下	1 (3.4)	0	1 (1.7)
筋骨格痛	1 (3.4)	0	1 (1.7)
骨減少症	2 (6.9)	0	2 (3.4)
骨粗鬆症	0	1 (3.3)	1 (1.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚有棘細胞癌	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) 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。
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) 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 14.3.1.4

表 2.7.6.9-23 開始用量群別の試験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
神経系障害	9 (31.0)	10 (33.3)	19 (32.2)
味覚異常	0	1 (3.3)	1 (1.7)
頭痛	9 (31.0)	7 (23.3)	16 (27.1)
記憶障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)
失神	0	1 (3.3)	1 (1.7)
振戦	1(3.4)	0	1 (1.7)
精神障害	1 (3.4)	0	1 (1.7)
不眠症	1 (3.4)	0	1 (1.7)
腎および尿路障害	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (3.4)
排尿困難	1 (3.4)	0	1 (1.7)
頻尿	1 (3.4)	0	1 (1.7)
腎不全	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	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)
皮膚炎	1 (3.4)	0	1 (1.7)
湿疹	1 (3.4)	0	1 (1.7)
光線過敏性反応	1 (3.4)	0	1 (1.7)
そう痒症	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)
Rash generalized（全身湿疹）[5)]	1 (3.4)	0	1 (1.7)
皮膚剥脱	5 (17.2)	5 (16.7)	10 (16.9)
皮膚病変	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) 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。
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) 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 14.3.1.4

b) 有害事象の程度

有害事象の重症度は、CTCAE version 3.0 を使用して評価した。

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象を開始用量群別に表 2.7.6.9-24 に示した。

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、300 mg 群が 150 mg 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［300 mg 群：34.5%（10/29）及び 150 mg 群：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 2.7.6.9-24 開始用量群別、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 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

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡は、300 mg 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。死亡例の詳細を 2.7.6.11.3 項に記載した。

当該被験者（被験者識別コード：10101003）は、6[redacted]歳の男性で、CTCL 病期は IIB 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 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。

2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を開始用量別に表 2.7.6.9-25 に示した。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を開始用量別に表 2.7.6.9-26 に示した。

また、重篤な有害事象一覧表を表 2.7.4.2-12 に、個別被験者の詳細を 2.7.6.11.3 項に記載した。

重篤な有害事象の発現率は、300 mg 群では 44.8%（13/29）、150 mg 群では 36.7%（11/30）と、300 mg 群が 150 mg 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、300 mg 群が 150 mg 群よりも高く、それぞれ 41.4%（12/29）及び 20.0%（6/30）であった。

重篤な有害事象により試験を中止した被験者は、300 mg 群で 2 例（菌状息肉症及び貧血の 1 例、肺炎の 1 例）及び 150 mg 群で 2 例（胆嚢炎、甲状腺機能低下症）、そのうち因果関係が否定できない重篤な有害事象により試験を中止した被験者は両群ともに 1 例（300 mg 群の 1 例は貧血、150 mg 群の 1 例は甲状腺機能低下症）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、300 mg 群が 150 mg 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 300 mg 群が 150 mg 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（p=0.0257：カイ二乗検定）。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、300 mg 群が 150 mg 群よりも高く、それぞれ 31.0%（9/29）及び 6.7%（2/30）であった（p=0.0211：カイ二乗検定）。

表 2.7.6.9-25 開始用量群別、重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 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)
血液およびリンパ系障害	7 (24.1)	1 (3.3)	8 (13.6)
貧血	1 (3.4)	0	1 (1.7)
骨髄機能不全	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)
好中球減少症	3 (10.3)	0	3 (5.1)
心臓障害	0	2 (6.7)	2 (3.4)
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)
内分泌障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)
甲状腺機能低下症	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	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)
血中トリグリセリド増加	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)
高コレステロール血症	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)
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)
失神	0	1 (3.3)	1 (1.7)
腎および尿路障害	0	2 (6.7)	2 (3.4)
水腎症	0	1 (3.3)	1 (1.7)
腎不全	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) 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。

Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.5

表 2.7.6.9-25 開始用量群別、重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1),2),3)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)
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。
Source: E7273-G000-401 CSR Table 14.3.1.5

表 2.7.6.9-26 開始用量群別、因果関係が否定できない重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[1),2),3),4)] PT	300 mg 群 (N=29) n (%)	150 mg 群 (N=30) n (%)	合計 (N=59) n (%)	p 値
因果関係が否定できない重篤な有害事象発現例	12 (41.4)	6 (20.0)	18 (30.5)	0.0946
血液及びリンパ系障害	7 (24.1)	1 (3.3)	8 (13.6)	0.0257
貧血	1 (3.4)	0	1 (1.7)	
骨髄機能不全	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)	
好中球減少症	3 (10.3)	0	3 (5.1)	
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)	
内分泌障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-
甲状腺機能低下症	0	1 (3.3)	1 (1.7)	
胃腸障害	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0.4915
上腹部痛	1 (3.4)	0	1 (1.7)	
臨床検査	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)	
代謝及び栄養障害	9 (31.0)	2 (6.7)	11 (18.6)	0.0211
高コレステロール血症	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)	
神経系障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-
失神	0	1 (3.3)	1 (1.7)	
腎及び尿路障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)	-
腎不全	0	1 (3.3)	1 (1.7)	

p 値はカイ二乗検定により算出
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) 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を因果関係が否定できない有害事象とした。
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。
Source: E7273-G000-401 CSR Table 11-4、Table 14.3.1.6

3) その他重要な有害事象

a) 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った被験者一覧を表 2.7.6.9-27 に示した。

試験薬投与中止に至った有害事象は 300 mg 群で 17.2%（5/29）、150 mg 群で 6.7%（2/30）の被験者に認められ、300 mg 群が 150 mg 群よりも発現率が高かった（表 2.7.6.9-21）。

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 2.7.6.9-27 試験中止に至った被験者一覧（安全性解析対象集団）

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（投与期間：1 日）	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

b) 試験薬の休薬又は減量に至った有害事象

試験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、300 mg 群では 48.3%（14/29）、150 mg 群では 26.7%（8/30）と、300 mg 群が 150 mg 群よりも高かった（表 2.7.6.9-21）。

試験薬の減量に至った有害事象の発現率も、同様に 300 mg 群が 150 mg 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 2.7.6.9-21）。

試験薬の減量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（300 mg 群で 19 例中 11 例、150 mg 群で 8 例中 6 例）であった。

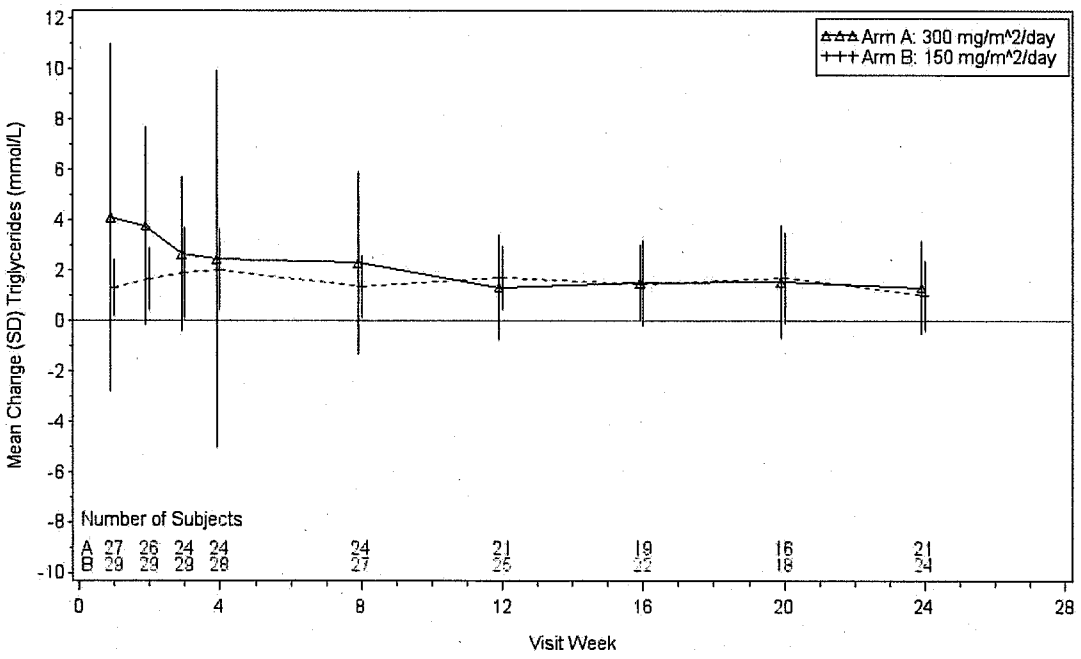
試験薬の休薬に至った有害事象一覧表を表 2.7.4.2-16 に記載した。

(4) 臨床検査値の評価

a) 脂質代謝

300 mg 群及び 150 mg 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、血清トリグリセリドの平均値の増加が認められた（図 2.7.6.9-1）。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（標準偏差）は、300 mg 群及び 150 mg 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値はベースライン時の値付近まで回復した。

図 2.7.6.9-1 来院ごとのベースライン時からの血清トリグリセリド値の変化（安全性解析対象集団）



Source: E7273-G000-401 CSR Figure 11-1

300 mg 群及び 150 mg 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（標準偏差）は、300 mg 群及び 150 mg 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）

b） 白血球

300 mg 群及び 150 mg 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（標準偏差）は、300 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ以下のとおりであった。

- 白血球：−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）

ほとんどの評価時点で、ベースライン時からの単球数の平均値の減少が認められた。24 週時/投与終了時の、単球数のベースラインからの変化率の平均（標準偏差）は、300 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ−27.74%（24.428）及び 1.12%（39.413）であった。

一方、投与開始 1 週間以内から投与 24 週時まで、ベースライン値からのリンパ球数の平均値の増加が認められた。24 週時/投与終了時の、リンパ球数のベースラインからの変化率の平均（標準偏差）は、300 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 12.46%（23.018）及び 10.60%（23.388）であった。

好酸球数及び好塩基球数の絶対値については、明らかな経時的変化は認められなかった。

c） 甲状腺刺激ホルモン

甲状腺刺激ホルモン（TSH）値、総サイロキシン値（T4）及び遊離サイロキシン値（Free T4）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率の平均（標準偏差）は、300 mg 群及び 150 mg 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%）
- 総サイロキシン値：−7.15（25.342）nmol/L（−6.7%）及び−3.68（28.926）nmol/L（−3.3%）
- 遊離サイロキシン値：−1.25（3.164）pmol/L（−8.8%）及び−0.65（4.233）pmol/L（−4.4%）

（5） バイタルサイン、身体所見及び他の安全性に関する観察項目

a) バイタルサイン

体重、BMI、体表面積、バイタルサイン及び 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見られなかった。

b) 骨密度

24 週時の腰椎の骨密度の Z スコアについて、ベースライン時からの増加量の平均値（標準偏差）は、300 mg 群が 150 mg 群より小さく、それぞれ 0.17（0.730）及び 0.28（0.604）であった（p=0.0107：t 検定）。腰椎の骨密度の T スコア及び総スコア、及び大腿部の骨密度の T スコア、Z スコア及び総スコアについて、300 mg 群と 150 mg 群のベースラインからの変化量に有意差はみられなかった。

2.7.6.10 L1069DM-01-PK Supplement 試験［バイオアベイラビリティ］（参考資料）

健康被験者を対象とした、ベキサロテンのカプセル製剤と懸濁液の相対バイオアベイラビリティ試験（報告書番号 RR-845-99-003）

添付資料番号 5.3.1.2.1（参考）

2.7.6.10.1 試験方法の概要

試験の表題

Relative Bioavailability of Targretin® Capsules and a Bexarotene Suspension in Normal Volunteers (Protocol L 1069DM-01)

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]（オランダ）

公表論文

なし

試験期間

1999 年 5 月 20 日（最初の被験者の初回投与日）～1999 年 5 月 27 日（最後の被験者の最終投与日）

開発のフェーズ

I

目的

ベキサロテンカプセルのベキサロテン懸濁液に対する相対バイオアベイラビリティを決定する。

試験方法

本試験は、ランダム化、オープンラベル、2 期、クロスオーバー試験であった。健康被験者に対し、絶食下で、2 期のいずれか一方でベキサロテン懸濁液 75 mg、他方で 75 mg ベキサロテンカプセルをそれぞれ単回投与することとした。薬物動態用の試料は、各期の投与日に、75 mg ベキサロテン懸濁液又はベキサロテンカプセルの投与後に採取した。

被験者数

12 例の被験者が各製剤の投与をそれぞれ 1 回受けた。

診断及び主な組み入れ基準

18 歳から 60 歳の健康被験者。

治験薬、用量及び投与方法

(1) 被験薬

経口投与用のベキサロテンカプセルは、ベキサロテンを 75 mg を含有し、カプセル製剤として投与又はベキサロテン懸濁液を作製するために使用した。

一晩（約 8 時間）絶食後、75 mg ベキサロテンカプセルは 250 mL の水とともに服用することとし、75 mg のベキサロテンの懸濁液は全量（懸濁用とすすぎ用）として 250 mL の水とともに服用することとした。少なくとも投与後 4 時間は摂食禁止とした。

(2) 対照薬

なし

評価項目及び評価基準

ベキサロテン懸濁液又はベキサロテンカプセルを投与し、ベキサロテンの血漿中濃度測定用試料（7 mL）を、投与前（0 時間）及び投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 10 時間に採取することとした。血漿中ベキサロテン濃度は、バリデートされた蛍光検出器付き無勾配逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により測定した。製剤間の比較を行うためのベキサロテンの薬物動態パラメータは、標準的なノンコンパートメント法を用いて推定した。

統計手法

血漿中濃度、薬物動態及び人口統計学的データは要約統計量を表示した。ベキサロテンカプセルのベキサロテン懸濁液に対する相対バイオアベイラビリティは、自然対数に変換した C_{max} 及び AUC_{inf} の解析により得られた 90%信頼区間を用いて、2 つの片側検定（two one-sided tests）により評価した。これらの信頼区間は、分散分析（ANOVA）モデルの枠組を用いて得られた対数値の平均値の差の信頼区間について、そのエンドポイントの累乗により求めた。

2.7.6.10.2 結果の要約

被験者の内訳及び人口統計学的特性

12 例の被験者が各製剤の投与をそれぞれ 1 回受けた。

被験者はすべて男性であり、白人が 10 例、アジア系が 1 例、その他が 1 例であった。すべての被験者が選択基準を満たし、ほぼ予定された時間どおりに、すべての血液試料が採取された。すべての血液試料でベキサロテン濃度を測定した。

表 2.7.6.10-1 被験者（12 例）の人口統計学的特性

	年齢（歳）	体重（kg）	身長（cm）
平均値	26	75.9	179
標準偏差	8	11.5	10
範囲	19-45	60.0-102.4	161-197

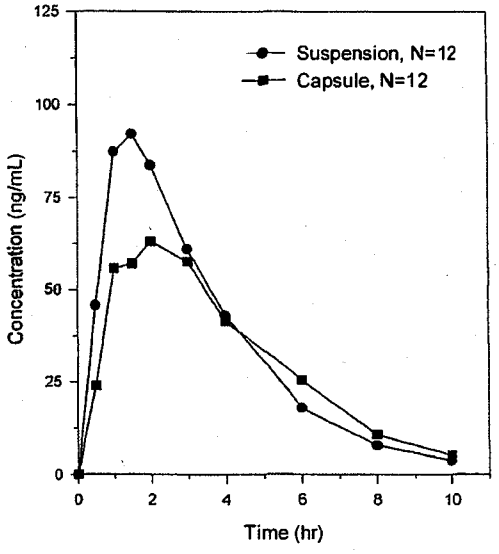
Source: RR-845-99-003 Table 2

薬物動態の結果

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 2.7.6.10-1）。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 2.7.6.10-2）。AUC_{inf} 比から求めた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は 0.976 であった（表 2.7.6.10-3）。

結論として、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は良好なバイオアベイラビリティを持つと考えられた。

図 2.7.6.10-1 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)

Source: RR-845-99-003 Figure 2

表 2.7.6.10-2 ベキサロテンカプセル及び懸濁液を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)
Source: RR-845-99-003 Table 3

表 2.7.6.10-3 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
Source: RR-845-99-003 Table 4

有害事象

本項で記載する有害事象はすべて試験薬投与後に発現した事象である。有害事象はMedDRA Version 17.0 に従ってコーディングした。本文中の有害事象名は特に断りのない限り、基本語で記載した。試験薬との関連性については、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）、Probably not related（おそらく関連なし）、No, not related（関連なし）で評価し、「関連なし」と判定された事象を除いたすべての事象を「試験薬との因果関係が否定できない有害事象」とした。

有害事象は、4/12 例（33.3%）で認められ、いずれの事象も「試験薬との因果関係が否定できない有害事象」であった（表 2.7.6.10-4)。なお、投与期間中及び試験完了時点までの期間で死亡例や重篤な有害事象は認められなかった。また、試験薬の減量、休薬、あるいは投与中止に至った有害事象も認められなかった。

表 2.7.6.10-4 L1069DM-01-PK Supplement 試験における全ての有害事象一覧

器官区分・事象名 [1]	N=12[2]	
	例数(%)	
	全 Grade	Grade3 以上 [3]
全有害事象	4 (33.3)	0 (0.0)
神経系障害		
傾眠	2 (16.7)	0 (0.0)
錯感覚	1 (8.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
熱感	1 (8.3)	0 (0.0)

1) 事象名は MedDRA/J ver.17.0 に従ってコーディングした。
2) 入手した 12 例中の CRF において、1 例分（症例番号：212）の安全性データが確認できなかった
3) 本試験の重症度分類（軽度、中等度、やや高度、高度）から、やや高度以上を「Grade3 以上」として集計した

2.7.6.11 付録

2.7.6.11.1 早期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-23 試験）の重篤な有害事象 個別被験者の詳細

添付資料番号 5.3.5.2.2

(1) フォローアップ終了後の死亡

試験番号	L1069-23
被験者番号	015-183
有害事象（基本語）	発熱、細菌感染、リンパ腫様反応
有害事象（医師記載）	fever、bacterial infection-leg tumors、worsening of lymphoma
年齢　性別　人種	74 歳　男性　白人
治験薬開始用量	6.5 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	潰瘍化した腫瘍及び局面、甲状腺機能低下症、良性前立腺肥大
併用薬	fever、bacterial infection-leg tumors 発現時：ciprofloxacin、thyroxine、finasteride、multivitamins、外用 Silvadene®クリーム worsening of lymphoma 発現時：finasterid、multivitamins、levothyroxine、silver sulfadiazine
経過・処置	74 歳白人男性被験者は 1992 年に早期（IIB）CTCL と診断された。既往歴は、潰瘍化した腫瘍及び局面、甲状腺機能低下症、良性前立腺肥大であり、以前の CTCL 治療としては、nitrogen mustard、電子線治療、局所ステロイド投与が行われた。1997 年 8 月 26 日（Day 1）、治験薬 6.5 mg/m^2/day を開始した。Day 57、効果が認められなかったため、300 mg/m^2/ day の高用量投与に変更。Day 93、両下肢の潰瘍化した腫瘍及び局面の創傷培養で黄色ブドウ球菌の増殖を認め、ciprofloxacin の投与を開始した。Day 100（1997 年 12 月 3 日）、発熱（102°F）及び下肢潰瘍の細菌感染のため入院した。事象発現時の併用薬は、ciprofloxacin、thyroxine、finasteride、multivitamins 及び外用 Silvadene®クリームであった。入院日、リンパ節腫脹の増大及び性器浮腫を伴う疾患の増悪のため、治験薬 300 mg/m^2/ day を中止し、他の全身療法が適応となった。血液培養は陰性。発熱は入院 2 日目に回復。静脈内 vancomycin を 26 日間投与し、その後、経口 ciprofloxacin、続いて経口 clindamycin を投与。Day 129 に退院。 治験担当医師は、発熱は軽度、細菌感染は中等度であり、両事象と治験薬との因果関係なしと考えた。治験依頼者は、両事象を重篤で予測できると判断した。 Day 137（1998 年 1 月 9 日）、methotrexate に対し不応なリンパ腫の増悪を発現。1998 年 1 月（入院日不明）、患者はリンパ腫の治療のため他院に入院し、Day 196（1998 年 3 月 9 日）、治験薬中止 96 日後に死亡した。事象発現時の併用薬は、finasteride、multivitamins、levothyroxine 及び silver sulfadiazine であった。死因は進行性のリンパ腫で、剖検は実施されていない。 治験担当医師は、致命的事象は高度で治験薬との因果関係なしと考えた。また、治験依頼者は、重篤で予測できると評価した。

死因	進行性のリンパ腫
因果関係－ 治験担当医師の見解	worsening of lymphoma：関連なし fever：関連なし bacterial infection-leg tumors：関連なし

試験番号	L1069-23
被験者番号	181-145
有害事象（基本語）	胆汁うっ滞性黄疸、膵炎、脱水、肺炎
有害事象（医師記載）	cholestatic jaundice、acute pancreatitis、dehydration、pneumocystis carinii pneumonia
年齢　性別　人種	54 歳　男性　白人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB
その他の病歴	CTCL に関連したそう痒症、高血圧、過敏性腸症候群、慢性腰痛、アレルギー性鼻炎、手掌湿疹性皮膚炎、腰椎椎弓切除、膝関節鏡下手術、nitrogen mustard の薬物アレルギー
併用薬	triamterene、atenolol、doxepin、fexofenadine、hydroxyzine、cefadroxil
経過・処置	難治性の早期（IB）CTCL の 54 歳白人男性被験者は CTCL に関連したそう痒症、高血圧、過敏性腸症候群、慢性腰痛、アレルギー性鼻炎、手掌湿疹性皮膚炎、腰椎椎弓切除、膝関節鏡下手術、nitrogen mustard の薬物アレルギーの既往があった。1997 年 9 月 2 日（Day 1）、治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。ベースラインの検査値異常は、空腹時血清トリグリセリド上昇［247 mg/dL（基準値：40～160）］、LDH 453 IU/L（基準値：208～378）、尿酸 8.9 mg/dL（基準値：3.3～7.5）、クレアチニン 1.5 mg/dL（基準値：0.5～1.2）、WBC 19,000/μL（基準値：3.89～10.70）で杆状核球 16.0%（基準値：0.0～3.0%）であった。ベースラインのヘモグロビンは 11.0 g/dL（基準値：12.7～18.1）、アルブミン 2.9 g/dL（基準値：3.3～4.9）。ベースラインの AST、ALT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン及びアミラーゼは正常値。Day 15 までに血清コレステロール上昇（397 mg/dL）を発現し、非空腹時トリグリセリド（1,980 mg/dL）及び LDH（583 IU/L）はさらに上昇していた。Day 29（1997 年 9 月 30 日）、強膜黄疸及び黄疸を発現したが、腹痛はみられず。総ビリルビンは 10.1 mg/dL（基準値：0.3～1.1）、アルカリホスファターゼ 527 IU/L（基準値：38～126）、AST 148 IU/L（基準値：11～47）、ALT 107 IU/L（基準値： 7～53）、LDH 556 IU/L、クレアチニン 1.6 mg/dL、非空腹時トリグリセリド 1,481 mg/dL。Day 30 に肝炎を伴う胆汁うっ滞性黄疸及び急性膵炎のため入院した。胆汁うっ滞性黄疸及び急性膵炎発現時の併用薬は、高血圧のための triamterene 及び atenolol、CTCL に関連したそう痒症のための doxepin、fexofenadine、hydroxyzine、CTCL の開放性皮膚病変のための cefadroxil であった。入院時検査でアミラーゼ 284 IU/L（基準値：45～153）、リパーゼ 1,055 IU/L（基準値：23～500）、AST 145 IU/L、ALT 111 IU/L、GGT 406 IU/L（基準値：11～50）、LDH 561 IU/L、総ビリルビン 11.3 mg/dL など、膵臓及び肝臓機能検査値の上昇を確認した。プロトロンビン時間は正常。3 日後に採取した血清アルカリホスファターゼは 799 IU/L。腹部骨盤部 CT スキャンではリンパ節症のみ認めた。胆嚢超音波では、胆嚢胆泥の

	疑いを除き有意所見なく、胆石、管拡張、膵頭部の腫瘍または腫大は認められず。B 型及び C 型肝炎ウイルスの迅速血清検査は陰性。静注補水など、入院支持療法が行われた。Day 28 に治験薬 500 mg/m^2/day は中止された。Day 35、報告によると患者は全般的に良好で退院した。Day 38 までに総ビリルビンは 22.2、アルカリホスファターゼは 1,154 に上昇した。内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）は正常で、狭窄または胆管の異常の所見なし。肝生検で、好中球浸潤及び、急性及び慢性肝小葉炎を伴う肉芽腫性肝炎を認め、特殊染色では陰性。患者状態は Day 50 に下痢及び脱水のため再入院するまで安定していた。下痢及び脱水のため肝検査値異常の回復が遅れたと考えられる。Day 50（1997 年 10 月 21 日）、治験薬中止 21 日後、患者は発熱し（38.5°C）、血液培養で黄色ブドウ球菌及び大腸菌が増殖。腹部 CT スキャンで膿瘍は示されなかったが、心臓下部の拡大が示唆された。心エコー及び軟性 S 状結腸鏡はいずれも異常なし。寄生虫及び卵、クロストリジウム・ディフィシレ毒素検査、白血球、スダン染色、及び培養及び感受性などの糞便検査で、病原体は特定できず。下痢は胆管に関連した吸収不良により発現した可能性があると考えられた。Atenolol は胆汁うっ滞性黄疸及び急性膵炎の原因物質の可能性があるため、中止された。Day 51、prednisone を開始。Day 53 までにアミラーゼ及びリパーゼは正常化。Day 57、総ビリルビン 30.6、アルカリホスファターゼ 2,886、AST 324、ALT 352。凝固パラメーターは正常。被験者の脱水は改善し、Day 58 に留置中心静脈カテーテルからの静脈内 vancomycin を 2 週間処方され、退院した。Day 84、総ビリルビン 39.0、アルブミン 2.5、アルカリホスファターゼ 3,530、AST 848、ALT 1,636。Day 96（1997 年 12 月 6 日）、脱水及び頭皮裂傷を伴う失神のため入院した。CTCL の指標病変は 5 つとも完全に消失し、体表面積に占める CTCL 病変の割合は 10%に減少した。消化器専門医は、アルブミン濃度及びプロトロンビン時間が安定していることから、胆汁うっ滞は回復するだろうと予測した。治験担当医師は、胆汁うっ滞及び膵炎はやや高度で治験薬との因果関係ありと考えた。治験依頼者は、胆汁うっ滞は重篤で予測できないと評価し、膵炎は重篤で予測できると評価した。 治験担当医師は、脱水は中等度で治験薬との因果関係なしと考えた。治験依頼者は、脱水は重篤で予測できると評価した。 Day 108（1997 年 12 月 18 日）、治験薬中止 80 日後、ニューモシスティスカリニ肺炎のため入院した。入院中、プロトロンビン時間延長［15.3 秒（基準値：11.0～13.0 秒）］、固定姿勢保持困難、進行性の肝疾患による精神錯乱も発現した。その後、急性腎尿細管壊死による急性腎不全も発現した。抗生物質を投与したが、患者の呼吸障害は進行し、Day 118 には人工呼吸を要した。また、敗血症のため低血圧を発現し、norepinephrine bitartrate による昇圧も要した。Day 119、患者の家族の希望により norepinephrine 及び人工喚気の全ての延命治療を中止し、Day 120（1997 年 12 月 30 日）、治験薬中止 92 日後に被験者はニューモシスティスカリニ肺炎による呼吸及び循環不全のため死亡した。剖検は実施されず。 治験担当医師は、致命的事象は高度で治験薬との因果関係なしと考えた。治験依頼者は、ニューモシスティスカリニ肺炎は重篤で予測できると評価した。

死因	ニューモシスティスカリニ肺炎のための呼吸及び循環不全
因果関係－ 治験担当医師の見解	cholestatic jaundice：関連あり acute pancreatitis：関連あり dehydration：関連なし pneumocystis carinii pneumonia：関連なし

試験番号	L1069-23
被験者番号	181-147
有害事象（基本語）	（データカットオフ後の報告のため COSTART コーディングなし）
有害事象（医師記載）	myocardial infarction
年齢　性別　人種	70 歳　男性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB
その他の病歴	関節炎、痛風、パニック発作、高血圧、良性前立腺肥大、脳血管発作
併用薬	allopurinol、fluoxetine、hydrochlorothiazide、lisinopril、aspirin、terazosin、etodolac
経過・処置	1997 年 10 月 17 日（Day 1）、関節炎、痛風、パニック発作、高血圧、良性前立腺肥大、脳血管発作の既往がある、早期（IB）CTCL の 70 歳白人男性被験者は治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 46、高トリグリセリド血症のため治験薬を中止した。Day 89 のフォローアップ来院時、血清トリグリセリドは正常に回復していた。Day 120（1998 年 2 月 13 日）、治験薬中止の 74 日後に被験者は心筋梗塞のため死亡した。併用薬は allopurinol、fluoxetine、hydrochlorothiazide、lisinopril、aspirin、terazosin 及び etodolac であった。 治験担当医師は、この致命的事象が高度で、治験薬投与との関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。なお、本事象はデータカットオフ後の 1999 年 2 月 18 日に治験依頼者に報告されたため、本事象／死亡はデータベースに反映されていない。
死因	心筋梗塞
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

(2) 重篤な有害事象

試験番号	L1069-23
被験者番号	014-002
有害事象（基本語）	下痢、胸痛、脱水、膵炎
有害事象（医師記載）	diarrhea、atypical chest pain、dehydration、abdominal pain/pancreatitis
年齢　性別　人種	61 歳　男性　ヒスパニック
治験薬開始用量	650 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIA
その他の病歴	皮膚病変の感染、糖尿病網膜症を伴う 2 型糖尿病、慢性疾患の貧血、慢性腎不全、胃炎の既往、かなり前のアルコール大量摂取
併用薬	insulin、dicloxacillin、itraconazole、局所 mupirocin

経過・処置	1997 年 2 月 10 日（Day 1）、皮膚病変の感染、糖尿病網膜症を伴う 2 型糖尿病、慢性疾患の貧血、慢性腎不全、胃炎の既往、かなり前のアルコール大量摂取歴がある、早期（IIA）CTCL の 61 歳ヒスパニック男性被験者は治験薬 650 mg/m^2/day を開始した。Day 1、排便回数が 1 日 1～2 回から 4～5 回に増加し、下痢を発現した。Day 11（1997 年 2 月 20 日）、頚部や左腕まで広がる再発性の非定型的胸痛を発現し、呼吸困難及び発汗を伴った。Day 12、中耳炎のため amoxicillin を開始した。下痢は 24 時間で 30 回まで増加し、Day 19（1997 年 2 月 28 日）に下痢による脱水及び胸痛のため入院を要した。事象発現時の併用薬は、上記の amoxicillin 以外に insulin、dicloxacillin、itraconazole、局所 mupirocin であった。心筋酵素及び dipyridamole Cardiolite ストレス試験では心虚血の所見は確認されなかった。下痢は、皮膚感染のため服用していた複数の抗生物質が原因と考えられ、肺炎の疑いのため投与されていた静脈内 ceftriaxone 投与中に回復した。同時に発現した低ナトリウム血症及び腎機能不全も改善又は回復した。Day 22、被験者は退院し、体調は良好であった。下痢及び脱水のため治験薬を中断し、Day 40 に 500 mg/m^2/day で再開した。下痢は 1997 年 3 月 3 日までに回復した。Day 88（1997 年 5 月 8 日）に腹痛を発現し、鎮痛剤（詳細不明）及び cimetidine を服用した。腹痛は悪化し、Day 106 に腹痛／膵炎の推定診断で、入院となった。腹痛発現時の併用薬は insulin、mupirocin、loperamide、gemfibrozil、及び levothyroxine であった。入院時の関連臨床検査で、トリグリセリド>2000 mg/dL、ブドウ糖>400 mg/dL、血清アミラーゼ及びリパーゼの増加が報告された。入院中、高度の貧血のため、2 単位の濃厚赤血球輸血を実施した。非経口完全栄養及び静脈内輸液を開始。内視鏡検査及び胃生検により、胃は小さく、狭い範囲の表層型の潰瘍形成及び慢性胃炎が判明した。被験者は徐々に改善し、脂質及びアミラーゼの値は正常化し、流動食が摂取できるようになり、Day 117（1997 年 6 月 6 日）に退院した。治験薬 400 mg/m^2/day は Day 104（1997 年 5 月 24 日）に膵炎のため中止した。 治験担当医師は、下痢は高度、脱水及び胸痛は中等度、腹痛／膵炎はやや高度であり、治験薬との因果関係は、下痢、脱水、腹痛／膵炎は多分関連あり、胸痛はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、全事象を重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	diarrhea：多分関連あり atypical chest pain：おそらく関連なし dehydration：多分関連あり abdominal pain/pancreatitis：多分関連あり

試験番号	L1069-23
被験者番号	014-003
有害事象（基本語）	胸痛
有害事象（医師記載）	chest pain
年齢　性別　人種	67 歳　女性　白人
治験薬開始用量	650 mg/m^2/day.
CTCL 病期	IB
その他の病歴	冠動脈疾患、ステント装着後状態（数年前）、不整脈、高血圧、糖尿病、

	心筋梗塞、甲状腺機能低下症、飲酒歴、喫煙歴
併用薬	levothyroxine sodium、mupirocin、omeprazole、brompheniramine maleate、estrogen、aspirin、aluminum hydroxide、chlordiazepoxide/amitriptyline hydrochloride、atorvastatin
経過・処置	早期（IB）CTCL の 67 歳白人女性被験者は、冠動脈疾患、ステント装着後状態（数年前）、不整脈、高血圧、糖尿病、心筋梗塞、甲状腺機能低下症、飲酒歴及び喫煙歴の既往があった。1997 年 3 月 10 日（Day 1）、治験薬 650 mg/m^2/day を開始した。Day 4、下痢のため、治験薬を 500 mg/m^2/day に減量した。Day 50、甲状腺機能低下症及びマグネシウム低下（hypomagnesium）のため治験薬を 400 mg/m^2/day に減量した。Day 134、好中球減少症のため、治験薬を 300 mg/m^2/day に減量した。Day 319 に 200 mg/m^2/day に減量するまでこの治験薬投与量を継続した。Day 373 にはさらに 100 mg/m^2/day に減量した。最後の 2 回の減量は、血清トリグリセリド高値のためであった。Day 485（1998 年 7 月 7 日）、トリグリセリド高値のため、治験薬 100 mg/m^2/day を中止した。被験者のトリグリセリド値はベースライン（1997 年 2 月 27 日）の 179 mg/dL から Day 484（1998 年 7 月 6 日）の 1670 mg/dL まで上昇した。Day 447（1998 年 5 月 30 日）に胸痛を発現し、胸痛の診断で入院した。併用薬は、levothyroxine sodium、mupirocin、omeprazole、brompheniramine maleate、estrogen、aspirin、aluminum hydroxide、chlordiazepoxide/amitriptyline hydrochloride 及び atorvastatin であった。入院中、冠動脈造影を行い、近位部鈍縁枝の起始部の 75～80%の閉塞症を認め、わずかな下壁運動の異常を認めたが、左室機能はほぼ正常であった。metoprolol を投与開始し、Day 452 に被験者は退院し、帰宅した。 治験担当医師は、事象がやや高度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた（関連あるかもしれないから変更）。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	おそらく関連なし（関連あるかもしれないから変更）

試験番号	L1069-23
被験者番号	014-005
有害事象（基本語）	冠動脈疾患
有害事象（医師記載）	coronary artery disease
年齢　性別　人種	64 歳　男性　白人
治験薬開始用量	6.5 mg/m^2/day
CTCL 病期	IA
その他の病歴	高血圧（1977 年から）、1991 年の急性心筋梗塞を含む冠動脈疾患の長期既往、慢性閉塞性肺疾患、右肺小細胞癌のための 2 回の開胸、多発性の皮膚感染、ヘルペス性病変、尿路感染症
併用薬	atorvastatin、thyroxine、aspirin、famotidine、clindamycin、吸入 albuterol、ipratropium
経過・処置	高血圧（1977 年から）、1991 年の急性心筋梗塞を含む冠動脈疾患の長期既往、慢性閉塞性肺疾患、右肺小細胞癌のための 2 回の開胸、多発

	性の皮膚感染、ヘルペス性病変、尿路感染症の既往がある、早期（IA）CTCL の 64 歳白人男性被験者は 1997 年 4 月 17 日（Day 1）に試験に登録され、1997 年 4 月 19 日に治験薬 6.5 mg/m^2/day を開始した。Day 145（1997 年 9 月 8 日）、CTCL の進行のため治験薬の用量を 500 mg/m^2/day に変更した。その後、400 mg/m^2/day に減量した。Day 238、胸骨下胸痛及び心電図上の ST 及び T 波変化のため受診後、入院した。緊急心臓カテーテルにより、多枝の冠動脈疾患（完全閉塞）を認め、Day 239（1997 年 12 月 11 日）に冠動脈 4 枝バイパス術を実施。metoprolol、静脈内 nitrates 及び heparin も投与された。事象発現時の併用薬は、atorvastatin、thyroxine、aspirin、famotidine、clindamycin、吸入 albuterol、及び ipratropium であった。被験者は完全に回復し、胸痛は消失した。Day 237 に治験薬を中止し、被験者がいかなる治験治療も受けない方が良いと考えた心臓内科医の指示で治験薬は再開せず。 治験担当医師は、事象がやや高度（後で高度に変更）であり、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、本事象は重篤で予測できないと評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-23
被験者番号	014-006
有害事象（基本語）	呼吸困難
有害事象（医師記載）	shortness of breath due to congestive heart failure
年齢　性別　人種	81 歳　女性　白人
治験薬開始用量	6.5 mg/m^2/day
CTCL 病期	IA
その他の病歴	高血圧、卵巣摘除を伴う子宮摘出
併用薬	hydrochlorothiazide、lisinopril、cephalexin 、levothyroxine、mupirocin
経過・処置	早期（IA）CTCL の 81 歳白人女性被験者の主な既往歴は、高血圧及び卵巣摘除を伴う子宮摘出であった。1997 年 7 月 14 日（Day 1）、治験薬 6.5 mg/m^2/day を開始した。Day 57（1997 年 9 月 8 日）、治験薬を 500 mg/m^2/day に変更した。その後、高トリグリセリド血症のため Day 103 に 400 mg/m^2/day に減量した。Day 324（1998 年 6 月 2 日）、疾患の増悪のため、治験薬を中止した。Day 331、顕著な起坐呼吸を伴う進行性の息切れを発現した。Day 333（1998 年 6 月 11 日）、うっ血性心不全による息切れのために入院した。事象発現時の併用薬は、hydrochlorothiazide、lisinopril、cephalexin（皮膚感染のため）、levothyroxine、及び mupirocin であった。胸部 X 線で急性うっ血性心不全が認められた。心エコー図では、かなり高度な僧帽弁逆流の所見、肺高血圧症及び左室機能正常が判明した。胸水も認められた。furosemide を投与し、改善がみられた。Day 335（1998 年 6 月 13 日）、被験者は退院した。 治験担当医師は、事象がやや高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－	関連なし

治験担当医師の見解	

試験番号	L1069-23
被験者番号	066-051
有害事象（基本語）	膵炎
有害事象（医師記載）	pancreatitis
年齢　性別　人種	31 歳　男性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB
その他の病歴	高血圧
併用薬	enalapril
経過・処置	早期（IB）CTCL の 31 歳白人男性被験者の主な既往歴は、高血圧であった。被験者は 1998 年 1 月 5 日（Day 1）に治験に登録され、1998 年 1 月 12 日に治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。膵炎の既往はなく、高脂血症以外に既知の膵炎のリスク因子はみられなかった。ベースラインの空腹時血清トリグリセリド値は 269 及び 338 mg/dL（基準値：40～160 mg/dL）であった。Day 17（1998 年 1 月 21 日）に腹痛を発現し、Day 20 に膵炎のため入院した。事象発現時の併用薬は enalapril であった。血清アミラーゼは 380 IU/L（基準値：～120 IU/L）に上昇し、トリグリセリドは 1,320 mg/dL であった。血清カルシウムは 8.6 mg/dL であった。CT スキャンで膵臓の炎症を確認した。治療のため輸液投与及び経過観察が行われた。Day 23 までに、血清アミラーゼは 183 IU/L に減少し、改善がみられた。Day 24（1998 年 1 月 28 日）、被験者は退院した。Day 17（1998 年 1 月 21 日）、膵炎のため治験薬を中止した。 治験担当医師は、事象はやや高度で、治験薬との因果関係は多分関連ありと考えた。治験依頼者は、本事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	多分関連あり

試験番号	L1069-23
被験者番号	168-101
有害事象（基本語）	皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌
有害事象（医師記載）	basal cell carcinoma, sternum、basal cell carcinoma, chest、 basal cell carcinoma right upper back、basal cell carcinoma left chest、 basal cell carcinoma central back
年齢　性別　人種	67 歳　男性　白人
治験薬開始用量	6.5 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB
その他の病歴	CTCL 発現前の多発性皮膚癌（基底細胞及び扁平上皮細胞）
併用薬	なし
経過・処置	早期（IB）CTCL の 67 歳白人男性被験者の主な既往歴は、CTCL 発現前の多発性皮膚癌（基底細胞及び扁平上皮細胞）であった。以前の CTCL 治療として、deoxycoformycin、etoposide、DAB-IL2、interferon、etretinate、局所 carmustine、局所 nitrogen mustard、betamethasone、

	triamcinolone、5-fluorouracil、全身電子線療法、ソラレン紫外線療法、及びUVB療法が行われていた。1997年5月27日（Day 1）、治験薬6.5 mg/m^2/dayを開始。同日、治験薬初回投与より前に扁平上皮癌が疑われる小さい胸骨中央の病変が確認された。Week 2の来院時に病変は臨床的に変化なしと考えられたため、Day 17（1997年6月12日）に病変の外科的切除が行われ、胸骨の基底細胞癌（結節型、扁平上皮への分化あり）と判明した。胸骨の基底細胞癌発現時に併用薬投与なし。胸骨の基底細胞癌による治験薬投与の変更はなかった。Day 57（1997年7月22日）の左胸部上側の病変の薄片生検により、胸部の基底細胞癌（表在型）と確認された。Day 86に病変は切除され、その後、被験者の状態は良好である。胸部の基底細胞癌による治験薬投与の変更はなかった。1997年10月14日から1997年11月5日まで、高脂血症のため治験薬を中断した。治験薬の効果が認められなかったため、Day 163に治験薬を300 mg/m^2/dayで再開した。Day 200、手足の落屑のため、治験薬を200 mg/m^2/dayに減量した。Day 200（1997年12月12日）、生検により右上背部の基底細胞癌（結節型）と診断され、外科的切除が行われた。Day 234（1998年1月15日）、生検により、左胸部の基底細胞癌（表在型）の新たな発現と診断され、外科的切除が行われた。胸部の基底細胞癌発現時の併用薬はlevothyroxine及びgemfibrozilであった。Day 246（1998年1月27日）、生検により背部中央の基底細胞癌の新たな発現と診断され、外科的切除が行われた。背部中央の基底細胞癌発現時の併用薬はlevothyroxine及びgemfibrozilであった。治験薬投与は継続した。 治験担当医師は、胸骨の基底細胞癌、右上背部の基底細胞癌、左胸部の基底細胞癌、背部中央の基底細胞癌は軽度で治験薬との関連なしと考えた。また、胸部の基底細胞癌は中等度で治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、全事象は重篤で予測できないと評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-23
被験者番号	168-102
有害事象（基本語）	皮膚癌、皮膚癌
有害事象（医師記載）	squamous cell carcinoma, chest、squamous cell carcinoma left cheek
年齢　性別　人種	70歳　男性　白人
治験薬開始用量	6.5 mg/m^2/day
CTCL病期	IA
その他の病歴	皮膚癌、肝炎、白内障、眼瞼外反、髄膜炎、喫煙
併用薬	なし
経過・処置	早期（IA）CTCLの70歳白人男性被験者の主な既往歴は、皮膚癌、肝炎、白内障、眼瞼外反、髄膜炎、喫煙であった。以前のCTCL治療として、methotrexate、interferon alpha、局所carmustine、局所nitrogen mustard、ソラレン紫外線療法、及び全身電子線療法が行われていた。1997年7月23日（Day 1）、治験薬6.5 mg/m^2/dayを開始した。同日、胸部右上の病変の薄片生検により、胸部の扁平上皮癌（上皮内癌の可能性あり）が判明した。事象発現時の併用薬の使用なし。その後1997

	年 8 月（日付不明）に病変は切除された。胸部の扁平上皮癌による治験薬投与の変更はなかった。Day 108、発疹のため治験薬を中止した。Day 125 に治験薬を再開した。発疹のため、Day 185 に治験薬を中断し、その後、Day 202（1998 年 2 月 9 日）に中止した。Day 286（1998 年 5 月 4 日）、治験薬最終投与の 101 日後、左頬部の表在性浸潤性扁平上皮癌の新たな発現と診断された（生検で確認）。左頬部の扁平上皮癌の発現時の併用薬は tobramycin 及び lacrilube 軟膏であった。病変の外科的切除による治療が行われた。 治験担当医師は、胸部の扁平上皮癌はやや高度で、治験薬との因果関係は関連なしと考えた。また、左頬部の扁平上皮癌は軽度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、両事象は重篤で予測できないと評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-23
被験者番号	168-104
有害事象（基本語）	皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌
有害事象（医師記載）	squamous cell carcinoma in situ, right lower leg、squamous cell carcinoma, left upper arm、squamous cell carcinoma, left lower arm、basal cell carcinoma、squamous cell carcinoma, right lower extremity、squamous cell carcinoma, in situ, right lower extremity、squamous cell carcinoma, right lower extremity、squamous cell carcinoma, right lower extremity、squamous cell carcinoma、squamous cell carcinoma in situ、squamous cell carcinoma in situ, right foot、squamous cell carcinoma, right malleolus、squamous cell carcinoma in situ medial left calf、basal cell epithelioma medial right calf、basal cell epithelioma plaque lateral left leg
年齢　性別　人種	64 歳　男性　白人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB
その他の病歴	肝臓血管腫、高トリグリセリド血症、日光曝露が原因の過去 10～15 年にわたる長期の基底細胞癌及び扁平上皮癌
併用薬	gemfibrozil
経過・処置	早期（IB）CTCL の 64 歳白人男性被験者は、肝臓血管腫、高トリグリセリド血症、及び日光曝露が原因の過去 10～15 年にわたる長期の基底細胞癌及び扁平上皮癌の既往があった。以前の CTCL 治療として、局所及び全身の nitrogen mustard 及び全身電子線療法が行われていた。 1997 年 7 月 24 日（(Day 1）に治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。Day 9（1997 年 8 月 1 日)の生検により右下腿の上皮内扁平上皮癌が判明し、その後、切除が行われた。Day 41、高トリグリセリド血症及び好中球減少症のため、治験薬を 400 mg/m^2/day に減量した。Day 65（1997 年 9 月 26 日）の生検により、左上腕の扁平上皮癌（切除済み)、左前腕の扁平上皮癌（治療前）が確認された。1997 年 10 月 2 日、高トリグリセリド血症のため、治験薬をさらに 300 mg/m^2/day に減量した。Day 77（1997 年 10 月 8 日)、左脛骨前部上側の病変の外観上完全切除にて基

	底細胞癌を確認した。Day 91（1997 年 10 月 22 日）の生検により、右下肢の扁平上皮癌、右下肢の上皮内扁平上皮癌、右下肢の扁平上皮癌及び右下肢の扁平上皮癌が確認され、いずれも治療済みである。1997 年 11 月 9 日、高トリグリセリド血症のため治験薬を 200 mg/m^2/day に減量した。Day 112（1997 年 11 月 12 日）の生検により、扁平上皮癌及び上皮内扁平上皮癌（部位不明）が判明し、切除が行われた。1997 年 12 月 8 日、白血球減少症のため治験薬をさらに 100 mg/m^2/day に減量した。Day 140（1997 年 12 月 10 日）、生検により、右足の上皮内扁平上皮癌及び右踝の扁平上皮癌を確認し、右足の病変は切除された。事象発現時の併用薬は gemfibrozil のみであった。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。Day 280（1998 年 4 月 29 日）、生検により左腓腹内側の上皮内扁平上皮癌、右腓腹内側の基底細胞上皮腫、左下肢外側の基底細胞上皮腫局面の新たな発現が確認され、診断された。上記 3 事象発現時の併用薬は levothyroxine であった。左右の腓腹病変の摘出による治療が行われた。治験薬投与は継続された。 治験担当医師はこれらの事象の重症度を発現の順に、軽度、中等度、中等度、中等度、中等度、中等度、軽度、中等度、軽度、軽度、軽度、中等度、軽度、軽度、軽度と考えた。治験担当医師は、全事象とも治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、これらの癌は重篤で予測できないと評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-23
被験者番号	168-105
有害事象（基本語）	皮膚癌、皮膚癌、皮膚癌
有害事象（医師記載）	squamous cell carcinoma, left clavicle、squamous cell carcinoma in situ, leg、squamous cell carcinoma in situ, leg
年齢　性別　人種	72 歳　男性　白人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	IA
その他の病歴	心房細動、緑内障、膝痛、多くの皮膚癌
併用薬	digoxin、ibuprofen、benzalkonium chloride、prednisolone acetate、ketorolac tromethamine、brimonidine tartrate、cephalexin
経過・処置	早期（IA）CTCL の 72 歳白人男性被験者は、心房細動、緑内障、膝痛、及び多くの皮膚癌の既往があった。1997 年 7 月 17 日に治験のインフォームドコンセントに署名し、1997 年 8 月 28 日（Day 1）に治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。最近の皮膚癌については、左顔面の扁平上皮癌の治療（1997 年 7 月 17 日）、左腕（上皮内）、左腓腹、左下肢の扁平上皮癌の治療（1997 年 7 月 29 日）及び鼻翼の基底細胞癌の治療（1997 年 8 月 1 日）を行った。以前の CTCL の治療としては、全身化学療法以外に、nitrogen mustard、carmustine、及び電子線療法が行われた。Day 27（1997 年 9 月 23 日）の生検により、左鎖骨の扁平上皮癌が確認され、病変は治療された。Day 58（1997 年 10 月 24 日）の生検により、下肢の上皮内扁平上皮癌及び下肢の上皮内扁平上皮癌が判明し、病変は両方とも治療された。事象発現時の併用薬は、digoxin、ibuprofen、

	及び緑内障の局所治療薬である benzalkonium chloride、prednisolone acetate、ketorolac tromethamine、brimonidine tartrate であった。また、1997 年 9 月 16 日から 1997 年 9 月 26 日まで、感染予防のため cephalexin も投与されていた。これらの事象による治験薬投与の変更はなかった。 治験担当医師は、3 件の事象全ての重症度を中等度、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、全事象を重篤で予測できないと評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-23
被験者番号	181-141
有害事象（基本語）	浮動性めまい
有害事象（医師記載）	presyncope
年齢　性別　人種	64 歳 男性 黒人
治験薬開始用量	6.5 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB
その他の病歴	高血圧、腎機能不全、変形性関節症、血小板増加症、両側性足部異常感覚
併用薬	naproxen、徐放性 nifedipine、cetirizine、B-complex vitamin
経過・処置	1997 年 3 月 18 日（Day 1）、高血圧、腎機能不全、変形性関節症、血小板増加症、及び両側性足部異常感覚の既往がある、早期（IB）CTCL の 64 歳黒人男性被験者は、治験薬 6.5 mg/m^2/day を開始した。効果がみられなかったため、Day 78 に治験薬を 500 mg/m^2/day に変更した。Day 115 にトリグリセリド上昇のため、治験薬を 300 mg/m^2/day に減量した。Day 132（1997 年 7 月 27 日）、非常に暑い気候の中、排便のいきみ中に、回転性めまい、発汗、悪心、及び全身脱力を伴う失神寸前の状態のため入院した。事象発現時の併用薬は、naproxen、徐放性 nifedipine、cetirizine 及び B-complex vitamin であった。頭部 CT スキャンは陰性で、心電図で洞性徐拍が確認された。Aspirin 及び heparin を投与し、遠隔測定法で観察した。事象は、自発的に回復し、再発しなかった。事象は血管迷走神経性であったと推定された以外は、病因の特定はなされず、Day 137 に退院した。入院時に治験薬を中止したが、Day 141 に同用量の 300 mg/m^2/day で再開した。 治験担当医師は、事象をやや高度で、治験薬との因果関係をおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、事象を重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	おそらく関連なし

試験番号	L1069-23
被験者番号	348-032
有害事象（基本語）	皮膚癌
有害事象（医師記載）	basal cell carcinoma surgery nasal area
年齢　性別　人種	78 歳 男性 白人

治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB
その他の病歴	椎骨脳底動脈不全、高血圧、心房細動、憩室炎、良性前立腺肥大、膀胱癌第 1 期、変性関節疾患、インスリン非依存性糖尿病、基底細胞癌、酒さ、うつ病
併用薬	digoxin、sertraline、quinapril、aspirin 腸溶剤、furosemide、oxycodone、metformin、clindamycin phosphate
経過・処置	早期（IB）CTCL の 78 歳白人男性被験者には、椎骨脳底動脈不全、高血圧、心房細動、憩室炎、良性前立腺肥大、膀胱癌第 1 期、変性関節疾患、インスリン非依存性糖尿病、基底細胞癌、酒さ、及びうつ病などの既往があった。以前の CTCL の治療は、interferon、CHOP 併用化学療法、3 サイクルの PUVA、1 サイクルの UBV 及び局所 nitrogen mustard である。1997 年 11 月 7 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 78（1998 年 1 月 23 日）、鼻腔領域の基底細胞癌手術を受けた。鼻の右側に対してモーズ法を施行した。併用薬は digoxin、sertraline、quinapril、aspirin 腸溶剤、furosemide、oxycodone、metformin、及び clindamycin phosphate であった。治験薬は中断されなかった。 治験担当医師は、本事象はやや高度で、治験薬との関連なしと考えた。 治験依頼者は、本事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

2.7.6.11.2 進行期 CTCL 患者における海外第 II/III 相試験（L1069-24 試験）の重篤な有害事象個別被験者の詳細

添付資料番号 5.3.5.2.3

(1) 死亡

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-302
有害事象（基本語）	細菌感染、肺炎
有害事象（医師記載）	pneumonia、positive blood culture
年齢 性別 人種	66 歳 男性 白人
治験薬開始用量	650 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	甲状腺機能低下症、高トリグリセリド血症、心房細動、心膜炎、うつ病、白血球減少症、好中球減少症
併用薬	levothyroxine、atorvastatin、ketoconazole クリーム
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 66 歳白人男性被験者の主な既往歴は、甲状腺機能低下症、高トリグリセリド血症、心房細動、心膜炎、うつ病、白血球減少症及び好中球減少症であった。治験開始前（1997 年 1 月 8 日）の白血球数は 5.53×10^3/μL（3.80～10.70×10^3/μL）、絶対好中球数は 4.17×10^3/μL（1.96～7.23×10^3/μL）であった。ベースライン（1997 年 1 月 16 日）の白血球数は 6.15×10^3/μL、絶対好中球数は 4.83×10^3/μL であった。1997 年 1 月 16 日（Day 1）、治験薬 650 mg/m^2/day を開始した。Day 35、高トリグリセリド血症のため治験薬を中断した。Day 50、治験薬を 500 mg/m^2/day で再開した。Day 82、高トリグリセリド血症のため治験薬を中断した。Day 96、治験薬を 400 mg/m^2/day で再開した。Day 106、帯状疱疹のため治験薬を中断した。Day 110、治験薬を 300 mg/m^2/day で再開した。Day 135、高トリグリセリド血症のため治験薬を中断した。Day 147、治験薬を 200 mg/m^2/day で再開した。Day 413、治験薬を 300 mg/m^2/day に増量した。Day 596 から Day 620 まで、白血球数は 2.82～1.96×10^3/μL、絶対好中球数は 1.31～1.26×10^3/μL の範囲であった。Day 607、寝汗、発熱、脱力、疲労を発現した。胸郭の側面に 2 つの新規の皮下結節もみられた。血液培養では、表皮ブドウ球菌のコロニー数が 10 未満の陽性であり、菌が混入した可能性があると考えられた。Day 621（1998 年 9 月 28 日）、2 週間の発熱、寝汗、血液培養陽性のため入院した。併用薬は levothyroxine、atorvastatin 及び ketoconazole クリームであった。胸部及び腹部の CT スキャンにより、両肺にわずかに散在する小結節、そして右下葉後側に軟組織の小結節影（area of soft nodularity）を認めた。腹部 CT スキャンでは、少量の胸水、不規則な小結節影、及び後腹膜リンパ腺症の新規発現を認めた。骨盤部 CT スキャンでは、鼠蹊部の結節及び軟組織腫瘤を認めた。心エコーで、僧帽弁及び三尖弁閉鎖不全、肺高血圧症の増悪を認めたが、疣贅形成を認めなかった。皮膚生検で CD8 細胞を認め、リンパ腫はなく、顕著な感染を認めた。培養は陰性。静脈内 vancomycin による治療が行われた。疾患の増悪のため、Day 621 に治験薬 300 mg/m^2/day を中止した。被験者は徐々に改善し、その後の血液培養は全て陰性であっ

	た。Day 628、静脈内 vancomycin を 7 日間継続するよう指示され、被験者は退院して帰宅した。Day 629、左精巣に激痛及び腫脹が現れ、精巣上体炎及び発熱のため azithromycin と ciprofloxacin を開始し、両事象とも投薬の反応良好であった。Day 650（治験薬投与後 29 日）、白血球数 $2.68\times10^3/\mu L$、絶対好中球数 $2.09\times10^3/\mu L$ であった。 治験担当医師は、血液培養陽性は高度であり、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、血液培養陽性は重篤で予測できると評価した。1998 年 12 月、全般臨床状態が次第に悪化し、入院した。重症の全身浮腫、腹水及び皮膚の毛細血管性出血を発現した。治験薬中止の 85 日後、被験者は DAB_{389}IL-2 プロトコル（18.0 μg/kg/day）に登録された。1998 年 12 月 23 日（コース 1、Day 1）、初回注入後に急性で一過性の呼吸困難を発現し、albuterol、酸素及びステロイド投与に対し反応あり。呼吸困難にもかかわらず、被験者及び家族は挿管を拒否した。1998 年 12 月 24 日、DAB_{389}IL-2 の再投与が行われたが、低血圧を発現し、dopamine により治療された。1998 年 12 月 25 日、呼吸困難の悪化を発現し、腫瘍疼痛を訴えた。Morphine 注入が行われ、失見当識となった。2 回投与後、DAB_{389}IL-2 の試験投与を中止した。DAB_{389}IL-2 の最終投与の 1 週間後の 1998 年 12 月 31 日までに、被験者は morphine と dopamine を終了した。輸液及び昇圧薬への反応良好で、血圧は回復した。最後の血液培養で表皮ブドウ球菌の増殖がみられた。1999 年 1 月 4 日、治験薬中止の 97 日後、被験者は肺炎を発現し、睡眠中に死亡した。死因は、びまん性の悪性リンパ腫（菌状息肉症の転化）の合併症であった。最終的な剖検報告により、広範な播種性のリンパ腫と確認された。 治験担当医師は、致命的事象の肺炎は高度で DAB_{389}IL-2 との関連なし、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、肺炎は重篤で予測できると評価した。死亡はデータカットオフ後に認められた。
死因	びまん性の悪性リンパ腫の合併症
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-306
有害事象（基本語）	右心不全
有害事象（医師記載）	chronic right-sided congestive heart failure
年齢　性別　人種	89 歳　女性　白人
治験薬開始用量	650 $mg/m^2/day$
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	うっ血性心不全、心房細動、甲状腺機能低下症、そう痒症、高血圧、不眠症、眼球摘徐と他眼のほぼ失明、高度の変性関節疾患
併用薬	複合ビタミン剤、calcium carbonate、結合型エストロゲン製剤、hydrochlorothiazide/triamterene、warfarin、docusate、furosemide、potassium chloride、digoxin、hydrocortisone クリーム、ketoconazole クリーム、triamcinolone 軟膏、cephradine、propoxyphene、lactulose、levothyroxine
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 89 歳白人女性被験者の主な既往歴は、うっ血性心不全、心房細動、甲状腺機能低下症、そう痒症、高血圧、不眠症、

	眼球摘徐と他眼のほぼ失明、高度の変性関節疾患であった。1997 年 2 月 12 日（Day 1）、治験薬 650 mg/m^2/day を開始した。Day 27、筋痙縮のため治験薬を 500 mg/m^2/day に減量し、Day 47 に好中球減少症のためさらに 300 mg/m^2/day に減量した。CTCL は劇的に改善したが、尿路感染を合併し（ciprofloxacin により治療）、慢性の右うっ血性心不全のため、被験者の状態はさらに悪化した。併用薬は複合ビタミン剤、calcium carbonate、結合型エストロゲン製剤、hydrochlorothiazide/triamterene、warfarin、docusate、furosemide、potassium chloride、digoxin、hydrocortisone クリーム、ketoconazole クリーム、triamcinolone 軟膏、cephradine、propoxyphene、lactulose 及び levothyroxine であった。被験者及び家族の希望により、それ以上の治療は中止され、緩和ケアのみ実施された。Day 91 に治験薬を中止した。ホスピスケアを開始し、10 日後の Day 101（1997 年 5 月 23 日）に心不全のため死亡した。剖検は実施されていない。 治験担当医師は、この致命的事象は高度であり、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できないと評価した。
死因	心不全
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-310
有害事象（基本語）	腎結石、肺炎
有害事象（医師記載）	nephrolithiasis、pneumonia
年齢　性別　人種	67 歳　男性　ヒスパニック
治験薬開始用量	650 mg/m^2/day
CTCL 病期	III
その他の病歴	高血圧、高コレステロール血症、進行性のうつ病と大量のアルコール摂取、脊椎圧迫骨折のための背部痛、長期にわたる間欠性の下痢の既往、lisinopril 使用中の一過性の腎機能不全、黄色ブドウ球菌性関節炎、6 ヶ月前のニューモシスティスカリニ肺炎（推定）、20 年間の尿酸腎結石症（allopurinol を投与）
併用薬	furosemide、potassium chloride、経口 prednisone、dicloxacillin、hydrocodone/acetaminophen、徐放性 morphine、Eucerin®クリーム
経過・処置	進行期（III）CTCL の 67 歳ヒスパニック男性被験者の主な既往歴は、高血圧、高コレステロール血症、進行性のうつ病と大量のアルコール摂取、脊椎圧迫骨折のための背部痛、長期にわたる間欠性の下痢の既往、lisinopril 使用中の一過性の腎機能不全、黄色ブドウ球菌性関節炎、6 ヶ月前のニューモシスティスカリニ肺炎（推定）、20 年間の尿酸腎結石症（allopurinol を投与）であった。1997 年 4 月 14 日（Day 1）、治験薬 650 mg/m^2/day を開始した。3 日後、下痢のため治験薬を 500 mg/m^2/day に減量した。Day 7（1997 年 4 月 20 日）、背部痛及び顕微鏡的血尿を伴う腎結石症の疑いのため入院した。事象発現時の併用薬は、furosemide、potassium chloride、経口 prednisone 15 mg/day、dicloxacillin、hydrocodone/acetaminophen、徐放性 morphine、局所 Eucerin®

	クリームであった。MRI により背部に以前の圧迫骨折が確認された。経静脈性腎盂造影により腎実質に数個の結石を確認した。静脈内輸液、cefazolin、経口 dicloxacillin、hydrocodone/acetaminophen による治療を開始し、いくらか改善がみられた。Day 11（1997 年 4 月 24 日）、おそらくニューモシスティスカリニの再発が原因と考えられる両側性肺炎を発現し、trimethoprim/sulfamethoxazole、imipenem/cilastatin、corticosteroids を投与開始し、その後、furosemide 及び fluconazole を投与した。事象発現までの数週間に白血球減少症又は好中球減少症は記録されていない。呼吸機能の急激な悪化を発現し、4 日後の Day 15（1997 年 4 月 28 日）に肺炎のため死亡した。剖検は実施されていない。治験薬は中止されなかった。 治験担当医師は、腎結石症はやや高度で、治験薬との関連なしと考え、致命的な肺炎は高度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、腎結石症は重篤で予測できないと評価し、致命的な肺炎は重篤で予測できると評価した。
死因	肺炎
因果関係－ 治験担当医師の見解	nephrolithiasis：関連なし pneumonia：おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-316
有害事象（基本語）	失神、肺炎、細菌感染、肺塞栓症
有害事象（医師記載）	loss of consciousness、pneumonia、*Listeria* infection、pulmonary embolism
年齢　性別　人種	88 歳　女性　黒人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	IVA
その他の病歴	角皮症を伴う足部白癬、子宮摘出、胆嚢切除、関節拘縮
併用薬	levothyroxine、atorvastatin、局所 mupirocin、局所 ketoconazole
経過・処置	進行期（IVA）未分化大細胞型 Ki-1$^+$CTCL の 88 歳黒人女性被験者の主な既往歴は、角皮症を伴う足部白癬、子宮摘出、胆嚢切除及び関節拘縮であった。1997 年 10 月 1 日（Day 1）、治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。Day 14、治験薬は甲状腺機能低下症のため中断され、3 日後に 400 mg/m^2/day で再開された。Day 41（1997 年 11 月 10 日）、意識消失及び肺炎のために入院した。事象発現時の併用薬は levothyroxine、atorvastatin、局所 mupirocin、及び局所 ketoconazole であった。また、入院前日に静脈内 ceftazidime、ampicillin、vancomycin、imipenem/cilastin、及び dexamethasone が開始された。同日（Day 41）、入院のため、治験薬 400 mg/m^2/day を中止した。同日、血液、脳脊髄液、及び尿培養の全てでリステリアの増殖がみられ、広範なリステリア感染が示唆された。投与開始前 WBC 及び絶対好中球数は正常であった。事象前の数週間、絶対好中球数は正常であったが、WBC 数は事象前に NCI-CTC Grade 1 の 3,460～3,770/ mm^3（基準値 3,800～10,700/ mm^3）に減少した。治療は、入院支持療法及び前述の抗生物質及びコルチコステロイド療法が行われた。Day 44（1997 年 11 月 13 日）、肺塞栓症のため死亡した。剖検により、リステリアによる髄膜脳炎及び両肺に小血管の塞栓が確認

	された。肺、髄膜及びリンパ節の特殊染色で細菌は陰性であった。脳の培養でリステリアが確認された。 治験担当医師は、致命的な肺塞栓症及び生命を脅かすリステリア感染は高度で、肺炎及び意識消失はやや高度であり、意識消失、肺炎、リステリア感染及び肺塞栓症は治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、肺塞栓症、意識消失、肺炎は重篤で予測できる、リステリア感染は重篤で予測できないと評価した。
死因	肺塞栓症
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-317
有害事象（基本語）	＜記入不要＞
有害事象（医師記載）	sepsis、herpes zoster infection
年齢　性別　人種	63 歳　男性　黒人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	IVB
その他の病歴	複数のサイクルの化学療法、細菌皮膚感染の合併
併用薬	mupirocin 軟膏、dicloxacillin
経過・処置	進行期（IVB、肝臓病変あり）CTCL の 63 歳黒人男性被験者の主な既往歴は、複数のサイクルの化学療法（直近の治療は治験参加の約 5 週間前の cyclophosphamide 及び paclitaxel）、細菌皮膚感染の合併（経口及び局所抗生物質を投与）であり、帯状疱疹の既往なし。1997 年 10 月 13 日（Day 1）、治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。Day 6（1997 年 10 月 18 日）、後頭部頭皮に小水泡性の病変を発現し、帯状疱疹感染のため入院した。事象発現時の併用薬は、合併していた皮膚感染の治療のための mupirocin 軟膏及び dicloxacillin であった。培養結果が出るまで、水痘-帯状疱疹ウイルスの確定はできないが、病変の細菌培養は陰性、ツァンク試験は陽性で、ヘルペスウイルス感染（単純ヘルペスウイルスか水痘-帯状疱疹ウイルスかは特定されない）が示唆された。投与開始前 WBC 及び絶対好中球数は正常であった。事象発現の 4 日後、WBC 数は毒性レベル Grade 2（2,750/μL）に減少し（基準範囲：3,800～10,700/μL）、絶対好中球数は毒性レベル Grade 1（1,600/μL）に減少した（基準範囲：1,960～7,230/μL）。治療のため、入院支持療法及び静脈内 acyclovir 投与が行われた。経口 acyclovir の投与後約 13 日に退院した。治験担当医師は、帯状疱疹感染にもかかわらず、この被験者での潜在的な臨床利益のために治験薬投与の継続を決定した。Day 21、好中球減少症のため治験薬を 500 mg/m^2/day から 400 mg/m^2/day に減量した。Day 42、進行性の CTCL のため、治験薬を中止した。Day 52、積極的な化学療法のために入院した。入院中、両側性胸水、帯状疱疹感染、失見当識、嗜眠及び敗血症を合併し、Day 58（1997 年 12 月 9 日）に血液培養の結果、球杆菌陽性が報告された。併用薬は治験薬の FK506 及び acyclovir であった。fludarabine、nafcillin、foscarnet、fluconazole、imipenem/cilastatin、及び vancomycin が投与された。Day 78（1997 年

	12 月 29 日)、化学療法抵抗性で敗血症を合併した進行性菌状息肉症のため被験者は死亡した。剖検は実施されていない。 治験担当医師は、帯状疱疹感染は高度と考え、自身の診療経験及び、事象発現と治験薬投与との時間的関係から治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと考えた。治験担当医師は、致命的な敗血症はやや高度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、両事象とも重篤で予測できないと評価した。
死因	化学療法抵抗性で敗血症を合併した進行性菌状息肉症
因果関係－ 治験担当医師の見解	herpes zoster infection：関連あるかもしれない sepsis：おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	015-485
有害事象（基本語）	リンパ腫様反応
有害事象（医師記載）	progressive lymphoma
年齢　性別　人種	71 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	III
その他の病歴	記載なし
併用薬	不明
経過・処置	進行期（III）CTCL の 71 歳白人女性被験者は、1998 年 2 月 24 日（Day 1）に治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。疾患の増悪のため、Day 98 に治験薬を中止した。治験薬中止 80 日後の Day 178（1998 年 8 月 20 日）、進行性リンパ腫のため死亡した。併用薬は不明である。主な死因は疾患（リンパ腫）の増悪であり、剖検は実施されていない。 治験担当医師は、致命的なリンパ腫は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
死因	リンパ腫の増悪
因果関係－ 治験担当医師の見解	おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	035-563
有害事象（基本語）	リンパ腫様反応
有害事象（医師記載）	progression of CTCL
年齢　性別　人種	50 歳　男性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	安定した腹部大動脈瘤、高コレステロール血症、喫煙
併用薬	lorazepam、hydroxyzine、atorvastatin
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 50 歳白人男性被験者の主な既往歴は、安定した腹部大動脈瘤、高コレステロール血症及び喫煙であった。1998 年 6 月 23 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 58 疾患の増悪

	のため、治験薬を中止した。治験薬中止の 22 日後の Day 80（1998 年 9 月 10 日）、咽喉の CTCL 病変を含む CTCL の増悪のため入院した。併用薬は、lorazepam、hydroxyzine 及び atorvastatin であった。1998 年 10 月（日付不明）に気管切開術を受けた。Day 184（1998 年 12 月 23 日）、治験薬中止の 126 日後に死亡した。死因は CTCL の増悪であった。剖検の実施の有無は不明である。 治験担当医師は、この致命的事象は高度であり、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。死亡はデータカットオフ後に報告された。
死因	CTCL の増悪
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	062-341
有害事象（基本語）	リンパ腫様反応、事故による外傷
有害事象（医師記載）	worsening of CTCL symptoms、auto accident
年齢　性別　人種	80 歳　男性　白人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	良性前立腺肥大、仙骨の関節炎
併用薬	acetaminophen、ibuprofen、furosemide、mupirocin
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 80 歳白人男性被験者の主な既往歴は、良性前立腺肥大及び仙骨の関節炎であった。1997 年 7 月 30 日（Day 1）、治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。Day 36 に治験薬を 400 mg/m^2/day に減量し、さらに Day 73 に 300 mg/m^2/day、Day 104 に 200 mg/m^2/day、Day 126 に 100 mg/m^2/day に減量した。これらの減量はトリグリセリド高値のためであった。Day 125（1997 年 12 月 1 日）、多数の新規病変を伴う CTCL 症状の悪化を発現した（右下肢病変には厚い痂皮があり、その下から化膿性の滲出液が認められ、病変周囲に直径約 2 インチの炎症があった）。両臀部にかけて、痛みを伴う多発性の紅斑性丘疹もみられた。ツァンク試験は陰性であった。Day 141、疾患の増悪のため、治験薬 100 mg/m^2/day を中止した。治験薬中止の翌日、Day 142 に進行性の CTCL のため入院した。併用薬は acetaminophen、ibuprofen、furosemide 及び mupirocin であった。Triamcinolone、methotrexate 及び cephalexin による治療を受けた。直接蛍光抗体法（原文：Direct fluorescent antigen testing）で、単純ヘルペス陰性であった。Day 147 の退院時点で症状はかなり改善していた。抗生物質及び methotrexate は継続する予定であった。 治験担当医師は、CTCL 症状の悪化はやや高度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、CTCL 症状の悪化は重篤で予測できると評価した。 Day 227（1998 年 3 月 13 日）、治験薬中止の 86 日後、被験者は交通事故に遭い、死亡した。死因は、致命的な心筋梗塞に関連したと思われる交通事故であった。剖検は実施されていない。

	治験担当医師は、交通事故は高度であり、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、交通事故は重篤で予測できると評価した。
死因	交通事故
因果関係－ 治験担当医師の見解	worsening of CTCL symptoms：おそらく関連なし auto accident：関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	167-393
有害事象（基本語）	（有害事象のデータベースに含まれていないため COSTART コーディングなし）
有害事象（医師記載）	fever、sepsis
年齢　性別　人種	78 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IVB
その他の病歴	インスリン非依存性糖尿病
併用薬	glipizide、Aveno bath、Aquaphor、人工涙液、atorvastatin、Bacitracin 軟膏
経過・処置	進行期（IVB）CTCL の 78 歳白人女性被験者の主な既往歴は、インスリン非依存性糖尿病であった。1998 年 1 月 27 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 294（1998 年 11 月 16 日）、反応しない状態を発見され、敗血症のため入院した。被験者は過去数週間気分が悪く、悪心、嘔吐、下痢、及び食欲減退と経口摂取なしを伴う嗜眠を発現していた。併用薬は glipizide、Aveno bath、Aquaphor、人工涙液、atorvastatin 及び Bacitracin ointment であった。入院時、血糖値 19 mg/dL、WBC 18,700 であった。Day 295 の血液培養で、ブドウ球菌は陽性で、静脈内 nafcillin、輸液及び支持療法としてのスキンケアによる治療が行われた。被験者は Day 307 までに回復し、14 日間の dicloxacillin を処方され退院した。入院中、治験薬は中断され、その後再開された。 治験担当医師は、敗血症は高度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、敗血症は重篤で予測できると評価した。 Day 396（1999 年 2 月 26 日）、被験者は床に倒れており、息子が発見したときは高熱で、入院となった。併用薬は glipizide、Aveno bath、Aquaphor、人工涙液及び atorvastatin であった。治療として静脈内輸液及び抗生物質が投与された。Day 424（1999 年 3 月 26 日）、被験者は死亡した。死因は発熱及び末期 CTCL に関連した敗血症（の可能性）だった。剖検は実施されていない。治験薬 200 mg/m^2/day は 1999 年 3 月まで投与されたが、本報告書作成時点で、治験薬の最終投与日は不明であった。 治験担当医師は、致命的事象の発熱は高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、発熱は重篤で予測できると評価した。
死因	発熱及び末期 CTCL に関連した敗血症
因果関係－ 治験担当医師の見解	sepsis：　おそらく関連なし fever：関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	168-402
有害事象（基本語）	（有害事象のデータベースに含まれていないため COSTART コーディングなし）
有害事象（医師記載）	uncontrolled diabetes mellitus、decreased/altered mental status、systemic lymphoma-progression、
年齢　性別　人種	52 歳　男性　白人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	膵炎、関節炎
併用薬	なし
経過・処置	進行期（IIB）未分化大細胞型 CTCL の 52 歳白人男性被験者の主な既往歴は、膵炎（1994 年、エタノール摂取の減量で消失）、関節炎及び糖尿病の家族歴であった。Day −12 から血糖値が 200 mg/dL 以上（Day −12 のスクリーニング時に 264 mg/dL、Day 1 の治験薬初回投与前に 268 mg/dL）で、試験開始前スクリーニング期間中に 2 型糖尿病と診断された。1997 年 5 月 13 日（Day 1）、治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。かかりつけ医による初期の評価（血糖値 469 mg/dL）後、コントロール不良の糖尿病の入院管理のため、Day 7（1997 年 5 月 19 日）に入院した。事象発現時、併用薬なし。2 日間の insulin 注射後、troglitazone 及び glyburide の経口療法を開始した。被験者は米国糖尿病学会の食事（2200 カロリー）に従うよう指示された。顕著に改善し、Day 10 に経口剤を処方され、退院した。Day 15 の経過観察時、被験者はかなり元気になっており、服薬を遵守し、自宅で測定した血糖値は 80～130 mg/dL の範囲であった。同日、入院日に中断していた治験薬を、高トリグリセリド血症のため 400 mg/m^2/day に減量して再開した。 治験担当医師は、コントロール不良の糖尿病はやや高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、コントロール不良の糖尿病は重篤で予測できないと評価した。 Day 36、治験薬を 300 mg/m^2/day に減量した。さらに、Day 133 に 200 mg/m^2/day、Day 162 に 100 mg/m^2/day、Day 203 に 50 mg/m^2/day に、いずれも高トリグリセリド血症のため治験薬を減量した。Day 504、治験薬を 150 mg/m^2/day に増量した。Day 566（1998 年 11 月 29 日）、疾患の増悪のため、治験薬 150 mg/m^2/day を中止した。1998 年 12 月 19 日、治験薬中止の 20 日後に Ara-G 療法が実施され、その後、背部痛、疲労、精神状態の悪化、発熱を発現した。精神状態は改善したが、ベースラインの状態までは回復せず。1999 年 1 月 12 日に第 2 サイクルを開始した。この化学療法の第 2 サイクル中、39.2℃の発熱、血圧 89/51、心拍数 125 及び呼吸数 18 が認められた。また、精神状態変化も認められた。被験者の妻によると、被験者は発語不能で、激越がみられた。場所及び時間に関する失見当識もみられた。1999 年 1 月 16 日、治験薬中止の 48 日後、精神状態悪化／変化のため入院した。Oxycodone、promethazine、atorvastatin、levothyroxine、metformin 及び複合ビタミンを併用していた。静脈内輸液及び ceftazidime を投与。腰椎穿刺液は透明で、感染所見なし。1999 年 1 月 19 日、被験者は低血圧で、血圧の測定が非常に困難であった。胸骨摩擦刺激以外では無反応で、室内空

	気での酸素飽和度は 94%であった。濃厚赤血球及び norepinephrine が投与された。1999 年 1 月 20 日、大量の胃腸出血が判明した。内視鏡検査により、胃のリンパ腫症病変と思われる部位からの出血が確認された。状態が安定した後、昇圧剤を終了した。被験者は挿管を要しており、神経学的状態は改善せず、原因として Ara-G 療法が疑われた。頭部 MRI は実質上正常範囲内で、EEG はびまん性の腫脹と一致した。1999 年 1 月 23 日、全身性リンパ腫（進行）と診断された。さらに出血が認められ、1999 年 1 月 29 日に再度内視鏡検査を行い、胃底部に血塊を伴う大きい潰瘍化結節を認めた。病変に epinephrine が注入された。人工換気を継続しており、被験者は昏睡状態だった。胃生検の病理結果から、悪性度の高いリンパ腫が認められた。1999 年 1 月 28 日に実施された EEG からは、てんかん性の活動は示唆されなかった。敗血症、薬物療法、Ara-G 及び電解質障害（疑い）に関連した複数の先在する原因により、無酸素性脳症を発現していたと判断された。低ナトリウム血症が認められ、低タンパク質及び低血清浸透圧の状態であることを考慮し、この治療は困難と考えられた。全身支持療法及び、ticarcillin と ciprofloxacin による併用抗生物質療法が継続された。また、被験者の栄養状態を改善し、非常に低いアルブミンレベルを上昇させるため、放射線下で Dobbhoff チューブを挿入された。家族と被験者の状態について話し合った結果、蘇生なしと決定した。無反応と激越は持続したまま、臨床状態は悪化し続けた。1999 年 1 月 29 日、Dobbhoff チューブの抜去を行い、抜管過程で誤嚥があった可能性があったが、胸部 X 線で大きな誤嚥事象は確認されなかった。その後の 24 時間、積極的な呼吸治療及び吸引を要する呼吸窮迫がみられ、被験者の臨床状態は悪化した。積極的治療の結果、回復がみられた。間欠的な激越エピソードについては、臨床的に不変であった。低用量の morphine 及び低用量の lorazepam（0.5 mg）が投与された。両肺の呼吸音は粗く、頻脈も持続した。全身浮腫が持続し、グラスゴー昏睡尺度は 8 であった。1999 年 2 月 2 日、治験薬中止の 65 日後に被験者は死亡した。死因は全身性の進行性リンパ腫であった。暫定的剖検所見によると、鼠蹊部の未分化大細胞型リンパ腫並びに、胸部及び腹部リンパ節、脾臓、胸膜、肺実質、心臓の右心房及び洞房結節（直径 0.7 cm の小結節）、肝臓、胃、副腎、膀胱及び前立腺への広範なリンパ行性転移であった。治験担当医師は、進行性のリンパ腫及び精神状態変化は高度で治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、進行性のリンパ腫及び精神状態変化は重篤で予測できると評価した。死亡はデータカットオフ後に認められた。
死因	全身性の進行性リンパ腫
因果関係－ 治験担当医師の見解	uncontrolled diabetes mellitus：関連なし decreased/altered mental status：おそらく関連なし systemic lymphoma-progression：おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	169-411
有害事象（基本語）	（有害事象のデータベースに含まれていないため COSTART コーディングなし）

有害事象（医師記載）	large cell lymphoma
年齢　性別　人種	58 歳　男性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	なし
併用薬	記載なし
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 58 歳白人男性被験者には重要な既往歴はなかった。1997 年 11 月 4 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 27、高脂血症のため gemfibrozil を開始し、甲状腺機能低下症のため levothyroxine を開始した。Day 97、疾患の増悪のため、治験薬を中止した。Day 229（1998 年 6 月 20 日）、被験者は治験薬中止の 132 日後に大細胞型リンパ腫のため死亡した。 治験担当医師は、事象は高度で治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
死因	大細胞型リンパ腫
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	179-431
有害事象（基本語）	甲状腺癌、（cause of death was recorded as unknown は有害事象のデータベースに含まれていないため COSTART コーディングなし）
有害事象（医師記載）	thyroid cancer recurrence、cause of death was recorded as unknown
年齢　性別　人種	64 歳　男性　ヒスパニック
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	帯状疱疹、未治療の高血圧、末梢性ニューロパチー、甲状腺乳頭腺癌
併用薬	thyroxine、naproxen、hydrocodone/acetaminophen、cephalexin
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 64 歳ヒスパニック男性被験者には、帯状疱疹、未治療の高血圧及び末梢性ニューロパチーの既往があった。また、甲状腺の $T_3N_0M_X$ の乳頭腺癌があり、1992 年 4 月に根治的頚部郭清術変法を受け、その後 75 ミリキューリーの I^{131} 投与を受けた。1997 年 10 月 28 日（Day 1）に試験に登録され、1997 年 11 月 3 日に 300 mg/m^2/day で治験薬投与を開始した。Day 28（1997 年 11 月 24 日）、新たに腫大した頚部リンパ節に甲状腺癌再発が認められ、これは Day 45 に細針吸引で確認された。事象発現時の併用薬は 1992 年 7 月以来の thyroxine 補充療法、naproxen、hydrocodone/acetaminophen 及び cephalexin であった。再発癌の治療計画は不明であった。甲状腺癌再発による治験薬 300 mg/m^2/day 投与に変更なし。 治験担当医師は、甲状腺癌再発は高度で治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、甲状腺癌再発は重篤で予測できないと評価した。 被験者には、軽度の高トリグリセリド血症があったが、治療を受けていなかった。Day 164、疾患の増悪のため治験薬を中止し、Day 191 にフォローアップのため来院したが、その時点で高トリグリセリド血症は回復していた。この時点で被験者の状態は悪く、身体的検査及び病

	変評価は困難であった。治験実施施設は、死亡 CRF で被験者が治験薬中止の 108 日後の Day 272 (1998 年 7 月 26 日) に死亡したと報告した。死因は不明と記録されていた。治験依頼者より繰り返し質問を送ったが、治験実施施設は死因を特定できなかった。治験依頼者の最後の質問に対し、施設の担当者は、被験者が CTCL で死亡したと考えているが、CTCL のため最後に投与された治験薬以外の薬物 (詳細不明) も原因であった可能性があると報告した。そのため、治験依頼者は死に至る有害事象を確認できなかった。 治験担当医師は、被験者の死亡と治験薬との関連なしと述べた。治験依頼者は、甲状腺癌再発は重篤で予測できないと評価した。
死因	不明
因果関係－ 治験担当医師の見解	thyroid cancer recurrence：関連なし cause of death was recorded as unknown：関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	282-546
有害事象 (基本語)	貧血、出血
有害事象 (医師記載)	anemia、hepatic hemorrhage
年齢　性別　人種	79 歳　男性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	III
その他の病歴	胸水、白内障、良性前立腺肥大、低血糖症、右膝の軟骨断裂、右股関節手術、右股関節の細菌感染
併用薬	levothyroxine、vitamin E、sulfamethoxazoletrimethoprim、点眼液
経過・処置	進行期 (III) CTCL の 79 歳白人男性被験者の主な既往歴は、胸水、白内障、良性前立腺肥大、低血糖症、右膝の軟骨断裂、右股関節手術、右股関節の細菌感染であった。試験前 (1998 年 5 月 6 日) のヘモグロビン及びヘマトクリットはそれぞれ 12.7 mg/dL (13.5～18.0 mg/dL) と 41% (40～54%) であった。ベースラインのヘモグロビン及びヘマトクリットはそれぞれ 10.2 mg/dL 及び 32%であった。プロトロンビン時間は 12.5 秒 (10.5～14.9 秒)、部分トロンボプラスチン時間は 24.8 秒 (23.0～37.0 秒) であった。1998 年 5 月 28 日 (Day 1)、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 29、高トリグリセリド血症のため治験薬を 200 mg/m^2/day に減量した。Day 139 (1998 年 10 月 13 日)、ヘモグロビン 8.1 mg/dL、ヘマトクリット 23%の貧血が認められた。Day 151、貧血のため治験薬 200 mg/m^2/day を中止した。治験薬中止の翌日 (Day 152)、ヘモグロビン 8.2 mg/dL、ヘマトクリット 25%で、輸血及び骨髄生検のため入院となった。併用薬は levothyroxine、vitamin E、sulfamethoxazole-trimethoprim 及び点眼液であった。治療として、2 単位の濃厚赤血球の輸血が行われた。腹部 CT にて、肝臓に複数の小結節を認め、細針吸引肝生検により、肝実質全体にリンパ球浸潤が認められた。治験薬中止の 3 日後 (Day 154)、プロトロンビン時間 14.9 秒 (10～12 秒)、部分トロンボプラスチン時間 40 秒 (27～35 秒) であった。トロンビン時間、フィブリノゲン分解産物及び D-ダイマーは基準値範囲内であった。プロトロンビン因子の分析結果も、第 II 因子 42% (72

	～146%)、第 VII 因子 57% (67～143%)、第 VIII 因子 243% (50～150%) 以外は基準値範囲内であった。他の凝固系臨床検査結果は、antigenic 283 (単位不明) (基準範囲 50～150) 及びリストセチン補因子 326 (単位不明) (基準範囲 50～150) であった。入院中に実施された凝固系検査は以上であった。Day 157 (1998 年 10 月 31 日)、治験薬中止の 6 日後に肝出血を発現し、Day 158 (1998 年 11 月 1 日)、治験薬中止の 7 日後に死亡した。死因は肝生検による肝出血であった。剖検が実施され、予備的所見によると、大量の右横隔膜下血腫、1000 mL の腹膜腔出血、リンパ腫と思われる複数の肝臓小結節、中等度～顕著な頚部、縦隔、腋窩及び骨盤のアデノパシーが認められた。 治験担当医師は、貧血はやや高度で、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと考え、その後、おそらく関連なしに変更した。また、致命的事象の肝出血は高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、肝出血及び貧血は重篤で予測できると評価した。
死因	肝生検による肝出血
因果関係－ 治験担当医師の見解	anemia：おそらく関連なし hepatic hemorrhage：関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	282-547 (追加被験者)
有害事象 (基本語)	(有害事象のデータベースに含まれていないため COSTART コーディングなし)
有害事象 (医師記載)	altered mental status、septicemia
年齢　性別　人種	68 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	記載なし
その他の病歴	パーキンソン病、高血圧、冠動脈疾患、喘息、軽度の白内障、うつ病、下肢浮腫、甲状腺機能低下症、子宮摘出、左足指抜爪
併用薬	levodopa、hydroxyzine、sertraline、albuterol、salmeterol、triamcinolone、levothyroxine、triamterene/hydrochlorothiazide
経過・処置	進行期 CTCL の 68 歳白人女性被験者の主な既往歴は、パーキンソン病、高血圧、冠動脈疾患、喘息、軽度の白内障、うつ病、下肢浮腫、甲状腺機能低下症、子宮摘出、左足指抜爪であった。1998 年 9 月 8 日 (Day 1)、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 54 (1998 年 10 月 31 日)、錯乱、独り言、幻視などの精神状態変化がみられた。Day 55 頃、脳 MRI を実施し、軽度の白質変化を認めた。Day 62、精神状態変化のため入院した。併用薬は levodopa、hydroxyzine、sertraline、albuterol、salmeterol、triamcinolone、levothyroxine 及び triamterene/hydrochlorothiazide であった。神経科の診察で、依然として錯乱がみられ、これは抗パーキンソン病薬による可能性があると報告された。再度の MRI で異常なし。Day 67 (1998 年 11 月 13 日)、敗血症を発現した。経口でカプセルの服用ができなかったため、Day 72 に治験薬 300 mg/m^2/day を一時中断した。Day 77 (1998 年 11 月 23 日)、重症のグラム陰性菌性敗血症のため、死亡した。剖検は実施されず。治験担当医師は、精神状態変化は中等度であり、治験薬との因果関係

	はおそらく関連なしと考えた。また、敗血症は高度であり、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、両事象は重篤で予測できると評価した。 被験者の登録日が 1998 年 7 月 31 日（被験者組み入れカットオフ日）以降であったため、この被験者は L1069-24 試験のデータベースに含まれていない。
死因	グラム陰性菌性敗血症
因果関係－ 治験担当医師の見解	altered mental status：おそらく関連なし septicemia：関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	349-1461
有害事象（基本語）	（有害事象のデータベースに含まれていないため COSTART コーディングなし）
有害事象（医師記載）	progression of CTCL
年齢　性別　人種	66 歳　男性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	インスリン非依存性糖尿病、深部静脈血栓症、うつ病、下垂体切除
併用薬	prednisolone、thyroxine、sustanon、warfarin、sertraline
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 66 歳白人男性被験者の主な既往歴は、インスリン非依存性糖尿病、深部静脈血栓症、うつ病及び下垂体切除（1992 年）であった。1998 年 3 月 2 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 28、疾患の増悪のため、治験薬を中止した。治験薬中止後、CTCL のため cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine 及び prednisone が投与された。1998 年 7 月 9 日に実施された CT スキャンにより、大量の腹水、大網の陰影増加を認めた。1998 年 8 月 9 日、治験薬中止の 133 日後、悪心、嘔吐、嗜眠、疲労及び息切れの増加のため入院した。併用薬は prednisolone、thyroxine、sustanon、warfarin 及び sertraline であった。入院時、頻呼吸、無熱で、大量の腹水が認められた。1998 年 8 月 11 日に治療的穿刺術が行われ、腹部不快感はいくらか軽減した。静脈内輸液及び補水が行われた。warfarin を中止。悪心の増悪、急速な腹水の再貯留及び腎機能悪化を伴い、被験者は引き続き悪化していた。1998 年 8 月 14 日、治験薬中止の 138 日後に CTCL の増悪のため死亡した。剖検は実施されていない。 治験担当医師は、本致命的事象は高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
死因	CTCL の増悪
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	444-591
有害事象（基本語）	呼吸困難、肺炎、低酸素症、胸痛、BILIRUBINEM、低酸素症、凝固障害、出血、肝不全

有害事象（医師記載）	shortness of breath、pneumonia、acute hypoxemia、transient chest tightness、hyperbilirubinemia、acute hypoxemia、coagulopathy、severe bleeding/hemorrhage、liver failure
年齢　性別　人種	56 歳　男性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IVA
その他の病歴	成人呼吸窮迫症候群、敗血症、集中治療室（ICU）精神病、膿痂疹、近視、頭痛、手足の指の錯感覚（ピリピリ感）、前立腺炎、良性前立腺肥大症
併用薬	shortness of breath、pneumonia 発現時： potassium chloride、morphine sulfate、acetaminophen/propoxyphene napsylate、ibuprofen、doxazosin mesylate、phenhydramine、hydroxyzine embonate acute hypoxemia、transient chest tightness 発現時：pentoxifylline、zafirlukast、morphine sulfate、fluoxetine、ciprofloxacin、phenhydramine、loratadine、furosemide、pramosone クリーム、potassium chloride hyperbilirubinemia、acute hypoxemia（2 回目）発現時：pentoxifylline、zafirlukast、morphine sulfate、fluoxetine、pramosone クリーム、ciprofloxacin、phenhydramine、loratadine、furosemide、potassium coagulopathy、severe bleeding/hemorrhage、liver failure 発現時：acetaminophen、propoxyphene napsylate、ibuprofen、doxazosin、docusate、potassium、clotrimazole、morphine sulfate、pramosone クリーム
経過・処置	進行期（IVA）CTCL の 56 歳白人男性被験者の主な既往歴は、成人呼吸窮迫症候群、敗血症、ICU 精神病、膿痂疹、近視、頭痛、手足の指の錯感覚（ピリピリ感）、前立腺炎及び良性前立腺肥大症であった。1998 年 7 月 25 日、息切れ及び起坐呼吸を発現し、1998 年 7 月 27 日に肺水腫のため入院した。1998 年 7 月 27 日（Day 1）、入院中に治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。肺水腫と診断され、利尿薬を投与された。肺水腫は回復し、Day 4 に毎朝 furosemide 40 mg を処方され、退院した。Day 23（1998 年 8 月 18 日）、息切れのため入院し、胸部 X 線で肺炎と確認された。事象発現時の併用薬は、potassium chloride、morphine sulfate、acetaminophen/propoxyphene napsylate、ibuprofen、doxazosin mesylate、phenhydramine 及び hydroxyzine embonate であった。治療のため、気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄検査、静脈内 imipenem、azithromycin 及び furosemide 投与が行われた。血液培養では、緑膿菌及び *Stenotrophoeonas maltophilia* 陽性であった。息切れは Day 24 までに回復、肺炎は Day 30 までに回復し、被験者は Day 30 に退院、帰宅した。治験薬は中止されていない。 治験担当医師は、息切れ及び肺炎は中等度であり、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、息切れ及び肺炎は重篤で予測できると評価した。 Day 67、ヘマトクリット低値のため濃厚赤血球輸血を投与した。初回の輸血後、突発性の一時的な胸部絞扼感及び息切れを発現した。ECG は異常なし。酸素飽和度は室内空気で 80%であった。動脈血ガス測定で、pO_2 48、pH 7.49、pCO_2 95 であった。低血圧及び発疹の発現なし。同日、急性の低酸素血症及び一時的な胸部絞扼感のため、肺動脈塞栓症ではないことを確認する目的で入院した。肺換気血流スキャンも実

	施され、血流欠損なく、塞栓症の可能性は中程度であったが、肺血管造影は正常であった。胸部 X 線により、肺静脈の充満を認めた。事象発現時の併用薬は、pentoxifylline、zafirlukast、morphine sulfate、fluoxetine、ciprofloxacin、phenhydramine、loratadine、furosemide、pramosone クリーム及び potassium chloride であった。治療として、heparin 及び酸素投与が行われた。Day 67 に一時的な胸部絞扼感は回復し、Day 68 に急性の低酸素血症は回復した。Day 68 に被験者は退院した。治験薬は中止されていない。 治験担当医師は、急性の低酸素血症は中等度、一時的な胸部絞扼感は軽度であり、いずれも治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、急性の低酸素血症は重篤で予測できない、一時的な胸部絞扼感は重篤で予測できると評価した。 Day 70、疲労／脱力の進行性の増悪及び息切れを発現し、皮膚びらんは悪化していた。Day 73 に実施された血液及び皮膚培養により、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が陽性で、白血球数 $8.4\times10^3/\mu L$、ヘマトクリット 26.7%、アルカリホスファターゼ 650 U/L であった。Day 75（1998 年 10 月 9 日）、高ビリルビン血症（ビリルビン 1.8 mg/dL）を発現した。同日、vancomycin を開始し、高ビリルビン血症のため、治験薬 300 mg/m^2/day を中止した。Day 78（1998 年 10 月 12 日）、治験薬中止の 3 日後、被験者は悪寒を伴い、嗜眠性が強まり、急性の低酸素血症のため救急治療室に来室した。酸素飽和度は室内空気で 86%であったが、経鼻カニューレ酸素補給時（3 L/min）に 95-97%に改善した。ビリルビン 8.1 mg/dL、アルカリホスファターゼ 925 U/L、血清 GOT 156 U/L、BUN 44 mg/dL、クレアチニン 1.1 mg/dL であった。腹部 CT で、限局性病変を伴わない腫大しうっ血した肝臓、軽度の腹水、軽度の胸水及び腸間膜浮腫を認めた。右上腹部超音波で胆石は陰性であった。同日、急性の低酸素血症及び高ビリルビン血症のため入院した。併用薬は pentoxifylline、zafirlukast、morphine sulfate、fluoxetine、pramosone クリーム、ciprofloxacin、phenhydramine、loratadine、furosemide 及びカリウムであった。治験薬中止の 11 日後、ビリルビン 43.6 mg/dL、アルカリホスファターゼ 1359 U/L、血清 GOT 136 U/L、BUN 40 mg/dL、クレアチニン 0.9 mg/dL であった。肝生検により、悪性リンパ腫を示唆する異型リンパ球、散在する好酸球、軽度の線維症、薬物反応を示唆する非常に限局した肝の空胞化が認められた。治療として vancomycin 及び cefotaxime を投与した。被験者は治験薬中止の 21 日後に退院した。 治験担当医師は、高ビリルビン血症は高度であり、治験薬との因果関係は関連あるかもしれない、急性の低酸素血症は中等度であり、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、高ビリルビン血症は重篤で予測できる、急性の低酸素血症は重篤で予測できないと評価した。 Day 109（1998 年 11 月 12 日）、治験薬中止の 34 日後に、重度の出血、凝血異常及び肝不全のため再入院した。併用薬は acetaminophen、propoxyphene napsylate、ibuprofen、doxazosin、docusate、potassium、clotrimazole、morphine sulfate 及び pramosone クリームであった。Day 109 の入院時、プロトロンビン時間は異常値で 22 秒（対照の報告なし、12～13 秒程度と推定）、カリウム 5.3 mEq/L、BUN 142 mg/dL、クレアチニン 3.5 mg/dL、アルブミン 2.8 g/dL、ビリルビン 57 mg/dL、アルカリホスファターゼ 2,854 U/L、AST 626 U/L、ヘマトクリット 28%、白血

	球数 $14.9\times10^3/\mu L$、血小板 $100\times10^3/\mu L$ 及び血清アンモニア 51 μg/dL であった。被験者は緩和ケアを受け、Day 111（1998 年 11 月 14 日）、治験薬中止の 36 日後に死亡した。死因は、凝血異常及び、肝毒性／不全による出血であった。剖検は実施されていない。 治験担当医師は、致命的事象の重度の出血及び肝不全はやや高度、凝血異常は高度であり、いずれも治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと考えた。 治験依頼者は、致命的事象の重度の出血、肝臓不全、凝血異常は重篤で予測できると評価した。
死因	凝血異常及び、肝毒性／不全による出血
因果関係－ 治験担当医師の見解	shortness of breath：関連なし pneumonia：関連なし acute hypoxemia：関連なし transient chest tightness：関連なし hyperbilirubinemia：関連あるかもしれない acute hypoxemia（2 回目）：関連なし severe bleeding/hemorrhage：関連あるかもしれない coagulopathy：関連あるかもしれない liver failure：関連あるかもしれない

試験番号	L1069-24
被験者番号	444-592（追加被験者）
有害事象（基本語）	（有害事象のデータベースに含まれていないため COSTART コーディングなし）
有害事象（医師記載）	progressive CTCL
年齢　性別　人種	64 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 $mg/m^2/day$
CTCL 病期	記載なし
その他の病歴	ストレス性間欠性頭痛、左乳癌、左乳房切除、菌状息肉症による腰痛、再発性陰部ヘルペス、感染性潰瘍、甲状腺機能低下症
併用薬	mupirocin、levothyroxine sodium、fentanyl patch、hydrocodone、trovafloxacin
経過・処置	進行期 CTCL の 64 歳白人女性被験者の主な既往歴は、ストレス性間欠性頭痛、左乳癌、左乳房切除（1994 年）、菌状息肉症による腰痛、再発性陰部ヘルペス、感染性潰瘍、甲状腺機能低下症であった。1998 年 9 月 1 日（Day 1）、治験薬 300 $mg/m^2/day$ を開始した。Day 66、トリグリセリド及び AST の上昇のため、治験薬 300 $mg/m^2/day$ を中止した。治験薬による疲労のため、被験者は投与再開を希望しなかった。Day 114（1998 年 12 月 23 日）、治験薬中止の 48 日後に進行性の CTCL のため自宅で死亡した。併用薬は、mupirocin、levothyroxine sodium、fentanyl patch、hydrocodone 及び trovafloxacin であった。死因は CTCL であった。剖検は実施されていない。治験担当医師は、本致命的事象は高度であり、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、本事象は重篤で予測できると評価した。 被験者の登録日が 1998 年 7 月 31 日（被験者組み入れカットオフ日）以降であったため、この被験者は L1069-24 試験のデータベースに含ま

	れていない。
死因	CTCL
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

(2) 重篤な有害事象

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-303
有害事象（基本語）	喘息、膵炎
有害事象（医師記載）	asthma exacerbation、acute pancreatitis
年齢 性別 人種	59 歳 女性 白人
治験薬開始用量	650 mg/m^2/day
CTCL 病期	IVA
その他の病歴	高血圧、喘息、うつ病、片頭痛、胃食道逆流を伴う裂孔ヘルニア、肺炎、菌血症
併用薬	asthma exacerbation 発現時：theophylline、triamcinolone、albuterol、guanfacine、estrogen、trimipramine、doxepin、fluconazole、cephalexin、morphine、omeprazole、zolpidem、acyclovir、diphenhydramine acute pancreatitis 発現時：guanfacine、omeprazole、gemfibrozil、cefaclor、Premarin®、trimipramine、cephalexin、Senokot®、ondansetron、Midrin®、ibuprofen、trilisate、temazepam、morphine、fluconazole、hydrocodone/acetaminophen、徐放性 morphine、theophylline、zolpidem、acyclovir、docusate、局所 silver sulfadiazine、Eucerin®、Aquaphor®、triamcinolone、fluticasone、ipratropium、吸入 albuterol
経過・処置	進行期（IVA）CTCL の 59 歳白人女性被験者には、高血圧、喘息、うつ病、片頭痛、胃食道逆流を伴う裂孔ヘルニア、肺炎及び菌血症の既往歴があった。1997 年 2 月 6 日（Day 1）に体表面積（BSA）2.2 m^2 を使用し、治験薬 650 mg/m^2/day を開始した。ベースラインの非空腹時血清トリグリセリド値は 357 及び 367 mg/dL であった。Day 9（1997 年 2 月 14 日）に喘息増悪を発現し、翌日、入院となった。事象発現時の併用薬は、theophylline、triamcinolone、吸入 albuterol、guanfacine、estrogen 補充、trimipramine、doxepin、fluconazole、cephalexin、morphine、omeprazole、zolpidem、acyclovir 及び diphenhydramine であった。喘息の治療として、呼吸療法、酸素補充、methylprednisolone 及び cephalexin を投与した。頭痛について神経科の診察も行われ、meperidine 投与により、消失した。7 日後、被験者は回復し、退院した。頭痛のため、Day 11 に治験薬を中止し、Day 15 に 500 mg/m^2/day に減量して再開した。 治験担当医師は、喘息増悪の重症度は中等度で、治験薬との因果関係をおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、喘息増悪は重篤で予測できないと評価した。 Day 26 に下痢のため治験薬を再度中止し、Day 30 に再計算した BSA 1.78 m^2 を使用し、400 mg/m^2/day で再開した。続いて、Day 54 に高トリグリセリド血症のため 300 mg/m^2/day に減量した。Day 30 の非空腹

	時血清トリグリセリド値は 3,235 mg/dL であった。Day 73（1997 年 4 月 19 日）に腹痛及び背部痛を発現し、Day 76 に急性膵炎のため入院した。事象発現時の併用薬は guanfacine、omeprazole、gemfibrozil、cefaclor、Premarin®、trimipramine、cephalexin 、Senokot®、ondansetron、Midrin®、ibuprofen、trilisate、temazepam、morphine、fluconazole、hydrocodone/acetaminophen、徐放性 morphine、theophylline、zolpidem、acyclovir、docusate、局所 silver sulfadiazine、Eucerin®、Aquaphor®、triamcinolone、fluticasone、ipratropium、吸入 albuterol であった。関連する臨床検査結果は、トリグリセリド>10,200 mg/dL、コレステロール 958 mg/dL、乳酸脱水素酵素 632 IU/L、アミラーゼ 291 IU/L（基準値：5～81）及びリパーゼ 1693 U/L（基準値：23～300）であった。経口摂取を中止し、非経口完全栄養のため、鎖骨下静脈カテーテルを留置した。治療として、静脈内 fluconazole、famotidine、promethazine、meperidine、phenergan、magnesium 補充、potassium 補充、imipenem、hydromorphone 及び promazine、舌下 nifedipine、局所 hydrocortisone を投与した。被験者は改善し、Day 83 時点でリパーゼは 394 U/L に改善した。Day 87、被験者は回復して退院し、血清トリグリセリドは投与前レベルに回復していた。治験薬は入院日に中止され、被験者は試験を中止した。 治験担当医師は、急性膵炎はやや高度で、治験薬との因果関係は多分関連ありと考えた。治験依頼者は、急性膵炎は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	asthma exacerbation：おそらく関連なし acute pancreatitis：多分関連あり

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-304
有害事象（基本語）	発熱
有害事象（医師記載）	neutropenic fever
年齢　性別　人種	53 歳　男性　白人
治験薬開始用量	650 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	網膜剥離、帯状疱疹、上大静脈症候群、痔核切除、椎弓切除、喫煙、アルコール摂取
併用薬	coumadin、trimetrexate
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 53 歳白人男性被験者の主な既往歴は、網膜剥離、帯状疱疹、上大静脈症候群のための長期 coumadin 療法、痔核切除、椎弓切除、喫煙及びアルコール摂取であった。過去に、放射線療法と paclitaxel、cyclophosphamide 及び CHOP 療法を受けた。試験開始前の白血球数は 2.59×10^3/μL（3.8～10.7×10^3/μL）、絶対好中球数は 2.15×10^3/μL（1.96～7.23×10^3/μL）であった。1997 年 2 月 10 日（Day 1）、治験薬 650 mg/m^2/day を開始した。白血球数は 1.86×10^3/μL、絶対好中球数は 1.35×10^3/μL であった。Day 5、疾患の増悪のため、治験薬 650 mg/m^2/day を中止した。Day 7、白血球数は 1.65×10^3/μL、絶対好中球数は 1.26×10^3/μL であった。Day 17 に顔面の腫脹及び紅斑を発症し、Day 16 に開始した trimetrexate による好中球減少性発熱のため Day 22（1997 年 3 月 3 日）に入院した。併用薬は coumadin 及び trimetrexate

	であった。白血球数 $0.2\times10^3/\mu L$、好中球 17%（40.5～75.0%）、好酸球 22%（0.0～6.8%）、血小板数 $123\times10^3/\mu L$（$140\sim400\times10^3/\mu L$）、ヘモグロビン 9 g/dL（12.7～18.1 g/dL）、INR 2.31 であった。Day 23、好酸球は 50%で、その後減少し、Day 31 には 1%であった。血小板輸血 3 回及び濃厚赤血球 2 回を投与した。入院中、INR は 1.97 から 5.20 の範囲で、白血球数は 0.1 未満から $6.1\times10^3/\mu L$ まで変動した。治療として、vancomycin、sulfamethoxazole-trimethoprim、imipenem、amphotericin、acyclovir、ciprofloxacin 及び clindamycin を投与。Day 32、ヘモグロビン 9.3 g/dL、血小板数 45,000、白血球数 $6.1\times10^3/\mu L$、好中球 77%、INR は 1.97 であった。Day 32 の退院前には好中球減少性発熱は消失し、被験者は 5 日間無熱であった。 治験担当医師は、事象は高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-307
有害事象（基本語）	ギラン・バレー症候群
有害事象（医師記載）	neuropathy-Guillain-Barre
年齢　性別　人種	71 歳　男性　白人
治験薬開始用量	650 $mg/m^2/day$
CTCL 病期	III
その他の病歴	高血圧、良性前立腺肥大
併用薬	nifedipine、finasteride、terazosin、vitamin supplements
経過・処置	進行期（III）CTCL の 71 歳白人男性被験者は、高血圧及び良性前立腺肥大の既往があった。1997 年 2 月 24 日（Day 1）に治験薬 650 $mg/m^2/day$ を開始した。Day 32（1997 年 3 月 27 日）、好中球減少症による治験薬中止の 14 日後、舌の感覚低下及び近位に移動する手と足指のしびれ感を伴うニューロパチーーギラン・バレー症候群のため来院した。事象発現時の併用薬は、nifedipine、finasteride、terazosin、及び vitamin supplements であった。Day 40 に入院した。検査の結果、血清 IgG、IgA、及び脳髄液蛋白の上昇を認めた。数回の静脈内免疫グロブリン（IgG）投与を行い、その後 7 サイクルのプラスマフェレシスを行った。静脈内 imipenem/cilastin 及び aztreonam、trimethoprim/sulfamethoxazole 及び methylprednisolone も投与し、その後、経口 trimethoprim/sulfamethoxazole 及び prednisone を投与した。Day 63 に挿管を要し、1997 年 8 月まで人工換気装置依存性であった。Day 86、被験者はリハビリ施設に転院した。1997 年 12 月に被験者に連絡した結果、装具を使用して自分で食事ができるとのことであった。 治験担当医師は、事象は軽度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できないと評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-309
有害事象（基本語）	リンパ腫様反応
有害事象（医師記載）	mucosa-associated lymphoid tissue B cell lymphoma
年齢　性別　人種	64 歳　女性　白人
治験薬開始用量	650 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIA
その他の病歴	心窩部痛、関節炎、高血圧
併用薬	piroxicam、triamterene、conjugated estrogens、ranitidine、aspirin
経過・処置	進行期（IIA）CTCL の 64 歳白人女性被験者の主な既往歴は、心窩部痛、関節炎及び高血圧であった。1997 年 4 月 7 日（Day 1）、治験薬 650 mg/m^2/day を開始した。Day 32、白血球減少症及び好中球減少症のため治験薬を 500 mg/m^2/day に減量し、さらに、Day 80、好中球減少症のため 400 mg/m^2/day に減量した。Day 122、被験者が完全寛解となったため、治験薬 400 mg/m^2/day を中止した。Day 284（1998 年 1 月 15 日）、食道胃十二指腸内視鏡検査を実施し、結果は陰性であったが、生検で粘膜関連リンパ組織 B 細胞リンパ腫及び顕著なヘリコバクター・ピロリ感染を認めた。併用薬は piroxicam、triamterene、conjugated estrogens、ranitidine 及び aspirin であった。治療として、3 週間コースの oxacillin、clarithromycin、lansoprazole 及び bismuth subsalicylate が投与された。骨髄生検ではリンパ腫陰性で、腹部 CT で大動脈分布域のリンパ節は安定していた。Day 508 に食道胃十二指腸内視鏡検査が実施され、粘膜関連リンパ組織の低グレードの残存 B 細胞リンパ腫を認めた。 治験担当医師は、事象は中等度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-312
有害事象（基本語）	肺炎、感染、発熱
有害事象（医師記載）	pneumonia、skin infection、fever
年齢　性別　人種	44 歳　女性　白人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	IVB
その他の病歴	ギラン・バレー症候群、そう痒症、ジルベール病、糖尿病
併用薬	pneumonia 発現時：hydroxyzine、glipizide、atorvastatin、simethicone、clindamycin、局所 mupirocin skin infection、fever 発現時：なし
経過・処置	進行期（IVB）CTCL の 44 歳白人女性被験者には、ギラン・バレー症候群、そう痒症、ジルベール病及び糖尿病の既往があり、1997 年 5 月 14 日（Day 1）に試験に登録され、1997 年 5 月 15 日（Day 2）に治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。Day 24（1997 年 6 月 6 日）、咳嗽を伴うニューモシスティスカリニ肺炎の疑いの治療のため、入院した。事象

	発現時の併用薬は、hydroxyzine、glipizide、atorvastatin、simethicone、clindamycin 及び局所 mupirocin であった。被験者は高度の低酸素血症であり、胸部 X 線で両側性の浸潤が認められた。投与開始前の WBC 及び絶対好中球数は正常であった。事象発現前の数週間も WBC 数は基準範囲内であった。事象発現前の数週間に絶対好中球数は 1,690～1,810/μL（基準値範囲：1,960/μL～7,230/μL）に減少し、NCI-CTC Grade 1 であった。治療のため、静脈内 trimethoprim/sulfamethoxazole、静脈内 pentamidine、levofloxacin、promethazine、chlorpheniramine/hydrocodone、fluconazole、nystatin、haloperidol、prednisone 及び吸入 beclomethasone を投与した。被験者は回復し、Day 36 に退院し、帰宅した。肺炎は完全に回復した。治験薬は入院時点で中止し、Day 55 に 500 mg/m^2/day で再開した。 治験担当医師は、肺炎はやや高度であり、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、肺炎は重篤で予測できると評価した。 Day 62、下痢のために治験薬を 400 mg/m^2/day に減量し、さらに、Day 73 に貧血のため 300 mg/m^2/day に減量した。Day 217、疾患の増悪のため、治験薬 300 mg/m^2/day を中止した。Day 237（1998 年 1 月 5 日）、皮膚感染及び発熱、並びに菌状息肉症の治療のため、入院した。事象発現時の併用薬なし。治療として、ampicillin、ciprofloxacin 、nafcillin、ceftazidime、fentanyl、morphine 及び NPH insulin が投与された。胸腹骨盤部 CT スキャンにより、両肺の広範な腋窩アデノパシー及び浸潤を認めた。皮膚病変の 1 つで、黄色ブドウ球菌及び腸球菌が増殖した。Day 241、被験者は trimetrexate プロトコル 94-114 に登録され、Day 242 に静脈内 trimetrexate 360 mg を投与開始した。Day 240、皮膚感染及び発熱は回復した。Day 244、被験者は検査を拒否し、本人の希望により、医師の忠告に従わずに退院した。退院時の併用薬は、morphine sulfate、即放性 morphine、amoxicillin、ciprofloxacin であった。 治験担当医師は、皮膚感染は中等度、発熱はやや高度であり、皮膚感染及び発熱と治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、両事象とも重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	pneumonia：関連なし skin infection：おそらく関連なし fever：おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	014-319
有害事象（基本語）	発熱
有害事象（医師記載）	fever
年齢　性別　人種	72 歳　女性　白人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	記載なし
併用薬	clindamycin
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 72 歳白人女性被験者は、1997 年 10 月 27 日（Day 1）に試験に登録され、1997 年 10 月 28 日（Day 2）に治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。Day 11、被験者は発疹の発症を報告し、cephalexin は

	clindamycin に変更された。翌日の Day 12（1997 年 11 月 7 日）に斑状丘疹状皮疹の悪化に伴う発熱のため入院した。斑状丘疹状皮疹は頚部及び体幹上部から発症し、融合性となった。事象発現時の併用薬は前述の抗生物質である。報告時点では、血液及び皮膚培養は陰性である。治療のため、静脈内 vancomycin を投与した。Day 15 には無熱となり、発疹は Day 17 に回復し、同日退院の予定となった。発熱の原因は不明である。Day 11、治験薬は、約 1 週間後のフォローアップ時に同用量で再開する予定で中断された。 治験担当医師は、事象の重症度は中等度で、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連あるかもしれない

試験番号	L1069-24
被験者番号	015-483
有害事象（基本語）	帯状疱疹
有害事象（医師記載）	disseminated herpes zoster
年齢　性別　人種	73 歳　女性　白人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	III
その他の病歴	心雑音、足部浮腫、手の振戦
併用薬	不明
経過・処置	進行期（III）CTCL の 73 歳白人女性被験者の主な既往歴は、心雑音、足部浮腫及び手の振戦であった。1997 年 7 月 15 日（Day 1）、治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。Day 542、被験者は坐骨疼痛の訴えでかかりつけの整形外科医を受診した。その後、びまん性の発疹を発現し、最初は acetaminophen 及び hydrocodone bitartrate への反応が原因と考えられた。Day 553（1999 年 1 月 18 日）、生検で確認された播種性帯状疱疹及び高度の脱水症のため入院し、治験薬は中断された。併用薬は不明。本報告時、被験者は入院中であった。 治験担当医師は、本事象は高度で治験薬との関連なしと考え、リンパ腫による基礎的な免疫抑制が原因であると考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	023-572
有害事象（基本語）	大腸炎、大腸炎
有害事象（医師記載）	diverticulitis、diverticulitis
年齢　性別　人種	58 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	III
その他の病歴	憩室炎、甲状腺機能低下症

併用薬	levothyroxine、conjugated estrogens
経過・処置	進行期（III）CTCL の 58 歳白人女性被験者の主な既往歴は、5 年間の憩室炎及び甲状腺機能低下症であった。1997 年 11 月 3 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 43、絶対好中球数減少のため、治験薬を 200 mg/m^2/day に減量した。Day 78（1998 年 1 月 19 日）、憩室炎の再燃を発現し、その後、Day 82 に憩室炎のため入院した。治療として、静脈内輸液、ciprofloxacin 及び metronidazole を投与。Day 88、被験者は退院して帰宅し、さらに 3 日間の静脈内抗生物質投与が実施された。事象発現時の併用薬は levothyroxine 及び conjugated estrogens であった。入院中、治験薬の 200 mg/m^2/day 投与は継続された。 治験担当医師は、この憩室炎はやや高度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、この憩室炎は重篤で予測できないと評価した。 Day 100、絶対好中球数減少のため、治験薬を 100 mg/m^2/day に減量した。Day 124 に絶対好中球数の減少を発現したが、Day 127 に回復した。Day 125（1998 年 3 月 7 日）に憩室炎が再発し、ciprofloxacin 及び metronidazole が投与された。Day 133、憩室炎の再発のため入院した。事象発現時の併用薬は levothyroxine 及び conjugated estrogens であった。治療として、ciprofloxacin 及び metronidazole を投与し、Day 135 に退院した。Day 130、絶対好中球数の低下を軽減するため、治験薬を 50 mg/m^2/day に減量した。Day 141（1998 年 3 月 23 日）に入院、Day 147 に憩室炎の治療のため腹腔鏡下結腸切除を施行した。Day 147 に退院した。 治験担当医師は、2 回目に発現した憩室炎は中等度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、2 回目に発現した憩室炎は重篤で予測できないと評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	167-392
有害事象（基本語）	感染
有害事象（医師記載）	infectious glottitis
年齢　性別　人種	76 歳　男性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	III
その他の病歴	慢性の右股関節痛、高血圧、高コレステロール血症
併用薬	prednisone、naproxen sodium、atorvastatin、Lubriderm®、複合ビタミン剤
経過・処置	進行期（III）CTCL の 76 歳白人男性被験者の主な既往歴は、慢性の右股関節痛、高血圧、高コレステロール血症であった。1997 年 11 月 19 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 175（1998 年 5 月 12 日）、咽喉痛、呼吸困難、発熱及び上気道性喘鳴を訴え、救急治療室に来室し、Day 176 に感染性声門炎のため入院した。事象発現時の併用薬は、prednisone、naproxen sodium、atorvastatin、Lubriderm®、複合

	ビタミン剤であった。声門炎は、床上安静、気道閉塞の観察、静脈内 clindamycin 及び ceftriaxone 投与による治療に応答し、Day 181 に回復した。Day 179、経口 clindamycin を処方され、退院して帰宅した。本事象による治験薬の中止はなかった。 治験担当医師は、本事象は高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できないと評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	169-413
有害事象（基本語）	ニューロパチー、そう痒症
有害事象（医師記載）	increased itching, skin tender、demyelinating proximal polyneuropathy
年齢　性別　人種	65 歳　男性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	なし
併用薬	hydroxyzine、doxepin、loratadine、局所 hydrocortisone、triamcinolone
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 65 歳白人男性被験者には特筆すべき既往歴はなかった。1998 年 5 月 22 日（Day 1）に治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 33（1998 年 6 月 23 日）、そう痒の増加、皮膚の圧痛及び近位脱髄性多発ニューロパチーのため入院した。併用薬は、hydroxyzine、doxepin、loratadine、局所 hydrocortisone 及び triamcinolone であった。治療として、wet dressing、理学療法、及び筋力の維持及び改善のための運動が指示された。Day 41（1998 年 7 月 1 日）、有害事象の近位脱髄性多発ニューロパチーのため、治験薬を中止した。被験者は改善し、Day 42 に退院した。治験担当医師は、そう痒の増加及び皮膚の圧痛はやや高度で、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと考えた。近位脱髄性多発ニューロパチーは高度で治験薬との関連なしと考えられた（重篤な有害事象一覧には関連あるかもしれないと記載されている）。治験依頼者は、これらの事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	increased itching、skin tender：関連あるかもしれない demyelinating proximal polyneuropathy：関連なし（重篤な有害事象一覧では「関連あるかもしれない」と記載）

試験番号	L1069-24
被験者番号	181-441
有害事象（基本語）	血尿、呼吸困難
有害事象（医師記載）	gross hematuria、dyspnea
年齢　性別　人種	78 歳　男性　白人
治験薬開始用量	650 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	化学療法誘発うっ血性心不全、消化性潰瘍疾患、逆流性食道炎、前立腺癌、根治的前立腺摘除及び術後放射線療法、膀胱ポリープ切除、膀胱新生物、尿失禁、間欠性の肉眼的血尿

併用薬	gross hematuria 発現時：oxybutynin、imipramine dyspnea 発現時：oxybutynin、imipramine、atorvastatin、trimethoprim
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 78 歳白人男性被験者の主な既往歴は、化学療法誘発うっ血性心不全、消化性潰瘍疾患及び逆流性食道炎、前立腺癌のための根治的前立腺摘除及び術後放射線療法（1992 年）、2 年前の膀胱ポリープ切除、膀胱新生物、過去 1 年間にわたる尿失禁及び間欠性の肉眼的血尿であった。1997 年 3 月 11 日（Day 1）に治験薬 650 mg/m^2/day を開始した。Day 23（1997 年 4 月 2 日）に肉眼的血尿の再発のため入院した。治験薬開始前のベースライン時に顕微鏡的血尿、蛋白尿及び膿尿は確認されていた。事象発現時の併用薬は oxybutynin 及び imipramine であった。治療として、cefazolin と gentamicin の予防投与、脊椎麻酔下での膀胱鏡検査、膀胱生検、血塊除去及び推定部位の高周波療法を実施した。本報告時、尿培養の結果は未入手であった。肉眼的血尿は回復し、Day 26 に cefazolin と trimethoprim を処方され、退院した。治験薬は 6 日間中断され、その後再開された。 治験担当医師は、肉眼的血尿は中等度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしであると考えた。治験依頼者は、肉眼的血尿は重篤で予測できないと評価した。 Day 50 に、血尿のため、治験薬を 300 mg/m^2/day に減量した。Day 217（1997 年 10 月 13 日）、呼吸困難のため検査入院した。事象発現時の併用薬は oxybutynin、imipramine、atorvastatin 及び trimethoprim であった。被験者は治験薬の初回投与の 6 週間前の 1997 年 1 月 30 日に同様の事象を発現しており、心電図で低電位差、左脚前枝ブロック及び発症時期不明な下壁心筋梗塞が認められ、負荷心エコー像で壁運動正常、高度の大動脈弁肥厚及び軽度の大動脈弁閉鎖不全症を伴う拡張機能障害が認められ、胸部 X 線は実質的に正常であった。このときの呼吸困難は、消化不良が原因と考えられた。入院時の呼吸困難は慢性閉塞性肺疾患が原因と考えられ、被験者は Day 221 に退院した。入院時に治験薬を中止したが、Day 225 に 300 mg/m^2/day の同用量で再開した。 治験担当医師は、呼吸困難は中等度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしであると考えた。治験依頼者は、呼吸困難は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	gross hematuria：おそらく関連なし dyspnea：おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	181-442
有害事象（基本語）	皮膚癌、皮膚癌
有害事象（医師記載）	squamous cell carcinoma, left leg lesion、squamous cell carcinoma, left wrist
年齢　性別　人種	81 歳　男性　白人
治験薬開始用量	650 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	脂漏性皮膚炎、変形性関節症、多発性日光性角化症、両側白内障
併用薬	amitriptyline、ketoconazole shampoo、acetaminophen、複合ビタミン剤、Echinacea herb

経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 81 歳白人男性被験者には、脂漏性皮膚炎、変形性関節症、多発性日光性角化症、両側白内障の既往があった。1997 年 4 月 15 日（Day 1）に治験薬 650 mg/m^2/day を開始した。Day 29、高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症のため、治験薬を 300 mg/m^2/day に減量した。Day 53（1997 年 6 月 6 日）、左足背部の 2 cm 大の紅斑性の過角化小結節の薄片生検及びその後の電気乾固、掻爬術により、扁平上皮癌（左足病変）が確認され、組織学的検査で、浸潤性だが高分化型と確認された。同日、左手の肥厚性の角化病変の薄片生検及びその後の電気乾固、掻爬術により、扁平上皮癌（左手首）が確認され、組織学的検査で、浸潤性だが高分化型と確認された。事象発現時の併用薬は、amitriptyline、ketoconazole shampoo、acetaminophen、複合ビタミン剤及び Echinacea herb であった。治験薬投与に変更なし。Day 67 に経過観察で受診し、左足病変の手術部位に治癒中の痂皮が確認された。また、治験担当医師は後に、扁平上皮癌（左手首）の原因は以前に照射された CTCL のための PUVA 光線療法であると判断した。治験担当医師は、扁平上皮癌（左足病変）及び扁平上皮癌（左手首）は中等度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、両事象は重篤で予測できないと評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	squamous cell carcinoma, left leg lesion：関連なし squamous cell carcinoma, left wrist：関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	181-443
有害事象（基本語）	頭痛
有害事象（医師記載）	headache
年齢　性別　人種	35 歳　女性　白人
治験薬開始用量	500 mg/m^2/day
CTCL 病期	IVB
その他の病歴	髄膜のリンパ腫症、不安、うつ病
併用薬	atorvastatin
経過・処置	進行期（IVB）CTCL の 35 歳白人女性被験者には、髄膜のリンパ腫症（1996 年）、不安、うつ病の既往があった。1997 年 5 月 16 日（Day 1）に試験に登録され、1997 年 5 月 19 日（Day 4）に治験薬 500 mg/m^2/day を開始した。Day 130（1997 年 9 月 22 日）、羞明、悪心、嘔吐を伴う激しい頭痛のため入院した。これらの症状の 3 週間前に発熱、咽頭炎、鼻漏、及び咳嗽がみられた。事象発現時の併用薬は、高脂血症のための atorvastatin であった。神経学的検査では病巣はなかった。MRI スキャン及び腰椎穿刺は正常であった。頭痛の治療ため、morphine を静脈内投与した。血液培養で黄色ブドウ球菌陽性であった。Day 131、methotrexate 髄腔内投与を 1 回及び 1 日間の抗生物質静脈内投与後、被験者は退院を主張し、自宅で、経口 cephalexin を服用した。Day 132 の時点で、頭痛は回復していた。頭痛の原因は、明確にされていないが、髄膜のリンパ腫症の既往に関連した可能性がある。治験薬は、入院時に中止された。 治験担当医師は、事象は高度で治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。

因果関係－ 治験担当医師の見解	おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	250-512
有害事象（基本語）	うつ病
有害事象（医師記載）	clinical depression
年齢　性別　人種	71 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IVB
その他の病歴	左不全片麻痺を伴う右側脳血管発作、脱毛症、ブドウ球菌性菌血症、角膜潰瘍形成、子宮内膜癌（子宮摘出）、アクリルに対するアレルギー
併用薬	nortriptyline、diazepam、trazodone、acetazolamide、hydroxyzine、亜麻油、複合ビタミン剤、warfarin、Glaxal base cream®、zopiclone、prednisone based クリーム、murine 点眼薬、petroleum jelly、acetaminophen
経過・処置	進行期（IVB）CTCL の 71 歳白人女性被験者の主な既往歴は、左不全片麻痺を伴う右側脳血管発作（1997 年 5 月）、脱毛症、ブドウ球菌性菌血症、角膜潰瘍形成、子宮内膜癌（1997 年に子宮摘出）、アクリルに対するアレルギーであった。1997 年 11 月 13 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。高トリグリセリド血症のため、Day 19 に治験薬を 200 mg/m^2/day に減量し、Day 61 にさらに 100 mg/m^2/day に減量した。CTCL は増悪し、Day 141 には睡眠を妨げる高度のそう痒症を発現した。Day 173（1998 年 5 月 4 日）、幻視及び悪夢を伴う臨床的うつ病の治療のため入院した。事象発現時の併用薬は、nortriptyline、diazepam、trazodone、acetazolamide、hydroxyzine、亜麻油、複合ビタミン剤、warfarin、Glaxal base cream®、zopiclone、prednisone based クリーム、murine 点眼薬、petroleum jelly 及び acetaminophen であった。錯乱の原因であった hydroxyzine 及び trazodone の中止により、被験者状態は急速に改善した。そう痒症は特に acetaminophen に応答し、不眠症には thalidomide が有効であった。ブドウ球菌性菌血症のため、doxacillin を 2 週間投与した。被験者はカウンセリングにより回復し、Day 222 に退院して帰宅した。Day 173、被験者の希望で治験薬 100 mg/m^2/day を中止したが、いずれにしても次回の来院日に CTCL の進行のため中止となったと考えられる。 治験担当医師は、事象は高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	282-545
有害事象（基本語）	皮膚潰瘍、敗血症
有害事象（医師記載）	infected left leg ulcer、sepsis
年齢　性別　人種	59 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day

CTCL 病期	IVA
その他の病歴	乾癬、高血圧
併用薬	infected left leg ulcer 発現時：ciprofloxacin、hydrochlorothiazide、amlodipine、bacitracin、hydroxyzine sepsis 発現時：hydrochlorothiazide、amlodipine、局所 silver sulfadiazine、hydroxyzine
経過・処置	進行期（IVA）CTCL の 59 歳白人女性被験者には、乾癬及び高血圧の既往があった。1998 年 5 月 20 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 15（1998 年 6 月 3 日）、皮膚潰瘍が感染性となり、ciprofloxacin を開始した。1998 年 5 月 12 日（試験開始前）の白血球数は 6,220（基準値範囲：3,800～10,700/μL）、Day 1 は 6,300、Day 15 は 8,270、Day 30 は 5,440 であった。Day 23（1998 年 6 月 11 日）、感染性の左下肢潰瘍のため入院した。事象発現時の併用薬は、ciprofloxacin、hydrochlorothiazide、amlodipine、bacitracin、hydroxyzine であった。治験薬は中断しなかった。治療として、ceftazidime、vancomycin 及び局所 silver sulfadiazine を投与した。Day 36、疾患の増悪のため、治験薬を中止した。感染性の左下肢潰瘍は回復し、Day 44 に退院した。 治験担当医師は、感染性の左下肢潰瘍は中等度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、感染性の左下肢潰瘍は重篤で予測できると評価した。 Day 56（1998 年 7 月 14 日）、敗血症のため入院した。入院中、血液培養で B 群レンサ球菌及び黄色ブドウ球菌陽性、創傷培養で大便レンサ球菌及び黄色ブドウ球菌陽性であり、泌尿生殖器の *Candida glabrata* 感染、糞便のクロストリジウム・ディフィシレ及びクレブシエラ陽性を認めた。事象発現時の併用薬は、hydrochlorothiazide、amlodipine、局所 silver sulfadiazine 及び hydroxyzine であった。治療として、vancomycin、imipenem、amphotericin 及び metronidazole を投与した。本報告時現在、被験者は入院中であった。 治験担当医師は、敗血症はやや高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、敗血症は重篤で予測できないと評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	infected left leg ulcer：関連なし sepsis：関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	312-1341
有害事象（基本語）	リンパ腫様反応
有害事象（医師記載）	Lymphoma progression
年齢　性別　人種	76 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	浮腫、高血圧、甲状腺機能亢進症、子宮摘出
併用薬	fraxiparin、enalapril、paracetamol
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 76 歳白人女性被験者の主な既往歴は、浮腫、高血圧、甲状腺機能亢進症及び子宮摘出であった。1998 年 3 月 12 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 44 に高トリグリセリド血

	症のため治験薬を 200 mg/m^2/day に減量し、Day 93 に用量を再調整し、300 mg/m^2/day に変更した。Day 180（1998 年 9 月 7 日）、CTCL の増悪のため入院した。CTCL 増悪の状態は、腹腔内リンパ節、新規の右鼡径部皮膚病変、表在性リンパ節の増悪、及び Karnofsky スコアの悪化がみられた。併用薬は fraxiparin、enalapril 及び paracetamol であった。Day 179（1998 年 9 月 6 日）、疾患の増悪のため、治験薬 300 mg/m^2/day を中止した。本報告時現在、被験者は入院中であった。 治験担当医師は、本事象はやや高度で（AE CRF には高度と記載）、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、本事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	312-1342
有害事象（基本語）	リンパ腫様反応
有害事象（医師記載）	hospitalization due to CTCL progression
年齢　性別　人種	49 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB
その他の病歴	再発膀胱炎、陰部ヘルペス、うつ病、不眠症、乳癌
併用薬	ketoprofen、zopiclone
経過・処置	進行期（IIB）CTCL の 49 歳白人女性被験者の主な既往歴は、再発膀胱炎、陰部ヘルペス、うつ病、不眠症及び乳癌であった。1998 年 7 月 3 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 28、高トリグリセリド血症のため、治験薬を 200 mg/m^2/day に減量した。Day 71（1998 年 9 月 11 日）、CTCL 増悪による入院となった。Day 71、疾患の増悪のため、治験薬 200 mg/m^2/day を中止した。併用薬は、ketoprofen 及び zopiclone であった。CTCL 増悪に対する治療は行われていなかったが、1998 年 11 月に化学療法を開始することを決定した。Day 79、被験者は退院した。 治験担当医師は、本事象は高度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、本事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	おそらく関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	349-1462
有害事象（基本語）	そう痒症、発疹
有害事象（医師記載）	flare of pruritus、flare of erythroderma
年齢　性別　人種	46 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	III
その他の病歴	裂孔ヘルニア、乳腺線維腺腫

併用薬	ranitidine、aspirin、doxepin、dexamethasone、promethazine hydrochloride、morphine
経過・処置	進行期（III）CTCL の 46 歳白人女性被験者の既往歴は、裂孔ヘルニア及び乳腺線維腺腫であった。1998 年 3 月 30 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 56、疾患の増悪のため、治験薬 300 mg/m^2/day を中止した。Day 58（1998 年 5 月 26 日）、cladribine の第 1 サイクルを投与し、化学療法の 1 日目を終了後、自宅へ帰宅した。同日、そう痒症再燃及び紅皮症再燃のため入院した。併用薬は ranitidine、aspirin、doxepin、dexamethasone、promethazine hydrochloride、及び morphine であった。治療として、chlorodeoxyadenosine、metoclopramide、promethazine hydrochloride、Alpha Keri lotion®、Pine tavsor®、Solugel®、sulfamethoxazole-trimethoprim、naloxone、lactulose、tacrine hydrochloride、temazepam、acetaminophen 及び hydroxyzine を投与した。被験者は改善し、Day 68 に退院したが、紅皮症は完全には回復していなかった。Day 72、そう痒症再燃及び紅皮症再燃が回復していなかったため、被験者は再入院した。この再入院は、初回の入院の延長であり、aqueous クリーム、potassium chloride、promethazine hydrochloride 及び cyproheptadine hydrochloride による持続治療を行うための入院であった。 治験担当医師は、これらの事象は高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、これらの事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	flare of pruritus：関連なし flare of erythroderma：関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	349-1463
有害事象（基本語）	発熱、胸痛、悪心、感染
有害事象（医師記載）	fever、central chest pain、nausea、upper respiratory infection
年齢　性別　人種	60 歳　男性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IVA
その他の病歴	なし
併用薬	atorvastatin、verapamil、acetylsalicylic acid、Alpha Keri bath oil®、albuterol
経過・処置	進行期（IVA）CTCL の 60 歳白人男性被験者には、特筆すべき既往歴はなかった。1998 年 4 月 6 日（Day 1）、治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 78、高トリグリセリド血症のため、治験薬 300 mg/m^2/day を中断した。治験薬中断時、紅斑とそう痒のリバウンドがみられた。Day 81、治験薬を 300 mg/m^2/day で再開し、Day 99 に高トリグリセリド血症のため 150 mg/m^2/day に減量した。Day 117、前回認められた紅斑及びそう痒のリバウンドを予防するため、治験薬を 150 mg/m^2/day から 75 mg/m^2/day に漸減し始めた。Day 125、治験薬を 75 mg/m^2/day から 50 mg/m^2/day に減量した。Day 115（1998 年 7 月 29 日）、発熱、中央部胸痛、悪心、上気道感染のため来院した。中央部胸痛は、以前の高用量プレドニゾロンによる胃炎が原因と考えられた。発熱及び悪心は上気道感染の症状と考えられた。併用薬は atorvastatin、verapamil、

	acetylsalicylic acid、Alpha Keri bath oil®及び albuterol であった。治療として、ceftizoxime、sulfamethoxazole-trimethoprim、ranitidine 及び betamethasone を投与した。被験者は回復し、Day 116 に退院して帰宅。治験担当医師は事象の発熱、悪心、上気道感染は中等度で、中央部胸痛はやや高度であり、全事象とも、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、これらの事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	fever：関連なし central chest pain：関連なし nausea：関連なし upper respiratory infection：関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	349-1464
有害事象（基本語）	脳血管発作、そう痒症、発疹、皮膚障害
有害事象（医師記載）	right cerebral vascular accident、flare of pruritus、increased flare of erythroderma、left cheek tumor breakdown
年齢　性別　人種	76 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	III
その他の病歴	インスリン非依存性糖尿病、喫煙、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病網膜症
併用薬	diltiazem、perindopril、metformin、glibenclamide、Peter MacCallum mouth rinse
経過・処置	進行期（III）CTCL の 76 歳白人女性被験者の既往歴は、インスリン非依存性糖尿病、喫煙、高血圧、虚血性心疾患及び糖尿病網膜症であった。1998 年 5 月 5 日のベースラインの血清トリグリセリド値は 1.52 mmol/L（基準値範囲：0.50～2.40）であった。ベースラインの血圧は 150/80 であった。1998 年 5 月 6 日（Day 1）に試験に登録され、1998 年 5 月 7 日（Day 2）に治験薬 300 mg/m^2/day を開始した。Day 18 の血清トリグリセリドは 6.57 mmol/L、Day 27 は 5.6 mmol/L、Day 39 は 7.63 mmol/L、Day 46 は 6.9 mmol/L であった。Day 67、血清トリグリセリドは 8.45 mmol/L で、atorvastatin を開始した。Day 88、血清トリグリセリドは 6.1 mmol/L であった。Day 96、疾患の増悪のため、治験薬 300 mg/m^2/day を中止した。Day 95、血清トリグリセリドは 1.5 mmol/L であった。Day 96、構語障害、左顔面麻痺、左手の脱力を発現した。Day 105（1998 年 8 月 18 日）、右側脳血管発作のため、入院した。併用薬は、diltiazem、perindopril、metformin、glibenclamide 及び Peter MacCallum mouth rinse であった。脳 CT スキャンにより、両側小脳半球の陳旧性梗塞、右後頭部の陳旧性梗塞（萎縮性変化及び深部白質の虚血を伴う）、両側性のレンズ核のラクナ梗塞（lacunes）の可能性を認めたが、急性病変は認められなかった。入院中、血圧は 200/70 から 130/70 の範囲であった。高血圧がコントロールされていないため、perindopril を 2 mg/日から 4 mg/日に増量する必要があった。糖尿病は metformin 及び daonil によりコントロールされていた。右側脳血管発作のため、軽度の左側顔面脱力の後遺症がみられた。Day 116、血清トリグリセリドは 2.69 mmol/L であった。Day 126、被験者は退院した。

	治験担当医師は、右側脳血管発作は、コントロールされていない高血圧が原因の可能性があると考えた。また、右側脳血管発作は軽度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、右側脳血管発作は重篤で予測できないと評価した。 Day 112（1998 年 8 月 25 日）、そう痒症の再燃、紅皮症の再燃増悪、左頬部の腫瘍崩壊（tumor breakdown）を伴う左頬部 CTCL 病変に対する予定された放射線療法のため入院した。本報告時現在、被験者は入院中であった。 治験担当医師は、そう痒症の再燃、紅皮症の再燃増悪、左頬部の腫瘍崩壊は高度で、治験薬との関連なしと考えた。治験依頼者は、そう痒症の再燃、紅皮症の再燃増悪、左頬部の腫瘍崩壊は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	right cerebral vascular accident：おそらく関連なし flare of pruritus：関連なし increased flare of erythroderma：関連なし left cheek tumor breakdown：関連なし

試験番号	L1069-24
被験者番号	359-1441
有害事象（基本語）	疼痛
有害事象（医師記載）	brachialgia
年齢　性別　人種	66 歳　女性　白人
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	III
その他の病歴	高血圧、循環機能不全、上腕痛エピソード
併用薬	spironolactone、digoxin、isosorbide mononitrate、normatens（reserpine、clopamide、dihydroergotoxine）
経過・処置	進行期（III）CTCL の 66 歳白人女性被験者の主な既往歴は、高血圧、循環機能不全及び数年前の上腕痛エピソードである。1998 年 6 月 10 日（Day 1）に治験薬 300 mg/m^2/day を開始し、Day 32（1998 年 7 月 11 日）に上腕痛（右腕疼痛）を発現した。Day 36、上腕痛のため入院した。事象発現時の併用薬は、spironolactone、digoxin、isosorbide mononitrate 及び normatens（reserpine、clopamide 及び dihydroergotoxine）であった。治療のため、肩関節に betamethasone/lidocaine 注射を行った。回復し、Day 57 に退院した。治験薬は中止されなかった。 治験担当医師は、本事象は中等度で、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと考えた。治験依頼者は、事象は重篤で予測できると評価した。
因果関係－ 治験担当医師の見解	おそらく関連なし

2.7.6.11.3 難治性 CTCL 患者における海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）の重篤な有害事象個別被験者の詳細

添付資料番号 5.3.5.2.4

（1） 死亡

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10101003
有害事象（基本語）	高トリグリセリド血症、貧血、貧血、菌状息肉症
有害事象（医師記載）	hypertriglyceridemia、anemia、anemia、worsening of CTCL
年齢 性別 人種	6[redacted]歳 男性 黒人又はアフリカ系アメリカ人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB 期
経過・処置	被験者 10101003 は、6[redacted]歳の男性で、 約10年前* にIIB期の CTCL と診断された（リンパ節陰性、皮膚腫瘍陽性［18ヵ所］、末梢セザリー細胞は不明）。CTCL の全身性前治療はアシトレチン、局所性前治療はベキサロテンであった。被験者は前治療として照射療法（詳細は不明）を受けていた。[redacted]年 11 月 1 日より本剤の投与を開始し、52 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量：316.1 mg/m^2/day）。 既往歴は高脂血症（ 同年* 1 月より）及び貧血（ 同年* 1 月より）であった。 ベースライン時来院である Day 1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のトリグリセリド値は 122 mg/dL（基準値： <150 mg/dL）、ヘモグロビン値は 8.1 g/L（基準値：13.2-17 g/L）であった*。 *: E7273-G000-401 試験 CSR 14.3.3.1 Death Narratives の文中では、ヘモグロビン値が 3.34（単位なし）と記載されているが、臨床検査値の情報を元に修正した。 Day 17（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にヘモグロビンの減少（6.9 g/L、Grade 3 と判定、基準値：13.2-17 g/L）が認められた。Day 19（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に貧血（Grade 2 と判定）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。試験医師により、程度は中等度と判定された。 Day 30（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に被験者のトリグリセリド値は 3318 mg/dL に増加し、Day 32（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に高トリグリセリド血症（Grade 4 に該当）と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は CTCAE の Grade 4 と判定された。 Day 39（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にはヘモグロビン値が 7.0 g/dL を下回ったため、被験者は輸血のため入院した。入院中の CT 及び便潜血は陰性であった。被験者は貧血の治療として、輸血を 2 単位実施し、65 mg 用量の鉄剤の 1 日 1 回経口投与（ 同年* 7 月 15 日より継続中）を受けた。また、高トリグリセリド血症の治療として、フェノフィブラート 145 mg の 1 日 1 回経口投与（ 同年* 12 月 12 日から開始）を受けた。高トリグリセリド血症の経過観察を行うため、本剤の用量を

	200 mg/m^2/day に減量して投与を継続した。Day 59 ([redacted] 年[redacted] 月 29 日）に貧血は改善し、被験者は退院した（退院日は不明）。 Day 166 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、被験者は CTCL の悪化（Grade 3 の菌状息肉症）と診断され、入院が必要な、死に至る重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は高度と判定された。被験者は貧血と著しい脱力のため入院した。被験者は転倒することが多くなっており、それは起立性低血圧と口からの食物摂取の減少によるものと考えられた。超音波スキャンを実施したところ、左近位の大腿静脈に閉塞性血栓症を、また右大腿静脈及び中央遠位の左大腿静脈に非閉塞性血栓症がみられた。基底への 4 mg/hr モルヒネの点滴を開始した。被験者は譫妄がみられたためハロペリドールの処置を受けた。Day 172 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）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、試験医師により程度は高度と判断された。被験者は貧血に対する処置は受けず、経過観察のため、本剤の投与は中止された。 併用薬にはシンバスタチン 20 mg 1 日 1 回経口投与（ 同年* 7 月より開始）及び魚油 1200 mg の 1 日 2 回経口投与（ 同年* 7 月 15 日）が含まれた。 Day 59 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に高トリグリセリド血症が回復した。この事象は試験医師に本剤と多分関連ありと判断された。試験依頼者も本事象は本剤と関連があるかもしれないと判断した。 Day 177 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、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本剤との関連性は否定されたが、貧血は本剤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おける因果関係の判断に同意した。
死因	CTCL の悪化及び貧血のため死亡
因果関係－ 試験担当医師の見解	hypertriglyceridemia：多分関連あり anemia：関連あるかもしれない anemia：関連あるかもしれない worsening of CTCL：関連なし

臨床検査結果				
来院日	トリグリセリド（基準値：<150 mg/dL）	LDL コレステロール（cal）（基準値：<100 mg/dL）	HDL（基準値：≥40 mg/dL）	コレステロール（基準値：0-199 mg/dL）
ベースライン：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	122	62	29 L	115
4 週目：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）	3318 H#	-	22 L	304 H#
予定外来院：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 37）	631 H#	*121 H-	17 L	345 H#
8 週目：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 58）	157 H	-	-	-
20 週目：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 149）	239 H	116 H	31 L	195
H#＝ 明らかな異常高値、H＝ 高値、 L＝ 低値、 *＝LDL コレステロール（測定）				

臨床検査結果			
来院日	赤血球数（基準値：4.20-5.80 x 10^{12}/L）	ヘマトクリット（基準値：40.0-54.0）	ヘモグロビン（基準値：13.2-17.0 g/L）
ベースライン：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	3.34 L	27.2 L	8.1 L
2 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）	3.03 L	24.2 L	6.9 L
3 週目[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）	3.06 L	25.2 L	7.1 L
4 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）	3.02 L	25.0 L	7.5 L
16 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134）	3.50 L	32.3 L	9.8 L
20 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 149）	3.38 L	31.3 L	9.2 L
L = 低値			

(2) 重篤な有害事象

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10011001
有害事象（基本語）	末梢血管障害
有害事象（医師記載）	worsening of peripheral vascular disease with claudication
年齢 性別 人種	4[redacted]歳 女性 黒人又はアフリカ系アメリカ人
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL 病期	I B 期（T2N0M0）
経過・処置	被験者 10011001 は、4[redacted]歳の女性で、 約1年半前* にI B 期（T2N0M0）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はメトトレキサート、局所性前治療は報告されなかった。前照射療法は PUVA であった[redacted]年 4 月 22 日より本剤の投与を開始し、167 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量：63.8 mg/m^2/day）。 既往歴は高血圧（ 約5年前* より）、繊維筋痛（約5年前* ）、皮膚の錯感覚（ 約3年前* ）、深部静脈血栓症（ 同年* 1 月 29 日）、跛行を伴う末梢血管障害（末梢血管障害、 同年* 4 月 23 日より）であった。 Day 42（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に被験者の合併症状である跛行を伴う末梢血管障害の悪化が認められ、Grade 3 の末梢血管障害と診断され、入院を必要とする重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は高度と判定された。治療薬として、クロピドグレル 75 mg1 日 2 回経口投与（ 同年* 6 月 10 日～ 同年* 10 月 28 日）が処方され、これまでの末梢血管障害治療薬であるワーファリン 5 mg 1 日 1 回経口投与（ 前年* 9 月 11 日～ 同年* 10 月 11 日）、シロスタゾール 100 mg 1 日 1 回経口投与（ 同年* 1 月 20 日～ 同年* 10 月 11 日）及びアセチルサリチル酸剤 81 mg 1 日 1 回経口投与（ 同年* 1 月 20 日～ 同年* 10 月 11 日）を継続した。この事象の発現後も本剤投与を継続した。 併用薬は、coroval B 10-20 mg 1 日 1 回経口投与（ 約3年前* ～ 同年*4 月 22 日）、arthrotec 75 mg 1 日 2 回経口投与（ 約2年前* ～ 同年* 10 月 8 日）、ヒドロクロロチアジド 25 mg 1 日 1 回経口投与（ 約2年前* ～ 同年* 4 月 23 日）、hydromorphone 2 mg 頓用経

	口投与（　　約2年前*　より）、メトプロロール 100 mg 1 日 1 回経口投与（前年*　5 月 5 日～ 同年*　4 月 23 日）、チザニジン 4 mg 1 日 3 回経口投与（ 前年*　9 月 4 日より）、メサドン 10 mg 1 日 3 回（前年*　9 月 4 日より）、リシノプリル 25 mg 1 日 1 回経口投与（同年*　4 月 23 日より）、フェノフィブラート 145 mg 1 日 1 回経口投与（同年*　4 月 29 日～ 同年*　10 月 6 日）、アトルバスタチン 20 mg 1 日 1 回経口投与（ 同年*　6 月 24 日～ 同年*　10 月 6 日）、denileukin diftitox 699.75 μg 1 日 1 回静脈内投与（ 同年*　10 月 18 日～ 同年*　10 月 22 日）であった。 Day 43（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、跛行を伴う末梢血管障害の悪化は回復し、被験者は退院した。試験医師により、この事象は本剤との関連はないと判断された。試験依頼者は試験医師の判断に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	worsening of peripheral vascular disease with claudication：関連なし

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10041005
有害事象（基本語）	末梢性浮腫
有害事象（医師記載）	pain secondary to peripheral edema
年齢　性別　人種	8[redacted] 歳　男性　白人
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL 病期	IVB 期（T4N2M1）
経過・処置	被験者 10041005 は、8[redacted] 歳の男性で、　　約5年前*　　に IVB 期（T4N2M1）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はインターフェロン、局所性前治療はトリアムシノロンであった。前照射療法はフォトフェレーシスであった。[redacted] 年 3 月 30 日より本剤の投与を開始し、103 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量：150 mg/m^2/day）。既往歴は高血圧（約20年前*より）、MRSA 感染歴（スタフィロコッカス感染、　　約5年前*　　より）、壊死による小腸切除（　約3年前*　）、甲状腺機能低下症（ 同年*　2 月より）。 被験者は痛みを伴う足部浮腫の悪化により救急処置室に搬送されていた（日時不明）。被験者は帰宅し、有効性の欠如により本剤の投与を中止した。被験者の本剤最終投与日は Day 103（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、当該事象発症よりも前であった。Day 104（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、被験者は両脚及び下腹部の末梢性浮腫による疼痛（末梢性浮腫、Grade 3）の重篤な有害事象を発現した。被験者は口からのあらゆる摂食を受け付けず、皮膚は 100%紅皮症の状態であった。被験者は利尿、栄養摂取及び紅皮症の局所療法のため、Day 104（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に入院した。創傷培養によりエンテロコッカスの感染が確認された。試験医師は、浮腫の悪化は食欲の減退と、局所ステロイドの効果不足による病勢進行によるものと報告した。当該事象は入院が必要な重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は NCI CTC による Grade 3 と判定された。この事象の治療薬として、バンコマイシン、水治療法（whirlpool therapy）、アンピシリン、トリアムシノロンが処方された。Day 108（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、被験者は有効性の欠如のため本試験を中止した。併用薬はエスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回経口投与（

	約15年前* ～ 同年* 4月13日)、メトプロロール 25 mg 1日3回経口投与（ 同年* 2月9日～ 同年* 4月7日)、ジクロキサシリン 500 mg 1日2回経口投与（ 同年* 2月17日より)、レボチロキシン 150 μg 1日1回経口投与（ 同年* 2月18日より)、フェノフィブラート 145 mg 1日1回経口投与（ 同年* 3月7日より)、アトルバスタチン 20 mg 1日1回経口投与（ 同年* 4月6日より)、メトプロロール 50 mg 1日2回経口投与（同年* 4月8日～ 同年* 4月13日）及びメトプロロール 100 mg 1日2回経口投与（ 同年* 4月13日～ 同年* 5月25日）であった。 Day 108（[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、被験者は末梢性浮腫に伴う疼痛から回復した。この末梢性浮腫に伴う疼痛は試験医師により本剤との関連はないと判断された。試験依頼者は試験医師の判定に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	pain secondary to peripheral edema：関連なし

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10041008
有害事象（基本語）	胆嚢炎
有害事象（医師記載）	cholecystitis
年齢 性別 人種	8[redacted]歳 男性 白人
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期（T2N0M0）
経過・処置	被験者 10041008 は、8[redacted]歳の男性で、 約3年半前* に IB 期（T2N0M0）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はメトトレキサート、局所性前治療はトリアムシノロンであった。前治療として照射療法は報告されなかった。[redacted]年5月25日より本剤の投与を開始し、27日間の投与を受けた（1日あたりの用量：150 mg/m^2/day)。既往歴は高コレステロール血症（約7年前*より）であった。Day 27（[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、被験者は重度の圧迫型心窩部痛、悪心、嘔吐を発現したため、入院した。コンピュータ断層撮影（CT）及び超音波スキャンを実施し、胆嚢炎（Grade 3）と診断された。良性肝嚢胞も確認されたが、肝機能検査は正常であった。肝胆道イミノ2酢酸（HIDA）スキャンで胆嚢駆出率は35%で、 同年* 6月24日に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行し、術中に胆嚢の重度炎症を認めた。胆嚢炎は入院期間の延長を要する重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は NCI CTC による Grade 3 と判定された。この事象の発現に伴い、本剤を中止し、最終投与日は Day 27（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。 併用薬は、アトルバスタチン 20 mg 経口投与（ 前年* 2月～）及びフェノフィブラート 145 mg 経口投与（ 同年* 6月1日～ 同年* 6月20日）であった。 Day 44（[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、胆嚢炎は回復し、被験者は退院した。胆嚢炎は試験医師により本剤との関連はないと判断され、試験依頼者は試験医師の判定に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	cholecystitis：関連なし

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10041013
有害事象（基本語）	腰椎骨折
有害事象（医師記載）	compression fracture L 1
年齢　性別　人種	6[redacted] 歳　女性　白人
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期（T2N0M0）
経過・処置	被験者 10041013 は、6[redacted] 歳の女性で、 約1年半前* に IB 期（T2N0M0）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はボリノスタット、局所性前治療はトリアムシノロンであった。前照射治療は皮膚への電子照射療法であった。[redacted] 年 4 月 10 日より本剤の投与を開始し、174 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量：61.4 mg/m^2/day）。 既往歴は報告されていない。 Day 191（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、最終投与日から 18 日後）、被験者は重篤な第一腰椎圧迫骨折（腰椎骨折、Grade 3）を発現した。当該事象は治療のための入院または入院期間の延長が必要な重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は NCI CTC による Grade 3 と判定された。この事象に対する治療薬は処方されなかった。本剤最終投与日は当該事象発生前の Day 174（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。 併用薬は、シンバスタチン 40 mg 経口投与（約5年前*～）、魚油 4000 mg 1 日 2 回経口投与（ 同年* 4 月 26 日～）であった。 腰椎骨折は継続中である。腰椎骨折は試験医師により本剤との関連はないと考えられ、試験依頼者は試験医師の因果関係評価に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	compression fracture L 1：関連なし

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081002
有害事象（基本語）	高トリグリセリド血症、水腎症
有害事象（医師記載）	hypertriglyceridemia、bilateral hydronephrosis
年齢　性別　人種	7[redacted] 歳　男性　白人
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL 病期	II 期（T2N1M0）
経過・処置	被験者 10081002 は、7[redacted] 歳の男性で、 約7年前* に II 期(T2N1M0)の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はメトトレキサート、局所性前治療はトリアムシノロンであった。前照射治療は PUVA であった。[redacted] 年 8 月 23 日より本剤の投与を開始し、175 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量：106 mg/m^2/day）。 既往歴は本態性高血圧症（ 約7年前* より）、腎結石（腎結石症、 約6年前* より[redacted]）、肥満（ 約5年前* より）、慢性腎臓病（慢性腎不全、 約4年前* より）、インスリン依存性糖尿病（1 型糖尿病、 約4年前* より）、核医学腎スキャンで確認された両側水腎症（ 約3年前* ）、甲状腺機能低下症（ 約3年前* より）、膀胱頚部閉塞（ 約3年前* より）、良性前立腺肥大症（ 約1年半前* より）、過活動性膀胱（緊張性膀胱、

	約1年前* より)、尿道閉塞(同年* 1 月 15 日より)であった。 ベースライン時来院である Day 1 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)にトリグリセリドは 155 mg/dL と高値を示し(基準値<150 mg/dL)、HDL コレステロールは 39 mg/dL と低値を示しており(基準値≥40 mg/dL)、コレステロール 129 mg/dL(基準値 0-199 mg/dL)及び LDL コレステロール 59 mg/dL(基準値<100 mg/dL)は正常であった。Day 9 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)にトリグリセリドは 354 mg/dL に上昇し、同日、重篤でない高トリグリセリド血症(Grade 1)と診断された。本剤投与は継続した。Day 17 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)にトリグリセリドは 521 mg/dL に、コレステロールは 210 mg/dL に上昇した。高トリグリセリド血症がグレード 2 に悪化したため、同日(Day 17)、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は NCI CTC による Grade 2 と判定された。この事象の治療薬として、シンバスタチン 40 mg 1 日 1 回経口投与(同年* 9 月 2 日～ 同年* 9 月 20 日、 同年* 9 月 27 日～ 同年* 11 月 16 日)、シンバスタチン 80 mg 1 日 1 回経口投与(同年* 9 月 20 日～ 同年* 9 月 27 日)、魚油 1200 mg 1 日 2 回経口投与(同年*9 月 2 日～)が処方された。この事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。 同年* 12 月 8 日の腎超音波において、 約2年前* の結果と比較して中等度の両側水腎症と報告されたが、患者の体型及び腸内ガスの影により、両腎はあまり詳細に描出されなかった。両腎は中等度から重度の腎集尿系拡張を伴い、全長約 15 cm であったが、両側ともに腎集尿系はあまり目立たず、水腎症と診断された。Day 128 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)に被験者は両側水腎症(水腎症; Grade 2)のため入院し、入院を必要とする重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は中等度と判定された。Day 129 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)にリドカイン静脈内注入(10 mL)投与下で、軟性膀胱鏡検査、硬性膀胱鏡検査、両側逆行性腎盂造影、両側尿管ステント挿入を施行した。この事象の治療薬として、セファゾリン 1 g 1 日 1 回静脈内投与(同年* 12 月 29 日)及びセファレキシン 500 mg 1 日 3 回経口投与(同年* 12 月 29 日～ 翌年* 1 月 5 日)が処方された。 本剤投与は継続した。 併用薬は human mixtard 30 単位 1 日 1 回午後皮下投与(前年* 5 月 5 日～ 同年* 8 月 8 日)、human mixtard 60 単位 1 日 1 回午前皮下投与(前年*5 月 5 日～)、メトプロロール 50 mg 1 日 2 回経口投与(前年* 8 月 13 日～)、リシノプリル 20 mg 1 日 1 回経口投与(前年* 8 月 20 日～ 同年* 9 月 13 日)、レボチロキシン 0.112 mg 経口投与(同年* 2 月 2 日～ 同年* 8 月 19 日)、ソリフェナシン 10 mg 経口投与(同年* 4 月 19 日～)、シンバスタチン 20 mg 経口投与(同年* 8 月 4 日～ 同年* 9 月 2 日)、human mixtard 34 単位 1 日 1 回夕方皮下投与(同年* 8 月 9 日～)、レボチロキシン 125 μg 経口投与(同年* 8 月 19 日～ 同年* 9 月 2 日)、レボチロキシン 175 μg 経口投与(同年* 9 月 2 日～同年* 9 月 20 日)、リシノプリル 10 mg 1 日 1 回経口投与(同年* 9 月 13 日～)、レボチロキシン 225 μg 経口投与(同年* 9 月 20 日～)、シンバスタチン 80 mg 経口投与(同年* 11 月 16 日～)であった。 Day 57 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)に高トリグリセリド血症は回復した。高トリグリセリド血症は試験医師に本剤と多分関連ありと判断された。

	試験依頼者も本剤と関連があるかもしれないと判断した。Day 130（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に両側水腎症は回復し、被験者は退院した 翌年*1 月 13 日の反復腎超音波スキャンにて水腎症の所見は認められなかった。両側水腎症は試験医師により本剤との関連はないと判断され、試験依頼者は試験医師の判定に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	hypertriglyceridemia：多分関連あり bilateral hydronephrosis：関連なし

臨床検査結果				
来院日	トリグリセリド（基準値：<150 mg/dL)	LDL コレステロール（cal)（基準値：<100 mg/dL)	HDL コレステロール（基準値：≥40 mg/dL)	コレステロール（基準値：0-199 mg/dL)
ベースライン：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	155 H	59	39 L	129
2 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）	521 H	*96	31 L	210 H
8 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）	271 H	-	-	-
追跡期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 149）	98			
H＝ 高値、 L＝ 低値、 *＝LDL コレステロール（測定）				

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081006
有害事象（基本語）	高トリグリセリド血症
有害事象（医師記載）	hypertriglyceridemia
年齢 性別 人種	5[redacted]歳 男性 白人
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL 病期	IV A1 期
経過・処置	被験者 10081006 は、5[redacted]歳の男性で、約33年前* に IV A1 期（リンパ節陽性、皮膚腫瘍陰性、末梢セザリー細胞陽性-腫瘍組織量高）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はインターフェロンで、前治療として局所性治療及び照射治療は報告されなかった。[redacted]年 6 月 22 日より本剤の投与を開始し、168 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量：116.9 mg/m^2/day)。 既往歴は高血圧（ 前年* 1 月 4 日より）及び高コレステロール血症（ 前年*5 月より 同年* 5 月 24 日）であった。 ベースライン時来院である Day 1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトリグリセリドは 239 mg/dL と高値であった（基準値<150 mg/dL)。Day 9（[redacted]年[redacted]月 30 日）にトリグリセリドは 379 mg/dL に上昇し、重篤でない高トリグリセリド血症（Grade 2）と診断された。この事象の治療薬として、フェノフィブラート 145 mg 経口投与（ 同年* 7 月 2 日～ 同年* 8 月 2 日）及びシンバスタチン 80 mg 経口投与（ 同年* 7 月 2 日～ 同年* 8 月 2 日）が処方された。本剤投与は継続した。 同年* 8 月 2 日から被験者は新たな高脂血症治療法を開始し、魚油の投与量は 2 錠（2400 mg）経口投与に増量され、シンバスタチン及びフェノフィブラートはそれぞれ、40 mg 経口投与と 54 mg 経口投与に減量された。Day 45（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトリグリセリドは 791 mg/dL に上昇しており、

	高トリグリセリド血症はGrade 3に悪化したと報告された。上昇の原因はおそらく高脂血症治療薬の変更であると判断された。同日、重篤な有害事象として高トリグリセリド血症（Grade 3）が報告された。当該事象は医学的に重要である重篤な事象と報告され、程度はNCI CTCによるGrade 3と判定された。事象の治療のため、魚油、シンバスタチン、フェノフィブラートは引き続き処方された。この事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。 併用薬は、シンバスタチン40 mg経口投与（同年* 1月6日～同年* 7月2日）、魚油2錠1日2回経口投与（同年* 6月24日～同年* 8月2日）、レボチロキシン100 μg経口投与（同年* 7月2日～同年* 7月28日）、レボチロキシン50 μg経口投与（同年* 7月28日～同年*8月2日）、レボチロキシン100 μg経口投与（同年* 8月2日～同年*9月2日）、レボチロキシン150 μg経口投与（同年* 9月2日～）であった。 高トリグリセリド血症は継続中である。高トリグリセリド血症は試験医師に本剤と多分関連ありと判断された。試験依頼者も本剤と関連があるかもしれないと判断した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	hypertriglyceridemia：多分関連あり

臨床検査結果				
来院日	トリグリセリド（基準値：<150 mg/dL）	LDLコレステロール（cal）（基準値：<100 mg/dL）	HDLコレステロール（基準値：≥40 mg/dL）	コレステロール（基準値：0-199 mg/dL）
ベースライン：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	239 H	143 H	53	244 H
予定外来院：[redacted]年8月[redacted]日（Day 45）	791 H#	*109 H	13 L	307 H
追跡期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）	187 H	-	-	-
H#＝明らかな異常高値、H＝高値、 L＝低値、 *＝LDLコレステロール（測定）				

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081008
有害事象（基本語）	胸痛
有害事象（医師記載）	chest pain, atypical
年齢 性別 人種	5[redacted]歳 女性 白人
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL病期	IB期（T2N0M0）
経過・処置	被験者10081008は、5[redacted]歳の女性で、 約5年前* にIB期（T2N0M0）のCTCLと診断された。CTCLの全身性前治療はSoriatane、局所性前治療はタクロリムスであった。前照射治療は紫外線照射療法であった。[redacted]年11月4日より本剤の投与を開始し、165日間の投与を受けた（1日あたりの用量：150 mg/m^2/day）。 既往歴は心拍変調（心拍数不整、約41年前*より）、甲状腺癌（約32年前*）、副甲状腺摘出（約32年前）、甲状腺全摘除（甲状腺摘除、約32年前*）、甲状腺機能低下症（約32年前*より）、高コレステロール血症（約10年前*より）、

	高血圧（ 同年* 10月5日より）、高トリグリセリド血症（ 同年* 10月5日より 同年* 10月21日）であった。 Day 57（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に左腕のピリピリ感を伴う胸痛を突然発症した。胸痛は鋭く、圧迫する様な、掴まれる様な痛みで、発汗及び浮動性めまいを伴った。胸痛は胸膜性で、吸気に伴い増悪した。同日（Day 57）、非定型胸痛（胸痛、Grade 2）と診断され、被験者は入院した。舌下ニトログリセリンにより痛みは軽減した。悪心または動悸は認められなかった。同日に実施した検査で、Dダイマー 719（基準値<500）、トロポニン陰性であり、心電図は正常であった。Day 58（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のコンピュータ断層血管造影で主肺動脈または肺動脈区域枝に肺塞栓は認められなかった。当該事象は、治療のための入院が必要となる事象及び医学的に重要な事象である重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は中等度と判定された。試験医師は、非定型胸痛は心臓の問題に関連するものではないと報告した。この事象の治療薬として、2用量の0.4ニトログリセリン、アセチルサリチル酸 325 mg、lovenox® 1 mg/kg（ 同年* 12月30日）及びナプロキセン 500 mg 経口投与（ 同年* 12月30日～ 翌年* 1月6日）が処方された。本剤の投与は継続した。 併用薬はエゼチミブ/シンバスタチン 20 mg 1日1回経口投与（ 約2年半前* ～ 同年* 11月21日）、レボチロキシン 200 μg 週5回経口投与（ 前年* 11月～ 同年* 11月16日）、フェノフィブラート 145 mg 経口投与（ 同年* 8月～）、魚油 1000 mg 経口投与（ 同年* 10月8日～ 翌年* 1月1日）、レボチロキシン 200 μg 経口投与（ 同年* 11月16日～ 同年* 11月23日）、カルシトリオール 0.5 μg 経口投与（同年* 11月17日～）、エゼチミブ/シンバスタチン 20 mg 経口投与（同年* 11月21日～）、レボチロキシン 300 μg 経口投与（ 同年* 11月23日～ 同年* 12月9日）、トリアムテレン・ヒドロクロロチアジド 37.5-25 mg 経口投与（ 同年* 12月7日～）、レボチロキシン 350 μg 経口投与（ 同年* 12月16日～）、魚油 2000 mg 経口投与（ 翌年* 2月28日～）であった。 Day 60（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に非定型胸痛は回復し、被験者は退院した。非定型胸痛は試験医師により本剤との関連はないと判断され、試験依頼者は試験医師の判定に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	chest pain, atypical：関連なし

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081017
有害事象（基本語）	骨髄機能不全
有害事象（医師記載）	bone marrow supression
年齢 性別 人種	6[redacted]歳 女性 白人
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期（T2N0M0）
経過・処置	被験者 10081017 は、6[redacted]歳の女性で、 約3年前* に IB 期（T2N0M0）

	のCTCLと診断された。CTCLの全身性前治療はボリノスタット、局所性前治療はクロベタゾールであった。前治療として照射療法は報告されなかった。[redacted]年5月21日より本剤の投与を開始し、176日間の投与を受けた（1日あたりの用量150 mg/m^2/day）。 既往歴は高コレステロール血症（約4年前*より）であった。 ベースライン時来院であるDay 1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の血液学的検査結果は、赤血球数4.00 x 10^{12}/L（基準値3.80-5.40 x 10^{12}/L）、ヘマトクリット40.4（基準値35.0-47.0）、ヘモグロビン13.1 g/L（基準値11.5-15.5 g/L）、白血球数4.46 x 10^9/L（基準値3.50-11.10 x 10^9/L）、好中球絶対数2.69 x 10^9/L（基準値1.80-7.00 x 10^9/L）、血小板数183 x 10^9/L（基準値150-400 x 10^9/L）であった。 Day 85（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の血液検査の結果、赤血球数3.66 x 10^{12}/L、ヘマトクリット38.0、ヘモグロビン11.4 g/L、白血球数2.67 x 10^9/L、好中球絶対数0.83 x 10^9/L、血小板数218 x 10^9/Lであり、被験者は骨髄機能不全[bone marrow failure]（医師記載はGrade 3骨髄機能不全[bone marrow suppression]）と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度はNCI CTCAEのGrade 3であると判定された。この事象に対する治療薬処方はなかった。この事象の発現に伴い、本剤投与を休薬した。 併用薬は、プラバスタチン80 mg経口投与（前年* 6月5日より）、魚油1000 mg経口投与（同年* 5月～同年* 6月21日）、魚油2000 mg経口投与（同年* 6月22日より）であった。 Day 176（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、被験者の骨髄機能不全は回復した。試験医師により骨髄機能不全は本剤と多分関連ありと判断されたが、試験依頼者は本剤との関連はないと判断した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	bone marrow supression：多分関連あり

臨床検査結果

来院日	赤血球（基準値3.80-5.40 x10^{12}/L）	白血球数（基準値3.50-11.10 x 10^9/L）	血小板（基準値150-400 x 10^9/L）	ヘモグロビン（基準値11.5-15.5 g/L）	ヘマトクリット（基準値35.0-47.0）
ベースライン [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	4.00	4.46	183	13.1	40.4
12週目 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）	3.66 L	2.67 L#	218	11.4 L	38.0
20週目 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 137）	3.84	3.33 L#	245	11.9	37.5
24週目 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 177）	3.96	5.67	214	12.3	38.1
追跡期間 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）	4.01	5.04	237	12.4	37.3

L= 低値、L#= 明らかな異常低値

臨床検査結果

来院日	好中球（基準値 40.0% -74.0%）	好中球絶対数（基準値 1.80-7.00 x 10^9/L）	好酸球（基準値 0.0%-7.0%）	リンパ球（基準値 19.0% - 48.0%）	単球（基準値 3.4% - 9.0%）	好塩基球（基準値 0.0% - 1.5%）
ベースライン [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）	60.3	2.69	1.8	31.3	5.6	1.0
12 週目 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 85）	30.9 L	0.83 L	2.7	55.7 H	8.4	2.3 H
24 週目 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 177）	63.4	3.59	2.3	28.1	5.6	0.6
追跡期間 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 191）	61.3	3.09	3.6	29.6	4.9	0.6

H= 高値、L= 低値

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10091010
有害事象（基本語）	血中トリグリセリド増加
有害事象（医師記載）	elevated triglycerides
年齢 性別 人種	6[redacted] 歳 男性 アメリカ先住民又はアラスカ先住民
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期（T2N0M0）
経過・処置	被験者 10091010 は、6[redacted] 歳の男性で、 約6年前* に IB 期（T2N0M0）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はインターフェロン α-2a、局所性前治療はトリアムシノロンであった。前照射治療は電子照射療法であった。[redacted] 年 2 月 7 日より本剤の投与を開始し、169 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量：150 mg/m^2/day）。 既往歴はコレステロール高値（血中コレステロール増加、発現日不明）であった。 ベースライン時来院である Day 1（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査で、HDL コレステロールは 38 mg/dL に低下し（基準値≥40 mg/dL）、トリグリセリド 126 mg/dL（基準値<150 mg/dL）、コレステロール 129 mg/dL（基準値 0-199 mg/dL）、LDL コレステロール 66 mg/dL（基準値 <100 mg/dL）は正常であった。Day 22（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査でトリグリセリドの明らかな異常高値（666 mg/dL）を認め、重篤なトリグリセリド上昇（血中トリグリセリド増加、Grade 2）と診断された。当該事象は医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は NCI CTC による Grade 2 と判定された。この事象に対する治療薬は処方されなかった。本剤の投与は継続した。 併用薬はシンバスタチン 40 mg 1 日 1 回経口投与（発現日不明）、フェノフィブラート 48 mg 1 日 2 回経口投与（ 前年* 11 月 29 日～ 同年* 3 月 7 日）、フェノフィブラート 48 mg 1 日 3 回経口投与（ 同年* 3 月 7 日～）であった。 トリグリセリド上昇は Day 197（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。トリグリセリド上昇は試験医師に本剤と多分関連ありと判断された。試験依頼者も本剤と関連があるかもしれないと判断した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	elevated triglycerides：多分関連あり

臨床検査結果				
来院日	トリグリセリド（基準値：<150 mg/dL）	LDL コレステロール（cal）（基準値：<100 mg/dL）	HDL コレステロール（基準値：≥40 mg/dL）	コレステロール（基準値：0-199 mg/dL）
ベースライン：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	126	66	38 L	129
3 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）	666 H#	*113 H	6 L	241 H
24 週／投与終了時：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）	666 H#	-	4 L	221 H
追跡期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）	131	-	-	-
H#＝明らかな異常高値、H＝高値、L＝低値、*＝LDL コレステロール（測定）				

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10101004
有害事象（基本語）	失神、腎不全、甲状腺機能低下症、第一度房室ブロック
有害事象（医師記載）	syncope、renal failure、hypothyroidism、prolonged AV nodal refractory period
年齢　性別　人種	7[redacted]歳　男性　白人
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL 病期	病期不明
経過・処置	被験者 10101004 は、7[redacted]歳の男性で、 前年* 5 月 5 日に病期不明（リンパ節陰性、皮膚腫瘍陰性、セザリー細胞は不明）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はメトトレキサート、局所性前治療はトリアムシノロンであった。前照射治療は電子照射療法であった。[redacted]年 3 月 25 日より本剤の投与を開始し、175 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量：150 mg/m^2/day）。 既往歴は尿路感染（約21年前*より）、神経変性障害（約21年前*より）、高脂血症（約9年前*より）、2 型糖尿病（約7年前*より）、高血圧（約6年前*より）、良性前立腺肥大（良性前立腺肥大症、 前年* 6 月 1 日より）であった。 被験者は Day 6（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に軽度の甲状腺機能低下症（Grade 1）と診断された。Day 129（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に甲状腺機能低下症は Grade 2 に悪化し、重篤な有害事象として報告された。同日（Day 129）、重篤な失神（Grade 2）及び腎不全（Grade 2）も発現した。これらの事象は治療のための入院または入院期間の延長が必要な重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は中等度と判定された。甲状腺機能低下症の治療薬として、レボチロキシン 50 μg 1 日 1 回経口投与（同年* 4 月 5 日～ 同年* 7 月 7 日）、レボチロキシン 150 μg 経口投与（同年* 7 月 7 日～ 同年* 8 月 2 日）、レボチロキシン 125 μg 経口投与（同年* 8 月 2 日～）が処方された。失神及び腎不全に対する治療薬は処方されなかった。腎不全の発現に伴い、本剤を一時的に休薬した。甲状腺機能低下症の発現に伴い試験を中止した（本剤最終投与日 同年* 9 月 15 日）。失神、腎不全、甲状腺機能低下症は Day 131（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に回復した。 被験者は Day 147（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に 2 回の失神エピソードを発現し、入院した。Day 148（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に実施された電気生理学的検査により、洞房結節異常及び房室結節不応期の延長が判明した。

	同日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な房室結節不応期の延長（第一度房室ブロック、Grade 2、発現日 同年* 8月18日）と診断された。当該事象は入院が必要な重篤な有害事象として報告され、二腔ペースメーカーの挿入が施行された。第一度房室ブロックの治療薬として、Percocet及びメトプロロール12.5 mg経口投与（同年* 8月19日～）が処方された。 併用薬は、シンバスタチン20 mg 1日1回経口投与（約9年前*～ 同年* 4月20日）、グリメピリド2 mg 1日1回 経口投与（約9年前*～）、メトホルミン1000 mg 1日1回経口投与（約7年前*～）、オルメサルタン20 mg 1日1回経口投与（約6年前*～）、ヒドロキシジン10 mg経口頓用（前年*5月～）、デキストロプロポキシフェン65 mg経口頓用（前年* 6月～）、タムスロシン0.4 mg 1日1回経口投与（前年* 6月～）、ramipril 10 mg 1日1回経口投与（前年* 12月～）、フェノフィブラート145 mg経口投与（同年* 3月1日～）、シンバスタチン80 mg 1日1回経口投与（同年* 4月20日～）、ニコチン酸500 mg 1日1回経口投与（同年*4月29日～）、アセチルサリチル酸81 mg 1日1回経口投与（同年* 4月29日～）、ポリスチレンスルホン酸30 g経口投与（同年* 5月13日）、魚油3000 mg 1日3回経口投与（同年* 7月7日～）、一硝酸イソソルビド30 mg経口投与（同年* 8月2日～）であった。 Day 148（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に第一度房室ブロックは回復し、被験者は合併症なしで退院した。 失神、腎不全、甲状腺機能低下症は試験医師により、本剤との関連あるかもしれないと判断された。第一度房室ブロックは試験医師により本剤との関連が否定され、試験依頼者は試験医師の判定に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	syncope：関連あるかもしれない renal failure：関連あるかもしれない hypothyroidism：関連あるかもしれない prolonged AV nodal refractory period：関連なし

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10171001
有害事象（基本語）	うっ血性心不全
有害事象（医師記載）	congestive heart failure exacerbation
年齢 性別 人種	6[redacted]歳 男性 白人
試験薬開始用量	150 mg/m^2/day
CTCL病期	II期（T2N2M0）
経過・処置	被験者10171001は、6[redacted]歳の男性で、 約2年前* にII期（T2N2M0）のCTCLと診断された。CTCLの全身性前治療は体外フォトフェレーシスで、前治療として局所性治療及び照射治療は報告されなかった。[redacted]年8月10日より本剤の投与を開始し、169日間の投与を受けた（1日あたりの用量：108.8 mg/m^2/day）。 既往歴は高血圧（約30年前* より）、2型糖尿病（約24年前* より）、高コレステロール血症（約7年前*より）、狭心症（ 約5年前* より）、うっ血性心不全（約4年前* より）、全身性浮腫（ 約4年前* より）、慢性貧血（貧血、 約2年前* より）及び遊離T4低値（遊離サイロキシン減少、 同年* 7月27日より）であった。

	Day 22 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日) にうっ血性心不全の悪化 (うっ血性心不全、Grade 3) と診断され、治療のための入院または入院期間の延長が必要で、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は NCI CTC による Grade 3 と判定された。この事象の治療薬として 80 mg フロセミドの 2 用量持続静注 (同年* 9 月 7 日～ 同年* 9 月 8 日)、Theraflu 1 包 4 時間毎経口投与 (同年* 9 月 5 日～ 同年* 9 月 7 日)、グアイフェネシン 1 カプセル 4 時間毎経口投与 (同年* 9 月 5 日～ 同年* 9 月 7 日)、Dayquil スプーン 2 杯 4 時間毎経口投与 (同年* 9 月 5 日～ 同年* 9 月 7 日) が処方された。この事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。 併用薬は、テラゾシン 10 μg 経口投与 (約5年前* ～)、シンバスタチン 10 mg 1 日 1 回午後経口投与 (約3年前* ～)、ラベタロール 300 mg 1 日 2 回経口投与 (約2年前* ～)、フロセミド 80 mg 経口投与 (約2年前* ～ 同年* 9 月 7 日)、ニフェジピン 60 mg 1 日 2 回経口投与 (約5年前*)、ヒトエリスロポエチン 20000/単位 4 週間毎皮下投与 (前年* 11 月 12 日～)、塩化カリウム Er 20 mEq 錠経口投与 (同年* 9 月 13 日～)、フロセミド 80/40 mg 1 日 1 回経口投与 (同年* 9 月 13 日～) であった。 Day 38 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日) にうっ血性心不全は回復した。うっ血性心不全は試験医師により、本剤と多分関連ありと判断され、試験依頼者は試験医師の判定に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	congestive heart failure exacerbation：多分関連あり

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10021006
有害事象 (基本語)	高トリグリセリド血症、好中球減少症、肺炎
有害事象 (医師記載)	hypertriglyceridemia (worsening)、neutropenia、pneumonia
年齢 性別 人種	6[redacted] 歳 女性 白人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期 (T2N0M0)
経過・処置	被験者 10021006 は、6[redacted] 歳の女性で、 約5年前* に IB 期 (T2N0M0) の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療は Soriatane、局所性前治療は chlormethine hydrochloride であった。前照射治療は PUVA であった。[redacted] 年 6 月 21 日より本剤の投与を開始し、118 日間の投与を受けた (1 日あたりの用量：252.5 mg/m^2/day)。 既往歴は、甲状腺機能低下症 (約21年前* より) であった。 ベースライン時来院である Day 1 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日) の臨床検査で、トリグリセリド 255 mg/dL (基準値<150 mg/dL)、LDL コレステロール 140 mg/dL (基準値<100 mg/dL)、コレステロール 239 mg/dL (基準値 0-199 mg/dL) の上昇を認め、HDL コレステロール 48 mg/dL (基準値 ≥40 mg/dL) は正常であった。好中球数 59.3% (基準値 40.0%-74.0%)、好中球絶対数 2.88 x 10^9/L (基準値 1.80-7.00 x 10^9/L)、白血球数 4.85 x 10^9/L (基準値 3.50-11.10 x 10^9/L) であった。 Day 8 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日) に絶対好中球 0.81 x 10^9/L 及び白血球 2.26 x 10^9/L の明らかな異常低値及び好中球数 35.7%の低下が判明し、好中球

	減少症（Grade 3）が報告された。この事象に対する治療薬は処方されなかった。当該事象は医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度はNCI CTCによるGrade 3と判定された。この事象の発現に伴い、本剤を休薬した。 Day 8（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトリグリセリドは532 mg/dLに上昇した。Day 10（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に高トリグリセリド血症の悪化（高トリグリセリド血症、Grade 2）は重篤な有害事象として報告された。この事象の治療薬として、フェノフィブラート160 mg 1日1回経口投与（同年*7月2日～ 同年* 10月17日）及びアトルバスタチン20 mg 1日1回経口投与（同年* 8月1日～ 同年* 10月17日）が処方された。当該事象は医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度はNCI CTCによるGrade 2と判定された。この事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。 Day 22（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に好中球56.9%、好中球絶対数3.15 x 10^9/L、白血球5.55 x 10^9/Lは正常で、好中球減少症は回復したと判断された。被験者の本剤最終投与日は 同年* 10月16日であった。Day 147（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、最終投与日から29日後）にトリグリセリド125 mg/dLは正常で、高トリグリセリド血症の悪化は回復したと判断された。 Day 147（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、最終投与日から29日後）に息切れの増加がみられ、肺炎（Grade 3）と診断された。同日、被験者は肺炎のため入院した。この事象の治療薬として、Bactrim® 500 mg 1日2回経口投与（同年* 11月14日～ 同年* 11月24日）が処方された。当該事象は入院が必要な重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度はNCI CTCによるGrade 3と判定された。 併用薬は、レボチロキシン112 μg1日1回経口投与（ 約21年前* ～）であった。 Day 148（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に肺炎は回復し、被験者は退院した。高トリグリセリド血症の悪化及び好中球減少症は、試験医師に本剤と多分関連ありと判断され、肺炎は試験医師により本剤との関連性は否定された。試験依頼者は、試験医師の肺炎に関する判定に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	hypertriglyceridaemia (worsening)：多分関連あり neutropenia：多分関連あり pneumonia：関連なし

臨床検査結果				
来院日	トリグリセリド（基準値：<150 mg/dL）	LDL コレステロール（cal）（基準値：<100 mg/dL）	HDL コレステロール（基準値：≥40 mg/dL）	コレステロール（基準値：0-199 mg/dL）
ベースライン：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	255 H	140 H	48	239 H
1週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）	532 H	*98	28 L	234 H
追跡期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）	125	-	-	-
H＝高値、 L＝低値、 *＝LDL コレステロール（測定）				

臨床検査結果

来院日	好中球（基準値 40.0%-74.0%）	好中球絶対数（基準値 1.80-7.00 x 10^9/L）	白血球数（基準値 3.50-11.10 x 10^9/L）
ベースライン [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	59.3	2.88	4.85
1 週目 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）	35.7 L	0.81 L#	2.26 L#
3 週目 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）	56.9	3.15	5.55
追跡期間 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）	78.8 H	5.32	6.75

H＝ 高値、L＝ 低値、L#＝ 明らかな異常低値

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10051004
有害事象（基本語）	上腹部痛
有害事象（医師記載）	stomach pain
年齢　性別　人種	6[redacted]歳　男性　白人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期
経過・処置	被験者 10051004 は、6[redacted]歳の男性で、　約2年前*　に IB 期（リンパ節陰性、皮膚腫瘍陰性、末梢セザリー細胞は不明）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はメトトレキサート、局所性前治療はコルチコステロイド（詳細不明）であった。前照射治療は実施されなかった。[redacted]年 4 月 19 日より本剤の投与を開始し、57 日間*の投与を受けた（1 日あたりの用量：300 mg/m^2/day）。 *: E7273-G000-401 試験 CSR 14.3.3.2 Other Serious Adverse Events Narratives の文中では、117 日間と記載されているが、投与開始日と投与終了日のデータをもとに修正した。 既往歴は高コレステロール血症（　約4年前* より）であった。 本剤最終投与日は Day 57（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、当該事象発生前であった。Day 94（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に被験者は胃痛（上腹部痛、Grade 3）を発現し、Day 99（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に入院した。当該事象は治療のための入院が必要で、医学的に重要なため重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は高度と判定された。被験者の妻は医師により膵炎の可能性は除外され、この事象の治療薬として 2 リットルの塩化ナトリウムが処方されたと報告した。この事象の発現に伴い、被験者は試験中止となった。 併用薬は、シンバスタチン 20 mg 1 日 1 回経口投与（ 約4年前*　～ 同*年*5 月 3 日）、アセチルサリチル酸 81 mg 1 日 1 回経口投与（約4年前*　～）、シンバスタチン 40 mg 1 日 1 回経口投与（同年*　5 月 4 日～）、フェノフィブラート 145 mg 1 日 1 回経口投与（ 同年*　5 月 11 日～）、vicodin® 5/500 mg 1 日 1 回経口投与（ 同年*　6 月 9 日～ 同年*　6 月 15 日）であった。 Day 103（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に上腹部痛は回復し、被験者は退院した。上腹部痛は試験医師により本剤と関連があるかもしれないと判断さ

	れ、試験依頼者は試験医師の判定に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	stomach pain：関連あるかもしれない

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10071001
有害事象（基本語）	高トリグリセリド血症
有害事象（医師記載）	hypertriglyceridemia
年齢　性別　人種	6[redacted]歳　男性　白人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期（T2N0M0）
経過・処置	被験者 10071001 は、6[redacted]歳の男性で、　約3年前*　に IB 期（T2N0M0）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療は enzastaurin monohydrochloride で、前治療として局所性治療及び照射治療は報告されなかった。[redacted]年 5 月 19 日より本剤の投与を開始し、169 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量：85.4 mg/m^2/day）。 既往歴は高血圧（約5年前*より）及び脂質異常症（　約4年前*　より）であった。 ベースライン時来院である Day 1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のトリグリセリド値 145 mg/dL は正常であった（基準値<150 mg/dL）。Day 8（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトリグリセリドは 891 mg/dL に上昇し（基準値<150 mg/dL）、高トリグリセリド血症（Grade 3）と診断された。当該事象は医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は高度と判定された。この事象の治療薬としてロスバスタチン 10 mg 1 日 1 回経口投与（同年* 5 月 28 日～ 同年* 7 月 22 日）が処方された。この事象の発現に伴い、Day 10（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に本剤を休薬し、Day 27（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に 100 mg/m^2 の用量で再開した。 併用薬は、リシノプリル 25 mg 1 日 1 回経口投与（約5年前*～）、フロセミド 40 mg 1 日 1 回経口投与（約1年前*～）、ロスバスタチン 10 mg 1 日 1 回経口投与（約1年前*～ 同年* 5 月 25 日）、ロスバスタチン 5 mg 週 3 回経口投与（同年* 5 月 25 日～ 同年* 5 月 28 日）、レボチロキシン 125 μg 1 日 1 回経口投与（同年* 7 月 31 日～）、アトルバスタチン 20 mg 1 日 1 回経口投与（同年* 9 月 20 日～）であった。 Day 23（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に高トリグリセリド血症は回復した。高トリグリセリド血症は試験医師に本剤と多分関連ありと判断された。試験依頼者も本剤と関連があるかもしれないと判断した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	hypertriglyceridemia：多分関連あり

臨床検査結果				
来院日	トリグリセリド（基準値：<150 mg/dL）	LDL コレステロール（cal）（基準値：<100 mg/dL）	HDL コレステロール（基準値：≥40 mg/dL）	コレステロール（基準値：0-199 mg/dL）
ベースライン：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）	145	54	41	124
1 週目：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）	891 H#	*55	13 L	224 H
2 週目：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）	613 H#	*151 H	20 L	283 H
3 週目：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）	165 H	91	40	164
追跡期間：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 198）	140	-	-	-
H#＝明らかな異常高値、H＝高値、 L＝低値、 *＝LDL コレステロール（測定）				

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081001
有害事象（基本語）	骨髄機能不全
有害事象（医師記載）	bone marrow suppression
年齢 性別 人種	6[redacted] 歳 女性 白人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期（T1N0M0）
経過・処置	被験者 10081001 は、6[redacted] 歳の女性で、 約8年前* に IB 期（T1N0M0）の CTCL と診断された。 CTCL の全身性前治療はメトトレキサート、局所性前治療はトリアムシノロンであった。前治療として照射療法は報告されなかった。[redacted] 年 6 月 8 日より本剤の投与を開始し、175 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量 100.4 mg/m^2/day）。 既往歴は高コレステロール血症（ 同年* 6 月 1 日より）であった。 ベースライン時来院である Day 1（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の血液学的検査結果は、赤血球数 4.92 x 10^{12}/L（基準値 3.80-5.40 x 10^{12}/L）、白血球数 4.14 x 10^9/L（基準値 3.50-11.10 x 10^9/L）、血小板数 306 x 10^9/L（基準値 150-400 x 10^9/L）、好中球 74.1%（基準値 40.0-74.0%）好中球絶対数 3.07 x 10^9/L（基準値 1.80-7.00 x 10^9/L）であった。 Day 8（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の血液学的検査値は、白血球数 2.39 x 10^9/L、好中球絶対数 1.11 x 10^9/L であった。同日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、被験者は好中球減少及び白血球数減少を伴う Grade 2 の骨髄機能不全と診断された。Day 22（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の検査値は、白血球数 1.91 x 10^9/L、好中球 15.1%、好中球絶対数 0.29 x 10^9/L であった。Day 23（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、骨髄機能不全は Grade 4 に悪化し、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は NCI CTCAE の Grade 4 であると判定された。この事象に対する治療薬の処方はなかった。この事象の発現に伴い、本剤は減量して投与継続された。 併用薬は、魚油 2 g 経口投与（ 同年* 7 月 10 日より）、シンバスタチン 20 mg 錠経口投与（ 同年* 6 月 8 日～ 同年* 6 月 15 日）、シンバスタチン 40 mg 錠経口投与（ 同年* 6 月 15 日より開始）であった。

	Day 141（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、被験者の骨髄機能不全は回復した。試験医師により骨髄機能不全は本剤と多分関連ありと考えられ、試験依頼者は本剤と関連あるかもしれないと考えた。
因果関係－ 試験担当医師の見解	bone marrow suppression：多分関連あり

臨床検査結果

来院日	赤血球数（基準値 3.80-5.40 x 10^{12}/L）	白血球数（基準値 3.50-11.10 x 10^9/L）	血小板数（基準値 150-400 x 10^9/L）	ヘモグロビン（基準値 11.5-15.5 g/L）	ヘマトクリット（基準値 35.0-47.0）	好中球絶対数（基準値 1.80-7.0 x 10^9/L）
ベースライン ■年■月■日（Day 1）	4.92	4.14	306	14.6	48.4 H	3.07
1 週目 ■年■月■日（Day 8）	4.54	2.39 L# [2]	311	13.2	44.9	1.11 L# [2]
3 週目 ■年■月■日（Day 22）	4.33	1.91 L# [3]	332	12.9	42.8	0.29 L# [4]
20 週目 ■年■月■日（Day 141）	4.54	3.35 L [1]	355	13.8	42.6	2.02
追跡期間 ■年■月■日（Day 210）	4.80	5.81	321	14.9	44.3	4.24

L# = 明らかな異常低値、L = 低値、H = 高値

臨床検査結果

来院日	好中球（基準値 40.0%-74.0%）	好酸球（基準値 0.0%-7.0%）	リンパ球（基準値 19.0%-48.0%）	単球（基準値 3.4%-9.0%）	好塩基球（基準値 0.0%-1.5%）
ベースライン ■年■月■日（Day 1）	74.1 H	2.4	13.9 L	8.8	0.8
1 週目 ■年■月■日（Day 8）	46.7	2.7	42.6	7.2	0.9
20 週目 ■年■月■日（Day 141）	60.3	2.3	29.3	7.5	0.7
追跡期間 ■年■月■日（Day 210）	72.9	1.6	19.0	5.9	0.5

L = 低値、H = 高値

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081007
有害事象（基本語）	高トリグリセリド血症、高コレステロール血症
有害事象（医師記載）	worsening of hypertriglyceridemia、worsening of hypercholesteremia
年齢　性別　人種	5■歳　男性　白人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期（T2N0M0）
経過・処置	被験者 10081007 は、5■歳の男性で、　約3年前*　に IB 期（T2N0M0）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はインターフェロンα2a で、前治療として局所性治療及び照射治療は報告されなかった。■年 6 月 28 日より本剤の投与を開始し、163 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量：140.3 mg/m^2/day）。 既往歴は高血圧（約26年前*より）、高脂血症（約10年前*より）、冠動脈石灰化（冠動脈硬化症、　約1年半前*　より）、肝脂肪浸潤（脂肪肝、　同年*　5 月 31 日より）であった。 ベースライン時来院である Day 1（■年■月■日）にトリグリセリド 230 mg/dL（基準値<150 mg/dL）、LDL コレステロール 151 mg/dL（基準値<100 mg/dL）、コレステロール 253 mg/dL（基準値 0-199 mg/dL）と、それぞれ高値であった。Day 9（■年■月■日）に高トリグリセリド

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

	血症の悪化（高トリグリセリド血症、Grade 4）及び高コレステロール血症の悪化（高コレステロール血症、Grade 3）と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。高トリグリセリド血症の悪化は試験医師により、程度はNCI CTCによるGrade 4と判定され、高コレステロール血症の悪化は、程度はNCI CTCによるGrade 3と判定された。高トリグリセリド血症の治療薬として、魚油 5000 mg 経口投与（ 同年* 7月 13 日～）が処方され、高トリグリセリド血症と高コレステロール血症の治療薬として、シンバスタチン 20 mg 経口投与（ 同年* 6月 2 日～ 同年* 9月 14 日）、ニコチン酸 500 mg 経口投与（ 同年* 9月 14 日～ 同年* 9月 23 日）、ニコチン酸 1000 mg 経口投与（ 同年* 9月 23 日～ 同年* 9月 28 日）、シンバスタチン 20 mg 経口投与（ 同年* 9月 28 日～）が処方された。これらの事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。 併用薬は、ロスバスタチン 40 mg 経口投与（約10年前*～）、fosinopril 20 mg 経口投与（ 前年* 2月 11 日～）、魚油 1250 mg 経口投与（ 前年* 12月～ 同年* 6月 2 日）、魚油 3750 mg 経口投与（ 同年* 6月 2 日～ 同年*7月 13 日）、フェノフィブラート 200 mg 経口投与（ 同年* 6月 2 日～）であった。 高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症は継続中である。高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症は、試験医師に本剤と多分関連ありと判断された。試験依頼者も本剤と関連があるかもしれないと判断した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	worsening of hypertriglyceridemia：多分関連あり worsening of hypercholesteremia：多分関連あり

臨床検査結果				
来院日	トリグリセリド（基準値：<150 mg/dL）	LDL コレステロール（cal）（基準値：<100 mg/dL）	HDL コレステロール（基準値：≥40 mg/dL）	コレステロール（基準値：0-199 mg/dL）
ベースライン：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	230 H	151 H	56	253 H
1 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）	3484 H#	*19	27 L	491 H#
2 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16）	886 H#	*244 H	26 L	481 H#
予定外来院：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）	1624 H#	*75	-	-
追跡期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）	323 H	-	-	-
H# = 明らかな異常高値、H = 高値、 L = 低値、 *=LDL コレステロール（測定）				

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081009
有害事象（基本語）	高トリグリセリド血症、高トリグリセリド血症、好中球減少症
有害事象（医師記載）	hypertriglyceridemia、hypertriglyceridemia、neutropenia
年齢 性別 人種	5[redacted]歳 男性 白人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day

CTCL 病期	IV A2 期（T1N3M0）
経過・処置	被験者 10081009 は、5[redacted] 歳の男性で、前年* 8 月 27 日に IV A2 期（T1N3M0）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はボリノスタット、局所性前治療はクロベタゾールプロピオン酸エステルであった。前治療の照射療法は PUVA であった。[redacted] 年 11 月 7 日より本剤の投与を開始し、168 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量 215.8 $mg/m^2/day$）。 既往歴は甲状腺機能低下症（ 前年* 9 月 7 日より）、白血球増加症（ 前年* 9 月 28 日より）、TSH 上昇（血中甲状腺刺激ホルモン増加、同年* 10 月 19 日～ 同年* 11 月 7 日）であった。 スクリーニング期間中である Day -19（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、好中球の低値（32.0%、基準値 40.0%-74.0%）がみられたが、好中球絶対数 2.41 x 10^9/L（基準値 1.80-7.00 x 10^9/L）及び白血球数 7.54 x 10^9/L（基準値 3.50-11.10 x 10^9/L）は正常であった。 ベースライン時来院である Day 1（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の、好中球 40.0%、好中球絶対数 2.97 x 10^9/L、及び白血球数 7.42 x 10^9/L はいずれも正常であった。 Day 8（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、好中球絶対数 0.97 x 10^9/L 及び好中球 18.0%の著しい減少がみられた。同日（Day 8）、好中球減少症（Grade 3）と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は NCI CTCAE の Grade 3 であると判定された。この事象に対する治療薬は処方されなかった。この事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。 一方、脂質代謝系の検査においてベースライン時来院である Day 1（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）では、トリグリセリド値 31 mg/dL（基準値 <150 mg/dL）、コレステロール 116 mg/dL（基準値 0-199 mg/dL）、HDL コレステロール 48 mg/dL（基準値≥40 mg/dL）、LDL コレステロール 62 mg/dL（基準値<100 mg/dL）といずれも正常であった。Day8（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にトリグリセリド値の増加（272 mg/dL）及び HDL コレステロールの減少（16 mg/dL）がみられたが、コレステロール及び LDL コレステロールは正常値であった。Day 15（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にトリグリセリド値の増加（662 mg/dL）及び HDL コレステロールの減少（5 mg/dL）がみられたが、コレステロール及び LDL コレステロールは正常値であった。同日（Day 15）に、被験者は Grade2 の高トリグリセリド血症と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は NCI CTCAE の Grade 2 であると判定された。Day 22（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にトリグリセリド値はさらに 851 mg/dL に上昇し、HDL コレステロールは 5 mg/dL に減少したが、コレステロール及び LDL コレステロールは正常値であった。同日（Day 22）に、重篤な有害事象の高トリグリセリド血症は Grade 3 に悪化と診断された。医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は NCI CTCAE の Grade 3 であると判定された。被験者は、魚油 1440 mg 経口投与（ 同年* 11 月 22 日より）、プラバスタチン 20 mg 経口投与（ 同年* 11 月 22 日～ 翌年* 1 月 8 日）、プラバスタチン 40 mg 錠経口投与（ 翌年* 1 月 8 日より開始）であった。この事象の発現に伴い、本剤は減量して投与が継続された。

	併用薬は、720 mg の魚油 1 日 1 回経口投与（ 同年* 11 月 22 日より 2000 mg に増量)、フェノフィブラート 145 mg 経口投与（ 同年* 10 月 4 日より)、レボチロキシン 25-250 μg の間欠的経口投与（ 前年* 9 月 7 日～ 翌年* 5 月 21 日）であった。 Day 197 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に高トリグリセリド血症は回復した。高トリグリセリド血症は試験医師により多分関連ありと判断された。好中球減少症は回復したと考えられた。好中球減少症は試験医師により多分関連ありと判断された。
因果関係－ 試験担当医師の見解	hypertriglyceridemia：多分関連あり hypertriglyceridemia：多分関連あり neutropenia：多分関連あり

臨床検査結果

来院日	ANC（基準値 1.80-7.00 x 10^9/L)	好中球（基準値 40.0%-74.0%)	白血球数（基準値 3.50-11.10 x 10^9/L)
ベースライン [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 1)	2.97	40.0	7.42
1 週目 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 8)	0.97 L# [3]	18.0 L	5.37
20 週目 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 143)	1.33 L# [2]	20.0 L	6.65
追跡期間 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (Day 197)	2.49	42.0	5.92

L# = 明らかな異常低値、H = 高値、L = 低値

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081010
有害事象（基本語）	慢性閉塞性肺疾患、骨髄機能不全
有害事象（医師記載）	exacerbation of COPD attack、bone marrow suppression
年齢 性別 人種	7[redacted] 歳 女性 黒人又はアフリカ系アメリカ人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IA 期（T1N0M0)
経過・処置	被験者 10081010 は、7[redacted] 歳の女性で、 約4年前* に IA 期(T1N0M0) の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はボリノスタット、局所性前治療はトリアムシノロンであった。前治療の照射療法は PUVA／オクソラレン療法であった。[redacted] 年 11 月 9 日より本剤の投与を開始し、181 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量 180 mg/m^2/day)。 既往歴は呼吸困難（約18年前*より)、閉塞性の睡眠時無呼吸（睡眠時無呼吸症候群､約8年前*より)、高脂血症（約7年前*より)、ギラン・バレー症候群（ 約5年前* ～ 約4年前*)、白血球減少症（ 同年* 10 月 28 日より)、リンパ球減少症（ 同年* 10 月 28 日より)、好中球減少症（ 同年* 10 月 28 日より）であった。 ベースライン時来院である Day 1 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の血液学的検査値は、赤血球数 4.37 x 10^{12}/L（基準値 3.80-5.40 x 10^{12}/L)、白血球数 3.41 x 10^9/L(基準値 3.50-11.10 x 10^9/L)､血小板数 196 x 10^9/L(基準値 150-400 x 10^9/L)、好中球 61.3%（基準値 40.0-74.0%)、好中球絶対数 2.09 x 10^9/L（基準値 1.80-7.00 x 10^9/L）であった。 Day 8 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の血液学的検査値は、白血球数 1.94 x 10^9/L、

	好中球 27.9%、好中球絶対数 0.54 x 10^9/L であった。同日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、骨髄機能不全（Grade 3）と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は NCI CTCAE の Grade 3 であると判定された。治療薬としてペグフィルグラスチム 6 mg/0.6 mL の 1 日 1 回皮下投与（ 同年* 12 月 20 日）の処置が行われた。この事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。 Day 108（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、慢性閉塞性肺疾患（COPD）発作の悪化（Grade2 の COPD）と診断され、治療のための入院または入院期間の延長が必要となる事象及び医学的に重要な事象である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は中等度と判定された。被験者はプレドニゾン 20 mg の 1 日 1 回経口投与（ 翌年* 2 月 24 日～ 翌年* 2 月 27 日）、combivent®18-90000 µg 必要時吸入（ 翌年* 2 月 24 日より）が処方された。本剤投与は継続した。 併用薬は、アトルバスタチン 20 mg 経口投与（ 同年* 11 月 1 日～ 同年*12 月 7 日）、オメガ 3 脂肪酸エチル 2000 mg 経口投与（ 同年* 11 月 24 日より）、アトルバスタチン 40 mg 経口投与（ 同年* 12 月 7 日～ 翌年* 1 月 23 日）、アトルバスタチン 40 mg 経口投与（ 翌年* 2 月 10 日より）であった。 骨髄機能不全及び COPD 発作の悪化は継続中である。 骨髄機能不全は試験医師により本剤と多分関連ありと判断された。 COPD 発作の悪化は試験医師により本剤との関連なしと判断された。 試験依頼者は試験医師の判断に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	exacerbation of COPD attack：関連なし bone marrow suppression：多分関連あり

臨床検査結果

来院日	赤血球数（基準値 3.80-5.40 x 10^{12}/L）	白血球数（基準値 3.50-11.10 x 10^9/L）	血小板数（基準値 150-400 x 10^9/L）	ヘモグロビン（基準値 11.5-15.5 g/L）	ヘマトクリット（基準値 35.0-47.0）	好中球絶対数（基準値 1.80-7.0 x 10^9/L）
ベースライン [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	4.37	3.41 L [1]	196	12.7	42.9	2.09
1 週目 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）	4.27	1.94 L# [3]	196	12.8	41.3	0.54 L# [3]
規定外来院 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 73）	4.29	1.62 L# [3]	190	12.4	41.0	0.51 L# [3]
20 週目 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 146）	4.49	2.85 L [2]	182	12.6	42.5	1.48 L# [2]

H# = 明らかな異常高値、L# = 明らかな異常低値、H = 高値、L = 低値

臨床検査結果

来院日	好中球（基準値 40.0-74.0%）	好酸球（基準値 0.0-7.0%）	リンパ球（基準値 19.0-48.0%）	単球（基準値 3.4-9.0%）	好塩基球（基準値 0.0-1.5%）
ベースライン [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	61.3	2.7	28.5	7.1	0.4
1 週目 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）	27.9 L	3.8	58.6 H	9.3 H	0.4
20 週目 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 146）	51.8	1.9	37.8	7.4	1.1

H= 高値、L= 低値

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081013
有害事象（基本語）	高トリグリセリド血症
有害事象（医師記載）	hypertriglyceridemia
年齢 性別 人種	7[redacted]歳 女性 白人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期（T1N0M0）
経過・処置	被験者 10081013 は、7[redacted]歳の女性で、 約3年前* にIB 期(T1N0M0)の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はメトトレキサート、局所性前治療は tazarotene であった。前治療の照射療法は紫外線照射療法（ナローバンド UVB）であった。[redacted]年 2 月 28 日より本剤の投与を開始し、175 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量 224.1 mg/m^2/day)。 既往歴は、タバコ喫煙者（タバコ使用者、約55年前*より)、肥満（約15年前*より)、高血圧（約13年前*より)、高コレステロール血症（約6年前*より)、左副腎過形成（副腎機能亢進症、 同年* 2 月 15 日より)、腎臓下部の大動脈の狭窄（大動脈狭窄、同年* 2 月 15 日より)、重度の腎臓下部の腹部大動脈のアテローム性動脈硬化症（大動脈硬化症、 同年* 2 月 15 日より)、中等度の冠動脈粥状硬化症（冠動脈硬化症、 同年* 2 月 15 日より）であった。 ベースライン時来院である Day 4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のトリグリセリド値は基準値範囲内の 122 mg/dL（基準値<150 mg/dL）で、LDL コレステロール 97 mg/dL（基準値<100 mg/dL)、HDL コレステロール 69 mg/dL(≥40 mg/dL)、コレステロール 202 mg/dL(基準値 0-199 mg/dL)であった。 Day 15([redacted]年[redacted]月[redacted]日)にトリグリセリドは 546 mg/dL に上昇し(基準値<150 mg/dL)、重篤でない高トリグリセリド血症（Grade 2）と診断された。この事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。Day 149（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトリグリセリドは 1539 mg/dL に更に上昇し、高トリグリセリド血症は Grade 4 に悪化した。同日、高トリグリセリド血症（Grade 4）と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は NCI CTC による Grade 4 と判定された。事象の治療薬として、魚油 2000 mg 経口投与（同年* 3 月 16 日～)、アトルバスタチン 80 mg 経口投与（同年*6 月 25 日～ 同年* 8 月 21 日)、魚油 4000 mg 経口投与（ 同年* 7 月 5 日～）が処方された。 事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。 併用薬は、スピロノラクトン 25 mg 経口投与（約10年前*～)、バルサルタン 160 mg 経口投与（約10年前*～)、シンバスタチン 20 mg 経口投与（約5年前*～ 同年* 2 月 28 日)、アムロジピンベシル酸塩 5 mg 経口投与（約4年前*～)、レボチロキシン 50 μg 経口投与（同年* 2 月 22 日～ 同年* 3 月 16 日)、アトルバスタチン 40 mg 経口投与（ 同年* 2 月 28 日～ 同年* 6 月 25 日)、レボチロキシン 125 μg 経口投与（ 同年* 3 月 16 日～ 同年* 8 月 21 日）であった。

	Day 164 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日)、高トリグリセリド血症は回復した。高トリグリセリド血症は、試験医師により本剤と多分関連ありと判断された。
因果関係－ 試験担当医師の見解	hypertriglyceridemia：多分関連あり

臨床検査結果

来院日	トリグリセリド（基準値：<150 mg/dL）	LDL コレステロール（cal）（基準値：<100 mg/dL）	HDL コレステロール（基準値：≥40 mg/dL）	コレステロール（基準値：0-199 mg/dL）
ベースライン：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）	122	97	63	184
20 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 149）	1539 H	*96	7 L	352 H
予定外来院：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 164）	83	203 H	47	267 H
追跡期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198）	68	-	-	-

H＝ 高値、*＝LDL コレステロール（測定）

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081014
有害事象（基本語）	高トリグリセリド血症、高トリグリセリド血症、骨髄機能不全
有害事象（医師記載）	hypertriglyceridemia、hypertriglyceridemia、bone marrow supression
年齢　性別　人種	4[redacted]歳　男性　白人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期（T1N0M0）
経過・処置	被験者 10081014 は、4[redacted]歳の男性で 前年* 1 月 21 日に IB 期（T1N0M0）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はボリノスタット、局所性前治療はトリアムシノロンアセトニドであった。前治療の照射療法は紫外線照射療法（ナローバンド UVB）であった。[redacted]年 5 月 15 日より本剤の投与を開始し、168 日間の投与を受けた（1 日あたりの用量 300 mg/m^2/day）。 既往歴は HDL 低値（高比重リポ蛋白減少、 約2年前* より）であった。 ベースライン時来院である Day 1 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日）のトリグリセリド値は基準値範囲内の 56 mg/dL（基準値<150 mg/dL）で、赤血球数 4.81 x 10^{12}/L（基準値 4.20-5.80 x 10^{12}/L）、ヘマトクリット 45.9（基準値 40.0-54.0）、ヘモグロビン 14.4 g/L（基準値 13.2-17.0 g/L）、白血球数 4.94 x 10^9/L（基準値 3.50-11.10 x 10^9/L）、血小板数 181 x 10^9/L（基準値 150-400 x 10^9/L）であった。 Day 8 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトリグリセリド値が 738 mg/dL に上昇し、重篤な有害事象の高トリグリセリド血症（Grade 2）と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は NCI CTCAE の Grade 2 であると判定された。治療薬としてアトルバスタチン 40 mg 経口投与が処方された（投与期間 同年* 5 月 24 日～ 同年* 9 月 4 日）。それにより、Day 10 で本剤を休薬した。

	同年* 6月11日、トリグリセリドは基準値に回復し、同日より本剤300 mg/m^2/day投与を再開した。Day 43 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトリグリセリド値は809 mg/dLまで上昇し、高トリグリセリド血症はGrade 2からGrade 3に悪化し、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度はNCI CTCAEのGrade 3であると判定された。治療薬としてアトルバスタチン80 mg経口投与が処方された（投与期間 同年* 9月4日～ 同年* 11月6日）。それにより、 同年* 6月27日に本剤を休薬し、 同年* 7月26日より用量を200 mg/m^2/dayに減量して投与を再開した。Day 98 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、トリグリセリド値は652 mg/dLまで上昇したため、Day 100 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日）に本剤投与を休薬した。Day 113 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトリグリセリド値は55 mg/dLまで回復したため、用量を100 mg/m^2/dayに減量して再度、投与を再開した。 Day 43 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、血液検査の結果、白血球数3.02 x 10^9/L、好中球26.8%に減少したが、赤血球数4.64 x 10^{12}/L、ヘマトクリット44.4%、ヘモグロビン13.6 g/L、血小板172 x 10^9/Lは正常であった。同日、骨髄機能不全（Grade 3）と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度はNCI CTCAEのGrade 3であると判定された。この事象に対する治療薬は処方されなかった。この事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。 併用薬は、レボチロキシン100 μg経口投与（ 同年* 5月24日より)、魚油2000 mg 1日2回経口投与(同年* 5月15日～ 同年* 9月4日)、レボチロキシン150 μg経口投与(同年* 9月4日～ 同年* 11月6日)であった。 Day 169 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、骨髄機能不全は回復した。 Day 197 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、高トリグリセリド血症は回復した。 高トリグリセリド血症は試験医師により本剤と多分関連ありと判断されたが、試験依頼者は本剤と関連あるかもしれないと判断した。骨髄機能不全は試験医師により多分関連ありと判断されたが、試験依頼者は関連なしと判断した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	hypertriglyceridemia：多分関連あり hypertriglyceridemia：多分関連あり bone marrow supression：多分関連あり

臨床検査結果

来院日	赤血球数（基準値 4.20-5.80 x 10^{12}/L）	白血球数（基準値 3.50-11.10 x 10^9/L）	血小板数（基準値 150-400 x 10^9/L）	ヘモグロビン（基準値 13.2-17.0 g/L）	ヘマトクリット（基準値 40.0-54.0）
ベースライン [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	4.81	4.94	181	14.4	45.9
規定外来院 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）	4.64	3.02 L [1]	172	13.6	44.4
規定外来院 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 148）	4.69	2.65 L# [2]	194	13.2	41.8
24週／投与終了時 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）	4.69	4.88	211	13.5	41.2
追跡期間 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）	4.86	5.59	171	14.2	42.3

L#= 明らかな異常低値、L= 低値

臨床検査結果

来院日	好中球(基準値 40.0%-74.0%)	好酸球(基準値 0.0%-7.0%)	リンパ球(基準値 19.0%-48.0%)	単球(基準値 3.4%-9.0%)	好塩基球(基準値 0.0%-1.5%)
ベースライン [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 1)	69.1	1.9	21.7	6.6	0.7
規定外来院 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 43)	26.8 L	2.5	59.9 H	9.8 H	1.0
24 週／投与終了時 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 169)	57.3	1.5	34.1	6.4	0.7
追跡期間 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 197)	65.2	1.4	27.1	5.7	0.5

H= 高値、L= 低値

臨床検査結果

来院日	トリグリセリド (基準値 <150 mg/dL)	LDL コレステロール (cal) (基準値 <100 mg/dL)	HDL コレステロール (基準値 ≥40 mg/dL)	コレステロール (基準値 0-199 mg/dL)
ベースライン [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 1)	56	91	29 L	131
1 週目 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 8)	738 H# [2]	*64	6 L	207 H [1]
2 週目 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 15)	393 H# [2]	159 H	6 L	244 H [1]
規定外来院 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 43)	809 H# [3]	*61	4 L	204 H [1]
12 週目 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 98)	652 H# [2]	*105 H	7 L	243 H [1]
追跡期間 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 197)	68	-	-	-

H#= 明らかな異常高値、H= 高値、L= 低値、*=LDL コレステロール (測定)

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10081016
有害事象 (基本語)	好中球減少症、高トリグリセリド血症
有害事象 (医師記載)	neutropenia、hypertriglyceridemia
年齢 性別 人種	7[redacted] 歳 男性 白人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IIB 期 (T3N0M0)
経過・処置	被験者 10081016 は、7[redacted] 歳の男性で 前年* 9 月 27 日に IIB 期(T3N0M0)の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はインターフェロン α-2a 療法、局所性前治療はベタメサゾンであった。前照射治療は電子照射療法であった。[redacted] 年 5 月 22 日より本剤の投与を開始し、111 日間の投与を受けた (1 日あたりの用量 202.9 mg/m^2/day)。 既往歴は高脂血症 (約6年前* より)、高血圧 (約6年前*)、甲状腺機能低下症 (前年* 12 月 8 日)、及び TSH 上昇 (血中甲状腺刺激ホルモン増加、 同年* 5 月 22 日より) であった。 ベースライン時来院である Day 1 ([redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日) の被験者の臨床検査値は、好中球 61.1% (基準値 40.0%～74.0%) 好中球絶対数 2.95 x 10^9/L(基準値 1.80-7.00 x 10^9/L)、白血球数 4.82 x 10^9/L(基準値 3.50-11.10

	x 10^9/L）トリグリセリド値 78 mg/dL（基準値 150 mg/dL）、コレステロール 135 mg/dL（基準値 0-199 mg/dL）、HDL コレステロール 40 mg/dL（基準値≥40 mg/dL）及び LDL コレステロール 79 mg/dL（基準値 <100 mg/dL）であった。 Day 8（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、好中球絶対数 0.80 x 10^9/L、白血球数 2.35 x 10^9/L が著しい異常低値を示し、好中球減少 34.0%が認められた。同日（Day 8）、好中球減少症（Grade 3）と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は NCI CTCAE の Grade 3 であると判定された。この事象に対する治療薬は処方されなかった。この事象の発現に伴い、本剤の用量を減量して投与を継続した。 Day 29（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトリグリセリド値 834 mg/dL、コレステロール値増加 237 mg/dL、及び HDL コレステロール値減少 8 mg/dL がみられたが、LDL コレステロール値は正常であった。同日（Day 8）、高トリグリセリド血症（Grade 3）と診断され、医学的に重要な状態である重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度は NCI CTCAE の Grade 3 であると判定された。この事象に対する治療薬としてアトルバスタチンを 1 日用量 40 mg に増量した（ 同年* 6 月 11 日より）。この事象の発現に伴い、本剤を休薬した。 併用薬は、サリチル酸 325 mg 経口頓用（ 約3年前* より）、バルサルタン 160 mg 経口投与（ 約2年前* より）、ヒドロクロロチアジド 25 mg 経口投与（ 約2年前* より）アトルバスタチン 20 mg 経口（ 同年* 4 月 4 日～ 同年* 6 月 11 日）、魚油 1200 mg1 日 2 回経口投与（ 同年* 4 月 16 日より）、レボチロキシン 50 μg 経口投与（ 同年*4 月 24 日～ 同年* 6 月 11 日）、レボチロキシン 100 μg 経口投与（ 同年*6 月 11 日～ 同年* 6 月 14 日）レボチロキシン 200 μg（ 同年* 6 月 14 日以降）であった。 Day 91（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、高トリグリセリド血症及び好中球減少症は回復した。両事象は試験医師により多分関連ありと判断された。試験依頼者は試験医師の判断に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	neutropenia：多分関連あり hypertriglyceridemia：多分関連あり

臨床検査結果

来院日	好中球絶対数（基準値 1.80-7.00 x 10^9/L）	好中球（基準値 40.0%-74.0%）	白血球数（基準値 3.50-11.10 x 10^9/L）
ベースライン [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	2.95	61.1	4.82
1 週目 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）	0.80 L# [3]	34.0 L	2.35 L# [2]
4 週目 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）	0.59 L# [3]	26.5 L	2.24 L# [2]
12 週目 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）	2.72	55.1	4.94
16 週目 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）	4.41	65.8	6.70

L# = 明らかな異常低値、L = 低値

臨床検査結果

来院日	トリグリセリド(基準値 <150 mg/dL)	コレステロール(基準値 0-199 mg/dL)	LDL コレステロール (Cal) (基準値 <100 mg/dL)	HDL コレステロール (基準値 ≥40 mg/dL)
ベースライン [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 1)	78	135	79	40
4 週目 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 29)	834 H# [3]	237 H [1]	*25	8 L
規定外来院 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 77)	660 H# [2]	198	*45	8 L
12 週目 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 91)	147	203 H [1]	139 H	35 L
16 週目 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 112)	118	-	-	-

H# = 明らかな異常高値、H = 高値、L = 低値、* = LDL コレステロール (測定値)

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10091007
有害事象 (基本語)	高トリグリセリド血症
有害事象 (医師記載)	hypertriglyceridemia
年齢 性別 人種	2[redacted] 歳 女性 白人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	IB 期 (T2N0M0)
経過・処置	被験者 10091007 は、2[redacted] 歳の女性で、 約1年前* に IB 期 (T2N0M0) の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はメトキサレン、局所性前治療は Tazarotene であった。前照射治療は PUVA であった。[redacted] 年 10 月 17 日より本剤の投与を開始し、170 日間の投与を受けた (1 日あたりの用量 115.2 mg/m^2/day)。 既往歴は、トリグリセリド上昇 (血中トリグリセリド増加、 同年* 8 月 31 日より 同年* 10 月 10 日) であった。 ベースライン時来院である Day 1 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日) にトリグリセリドは 163 mg/dL であった (基準値<150 mg/dL)。Day 8 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日) にトリグリセリドは 444 mg/dL に上昇し、重篤でない高トリグリセリド血症 (Grade 2) と診断された。Day 22 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日) にトリグリセリド値は 1360 mg/dL まで更に上昇し、高トリグリセリド血症は Grade 4 に悪化したと考えられ、重篤な有害事象として報告された。同日 (Day 22) の臨床検査で、コレステロール 366 mg/dL (基準値 0-199 mg/dL) は明らかな異常高値で、LDL コレステロールは 133 mg/dL (基準値<100 mg/dL) に上昇、HDL コレステロールは 34 mg/dL (基準値≥40 mg/dL) に減少していた。当該事象は生命を脅かす重篤な有害事象として報告され、試験医師により、程度は NCI CTCAE の Grade 4 と判定された。この事象に対する治療薬は処方されなかった。この事象の発現に伴い、本剤を休薬した。 併用薬は、ノルエチステロン 0.35 mg 1 日 1 回経口投与 (同年* 9 月 5 日～)、フェノフィブラート 48 mg 1 日 1 回経口投与 (同年* 10 月 17 日～)、魚油 1 日 1 回経口投与 (用量不明、 同年* 10 月 17 日～) であった。 高トリグリセリド血症は Day 34 ([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日) に回復した。高トリグリセリド血症は試験医師により本剤と多分関連ありと判断さ

	れ、試験依頼者は試験医師の判定に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	hypertriglyceridemia：多分関連あり

臨床検査結果

来院日	トリグリセリド（基準値：<150 mg/dL）	LDL コレステロール（cal）（基準値：<100 mg/dL）	HDL コレステロール（基準値：≥40 mg/dL）	コレステロール（基準値：0-199 mg/dL）
ベースライン：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	163 H	97	39 L	169
1 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）	444 H	*109 H	19 L	197
2 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）	1360 H#	*133 H	34 L	366 H#
4 週目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）	169 H	125 H	39 L	198
追跡期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 37）	172 H	-	-	-

H#＝ 明らかな異常高値、H＝ 高値、L＝ 低値、*＝LDL コレステロール（測定）

試験番号	E7273-G000-401
被験者番号	10101006
有害事象（基本語）	肺炎、肺炎
有害事象（医師記載）	pneumonia、pneumonia
年齢　性別　人種	7[redacted]歳　女性　黒人又はアフリカ系アメリカ人
試験薬開始用量	300 mg/m^2/day
CTCL 病期	病期不明
経過・処置	被験者 10101006 は、7[redacted]歳の女性で、　約4年前*　に病期不明（リンパ節陰性、皮膚腫瘍陰性、末梢セザリー細胞陽性、腫瘍組織量低）の CTCL と診断された。CTCL の全身性前治療はボリノスタット、局所性前治療はトリアムシノロンであった。前照射治療は PUVA であった。[redacted]年 4 月 13 日より本剤の投与を開始し、1 日間*の投与を受けた。 *重篤な有害事象の叙述から、当該被験者の本剤投与期間は Day1 のみではなく Day 34 までであった可能性があるが、投与終了日は不明。 既往歴は、非タバコ使用者、高血圧（約15年前*より）、2 型糖尿病（約11年前*より）、大動脈腸骨動脈アテローム性硬化症疾患（大動脈硬化症　約2年前*　より）、冠動脈疾患（　約2年前*　より）、高脂血症（同年*より）であった。 Day 15（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に発熱（38.9 C）、悪寒、過去 2 日間に疲労を伴い増加している息切れ、咳嗽、鼻閉のため、被験者は入院した。咳嗽は、非湿性で喘鳴を伴っており、徐々に悪化していた。肺の聴診により、浅呼吸による散発性の低音性ラ音を認め、右肺下葉後側のラ音を認めた。尿培養、胸部 X 線、血液培養検査を実施し、胸部 X 線で両肺に肺結節を多数認め、両肺底部の無気肺または肺炎が疑われた。被験者は肺炎（Grade 2）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。試験医師により、程度はNCI CTCによるGrade 2と判定された。この事象の治療薬として、プロピオン酸フルチカゾン点鼻薬、レボフロキサシン500 mg、セフトリアキソンが処方された。 被験者はDay 22（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に退院し、Day 23（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に肺炎は回復したと考えられた。本剤投与は継続した。 被験者はDay 30（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に疲労、咳嗽、発熱、鼻閉のため再入院した。Day 34（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に肺炎（Grade 2）の2回目の発現と診断され、治療のための入院期間の延長が必要な重篤な有害事象として報告された。試験医師により、程度はNCI CTCによるGrade 2と判定された。この事象の発現に伴い、本剤を中止した。 併用薬は、魚油1000 mg 1日2回経口投与であった。 Day 54（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に被験者は退院し、Day 55（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に肺炎は回復したと考えられた。2回の肺炎は、試験医師により本剤との関連性を否定され、試験依頼者は試験医師の判定に合意した。
因果関係－ 試験担当医師の見解	pneumonia：関連なし pneumonia：関連なし