タルグレチンカプセル 75mg
—皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫—

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第2部（モジュール2）

2.5　臨床に関する概括評価

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ミノファーゲン製薬にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的以外に利用することはできません。

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

略語・略号一覧....4
2.5 臨床に関する概括評価....5
2.5.1 製品開発の根拠....5
2.5.1.1 薬理学的分類....5
2.5.1.2 成人 T 細胞白血病リンパ腫の疫学及び病態....5
2.5.1.3 成人 T 細胞白血病リンパ腫の治療....6
2.5.1.4 アンメットメディカルニーズ....6
2.5.1.5 臨床開発の経緯....6
2.5.1.6 臨床データパッケージ....7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価....7
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価....7
2.5.3.1 薬物動態....7
2.5.3.2 母集団薬物動態解析....8
2.5.4 有効性の概括評価....8
2.5.4.1 試験デザイン及び試験方法....8
2.5.4.1.1 試験デザイン....8
2.5.4.2 対象患者集団....9
2.5.4.3 有効性評価項目....9
2.5.4.3.1 統計解析....9
2.5.4.3.1.1 解析対象集団....9
2.5.4.3.1.2 解析方法....10
2.5.4.4 被験者の内訳....10
2.5.4.5 被験者の特性....11
2.5.4.6 皮膚病変を有する ATL に対する有効性....12
2.5.4.6.1 mSWAT による奏効率（総合最良効果）....12
2.5.4.6.2 ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効率....13
2.5.4.6.3 mSWAT による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間....13
2.5.4.6.4 ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間....14
2.5.5 安全性の概括評価....14
2.5.5.1 被験者の内訳....14
2.5.5.2 被験者の特性....15
2.5.5.3 全般的な曝露状況....15
2.5.5.4 有害事象....15
2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象....15
2.5.5.4.2 死亡及びその他の重篤な有害事象....16
2.5.5.4.2.1 死亡....16

2.5.5.4.2.2 その他の重篤な有害事象 16
2.5.5.4.3 その他の重要な有害事象 17
2.5.5.4.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 17
2.5.5.4.3.2 治験薬の休薬・減量に至った有有害事象 17
2.5.5.4.3.3 注目すべき有害事象 17
2.5.5.5 臨床検査の評価 21
2.5.5.6 細隙灯顕微鏡検査の評価 21
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 21
2.5.5.7.1 内因性要因 21
2.5.5.7.1.1 年齢 21
2.5.5.7.1.2 性別 22
2.5.5.7.1.3 肝機能障害 22
2.5.5.7.1.4 腎機能障害 22
2.5.5.7.1.5 脂質異常症 22
2.5.5.7.2 外因性要因 23
2.5.5.7.3 薬物相互作用 23
2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用 23
2.5.5.7.1 過量投与 23
2.5.5.7.2 薬物乱用 23
2.5.5.7.3 離脱症状及び反跳現象 24
2.5.5.7.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 24
2.5.5.8 市販後データ 24
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 24
2.5.6.1 治療の背景 24
2.5.6.1.1 疾患又は症状 24
2.5.6.1.2 現行の治療 24
2.5.6.2 ベネフィット 24
2.5.6.3 リスク 24
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 25
2.5.7 参考文献 25

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ATL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time-zero to 24 hours post-dose	投与時から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	area under the concentration-time curve during a dosage interval (τ)	1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症（2019 年）
CR	complete response	完全寛解
CRu	complete response/unconfirmed	不確定完全寛解
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
DCR	disease control rate	病勢コントロール割合
DIHS	drug-induced hypersensitivity syndrome	薬剤性過敏症症候群
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IFN	interferon	インターフェロン
Ka	first-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
mSWAT	modified Severity-weighted Assessment Tool	（体表面積中の病変面積の割合を病変種類で重みづけし，スコア化して皮膚病変を評価する指標）
NB-UVB	narrowband ultraviolet B	ナローバンド中波長紫外線
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	増悪［mSWAT 評価時］／進行［ATL 治療効果判定規準（一部改変）評価時］
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分寛解
PS	performance status	一般全身状態
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
QOL	quality of life	生活の質
RAR	retinoid acid receptor	レチノイン酸受容体
RXR	retinoid X receptor	レチノイド X 受容体
SD	stable disease	不変［mSWAT 評価時］／安定［ATL 治療効果判定規準（一部改変）評価時］
TTP	time to progression	無増悪期間

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ベキサロテン（以下，「本剤」）は，Ligand Pharmaceuticals Incorporated が創製した合成レチノイドであり，核内受容体のひとつであるレチノイド X 受容体（RXR）に選択的に結合する RXR アゴニストである。本剤は，RXR に選択的に結合し，活性化することにより，細胞分化の促進，アポトーシスの誘発，増殖抑制といった作用を示す。なお，従来のレチノイドと異なり，レチノイン酸受容体（RAR）への親和性は低い。

本剤は，非臨床試験において抗腫瘍薬としての可能性が示唆されたことから，1994 年から臨床開発が開始され，「少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚 T 細胞性リンパ腫」を効能・効果とする希少疾病用医薬品として 1999 年に米国で初めて承認された。本邦においても 2011 年から皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）治療薬としての臨床開発が開始され，国内及び海外の臨床試験の結果を基に，2016 年に「皮膚 T 細胞性リンパ腫」を効能・効果として承認された。

本剤は，CTCL の類縁疾患である成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対しても有効性が期待されたことから，20[redacted] 年から ATL 患者に対する第 II 相試験を実施した。その結果，ATL 患者に対する本剤の有効性及び安全性が示されたことから，本剤の ATL 患者に対する適応追加に係る承認事項一部変更承認申請（以下，「一変申請」）を実施するに至った。

2.5.1.2 成人 T 細胞白血病リンパ腫の疫学及び病態

ATL は，レトロウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV）-1 の感染により発症する悪性リンパ腫である。WHO 分類（2017 年）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類され，HTLV-1 プロウイルスが腫瘍細胞 DNA に単クローン性に組み込まれている末梢 T 細胞腫瘍と定義されている [1)]。

HTLV-1 は全世界で 1500 万から 2000 万人のキャリアが存在すると推定されており，日本，カリブ海沿岸，中央アフリカ等の地域に多く見られる。国内においては，九州，沖縄といった南西地方にキャリアが集中している。日本全国におけるキャリア数は 100 万人程度であり，そのうち毎年 1000 人程度が ATL を発症すると推定されている。HTLV-1 キャリアから ATL を発症するまでには数十年の潜伏期間を経る場合が多く，生涯における発症リスクは 5%程度である [2)]。2010 年から 2011 年にかけて実施された全国調査によると，発症年齢の中央値は 68 歳であった [3)]。

ATL の病態は非常に多様であることが知られており，白血球増多，皮膚病変，リンパ節腫脹，高カルシウム血症，高乳酸脱水素酵素（LDH）血症，肝腫，脾腫，日和見感染といった症状を呈する。末梢血及びリンパ節の病変を主体とし，約半数の症例で皮膚に病変が見られる。また，肺，肝臓，脾臓，消化管，中枢神経の病変も報告されている [2)]。

ATL はその臨床像により急性型，リンパ腫型，慢性型，くすぶり型の 4 病型に分類される。急性型，リンパ腫，予後不良因子を有する慢性型は病態が急速に進行するためアグレッ

シブ ATL と呼ばれ，非常に予後が不良である。一方，くすぶり型，予後不良因子を有さない慢性型は病態が比較的緩徐に進行し，症状があまり見られない場合もあるためインドレント ATL と呼ばれ，アグレッシブ ATL と比べると予後が良好である。しかし，インドレント ATL からアグレッシブ ATL に急性転化する場合もあり，インドレント ATL でも長期予後は良好ではない[2)]。

2.5.1.3 成人 T 細胞白血病リンパ腫の治療

アグレッシブ ATL に対しては，標準治療として多剤併用化学療法が推奨されている。そして，初回化学療法に対して反応性が見られた症例には，長期生存が期待できる治療法として同種造血幹細胞移植が推奨されている[2)]。

インドレント ATL に対しては，有効な治療法が確立されておらず，臨床症状を伴わない場合，慎重な無治療経過観察が推奨されている。なお，くすぶり型で皮膚病変のみを持つ症例の局所治療は皮膚悪性腫瘍ガイドラインの参照が推奨されている[2)]。

2.5.1.4 アンメットメディカルニーズ

ATL では病型によらず全症例の約 50%が皮膚病変を伴うことが報告されている。また，ATL による特異疹は非常に多彩であり，紅斑型（patch type），局面型（plaque type），多発丘疹型（multipapular type），紅皮症型（erythrodermic type），結節腫瘤型（nodulotumoral type），紫斑型（purpuric type）に分類され，局面型，多発丘疹型，結節腫瘤型，紫斑型，紅皮症型の順で予後不良との報告がある[4)]。

インドレント ATL の中でも皮膚病変を有する場合には，皮膚病変に対して skin-directed therapy として紫外線療法，放射線療法，全身療法としてレチノイド内服，インターフェロン（IFN）療法，単剤化学療法が行われている。皮膚悪性腫瘍ガイドラインでは，皮膚病変を有するインドレント ATL に対して，skin-directed therapy 抵抗性の場合，レチノイドと skin-directed therapy の併用が推奨されている[5)]。

ATL の皮膚病変の治療におけるレチノイドの臨床経験は豊富であり，特にエトレチナートでは ATL の皮膚病変に対して有効性を認めたとの報告もある[6)]。しかし，本邦においては，いずれのレチノイドも保険適応外であることが非常に大きな課題である。

ATL の皮膚病変は，強いかゆみや刺激を伴うことが多く，患者の生活の質（QOL）を大きく低下させる要因となり得るため，ATL の皮膚病変の治療は重要であると推察される。また，皮膚病変を有するインドレント ATL では，保険適応である全身療法薬が限られており，そのような患者に対する治療選択肢を増やすことが望まれている。

2.5.1.5 臨床開発の経緯

2023 年 3 月現在，本剤は計 36 の国又は地域において CTCL 治療薬として承認されているが，使用経験のある CTCL のほとんどが菌状息肉症及び Sézary 症候群であり，ATL に対する使用経験はほとんどない。また，CTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）

では，ATL は他の CTCL と治療体系が異なるという理由から，被験者の組み入れから除外されていた。

前述のように，レチノイドは ATL の皮膚病変に対する治療薬として位置付けられており，そのレチノイドのひとつとして本剤も取り上げられている。

このような状況を踏まえ，本剤の ATL 患者に対する適応拡大を目指し，20[redacted] 年より本剤の ATL 患者に対する第 II 相試験を実施した。

2.5.1.6 臨床データパッケージ

本剤の ATL 患者に対する適応追加に係る一変申請における申請データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

B-1801 試験は，主要評価項目を Modified Severity-weighted Assessment Tool（mSWAT）[7] による奏効率（総合最良効果）と設定し，ATL 患者に対する本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

B-1901 試験は，B-1801 試験の継続投与試験であり，一律に投与期間を設定せず，被験者個々に，治験中止基準のいずれかに該当するまで本剤による治療を継続し，長期投与時の ATL 患者に対する本剤の安全性及び有効性を評価した。

表 2.5.1-1 申請データパッケージ

試験区分 試験番号	試験 デザイン	対象	用法・用量	投与被験者数	投与期間
第 II 相 B-1801	多施設共同，オープンラベル，既存対照	ATL 患者	本剤 100 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day を開始用量として経口投与した	100 mg/m^2/day 群：15 例 300 mg/m^2/day 群：17 例	24 週間
第 II 相 B-1901	多施設共同，オープンラベル，既存対照	B-1801 試験で一定の有効性を認めた ATL 患者	B-1801 試験終了時点の投与量を継続し，開始用量にかかわらず，最大で 300 mg/m^2/day にて投与可能とした	以下の症例が B-1801 試験から B-1901 試験に移行した 100 mg/m^2/day 群：6 例 300 mg/m^2/day 群：10 例	中止基準に該当するまで

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

今回の本剤の ATL 患者に対する適応追加に係る一変申請を実施するにあたり，本剤の製剤特性に関して生物薬剤学的試験に基づく新たな知見は得られていない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

本剤の ATL 患者を対する薬物動態は，国内第 II 相試験（B-1801 試験）で評価した。

本剤を 100 mg/m^2/day にて初回投与したとき，本剤の血漿中濃度は投与後 3.355 時間で最高血漿中濃度 890.8 ng/mL に到達し，その後減少した。このときの消失半減期は 2.655 時間であり，$AUC_{0\text{-}24}$ は 5695.8 ng･h/mL であった。

また，本剤を 300 mg/m^2/day にて初回投与したとき，本剤の血漿中濃度は投与後 3.400 時間で最高血漿中濃度 2555 ng/mL に到達し，その後減少した。このときの消失半減期は 3.294 時間であり，$AUC_{0\text{-}24}$ は 18883 ng･h/mL であった。

本剤を 2 週間反復投与した際も本剤を初回投与した際と同様の血漿中濃度推移を示したが，本剤の反復投与により曝露量が低下する傾向が確認された。

2.5.3.2 母集団薬物動態解析

非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析として，日本人の CTCL 患者及び ATL 患者計 48 例から得られた 890 点の本剤の血漿中濃度を用いて，本剤の薬物動態及び薬物動態に影響を及ぼす要因（共変量）の検討を行った。

共変量探索の結果，見かけの全身クリアランス（CL/F）及び 1 次吸収速度定数（Ka）に対して体重の影響がアロメトリックモデルで設定された最終モデルを構築した。

感度分析の結果，体重の増加とともに Ka が低下する傾向が認められたが，CL/F 及び 1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_τ）に対して体重の影響は軽微であった。また，最終モデルから得られた薬物動態パラメーターの事後推定値を用いて CTCL 患者及び ATL 患者間の薬物動態パラメーターを比較した結果，CL/F，Ka 及び用量補正 AUC_τ の分布に大きな差異は認められなかった。

曝露と有効性の関係について検討した結果，初回投与時，2 回目以降投与時ともに AUC_τ が増加すると mSWAT 奏効率が上昇する傾向が認められた。

曝露と安全性の関係について検討した結果，Grade 3 以上の高トリグリセリド血症及び白血球減少症においては，2 回目以降投与時の AUC_τ の増加に対する発現率に明らかな影響は認められなかったが，好中球減少症においては 2 回目以降投与時の AUC_τ が増加すると発現率が上昇する傾向が認められた。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の皮膚病変を有する ATL 患者に対する有効性は，日本人 ATL 患者を対象とした国内第 II 相試験（B-1801 試験）及び B-1801 試験の継続投与試験（B-1901 試験）の結果を基に評価した。

2.5.4.1 試験デザイン及び試験方法

2.5.4.1.1 試験デザイン

B-1801 試験は，ATL 患者に対する本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価する非盲検，無作為割付による 2 用量並行群，多施設共同試験である。主要評価項目を mSWAT による奏

効率（総合最良効果）と設定し，本剤の mSWAT による期待奏効率を 40%，閾値奏効率を 15%に設定し，閾値奏効率に対する本剤による治療の優越性を評価した。

B-1801 試験では，被験者を無作為に開始用量 100 mg/m^2/day 群又は開始用量 300 mg/m^2/day 群の 2 群に割り付け，あらかじめ定めた投与量調整規定に従いながら本剤を 24 週間投与した。なお，24 週間投与期間終了時点で本剤による効果が認められ，引き続き本剤による治療の継続を希望する被験者は，別途計画する継続投与試験（B-1901 試験）に参加可能とした。

B-1901 試験では，一律に投与期間を設定せず，被験者個々に，治験中止基準のいずれかに該当するまで本剤による治療を継続した。また，投与量調整規定に従い，投与量を最大で 300 mg/m^2/day まで増量可能とした。

B-1901 試験は，現在も実施中であり，B-1901 試験に参加した最後の被験者が本剤の投与開始から 48 週間が経過する 20■ 年■ 月■ 日をデータカットオフ日として設定した。

2.5.4.2 対象患者集団

B-1801 試験は，皮膚病変を有する ATL 患者のうち，くすぶり型及び予後不良因子を有さない慢性型（インドレント ATL）を主な対象とした。急性型，リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型（アグレッシブ ATL）も過去の化学療法（分子標的薬を含む）で寛解が得られ，皮膚病変の残存・再発を認めたものの，病勢が安定している症例に限り対象とした。

B-1801 試験における 24 週間投与終了時点の有効性評価で SD 以上の効果判定であった被験者を B-1901 試験に移行可能とした。

2.5.4.3 有効性評価項目

B-1801 試験では，mSWAT による奏効率（総合最良効果）を主要評価項目として設定した。また，International Consensus Meeting で提唱された ATL に対する治療効果判定規準[8)]を一部改変した規準（以下，「ATL 治療効果判定規準（一部改変）」）による奏効率（総合最良効果）を副次評価項目として設定した。mSWAT と ATL 治療効果判定規準（一部改変）のそれぞれにおける奏効期間，奏効前期間，病勢コントロール割合（DCR），無増悪期間（TTP），インドレント ATL における急性転化した被験者の割合も副次的に評価した。さらに，無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）も探索的に評価した。

B-1901 試験でも，B-1801 試験と同様の有効性評価項目を引き続き評価した。

主要評価項目である mSWAT による奏効率は，治験責任医師又は治験分担医師により算出された mSWAT スコアに基づいて，あらかじめ治験実施計画書で規定した判定基準により機械的に判定した。

2.5.4.3.1 統計解析

2.5.4.3.1.1 解析対象集団

B-1801 試験及び B-1901 試験の解析対象集団の定義を表 2.5.4-1 に示す。

B-1901 試験は，B-1901 試験の継続試験であることから，B-1901 試験に参加した被験者のみを対象として解析を行うことは不適切であると考えられたため，B-1901 試験における FAS，有効性解析対象集団，安全性解析対象集団として B-1801 試験における FAS，有効性解析対象集団，安全性解析対象集団とそれぞれ同一の集団を採用した。

表 2.5.4-1 解析対象集団の定義

	B-1801 試験	B-1901 試験
Full Analysis Set（FAS）	治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者	B-1801 試験にて治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者
有効性解析対象集団	FAS のうち，本剤投与後の有効性データが 1 つ以上ある被験者	FAS のうち，本剤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，本剤投与後の安全性データが 1 つ以上ある被験者	FAS のうち，本剤投与後の安全性データが 1 つ以上ある被験者
薬物濃度解析対象集団	FAS のうち，本剤投与後の血中薬物濃度データが 1 つ以上ある被験者	（該当なし）
薬物動態パラメーター解析対象集団	薬物濃度解析対象集団のうち，薬物動態パラメーターが 1 つも算出できない被験者を除いた集団	（該当なし）

2.5.4.3.1.2 解析方法

B-1801 試験の有効性の主要評価項目は，mSWAT による奏効率（総合最良効果）とした。開始用量 100 mg/m^2/day 群及び開始用量 300 mg/m^2/day 群での奏効率の閾値奏効率に対する優越性を比率の差の検定法により評価した。

主要評価項目に関する各開始用量群の解析について，以下の閉手順による階層的な検定を行い，多重性を調整して有意水準を維持した。

（1） 開始用量 300 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効率の閾値奏効率に対する優越性（主解析）

（2） 開始用量 100 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効率の閾値奏効率に対する優越性（副次的解析）

各検定は有意水準 α=0.05 とし，副次的な解析は先行する検定で有意な結果（帰無仮説が棄却される）が得られた場合にのみ実施した。

2.5.4.4 被験者の内訳

B-1801 試験では，文書同意を取得した 49 例のうち，33 例が B-1801 試験の適格性の判定において適格と判定され，32 例に治験薬が投与された。さらに，B-1801 試験における 24 週間投与終了時点で本剤による効果が認められ，B-1901 試験における治療の継続を希望し，文書同意を取得した 16 例のうち，全例が B-1901 試験の適格性の判定において適格と判定され，治験薬の投与を継続した。

B-1801 試験にて治験薬が投与された 32 例のうち，B-1801 試験における治験薬の投与を完了した症例は 18 例であった。また，B-1801 試験の治験期間中に治験薬の投与を中止した症

例は 14 例であった。B-1801 試験における中止理由としては，有効性評価で PD が 5 例と最も多かった。

B-1901 試験に移行し，治験薬が投与された 16 例のうち，20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点では，治験薬の投与を中止した症例は 9 例，治験薬の投与を継続中の症例は 7 例であった。B-1901 試験における中止理由としても，有効性評価で PD が 7 例と最も多かった。

B-1801 試験では，治験薬が投与された 32 例の全例を FAS として採用した。また，FAS の 32 例のうち 3 例を除外し，29 例を有効性解析対象集団として採用した。有効性解析対象集団から除外された理由としては，「中止時の有効性評価前に併用禁止薬であるステロイドが投与されており，有効性評価への影響が考えられるため」は 2 例，「治験薬投与後の有効性評価が実施されておらず治験薬投与後の有効性データが存在しないため」は 1 例であった。

B-1901 試験は，B-1801 試験の継続試験であることから，B-1901 試験に移行した被験者のみを対象として B-1901 試験の解析を実施することは不適切であると考えられたため，B-1901 試験における FAS 及び有効性解析対象集団として B-1801 試験における FAS 及び有効性解析対象集団とそれぞれ同一の集団を採用した。

2.5.4.5 被験者の特性

B-1801 試験の FAS の 32 例において男性は 43.8%（14/32 例），女性は 56.3%（18/32 例）であった。また，年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（33～84 歳），身長の中央値（範囲）は 157.05 cm（141.5～178.2 cm），体重の中央値（範囲）は 56.25 kg（41.6～89.0 kg）であった。

ATL の病型の内訳は，くすぶり型は 75.0%（24/32 例），予後不良因子を有さない慢性型は 15.6%（5/32 例），予後不良因子を有する慢性型は 0.0%（0/32 例），リンパ腫型は 0.0%（0/32 例），急性型は 9.4%（3/32 例）であった。また，インドレント ATL は 87.5%（28/32 例），アグレッシブ ATL は 12.5%（4/32 例）であった。なお，A03-03 は本治験開始時の病型がくすぶり型であったが，急性転化の既往を有していたため，アグレッシブ ATL に分類した。

菌状息肉症・Sézary 症候群の TNMB 分類に基づく T 分類の内訳は，T1 は 15.6%（5/32 例），T2 は 25.0%（8/32 例），T3 は 59.4%（19/32 例），T4 は 0.0%（0/32 例）であった。

ベースラインにおける mSWAT スコアの中央値（範囲）は 14.00（1.0～108.0）であった。

急性転化の既往の有無は，ありは 9.4%（3/32 例），なしは 90.6%（29/32 例）であった。

ECOG PS の内訳は，0 は 90.6%（29/32 例），1 は 9.4%（3/32 例），2 は 0.0%（0/32 例），3 は 0.0%（0/32 例），4 は 0.0%（0/32 例）であった。

ATL に対する前治療の内訳は，外用ステロイドによる薬物療法が 81.3%（26/32 例）と最も多く，次いでナローバンド中波長紫外線（NB-UVB）による紫外線療法が 53.1%（17/32 例），その他の外用薬による薬物療法が 21.9%（7/32 例）と続いた。

B-1901 試験は，B-1801 試験の継続試験であることから，B-1901 試験に参加した被験者のみを対象として解析を行うことは不適切であると考えられたため，B-1901 試験における FAS

として B-1801 試験における FAS と同一の集団を採用した。そのため，B-1901 試験における被験者の特性は，B-1801 試験における被験者の特性と同一である。

2.5.4.6 皮膚病変を有する ATL に対する有効性

2.5.4.6.1 mSWAT による奏効率（総合最良効果）

B-1801 試験及び B-1901 試験における mSWAT による奏効率（総合最良効果）を表 2.5.4-2 に示す。

B-1801 試験では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効率（総合最良効果）は 50.0%（6/12 例）［95%信頼区間：25.4～74.6%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効率（総合最良効果）は 70.6%（12/17 例）［95%信頼区間：46.9～86.7%］であった。いずれの開始用量群においても 95%信頼区間の下限値があらかじめ設定した閾値奏効率 15%を上回っていた。

B-1901 試験では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効率（総合最良効果）は 58.3%（7/12 例）［95%信頼区間：32.0～80.7%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効率（総合最良効果）は 70.6%（12/17 例）［95%信頼区間：46.9～86.7%］であった。

B-1801 試験では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における効果判定の内訳は，CR 0 例，PR 6 例，SD 3 例，PD 1 例，NE 2 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群における効果判定の内訳は，CR 0 例，PR 12 例，SD 3 例，PD 1 例，NE 1 例であった。

B-1901 試験では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における効果判定の内訳は，CR 0 例，PR 7 例，SD 2 例，PD 1 例，NE 2 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群における効果判定の内訳は，CR 1 例，PR 11 例，SD 3 例，PD 1 例，NE 1 例であった。

表 2.5.4-2 mSWAT による奏効率（総合最良効果）

		B-1801 試験		B-1901 試験	
		100 mg/m^2/day 群 N = 12	300 mg/m^2/day 群 N = 17	100 mg/m^2/day 群 N = 12	300 mg/m^2/day 群 N = 17
奏効率（CR+PR）	n (%) [95%CI]*	6 (50.0) [25.4 – 74.6]	12 (70.6) [46.9 – 86.7]	7 (58.3) [32.0 – 80.7]	12 (70.6) [46.9 – 86.7]
完全寛解（CR）	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
部分寛解（PR）	n (%)	6 (50.0)	12 (70.6)	7 (58.3)	11 (64.7)
不変（SD）	n (%)	3 (25.0)	3 (17.6)	2 (16.7)	3 (17.6)
増悪（PD）	n (%)	1 (8.3)	1 (5.9)	1 (8.3)	1 (5.9)
評価不能（NE）	n (%)	2 (16.7)	1 (5.9)	2 (16.7)	1 (5.9)

*: Wilson の方法
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.1.4，5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.1，集計表 4.3.1.6

2.5.4.6.2 ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効率

B-1801 試験及び B-1901 試験における開始用量群別の ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効率（総合最良効果）を表 2.5.4-3 に示す。

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，開始用量 100 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効率（総合最良効果）は 41.7%（5/12 例）［95%信頼区間：19.3～68.0%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効率（総合最良効果）は 58.8%（10/17 例）［95%信頼区間：36.0～78.4%］であった。

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，開始用量 100 mg/m^2/day 群における効果判定の内訳は，CR 0 例，CRu 0 例，PR 5 例，SD 4 例，PD 3 例，NE 0 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群における効果判定の内訳は，CR 0 例，CRu 0 例，PR 10 例，SD 4 例，PD 3 例，NE 0 例であった。

表 2.5.4-3 ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効率（総合最良効果）

		B-1801 試験		B-1901 試験	
		100 mg/m^2/day 群 N = 12	300 mg/m^2/day 群 N = 17	100 mg/m^2/day 群 N = 12	300 mg/m^2/day 群 N = 12
奏効率（CR+CRu+PR）	n (%) [95%CI]*	5 (41.7) [19.3 – 68.0]	10 (58.8) [36.0 – 78.4]	5 (41.7) [19.3 – 68.0]	10 (58.8) [36.0 – 78.4]
完全寛解（CR）	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不確定完全寛解（CRu）	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分寛解（PR）	n (%)	5 (41.7)	10 (58.8)	5 (41.7)	10 (58.8)
安定（SD）	n (%)	4 (33.3)	4 (23.5)	4 (33.3)	4 (23.5)
進行（PD）	n (%)	3 (25.0)	3 (17.6)	3 (25.0)	3 (17.6)
評価不能（NE）	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*: Wilson の方法
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.2.2-1，5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.8-1

2.5.4.6.3 mSWAT による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間

B-1901 試験は，B-1801 試験の継続試験であることから，B-1901 試験の mSWAT による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間として B-1801 試験の期間も含めて算出した。

開始用量 100 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効前期間の中央値（範囲）は 30.0 日（22～199 日），開始用量 300 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効前期間の中央値（範囲）は 56.0 日（28～343 日）であった。

mSWAT による奏効期間及び無増悪期間の中央値及び最大値は，いずれの開始用量群においても 20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点で奏効を持続している症例を認めるため，確定されていない。

Kaplan-Meier 曲線からの推定では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効期間の中央値は推定不能［95%信頼区間：推定不能～推定不能］，開始用量 300 mg/m^2/day 群

における mSWAT による奏効期間の中央値は 49.14 週［95%信頼区間：16.14 週～推定不能］であった。

同様に，開始用量 100 mg/m^2/day 群における mSWAT による無増悪期間の中央値は推定不能［95%信頼区間：15.57 週～推定不能］，開始用量 300 mg/m^2/day 群における mSWAT による無増悪期間の中央値は 49.14 週［95%信頼区間：24.14 週～推定不能］であった。

2.5.4.6.4 ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間

B-1901 試験は，B-1801 試験の継続試験であることから，B-1901 試験の ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間として B-1801 試験の期間も含めて算出した。

開始用量 100 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効前期間の中央値（範囲）は 85.5 日（28～1214 日），開始用量 300 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効前期間の中央値（範囲）は 85.0 日（34～839 日）であった。

ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効期間及び無増悪期間の中央値及び最大値は，いずれの開始用量群においても 20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点で奏効を持続している症例を認めるため，確定されていない。

Kaplan-Meier 曲線からの推定では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効期間の中央値は推定不能［95%信頼区間：52.14 週～推定不能］，開始用量 300 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効期間の中央値は 45.57 週［95%信頼区間：5.14 週～推定不能］であった。

同様に，開始用量 100 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による無増悪期間の中央値は 64.00 週［95%信頼区間：4.29 週～推定不能］，開始用量 300 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による無増悪期間の中央値は 49.00 週［95%信頼区間：24.14～106.14 週］であった。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の皮膚病変を有する ATL 患者に対する安全性は，日本人 ATL 患者を対象とした国内第 II 相試験（B-1801 試験）及び B-1801 試験の継続投与試験（B-1901 試験）の結果を基に評価した。

2.5.5.1 被験者の内訳

B-1801 試験では，治験薬が投与された 32 例の全例を FAS として採用し，FAS の全例を安全性解析対象集団として採用した。

B-1901 試験は，B-1801 試験の継続試験であることから，B-1901 試験に移行した被験者のみを対象として B-1901 試験の解析を実施することは不適切であると考えられたため，B-1901

試験における FAS 及び安全性解析対象集団として B-1801 試験における FAS 及び安全性解析対象集団とそれぞれ同一の集団を採用した。

2.5.5.2 被験者の特性

B-1801 試験の FAS の 32 例において男性は 43.8%（14/32 例），女性は 56.3%（18/32 例）であった。また，年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（33～84 歳），身長の中央値（範囲）は 157.05 cm（141.5～178.2 cm），体重の中央値（範囲）は 56.25 kg（41.6～89.0 kg）であった。

ECOG PS の内訳は，0 は 90.6%（29/32 例），1 は 9.4%（3/32 例），2 は 0.0%（0/32 例），3 は 0.0%（0/32 例），4 は 0.0%（0/32 例）であった。

B-1901 試験は，B-1801 試験の継続試験であることから，B-1901 試験に参加した被験者のみを対象として解析を行うことは不適切であると考えられたため，B-1901 試験における FAS として B-1801 試験における FAS と同一の集団を採用した。そのため，B-1901 試験における被験者の特性は，B-1801 試験における被験者の特性と同一である。

2.5.5.3 全般的な曝露状況

B-1801 試験における治験薬を減量した被験者の割合は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 13.3%（2/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 47.1%（8/17 例）であった。また，治験薬を休薬した被験者の割合は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 20.0%（3/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 35.3%（6/17 例）であった。

治験薬を減量・休薬することなく，開始用量のまま 113 日（16 週）以上にわたり治験を継続できた被験者の割合は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 46.7%（7/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 41.2%（7/17 例）であった。

B-1901 試験における治験薬を減量した被験者の割合は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 20.0%（3/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 52.9%（9/17 例）であった。また，治験薬を休薬した被験者の割合は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 26.7%（4/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 41.2%（7/17 例）であった。

治験薬を減量・休薬することなく，開始用量のまま 336 日（48 週）以上にわたり治験を継続できた被験者の割合は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 20.0%（3/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 23.5%（4/17 例）であった。そのうち，各群 1 例ずつが開始用量のまま 1009 日（144 週）以上にわたり治験を継続している。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象

B-1801 試験において比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上，試験全体で 4 例以上に発現）は，甲状腺機能低下症（24/32 例，75.0%），高トリグリセリド血症（17/32 例，53.1%），高コレステロール血症（10/32 例，31.3%），状態悪化（6/32 例，18.8%），好中球数減少症，便秘，脂質異常症，肝機能異常（各 5/32 例，15.6%），好中球数減少，白血球数減

少，低 HDL コレステロール血症，食欲減退，倦怠感，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 4/32 例，12.5%）であった。

B-1901 試験において比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上，試験全体で 4 例以上に発現）は，甲状腺機能低下症（24/32 例，75.0%），高トリグリセリド血症（17/32 例，53.1%），高コレステロール血症（10/32 例，31.3%），上咽頭炎（9/32 例，28.1%），便秘，状態悪化（各 7/32 例，21.9%），好中球減少症（6/32 例，18.8%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，脂質異常症，肝機能異常，倦怠感（各 5/32 例，15.6%），好中球数減少，白血球数減少，低 HDL コレステロール血症，食欲減退，不眠症，頭痛，そう痒症（各 4/32 例，12.5%）であった。

2.5.5.4.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.4.2.1 死亡

B-1801 試験では，治験期間中に死亡した症例は認めなかった

B-1901 試験では，20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点で，治験期間中に死亡した症例を 1 例認めた。この症例は，B-1801 試験の 24 週間投与を完了後，B-1901 試験に移行したが，その 3 日後に原疾患の悪化傾向が認められたため，本剤の投与が中止となり，その後原疾患の悪化により死亡した。

また，B-1901 試験では，20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点で，治験期間外に死亡した症例 2 例を確認した。いずれの症例も，B-1801 試験の 24 週間投与を完了後，B-1901 試験に移行したが，有効性評価において増悪／進行を認め，本剤の投与が中止となり，その後原疾患の悪化により死亡した。

2.5.5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，8 例（25.0%）に重篤な有害事象の発現を認め，その内訳は，状態悪化は 4 例（12.5%），皮膚感染，甲状腺乳頭癌，薬疹，皮膚病変，スティーヴンス・ジョンソン症候群は各 1 例（3.1%）であった。

状態悪化の 3 例，皮膚感染，甲状腺乳頭癌，皮膚病変の各 1 例については，治験責任医師又は治験分担医師により本剤との因果関係が否定されたが，薬疹，スティーヴンス・ジョンソン症候群，状態悪化の各 1 例については，治験責任医師又は治験分担医師により本剤との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象の転帰の内訳は，回復又は軽快は 9 件中 7 件，未回復は 9 件中 2 件であった。転帰が未回復の事象は，皮膚病変及び甲状腺乳頭癌であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，11 例（34.4%）に重篤な有害事象の発現を認め，その内訳は，状態悪化は 5 例（15.6%），皮膚感染，甲状腺乳頭癌，白内障，薬疹，皮膚病変，スティーヴンス・ジョンソン症候群，白内障手術は各 1 例（3.1%）であった。

状態悪化の 4 例，皮膚感染，甲状腺乳頭癌，皮膚病変，白内障手術の各 1 例については，治験責任医師又は治験分担医師により本剤との因果関係が否定されたが，白内障，薬疹，スティーヴンス・ジョンソン症候群，状態悪化の各 1 例については，治験責任医師又は治験分担医師により本剤との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象の転帰の内訳は，回復又は軽快は 9 件中 7 件，未回復は 9 件中 2 件であった。転帰が未回復の事象は，皮膚病変及び甲状腺乳頭癌であった。

2.5.5.4.3 その他の重要な有害事象

2.5.5.4.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，2 例（6.3%）に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現を認め，その内訳は，薬疹，スティーヴンス・ジョンソン症候群は各 1 例（3.1%）であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，3 例（9.4%）に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現を認め，その内訳は，薬疹，スティーヴンス・ジョンソン症候群，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は各 1 例（3.1%）であった。

2.5.5.4.3.2 治験薬の休薬・減量に至った有有害事象

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，11 例（34.4%）に治験薬の休薬・減量に至った有害事象の発現を認め，その内訳は，好中球減少症は 4 例（12.5%），高トリグリセリド血症は 3 例（9.4%），脂質異常症，肝機能異常，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，好中球数減少は各 2 例（6.3%），白血球減少症，スティーヴンス・ジョンソン症候群，白血球数減少は各 1 例（3.1%）であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，13 例（40.6%）に治験薬の休薬・減量に至った有害事象の発現を認め，その内訳は，好中球減少症は 5 例（15.6%），高トリグリセリド血症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 3 例（9.4%），脂質異常症，肝機能異常，好中球数減少は各 2 例（6.3%），白血球減少症，白内障，スティーヴンス・ジョンソン症候群，リンパ球数減少，白血球数減少は各 1 例（3.1%）であった。

2.5.5.4.3.3 注目すべき有害事象

本剤の既知の安全性プロファイルを踏まえ，B-1801 試験及び B-1901 試験において注目すべき有害事象として，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，有棘細胞癌及び基底細胞癌，薬剤性過敏症症候群（DIHS）について検討した。なお，注目すべき有害事象の定義は 2.7.4.7.1 に示した。

2.5.5.4.3.3.1 脂質異常症

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，27 例（84.4%）に脂質異常症に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，高トリグリセリド血症は 17 例，高コレステロール血症は 10 例，脂質異常症は 5 例，低 HDL コレステロール血症は 4 例，血中コレステロール増加は 2 例，高脂血症，低比重リポ蛋白増加は各 1 例であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，27 例（84.4%）に脂質異常症に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，高トリグリセリド血症は 17 例，高コレステロール血症は 10 例，脂質異常症は 5 例，低 HDL コレステロール血症は 4 例，血中コレステロール増加は 2 例，高脂血症，低比重リポ蛋白増加は各 1 例であった。

2.5.5.4.3.3.2 膵炎

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，5 例（15.6%）に膵炎に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，悪心は 2 例，腹痛，上腹部痛，嘔吐，アミラーゼ増加は各 1 例であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，8 例（25.0%）に膵炎に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，悪心は 3 例，腹痛，上腹部痛は各 2 例，嘔吐，アミラーゼ増加は各 1 例であった。

2.5.5.4.3.3.3 内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）

2.5.5.4.3.3.3.1 内分泌障害（甲状腺機能低下）

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，26 例（81.3%）に内分泌障害（甲状腺機能低下）に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，甲状腺機能低下症は 24 例，中枢性甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン減少は各 1 例であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，26 例（81.3%）に内分泌障害（甲状腺機能低下）に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，甲状腺機能低下症は 24 例，中枢性甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン減少は各 1 例であった。

2.5.5.4.3.3.3.2 内分泌障害（低血糖）

B-1801 試験では，内分泌障害（低血糖）に関連する有害事象の発現を認めなかった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，2 例（6.3%）に内分泌障害（低血糖）に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，不安，傾眠は各 1 例であった。

2.5.5.4.3.3.4 血液毒性

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，13 例（40.6%）に血液毒性に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，好中球減少症は 5 例，好中球数減少，白血球数減少は各 4 例，白血球減少症は 3 例，貧血，リンパ球数減少は各 2 例であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，15 例（46.9%）に血液毒性に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，好中球減少症は 6 例，好中球数減少，白血球数減少は各 4 例，白血球減少症，リンパ球数減少は各 3 例，貧血は 2 例であった。

2.5.5.4.3.3.5 肝機能障害

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，9 例（28.1%）に肝機能障害に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，肝機能異常は 5 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は 2 例，肝嚢胞，脂肪肝，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は各 1 例であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，9 例（28.1%）に肝機能障害に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，肝機能異常は 5 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は 2 例，肝嚢胞，脂肪肝，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は各 1 例であった。

2.5.5.4.3.3.6 感染症

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，11 例（34.4%）に感染症に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，上咽頭炎は 3 例，爪囲炎は 2 例，毛包炎，真菌感染，口腔カンジダ症，外耳炎，皮膚感染，細菌感染，咽喉頭炎，ダニ皮膚炎，口唇感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は各 1 例であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，17 例（53.1%）に感染症に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，上咽頭炎は 9 例，爪囲炎は 2 例，毛包炎，真菌感染，皮膚真菌感染，歯肉炎，帯状疱疹，麦粒腫，口腔カンジダ症，外耳炎，歯周炎，皮膚感染，足部白癬，尿路感染，細菌感染，咽喉頭炎，ダニ皮膚炎，口唇感染，口腔ヘルペス，感染性皮膚嚢腫，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，COVID-19 は各 1 例であった。

2.5.5.4.3.3.7 光線過敏症

B-1801 試験及び B-1901 試験ともに，光線過敏症に関連する有害事象の発現を認めなかった。

2.5.5.4.3.3.8 催奇形性

B-1801 試験及び B-1901 試験ともに，催奇形性に関連する有害事象の発現を認めなかった。

2.5.5.4.3.3.9 白内障

B-1801 試験では，白内障に関連する有害事象の発現を認めなかった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，3 例（9.4%）に白内障に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，白内障は 2 例，白内障手術は 1 例であった。

2.5.5.4.3.3.10 間質性肺疾患

B-1801 試験では，間質性肺炎に関連する有害事象の発現を認めなかった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，1 例（3.1%）に間質性肺炎に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，肺臓炎は 1 例であった。

2.5.5.4.3.3.11 ビタミン A 過剰症

B-1801 試験及び B-1901 試験ともに，ビタミン A 過剰症に関連する有害事象の発現を認めなかった。

2.5.5.4.3.3.12 血栓症

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，1 例（3.1%）に血栓症に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，深部静脈血栓症は 1 例であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，1 例（3.1%）に血栓症に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，深部静脈血栓症は 1 例であった。

2.5.5.4.3.3.13 横紋筋融解症

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，4 例（12.5%）に横紋筋融解症に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 4 例であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，6 例（18.8%）に横紋筋融解症に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 5 例，筋肉痛は 1 例であった。

2.5.5.4.3.3.14 有棘細胞癌及び基底細胞癌

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，1 例（3.1%）に有棘細胞癌及び基底細胞癌に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，皮膚乳頭腫は 1 例であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，3 例（9.4%）に有棘細胞癌及び基底細胞癌に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，皮膚乳頭腫は 3 例であった。

2.5.5.4.3.3.15 薬剤性過敏症症候群（DIHS）

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，1 例（3.1%）に薬剤性過敏症症候群（DIHS）に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，スティーヴンス・ジョンソン症候群は 1 例であった。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，1 例（3.1%）に薬剤性過敏症症候群（DIHS）に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，スティーヴンス・ジョンソン症候群は 1 例であった。

2.5.5.5 臨床検査の評価

本剤は，脂質異常症及び甲状腺機能低下症の発現率が高いことが知られているため，臨床検査として，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査に加えて，空腹時脂質検査及び甲状腺検査も実施した。

空腹時脂質検査の結果，トリグリセリド，総コレステロール，LDL コレステロールの中央値は，開始用量にかかわらず，本剤の投与開始に伴い速やかに増加傾向を認めた。また，HDL コレステロールの中央値は，開始用量にかかわらず，本剤の投与開始に伴い速やかに減少傾向を認めた。

甲状腺検査の結果，甲状腺刺激ホルモンの中央値は，開始用量にかかわらず，本剤の投与開始に伴い速やかに減少を認めた。また，遊離サイロキシンの中央値は，開始用量にかかわらず，本剤の投与開始に伴い速やかに減少傾向を認めた。

なお，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査に関しては，開始用量にかかわらず，本剤の投与に伴う経時的な検査値の変動は全般的に小さかった。

2.5.5.6 細隙灯顕微鏡検査の評価

本剤は，白内障の発現が懸念されるため，細隙灯顕微鏡検査を実施した。

B-1801 試験では，細隙灯顕微鏡検査において治験薬の投与前に異常を認めず，治験薬の投与後に異常を認めた症例はいなかった。また，B-1801 試験では，白内障に関連する有害事象の発現を認めなかった。

B-1901 試験では，細隙灯顕微鏡検査において治験薬の投与前に異常を認めず，治験薬の投与後に異常を認めた症例は 1 例であった。この症例は，開始用量 100 mg/m^2/day 群にて治験薬の投与を開始し，96 週時に後部硝子体剥離を認め，異常ありと判定された。また，B-1901 試験では安全性解析対象集団 32 例のうち，3 例（9.4%）に白内障に関連する有害事象の発現を認め，その内訳は，白内障は 2 例，白内障手術は 1 例であった。

本剤は，他の疾患を対象とした臨床試験においても白内障の発現又は増悪を認めているため，本剤を長期投与する場合は白内障の発現又は増悪に留意するとともに，細隙灯顕微鏡検査等による十分なフォローアップが必要であると考えられた。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 内因性要因

2.5.5.7.1.1 年齢

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，安全性解析対象集団における年齢の内訳は，65 歳未満が 9 例，65 歳以上が 23 例であった。

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，有害事象は，65 歳未満，65 歳以上のいずれの集団においても全例に発現を認めた。Grade 3 以上の有害事象は，65 歳未満の集団において 66.7%（6/9 例），65 歳以上の集団において 52.2%（12/23 例）に発現を認めた。重篤な有害事象

は，65 歳未満の集団において 33.3%（3/9 例），65 歳以上の集団において 21.7%（5/23 例）に発現を認めた。

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象の発現率に関して，年齢別（65 歳未満／65 歳以上）による大きな差異は見られなかった。

2.5.5.7.1.2 性別

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，安全性解析対象集団における性別の内訳は，男性が 14 例，女性が 18 例であった。

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，有害事象は，男性，女性のいずれの集団においても全例に発現を認めた。Grade 3 以上の有害事象は，男性の集団において 71.4%（10/14 例），女性の集団において 44.4%（8/18 例）に発現を認めた。重篤な有害事象は，男性の集団において 21.4%（3/14 例），女性の集団において 27.8%（5/18 例）に発現を認めた。

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象の発現率に関して，性別による大きな差異は見られなかった。

2.5.5.7.1.3 肝機能障害

肝機能障害を有する ATL 患者を対象とした本剤の安全性を検討する臨床試験は実施していない。しかしながら，本剤の排泄には肝臓が関与していることを示す *in vitro* のエビデンスが得られていることから，肝機能障害を有する患者では本剤のクリアランスが低下することが予測される。

2.5.5.7.1.4 腎機能障害

腎機能障害を有する ATL 患者を対象とした本剤の安全性を検討する臨床試験は実施していない。2 型糖尿病患者を対象とした海外第 II 相試験（L1069-DM-01 試験）において本剤の尿中排泄について検討した結果，腎排泄は本剤の主要な排泄経路ではないことが示された。しかしながら，本剤はヒト蛋白結合率が 99%以上と極めて高いことから，腎機能障害を有する患者では本剤の薬物動態が変化する可能性がある。

2.5.5.7.1.5 脂質異常症

本剤の投与により，高トリグリセリド血症等の脂質異常症を発現する可能性が高いことから，B-1801 試験の選択基準として，「空腹時血清トリグリセリド値が 150 mg/dL 以下の患者，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患者。後者の場合は，脂質異常症治療薬による治療を治験薬投与開始前に 2 週間以上変更せずに継続し，安定していること」を設定した。また，B-1801 試験，B-1901 試験の期間を通して脂質異常症治療薬の併用や本剤の休薬・減量により脂質異常症への対応を実施した。

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，脂質異常症に関連した有害事象として，高トリグリセリド血症，高コレステロール血症，脂質異常症，低 HDL コレステロール血症，血中コレステロール増加，高脂血症，低比重リポ蛋白増加の発現を認めた（2.7.4.2.1.6.1）。

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，脂質異常症に関連した重篤な有害事象の発現はなく，脂質異常症治療薬の併用や本剤の休薬・減量により，脂質異常症のコントロールは可能であると考えられた。

2.5.5.7.2 外因性要因

外因性要因を検討する新たな解析は実施していない。

2.5.5.7.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する新たな解析は実施していない。

2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用

レチノイド製剤には催奇形性が認められており，本剤に関しても動物試験の結果から発生毒性及び催奇形性が認められている。

国内市販後に関しては，本剤の妊娠及び授乳時の使用に関する報告はない。

海外市販後に関しては，本剤の定期的安全性最新報告（PSUR）報告日：2020 年 11 月 12 日）より，1999 年 12 月 29 日（国際誕生日）から 2020 年 9 月 15 日までの期間に妊娠に関連する報告が 7 報あった。そのうち，妊娠時曝露は 3 件，人工流産，父親経由の曝露，妊娠，稽留流産は各 1 件であった。また，人工流産，妊娠，稽留流産の各 1 件は重篤な事象と判断された（5.3.6.1）。

本剤の授乳時の使用に関しては，本剤の臨床試験では授乳中の女性を対象より除外したため，参考となるデータはない。また，本剤の乳汁への移行に関するデータはない。

2.5.5.7.1 過量投与

国内市販後に関しては，本剤の過量投与に関する報告はない。

海外市販後に関しては，本剤の PSUR（報告日：2020 年 11 月 12 日）では，過量投与に関連する新たな報告が 1 報あった。44 歳の男性患者が，本剤の過量投与後に壊死性膵炎を発症し，入院した。その後，本剤の投与を中止し，イベントの改善が認められた。なお，過量投与時の本剤の投与量は不明であった。また，過量投与が一過性であるか，慢性的であるかも不明であった。本剤以外の併用薬も服用していたため，本剤との因果関係の解釈は困難であった（5.3.6.1）。

本剤の過量投与時における特別な解毒薬は存在しない。

2.5.5.7.2 薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していない。

2.5.5.7.3 離脱症状及び反跳現象

脱離症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。

2.5.5.7.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械相談に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施していない。

2.5.5.8 市販後データ

本剤は，CTCL 治療薬として計 36 の国又は地域において承認されている。本剤の累積データのレビューでは，ベネフィット・リスク評価は依然として良好であることが示されおり，企業中核データシート（CCDS）の更新は不要と判断されている

PSUR を 5.3.6.1 に添付した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

皮膚病変を有する ATL の疾患又は症状は 2.5.1.2 に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

皮膚病変を有する ATL の現行の治療は 2.5.1.3 及び 2.5.1.4 に示した。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤は，B-1801 試験において ATL の皮膚病変に対して一定の有効性を示した。本剤は，インドレント ATL だけでなく，アグレッシブ ATL の皮膚病変に対しても奏効を示し，ATL の病型によらず有効性を示すことが示唆された。また，本剤は，B-1901 試験において ATL の皮膚病変に対して長期間にわたり奏効を持続することが示唆された。

ATL の皮膚病変は，患者の QOL を大きく低下させる要因となり得ると考えられるため，本剤による ATL の皮膚病変に対する治療は，患者 QOL の改善に大きく寄与することが期待できる。さらに，本剤は経口投与が可能な製剤であるため，比較的症状の落ち着いているインドレント ATL 患者に本剤を投与することで，患者の来院による負担を軽減することにもつながるものと考えられる。

2.5.6.3 リスク

B-1801 試験及び B-1901 試験の結果より，本剤の ATL 患者における安全性プロファイルは CTCL 患者における安全性プロファイルと類似していることが確認された。脂質異常症，甲状腺機能低下症，血液毒性といった既知の事象は，脂質異常治療薬あるいは甲状腺ホルモン

剤の併用や本剤の休薬・減量により十分なコントロールが可能であった。また，本剤の安全性評価に重大な影響を及ぼすような新たな有害事象の発現は認めなかった。

本剤を 24 週間以上にわたり投与した場合に新たに発現を認めた有害事象のうち，重症度が Grade 3 以上の事象は白内障のみであった。本剤は，他の疾患を対象とした臨床試験においても白内障の発現を認めており，海外での製造販売後の使用経験では，本剤投与開始後 5 年を経過して白内障の発現を認めたとの報告もある。したがって，ATL 患者に対して本剤を長期投与する場合も白内障の発現に留意するとともに，細隙灯顕微鏡検査等による十分なフォローアップが必要であると考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ATL では皮膚病変として紅斑，丘疹，腫瘤といった多彩な皮疹が出現する。これらの皮膚病変は強いかゆみや刺激を伴うことが多く，患者の QOL を大きく低下させる要因となり得るため，ATL の皮膚病変に対する治療は重要であると推察される。

本剤は，ATL の皮膚病変に対して一定の有効性を示し，長期にわたり奏効を持続する可能性が示唆されている。また，本剤の安全性上の懸念は，適切なフォローアップと措置により十分なコントロールが可能であり，そのリスクは許容可能であると考えられる。

ATL の皮膚病変に対する全身療法薬としては，レチノイド製剤が挙げられているが，保険適応であるレチノイド製剤はない。このような状況下で，本剤を ATL の皮膚病変に対する治療選択肢として医療の現場に提供することは臨床的な意義があると考えられる。

2.5.7 参考文献

1） Swerdlow SH, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC;2017. [5.4.1]
2） 一般社団法人 日本血液学会 編．造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版．金原出版；2020. [5.4.2]
3） Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. Cancer Sci. 2017;108(12):2478-2486. [5.4.5]
4） Sawada Y, Hino R, Hama K, Ohmori S, Fueki H, Yamada S, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood. 2011;117(15): 3961-7. [5.4.6]
5） 公益社団法人 日本皮膚科学会／一般社団法人 日本皮膚悪性腫瘍学会 編．科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版．金原出版；2022. [5.4.3]
6） Yonekura K, Takeda K, Kawakami M, Kanzaki T, Kanekura T, Utsunomiya A. Therapeutic Efficacy of Etretinate on Cutaneous-type Adult T-cell Leukemia-Lymphoma. Acta Dermato-Venereologica. 2019;99(9):774-776. [5.4.4]
7） Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011;29(18):2598-607. [5.4.7]
8） Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol. 2009;27(3):453-9. [5.4.8]