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）

2.6.1　緒言

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.....3
2.6.1 緒言.....4
2.6.1.1 名称及び化学構造式.....4
2.6.1.2 予定する効能又は効果.....5
2.6.1.3 予定する用法及び用量.....5
2.6.1.4 参考文献.....5

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
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
RXR	retinoid X receptor	レチノイド X 受容体

2.6.1 緒言

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，多様な細胞機能制御プロファイルを持つ RXR 活性の制御を通じて，細胞の分化・増殖をはじめとする様々な生理作用を制御することで抗腫瘍効果を発揮する。

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。

成人 T 細胞白血病リンパ腫（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)]。

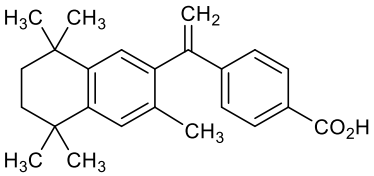
ATL では病型によらず全症例の約 50%が皮膚病変を伴うことが報告されている [2)]。ATL の皮膚病変の治療におけるレチノイドの臨床経験は豊富であり，特にレチノイドの一種であるエトレチナートでは，ATL の皮膚病変に対して一定の有効性を認めたとの報告がある [3)]。本剤についても，海外における ATL 患者に対する使用経験の報告はあるが [4) -5)]，本邦における ATL 患者に対する使用経験の報告はない。このような経緯から，本邦において，本剤の ATL 患者に対する第 II 相試験を実施するとともに，本剤の ATL に対する効力を裏付ける試験も検討した。

本剤の ATL に対する効力を裏付ける試験として，まずはヒト ATL 関連細胞を用いた *in vitro* での細胞増殖抑制作用を検討した。さらに，*in vitro* で細胞増殖抑制作用が確認されたヒト ATL 関連細胞を免疫不全マウスに移植し，*in vivo* での抗腫瘍効果を検討した。

2.6.1.1 名称及び化学構造式

本剤の名称及び化学構造式を表 2.6.1-1 に示す。

表 2.6.1-1 名称及び化学構造式

一般名	Bexarotene（JAN）
化学名	4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2yl)ethenyl]benzoic acid（JAN）
構造式	
分子式	$C_{24}H_{28}O_2$
分子量	348.48

2.6.1.2 予定する効能又は効果

皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫

2.6.1.3 予定する用法及び用量

通常，成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300mg/m^2（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。

2.6.1.4 参考文献

1） Swerdlow SH, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC;2017. [4.3.1]
2） 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. [4.3.2]
3） Yonekura K, Takeda K, Kawakami N, 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. [4.3.3]
4） Richardson S, Budgin JB, Junkins-Hopkins JM, Vittorio CC, Lee J, Miller WT Jr, et al. Low-dose bexarotene and low-dose interferon alfa-2b for adult T-cell leukemia/lymphoma associated with human T-lymphotropic virus 1. Arch Dermatol. 2005;141(3):301-4. [4.3.4]
5） Lin JH, Kim EJ, Bansal A, Seykora J, Richardson SK, Cha XY, et al. Clinical and in vitro resistance to bexarotene in adult T-cell leukemia: loss of RXR-α receptor. Blood. 2008;112(6):2484-8. [4.3.5]

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）

2.6.2　薬理試験の概要文

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.....3
2.6.2 薬理試験の概要文.....4
2.6.2.1 まとめ.....4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....4
2.6.2.2.1 ATL 由来細胞に対する効果.....4
2.6.2.3 考察及び結論.....10

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
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IR	inhibition rate	腫瘍増殖阻止率
RTV	relative tumor volume	相対腫瘍体積
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制率

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）由来の ATN-1 細胞（ヒト成人 T 細胞性白血病由来），MT-1 細胞（ヒト成人 T 細胞性白血病由来）及び C8166 細胞（ヒト T リンパ球性白血病，HTLV-1 形質転換）の培養系にベキサロテンを作用させると，濃度依存的な生細胞率の減少が認められた。

また，ATL 由来の ATN-1 細胞及び MT-1 細胞を異種移植したマウスにベキサロテンを経口投与したとき，ATN-1 細胞異種移植モデルの腫瘍体積において，有意な抗腫瘍効果が認められた。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 ATL 由来細胞に対する効果

（1） ATL 由来細胞に対する *in vitro* 抗腫瘍作用

添付資料番号：4.2.1.1-1（評価資料）

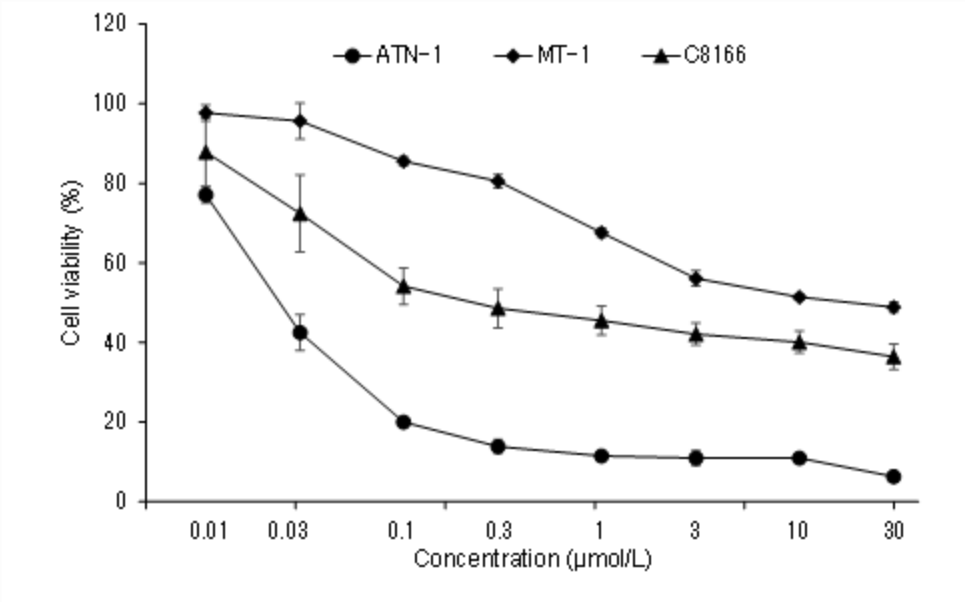
[目的] ヒト成人 T 細胞性白血病リンパ腫（ATL）由来細胞の *in vitro* での増殖に対するベキサロテンの効果を検討する。

[方法] ヒト ATL 細胞として，ATN-1 細胞（ヒト成人 T 細胞性白血病由来），MT-1 細胞（ヒト成人 T 細胞性白血病由来）及び C8166 細胞（ヒト T リンパ球性白血病，HTLV-1 形質転換）を使用した。細胞数 3000 cells/well で播種し，0.01～30 μmol/L のベキサロテン存在／非存在下で 96 時間培養を行い，cell counting kit で生細胞数を測定し，対照群に対する割合から細胞生存率を算出した。

[成績] ATN-1 細胞，MT-1 細胞及び C8166 細胞において，ベキサロテン濃度依存的な細胞生存率の減少が観察された（図 2.6.2-1）。IC_{50} は，ATN-1 細胞では 0.0207 μmol/L，MT-1 細胞では 0.5426 μmol/L，C8166 細胞では 0.0359 μmol/L であった。

[結論] ベキサロテンは，ATL 由来の ATN-1 及び MT-1 細胞及び C8166 に対して，*in vitro* で濃度依存的な細胞増殖抑制作用を示し，その作用は ATN-1 細胞に対して強いことが確認された。

図 2.6.2-1 ベキサロテンの ATL 由来細胞（ATN-1，C8166，MT-1）の細胞生存率に対する阻害効果



平均値±標準偏差(n=6)

(2) ATL 由来細胞異種移植モデルに対する抗腫瘍作用

添付資料番号：4.2.1.1-2（評価資料）

[目的] ヒト ATL 由来細胞細胞（ATN-1 及び MT-1）を皮下に移植した免疫不全マウスを用いてベキサロテンの抗腫瘍効果を検討する。

[方法] ATL 由来細胞のうち，生着可能で異種移植モデルが構築可能であった ATN-1 細胞及び MT-1 細胞を使用した。*In vitro* で培養した ATN-1 細胞を 5 週齢の雌 NOD.CB17-*Prkdc*^{scid}/J (NOD SCID)マウスの右背部皮下に 1×10^7 cells/0.1 mL/body の条件で，MT-1 細胞を 5 週齢の CB17/Icr-*Prkdc*^{scid}/CrlCrlj (SCID)マウスの右背部皮下に 5×10^6 cells/0.1 mL/body の条件でそれぞれ移植した。2 週間投与，4 週間投与それぞれについて，3，30，100 mg/kg/day 及び対照（媒体投与）群を設定した（各 n=10）。ATN-1 細胞及び MT-1 細胞の平均腫瘍体積が 58.9～60.0 mm^3 及び 70.4～73.6 mm^3 に到達した時点（細胞移植後 10 日，Day 0 と設定）で群分けを行った。Day 0～13（2 週間投与群）又は Day 0～27（4 週間投与群）にベキサロテン又は媒体（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/3(2)-t-ブチル-4-ヒドロキシアニソール/ポリビニルピロリドン K 90/日本薬局方注射用水）を 1 日 1 回経口投与した。実験期間中，体重及び腫瘍径（長径及び短径）を測定し，体重から体重変化率を，腫瘍径から腫瘍体積をそれぞれ算出した。また，腫瘍体積から相対腫瘍体積（RTV）を算出し，RTV から腫瘍増殖抑制率（TGI）を算出した。さらに，それぞれの観察終了日に腫瘍を摘出して重量を測定し，腫瘍増殖阻止率（IR）を算出した。

[成績] ATN-1 細胞　2 週間投与群

実験期間を通じて，全例に一般状態の異常は認められなかった。

Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 14 における体重変化率は，それぞれ 9.5±3.6%，10.1±6.2%，15.5±2.9%及び 20.5±4.6%であった。30 及び 100 mg/kg/day 群では，Control 群と比較して，それぞれ Day 11 及び 14 並びに 7～14 に有意な高値が認められた。

抗腫瘍効果に関しては，Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 14 における腫瘍体積は，それぞれ 323.2±330.1 mm^3，211.0±225.4 mm^3，88.9±36.4 mm^3 及び 76.5±23.2 mm^3 であった。3，30 及び 100 mg/kg/day 群では，Control 群と比較して，それぞれ Day 7，Day 7～14 並びに Day 11 及び 14 に有意な低値が認められた（図 2.6.2-2）（3，30 及び 100 mg/kg/day 群の最大 TGI：それぞれ Day 14 の 36.5%，Day 14 の 70.9%及び Day 14 の 74.5%）。

Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 14 における腫瘍重量は，それぞれ 0.230±0.290 g，0.179±0.219 g，0.071±0.031 g 及び 0.052±0.008 g であった。ベキサロテン群では，Control 群と比較して有意な差は認められなかった（3，30 及び 100 mg/kg/day 群の IR：それぞれ 22.2%，69.1%及び 77.4%）。

ATN-1 細胞　4 週間投与群

実験期間を通じて，全例に一般状態の異常は認められなかった。腫瘍重量が体重の 10%を超えたため，Control 群の 1 匹の観察を Day 25 に終了した。

Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 28 における体重変化率は，それぞれ 15.4±5.2%，19.8±6.5%，25.4±6.0%及び 29.1±4.3%であった。30 及び 100 mg/kg/day 群では，Control 群と比較して，それぞれ Day 4～28 及び Day 7～28 に有意な高値が認められた。

抗腫瘍効果に関しては，Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 28 における腫瘍体積は，それぞれ 612.8±750.6 mm^3，417.1±545.5 mm^3，499.2±631.8 mm^3 及び 310.1±368.8 mm^3 であった。3 及び 100 mg/kg/day 群では，Control 群と比較して，それぞれ Day 7～14 並びに Day 7 及び 11 に有意な低値が認められた（図 2.6.2-3）（3，30 及び 100 mg/kg/day 群の最大 TGI：それぞれ Day 18 の 51.5%，Day 21 の 34.2%及び Day 18 の 55.3%）。

Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 28 における腫瘍重量は，それぞれ 0.449±0.594 g，0.339±0.455 g，0.372±0.460 g 及び 0.258±0.297 g であった。ベキサロテン群では，Control 群と比較して有意な差は認められなかった（3，30 及び 100 mg/kg/day 群の IR：それぞれ 24.5%，17.1%及び 42.5%）。

MT-1 細胞　2 週間投与群

実験期間を通じて，全例に一般状態の異常は認められなかった。

Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 14 における体重変化率は，それぞれ 5.0±4.3%，7.6±5.5%，11.6±8.5%及び 16.5±6.0%であった。3，30 及び 100 mg/kg/day 群では，Control 群と比較して，それぞれ Day 4，Day 4～11 及び Day 4～14 に有意な高値が認められた。

抗腫瘍効果に関しては，Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 14 における腫瘍体積は，それぞれ 620.4±361.1 mm^3，462.7±427.3 mm^3，536.5±323.1 mm^3 及び 704.4±446.3 mm^3 であった。ベキサロテン群では，Control 群と比較してすべての測定日において有意な差は認められなかった（図 2.6.2-4）（3，30 及び 100 mg/kg/day 群の最大 TGI：それぞれ Day 11 の 31.7%，Day 7 の 22.0%及び Day 4 の 8.3%）。

Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 14 における腫瘍重量は，それぞれ 0.716±0.456 g，0.475±0.482 g，0.600±0.427 g 及び 0.762±0.435 g であった。ベキサロテン群では，Control 群と比較して有意な差は認められなかった（3，30 及び 100 mg/kg/day 群の IR：それぞれ 33.7%，16.2%及び-6.4%）。

MT-1 細胞　4 週間投与群

実験期間を通じて，全例に一般状態の異常は認められなかった。腫瘍重量が体重の 10%を超えたため，Control 群，3 及び 100 mg/kg/day 群では，Day 18 または 25 に 1 匹ずつ，30 mg/kg/day 群では，Day 25 に 1 匹の観察を終了した。

Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 28 における体重変化率は，それぞれ 15.2±5.6%，18.3±9.4%，23.1±9.1%及び 25.1±6.4%であった。30 及び 100 mg/kg/day 群では，Control 群と比較して，それぞれ Day 4 及び 11 並びに Day 4～28 に有意な高値が認められた。

抗腫瘍効果に関しては，Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 28 における腫瘍体積は，それぞれ 1891.8±481.2 mm^3，1756.2±807.5 mm^3，1466.7±674.8 mm^3 及び 1903.7±849.0 mm^3 であった。30 mg/kg/day 群では，Control 群と比較して，Day 7 に有意な低値が認められた（図 2.6.2-5）（3，30 及び 100 mg/kg/day 群の最大 TGI：それぞれ Day 11 の 14.7%，Day 11 の 51.5%及び Day 0 の 0.0%）。

Control 群，3，30 及び 100 mg/kg/day 群の Day 28 における腫瘍重量は，それぞれ 2.160±0.608 g，1.891±0.926 g，1.638±0.716 g 及び 2.001±0.932 g であった。ベキサロテン群では，Control 群と比較して有意な差は認められなかった（3，30 及び 100 mg/kg/day 群の IR：それぞれ 12.5%，24.2%及び 7.4%）。

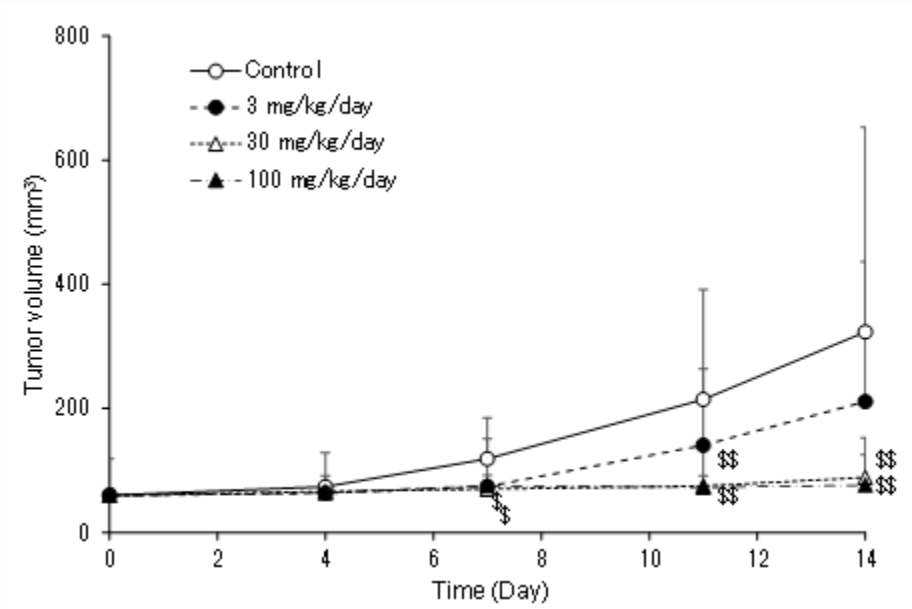
[結論] ATN-1 細胞投与群

ベキサロテン投与群において腫瘍増殖の抑制傾向が認められた。本試験条件下において，ATN-1 担がん免疫不全マウスの一般状態に重篤な影響を及ぼすことはなく，3，30，100 mg/kg/day の 2 週間投与並びに 3 及び 100 mg/kg/day の 4 週間投与は腫瘍体積に，それぞれ有意な抗腫瘍効果を示した。

MT-1 細胞投与群

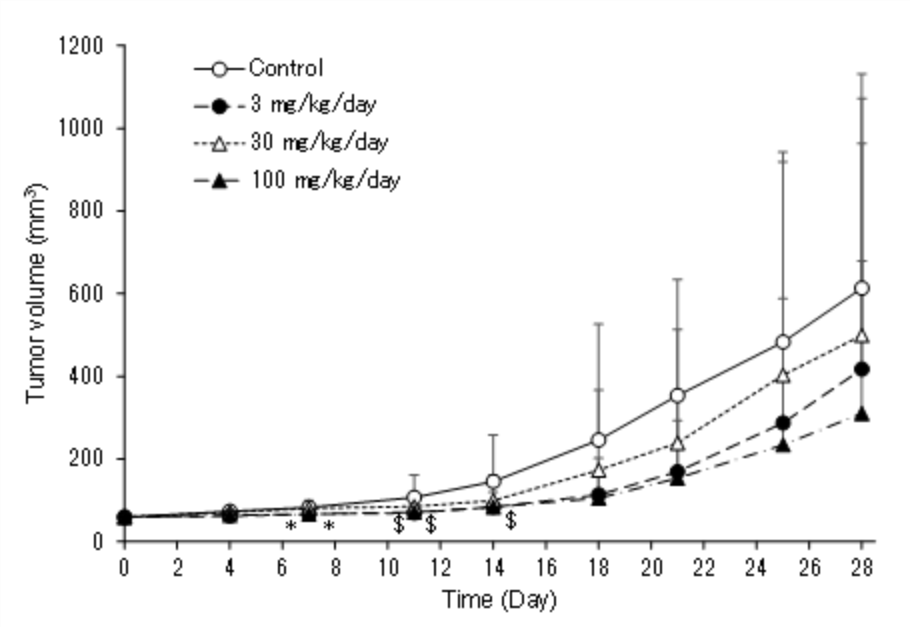
ベキサロテンの投与は，本試験条件下において，MT-1 担がん SCID マウスの一般状態に重篤な影響を及ぼすことはなかったが，腫瘍増殖の抑制傾向も示さなかった。

図 2.6.2-2 ベキサロテンを 2 週間投与したときの ATL 由来 ATN-1 細胞異種移植モデルでの腫瘍体積に対する効果



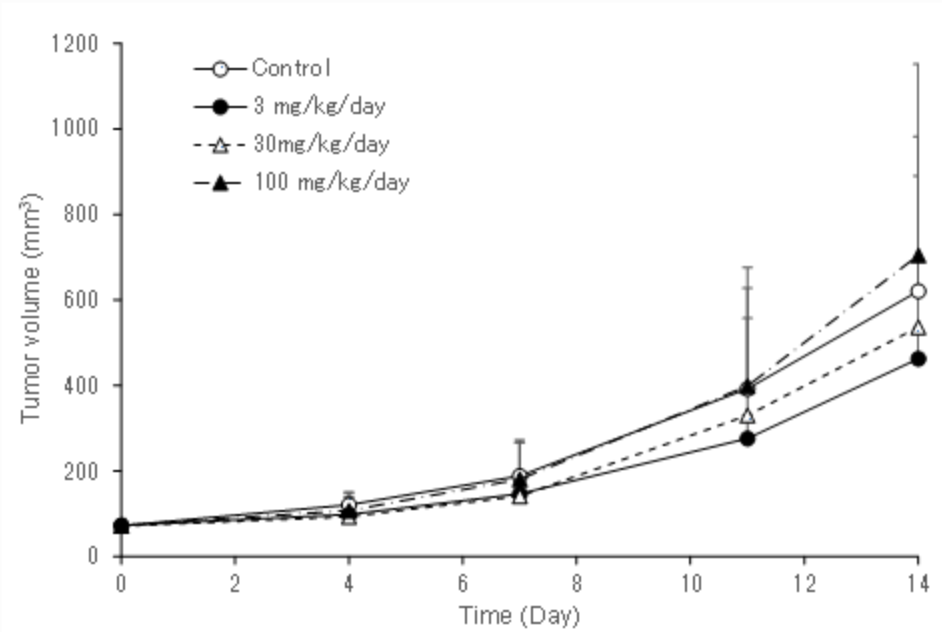
平均値±標準偏差(n=10)
$, $$：対照群に対する Steel 検定による有意差
3 mg/kg/day 群：Day 7（p=0.0277），
30 mg/kg/day 群：Day 7（p=0.0341），Day 11（p=0.0025），Day 14（p=0.0090），
100 mg/kg/day 群：Day 11（p=0.0055），Day 14（p=0.0043）

図 2.6.2-3 ベキサロテンを 4 週間投与したときの ATL 由来 ATN-1 細胞異種移植モデルでの腫瘍体積に対する効果



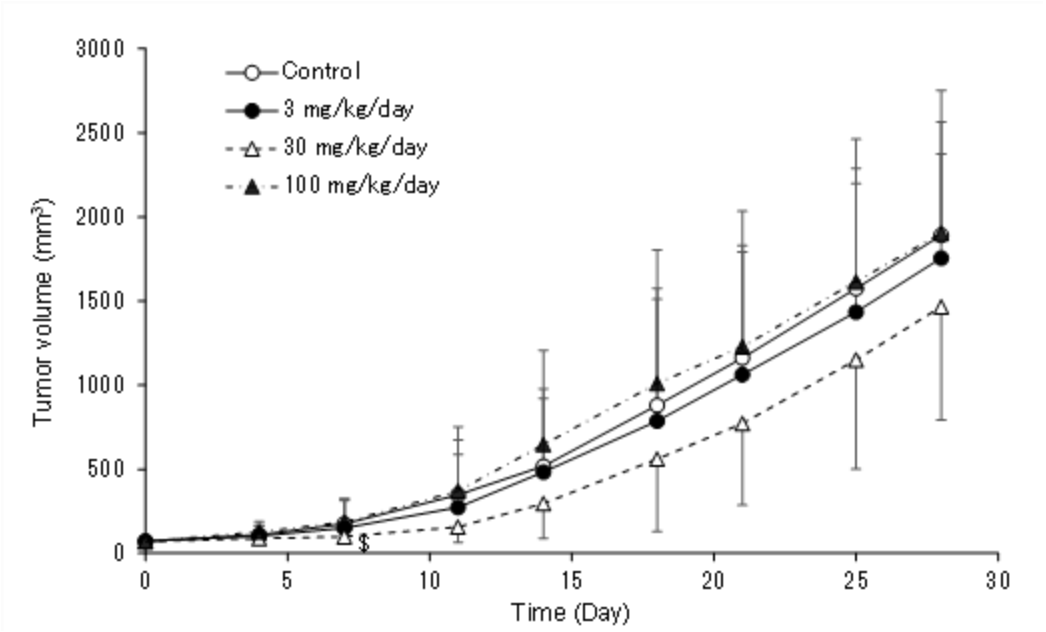
平均値±標準偏差(n=10)
*：対照群に対する有意差（Dunnett's 検定）
3 mg/kg/day 群：Day 7（p=0.0474），100 mg/kg/day 群：Day 7（p=0.0394）
$：対照群に対する有意差（Steel 検定）
3 mg/kg/day 群：Day 11（p=0.0179），Day 14（p=0.0277），100 mg/kg/day 群：Day 11（p=0.0179）

図 2.6.2-4 ベキサロテンを 2 週間投与したときの ATL 由来 MT-1 細胞異種移植モデルでの腫瘍体積に対する効果



平均値±標準偏差(n=10)，対照群に対する有意差なし

図 2.6.2-5 ベキサロテンを 4 週間投与したときの ATL 由来 MT-1 細胞異種移植モデルでの腫瘍体積に対する効果



平均値±標準偏差(n=10)
$：対照群に対する有意差（Steel 検定）
30 mg/kg/day 群：Day 7（p=0.0416）

2.6.2.3 考察及び結論

ベキサロテンは，ATL 由来細胞である ATN-1 細胞，MT-1 細胞及び C8166 細胞において，*in vitro* で濃度依存的な細胞増殖抑制作用を示し，その作用は ATN-1 細胞に対して強いことが確認された。また，ヒト ATL 由来細胞（ATN-1 及び MT-1）を皮下に移植した免疫不全マウスを用いて，ベキサロテンの抗腫瘍効果を検討した結果，全試験において群内個体差が大きかったことから，腫瘍重量に有意差は認められなかったが，ATN-1 細胞を異種移植した免疫不全マウスの腫瘍体積に対して，有意な抗腫瘍効果を示した。

以上を踏まえ，ベキサロテンは ATL に対して抗腫瘍効果を発揮する可能性が示唆された。

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）

2.6.3　薬理試験概要表

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.....3
2.6.3 薬理試験概要表.....4
2.6.3.1 薬理試験：一覧表.....4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験.....5
2.6.3.3 副次的薬理試験.....5
2.6.3.4 安全性薬理試験.....5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.....5

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

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：ベキサロテン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
効力を裏付ける試験						
抗腫瘍作用 （ATL 由来細胞を用いた試験）						
ATL 由来細胞に対する *in vitro* 抗腫瘍作用	ATN-1，MT-1，C8166	*in vitro*	[redacted]	P180337	4.2.1.1-1	評価
ATL 由来細胞異種移植モデルに対する抗腫瘍作用	ATN-1，MT-1 異種移植モデル	経口投与	[redacted]	P190290	4.2.1.1-2	評価

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

概要文中に記載した。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。