

## 審査報告書

令和6年4月26日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販売名] タルグレチンカプセル 75 mg  
[一般名] ベキサロテン  
[申請者] 株式会社ミノファージェン製薬  
[申請年月日] 令和5年7月18日  
[剤形・含量] 1カプセル中にベキサロテン 75 mg を含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

皮膚 T 細胞性リンパ腫

皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫

(下線部追加)

### [用法及び用量]

通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(変更なし)

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和6年3月15日

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

## 申請品目

[販売名] タルグレチンカプセル 75 mg  
[一般名] ベキサロテン  
[申請者] 株式会社ミノファーゲン製薬  
[申請年月日] 令和5年7月18日  
[剤形・含量] 1カプセル中にベキサロテン 75 mg を含有するカプセル剤  
[申請時の効能・効果]  
皮膚T細胞性リンパ腫  
皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

通常、成人にはベキサロテンとして1日1回 300 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(変更なし)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	20
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	21

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は、2016年1月に「皮膚T細胞性リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

2024年3月時点において、ATLに関する効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、皮膚病変を有する ATL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（B-1801 試験）が、2024年1月から開始された。

今般、B-1801 試験を主要な試験成績として、ATLに係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 ATL 由来細胞株等に対する増殖抑制作用

##### 3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト ATL 由来 ATN-1 及び MT-1 細胞株並びに HTLV-1 感染ヒト臍帯血由来 C8166 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、ATN-1、MT-1 及び C8166 細胞株に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値（平均値 [95%CI]、n=6）は、それぞれ 20.7 [19.8, 21.7]、542.6 [439.3, 670.1] 及び 35.9 [27.9, 46.3] nmol/L であった。

##### 3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-2)

①ATN-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス (10 例/群) 及び②MT-1 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。各細胞株移植群の平均腫瘍体積が①58.9~60.0 mm<sup>3</sup> 及び②70.4~73.6 mm<sup>3</sup> に達した日（無作為化した日）を試験開始日（第 0 日）とし、本薬 3、30 又は 100 mg/kg が QD で 2 又は 4 週間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 14 日目（2 週間投与）及び第 28 日目（4 週間投与）における各本薬群の腫瘍体積及び腫瘍増殖抑制率は表のとおりであった。

表 1 ATN-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス  
及び MT-1 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	本薬 (mg/kg)	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )		腫瘍増殖抑制率 (%) *2	
		2 週間投与 (第 14 日目)	4 週間投与 (第 28 日目)	2 週間投与 (第 14 日目)	4 週間投与 (第 28 日目)
ATN-1	0*1	323±330	613±751	—	—
	3	211±225	417±546	36.5	28.0
	30	90±36*3	499±632	70.9	23.6
	100	77±23*3	310±369	74.5	50.6
MT-1	0*1	620±361	1,892±481	—	—
	3	463±427	1,756±808	28.1	4.5
	30	537±323	1,467±675	7.9	23.2
	100	704±446	1,904±849	-21.0	-2.8

平均値±標準偏差、n=10、\*1：マクロゴール 400、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ブチルヒドロキシアニソール及びポリビニルピロリドン K90 を含有する溶液、\*2：[1- (本薬群の相対腫瘍体積の平均値/対照群の相対腫瘍体積の平均値)] ×100、\*3：対照群に対して p<0.01 (Steel 検定)

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 3.R.1 ATL に対する有効性について

申請者は、ATL に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、ATL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は、レチノイド X 受容体に結合し、アポトーシス誘導及び細胞周期の制御に関わる転写因子の発現を調節することで、アポトーシス及び細胞周期停止を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すこと（「平成 27 年 11 月 20 日付け審査報告書 タルグレチンカプセル 75 mg」参照）
- ATL 細胞ではレチノイド X 受容体が高発現していること (Mol Cancer Ther 2006; 5: 704-12)
- 本薬は、ヒト ATL 由来細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.1.2 参照)

また、申請者は、ATL 患者における皮膚病変に対する有効性について、以下のように説明している。皮膚病変は ATL 細胞の遊走により形成されると考えられ、本薬は皮膚組織にも分布すること<sup>1)</sup>等を考慮すると、本薬は ATL 患者における皮膚病変に対しても有効性を示す可能性はあると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

<sup>1)</sup> ラットを用いた本薬の組織分布を検討した非臨床試験 (RR-845-97-002.b 試験、初回審査時提出資料)

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として、本薬の測定法に関する資料が提出された。

### 6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

#### 6.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1 : B-1801 試験<20 年 月~20 年 月>）

ATL 患者 32 例（PK 解析対象は 32 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100 又は 300 mg/m<sup>2</sup> を QD で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 本薬の PK パラメータ

用量 (mg/m <sup>2</sup> )	測定日 (日)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
100	1	15	891±363	4.00 (1.92, 4.17)	5,696±3,564 <sup>*2</sup>	2.66±0.56 <sup>*2</sup>
	15	12	631±262	3.94 (1.90, 4.18)	3,433±1,403 <sup>*3</sup>	3.52±1.39 <sup>*3</sup>
300	1	17	2,555±655	3.83 (0.98, 8.17)	18,883±5,802 <sup>*4</sup>	3.29±0.82 <sup>*4</sup>
	15	13	1,518±876	3.85 (0.97, 8.00)	10,725±6,198 <sup>*2</sup>	5.13±3.58 <sup>*2</sup>

平均値±標準偏差、\*1：中央値（最小値、最大値）、\*2：12 例、\*3：10 例、\*4：14 例

#### 6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

B-1801 試験等の結果に基づき、本薬の曝露量と①有効性及び②安全性との関連が検討された。申請者は、①本薬の曝露量<sup>2)</sup>（初回投与時及び 2 回目以降投与時<sup>3)</sup>の AUC<sub>T</sub>）の増加に伴い、mSWAT に基づいた奏効率が上昇する傾向が認められた旨、②本薬の曝露量（2 回目以降投与時の AUC<sub>T</sub>）の増加に伴い、Grade 3 以上の好中球減少症の発現率が上昇する傾向が認められた一方、本薬の曝露量と Grade 3 以上の高トリグリセリド血症及び白血球減少症との間に明確な関連は認められなかった旨を説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

<sup>2)</sup> PPK 解析により推定された。

<sup>3)</sup> 初回投与からの経過時間が 30 時間超

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表3に示す試験が提出された。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	B-1801	II	皮膚病変を有する ATL 患者	33	①100 mg/m <sup>2</sup> 群：本薬 100 mg/m <sup>2</sup> を QD で連日経口投与 ②300 mg/m <sup>2</sup> 群：本薬 300 mg/m <sup>2</sup> を QD で連日経口投与	有効性 安全性 PK
		B-1901*	II	B-1801 試験で一定の有効性が認められた ATL 患者	16	B-1801 試験終了時点の投与量を QD で連日経口投与	安全性 有効性

\*：B-1801 試験からの継続投与試験

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.R.2 安全性について」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国内臨床試験

##### 7.1.1.1 国内第II相試験（CTD 5.3.5.2-1：B-1801 試験<20■年■月～20■年■月>）

皮膚病変<sup>4)</sup>を有する ATL 患者<sup>5)</sup>（目標症例数<sup>6)</sup>：100 及び 300 mg/m<sup>2</sup> 群各 19 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 15 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100 又は 300 mg/m<sup>2</sup> を QD で連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当しない限り 24 週間投与することとされた。

本試験に登録された 33 例<sup>7)</sup>のうち、32 例（100 mg/m<sup>2</sup> 群：15 例、300 mg/m<sup>2</sup> 群：17 例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、3 例<sup>8)</sup>を除く 29 例（100 mg/m<sup>2</sup> 群：12 例、300 mg/m<sup>2</sup> 群：17 例）が有効性の解析対象とされた。なお、本試験は目標症例数が合計 38 例と設定されていたものの、治験薬投与例として 32 例の集積で症例登録が終了された。

4) 発現している皮膚病変に対して mSWAT による評価が可能、かつ、治験担当医師により SDT による治療が不可能と判断された皮膚病変。なお、SDT の具体的な治療として、紫外線治療、放射線治療又は外用ステロイドが該当することとされた。

5) 以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。

- インドレント ATL 患者（急性転化の既往のなくすぶり型又は予後不良因子を有さない慢性型）
  - 1 レジメン以上の化学療法（分子標的薬等を含む）により寛解が得られた、アグレッシブ ATL（急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型）患者、又は急性転化したインドレント ATL 患者
- なお、「予後不良因子」は、①血中尿素窒素：施設基準値上限超、②乳酸脱水素酵素：施設基準値上限超、又は③血清アルブミン：施設基準値下限未満、のいずれかを満たす場合とされた。

6) 皮膚病変を有する未治療のくすぶり型 ATL 患者を対象に、エトポシド及びプレドニゾロンの併用投与、SDT 単独療法、並びに、エトポシド及びプレドニゾロンの併用投与と SDT の併用療法の有効性を比較した臨床試験において、エトポシド及びプレドニゾロン併用投与の奏効率が 42.9%（6/14 例）、奏効率の 95%CI 下限が 17.7%（Leuk Lymphoma 2013; 54: 520-7）であったことを参考に、本薬の期待奏効率を 40%、閾値奏効率を 15%と仮定し、片側有意水準 5%、検出力 80%として、目標症例数が各群 19 例と設定された。

7) 同意撤回により 1 例が脱落した。

8) 有効性の解析対象から除外された症例は 100 mg/m<sup>2</sup> 群 3 例であり、その理由は、有効性評価への影響が懸念される併用禁止薬であるステロイドが投与された症例（2 例）、本薬投与後の有効性評価が実施されていなかった症例（1 例）であった。

本試験の主要評価項目は、mSWAT (J Clin Oncol 2007; 25: 3109-15) に基づいた治験担当医師判定による奏効率 (皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第 2 版 日本皮膚悪性腫瘍学会編 (2010 年)) (表 4) と設定された。

表 4 mSWAT スコアに基づいた皮膚病変の効果判定

分類	定義
完全寛解 (CR)	100% 皮膚病変が消失し、残存病変が疑われる場合は、生検にて組織学的に残存病変がないことを確認
部分寛解 (PR)	50% 以上、100% 未満の皮膚病変が消失し、T1、T2、T4 病変のみの場合は腫瘤の新生なし
不変 (SD)	25% 未満の皮膚病変の悪化、又は 50% 未満の皮膚病変の消失で、T1、T2、T4 病変のみの場合は腫瘤の新生なし
増悪 (PD)	25% 以上の皮膚病変の悪化、T1、T2、T4 病変のみの場合で腫瘤の新生を認めた場合、又は一旦寛解した場合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場合

有効性について、主要評価項目とされた mSWAT スコアに基づいた治験担当医師判定による奏効率は表 5 のとおりであった。

表 5 最良総合効果及び奏効率  
(治験担当医師判定、有効性の解析対象集団)

最良総合効果	例数 (%)	
	100 mg/m <sup>2</sup> 群 12 例	300 mg/m <sup>2</sup> 群 17 例
CR	0	0
PR	6 (50.0)	12 (70.6)
SD	3 (25.0)	3 (17.6)
PD	1 (8.3)	1 (5.9)
NE	2 (16.7)	1 (5.9)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI] * (%))	6 (50.0 [28.6, 71.4])	12 (70.6 [50.6, 84.9])

\* : Wilson の方法

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

#### 7.1.1.2 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : B-1901 試験 < 20 年 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

B-1801 試験において 24 週間の投与期間を完了した ATL 患者のうち、本薬による一定の有効性<sup>9)</sup> が認められ、投与の継続を希望した患者 (目標症例数 : 10 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、患者ごとに B-1801 試験の最終投与量を QD で連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。

本試験には、16 例<sup>10)</sup> (B-1801 試験での開始用量 100 mg/m<sup>2</sup> 群 : 6 例、開始用量 300 mg/m<sup>2</sup> 群 : 10 例) が登録された。安全性の解析対象集団について、本試験が B-1801 試験からの継続試験であることを踏ま

<sup>9)</sup> 投与開始後 24 週時点で、mSWAT 又は ATL 治療効果判定基準 (一部改変) による評価で「PD」に該当しない場合。また、投与開始後 24 週時点の ATL 治療効果判定基準 (一部改変) による評価が未確定であった場合も、投与継続の対象とされた。

<sup>10)</sup> B-1801 試験において、24 週間の本薬投与を完了した 18 例 (100 mg/m<sup>2</sup> 群 : 7 例、300 mg/m<sup>2</sup> 群 : 11 例) のうち、PD と判定された 2 例が脱落となった。

え、本試験に移行せず B-1801 試験で試験を終了した 16 例（100 mg/m<sup>2</sup> 群：9 例、300 mg/m<sup>2</sup> 群：7 例）も含めて解析することとされ、B-1801 試験と同じ 32 例が安全性の解析対象とされた。

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

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、皮膚病変を有する ATL 患者に対する本薬投与の有効性は期待でき、本薬は皮膚病変を有する ATL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

#### 7.R.1.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドラインにおける、皮膚病変を有する ATL 患者に対する本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

##### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（T-Cell Lymphomas）及び（Primary Cutaneous Lymphomas）（v.1.2023）：  
慢性型及びくすぶり型の ATL の皮膚病変に対して、菌状息肉腫及びセザリ－症候群の皮膚病変と同様の治療体系が推奨されており、治療選択肢の一つとして本薬が推奨されている（Category 2A<sup>11)</sup>）。
- 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 第 3 版（日本皮膚科学会、日本皮膚悪性腫瘍学会編）：  
皮膚病変を有する ATL（くすぶり型及び予後不良因子のない慢性型）に対して、SDT（紫外線照射、局所放射線療法）及び全身療法（レチノイド内服、インターフェロン- $\gamma$ 療法、単剤の内服化学療法等）が行われる。SDT に抵抗性の場合、レチノイドと SDT との併用が推奨（推奨度 2D<sup>12)</sup>）されており、レチノイドの一つとして本薬が記載されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ATL は、末梢血及びリンパ節の病変を主体とする疾患であるが、約半数の患者で皮膚病変を合併する。また、臨床病型<sup>13)</sup>に応じて、インドレント ATL<sup>14)</sup>とアグレッシブ ATL<sup>15)</sup>に大別され、インドレント ATL が急性転化した場合には、アグレッシブ ATL と同様の転帰を辿る。インドレント ATL は比較的緩徐な経過を辿ることから、急性転化までは慎重な無治療経過観察が推奨されている（推奨度 2B<sup>16)</sup>）（造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 日本血液学会編）。しかしながら、インドレント ATL の中でも皮膚病変を有する場合には、強い掻痒の症状等を呈し、患者の QOL を大きく低下させる要因となり得る。また、アグレッシブ ATL は予後不良であることから、多剤併用化学療法、同種造血幹細胞移植等が推奨さ

<sup>11)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>12)</sup> 行うことを弱く推奨、エビデンスの確実性はとても弱いとされている。

<sup>13)</sup> 急性型、リンパ腫型、慢性型及びくすぶり型の 4 種に分類される（下山分類：Br J Haematol 1991; 79: 428-37）。

<sup>14)</sup> くすぶり型、及び予後不良因子を有さない慢性型。なお、「予後不良因子」は、①血中尿素窒素：施設基準値上限超、②乳酸脱水素酵素：施設基準値上限超、③血清アルブミン：施設基準値下限未満のいずれかを満たす場合とされている。

<sup>15)</sup> 急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型。「予後不良因子」は、脚注 14 参照。

<sup>16)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスは存在しない（ただし大きな意見の不一致もない）。

れている（推奨度 1 又は 2B<sup>17)</sup>、及び 2A<sup>18)</sup>）ものの（造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 日本血液学会編）、これらの治療により寛解が認められたアグレッシブ ATL 患者でも皮膚病変の残存・再発が認められる場合がある。

上記のように、他の組織での病変がない又は安定している ATL 患者でも ATL の皮膚病変が悪化することが報告されており、症状改善や悪化増加を防ぐことが臨床上的重要な課題とされている（科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版（日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会編））。当該患者に対しては、症状の改善等を目的として SDT が実施され、SDT の次の治療として全身療法の実施が考慮される。しかしながら、SDT の有効性は限定的であるため効果が期待できない皮膚病変も認められ、また、国内外の診療ガイドラインで全身療法としている推奨されている薬剤（インターフェロン- $\gamma$ <sup>19)</sup>及びレチノイド）について、現時点で本邦において皮膚病変を有する ATL 患者に対して使用可能な薬剤は存在していない。

以上のような状況において、皮膚病変を有する ATL 患者を対象とした B-1801 試験の結果等から、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.1.2 及び 7.R.2 参照）を考慮すると、本薬は皮膚病変を有する ATL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で、皮膚病変を有する ATL 患者に対する治療選択肢が限られていることを考慮すると、B-1801 試験の結果（7.R.1.2 及び 7.R.2 参照）には臨床的意義があり、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

#### 7.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、本薬の有効性の評価項目及び評価結果について、以下のよう説明している。

皮膚病変を評価する指標である mSWAT は、検証された唯一の皮膚病変評価方法であること（Arch Dermatol 2002; 138:42-8）、また、診療ガイドライン等において悪性リンパ腫の皮膚病変の治療効果判定基準として mSWAT が推奨されていること（皮膚悪性腫瘍取扱い規第 2 版 日本皮膚悪性腫瘍学会編）から、B-1801 試験の主要評価項目として、mSWAT スコアに基づいた奏効率を設定した。また、B-1801 試験の対象患者において奏効が得られることは皮膚病変の縮小を意味し、随伴症状の改善等に寄与することから、臨床的に意義があると考えられる。

B-1801 試験において、主要評価項目とされた mSWAT に基づく奏効率について、本薬 100 及び 300 mg/m<sup>2</sup> のいずれの用量においても事前に設定された有効性の成功基準<sup>6)</sup>を満たした（7.1.1.1 参照）。また、奏効期間の中央値 [95%CI]（週間）は、本薬 100 及び 300 mg/m<sup>2</sup> 群でそれぞれ、推定不能 [推定不能, 推定不能] 及び 49.14 [16.14, 推定不能] であった。

本薬 100 及び 300 mg/m<sup>2</sup> 群の mSWAT スコアのベースラインから本薬投与後の最小値への変化率は図 1 のとおりであった。

<sup>17)</sup> 推奨度 1 は高レベルのエビデンス（例：ランダム化比較試験）に基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。70 歳未満の初発患者では推奨度 1、70 歳以上の初発患者で推奨度 2B とされている。

<sup>18)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

<sup>19)</sup> インターフェロン ガンマ-n1 が ATL の効能・効果を有していたが、現在は発売されていない。

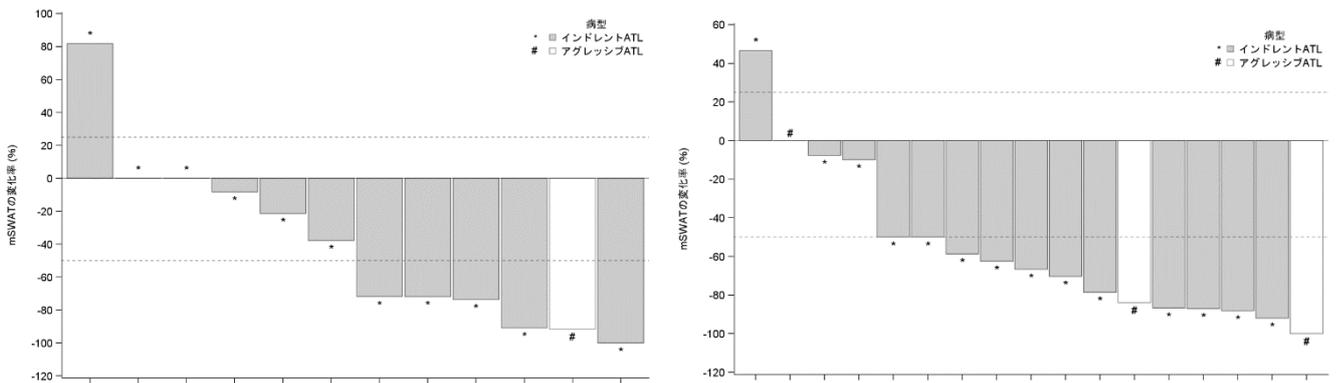


図1 mSWATスコアのベースラインから本薬投与後の最小値への変化率  
(B-1801 試験、治験担当医師判定、有効性の解析対象集団、左図：100 mg/m<sup>2</sup>群、右図：300 mg/m<sup>2</sup>群)

また、申請者は、B-1801 試験において、目標症例数に到達する前に症例登録を終了していること(7.1.1.1 参照)について、当該経緯及び試験の結果解釈に及ぼす影響を以下のように説明している。

B-1801 試験では、対象患者が希少であることに加え、試験実施途中に発生した COVID-19 感染症のパンデミック等の影響により、当初の想定よりも患者登録の遅延が発生し、治験開始時に設定した目標症例数(38例)を満たさないと想定された。そのため、治験実施施設の追加や、登録期間の延長等の方策を講じたものの、症例数の大幅な増加は見込めないと判断し、登録期間延長後の登録期間終了時点(治験薬投与32例)で症例登録を終了した。なお、上記のとおり目標症例数を満たさないと想定されたことから、試験実施途中に目標症例数設定の再検討を行う目的で、治験実施計画書で事前に規定されていない有効性に係る解析を実施したものの(20██年██月██日データカットオフ)、目標症例数の変更は実施しなかった。当該解析の実施前後で登録された患者集団間の比較において、被験者背景及び奏効率<sup>20)</sup>に明確な差異はなかったことから、当該解析の実施及び試験結果の一部把握がその後の症例登録に及ぼした影響、有効性評価に及ぼす影響は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B-1801 試験において、治験実施計画書で事前に規定されていない有効性に係る解析を実施し、かつ、目標症例数の到達前に試験を終了したことは、恣意的なタイミングで試験を終了したとの疑念を生じさせるものであり、本薬の有効性評価を行う上で適切ではなく、本試験結果を統計学的に解釈することは困難と考える。

しかしながら、B-1801 試験において皮膚病変に対して一定の奏効が認められ、当該結果には臨床的意義があると考えること等から、皮膚病変を有する ATL に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、皮膚病変を有する ATL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象(脂質異常症、膵炎、内分泌障害(甲状腺機能低下及び低血糖)、血液毒性、肝機能障害、感染症、光線過敏症、催奇形性、白内

<sup>20)</sup> 中間解析の結果の①入手前及び②入手後の奏効率は、100 mg/m<sup>2</sup>群で①42.9%(3/7例)及び②60.0%(3/5例)、300 mg/m<sup>2</sup>群で①80.0%(8/10例)及び②57.1%(4/7例)であった。

障、間質性肺疾患、ビタミン A 過剰症、血栓症及び横紋筋融解症) (「平成 27 年 11 月 20 日付け審査報告書 タルグレチンカプセル 75 mg」等参照) に加えて重度の皮膚障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされる場合には、皮膚病変を有する ATL 患者において本薬は忍容可能であると判断した。

### 7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、B-1901 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

B-1901 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (B-1901 試験)

	例数 (%)	
	B-1901 試験	
	100 mg/m <sup>2</sup> 群 15 例	300 mg/m <sup>2</sup> 群 17 例
全有害事象	15 (100)	17 (100)
Grade 3 以上の有害事象	9 (60.0)	11 (64.7)
死亡に至った有害事象	0	1 (5.9)
重篤な有害事象	6 (40.0)	5 (29.4)
本薬の投与中止に至った有害事象	3 (20.0)	0
本薬の休薬に至った有害事象	4 (26.7)	6 (35.3)
本薬の減量に至った有害事象	3 (20.0)	9 (52.9)

B-1901 試験のいずれかの群 (100 及び 300 mg/m<sup>2</sup> 群) で発現率が 10% 以上の全 Grade の有害事象は表 7 のとおりであった。検討された症例数が少なく評価に限界はあるものの、300 mg/m<sup>2</sup> 群と 100 mg/m<sup>2</sup> 群との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

表 7 いずれかの群において発現率が 10% 以上の有害事象 (B-1901 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.25.0)	例数 (%)			
	100 mg/m <sup>2</sup> 群 15 例		300 mg/m <sup>2</sup> 群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (100)	9 (60.0)	17 (100)	11 (64.7)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	5 (33.3)	0	4 (23.5)	0
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)				
皮膚乳頭腫	2 (13.3)	0	1 (5.9)	0
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	3 (20.0)	3 (20.0)	3 (17.6)	2 (11.8)
白血球減少症	1 (6.7)	0	2 (11.8)	1 (5.9)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	9 (60.0)	0	15 (88.2)	0
代謝および栄養障害				
高トリグリセリド血症	9 (60.0)	1 (6.7)	8 (47.1)	2 (11.8)
高コレステロール血症	3 (20.0)	0	7 (41.2)	0
高カリウム血症	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0
低 HDL コレステロール血症	2 (13.3)	0	2 (11.8)	0
脂質異常症	0	0	5 (29.4)	2 (11.8)
食欲減退	0	0	4 (23.5)	0
精神障害				

SOC PT (MedDRA/J ver.25.0)	例数 (%)			
	100 mg/m <sup>2</sup> 群 15 例		300 mg/m <sup>2</sup> 群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (100)	9 (60.0)	17 (100)	11 (64.7)
不眠症	2 (13.3)	0	2 (11.8)	0
神経系障害				
頭痛	3 (20.0)	0	1 (5.9)	0
味覚障害	0	0	2 (11.8)	0
眼障害				
白内障	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	1 (6.7)	0	2 (11.8)	0
胃腸障害				
便秘	5 (33.3)	0	2 (11.8)	0
下痢	2 (13.3)	0	1 (5.9)	0
悪心	2 (13.3)	0	1 (5.9)	0
上腹部痛	0	0	2 (11.8)	0
口内炎	0	0	2 (11.8)	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	0	0	5 (29.4)	2 (11.8)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	0	0	2 (11.8)	0
丘疹	0	0	2 (11.8)	0
そう痒症	1 (6.7)	0	3 (17.6)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	1 (6.7)	0	2 (11.8)	0
筋痙縮	1 (6.7)	0	2 (11.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
状態悪化	5 (33.3)	4 (26.7)	2 (11.8)	2 (11.8)
発熱	2 (13.3)	0	1 (5.9)	0
倦怠感	1 (6.7)	0	4 (23.5)	0
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	0	0	2 (11.8)	0
臨床検査				
血中 CPK 増加	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (17.6)	2 (11.8)
血中コレステロール増加	2 (13.3)	0	0	0
白血球数減少	2 (13.3)	0	2 (11.8)	2 (11.8)
リンパ球数減少	1 (6.7)	0	2 (11.8)	2 (11.8)
好中球数減少	1 (6.7)	1 (6.7)	3 (17.6)	3 (17.6)

B-1901 試験の 100 mg/m<sup>2</sup> 群において、重篤な有害事象は、状態悪化 3 例 (20.0%)、皮膚感染、薬疹、スティーヴンス・ジョンソン症候群及び白内障手術各 1 例 (6.7%) (重複あり) であり、うち、状態悪化、薬疹及びスティーヴンス・ジョンソン症候群各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は、薬疹、スティーヴンス・ジョンソン症候群及び血中 CPK 増加各 1 例 (6.7%) であった。本薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 3 例 (20.0%)、スティーヴンス・ジョンソン症候群及び血中 CPK 増加各 1 例 (6.7%) (重複あり) であった。本薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 2 例 (13.3%)、高トリグリセリド血症 1 例 (6.7%) であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

B-1901 試験の 300 mg/m<sup>2</sup> 群において、死亡に至った有害事象は、状態悪化 1 例 (5.9%) であり、本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、状態悪化 2 例 (11.8%)、甲状腺乳頭癌、白内障及び皮膚病変各 1 例 (5.9%) であり、うち白内障 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った有害事象は、肝機能異常、血中 CPK 増加、好中球減少症及び好中球数減少各 2 例 (11.8%)、リ

リンパ球数減少、白血球減少症、白血球数減少及び白内障各 1 例 (5.9%) (重複あり) であった。本薬の減量に至った有害事象は、肝機能異常、好中球減少症、好中球数減少、高トリグリセリド血症及び脂質異常症各 2 例 (11.8%)、リンパ球数減少、血中 CPK 増加、白血球減少症、白血球数減少及び白内障各 1 例 (5.9%) (重複あり) であった。本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、皮膚病変を有する ATL と、既承認の効能・効果である CTCL との間における本薬の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

皮膚病変を有する ATL 患者 (B-1901 試験の本薬 300 mg/m<sup>2</sup> 投与群) と CTCL 患者 (国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験) の本薬 300 mg/m<sup>2</sup> 投与群) における本薬の安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 疾患別の安全性の概要

	例数 (%)	
	B-1901 試験*	B-1101 試験*
	皮膚病変を有する ATL 患者 17 例	CTCL 患者 13 例
全有害事象	17 (100)	13 (100)
Grade 3 以上の有害事象	11 (64.7)	10 (76.9)
死亡に至った有害事象	1 (5.9)	0
重篤な有害事象	5 (29.4)	3 (23.1)
本薬の投与中止に至った有害事象	0	0
本薬の休薬に至った有害事象	6 (35.3)	7 (53.8)
本薬の減量に至った有害事象	9 (52.9)	9 (69.2)

\*: 本薬の開始用量 300 mg/m<sup>2</sup> 群

CTCL 患者と比較して、皮膚病変を有する ATL 患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、表 9 のとおりであった。

表 9 CTCL 患者と比較して皮膚病変を有する ATL 患者で  
発現率が 10%以上高かった有害事象 (B-1901 試験及び B-1101 試験)

SOC PT	例数 (%)			
	B-1901 試験* <sup>1</sup>		B-1101 試験* <sup>2</sup>	
	皮膚病変を有する ATL 患者 17 例		CTCL 患者 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (100)	11 (64.7)	13 (100)	10 (76.9)
上咽頭炎	4 (23.5)	0	0	0
低 HDL コレステロール血症	2 (11.8)	0	0	0
脂質異常症	5 (29.4)	2 (11.8)	1 (7.7)	1 (7.7)
味覚障害	2 (11.8)	0	0	0
白内障	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0
咳嗽	2 (11.8)	0	0	0
上腹部痛	2 (11.8)	0	0	0
肝機能異常	5 (29.4)	2 (11.8)	2 (15.4)	0
皮膚乾燥	2 (11.8)	0	0	0
丘疹	2 (11.8)	0	0	0
そう痒症	3 (17.6)	0	0	0
筋痙縮	2 (11.8)	0	0	0
状態悪化	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0
挫傷	2 (11.8)	0	0	0
リンパ球数減少	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0

\*1: 本薬の開始用量 300 mg/m<sup>2</sup> 群、MedDRA/J ver.25.0、\*2: 本薬の開始用量 300 mg/m<sup>2</sup> 群、MedDRA/J ver.15.0

CTCL 患者と比較して、皮膚病変を有する ATL 患者で発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、状態悪化（2 例（11.8%）、0 例、以下、同順）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、肝機能異常（2 例（11.8%）、0 例）、血中 CPK 増加（2 例（11.8%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、肝機能異常（2 例（11.8%）、0 例）、血中 CPK 増加（2 例（11.8%）、0 例）であった。発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B-1901 試験において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

皮膚病変を有する ATL 患者と既承認の効能・効果との安全性の比較について、B-1901 及び B-1101 試験において検討された症例数が限られており評価には限界があるものの、既承認の効能・効果と比較して皮膚病変を有する ATL 患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

しかしながら、上記の事象は概ね本薬投与で既知の有害事象であること等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされる場合には、皮膚病変を有する ATL 患者において本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、B-1901 試験の安全性の結果を基に、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象である皮膚障害について検討を行った。

### 7.R.2.2 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害の発現状況について、以下のように説明している。

皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「重症皮膚副作用（広域）」に該当する PT を集計した。

B-1901 試験における皮膚障害の発現状況は、表 10 のとおりであった。

SOC PT (MedDRA/J ver.25.0)	例数 (%)			
	100 mg/m <sup>2</sup> 群 15 例		300 mg/m <sup>2</sup> 群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (17.6)	0
胃腸障害				
口内炎	0	0	2 (11.8)	0
口腔粘膜剥脱	0	0	1 (5.9)	0
皮膚および皮下組織障害				
薬疹	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
皮膚びらん	1 (6.7)	0	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
多形紅斑	0	0	1 (5.9)	0

B-1901 試験の 100 mg/m<sup>2</sup> 群において、重篤な皮膚障害は 2 例（13.3%：薬疹及びスティーヴンス・ジョンソン症候群各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った皮膚障害は 2 例（13.3%：薬疹及びスティーヴンス・ジョンソン症候群各 1 例）に認められた。

本薬の休薬に至った皮膚障害は1例（6.7%：スティーヴンス・ジョンソン症候群）に認められた。死亡に至った皮膚障害及び本薬の減量に至った皮膚障害は認められなかった。

B-1901試験の300 mg/m<sup>2</sup>群において、死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害、本薬の投与中止に至った皮膚障害、本薬の休薬に至った皮膚障害及び本薬の減量に至った皮膚障害は、いずれも認められなかった。

B-1901試験において、重篤な皮膚障害が認められた患者の詳細は表11のとおりであった。

表11 重篤な皮膚障害を発現した患者一覧（B-1901試験）

年齢	性別	本薬の 開始用量 (mg/m <sup>2</sup> /day)	PT (MedDRA/J ver.25.0)	事象発現ま での期間*1 (日)	持続 期間 (日)	重篤度	Grade	本薬との 因果関係	本薬の 処置	転帰
48	女	100	スティーヴンス・ ジョンソン症候群	24	111	重篤	4	あり	中止	軽快
83	女	100	皮膚びらん*2	10	34	非重篤	1	なし	継続	回復
			皮膚びらん*3	10	34	非重篤	1	なし	継続	回復
			薬疹	11	33	重篤	3	あり	中止	回復

\*1：本薬の投与開始日を第1日目とした、\*2：左頬部、\*3：左前腕部

国内外の製造販売後の使用経験<sup>21)</sup>において、死亡に至った又は重篤な皮膚障害は計7例（国内2例、海外5例）で認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。これらの患者の詳細は表12のとおりであった。

表12 本薬投与により死亡に至った又は重篤な皮膚障害を発現した患者一覧（国内外の製造販売後）

年齢	性別	国名	疾患名	本薬の 用量 (mg/day)	PT (MedDRA)	事象発現ま での期間* (日)	持続 期間 (日)	重篤度	Grade	本薬との 因果関係	本薬の 処置	転帰
69	女	日本	末梢性T細胞リンパ腫、非特異	不明	薬疹	8	不明	重篤	不明	あり	中止	回復
75	男	日本	菌状息肉症	300	多形紅斑	13	16	重篤	3	あり	休薬	軽快
54	男	フランス	菌状息肉症	150	中毒性皮疹	3	171	重篤	不明	あり	中止	軽快
55	女	フランス	セザリー症候群	525	剥脱性発疹	9	不明	重篤	不明	あり	中止	軽快
57	女	フランス	菌状息肉症	525	薬疹	3	23	重篤	不明	あり	継続	回復
78	女	フランス	菌状息肉症	300	中毒性皮疹	11	24	重篤	不明	あり	中止	回復
89	男	フランス	T細胞性リンパ腫	不明	中毒性皮疹	不明	不明	重篤	不明	あり	中止	回復

\*：本薬の投与開始日を第1日目とした

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B-1901試験及び国内外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には薬疹、スティーヴンス・ジョンソン症候群等の重度の皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、異常が認められた際には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

<sup>21)</sup> 2016年6月～2023年10月（集計期間）に報告された918例

### 7.R.3 効能・効果について

本一変申請において、本薬の効能・効果は、「皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 皮膚以外の病変(内臓等)を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

B-1801 及び B-1901 試験において、本薬の臨床的有用性が認められた (7.R.1.2 及び 7.R.2 参照) ことから、本薬は皮膚病変を有する ATL 患者に対して推奨されると考える。

また、本薬の投与対象となる ATL の病型について、B-1801 及び B-1901 試験では、インドレント ATL、及び寛解が得られたアグレッシブ ATL (急性転化したインドレント ATL を含む) 患者が対象とされ、B-1801 試験における病型別の有効性 (mSWAT スコアに基づいた奏効率及び奏効期間) の結果、及び B-1901 試験における安全性の概要は、それぞれ表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 13 病型別の mSWAT に基づいた奏効率及び奏効期間  
(B-1801 試験、治験担当医師判定、有効性の解析対象集団)

最良総合効果	例数 (%)			
	インドレント ATL		アグレッシブ ATL*1	
	100 mg/m <sup>2</sup> 群 11 例	300 mg/m <sup>2</sup> 群 14 例	100 mg/m <sup>2</sup> 群 1 例	300 mg/m <sup>2</sup> 群 3 例
CR	0	0	0	0
PR	5 (45.5)	10 (71.4)	1 (100)	2 (66.7)
SD	3 (27.3)	2 (14.3)	0	1 (33.3)
PD	1 (9.1)	1 (7.1)	0	0
NE	2 (18.2)	1 (7.1)	0	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] <sup>*2</sup> (%))	5 (45.5 [21.3, 72.0])	10 (71.4 [45.4, 88.3])	1 (100 [20.7, 100])	2 (66.7 [20.8, 93.9])
奏効期間 (週) 中央値 (最小値、最大値) <sup>*3</sup>	65.64 (12.14, 167.14)	40.64 (8.14, 148.14)	51.0 <sup>*4</sup>	26.64 (20.14, 33.14)

\*1：急性転化したインドレント ATL 患者を含む、\*2：Wilson の方法、\*3：B-1901 試験の結果、\*4：個別値

表 14 安全性の概要 (B-1901 試験)

	例数 (%)			
	インドレント ATL		アグレッシブ ATL*	
	100 mg/m <sup>2</sup> 群 14 例	300 mg/m <sup>2</sup> 群 14 例	100 mg/m <sup>2</sup> 群 1 例	300 mg/m <sup>2</sup> 群 3 例
全有害事象	14 (100)	14 (100)	1 (100)	3 (100)
Grade 3 以上の有害事象	9 (64.3)	8 (57.1)	0	3 (100)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (33.3)
重篤な有害事象	6 (42.9)	4 (28.6)	0	1 (33.3)
本薬の投与中止に至った有害事象	3 (21.4)	0	0	0
本薬の休薬に至った有害事象	4 (28.6)	4 (28.6)	0	2 (66.7)
本薬の減量に至った有害事象	3 (21.4)	6 (42.9)	0	3 (100)

\*: 急性転化したインドレント ATL 患者を含む

インドレント ATL に対する本薬の投与について、皮膚病変を有するインドレント ATL には、皮膚病変に対して既存の SDT (外用ステロイド、紫外線照射等) が実施される。B-1801 試験では SDT による治療が不可能な患者を対象としていたこと、及び上記の結果 (表 13 及び 14) を考慮すると、インドレント ATL 患者に対して本薬の投与が推奨されると考える。

また、アグレッシブ ATL に対する本薬の投与について、下記のとおり、本薬は皮膚以外の病変に対する有効性は十分に検討されていないことから、皮膚病変と皮膚以外の病変を同時に有するアグレッシブ ATL 患者に対しては、本薬よりも多剤併用化学療法や ATL に対する既承認の抗悪性腫瘍剤<sup>22)</sup> の投与が推奨されると考える。一方、下記の点等を考慮すると、化学療法等により寛解となったものの皮膚病変のみ残存したアグレッシブ ATL 患者については、本薬の投与対象になると考える。

- アグレッシブ ATL (急性転化したインドレント ATL を含む) で、化学療法により寛解が得られた患者では、皮膚病変が残存しているものの、他の病勢が安定している場合は皮膚局所療法が推奨されていること (血液内科医・皮膚科医のための統合 ATL 診療ガイドライン解説書 2014<sup>23)</sup>)
- 臨床試験に組み入れられたアグレッシブ ATL 患者数は限られているものの、mSWAT による最良総合効果、並びに Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率に、インドレント ATL 患者とアグレッシブ ATL 患者との間に大きな差異はないことから、両病型の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えること (表 13 及び 14)

上記の検討を踏まえ、添付文書の臨床成績の項で、B-1801 試験で対象とされた患者の病型、予後不良因子の有無等を記載し、当該内容を効能・効果に関連する注意の項において下記のとおり注意喚起することとした。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

さらに、本薬の皮膚病変以外に対する有効性について、B-1801 試験における患者の組入れ基準として、皮膚病変以外の病変の有無に関する具体的な要件は設定していなかった。その上で、B-1801 試験におけ

<sup>22)</sup> モガムリズマブ、レナリドミド、ツシジノスタット及びバレメトスタット

<sup>23)</sup> 臨床血液 2014; 55: 2257-61 及び日本皮膚科学会雑誌 2014; 124: 2275-9

る ATL の皮膚病変以外に対する本薬の有効性は、ATL 治療効果判定基準（一部改変）<sup>24)</sup> による奏効率を用いて評価し<sup>25)</sup>、<sup>26)</sup>、病変部位別の効果判定は、表 15 のとおりであった。

表 15 病変部位別の効果判定  
(B-1801 試験、治験担当医師判定、有効性の解析対象集団)

最良総合効果	例数 (%)					
	100 mg/m <sup>2</sup> 群			300 mg/m <sup>2</sup> 群		
	標的病変	末梢血病変	骨髓浸潤	新病変*	末梢血病変	新病変*
	1 例	4 例	1 例	12 例	4 例	17 例
CR	0	1 (25.0)	0		1 (25.0)	
CRu	0			11 (91.7)		16 (94.1)
PR	0	0	1 (100.0)		0	
SD	0	3 (75.0)			2 (50.0)	
PD	1 (100.0)	0	0	1 (8.3)	1 (25.0)	1 (5.9)
NE	0	0	0	0	0	0

\*：新たに出現したリンパ節又は節外臓器の病変（新病変が認められた患者は PD とされ、認められなかった患者は CR/CRu/PR/SD とされた。）

上記の結果から、B-1801 試験において、ATL の皮膚病変以外（末梢血病変）に対して奏効が確認された患者も一部認められるものの、検討された症例数が少ないこと等から、本薬の皮膚病変以外に対する有効性を適切に評価することは困難である。したがって、既承認の CTCL<sup>27)</sup> と同様に、効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起する。

- 皮膚以外の病変(内臓等)を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

以上より、上記の効能・効果に関連する注意を設定した上で、本薬の効能・効果を「皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、既承認の CTCL に係る用法・用量と同じ「通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項についても、既承認の CTCL と同一の内容が設定されていた。

<sup>24)</sup> 有効性の主要評価項目として mSWAT に基づいた奏効率（最良総合効果）を用いたこと、及び病型により異なる ATL 症状から有効性の副次評価項目、探索的評価項目を正確に評価するために、ATL 治療効果判定基準（J Clin Oncol 2009; 27: 453-9）が一部改変された。

<sup>25)</sup> 100 mg/m<sup>2</sup>群：スクリーニング時に標的病変を有する患者 1 例、末梢血病変を有する患者 4 例、骨髓浸潤を有する患者 1 例が組み入れられた一方、節性非標的病変、節外性非標的病変、及び肝腫大・脾腫を有する患者は組み入れられなかった。

300 mg/m<sup>2</sup>群：スクリーニング時に末梢血病変を有する患者 4 例が組み入れられた一方、標的病変、節性非標的病変、節外性非標的病変、肝腫大・脾腫、及び骨髓浸潤を有する患者は組み入れられなかった。

<sup>26)</sup> 本判定基準に基づく皮膚病変に対する評価も実施されたが、本報告書において記載は省略する。

<sup>27)</sup> CTCL 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（B-1101 試験）において、主要評価項目は mSWAT に基づいた奏効率と設定された。当該評価には皮膚以外の臓器病変の評価項目が含まれていなかったことから、皮膚以外の病変に対する本薬の有効性が不明であったため、当該注意喚起が設定された。

<用法及び用量に関連する注意>

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

**300 mg/m<sup>2</sup>（初回投与量）投与時における体表面積換算によるカプセル数**

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

**200 mg/m<sup>2</sup>（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数**

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

**100 mg/m<sup>2</sup>（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数**

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

- Grade 3 以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本薬を休薬、減量又は中止すること。

**用量調節の目安**

Grade 3 以上の副作用が発現した場合（高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の<高トリグリセリド血症への対応>に従うこと。）	発現時の1日投与量が 300 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、200 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が 200 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、100 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が 100 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、100 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
<p>&lt;高トリグリセリド血症への対応&gt;                      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投与量を減量する（1 日投与量が 300 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）の場合、順次 200 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）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、本薬を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が 400 mg/dL 未満で安定した場合には、休薬前より 1 段階低用量で投与を再開する。4 週間休薬しても回復しない場合には、投与を中止する。</p>	

Grade は NCI-CTCAE v4.0 による。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.4.1 本薬の用法・用量及び用量調節について

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

CTCL 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験) において、本薬 300 mg/m<sup>2</sup> を QD で連日経口投与する用法・用量の臨床的有用性が認められた (「平成 27 年 11 月 20 日付け審査報告書 タルグレチンカプセル 75 mg」参照)。当該結果を踏まえ、皮膚病変を有する ATL 患者においても同一の用法・用量で臨床的有用性が期待できると考え、B-1801 試験においては、本薬の用法・用量として 300 mg/m<sup>2</sup> QD 群を設定した。加えて、当該患者に対する本薬の治療用量範囲を探索する目的で、100 mg/m<sup>2</sup> QD 群 (CTCL 患者で副作用等が発現した場合の本薬の最小減量用量) も設定した。

上記の用法・用量で実施された B-1801 及び B-1901 試験において、100 mg/m<sup>2</sup> QD 群よりも 300 mg/m<sup>2</sup> QD 群で mSWAT 評価に基づく奏効率が高い傾向にあったこと (7.R.1.2 参照)、本薬の安全性プロファイルに用量間で明確な差異は認められなかったこと (7.R.2 参照) 等を考慮すると、本薬の推奨用量としては 300 mg/m<sup>2</sup> QD が適切であると考え、申請用法・用量を 300 mg/m<sup>2</sup> QD 経口投与と設定した。

また、申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

B-1801 及び B-1901 試験では、既承認の CTCL で設定されている「Grade 3 以上の副作用」及び「高トリグリセリド血症」が発現した際の休薬、減量及び中止基準と同一の内容を設定した。

また、減量方法について、既承認の CTCL と同じ 300→200→100 mg/m<sup>2</sup> への減量ステップに加え、B-1801 及び B-1901 試験では 100→50 mg/m<sup>2</sup> への減量ステップまで設定し、実際に試験においては 100 及び 300 mg/m<sup>2</sup> 群でそれぞれ 3/15 例 (20.0%) 及び 3/17 例 (17.6%) が 50 mg/m<sup>2</sup> まで減量された。しかしながら、50 mg/m<sup>2</sup> に減量された 6 例のうち 5 例は、本薬 50 mg/m<sup>2</sup> 投与中に mSWAT スコアの悪化が認められ、50 mg/m<sup>2</sup> で投与を継続しても十分な有効性は得られにくいと考えたこと等から、減量規定として本薬 50 mg/m<sup>2</sup> まで設定することの臨床的意義は低いと考え、皮膚病変を有する ATL 患者における減量規定は 100 mg/m<sup>2</sup> までと設定した。

さらに、増量基準について、B-1801 及び B-1901 試験では、本薬を減量後に 8 週間以上の忍容性が認められ、治験担当医師により増量によるベネフィットが得られると判断された場合には、再増量できる旨が規定されていたが、本薬 300 mg/m<sup>2</sup> 群において、減量後の再増量に至った症例は限られており (2/17 例 (11.8%))、減量後の再増量の有効性及び安全性を検討するための十分な情報は得られていないこと等を考慮すると、増量規定の設定は不要と考えた。

なお、皮膚病変を有する ATL 患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起が必要と考える。

以上より、本一変申請において用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項の本薬の休薬、減量及び中止基準については既承認時から変更する必要はなく、皮膚病変を有する ATL 患者に対しても同一の内容を設定することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

B-1801 試験及び B-1901 試験における有害事象の発現状況等を考慮すると、本一変申請に伴う特段の安全性上の懸念はないと考える。しかしながら、皮膚病変を有する ATL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報等は限られていることを踏まえ、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、当該患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である、脂質異常症、膵炎、内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）、血液毒性、肝機能障害、感染症、光線過敏症、催奇形性、白内障、間質性肺疾患、ビタミン A 過剰症、血栓症、横紋筋融解症、重度の皮膚障害、並びに有棘細胞癌及び基底細胞癌を設定することを計画している。

調査予定症例数及び観察期間については、上記の安全性検討事項に設定する事象の B-1801 試験及び B-1901 試験における発現状況を考慮し、それぞれ 80 例及び 24 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、現時点で、皮膚病変を有する ATL 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視活動において安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

- ATL は既承認の CTCL と同じ T 細胞性リンパ腫の一種であり、かつ、用法・用量も CTCL と同一であること
- B-1801 試験及び B-1901 試験の結果から、皮膚病変を有する ATL 患者と、既承認の CTCL 患者との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.2.1 参照）
- 本一変申請で新たに安全性検討事項として設定された重度の皮膚障害を含め、既承認の CTCL 患者を対象とした製造販売後調査<sup>28)</sup>において、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは、皮膚障害を有する ATL 患者において明らかにすべき新たな安全性上の懸念事項は認められていないと考えること

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

<sup>28)</sup> CTCL 患者を対象とした製造販売後調査（全例調査）が実施され、調査票固定症例 306 例（登録症例 306 例）の情報に基づき、2022 年 7 月に調査結果報告書が提出され、2022 年 9 月時点で調査結果に対する評価が完了している。

## 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、皮膚病変を有する ATL に対する本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、皮膚病変を有する ATL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付け及び有効性等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 4 月 25 日

### 申請品目

[販 売 名] タルグレチンカプセル 75 mg  
[一 般 名] ベキサロテン  
[申 請 者] 株式会社ミノファージェン製薬  
[申請年月日] 令和 5 年 7 月 18 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、皮膚病変を有する ATL 患者に対する治療の現状に加えて、当該患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (B-1801 及び B-1901 試験) で認められた有効性及び安全性の結果等を考慮すると、本薬は当該患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、機構は、B-1801 試験の結果を統計学的に解釈することは困難であるものの、当該試験において主要評価項目である mSWAT に基づいた治験担当医師判定による奏効率 [90%CI] (%) は、100 及び 300 mg/m<sup>2</sup> 群でそれぞれ 50.0 [28.6, 71.4] (6/12 例)、及び 70.6 [50.6, 84.9] (12/17 例) であったこと等から、皮膚病変を有する ATL 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、皮膚病変を有する ATL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象 (脂質異常症、膵炎、内分泌障害 (甲状腺機能低下及び低血糖)、血液毒性、肝機能障害、感染症、光線過敏症、催奇形性、白内障、間質性肺疾患、ビタミン A 過剰症、血栓症及び横紋筋融解症) に加えて重度の皮膚障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等

の適切な対応がなされる場合には、皮膚病変を有する ATL 患者において本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請どおり、以下のように設定することが適切であると判断した。

<効能・効果>

皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 皮膚以外の病変(内臓等)を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を申請どおり、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはベキサロテンとして1日1回 300 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 体表面積から換算した本薬(1カプセルあたりベキサロテンとして75 mgを含有する)の服用量の換算表
- Grade 3以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合の本薬の用量調節基準

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、皮膚病変を有する ATL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得

後直ちに実施する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 16 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 17 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 脂質異常症</li> <li>• 膵炎</li> <li>• 内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）</li> <li>• 血液毒性</li> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 感染症</li> <li>• 光線過敏症</li> <li>• 催奇形性</li> <li>• 白内障</li> <li>• 間質性肺疾患</li> <li>• ビタミン A 過剰症</li> <li>• 血栓症</li> <li>• 横紋筋融解症</li> <li>• <u>重度の皮膚障害</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 有棘細胞癌及び基底細胞癌</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：今般の一変申請において追加された事項

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
該当なし	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u></li> <li>• <u>患者向け資材の作成及び提供</u></li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。本申請は希少疾病用医薬品として指定された効能・効果のみを有する医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果の追加に係るものであることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 5 年 10 カ月と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

皮膚 T 細胞性リンパ腫

皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫

[用法・用量] (変更なし)

通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

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

[禁忌] (変更なし)

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

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

<効能共通>

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. 皮膚以外の病変(内臓等)を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<皮膚 T 細胞性リンパ腫>

3. 未治療の皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

<皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫>

5. 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

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

**300 mg/m<sup>2</sup> (初回投与量) 投与時における体表面積換算によるカプセル数**

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

**200 mg/m<sup>2</sup> (減量時用量) 投与時における体表面積換算によるカプセル数**

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

**100 mg/m<sup>2</sup> (減量時用量) 投与時における体表面積換算によるカプセル数**

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

3. Grade 3 以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本剤を休薬、減量又は中止すること。

**用量調節の目安**

Grade 3 以上の副作用が発現した場合 (高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の<高トリグリセリド血症への対応>に従うこと。)	発現時の 1 日投与量が 300 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、200 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の 1 日投与量が 200 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、100 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の 1 日投与量が 100 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、100 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
<p>&lt;高トリグリセリド血症への対応&gt;            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投与量を減量する (1 日投与量が 300 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) の場合、順次 200 mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、100 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) 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 未満で安定した場合には、休薬前より 1 段階低用量で投与を再開する。4 週間休薬しても回復しない場合には、投与を中止する。</p>	

Grade は NCI-CTCAE v4.0 による。

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ATL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	complete response	完全奏効
CRu	complete response/unconfirmed	不確定完全奏効
CTCL	cutaneous T cell lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
mSWAT	modified Severity Weighted Assessment Tool	修正重症度評価ツール
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (Primary Cutaneous Lymphomas)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Primary Cutaneous Lymphomas	
NCCN ガイドライン (T-Cell Lymphomas)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, T-cell lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	NCI 有害事象共通用語規準
NE	not evaluable	評価不能
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
PD	progressive disease	病勢進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
SCID マウス	severe combined immunodeficiency mice	重症複合型免疫不全マウス
SD	Stable disease	不変 (mSWAT 評価時) / 安定 (ATL 治療効果判定規準 [一部改変] 評価時)
SDT	Skin-directed therapy	
SOC	system organ class	器官別大分類
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
バレメトスタット		バレメトスタットトシル酸塩
本薬		ベキサロテン
モガムリズマブ		モガムリズマブ (遺伝子組換え)
レナリドミド		レナリドミド水和物