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）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

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
2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要.....4
2.7.1.1　背景及び概観.....4
2.7.1.1.1　臨床試験で用いた分析法.....4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約.....4
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....4
2.7.1.4　付録.....4

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
LC/MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

ベキサロテン（以下，「本剤」）の成人 T 細胞白血病リンパ腫（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。

2.7.1.1.1 臨床試験で用いた分析法

ATL 患者を対象とした第 II 相試験（以下，「B-1801 試験」）では，本剤の血漿中濃度を液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS/MS）を用いて分析した。

ヒト血漿中における本剤の濃度を測定するための生体試料分析法は既に確立されている。今回，B-1801 試験にて本剤の血漿中濃度を測定するにあたり，確立済みの生体試料分析法から部分的な変更が生じたことから，ヒト血漿中ベキサロテン濃度測定法の部分バリデーション試験（M18-01000-01 試験）を実施した。M18-01000-01 試験の概要を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 ヒト血漿中ベキサロテン濃度測定法の部分バリデーション試験（M18-01000-01 試験）の概要

部分バリデーションデータ						
試料	測定対象	定量範囲	測定内		測定間	
			真度	精度	真度	精度
ヒト血漿	ベキサロテン未変化体	3～1500 ng/mL	0.0～3.3%	0.8～4.1%	0.0～4.7%	0.8～3.3%

Source: [5.3.1.4-1]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

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）

2.7.2　臨床薬理の概要

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
2.7.2 臨床薬理の概要....4
2.7.2.1 背景及び概観....4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験....4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験....4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約....4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析....8
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析....8
2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態解析....8
2.7.2.3.1.2 曝露-反応解析....14
2.7.2.4 特別な試験....21
2.7.2.5 付録....21

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）
ALAG1	lag time	吸収遅延時間
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time-zero to 24 hours 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_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time-zero to infinite time	投与時から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
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
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
Ka	first-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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）
λ_z	terminal phase elimination rate constant	最終消失速度定数
PR	partial response	部分奏効
R_{AUC}	－	AUC に関する累積係数
R_{Cmax}	－	C_{max} に関する累積係数
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	最終消失半減期
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V/F	apparent central volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

今回のベキサロテン（以下，「本剤」）の成人 T 細胞白血病リンパ腫（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」）においては，新たなヒト生体試料を用いた試験は実施しなかった。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本剤の ATL 患者を対する薬物動態は，国内第 II 相試験（以下，「B-1801 試験」）で評価した（表 2.7.2-1）。また，これまでの本剤の承認申請時に評価資料として提出済みの皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者に対する本剤の薬物動態データと今回得られた ATL 患者に対する本剤の薬物動態データから母集団薬物動態モデルを構築し，本剤の薬物動態における被験者ごとの薬物動態に影響を及ぼす要因（共変量）を検討するとともに，本剤と有効性評価項目又は安全性評価項目との薬物動態／薬力学関係を検討した。

表 2.7.2-1 薬物動態及び薬力学的評価を実施した臨床試験一覧

地域	試験番号	目的（デザイン）	対象	投与量
国内	B-1801	有効性，安全性及び薬物動態（オープンラベル）	ATL 患者	100, 300 mg/m^2/day

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

（1） ATL 患者を対象とした国内第 II 相試験（B-1801 試験）

添付資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）

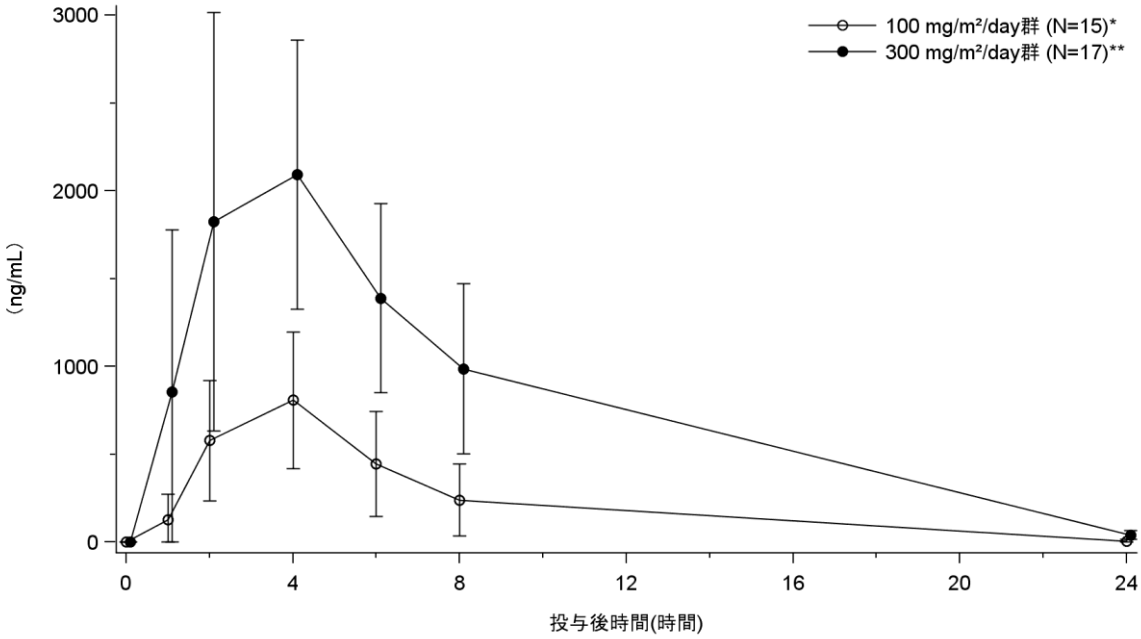
[方法] 本剤を単回又は反復投与した際の血漿中薬物濃度プロファイルを測定し，初回投与後及び 2 週間反復投与後の薬物動態パラメーターを算出した。また，投与期間中の本剤の血中濃度推移を測定し，トラフ値及び 1～4 時間値の推移を評価した。

[成績] 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（表 2.7.2-2 及び図 2.7.2-1）。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（表 2.7.2-2 及び図 2.7.2-1）。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（表 2.7.2-2 及び図 2.7.2-2）。また，本剤を 24 週間反復投与した際のトラフ値及び 1～4 時間値は図 2.7.2-3 及び図 2.7.2-4 のような挙動を示した。

表 2.7.2-2 血漿中ベキサロテン濃度データから算出された薬物動態パラメーター

	100 mg/m^2/day 群		300 mg/m^2/day 群	
	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15
C_{max} (ng/mL)	890.8±363.0	631.1±261.5	2555±655.4	1518±875.7
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･h/mL)	5695.8±3564.0	3433.2±1402.5	18883±5802.2	10725±6197.5
AUC_{inf} (ng･h/mL)	5566.9±3675.0	3449.6±1423.5	19039±5832.6	10981±6123.7
t_{max} (h)	3.355±1.002	3.335±0.994	3.400±1.953	3.260±1.821
λ_Z (/h)	0.27685±0.082987	0.22416±0.090419	0.22354±0.057920	0.16533±0.055014
$t_{1/2}$ (h)	2.655±0.564	3.516±1.389	3.294±0.817	5.134±3.582
R_{Cmax}	-	0.7961±0.3048	-	0.5668±0.2535
R_{AUC}	-	0.7197±0.2224	-	0.5938±0.2682

図 2.7.2-1 初回投与後の血漿中ベキサロテン濃度の推移



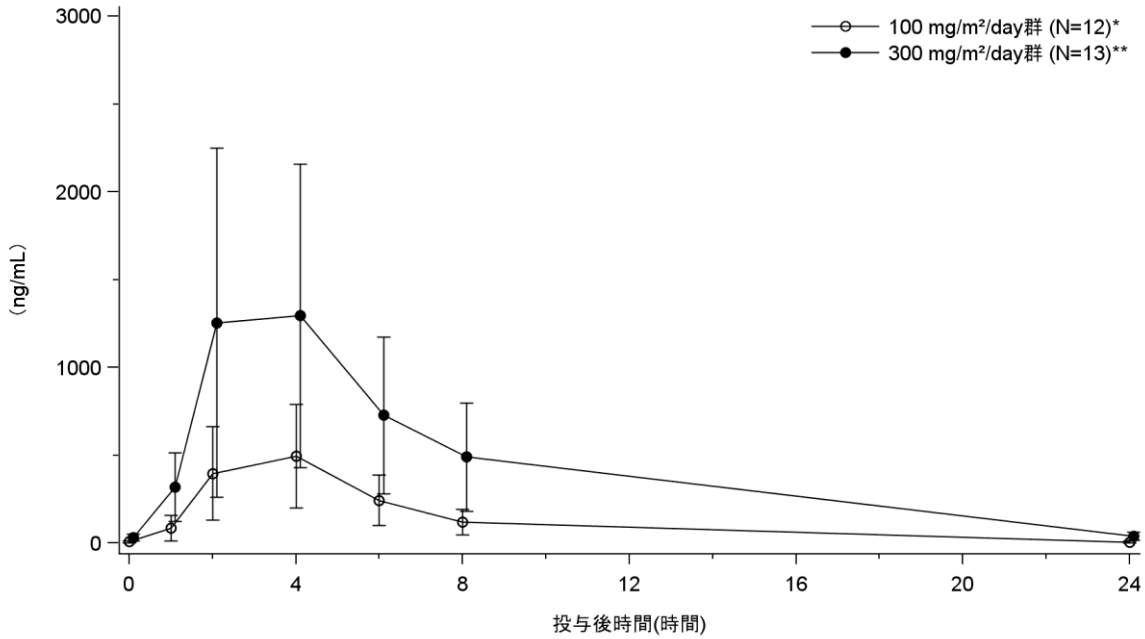
平均値±標準偏差

*: N = 14 for 24 h

**: N = 15 for 24 h

両開始用量群の 1 h 及び 100 mg/m²/day 群の 24 h の平均値-標準偏差は負値のため，y 軸が 0 のところまで表示した。

図 2.7.2-2　2 週間反復投与後の血漿中ベキサロテン濃度の推移



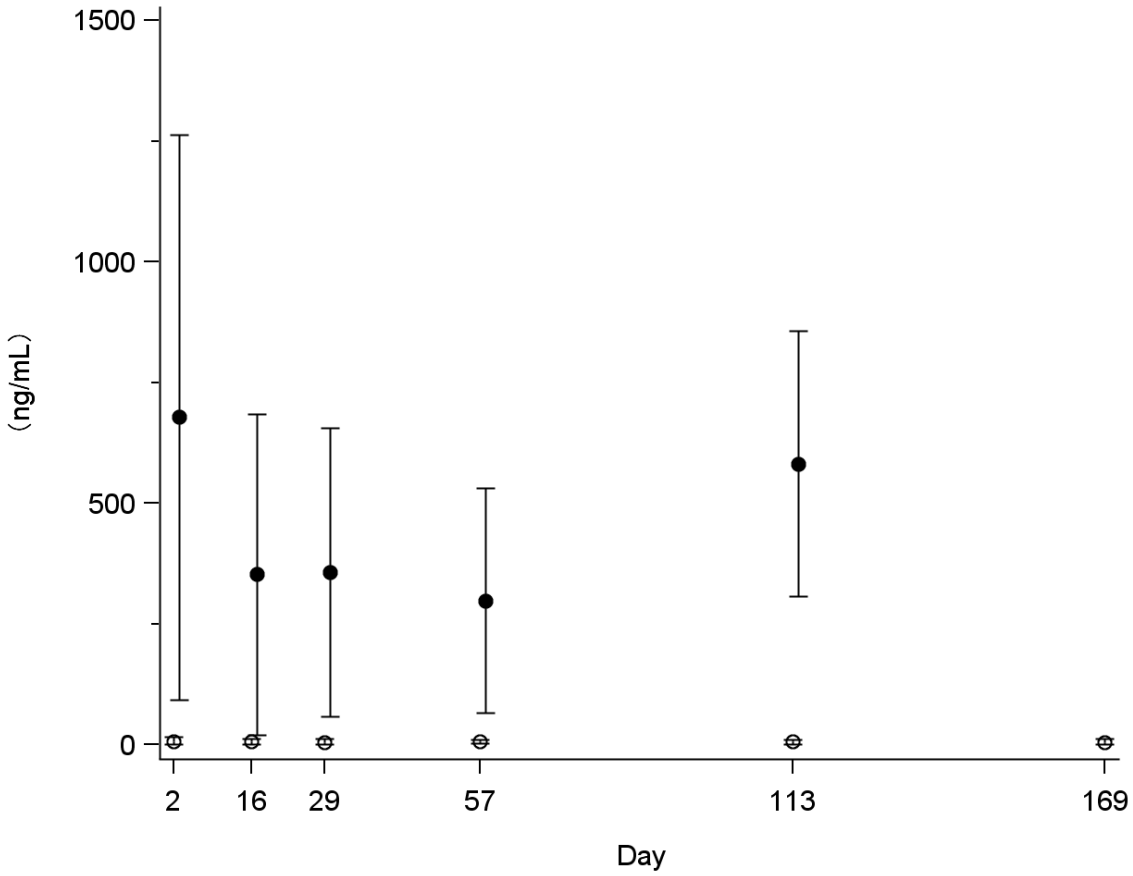
平均値±標準偏差

*: N = 11 for 24 h

**: N = 10 for 24 h

図 2.7.2-3 血漿中ベキサロテン濃度のトラフ値及び 1～4 時間値の推移

（100 mg/m^2/day 群）



平均値±標準偏差

○：トラフ値

●：投与後 1～4 時間値

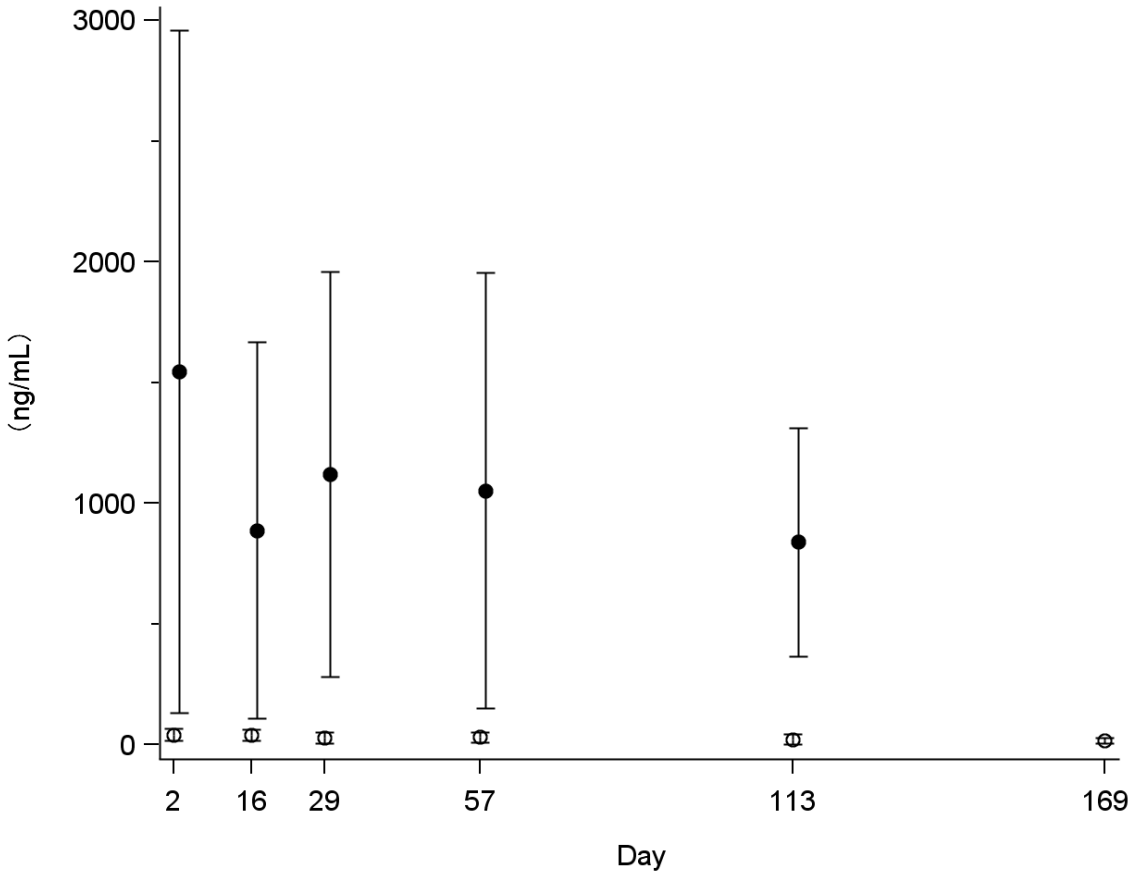
*: トラフ値：N = 11 for Day 16，N = 9 for Day 29 and Day 57，N = 6 for Day 113，N = 7 for Day 169

投与後 1～4 時間値：N = 11 for Day 16，N = 9 for Day 29，N = 8 for Day 57，N = 6 for Day 113

トラフ値の Day 2，Day 29 及び Day 169 は平均値-標準偏差が負値のため，y 軸が 0 のところまで表示した。

トラフ値の Day 169 の例数(N = 7)が Day 113 の例数(N = 6)より多いのは，Day 169 に中止時検査データが含まれているためである。

図 2.7.2-4 血漿中ベキサロテン濃度のトラフ値及び 1～4 時間値の推移
（300 mg/m^2/day 群）



平均値±標準偏差
○：トラフ値
●：投与後 1～4 時間値
*: トラフ値：N = 15 for Day 2，N = 10 for Day 16 and Day 29，N = 9 for Day 57，N = 7 for Day 113 and Day 169
投与後 1～4 時間値：N = 12 for Day 16，N = 10 for Day 29，N = 9 for Day 57，N = 7 for Day 113
トラフ値の Day 113 及び Day 169 は平均値-標準偏差が負値のため，y 軸が 0 のところまで表示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析

添付資料番号：5.3.3.5-1（参考資料）

2.7.2.3.1.1 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，以下の 2 試験の被験者である日本人の 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（表 2.7.2-3）。

表 2.7.2-3 母集団薬物動態解析の対象試験の概要

試験	対象	投与経路	開始用量 ($mg/m^2/day$)	N	採血時点
B-1101	CTCL	経口	150 / 300	16	第I相参加者：初回投与後及び 2 週間反復投与後に以下の時点で採血を行った。 投与前，投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間 第II相参加者：以下の時点において，投与前値及び投与後 2 時間値の採血を行った。 投与前値：試験 0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 週時 投与後 2 時間値：試験 0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 週時
B-1801	ATL	経口	100 / 300	32	初回投与後及び 2 週間反復投与後においては，以下の時点で採血した。 規定来院日投与前，投与後 1, 2, 4, 6, 8 規定来院日翌日投与前，投与後 1～4 時間値 また，以下の時点において，投与前値及び投与後 1～4 時間値の採血を行った。 投与前値：治験開始後 4, 8, 16, 24 週時 投与後 1～4 時間値：治験開始後 4, 8, 16 週時

2.7.2.3.1.1.1 基本モデル

線形コンパートメントモデルを用いた基本モデルの構築に際し，コンパートメント数（1-コンパートメントモデルあるいは 2-コンパートメントモデル），各薬物動態パラメーターの個体間変動の有無及び個体内残差変動モデル（指数誤差モデル又は混合誤差モデル），見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）の時期間変動を検討した。吸収過程は，1 次吸収モデル及び吸収遅延時間（ALAG1）を考慮した 1 次吸収モデルのモデル化を検討した。その結果，基本モデルとして，吸収遅延時間を考慮した 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う線形 1-コンパートメントモデルで記述したモデルを得た。本モデルでは CL/F 及び V/F に時期間変動を考慮し，また，個体間変動及び個体内変動は指数誤差モデルとした（表 2.7.2-4）。

表 2.7.2-4 母集団薬物動態解析（基本モデル）での推定パラメーター

PK Parameter		Estimate ± SE	95% CI (Estimate ± 1.96 × SE)	CV (%)	RSE (%)	Bootstrap Parameter Estimates		
						Mean ± SE	Median	Percentile method 95% CI
Fixed Effect								
CL/F_FD	L/hr	36.3 ± 2.65	31.1 ~ 41.5	—	7.3	36.2 ± 2.76	36.1	30.9 ~ 42.1
CL/F_MD	L/hr	48.6 ± 3.33	42.1 ~ 55.1	—	6.9	48.8 ± 3.42	48.8	42.1 ~ 55.6
V/F_FD	L	113 ± 11.4	90.7 ~ 135	—	10.1	115 ± 11.6	114	92.9 ~ 138
V/F_MD	L	196 ± 17.5	162 ~ 230	—	8.9	198 ± 17.8	198	165 ~ 238
Ka	1/hr	0.506 ± 0.0658	0.377 ~ 0.635	—	13.0	0.529 ± 0.0834	0.523	0.398 ~ 0.703
ALAG1	hr	0.436 ± 0.000417	0.435 ~ 0.437	—	0.1	0.451 ± 0.0434	0.436	0.436 ~ 0.573
Inter-individual Variability								
$\omega_{CL/F\ FD}^2$		0.127 ± 0.0455	0.0378 ~ 0.216	36.8	35.8	0.116 ± 0.0463	0.115	0.0259 ~ 0.210
$\omega_{CL/F\ MD}^2$		0.0881 ± 0.0361	0.0173 ~ 0.159	30.3	41.0	0.0873 ± 0.0386	0.0817	0.0291 ~ 0.182
$\omega_{V/F\ FD}^2$		0 FIX	—	—	—	—	—	—
$\omega_{V/F\ MD}^2$		0 FIX	—	—	—	—	—	—
$\omega_{Ka/F}^2$		0.417 ± 0.0734	0.273 ~ 0.561	71.9	17.6	0.418 ± 0.0777	0.412	0.273 ~ 0.584
ω_{ALAG1}^2		0 FIX	—	—	—	—	—	—
Residual Variability								
σ^2		0.362 ± 0.0242	0.315 ~ 0.409	60.2	6.7	0.361 ± 0.0245	0.361	0.314 ~ 0.409

	η-Shrinkage (%)
CL/F_FD	13.2
CL/F_MD	9.1
V/F_FD	—
V/F_MD	—
Ka	6.7
ALAG1	—
	ε-Shrinkage (%)
σ^2	3.5

OFV of model No.1206: 9835

CV (%) for inter-individual variability = SQRT (EXP (ω^2) - 1) * 100

CV (%) for residual variability = σ * 100

The success rate of results of bootstrap for model No. 1206 was 96.0% (960 successful out of 1000)

* CL/F_FD: 初回投与時（初回投与経過時間≦30 時間）の CL/F

* CL/F_MD: 2 回目以降投与時（初回投与経過時間＞30 時間）の CL/F

* V/F_FD: 初回投与時（初回投与経過時間≦30 時間）の V/F

* V/F_MD: 2 回目以降投与時（初回投与経過時間＞30 時間）の V/F

* - : 算出不可

2.7.2.3.1.1.2 最終モデル

本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量として，以下を検討した。

- 定量的変数：年齢，体重，体表面積，クレアチニンクリアランス，推算糸球体濾過量（eGFR），尿素窒素，カルシウム，血清アルブミン，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），乳酸脱水素酵素（LDH），総ビリルビン
- 定性的変数：性別，併用薬の有無（脂質異常症治療薬の併用有無，フェノフィブラートの併用有無，アトルバスタチンの併用有無，レボチロキシンの併用有無）

なお，CYP3A4 阻害薬の併用有無及び CYP3A4 誘導薬の併用有無については併用が確認された患者がそれぞれ 1 例のみであったため，共変量候補から除外した。共変量探索の結果，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得た（表 2.7.2-5）。

表 2.7.2-5 母集団薬物動態解析（最終モデル）での推定パラメーター

PK Parameter		Estimate ± SE	95% CI (Estimate ± 1.96 × SE)	CV (%)	RSE (%)	Bootstrap Parameter Estimates		
						Mean ± SE	Median	Percentile method 95% CI
Fixed Effect								
CL/F_FD	L/hr	36.5 ± 2.47	31.7 ～ 41.3	—	6.8	36.4 ± 2.54	36.2	31.8 ～ 41.9
CL/F_MD	L/hr	49.0 ± 3.12	42.9 ～ 55.1	—	6.4	49.1 ± 3.26	49.1	42.7 ～ 55.1
V/F_FD	L	112 ± 11.3	89.9 ～ 134	—	10.1	113 ± 11.5	113	91.6 ～ 137
V/F_MD	L	195 ± 17.5	161 ～ 229	—	9.0	197 ± 17.8	196	163 ～ 235
Ka	1/hr	0.523 ± 0.0658	0.394 ～ 0.652	—	12.6	0.542 ± 0.0814	0.537	0.406 ～ 0.702
ALAG1	hr	0.436 ± 0.000413	0.435 ～ 0.437	—	0.1	0.449 ± 0.0404	0.436	0.435 ～ 0.570
CL-WGT		0.581 ± 0.248	0.0949 ～ 1.07	—	42.7	0.565 ± 0.249	0.564	0.0919 ～ 1.05
KA-WGT		-1.74 ± 0.361	-2.45 ～ -1.03	—	-20.7	-1.76 ± 0.375	-1.77	-2.47 ～ -0.998
Inter-individual Variability								
$\omega_{CL/F\ FD}^2$		0.0978 ± 0.0361	0.0270 ～ 0.169	32.1	36.9	0.0884 ± 0.0372	0.0854	0.0219 ～ 0.165
$\omega_{CL/F\ MD}^2$		0.0781 ± 0.0331	0.0132 ～ 0.143	28.5	42.4	0.0743 ± 0.0342	0.0696	0.0244 ～ 0.153
$\omega_{V/F\ FD}^2$		0 FIX	—	—	—	—		—
$\omega_{V/F\ MD}^2$		0 FIX	—	—	—	—		—
$\omega_{Ka/F}^2$		0.293 ± 0.0787	0.139 ～ 0.447	58.3	26.9	0.290 ± 0.0801	0.287	0.143 ～ 0.448
ω_{ALAG1}^2		0 FIX	—	—	—	—		—
Residual Variability								
σ^2		0.363 ± 0.0237	0.317 ～ 0.409	60.2	6.5	0.362 ± 0.0242	0.361	0.315 ～ 0.410

	η-Shrinkage (%)
CL/F_FD	14.6
CL/F_MD	8.9
V/F_FD	—
V/F_MD	—
Ka	8.1
ALAG1	—
	ε-Shrinkage (%)
σ^2	3.4

OFV of model No.2009: 9809

CV (%) for inter-individual variability = SQRT (EXP (ω^2) - 1) * 100

CV (%) for residual variability = σ * 100

The success rate of results of bootstrap for model No. 2009 was 95.0% (950 successful out of 1000)

* CL/F_FD: 初回投与時（初回投与経過時間≦30 時間）の CL/F

* CL/F_MD: 2 回目以降投与時（初回投与経過時間＞30 時間）の CL/F

* V/F_FD: 初回投与時（初回投与経過時間≦30 時間）の V/F

* V/F_MD: 2 回目以降投与時（初回投与経過時間＞30 時間）の V/F

* - : 算出不可

血漿中ベキサロテン濃度の最終モデルの式を以下に示した。

$$C(t)_i = \frac{Ka_i \cdot F \cdot Dose}{(Ka_i - Ke_i)V}(\exp(-Ke_i \cdot t) - \exp(-Ka_i \cdot t)) \cdot exp(\varepsilon_{ij})$$

$$CL/F_FD_i\ (L/hr) = 36.5 \times \left(\frac{WGT_i}{58.65}\right)^{0.581} \times exp\left(\eta_{CL/F_FD_i}\right)$$

$$CL/F_MD_i\ (L/hr) = 49.0 \times \left(\frac{WGT_i}{58.65}\right)^{0.581} \times exp\left(\eta_{CL/F_MD_i}\right)$$

$$V_FD_i\ (L) = 112$$

$$V_MD_i\ (L) = 195$$

$$Ka_i(1/hr) = 0.523 \times \left(\frac{WGT_i}{56.2}\right)^{-1.74} \times exp\left(\eta_{Ka_i}\right)$$

$$ALAG1_i\ (hr) = 0.436$$

$\eta_{CL/F_FD_i} \sim N(0, 0.0978)$

$\eta_{CL/F_MD_i} \sim N(0, 0.0781)$

$\eta_{Ka_i} \sim N(0, 0.293)$

$\varepsilon \sim N(0, 0.363)$

$C(t)_i$：被験者 i の t 時点での血漿中ベキサロテン濃度
F：バイオアベイラビリティ（1 とする）
$Dose$：投与量
CL_FD_i：被験者 i の初回投与経過時間≦30 時間の CL/F
CL_MD_i：被験者 i の初回投与経過時間＞30 時間の CL/F
V_FD_i：被験者 i の初回投与経過時間≦30 時間の V/F
V_MD_i：被験者 i の初回投与経過時間＞30 時間の V/F
Ka_i：被験者 i の Ka
$ALAG1_i$：被験者 i の ALAG1
η_{CL/F_FD_i}：被験者 i の初回投与経過時間≦30 時間の CL/F の個体間変動
η_{CL/F_MD_i}：被験者 i の初回投与経過時間＞30 時間の CL/F の個体間変動
η_{Ka_i}：被験者 i の Ka の個体間変動
ε_{ij}：個体内変動
WGT_i：被験者 i の体重（kg）

血漿中ベキサロテン濃度の母集団薬物動態パラメーターに影響を与える共変量として，CL/F 及び Ka に対して体重の影響が組み込まれ，感度分析の結果，体重の増加と共に 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。

2.7.2.3.1.2 曝露-反応解析

2.7.2.3.1.1 項で構築した最終母集団薬物動態モデルから得られた個々の事後推定値より初回投与時及び投与 2 回目以降の AUC_τ を算出し，ロジスティック回帰モデルを用いて有効性及び安全性との関係を検討した。有効性との関係の検討には modified severity-weighted assessment tool（mSWAT）の奏効率として完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示した患者の割合を用い，安全性との関係の検討には Grade 3 以上の特定した有害事象（高トリグリセリド血症，好中球減少症，白血球減少症）の発現率を用いた。なお，高コレステロール血症及び甲状腺機能低下症は Grade 3 以上の発現が認められなかったため，検討から除外した。

2.7.2.3.1.2.1 曝露と有効性の関係

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見られ，開始用量群間の AUC_τ の差異を考慮したオッズ比より，開始用量 300 mg/m^2 群は 100 mg/m^2 群に比較して初回投与時では 2.56 倍，2 回目以降投与時では 1.89 倍上昇することが示唆された（表 2.7.2-6）。さらに，用量と曝露と有効性との関係を検討した結果，初回投与時及び 2 回目以降投与時の AUC_τ ともに 300 mg/m^2 群で最も高く，かつ総合最良効果において CR 又は PR となった患者が多く，mSWAT 奏効率の予測確率は，開始用量群 100 mg/m^2 群では約 50～60%程度を示した一方で，300 mg/m^2 群では約 60～85%程度を示した（図 2.7.2-5）。

表 2.7.2-6 初回投与時又は 2 回目以降投与時の CL/F から算出した AUC_τ と mSWAT 奏効率のロジスティック回帰によるパラメーター推定値

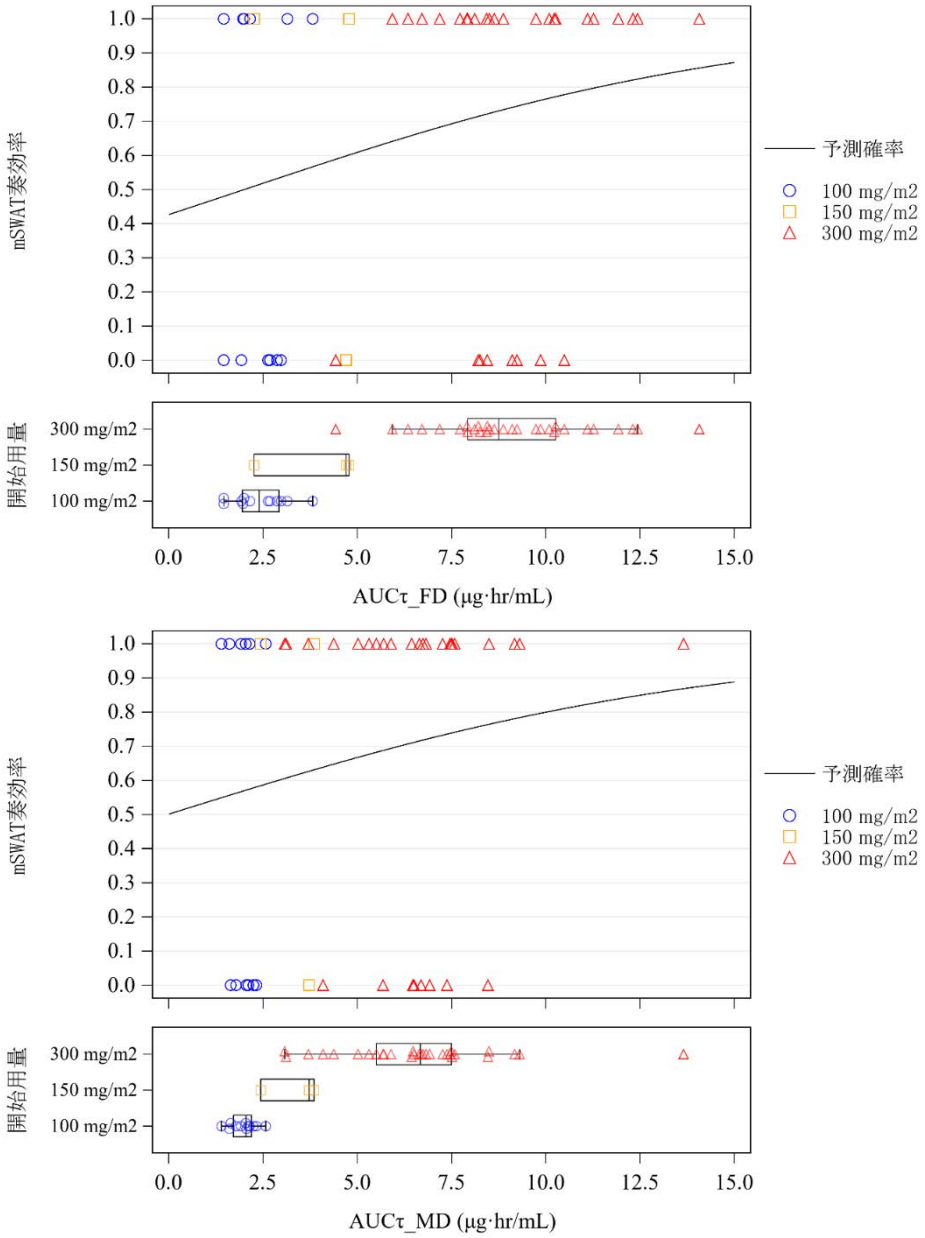
有効性評価項目	投与時点	パラメータ	Estimate	P-value	オッズ比の推定 (AUCτが1増加した場合のオッズ比)			開始用量群間のAUCτの差異を考慮したオッズ比			N
					点推定値	95% CI		開始用量 100 mg/m2群 vs 150 mg/m2 群	開始用量 150 mg/m2群 vs 300 mg/m2 群	開始用量 100 mg/m2群 vs 300 mg/m2 群	
mSWAT奏効率	初回投与時	Intercept	-0.2962	-	-	-	-	-	-	-	-
		AUCτ	0.1476	0.1198	1.16	0.962	1.40	1.41	1.82	2.56	45
	2回目以降投与時	Intercept	0.0042	-	-	-	-	-	-	-	-
		AUCτ	0.1380	0.2759	1.15	0.896	1.47	1.26	1.50	1.89	45

* 開始用量群間の AUC_τ の差異を考慮したオッズ比は，［AUC_τ が 1 μg･hr/mL 増加した場合のオッズ比］の［開始用量群における AUC_τ 中央値の差］乗（［AUC_τ が 1 μg･hr/mL 増加した場合のオッズ比］$^{[開始用量群における AUCτ 中央値の差]}$）により算出した。

* 曝露-有効性の解析対象集団における開始用量 100 mg/m^2 群，150 mg/m^2 群，300 mg/m^2 群の初回投与時の AUC_τ の中央値は，それぞれ 2.40 μg･hr/mL，4.71 μg･hr/mL，8.75 μg･hr/mL であった。同様に，2 回目投与時の AUC_τ の中央値は，それぞれ 2.05 μg･hr/mL，3.72 μg･hr/mL，6.67 μg･hr/mL であった。

* - : 算出不可

図 2.7.2-5 ロジスティック回帰による mSWAT 奏効率の予測確率と初回投与時又は 2 回目以降投与時の CL/F から算出した AUC_τ と開始用量の関係



* AUC_τ_FD は初回投与時の AUC_τ を示す。AUC_τ_MD は 2 回目以降投与時の AUC_τ を示す。

* Dose は開始用量を用いて，AUC_τ_FD は Dose / CL/F_FD により，AUC_τ_MD は Dose / CL/F_MD により算出した。

* 上図の縦軸は mSWAT 奏効率を示し，100%の観測値は投与後少なくとも 1 回以上 CR 又は PR となった患者を，0%の観測値は CR 及び PR いずれも達成しなかった患者を示す。

* 下図の箱ひげ図の箱の左辺は第 1 四分位数，右辺は第 3 四分位数，中央の線は中央値を示す。箱の左辺から伸びる線の先端は第 1 四分位数 - 1.5×（第 3 四分位数-第 1 四分位数）より大きい最小値を，右辺から伸びる線の先端はそれぞれ第 3 四分位数 + 1.5×（第 3 四分位数-第 1 四分位数）より小さい最大値を示す。

2.7.2.3.1.2.2 曝露と安全性の関係

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見られ，開始用量群間の AUC_τ の差異を考慮したオッズ比より，300 mg/m^2 群は 100 mg/m^2 群に比較して高トリグリセリド血症では 1.24 倍，好中球減少症では 3.08 倍，白血球減少症では 2.03 倍上昇することが示唆された（表 2.7.2-7）。用量と曝露と安全性との関係を検討した結果，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 300 mg/m^2 群で最も発現した患者数が多かったが，2 回目以降投与時の AUC_τ の増加に対する発現率の予測確率に明らかな傾向は認められず，開始用量群間で発現率に大きな違いはなかった（図 2.7.2-6，図 2.7.2-7）。また，Grade 3 以上の好中球減少症においても 300 mg/m^2 群で最も発現した患者数が多く，2 回目以降投与時の AUC_τ が増加すると好中球減少症発現率の予測確率が上昇する傾向が認められ，予測確率は開始用量群 100 mg/m^2 群では約 10%程度であった一方で，300 mg/m^2 群では約 10～65%程度を示した（図 2.7.2-8）。高トリグリセリド血症において AUC_τ の増加に対して発現率に明らかな影響は認められなかった理由として，B-1101 試験及び B-1801 試験の両試験において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検討することとしており，一部の患者において脂質異常症治療薬を併用したことにより血清トリグリセリド値が適切にコントロールされ，AUC_τ が増加しても Grade 3 以上の高トリグリセリド血症（血清トリグリセリド値 500 mg/dL 以上）の発現率が上昇しなかった可能性が考えられる。また，好中球減少症は AUC_τ の増加に対して発現率が上昇する傾向が認められた一方で白血球減少症については傾向が認められなかった理由としては，本解析に用いた患者集団において Grade 3 以上の白血球減少症を発現した例数が 3 例と少なかったことが考えられる。

表 2.7.2-7 2 回目以降投与時の CL/F から算出した AUC_τ と Grade 3 以上の特定された有害事象の発現率のロジスティック回帰によるパラメーター推定値

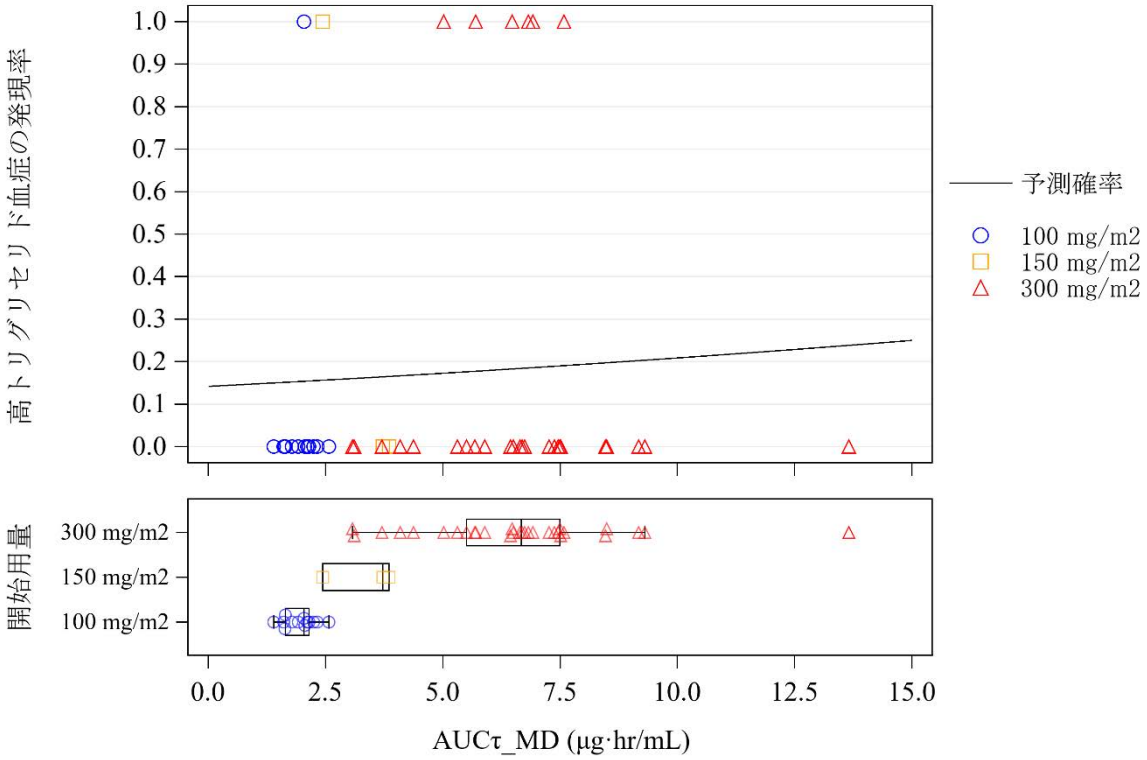
有害事象	投与時点	パラメータ	Estimate	P-value	オッズ比の推定 (AUCτが1増加した場合のオッズ比)			開始用量群間のAUCτの差異を考慮したオッズ比			N
					点推定値	95% CI		開始用量 100 mg/m2群 vs 150 mg/m2 群	開始用量 150 mg/m2群 vs 300 mg/m2 群	開始用量 100 mg/m2群 vs 300 mg/m2 群	
高トリグリセリド血症	2回目以降投与時	Intercept	-1.8015	-	-	-	-	-	-	-	-
		AUCτ	0.0468	0.7404	1.05	0.795	1.38	1.08	1.15	1.24	46
好中球減少症	2回目以降投与時	Intercept	-2.7728	-	-	-	-	-	-	-	-
		AUCτ	0.2431	0.0931	1.28	0.960	1.69	1.51	2.05	3.08	46
白血球減少症	2回目以降投与時	Intercept	-3.5188	-	-	-	-	-	-	-	-
		AUCτ	0.1531	0.4564	1.17	0.779	1.74	1.29	1.57	2.03	46

* 開始用量群間の AUC_τ の差異を考慮したオッズ比は，［AUC_τ が 1 μg･hr/mL 増加した場合のオッズ比］の［開始用量群における AUC_τ 中央値の差］乗（［AUC_τ が 1 μg･hr/mL 増加した場合のオッズ比］$^{[開始用量群における AUC_\tau 中央値の差]}$）により算出した。

*曝露-安全性の解析対象集団における開始用量 100 mg/m^2 群，150 mg/m^2 群，300 mg/m^2 群の 2 回目投与時の AUC_τ の中央値は，それぞれ 2.04 μg･hr/mL，3.72 μg･hr/mL，6.67 μg･hr/mL であった。

* - : 算出不可

図 2.7.2-6 ロジスティック回帰による Grade 3 以上の高トリグリセリド血症発現の予測確率と初回投与時又は 2 回目以降投与時の CL/F から算出した AUC_τ と開始用量の関係



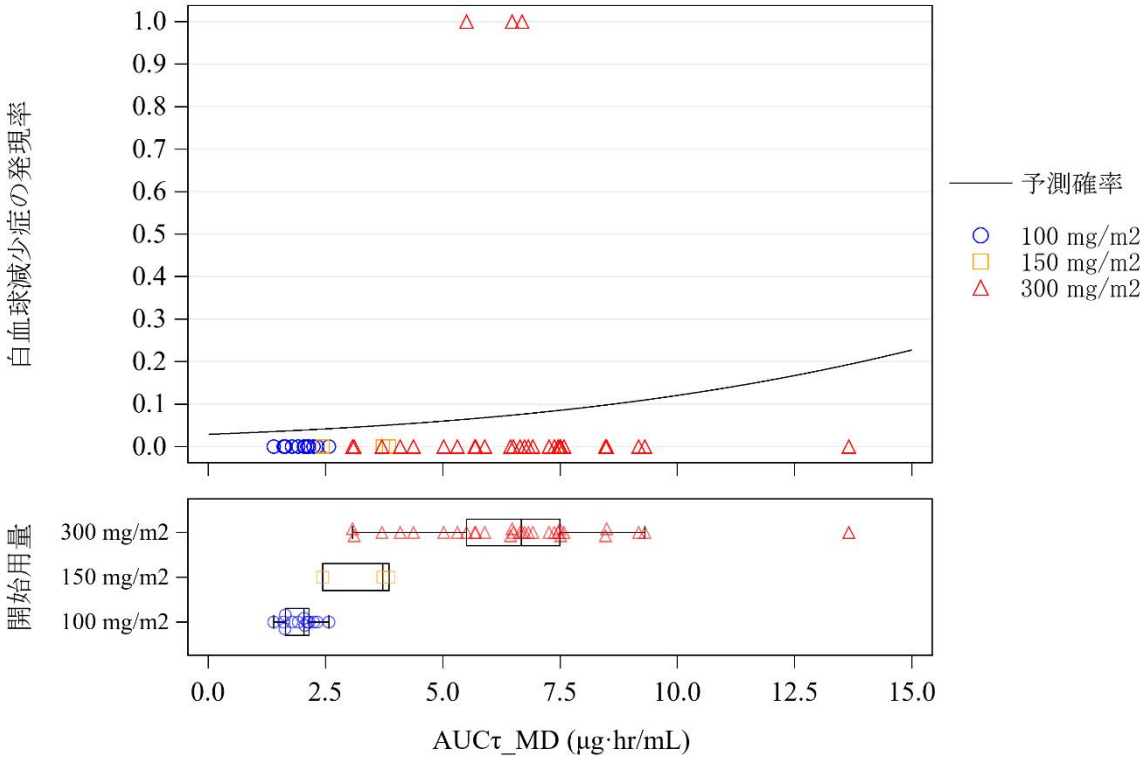
* AUC_τ_MD は 2 回目以降投与時の AUC_τ を示す。

* Dose は開始用量を用いて，AUC_τ_MD は Dose / CL/F_MD により算出した。

* 縦軸は Grade 3 以上の高トリグリセリド血症発現率を示し，100%の観測値は投与後少なくとも 1 回以上 Grade 3 以上の高トリグリセリド血症を発現した患者を，0%の観測値は未発現の患者を示す。

* 下図の箱ひげ図の箱の左辺は第 1 四分位数，右辺は第 3 四分位数，中央の線は中央値を示す。箱の左辺から伸びる線の先端は第 1 四分位数 - 1.5×（第 3 四分位数-第 1 四分位数）より大きい最小値を，右辺から伸びる線の先端はそれぞれ第 3 四分位数 ＋1.5×（第 3 四分位数-第 1 四分位数）より小さい最大値を示す。

図 2.7.2-7 ロジスティック回帰による Grade 3 以上の白血球減少症発現の予測確率と初回投与時又は 2 回目以降投与時の CL/F から算出した AUC_τ と開始用量の関係



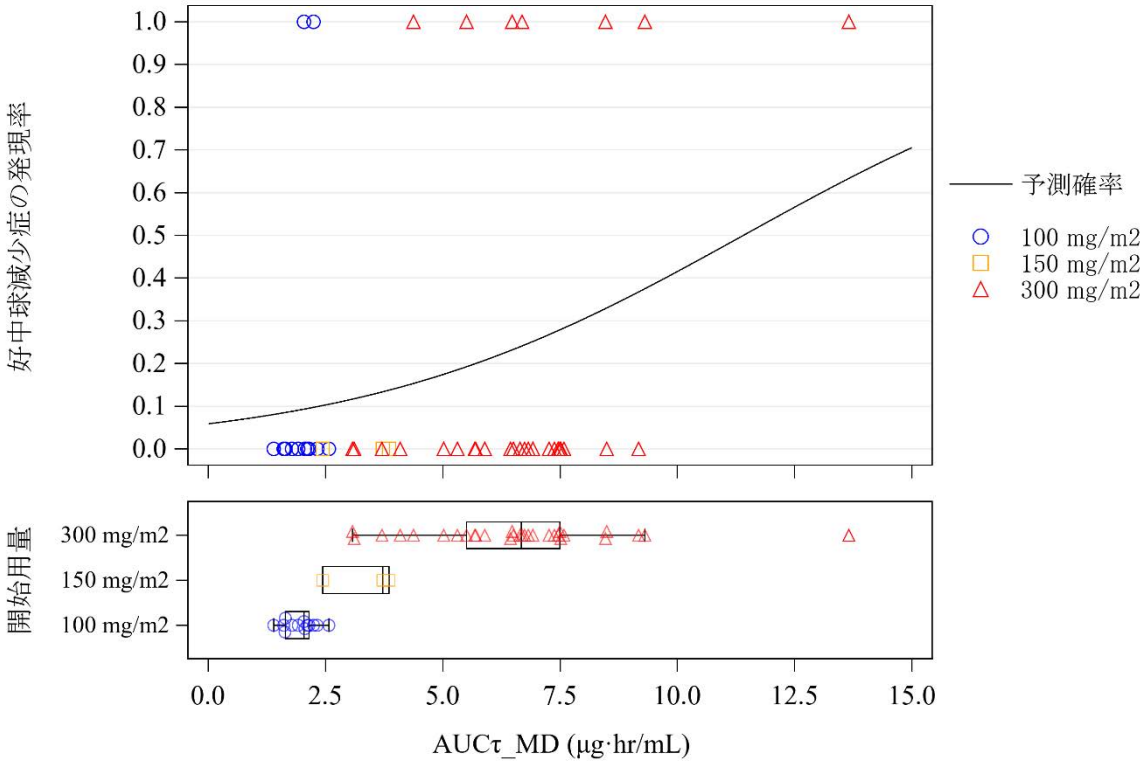
* AUC_τ_MD は 2 回目以降投与時の AUC_τ を示す。

* Dose は開始用量を用いて，AUC_τ_MD は Dose / CL/F_MD により算出した。

* 縦軸は Grade 3 以上の白血球減少症発現率を示し，100%の観測値は投与後少なくとも 1 回以上 Grade 3 以上の白血球減少症を発現した患者を，0%の観測値は未発現の患者を示す。

* 下図の箱ひげ図の箱の左辺は第 1 四分位数，右辺は第 3 四分位数，中央の線は中央値を示す。箱の左辺から伸びる線の先端は第 1 四分位数 - 1.5×（第 3 四分位数-第 1 四分位数）より大きい最小値を，右辺から伸びる線の先端はそれぞれ第 3 四分位数 ＋1.5×（第 3 四分位数-第 1 四分位数）より小さい最大値を示す。

図 2.7.2-8 ロジスティック回帰による Grade 3 以上の好中球減少症発現の予測確率と初回投与時又は 2 回目以降投与時の CL/F から算出した AUC_τ と開始用量の関係



* AUC_τ_MD は 2 回目以降投与時の AUC_τ を示す。

* Dose は開始用量を用いて，AUC_τ_MD は Dose / CL/F_MD により算出した。

* 縦軸は Grade 3 以上の好中球減少症発現率を示し，100%の観測値は投与後少なくとも 1 回以上 Grade 3 以上の好中球減少症を発現した患者を，0%の観測値は未発現の患者を示す。

* 下図の箱ひげ図の箱の左辺は第 1 四分位数，右辺は第 3 四分位数，中央の線は中央値を示す。箱の左辺から伸びる線の先端は第 1 四分位数 - 1.5×（第 3 四分位数-第 1 四分位数）より大きい最小値を，右辺から伸びる線の先端はそれぞれ第 3 四分位数 ＋1.5×（第 3 四分位数-第 1 四分位数）より小さい最大値を示す。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

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）

2.7.3　臨床的有効性の概要

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
2.7.3 臨床的有効性の概要....5
2.7.3.1 背景及び概観....5
2.7.3.1.1 試験デザイン....5
2.7.3.1.2 対象患者集団....6
2.7.3.1.3 有効性評価項目....8
2.7.3.1.4 統計解析....9
2.7.3.1.4.1 解析対象集団....9
2.7.3.1.4.2 解析方法....9
2.7.3.1.4.3 症例数の設定....10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約....10
2.7.3.2.1 B-1801 試験....10
2.7.3.2.2 B-1901 試験....11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析....12
2.7.3.3.1 試験対象集団....12
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳....12
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性....15
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討....19
2.7.3.3.2.1 mSWAT による奏効率（総合最良効果）....19
2.7.3.3.2.2 mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率....20
2.7.3.3.2.3 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）....23
2.7.3.3.2.4 その他の有効性評価項目....23
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較....33
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....36
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性....37
2.7.3.6 参考文献....37
2.7.3.7 付録....38
2.7.3.7.1 有効性評価に関する調査項目及び調査方法の定義....38
2.7.3.7.1.1 mSWAT....38
2.7.3.7.1.2 皮膚腫瘤....38
2.7.3.7.1.3 ATL 治療効果判定規準（一部改変）....39
2.7.3.7.1.4 急性転化の有無....40
2.7.3.7.2 有効性評価に関する解析方法の定義....41
2.7.3.7.2.1 mSWAT による奏効率（総合最良効果）....41
2.7.3.7.2.2 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）....41
2.7.3.7.2.3 奏効期間（response duration）....44

2.7.3.7.2.4 奏効前期間（time to response） 44
2.7.3.7.2.5 病勢コントロール割合（disease control rate） 44
2.7.3.7.2.6 無増悪期間（time to progression） 44
2.7.3.7.2.7 インドレント ATL における急性転化した被験者の割合 44
2.7.3.7.2.8 無増悪生存期間（progression-free survival） 45
2.7.3.7.2.9 全生存期間（overall survival） 45

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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
β-hCG	β-human chorionic gonadotropin	β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
CR	complete response	完全寛解
CRu	complete response/unconfirmed	不確定完全寛解
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
DCR	disease control rate	病勢コントロール割合
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
HAM	HTLV-1 associated myelopathy	HTLV-1 関連脊髄症
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
HU	HTLV-1 associated uveitis	HTLV-1 関連ぶどう膜炎
LSG	Lymphoma Study Group	－
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
PUVA	psoralen-ultraviolet A therapy	ソラレン長波長紫外線治療
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］
SPD	sum of the products of the greatest diameters	二方向積和
TTP	time to progression	無増悪期間
UV	ultraviolet	紫外線
UVB	ultraviolet B	中波長紫外線

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

ベキサロテン（以下，「本剤」）の成人 T 細胞白血病リンパ腫（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」）にて有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示す。

ATL 患者に対する本剤の有効性を評価するために申請者が実施した臨床試験は，日本人 ATL 患者を対象とした国内第 II 相試験（以下，「B-1801 試験」）と B-1801 試験の継続投与試験（以下，「B-1901 試験」）の 2 試験である。なお，ATL 患者を対象とした本剤の臨床試験は，海外では実施されていない。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	B-1801	B-1901
試験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）
実施地域：施設数	日本：15 施設	日本：8 施設
試験デザイン	24 週間投与，非盲検，無作為割付による 2 用量並行群，多施設共同試験	B-1801 試験の継続投与，多施設共同試験
対象患者	皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫患者	皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫患者
登録患者数	32 例	16 例
用法・用量	開始用量 100 mg/m^2/day 群： ベキサロテンカプセル 100 mg/m^2/day を 1 日 1 回，朝食後 30 分までに経口投与 開始用量 300 mg/m^2/day 群： ベキサロテンカプセル 300mg/m^2/day を 1 日 1 回，朝食後 30 分までに経口投与	B-1801 試験の来院 11（終了時）に従う
試験目的	主要目的：有効性（mSWAT） 副次目的：安全性，有効性（ATL 治療効果判規準），薬物動態	主要目的：安全性 副次目的：有効性（mSWAT 及び ATL 治療効果判定規準）
主要評価項目	有効性：mSWAT による奏効率（総合最良効果）	安全性：有害事象名，発現割合，重症度（グレード），治験薬との関連性

2.7.3.1.1 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 Modified Severity-weighted Assessment Tool（mSWAT）[1)] 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。

2.7.3.1.2 対象患者集団

B-1800 試験及び B-1901 試験の主な選択基準の比較及び主な除外基準の比較を表 2.7.3-2 及び表 2.7.3-3 にそれぞれ示す。

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。

表 2.7.3-2 主な選択基準の比較

B-1800 試験	B-1900 試験
血清抗 HTLV-1 抗体が陽性であることが確認され ATL と診断された患者で, LSG 分類により以下のいずれかに該当する患者 急性転化の既往のない，くすぶり型又は予後不良因子を有さない慢性型（以下，インドレント ATL） 急性型，リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型（以下，アグレッシブ ATL），若しくは急性転化の既往を有するインドレント ATL。ただし，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患者	第 II 相試験（B-1801 試験）において 24 週間の投与期間を完了した患者
治験参加同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者	本治験への参加について第 II 相試験（B-1801 試験）の来院 11 までに文書による同意が得られた患者
スクリーニング時の一般状態［ECOG による Performance Status］が 0～2 の患者	（該当なし）
主たる臓器機能が保持されている患者 十分な腎機能（eGFR：65 歳未満は 60 mL/min/1.73 m^2 以上，65 歳以上は 45 mL/min/1.73 m^2 以上）を保持している患者 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）を保持している患者 十分な骨髄機能（ヘモグロビン 8 g/dL 以上，好中球数 1,000 /μL 以上，血小板数 50,000 /μL 以上）を保持している患者	（該当なし）
空腹時血清トリグリセリドが 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	（該当なし）
妊娠可能な女性被験者では，治験薬投与開始前 7 日以内に実施した β-hCG が陰性であり，かつ陰性の結果が得られる 4 週前から治験薬投与開始までの期間，有効な避妊法による避妊を行った患者。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），並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）を除く全ての女性被験者と定義する	妊娠可能な女性被験者では，治験薬投与中及び治験薬投与終了後 1 ヵ月間，妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性被験者では，治験薬投与中及び治験薬投与終了後 3 ヵ月間は有効な避妊法で避妊を行うことに合意できる患者．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），並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）を除く全ての女性被験者と定義する
妊娠可能な女性被験者では，治験薬投与中及び治験薬投与終了後 1 ヵ月間，妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性被験者では，治験薬投与中及び治験薬投与終了後 3 ヵ月間は有効な避妊法で避妊を行うことに合意できる患者	

表 2.7.3-3 主な除外基準の比較

B-1800 試験	B-1900 試験
中枢神経病変を伴う ATL の患者	第 II 相試験（B-1801 試験）の来院 11 時点で mSWAT 又は ATL 治療効果判定規準（一部改変）による評価により「PD」と判定された患者．ただし，第 II 相試験（B-1801 試験）の来院 11 時点の ATL 治療効果判定規準（一部改変）による評価が未確定である場合は，本治験に移行することを可とするが，本治験の除外基準に抵触することが判明した時点で本治験は中止する
スクリーニング時に活動性の重複癌を有する患者	（該当なし）
HAM 又は HU の患者	（該当なし）
skin-directed therapy による治療が可能であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者	（該当なし）
治験薬投与開始時から 24 週以上の生存が見込めない患者	（該当なし）
スクリーニング時に mSWAT 評価の対象となり得る病変がない患者	（該当なし）
スクリーニング来院以前の化学療法（分子標的薬等を含む）により皮膚障害を発症しており，本剤の評価に影響を与えると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者	（該当なし）
妊娠している患者，妊娠している可能性がある患者，妊娠を希望している患者，授乳中の患者，又は適切な避妊法を受け入れられない患者	（該当なし）
治験薬の成分又は関連製剤（レチノイド製剤）に対して過敏症の既往を有する，又はその疑いのある患者	（該当なし）
膵炎の既往又は膵炎のリスク因子を有する患者	（該当なし）
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患者	（該当なし）

2.7.3.1.3 有効性評価項目

B-1801 試験及び B-1901 試験の主な有効性評価を表 2.7.3-4 に示す。

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[2)]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。

有効性評価項目の詳細な定義は 2.7.3.7.1 及び 2.7.3.7.2 に示した。

表 2.7.3-4 主な有効性評価

	B-1801 試験	B-1901 試験
主要評価項目	・ mSWAT による奏効率（総合最良効果）	・ （該当なし）
副次評価項目	・ 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） ・ mSWAT による奏効期間，奏効前期間，DCR，TTP ・ ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効期間，奏効前期間，DCR，TTP ・ インドレント ATL における急性転化した被験者の割合	・ mSWAT による奏効率（総合最良効果），奏効期間，奏効前期間，DCR，TTP ・ 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），奏効期間，奏効前期間，DCR，TTP ・ インドレント ATL における急性転化した被験者の割合
探索的評価項目	・ mSWAT スコアの治験薬投与前値に対する各評価時点での変化量 ・ mSWAT による PFS ・ ATL 治療効果判定規準（一部改変）による PFS ・ OS	・ mSWAT スコアの治験薬投与前値に対する各評価時点での変化量 ・ mSWAT による PFS ・ ATL 治療効果判定規準（一部改変）による PFS ・ OS

2.7.3.1.4 統計解析

2.7.3.1.4.1 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 2.7.3-5 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 2.7.3-5 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）

2.7.3.1.4.2 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。

2.7.3.1.4.3 症例数の設定

B-1801 試験では，ATL の皮膚病変に対する既存療法である経口エトポシドと経口プレドニゾロンの併用療法（以下，「ETO 療法」）から目標症例数を算出した。

ETO 療法による未治療患者に対する初回治療の mSWAT による奏効率は 43%（6/14 例）と報告されている[3)]。ATL の皮膚病変に対して少なくとも ETO 療法と同様の奏効を示すことが臨床的に意味のある有効性と考えられたため，本剤の期待奏効率を保守的に 40%と設定した。また，未治療患者に対する ETO 療法の奏効率の 95%信頼区間下限が 17.7%であることから，閾値奏効率を 15%と仮定した。その結果，本剤による治療が閾値奏効率に対して片側有意水準 5%で優越することを検出力 80%で示すために必要な症例数は各群 19 例と算出された。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 B-1801 試験

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。

文書同意を取得した 49 例のうち，33 例が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。

治験薬が投与された 32 例（開始用量 100 mg/m^2/day 群：15 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群：17 例）のうち，治験薬の投与を完了した症例は 18 例（開始用量 100 mg/m^2/day 群：7 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群：11 例）であった。また，治験薬の投与を中止した症例は 14 例（開始用量 100 mg/m^2/day 群：8 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群：6 例）であった。

治験薬を投与された 32 例のうち，全例が FAS として採用された。FAS の 32 例のうち，有効性解析対象集団として採用されたのは 29 例（開始用量 100 mg/m^2/day 群：12 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群：17 例）であり，全例が安全性解析対象集団，薬物濃度解析対象集団，薬物動態パラメーター解析対象集団としてそれぞれ採用された。

主要評価項目である mSWAT による奏効率（総合最良効果）は，主解析である開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 70.6%（12/17 例）［95%信頼区間：46.9～86.7%］，副次解析である開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 50.0%（6/12 例）［95%信頼区間：25.4～74.6%］で

あった。いずれの開始用量群においても奏効率の 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%を上回っていたことが確認された。

病型別の mSWAT による奏効率は，開始用量 100 mg/m^2/day 群では，くすぶり型は 50.0%（5/10 例），予後不良因子を有さない慢性型は 0.0%（0/1 例），急性型は 100.0%（1/1 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群では，くすぶり型は 72.7%（8/11 例），予後不良因子を有さない慢性型は 66.7%（2/3 例），急性型は 50.0%（1/2 例），急性転化の既往を有するくすぶり型は 100.0%（1/1 例）であった。

副次評価項目である 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，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 41.7%（5/12 例）［95%信頼区間：19.3～68.0%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 58.8%（10/17 例）［95%信頼区間：36.0～78.4%］であった。

ATL の病変部位別の効果判定の内訳は，開始用量 100 mg/m^2/day 群では，標的病変は PD 1 例，末梢血病変は CR／CRu 1 例及び SD 3 例，骨髄浸潤は PR／SD 1 例であり，新病変の発現を 1 例で認めた。開始用量 300 mg/m^2/day 群では，末梢血病変は CR／CRu 1 例，SD 2 例，PD 1 例であり，新病変の発現を 1 例で認めた。

インドレント ATL における急性転化した被験者の割合は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 18.2%（2/11 例）［95%信頼区間：5.1～47.7%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 7.1%（1/14 例）［95%信頼区間：1.3～31.5%］であった。

2.7.3.2.2 B-1901 試験

B-1901 試験は，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，引き続き治療の継続を希望する被験者を対象とし，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。

B-1801 試験において治験薬の投与を完了した 18 例（開始用量 100 mg/m^2/day 群：7 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群：11 例）のうち，16 例（開始用量 100 mg/m^2/day 群：6 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群：10 例）が B-1901 試験に移行し，治験薬の投与を継続した。20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点では，9 例（開始用量 100 mg/m^2/day 群：2 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群：7 例）が治験を中止し，7 例（開始用量 100 mg/m^2/day 群：4 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群：3 例）が治験を継続中であった。

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。

20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点における mSWAT による奏効率（総合最良効果）は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 58.3%（7/12 例）［95%信頼区間：32.0～80.7%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 70.6%（12/17 例）［95%信頼区間：46.9～86.7%］であった。開始用量 100 mg/m^2/day 群では，投与開始後 28 週時点の効果判定で初め

て PR 判定となった症例を 1 例認めた。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，投与開始後 84 週時点で初めて CR 判定となった症例を 1 例認めた。

病型別の mSWAT による奏効率は，開始用量 100 mg/m^2/day 群では，くすぶり型は 60.0%（6/10 例），予後不良因子を有さない慢性型は 0.0%（0/1 例），急性型は 100.0%（1/1 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群では，くすぶり型は 72.7%（8/11 例），予後不良因子を有さない慢性型は 66.7%（2/3 例），急性型は 50.0%（1/2 例），急性転化の既往を有するくすぶり型は 100.0%（1/1 例）であった。

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，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 41.7%（5/12 例）［95%信頼区間：19.3～68.0%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 58.8%（10/17 例）［95%信頼区間：36.0～78.4%］であった。

ATL の病変部位別の効果判定の内訳は，開始用量 100 mg/m^2/day 群では，標的病変は PD 1 例，末梢血病変は CR／CRu 1 例及び SD 3 例，骨髄浸潤は NE 1 例であり，新病変の発現を 1 例で認めた。開始用量 300 mg/m^2/day 群では，末梢血病変は CR／CRu 1 例，SD 2 例，PD 1 例であり，新病変の発現を 1 例で認めた。

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］であった。また，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］であった。また，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。

インドレント ATL における急性転化した被験者の割合は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 27.3%（3/11 例）［95%信頼区間：9.7～56.6%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 7.1%（1/14 例）［95%信頼区間：1.3～31.5%］あった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

日本人 ATL 患者を対象とした国内第 II 相試験（B-1801 試験）と B-1801 試験の継続投与試験（B-1901 試験）の結果を比較した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

B-1801 試験及び B-1901 試験の被験者の内訳図を図 2.7.3-1 に示す。また，B-1801 試験及び B-1901 試験の被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3-6 及び表 2.7.3-7 にそれぞれ示す。

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。

図 2.7.3-1 被験者の内訳図



Source: 5.3.5.2-2 図 4.1.1

表 2.7.3-6 被験者の内訳

	100 mg/m^2/day 群 n	300 mg/m^2/day 群 n	全体 n
B-1801 試験			
同意取得	15	17	49
投与	15	17	32
完了（うち B-1901 試験移行）	7 (6)	11 (10)	18 (16)
中止	8	6	14
B-1901 試験			
同意取得	6	10	16
投与	6	10	16
投与中*	4	3	7
中止	2	7	9

*: データカットオフ時点（20■ 年■ 月 ■ 日）で投与を継続中の被験者数
Source: 5.3.5.2-2 図 4.1.1

表 2.7.3-7 中止理由

	B-1801 試験		B-1901 試験	
	100 mg/m^2/day 群 n	300 mg/m^2/day 群 n	100 mg/m^2/day 群 n	300 mg/m^2/day 群 n
中止理由(02)	1	1	—	—
中止理由(03)	3	2	1	6
中止理由(04)	—	—	1	—
中止理由(07)	2	—	—	—
中止理由(08)	1	—	—	1
中止理由(09)	1	1	—	—
中止理由(10)	—	2	—	—

中止理由(02)：治験期間中に被験者に急性転化がみられた場合
中止理由(03)：いずれかの評価時点で mSWAT 又は ATL 治療効果判定規準（一部改変）による評価により「PD」と判定された場合
中止理由(04)：トリグリセリド血症を除く Grade 3 以上の有害事象の発現による休薬後，4 週間休薬しても，CTCAE ver.4.0 Grade 1 以下に改善しない場合
中止理由(07)：有害事象の発現を認め，治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断した場合
中止理由(08)：被験者の状態が悪化して，治験責任医師又は治験分担医師が本剤の投与継続を不適切と判断した場合
中止理由(09)：被験者が治験の中止を希望した場合
中止理由(10)：本剤の投与を中止することが被験者にとって最善と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合
Source: 5.3.5.2-1 一覧表 45，5.3.5.2-2 一覧表 42

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.3.3.1.2.1 B-1801 試験

B-1801 試験の FAS における被験者背景を表 2.7.3-8，ATL 病態特性に関する被験者背景を表 2.7.3-9，ATL に対する前治療を表 2.7.3-10，アグレッシブ ATL 患者において過去に寛解が得られた化学療法を表 2.7.3-11 にそれぞれ示す。

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。

表 2.7.3-8 被験者背景（FAS）

		100 mg/m^2/day 群 N = 15	300 mg/m^2/day 群 N = 17	全体 N = 32
性別 n (%)	男性	7 (46.7)	7 (41.2)	14 (43.8)
	女性	8 (53.3)	10 (58.8)	18 (56.3)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	69.1±14.0	64.6±8.3	66.7±11.4
	中央値	71.0	66.0	68.0
	最小値，最大値	33, 84	42, 75	33, 84
身長 (cm)	平均値±標準偏差	159.91±10.18	157.82±9.25	158.80±9.60
	中央値	156.60	157.10	157.05
	最小値，最大値	149.1, 178.2	141.5, 177.0	141.5, 178.2
体重 (kg)	平均値±標準偏差	58.66±12.41	60.39±13.71	59.58±12.93
	中央値	55.10	60.10	56.25
	最小値，最大値	43.4, 86.0	41.6, 89.0	41.6, 89.0

Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.1.3-1

表 2.7.3-9 ATL 病態特性に関する被験者背景（FAS）

		100 mg/m^2/day 群 N = 15	300 mg/m^2/day 群 N = 17	全体 N = 32
ATL 病型 （下山分類） n (%)	くすぶり型	12 (80.0)	12 (70.6)	24 (75.0)
	慢性型 （予後不良因子なし）	2 (13.3)	3 (17.6)	5 (15.6)
	慢性型 [1)] （予後不良因子あり）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リンパ腫型 [1)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性型 [1)]	1 (6.7)	2 (11.8)	3 (9.4)
ATL 病型 （インドレント ATL／ アグレッシブ ATL） n (%)	インドレント ATL	14 (93.3)	14 (82.4)	28 (87.5)
	アグレッシブ ATL	1 (6.7)	3 (17.6) [2)]	4 (12.5)
T 分類 [3)] n (%)	T1	1 (6.7)	4 (23.5)	5 (15.6)
	T2	6 (40.0)	2 (11.8)	8 (25.0)
	T3	8 (53.3)	11 (64.7)	19 (59.4)
	T4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
mSWAT スコア （ベースライン）	平均値±標準偏差	17.70±11.56	26.03±27.76	22.13±21.81
	中央値	12.00	21.00	14.00
	最小値，最大値	5.0, 39.0	1.0, 108.0	1.0, 108.0
急性転化の 既往の有無 n (%)	あり	1 (6.7)	2 (11.8)	3 (9.4)
	なし	14 (93.3)	15 (88.2)	29 (90.6)
ECOG PS n (%)	0	14 (93.3)	15 (88.2)	29 (90.6)
	1	1 (6.7)	2 (11.8)	3 (9.4)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

1) 過去の化学療法（分子標的薬を含む）により寛解し，病勢が安定している症例
2) 急性転化の既往のあるくすぶり型 1 例をアグレッシブ ATL に分類
3) 菌状息肉症・Sézary 症候群の TNMB 分類に基づく T 分類
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.1.3-1

表 2.7.3-10 ATL に対する前治療（FAS）

		100 mg/m^2/day 群 N = 15	300 mg/m^2/day 群 N = 17	全体 N = 32
薬物療法 n (%)	外用ステロイド	12 (80.0)	14 (82.4)	26 (81.3)
	その他の外用薬 1)	2 (13.3)	5 (29.4)	7 (21.9)
	レチノイド内服 2)	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (9.4)
	その他の内服薬 3)	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
化学療法 n (%)	mLSG15 療法	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
	THP-COP 療法	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
	モガムリズマブ	1 (6.7)	3 (17.6)	4 (12.5)
	エトポシド	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (6.3)
紫外線療法 n (%)	外用 PUVA	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
	Bath-PUVA	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (6.3)
	NB-UVB	6 (40.0)	11 (64.7)	17 (53.1)
	エキシマライト	1 (6.7)	3 (17.6)	4 (12.5)
放射線療法 n (%)	X 線	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
	電子線	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
移植療法 n (%)	同種造血幹細胞移植	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
外科的療法 n (%)	外科的療法	2 (13.3)	1 (5.9)	3 (9.4)
その他 n (%)	治験薬 4)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)

1) ヘパリン類似物質，白色ワセリン，亜鉛華単軟膏
2) エトレチナート
3) ベタメタゾン・*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤，ベポタスチンベシル酸塩，オロパタジン塩酸塩
4) HBI-8000（ツシジノスタット）
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.1.5

表 2.7.3-11 アグレッシブ ATL 患者において過去に寛解が得られた化学療法

症例番号	ATL 診断（下山分類）	急性転化の既往の有無*	化学療法名
A03-03	くすぶり型	あり	モガムリズマブ
A06-02	急性型	あり	モガムリズマブ
A06-03	急性型	なし	THP-COP 療法 モガムリズマブ
A06-08	急性型	あり	mLSG15 療法 モガムリズマブ

*: 急性転化の既往のあるくすぶり型及び急性転化の既往のある慢性型（予後不良因子なし）はアグレッシブ ATL に分類
Source: 5.3.5.2-1 一覧表 3，一覧表 7，一覧表 8

2.7.3.3.1.2.2 B-1901 試験

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 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性は，B-1801 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性と同一である。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 mSWAT による奏効率（総合最良効果）

B-1801 試験及び B-1901 試験の有効性解析対象集団における開始用量群別の mSWAT による奏効率（総合最良効果）を表 2.7.3-12 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。

開始用量 100 mg/m^2/day 群の A05-02 は，B-1801 試験の期間中の最良の効果判定が SD であったが，B-1901 試験に移行した後の 28 週時点の効果判定で初めて PR となり奏効を認めた。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群の A06-01 は，B-1801 試験の期間中の最良の効果判定が PR であったが，B-1901 試験に移行した後の 84 週時点の皮膚生検で残存病変を認めなかったため，CR と効果判定された。

表 2.7.3-12 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

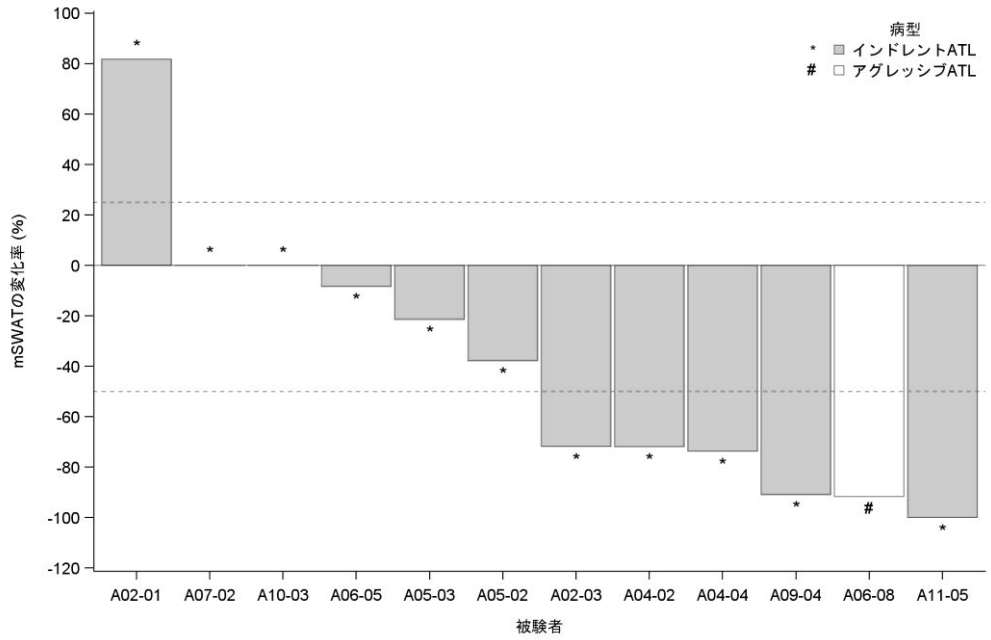
2.7.3.3.2.2 mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率

B-1801 試験及び B-1901 試験の有効性解析対象集団における開始用量群別の mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率のウォーターフォールプロットを図 2.7.3-2 から図 2.7.3-5 にそれぞれ示す。

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，開始用量 100 mg/m^2/day 群では，ベースライン及び治験薬投与後の mSWAT スコアのデータを有する 12 例のうち，mSWAT スコアの減少を認めた症例は 9 例であった。また，50%以上の mSWAT スコアの減少を認めた症例は，B-1801 試験では 6 例，B-1901 試験では 7 例であった。

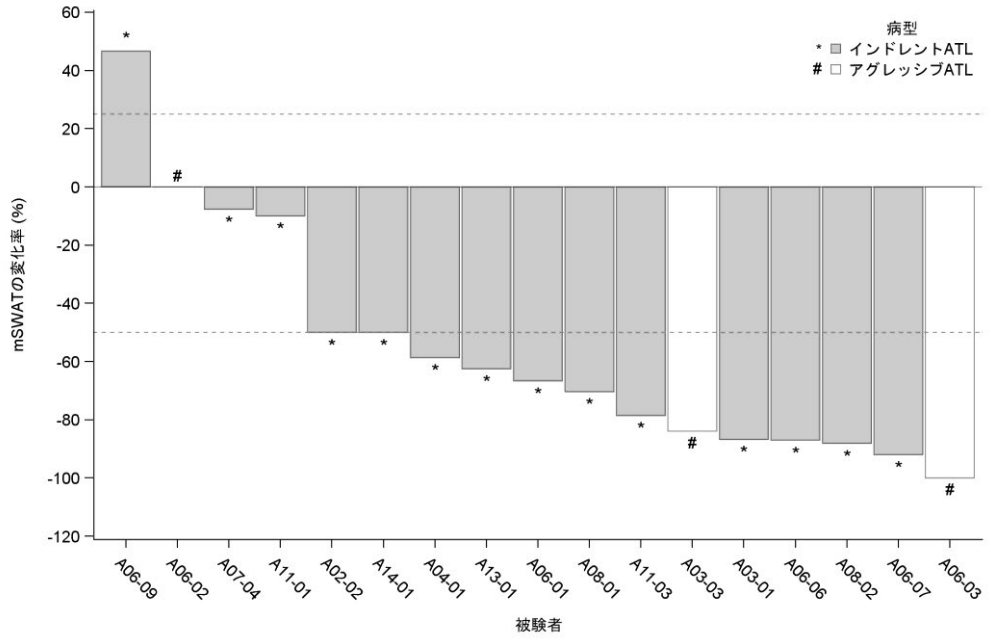
B-1801 試験，B-1901 試験ともに，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，ベースライン及び治験薬投与後の mSWAT スコアのデータを有する 17 例のうち，mSWAT スコアの減少を認めた症例は 15 例であった。また，50%以上の mSWAT スコアの減少を認めた症例は，B-1801 試験，B-1901 試験ともに 13 例であった。

図 2.7.3-2 mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率（100 mg/m^2/day 群）
（B-1801 試験）



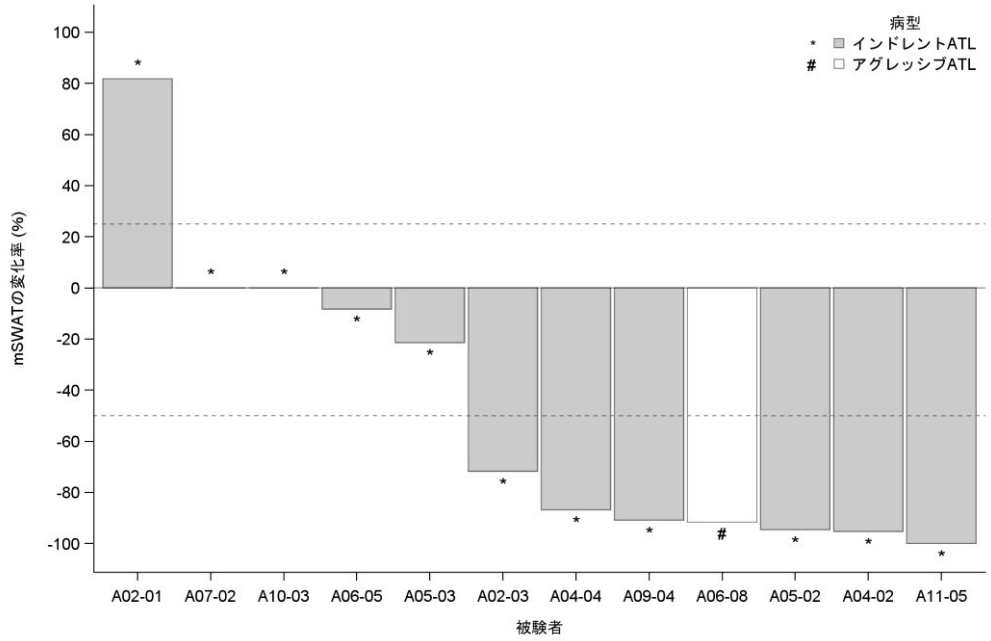
補助線を PR（－50%），PD（＋25%）の位置に点線で表示した。
Source: 5.3.5.2-1 図 4.2.1.2.5-2

図 2.7.3-3 mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率（300 mg/m^2/day 群）
（B-1801 試験）



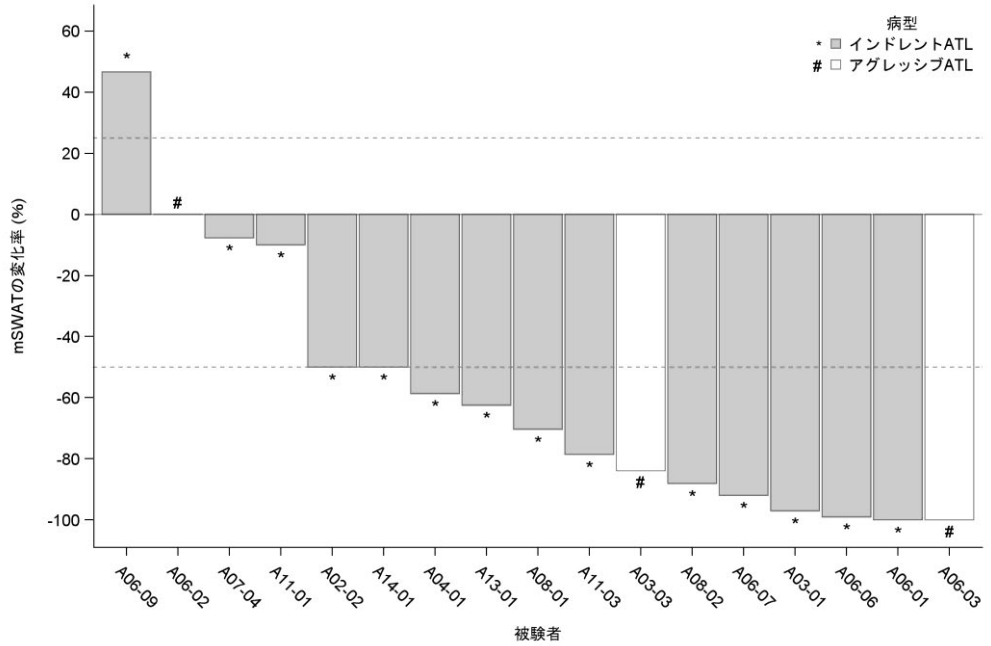
補助線を PR（－50%），PD（＋25%）の位置に点線で表示した。
Source: 5.3.5.2-1 図 4.2.1.2.5-2

図 2.7.3-4 mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率（100 mg/m^2/day 群）
（B-1901 試験）



補助線を PR（－50%），PD（＋25%）の位置に点線で表示した。
Source: 5.3.5.2-2 図 4.3.1.4-2

図 2.7.3-5 mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率（300 mg/m^2/day 群）
（B-1901 試験）



補助線を PR（－50%），PD（＋25%）の位置に点線で表示した。
Source: 5.3.5.2-2 図 4.3.1.4-2

2.7.3.3.2.3 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 試験及び B-1901 試験の有効性解析対象集団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 2.7.3-13 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。

B-1901 試験に移行した後（本剤投与開始後 24 週以降）に初めて奏効を認めた症例は認めなかった。

表 2.7.3-13 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

2.7.3.3.2.4 その他の有効性評価項目

2.7.3.3.2.4.1 mSWAT スコアの変化量及び変化率

B-1801 試験及び B-1901 試験の有効性解析対象集団における開始用量群別の各評価時点における mSWAT スコアの変化量及び変化率を表 2.7.3-14 から表 2.7.3-17 にそれぞれ示す。

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，16 週時及び 20 週時において 50%以上の mSWAT スコアの減少を認めた。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，12 週時から 20 週時にかけて 50%以上の mSWAT スコアの減少を認めた。

いずれの開始用量群においても 48 週時以降も本剤の投与を継続している症例では，48 週時以降の mSWAT スコアの変化率がベースラインからおよそ-70%以上の変化が継続していた。

表 2.7.3-14 mSWAT スコアの変化量及び変化率（100 mg/m^2/day 群）（B-1801 試験）

	mSWAT スコア（絶対値）	mSWAT スコアの変化量	mSWAT スコアの変化率（%）
ベースライン N = 12	17.04±12.00	―	―
4 週時 N = 10	14.60±12.80	-4.45±9.17	-22.45±63.57
8 週時 N = 9	12.44±13.10	-7.50±8.24	-44.10±42.89
12 週時 N = 9	11.67±12.96	-8.28±9.90	-45.53±39.71
16 週時 N = 7	9.79±11.59	-8.57±6.28	-52.22±39.61
20 週時 N = 7	10.57±15.02	-7.79±8.93	-52.00±49.53
24 週時／中止時 N = 12	10.67±8.98	-6.38±9.55	-26.28±60.94

平均値±標準偏差
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.1.3

表 2.7.3-15 mSWAT スコアの変化量及び変化率（300 mg/m^2/day 群）（B-1801 試験）

	mSWAT スコア（絶対値）	mSWAT スコアの変化量	mSWAT スコアの変化率（%）
ベースライン N = 17	26.03±27.76	―	―
4 週時 N = 15	16.60±20.02	-9.97±11.95	-30.11±29.49
8 週時 N = 14	9.79±11.02	-16.82±21.99	-46.08±34.14
12 週時 N = 12	7.21±7.46	-21.25±26.71	-58.21±34.34
16 週時 N = 12	6.92±6.63	-21.54±27.52	-62.80±29.31
20 週時 N = 12	6.79±5.99	-21.67±27.32	-65.98±30.52
24 週時／中止時 N = 17	11.18±11.14	-14.85±25.80	-43.43±43.51

平均値±標準偏差
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.1.3

表 2.7.3-16 mSWAT スコアの変化量及び変化率（100 mg/m²/day 群）（B-1901 試験）

	mSWAT スコア（絶対値）	mSWAT スコアの変化量	mSWAT スコアの変化率（%）
ベースライン N = 12	17.04±12.00	—	—
24 週時 N = 7	7.29±8.06	-11.07±8.07	-57.11±54.10
48 週時 N = 6	5.42±4.03	-14.83±8.78	-73.69±18.83
72 週時 N = 3	6.33±7.52	-23.00±7.05	-80.54±18.74
96 週時 N = 3	9.83±8.89	-19.50±5.68	-69.59±20.48
120 週時 N = 2	5.50±0.71	-29.00±4.24	-83.87±3.70
144 週時 N = 2	5.50±0.71	-29.00±4.24	-83.87±3.70
168 週時 N = 2	2.00±0.71	-32.50±2.83	-94.28±1.46
終了時／中止時* N = 12	8.58±8.44	-8.46±13.47	-30.09±64.09

平均値±標準偏差
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.5

表 2.7.3-17 mSWAT スコアの変化量及び変化率（300 mg/m²/day 群）（B-1901 試験）

	mSWAT スコア（絶対値）	mSWAT スコアの変化量	mSWAT スコアの変化率（%）
ベースライン N = 17	26.03±27.76	—	—
24 週時 N = 11	6.50±5.71	-22.45±28.98	-64.65±28.98
48 週時 N = 5	7.00±6.89	-35.80±39.79	-71.79±23.02
72 週時 N = 4	10.38±9.88	-39.63±40.95	-78.42±9.49
96 週時 N = 3	7.00±6.08	-52.67±47.23	-91.70±7.53
120 週時 N = 2	4.00±2.83	-84.00±31.11	-94.66±4.93
144 週時 N = 1	4.00	-64.00	-94.12
168 週時 N = 0	—	—	—
終了時／中止時* N = 17	13.97±12.95	-12.06±23.61	-15.07±62.91

平均値±標準偏差
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.5

2.7.3.3.2.4.2 病変部位別の効果判定

B-1801 試験及び B-1901 試験の有効性解析対象集団における開始用量群別の病変部位別の効果判定を表 2.7.3-18 から表 2.7.3-21 にそれぞれ示す。

開始用量 100 mg/m^2/day 群において，スクリーニング来院時に標的病変を有する症例は 1 例，末梢血病変を有する症例は 4 例，骨髄浸潤を有する症例は 1 例の組み入れがあり，節性非標的病変，節外性非標的病変，肝腫大・脾腫を有する症例の組み入れはなかった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群において，スクリーニング来院時に末梢血病変を有する症例は 4 例の組み入れがあり，標的病変，節性非標的病変，節外性非標的病変，肝腫大・脾腫，骨髄浸潤を有する症例の組み入れはなかった。

B-1801 試験では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における病変部位別の効果判定の内訳は，標的病変の効果判定は PD 1 例，末梢血病変の効果判定は CR／CRu 1 例，SD 3 例，骨髄浸潤の効果判定は PR／SD 1 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群における病変部位別の効果判定の内訳は，末梢血病変の効果判定は CR／CRu 1 例，SD 2 例，PD 1 例であった。標的病変の効果判定にて PD と判定された症例は，節性の標的病変を有していた。さらに，各開始用量群において 1 例ずつ新病変の発現を認めた。

B-1901 試験では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における病変部位別の効果判定の内訳は，標的病変の効果判定は PD 1 例，末梢血病変の効果判定は CR／CRu 1 例，SD 3 例，骨髄浸潤の効果判定は NE 1 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群における病変部位別の効果判定の内訳は，末梢血病変の効果判定は CR／CRu 1 例，SD 2 例，PD 1 例であった。標的病変の効果判定にて PD と判定された症例は，節性の標的病変を有していた。さらに，各開始用量群において 1 例ずつ新病変の発現を認めた。

表 2.7.3-18 病変部位別の効果判定（100 mg/m^2/day 群）（B-1801 試験）

		標的病変	節性非標的病変	節外性非標的病変	肝腫大脾腫	皮膚病変	末梢血病変	骨髄浸潤	新病変
		N = 1	N = 0	N = 0	N = 0	N = 12	N = 4	N = 1	N = 12
完全寛解（CR）	n (%)	0 (0.0)	－	－	－	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	11 (91.7)
不確定完全寛解（CRu）	n (%)	0 (0.0)							
部分寛解（PR）	n (%)	0 (0.0)	－	－	－	6 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
安定（SD）	n (%)	0 (0.0)				5 (41.7)	3 (75.0)		
進行（PD）	n (%)	1 (100.0)	－	－	－	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
評価不能（NE）	n (%)	0 (0.0)	－	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.2.2-10

表 2.7.3-19 病変部位別の効果判定（300 mg/m²/day 群）（B-1801 試験）

		標的病変	節性非標的病変	節外性非標的病変	肝腫大脾腫	皮膚病変	末梢血病変	骨髄浸潤	新病変
		N = 0	N = 0	N = 0	N = 0	N = 17	N = 4	N = 0	N = 17
完全寛解（CR）	n (%)	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (25.0)	—	16 (94.1)
不確定完全寛解（CRu）	n (%)	—							
部分寛解（PR）	n (%)	—	—	—	—	12 (70.6)	0 (0.0)	—	
安定（SD）	n (%)	—				3 (17.6)	2 (50.0)		
進行（PD）	n (%)	—	—	—	—	2 (11.8)	1 (25.0)	—	1 (5.9)
評価不能（NE）	n (%)	—	—	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)

Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.2.2-10

表 2.7.3-20 病変部位別の効果判定（100 mg/m²/day 群）（B-1901 試験）

		標的病変	節性非標的病変	節外性非標的病変	肝腫大脾腫	皮膚病変	末梢血病変	骨髄浸潤	新病変
		N = 1	N = 0	N = 0	N = 0	N = 12	N = 4	N = 1	N = 12
完全寛解（CR）	n (%)	0 (0.0)	—	—	—	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	11 (91.7)
不確定完全寛解（CRu）	n (%)	0 (0.0)							
部分寛解（PR）	n (%)	0 (0.0)	—	—	—	7 (58.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
安定（SD）	n (%)	0 (0.0)				4 (33.3)	3 (75.0)		
進行（PD）	n (%)	1 (100.0)	—	—	—	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
評価不能（NE）	n (%)	0 (0.0)	—	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.8-10

表 2.7.3-21 病変部位別の効果判定（300 mg/m²/day 群）（B-1901 試験）

		標的病変	節性非標的病変	節外性非標的病変	肝腫大脾腫	皮膚病変	末梢血病変	骨髄浸潤	新病変
		N = 0	N = 0	N = 0	N = 0	N = 17	N = 4	N = 0	N = 17
完全寛解（CR）	n (%)	—	—	—	—	1 (5.9)	1 (25.0)	—	16 (94.1)
不確定完全寛解（CRu）	n (%)	—							
部分寛解（PR）	n (%)	—	—	—	—	11 (64.7)	0 (0.0)	—	
安定（SD）	n (%)	—				3 (17.6)	2 (50.0)		
進行（PD）	n (%)	—	—	—	—	2 (11.8)	1 (25.0)	—	1 (5.9)
評価不能（NE）	n (%)	—	—	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)

Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.8-10

2.7.3.3.2.4.3 mSWAT による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間

B-1901 試験の有効性解析対象集団における開始用量群別の mSWAT による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間を表 2.7.3-22 に示す。また，B-1901 試験の有効性解析対象集団における mSWAT による奏効期間及び無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-7 にそれぞれ示す。なお，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/m²/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/m²/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。

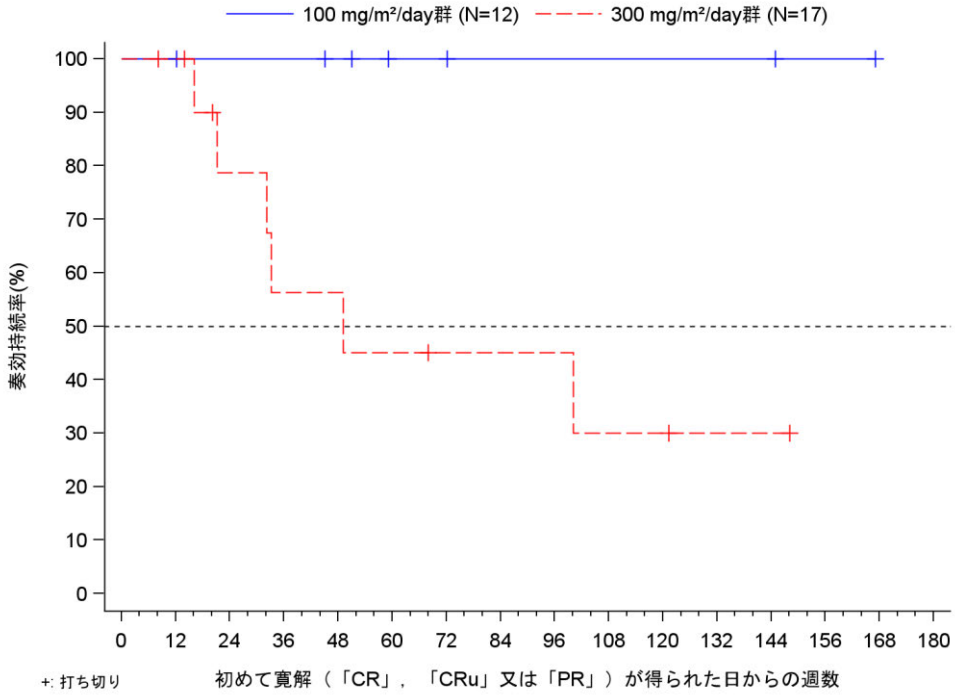
Kaplan-Meier 曲線からの推定では，開始用量 100 mg/m²/day 群における mSWAT による奏効期間の中央値は推定不能［95%信頼区間：推定不能～推定不能］，開始用量 300 mg/m²/day 群における mSWAT による奏効期間の中央値は 49.14 週［95%信頼区間：16.14 週～推定不能］であった。同様に，開始用量 100 mg/m²/day 群における mSWAT による無増悪期間の中央値は推定不能［95%信頼区間：15.57 週～推定不能］，開始用量 300 mg/m²/day 群における mSWAT による無増悪期間の中央値は 49.14 週［95%信頼区間：24.14 週～推定不能］であった。

表 2.7.3-22 mSWAT による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間

		100 mg/m^2/day 群 N = 12	300 mg/m^2/day 群 N = 17
mSWAT による 奏効前期間	中央値	30.0	56.0
	最小値，最大値	22, 199	28, 343
mSWAT による 奏効期間	中央値	—*	—*
	最小値，最大値	85, (>1170)*	57, (>1037)*
mSWAT による 無増悪期間	中央値	—*	—*
	最小値，最大値	22, (>1282)*	29, (>1121)*

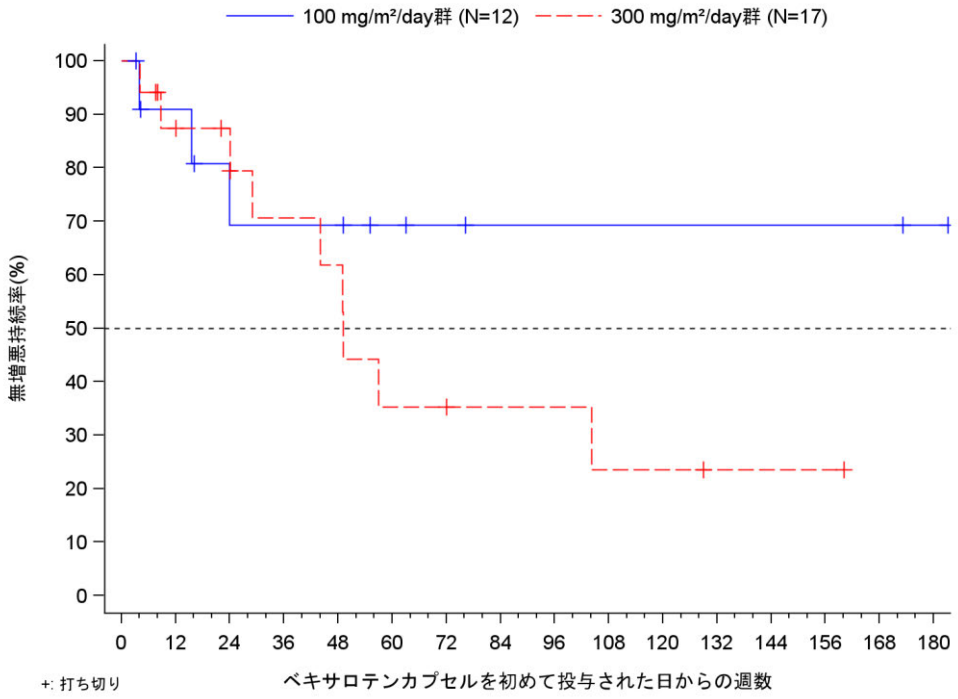
単位：day
*: 20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点で引き続き奏効を継続している症例を認めるため奏効期間及び無増悪期間の中央値及び最大値は確定されていない
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.7-1，集計表 4.3.1.7-2，集計表 4.3.1.7-3

図 2.7.3-6 mSWAT による奏効期間（Kaplan-Meier 曲線）（B-1901 試験）



寛解が得られた症例を解析対象とした。
奏効持続率 50%に参照線を表示した。
Source: 5.3.5.2-2 図 4.3.1.10-1

図 2.7.3-7 mSWAT による無増悪期間（Kaplan-Meier 曲線）（B-1901 試験）



無増悪持続率 50%に参照線を表示した。
Source: 5.3.5.2-2 図 4.3.1.10-5

2.7.3.3.2.4.4 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 試験の有効性解析対象集団における開始用量群別の ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間を表 2.7.3-23 に示す。また，B-1901 試験の有効性解析対象集団における 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 Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-8 及び図 2.7.3-9 にそれぞれ示す。なお，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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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

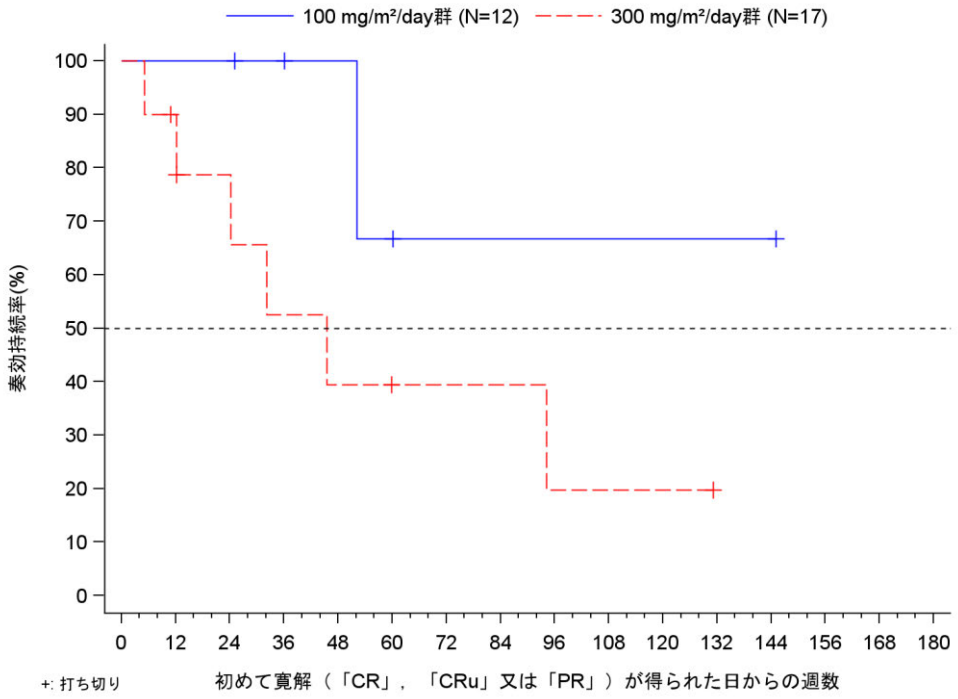
100 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による無増悪期間の中央値は 64.00 週［95%信頼区間：4.29 週～推定不能］，開始用量 300 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による無増悪期間の中央値は 49.00 週［95%信頼区間：24.14～106.14 週］であった。

表 2.7.3-23 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

		100 mg/m^2/day 群 N = 12	300 mg/m^2/day 群 N = 17
ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効前期間	中央値	85.5	85.0
	最小値，最大値	28, 1214	34, 839
ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効期間	中央値	—*	—*
	最小値，最大値	176, (>1016)*	36, (>918)*
ATL 治療効果判定規準（一部改変）による無増悪期間	中央値	—*	—*
	最小値，最大値	28, (>1214)*	34, (>1002)*

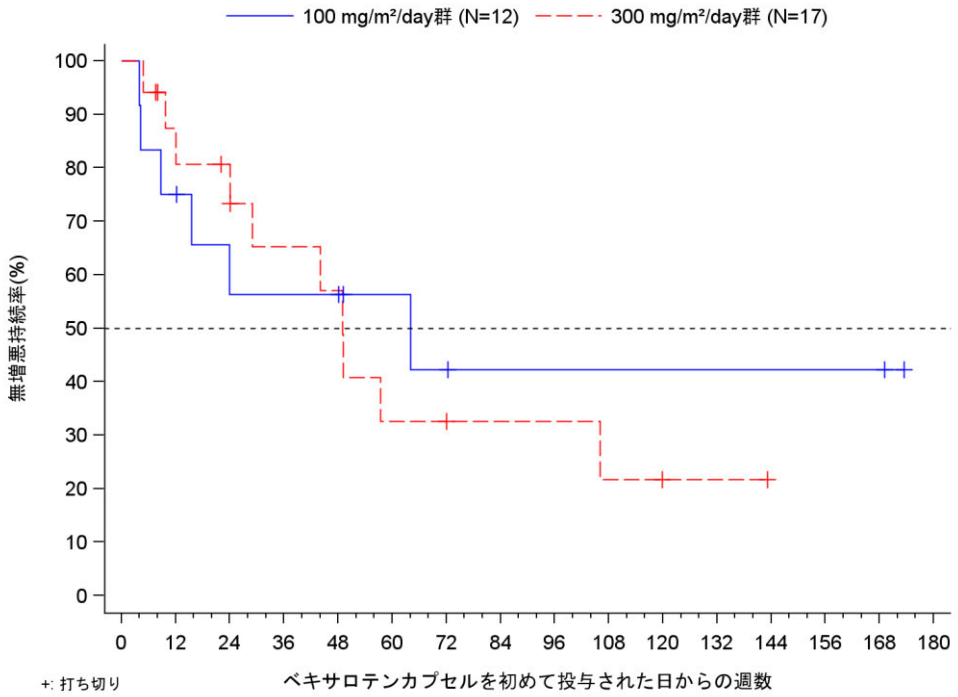
単位：day
*: 20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点で引き続き奏効を継続している症例を認めるため奏効期間及び無増悪期間の中央値及び最大値は確定されていない
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.7-4，集計表 4.3.1.7-5，集計表 4.3.1.7-6

図 2.7.3-8 ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効期間（Kaplan-Meier 曲線）



寛解が得られた症例を解析対象とした。
奏効持続率 50%に参照線を表示した。
Source: 5.3.5.2-2 図 4.3.1.10-2

図 2.7.3-9 ATL 治療効果判定規準（一部改変）による無増悪期間（Kaplan-Meier 曲線）



無増悪持続率 50%に参照線を表示した。
Source: 5.3.5.2-2 図 4.3.1.10-6

2.7.3.3.2.4.5 mSWAT による病勢コントロール割合

B-1801 試験及び B-1901 試験の有効性解析対象集団における開始用量群別の mSWAT による病勢コントロール割合を表 2.7.3-24 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 mSWAT による病勢コントロール割合は 75.0%（9/12 例）［95%信頼区間：46.8～91.1%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群における mSWAT による病勢コントロール割合は 88.2%（15/17 例）［95%信頼区間：65.7～96.7%］であった。

表 2.7.3-24 mSWAT による病勢コントロール割合

		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
病勢コントロール割合（CR+PR+SD）	n (%) [95%CI]*	9 (75.0) [46.8 – 91.1]	15 (88.2) [65.7 – 96.7]	9 (75.0) [46.8 – 91.1]	15 (88.2) [65.7 – 96.7]

*: Wilson の方法
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.2.5-1，5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.11-1

2.7.3.3.2.4.6 ATL 治療効果判定規準（一部改変）による病勢コントロール割合

B-1801 試験及び B-1901 試験の有効性解析対象集団における開始用量群別の ATL 治療効果判定規準（一部改変）による病勢コントロール割合を表 2.7.3-25 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）による病勢コントロール割合は 75.0%（9/12 例）［95%信頼区間：46.8～91.1%］，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）による病勢コントロール割合は 82.4%（14/17 例）［95%信頼区間：59.0～93.8%］であった。

表 2.7.3-25 ATL 治療効果判定規準（一部改変）による病勢コントロール割合

		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
病勢コントロール割合（CR+CRu+PR+SD）	n (%) [95%CI]*	9 (75.0) [46.8 – 91.1]	14 (82.4) [59.0 – 93.8]	9 (75.0) [46.8 – 91.1]	14 (82.4) [59.0 – 93.8]

*: Wilson の方法
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.2.5-2，5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.11-2

2.7.3.3.2.4.7 インドレント ATL における急性転化した被験者の割合

B-1801 試験及び B-1901 試験の有効性解析対象集団における開始用量群別のインドレント ATL における急性転化した被験者の割合を表 2.7.3-26 に示す。

B-1801 試験では，開始用量 100 mg/m^2/day 群のインドレント ATL における急性転化した被験者の割合は 18.2%（2/11 例）［95%信頼区間：5.1～47.7%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群のインドレント ATL における急性転化した被験者の割合は 7.1%（1/14 例）［95%信頼区間：1.3～31.5%］であった。

B-1901 試験では，開始用量 100 mg/m^2/day 群のインドレント ATL における急性転化した被験者の割合は 27.3%（3/11 例）［95%信頼区間：9.7～56.6%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群のインドレント ATL における急性転化した被験者の割合は 7.1%（1/14 例）［95%信頼区間：1.3～31.5%］であった。

表 2.7.3-26 インドレント ATL における急性転化した被験者の割合

		B-1801 試験		B-1901 試験	
		100 mg/m^2/day 群 N = 11#	300 mg/m^2/day 群 N = 14#	100 mg/m^2/day 群 N = 11#	300 mg/m^2/day 群 N = 14#
急性転化した被験者の割合	n (%) [95%CI]*	2 (18.2) [5.1 – 47.7]	1 (7.1) [1.3 – 31.5]	3 (27.3) [9.7 – 56.6]	1 (7.1) [1.3 – 31.5]

*: Wilson の方法
#: スクリーニング来院時にインドレント ATL であった被験者数
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.2.6，5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.12

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

B-1801 試験及び B-1901 試験の有効性解析対象集団における開始用量群別の病型別の mSWAT による奏効率を表 2.7.3-27 から表 2.7.3-30 にそれぞれ示した。

B-1801 試験では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における病型別の mSWAT による奏効率の内訳は，くすぶり型は 50.0%（5/10 例），予後不良因子を有さない慢性型は 0.0%（0/1 例），急性型は 100.0%（1/1 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群における病型別の mSWAT による奏効率

の内訳は，くすぶり型は 72.7%（8/11 例），予後不良因子を有さない慢性型は 66.7%（2/3 例），急性型は 50.0%（1/2 例），急性転化の既往を有するくすぶり型は 100.0%（1/1 例）であった。

B-1901 試験では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における病型別の mSWAT による奏効率の内訳は，くすぶり型は 60.0%（6/10 例），予後不良因子を有さない慢性型は 0.0%（0/1 例），急性型は 100.0%（1/1 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群における病型別の mSWAT による奏効率の内訳は，くすぶり型は 72.7%（8/11 例），予後不良因子を有さない慢性型は 66.7%（2/3 例），急性型は 50.0%（1/2 例），急性転化の既往を有するくすぶり型は 100.0%（1/1 例）であった。

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，予後不良因子を有する慢性型，リンパ腫型，急性転化の既往を有するくすぶり型の組み入れはなかった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，予後不良因子を有する慢性型及びリンパ腫型の組み入れはなかった。

表 2.7.3-27 病型別の mSWAT による奏効率（100 mg/m^2/day 群 N = 12）（B-1801 試験）

		インドレント ATL		アグレッシブ ATL			
		くすぶり型	慢性型（予後不良因子なし）	慢性型 [1]（予後不良因子あり）	リンパ腫型 [1]	急性型 [1]	急性転化の既往を有するくすぶり型 [2]
		N = 10	N = 1	N = 0	N = 0	N = 1	N = 0
奏効率（CR+PR）	n (%)	5 (50.0)	0 (0.0)	－	－	1 (100.0)	－
完全寛解（CR）	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	－
部分寛解（PR）	n (%)	5 (50.0)	0 (0.0)	－	－	1 (100.0)	－
不変（SD）	n (%)	2 (20.0)	1 (100.0)	－	－	0 (0.0)	－
増悪（PD）	n (%)	1 (10.0)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	－
評価不能（NE）	n (%)	2 (20.0)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	－

1) 過去の化学療法（分子標的薬を含む）により寛解を維持している症例
2) くすぶり型と初回診断された後に急性転化を認め，その後の化学療法（分子標的薬を含む）により寛解し，病勢が安定している症例
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.1.4

表 2.7.3-28 病型別の mSWAT による奏効率（300 mg/m^2/day 群 N = 17）（B-1801 試験）

		インドレント ATL		アグレッシブ ATL			
		くすぶり型	慢性型（予後不良因子なし）	慢性型 1)（予後不良因子あり）	リンパ腫型 1)	急性型 1)	急性転化の既往を有するくすぶり型 2)
		N = 11	N = 3	N = 0	N = 0	N = 2	N = 1
奏効率（CR+PR）	n (%)	8 (72.7)	2 (66.7)	－	－	1 (50.0)	1 (100.0)
完全寛解（CR）	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)
部分寛解（PR）	n (%)	8 (72.7)	2 (66.7)	－	－	1 (50.0)	1 (100.0)
不変（SD）	n (%)	2 (18.2)	0 (0.0)	－	－	1 (50.0)	0 (0.0)
増悪（PD）	n (%)	1 (9.1)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)
評価不能（NE）	n (%)	0 (0.0)	1 (33.3)	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)

1) 過去の化学療法（分子標的薬を含む）により寛解を維持している症例
2) くすぶり型と初回診断された後に急性転化を認め，その後の化学療法（分子標的薬を含む）により寛解し，病勢が安定している症例
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.1.4

表 2.7.3-29 病型別の mSWAT による奏効率（100 mg/m^2/day 群 N = 12）（B-1901 試験）

		インドレント ATL		アグレッシブ ATL			
		くすぶり型	慢性型（予後不良因子なし）	慢性型 1)（予後不良因子あり）	リンパ腫型 1)	急性型 1)	急性転化の既往を有するくすぶり型 2)
		N = 10	N = 1	N = 0	N = 0	N = 1	N = 0
奏効率（CR+PR）	n (%)	6 (60.0)	0 (0.0)	－	－	1 (100.0)	－
完全寛解（CR）	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	－
部分寛解（PR）	n (%)	6 (60.0)	0 (0.0)	－	－	1 (100.0)	－
不変（SD）	n (%)	1 (10.0)	1 (100.0)	－	－	0 (0.0)	－
増悪（PD）	n (%)	1 (10.0)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	－
評価不能（NE）	n (%)	2 (20.0)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	－

1) 過去の化学療法（分子標的薬を含む）により寛解を維持している症例
2) くすぶり型と初回診断された後に急性転化を認め，その後の化学療法（分子標的薬を含む）により寛解し，病勢が安定している症例
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.6

表 2.7.3-30 病型別の mSWAT による奏効率（300 mg/m^2/day 群 N = 17）（B-1901 試験）

		インドレント ATL		アグレッシブ ATL			
		くすぶり型	慢性型（予後不良因子なし）	慢性型 [1]（予後不良因子あり）	リンパ腫型 [1]	急性型 [1]	急性転化の既往を有するくすぶり型 [2]
		N = 11	N = 3	N = 0	N = 0	N = 2	N = 1
奏効率（CR+PR）	n (%)	8 (72.7)	2 (66.7)	－	－	1 (50.0)	1 (100.0)
完全寛解（CR）	n (%)	1 (9.1)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)
部分寛解（PR）	n (%)	7 (63.6)	2 (66.7)	－	－	1 (50.0)	1 (100.0)
不変（SD）	n (%)	2 (18.2)	0 (0.0)	－	－	1 (50.0)	0 (0.0)
増悪（PD）	n (%)	1 (9.1)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)
評価不能（NE）	n (%)	0 (0.0)	1 (33.3)	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)

1) 過去の化学療法（分子標的薬を含む）により寛解を維持している症例
2) くすぶり型と初回診断された後に急性転化を認め，その後の化学療法（分子標的薬を含む）により寛解し，病勢が安定している症例
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.6

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の皮膚病変を有する ATL 患者に対する推奨用法・用量は，ATL 患者を対象に国内で実施した B-1801 試験及び B-1901 試験の結果を基に設定した。

B-1801 試験では，投与群を開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量 100 mg/m^2/day 群の 2 群に分け，本剤を 24 週間投与した際の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。また，B-1901 試験では，最大用量を 300 mg/m^2/day として本剤を長期投与した際の有効性及び安全性を検討した。

本邦における CTCL 患者に対する用法・用量は 300 mg/m^2/day であることから，B-1801 試験における主解析群として開始用量 300 mg/m^2/day 群を設定した。また，本剤の ATL 患者に対する効果が期待できる可能性のある最小用量として，本邦において CTCL 患者に対して承認されている減量規定の最小用量である 100 mg/m^2/day が考えられたことから，B-1801 試験における副次解析群として開始用量 100 mg/m^2/day 群を設定した。

B-1801 試験及び B-1901 試験の結果を踏まえ，既承認の CTCL 患者に対する用法及び用量と同様の用法及び用量にて，皮膚病変を有する ATL 患者に対する本剤の忍容性が確認されたことから，本剤の皮膚病変を有する ATL 患者に対する推奨用法・用量としては，既承認の CTCL 患者に対する用法用量と同一の「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。」とした。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

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。

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 試験に移行した 16 例中 8 例で奏効期間が 52 週を超え，うち 4 例は奏効期間が 104 週を超えていた。

これらの結果から，本剤の長期間にわたる効果の持続性が確認された。

2.7.3.6 参考文献

1） 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]
2） 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]
3） Sawada Y, Shimauchi T, Yamaguchi T, Okura R, Hama K, Fueki H, et al. Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. Leuk Lymphoma. 2013;54(3):520-7. [5.4.9]

2.7.3.7 付録

B-1801 試験及び B-1901 試験における有効性評価に関する調査項目及び調査方法の定義を 2.7.3.7.1，有効性評価に関する解析方法の定義を 2.7.3.7.2 にそれぞれ示す。

2.7.3.7.1 有効性評価に関する調査項目及び調査方法の定義

2.7.3.7.1.1 mSWAT

病変部位の紅斑，局面及び腫瘤の体表面積に占める割合（%）を測定する。その際，親指部分を除く被験者の手の大きさを体表面積の 1%，指部分を除く被験者の手のひらの大きさを体表面積の 0.5%と定義した。病変部位の紅斑，局面及び腫瘤の体表面積に占める割合（%）に基づき，表 2.7.3-31 に従って mSWAT スコアを算出した。mSWAT スコアが「0」となり，mSWAT 効果判定として「CR」となる可能性が生じた場合には，いずれかの病変部位が存在していたと考えられる箇所から皮膚生検を実施し，残存病変の有無を確認した。

なお，紅斑，局面，腫瘤の定義は以下のとおりとした。

紅斑： 明らかな盛り上がりや浸潤のない病変で，大きさは問わない。色素異常，鱗屑，痂皮や皺襞を伴うことがある．本治験では紫斑も紅斑として取り扱う。
局面： 盛り上がりや浸潤のある病変で，大きさは問わない。色素異常，鱗屑，痂皮や毛包性病変を伴うことがある。本治験では丘疹も局面として取り扱う。
腫瘤： 1 cm 以上の孤立性ないし結節性病変か，潰瘍形成した局面で，深達性又は垂直方向への増殖を示す。

表 2.7.3-31 Modified Severity-weighted Assessment Tool (mSWAT)

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

2.7.3.7.1.2 皮膚腫瘤

規定された調査時期に皮膚腫瘤の有無を確認した。「あり」の場合はその数と，全ての病変について解剖学的位置を記録した。その後は，規定された調査時期に，新たな皮膚腫瘤の有

無を確認し，解剖学的位置を記録した。なお，皮膚腫瘤とは mSWAT における腫瘤と同一の定義とした。

2.7.3.7.1.3 ATL 治療効果判定規準（一部改変）

2.7.3.7.1.3.1 リンパ節病変（節性病変）

スクリーニング時点で CT 検査を実施し，リンパ節病変（節性病変）の有無を確認した。「あり」の場合はその数，大きさ（長径）及び解剖学的位置を記録した。その後は，規定された調査時期に CT 検査を行い，リンパ節病変の大きさの変化及び新たなリンパ節病変の有無を確認し，解剖学的位置を記録した。

なお，リンパ節病変（節性病変）とは，CT 断面像にて，最大径（長径）が 1.5 cm を超えるリンパ節と定義した。

2.7.3.7.1.3.2 節外性病変

スクリーニング時点で CT 検査を実施し，節外性病変の有無を確認した。「あり」の場合はその数，大きさ（長径）及び解剖学的位置を記録した。その後は，規定された調査時期に CT 検査を行い，節外性病変の大きさの変化及び新たな節外性病変の有無を確認し，解剖学的位置を記録した。

なお，節外性病変とは，画像診断上リンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性腫瘤と定義した。

スクリーニング時点で上部消化管又は下部消化管に病変の存在が疑われた場合，当該部位に対する内視鏡生検を実施し，消化管浸潤の有無を確認することが望ましいこととした。

スクリーニング時点で内視鏡生検により消化管病変を認めた被験者，あるいは消化管病変の存在が疑われたが内視鏡生検を実施していない被験者が，規定された調査時期に，ATL 治療効果判定規準（一部改変）の効果判定で「CR」又は「CRu」と判定される可能性が生じた場合，病変部位に対する内視鏡生検を実施し，消化管浸潤の有無を確認した。

2.7.3.7.1.3.3 標的病変

スクリーニング時点の測定可能病変のうち，節性病変か節外性病変かを問わず，CT 断面像上，長径の大きい順に選択し，最大 6 個までの病変を選択して標的病変とした。選択した標的病変全てについて，それぞれ CT 画像上の長径（cm）と短経（cm）を測定した。

なお，以下の（1）～（3）を全て満たす病変を測定可能病変と定義した。

(3) リンパ節病変（節性病変）又は節外性病変である
(4) CT 断面像にて直行する二方向で明確に測定可能である
(5) CT 断面像にて直径が 1.5 cm を超える

2.7.3.7.1.3.4 非標的病変

スクリーニング時点で測定可能病変の定義を満たさなかった病変，及び標的病変に選ばれなかった測定可能病変を非標的病変とした。長径が 1.5 cm 以下のリンパ節は病変とはしなかった。非標的病変は，節性非標的病変と節外性非標的病変に分けた。

2.7.3.7.1.3.5 肝腫大・脾腫

規定された調査時期に CT 検査を実施し，肝腫大及び脾腫の有無を確認した。「あり」の場合は触知の可否を記録した。

2.7.3.7.1.3.6 末梢血病変

規定された調査時期に末梢血中のリンパ球数（%及び実数），異常リンパ球数（%及び実数），白血球数（実数）を測定した。なお，異常リンパ球数は必ず目視法により確認した。

2.7.3.7.1.3.7 骨髄浸潤

スクリーニング時点で骨髄に病変の存在が疑われた場合，骨髄穿刺又は骨髄生検を実施し，骨髄浸潤の有無を確認することが望ましいこととした。

スクリーニング時点で骨髄浸潤が「陽性」又は「不確定」と診断された被験者，あるいは骨髄病変の存在が疑われたが骨髄穿刺又は骨髄生検を実施していない被験者が，規定された調査時期に，ATL 治療効果判定規準（一部改変）の効果判定で「CR」又は「CRu」と判定される可能性が生じた場合，骨髄穿刺又は骨髄生検を実施し，骨髄浸潤の有無を確認した。なお，スクリーニング時点で骨髄浸潤が「陰性」と診断された被験者が「CR」又は「CRu」と判定される可能性が生じた場合，当該調査時期での骨髄穿刺又は骨髄生検の実施を必須とはせず，「陰性」として取り扱った。

骨髄穿刺又は骨髄生検の結果は以下のいずれかとした。

陽性： 明らかな異型細胞浸潤，構築異常などの所見あり。
不確定： 異型細胞浸潤や構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加。
陰性： リンパ球集簇がないか，あってもごく少数。

2.7.3.7.1.3.8 新病変

規定された調査時期に新病変の有無を確認した。「あり」の場合は該当する節性病変（リンパ節病変）又は節外性病変を記録した。

なお，新病変とは，スクリーニング時点で病変が存在しないリンパ節又は節外臓器に出現した新たな病変と定義した。

2.7.3.7.1.4 急性転化の有無

スクリーニング時点でインドレント ATL であった被験者に対してのみ急性転化の有無を確認した。「あり」の場合はそのように判断した理由を記録した。

2.7.3.7.2 有効性評価に関する解析方法の定義

2.7.3.7.2.1 mSWAT による奏効率（総合最良効果）

mSWAT スコア及び新たな皮膚腫瘤の有無に基づき，mSWAT スコアに基づく皮膚病変の効果判定[1)]（表 2.7.3-32）に従って，各測定時点における効果判定分類を行った。なお，判定を確定するためには，少なくとも 4 週以上（データ取扱いにおいては 21 日以上と定義する）の間隔を空けて判定が再確認されていることとした。ただし，治験終了時又は治験中止時の判定が「PD」であった場合は，再確認は不要とした。

効果判定において「CR」と判定されるためには，mSWAT スコアが「0」の時点における皮膚生検により残存病変がないことを確認する必要があることとした。皮膚生検により残存病変が認められた場合あるいは皮膚生検を実施しなかった場合は「PR」と判定した。

表 2.7.3-32 mSWAT スコアに基づく皮膚病変の効果判定

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

皮膚悪性腫瘍取扱い規約第 2 版（2010 年 8 月）p167「表 2 皮膚病変の効果判定（mSWAT によるスコアを基準とする）（Elise A Olsen 教授案）」一部改変

2.7.3.7.2.2 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）

International Consensus Meeting で提唱された ATL に対する治療効果判定規準[2)]を一部改変した規準［ATL 治療効果判定規準（一部改変）］（表 2.7.3-33）に従って，各測定時点における効果判定を行った。

表 2.7.3-33 International Consensus Meeting で提唱された ATL に対する治療効果判定規準を一部改変した規準［ATL 治療効果判定規準（一部改変）］

治療効果	標的病変の SPD（標的病変がある場合）	非標的病変 節性	非標的病変 節外性	肝腫大 脾腫	皮膚病変 (mSWAT)	末梢血病変	骨髄浸潤	新病変
完全寛解（CR）	100%縮小	正常	消失	消失	CR	正常	陰性	なし
不確定完全寛解（CRu）	75%以上縮小	正常	消失	消失	CR	正常	陰性	なし
部分寛解（PR）	50%以上縮小	正常又は非増大	消失又は非増大	消失又は非増悪	PR	50%以上の減少	問わない（未検可）	なし
安定（SD）	50%未満縮小かつ50%未満増大	正常又は非増大	消失又は非増大	消失又は非増悪	SD	変化なし	問わない（未検可）	なし
進行（PD）	50%以上増大	増大	増大	増悪	PD	50%以上の増加	陰性化後の陽性	あり

2.7.3.7.2.2.1 標的病変の効果判定

選択した標的病変全てについて，それぞれ CT 画像上の長径（cm）と短径（cm）を測定し，両者の積（二方向積）（cm^2）を求めた。全ての標的病変の二方向積の和を二方向積和（SPD）（cm^2）とした。

標的病変の SPD の縮小率又は増大率を以下の式から算出し，判定を行った。

$$\text{SPD の縮小率（\%）} = \frac{\text{治療前の SPD} - \text{評価時の SPD}}{\text{治療前の SPD}} \times 100$$

$$\text{SPD の増大率（\%）} = \frac{\text{評価時の SPD} - \text{最小の SPD}}{\text{最小の SPD}} \times 100$$

2.7.3.7.2.2.2 節性非標的病変の効果判定

全ての節性非標的病変の評価に基づき，以下のいずれかに分類した。

正常： CT 画像上，いずれのリンパ節領域にもリンパ節病変（節性病変）がない。
非増大： CT 画像上，1 つ以上のリンパ節病変（節性病変）があり，かつそれ以前の CT 評価に比して明らかに増大したリンパ節病変（節性病変）がない。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが，CT 画像上の計測は必須とはしない。
増大： それ以前の CT 画像評価に比して明らかに増大したリンパ節病変（節性病変）がある。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが，CT 画像上の計測は必須とはしない。

2.7.3.7.2.2.3 節外性非標的病変の効果判定

全ての節外性非標的病変の評価に基づき，以下のいずれかに分類した。

消失： CT 画像上，節外性病変が全て消失，又はスクリーニング来院時から節外性病変が存在しない。内視鏡下に認められた病変が消失し，生検にてリンパ腫細胞の浸潤が認められない。
非増大： CT 画像上，1 つ以上の節外性病変があり，かつ，明らかに増大した節外性病変がない。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが，CT 画像上の計測は必須とはしない。内視鏡下に認められた病変が肉眼上明らかに悪化していない。生検にてリンパ腫細胞浸潤の有無は問わない。
増大： CT 画像上，明らかに増大した節外性病変がある。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが，CT 画像上の計測は必須とはしない。内視鏡下に認められた病変が肉眼上明らかに悪化している。

2.7.3.7.2.2.4 肝腫大及び脾腫の効果判定

肝腫大及び脾腫の評価に基づき，以下のいずれかに分類した。

正常： 肝腫大及び脾腫がいずれも消失（CT 画像上縮小し，かつ触知しない），又はスクリーニング時から肝腫大及び脾腫を認めない。
非増悪： 肝腫大又は脾腫のいずれかが残存しているが，明らかな増悪がない。
増悪： スクリーニング時に比べて，肝腫大又は脾腫のいずれかが増悪している。

2.7.3.7.2.2.5 皮膚病変の効果判定

mSWAT スコアに基づく皮膚病変の効果判定に基づき，「CR」，「PR」，「SD」，「PD」のいずれかに分類した。

2.7.3.7.2.2.6 末梢血病変の効果判定

末梢血病変の評価に基づき，以下のいずれかに分類した。

正常： 末梢血中の異常リンパ球の割合が 5%未満，かつリンパ球数（実数）が 4,000 /μL 未満である。
50%以上の減少： スクリーニング時に比べて，末梢血中の異常リンパ球（実数）が 50%以上減少している。
変化なし： いずれの基準にも合致しない。
50%以上の増加： スクリーニング時に比べて，末梢血中の異常リンパ球（実数）が 50%以上増加し，かつリンパ球（実数）が 4,000 /μL 以上である。

2.7.3.7.2.2.7 骨髄浸潤

骨髄穿刺若しくは骨髄生検の結果に基づき，以下のいずれかに分類した。

陽性： 明らかな異型細胞浸潤，構築異常などの所見あり。
不確定： 異型細胞浸潤や構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加。
陰性： リンパ球集簇がないか，あってもごく少数。

なお，スクリーニング時点で骨髄浸潤が「陽性」又は「不確定」と診断された被験者，あるいは骨髄病変の存在が疑われたが骨髄穿刺又は骨髄生検を実施していない被験者が，規定された調査時期に，他の評価項目により ATL 治療効果判定規準（一部改変）が「CR」又は「CRu」と判定される可能性が生じた場合のみ骨髄穿刺又は骨髄生検を実施し，骨髄浸潤の有無を確認した。また，スクリーニング時点で骨髄浸潤が「陰性」と診断された被験者が「CR」又は「CRu」と判定される可能性が生じた場合，当外調査時期での骨髄穿刺又は骨髄生検の実施を必須とはせず，「陰性」として取り扱った。

2.7.3.7.2.2.8 新病変

新病変の評価に基づき，以下のいずれかに分類する。

あり： 新病変の出現あり。
なし： 新病変の出現なし。

2.7.3.7.2.3 奏効期間（response duration）

奏効期間とは，初めて寛解（「CR」，「CRu」又は「PR」）が得られた日から，初めて「PD」と判定されるまでの期間，又は被験者が死亡（死因を問わない）するまでの期間のいずれか早いほうの期間と定義した。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。

2.7.3.7.2.4 奏効前期間（time to response）

奏効前期間とは，本剤を初めて投与された日から，初めて寛解（「CR」，「CRu」又は「PR」）が得られるまでの期間と定義した。

2.7.3.7.2.5 病勢コントロール割合（disease control rate）

病勢コントロール割合とは，治験終了時又は治験中止時に「SD」以上の効果が得られた被験者の解析集団に占める割合（%）と定義した。

2.7.3.7.2.6 無増悪期間（time to progression）

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

2.7.3.7.2.7 インドレント ATL における急性転化した被験者の割合

インドレント ATL における急性転化した被験者の割合とは，スクリーニング時点にインドレント ATL であった被験者が，治療期間中に急性転化した割合（%）と定義した。

2.7.3.7.2.8 無増悪生存期間（progression-free survival）

無増悪生存期間とは，本剤を初めて投与された日から，初めて「PD」と判定されるまでの期間，又は被験者が死亡（死因を問わない）するまでの期間のいずれか早いほうの期間と定義した。

2.7.3.7.2.9 全生存期間（overall survival）

全生存期間とは，本剤を初めて投与された日から，被験者が死亡（死因を問わない）するまでの期間と定義した。