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）

2.7.4　臨床的安全性の概要

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
2.7.4 臨床的安全性の概要....5
2.7.4.1 医薬品への曝露....5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述....5
2.7.4.1.1.1 背景及び概観....5
2.7.4.1.1.2 有害事象の定義及び収集方法....5
2.7.4.1.1.3 判定規準....6
2.7.4.1.1.4 注目すべき有害事象の評価....6
2.7.4.1.1.5 臨床検査及びその他の検査....7
2.7.4.1.1.6 統計解析....7
2.7.4.1.2 被験者の内訳....7
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況....9
2.7.4.1.3.1 B-1801 試験....9
2.7.4.1.3.2 B-1901 試験....11
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....14
2.7.4.1.4.1 B-1801 試験....14
2.7.4.1.4.2 B-1901 試験....16
2.7.4.2 有害事象....16
2.7.4.2.1 有害事象の解析....16
2.7.4.2.1.1 有害事象の要約....16
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象....17
2.7.4.2.1.3 死亡....21
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象....21
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象....23
2.7.4.2.1.6 注目すべき有害事象....26
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析....34
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明....35
2.7.4.3 臨床検査値の評価....35
2.7.4.3.1 血液学的検査....35
2.7.4.3.2 血液生化学検査....36
2.7.4.3.1 空腹時脂質検査及び甲状腺検査....36
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....36
2.7.4.4.1 バイタルサイン（体温，脈拍，呼吸数，血圧）....36
2.7.4.4.2 体重....36
2.7.4.4.3 12 誘導心電図....37
2.7.4.4.4 細隙灯顕微鏡検査....37

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 37
2.7.4.5.1 内因性要因 37
2.7.4.5.1.1 年齢 37
2.7.4.5.1.2 性別 38
2.7.4.5.1.3 肝機能障害 40
2.7.4.5.1.4 腎機能障害 40
2.7.4.5.1.5 脂質異常症 40
2.7.4.5.2 外因性要因 41
2.7.4.5.3 薬物相互作用 41
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 41
2.7.4.5.5 過量投与 41
2.7.4.5.6 薬物乱用 41
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 41
2.7.4.5.8 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 41
2.7.4.6 市販後データ 42
2.7.4.6.1 国内市販後データ 42
2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査（全例調査） 42
2.7.4.6.1.2 副作用・感染症症例報告 42
2.7.4.6.2 海外市販後データ 43
2.7.4.6.2.1 重篤な副作用報告 43
2.7.4.6.2.2 推定服用患者数 43
2.7.4.7 付録 44
2.7.4.7.1 注目すべき有害事象の定義 44

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
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症（2019 年）
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
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
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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）
PS	performance status	一般全身状態
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 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（以下，「一変申請」）にて安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す。

ATL 患者に対する本剤の安全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 2.7.4-1 安全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

2.7.4.1.1.2 有害事象の定義及び収集方法

いずれの試験でも，有害事象は，治験中に被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病，又はその症状，徴候，あるいは臨床検査値の異常変動とし，治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。ただし，治験薬投与開始前から存在していた所見が発見された場合は合併症として記録し，有害事象としては記録しなかった。原疾患（ATL）の悪化は，疾患の状態及び重症度にかかわらず有害事象として報告した。

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA/J）による器官別大分類及び基本語，重篤性，重症度及び治験薬との因果関係によって分類し，MedDRA/J version 25.0 によりコーディングを実施した。

2.7.4.1.1.3 判定規準

2.7.4.1.1.3.1 有害事象の重症度

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，有害事象の重症度は，NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）Ver 4.0 に基づいて作成した有害事象の重症度の評価基準（表 2.7.4-2）に従って，治験責任医師又は治験分担医師が評価した。

表 2.7.4-2 有害事象の重症度の評価基準

分類	基準
Grade 1 （軽度）	・ CTCAE Ver 4.0 Grade 1 の事象 ・ CTCAE Ver 4.0 に収載されていない事象の場合： 症状がない，又は症状はあるが通常の日常活動に支障がない程度。治験薬の減量や休薬を必要とせず，また，通常は医学的介入を必要としない。
Grade 2 （中等度）	・ CTCAE Ver.4.0 Grade 2 の事象 ・ CTCAE Ver.4.0 に収載されていない事象の場合： 不快感があり，通常の日常活動に支障をきたす程度。治験薬の減量や休薬を必要とせず，また，通常は医学的介入を必要としない。
Grade 3 （高度）	・ CTCAE Ver.4.0 Grade 3 の事象 ・ CTCAE Ver.4.0 に収載されていない事象の場合： 顕著な不快感のため，通常の日常活動に大きな支障をきたす程度。治験薬の減量や休薬を必要とし，また，通常は医学的介入を必要とする。
Grade 4 （生命を脅かす）	・ CTCAE Ver.4.0 Grade 4 の事象 ・ CTCAE Ver.4.0 に収載されていない事象の場合： 生命を脅かす，あるいは顕著な障害･機能不全に陥る程度。
Grade 5 （死亡）	・ CTCAE Ver.4.0 Grade 5 の事象 ・ CTCAE Ver.4.0 に収載されていない事象の場合： 有害事象により死亡。

2.7.4.1.1.3.2 有害事象の因果関係

B-1801 試験，B-1901 試験ともに，有害事象の因果関係は，CTCAE Ver 4.0 に基づいて作成した有害事象の因果関係の判定基準（表 2.7.4-3）に従って，治験責任医師又は治験分担医師が評価した。

表 2.7.4-3 有害事象の因果関係の判定基準

因果関係	判定規準
関連なし	治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない
関連あり	治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる

2.7.4.1.1.4 注目すべき有害事象の評価

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（2.7.4.2.1.6）。なお，注目すべき有害事象の定義は 2.7.4.7.1 に示した。

2.7.4.1.1.5 臨床検査及びその他の検査

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。

また，本剤は，白内障の発現が懸念されるため，細隙灯顕微鏡検査も実施した。

2.7.4.1.1.6 統計解析

B-1801 試験及び B-1901 試験の解析対象集団の定義を表 2.7.4-4 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 2.7.4-4 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）

2.7.4.1.2 被験者の内訳

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 2.7.4-5 及び表 2.7.4-6 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，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。

表 2.7.4-5 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 2.7.4-6 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

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

2.7.4.1.3.1 B-1801 試験

B-1801 試験の FAS における治験薬の投与状況を表 2.7.4-7 に示す。

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。

表 2.7.4-7 治験薬の投与状況（FAS）（B-1801 試験）

	100 mg/m^2/day 群		300 mg/m^2/day 群	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)
FAS	15	(100.0)	17	(100.0)
減量の有無				
無	13	(86.7)	9	(52.9)
有	2	(13.3)	8	(47.1)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)
休薬の有無				
無	12	(80.0)	11	(64.7)
有	3	(20.0)	6	(35.3)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)
開始用量での投与日数				
14 日未満（0< <14）	3	(20.0)	2	(11.8)
28 日以内（14<= <=28）	3	(20.0)	2	(11.8)
56 日（8 週）以内（28< <=56）	1	(6.7)	2	(11.8)
84 日（12 週）以内（56< <=84）	0	(0.0)	3	(17.6)
112 日（16 週）以内（84< <=112）	1	(6.7)	1	(5.9)
113 日（16 週）以上（113<=）	7	(46.7)	7	(41.2)
減量回数				
1 回減量	1	(6.7)	3	(17.6)
2 回減量	1	(6.7)	3	(17.6)
3 回減量	0	(0.0)	2	(11.8)
減量無	13	(86.7)	9	(52.9)

Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.1.4.1，集計表 4.1.4.2，集計表 4.1.4.3

表 2.7.4-7 治験薬の投与状況（FAS）（B-1801 試験）（続き）

	100 mg/m^2/day 群		300 mg/m^2/day 群	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)
FAS	15	(100.0)	17	(100.0)
減量パターン別の投与日数				
50 mg/m^2/day に減量してからの投与日数				
14 日未満（0< <14）	0	(0.0)	0	(0.0)
28 日以内（14<= <=28）	1	(6.7)	0	(0.0)
56 日（8 週）以内（28< <=56）	0	(0.0)	0	(0.0)
84 日（12 週）以内（56< <=84）	0	(0.0)	0	(0.0)
112 日（16 週）以内（84< <=112）	0	(0.0)	0	(0.0)
113 日（16 週）以上（112< ）	1	(6.7)	0	(0.0)
200 mg/m^2/day に減量してからの投与日数				
14 日未満（0< <14）	－	－	3	(17.6)
28 日以内（14<= <=28）	－	－	1	(5.9)
56 日（8 週）以内（28< <=56）	－	－	1	(5.9)
84 日（12 週）以内（56< <=84）	－	－	0	(0.0)
112 日（16 週）以内（84< <=112）	－	－	2	(11.8)
113 日（16 週）以上（112< ）	－	－	1	(5.9)
200 mg/m^2/day に減量後，100 mg/m^2/day に減量してからの投与日数				
14 日未満（0< <14）	－	－	2	(11.8)
28 日以内（14<= <=28）	－	－	1	(5.9)
56 日（8 週）以内（28< <=56）	－	－	1	(5.9)
84 日（12 週）以内（56< <=84）	－	－	0	(0.0)
112 日（16 週）以内（84< <=112）	－	－	0	(0.0)
113 日（16 週）以上（112< ）	－	－	0	(0.0)
100 mg/m^2/day に減量後，50 mg/m^2/day に減量してからの投与日数				
14 日未満（0< <14）	－	－	0	(0.0)
28 日以内（14<= <=28）	－	－	1	(5.9)
56 日（8 週）以内（28< <=56）	－	－	1	(5.9)
84 日（12 週）以内（56< <=84）	－	－	0	(0.0)
112 日（16 週）以内（84< <=112）	－	－	0	(0.0)
113 日（16 週）以上（112< ）	－	－	0	(0.0)

－: 実施せず
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.1.4.1，集計表 4.1.4.2，集計表 4.1.4.3

2.7.4.1.3.2 B-1901 試験

B-1901 試験の FAS における治験薬の投与状況を表 2.7.4-8 に示す。

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。

表 2.7.4-8 治験薬の投与状況（FAS）（B-1901 試験）

	100 mg/m^2/day 群		300 mg/m^2/day 群	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)
FAS	15	(100.0)	17	(100.0)
減量の有無				
無	12	(80.0)	8	(47.1)
有	3	(20.0)	9	(52.9)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)
休薬の有無				
無	11	(73.3)	10	(58.8)
有	4	(26.7)	7	(41.2)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)
開始用量での投与日数				
14 日未満（0< <14）	3	(20.0)	2	(11.8)
28 日以内（14<= <=28）	3	(20.0)	2	(11.8)
56 日（8 週）以内（28< <=56）	1	(6.7)	2	(11.8)
84 日（12 週）以内（56< <=84）	0	(0.0)	3	(17.6)
112 日（16 週）以内（84< <=112）	1	(6.7)	1	(5.9)
168 日（24 週）以内（112< <=168）	3	(20.0)	1	(5.9)
336 日（48 週）以内（168< <=336）	1	(6.7)	2	(11.8)
504 日（72 週）以内（336< <=504）	1	(6.7)	3	(17.6)
672 日（96 週）以内（504< <=672）	0	(0.0)	0	(0.0)
840 日（120 週）以内（672< <=840）	1	(6.7)	0	(0.0)
1008 日（144 週）以内（840< <=1008）	0	(0.0)	0	(0.0)
1009 日（144 週）以上（1009<= ）	1	(6.7)	1	(5.9)
減量回数				
1 回減量	1	(6.7)	2	(11.8)
2 回減量	0	(0.0)	4	(23.5)
3 回減量	2	(13.3)	2	(11.8)
4 回減量	0	(0.0)	1	(5.9)
減量無	12	(80.0)	8	(47.1)

Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.1.4.1，集計表 4.1.4.2，集計表 4.1.4.3

表 2.7.4-8 治験薬の投与状況（FAS）（B-1901 試験）（続き）

	100 mg/m^2/day 群		300 mg/m^2/day 群	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)
FAS	15	(100.0)	17	(100.0)
減量パターン別の投与日数				
50 mg/m^2/day に減量してからの投与日数				
14 日未満（0< <14）	0	(0.0)	0	(0.0)
28 日以内（14<= <=28）	0	(0.0)	0	(0.0)
56 日（8 週）以内（28< <=56）	0	(0.0)	0	(0.0)
84 日（12 週）以内（56< <=84）	0	(0.0)	0	(0.0)
112 日（16 週）以内（84< <=112）	0	(0.0)	0	(0.0)
168 日（24 週）以内（112< <=168）	0	(0.0)	0	(0.0)
336 日（48 週）以内（168< <=336）	2	(13.3)	0	(0.0)
504 日（72 週）以内（336< <=504）	0	(0.0)	0	(0.0)
672 日（96 週）以内（504< <=672）	0	(0.0)	0	(0.0)
840 日（120 週）以内（672< <=840）	0	(0.0)	0	(0.0)
1008 日（144 週）以内（840< <=1008）	1	(6.7)	0	(0.0)
1009 日（144 週）以上（1009<= ）	0	(0.0)	0	(0.0)
200 mg/m^2/day に減量してからの投与日数				
14 日未満（0< <14）	－	－	2	(11.8)
28 日以内（14<= <=28）	－	－	1	(5.9)
56 日（8 週）以内（28< <=56）	－	－	2	(11.8)
84 日（12 週）以内（56< <=84）	－	－	0	(0.0)
112 日（16 週）以内（84< <=112）	－	－	2	(11.8)
168 日（24 週）以内（112< <=168）	－	－	1	(5.9)
336 日（48 週）以内（168< <=336）	－	－	1	(5.9)
504 日（72 週）以内（336< <=504）	－	－	0	(0.0)
672 日（96 週）以内（504< <=672）	－	－	0	(0.0)
840 日（120 週）以内（672< <=840）	－	－	0	(0.0)
1008 日（144 週）以内（840< <=1008）	－	－	0	(0.0)
1009 日（144 週）以上（1009<= ）	－	－	0	(0.0)
200 mg/m^2/day に減量後，100 mg/m^2/day に減量してからの投与日数				
14 日未満（0< <14）	－	－	2	(11.8)
28 日以内（14<= <=28）	－	－	0	(0.0)
56 日（8 週）以内（28< <=56）	－	－	1	(5.9)
84 日（12 週）以内（56< <=84）	－	－	1	(5.9)
112 日（16 週）以内（84< <=112）	－	－	0	(0.0)
168 日（24 週）以内（112< <=168）	－	－	0	(0.0)
336 日（48 週）以内（168< <=336）	－	－	2	(11.8)
504 日（72 週）以内（336< <=504）	－	－	0	(0.0)
672 日（96 週）以内（504< <=672）	－	－	0	(0.0)
840 日（120 週）以内（672< <=840）	－	－	0	(0.0)
1008 日（144 週）以内（840< <=1008）	－	－	0	(0.0)
1009 日（144 週）以上（1009<= ）	－	－	0	(0.0)

－: 実施せず

Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.1.4.1，集計表 4.1.4.2，集計表 4.1.4.3

表 2.7.4-8 治験薬の投与状況（FAS）（B-1901 試験）（続き）

	100 mg/m²/day 群		300 mg/m²/day 群	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)
FAS	15	(100.0)	17	(100.0)
減量パターン別の投与日数				
100 mg/m²/day に減量後，50 mg/m²/day に減量してからの投与日数				
14 日未満（0< <14）	－	－	0	(0.0)
28 日以内（14<= <=28）	－	－	1	(5.9)
56 日（8 週）以内（28< <=56）	－	－	1	(5.9)
84 日（12 週）以内（56< <=84）	－	－	0	(0.0)
112 日（16 週）以内（84< <=112）	－	－	0	(0.0)
168 日（24 週）以内（112< <=168）	－	－	0	(0.0)
336 日（48 週）以内（168< <=336）	－	－	0	(0.0)
504 日（72 週）以内（336< <=504）	－	－	1	(5.9)
672 日（96 週）以内（504< <=672）	－	－	0	(0.0)
840 日（120 週）以内（672< <=840）	－	－	0	(0.0)
1008 日（144 週）以内（840< <=1008）	－	－	0	(0.0)
1009 日（144 週）以上（1009<= ）	－	－	0	(0.0)

－: 実施せず
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.1.4.1，集計表 4.1.4.2，集計表 4.1.4.3

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1 B-1801 試験

B-1801 試験の FAS における被験者背景を表 2.7.4-9，ATL 病態特性に関する被験者背景を表 2.7.4-10 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。

表 2.7.4-9 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 2.7.4-10 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

2.7.4.1.4.2 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。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1 B-1801 試験

B-1801 試験における開始用量群別の有害事象の要約を表 2.7.4-11 に示す。

B-1801 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，全例に有害事象の発現を認め，31 例（96.9%）に副作用の発現を認めた。

Grade 3 の有害事象は 50.0%（16/32 例），Grade 4 の有害事象は 6.3%（2/32 例），重篤な有害事象は 25.0%（8/32 例）に発現を認めた。なお，B-1801 試験では，死亡に至った有害事象の発現は認めなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6.3%（2/32 例），治験薬の休薬・減量に至った有害事象は 34.4%（11/32 例）に発現を認めた。

表 2.7.4-11 有害事象の要約（B-1801 試験）

		100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17			全体 N = 32		
		発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
有害事象		90	15	100.0	128	17	100.0	218	32	100.0
副作用*		50	15	100.0	87	16	94.1	137	31	96.9
重症度別の有害事象	Grade 1	37	1	6.7	51	0	0.0	88	1	3.1
	Grade 2	41	6	40.0	56	7	41.2	97	13	40.6
	Grade 3	11	7	46.7	20	9	52.9	31	16	50.0
	Grade 4	1	1	6.7	1	1	5.9	2	2	6.3
	Grade 5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
重篤度別の有害事象	非重篤	84	10	66.7	125	14	82.4	209	24	75.0
	重篤	6	5	33.3	3	3	17.6	9	8	25.0
中止に至った有害事象		2	2	13.3	0	0	0.0	2	2	6.3
休薬・減量に至った有害事象		4	3	20.0	15	8	47.1	19	11	34.4

*: 治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-1

2.7.4.2.1.1.2 B-1901 試験

B-1901 試験における開始用量群別の有害事象の要約を表 2.7.4-12 に示す。

B-1901 試験では，安全性解析対象集団 32 例のうち，全例に有害事象の発現を認め，31 例（96.9%）に副作用の発現を認めた。

Grade 3 の有害事象は 50.0%（16/32 例），Grade 4 の有害事象は 9.4%（3/32 例），重篤な有害事象は 34.4%（11/32 例），死亡に至った有害事象は 3.1%（1/32 例）に発現を認めた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9.4%（3/32 例），治験薬の休薬・減量に至った有害事象は 40.6%（13/32 例）に発現を認めた。

表 2.7.4-12 有害事象の要約（B-1901 試験）

		100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17			全体 N = 32		
		発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
有害事象		136	15	100.0	192	17	100.0	328	32	100.0
副作用*		58	15	100.0	120	16	94.1	178	31	96.9
重症度別の有害事象	Grade 1	54	0	0.0	74	0	0.0	128	0	0.0
	Grade 2	65	6	40.0	89	6	35.3	154	12	37.5
	Grade 3	15	7	46.7	27	9	52.9	42	16	50.0
	Grade 4	2	2	13.3	1	1	5.9	3	3	9.4
	Grade 5	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
重篤度別の有害事象	非重篤	129	9	60.0	187	12	70.6	316	21	65.6
	重篤	7	6	40.0	5	5	29.4	12	11	34.4
死亡に至った有害事象		－	0	0.0	－	1	5.9	－	1	3.1
中止に至った有害事象		3	3	20.0	0	0	0.0	3	3	9.4
休薬・減量に至った有害事象		8	4	26.7	21	9	52.9	29	13	40.6

*: 治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-1

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 有害事象

2.7.4.2.1.2.1.1 B-1801 試験

B-1801 試験における開始用量群別の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）を表 2.7.4-13 に示す。

基本語（PT）として，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。

表 2.7.4-13 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）
（B-1801 試験）

PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17			全体 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
有害事象	90	15	100.0	128	17	100.0	218	32	100.0
甲状腺機能低下症	9	9	60.0	15	15	88.2	24	24	75.0
高トリグリセリド血症	10	9	60.0	8	8	47.1	18	17	53.1
高コレステロール血症	3	3	20.0	13	7	41.2	16	10	31.3
状態悪化	5	5	33.3	1	1	5.9	6	6	18.8
好中球減少症	3	2	13.3	3	3	17.6	6	5	15.6
便秘	3	3	20.0	3	2	11.8	6	5	15.6
脂質異常症	0	0	0.0	5	5	29.4	5	5	15.6
肝機能異常	0	0	0.0	5	5	29.4	5	5	15.6
好中球数減少	1	1	6.7	5	3	17.6	6	4	12.5
白血球数減少	2	2	13.3	4	2	11.8	6	4	12.5
低 HDL コレステロール血症	2	2	13.3	3	2	11.8	5	4	12.5
食欲減退	0	0	0.0	4	4	23.5	4	4	12.5
倦怠感	0	0	0.0	4	4	23.5	4	4	12.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	6.7	3	3	17.6	4	4	12.5

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-2

2.7.4.2.1.2.1.2 B-1901 試験

B-1901 試験における開始用量群別の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）を表 2.7.4-14 に示す。

基本語（PT）として，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。

表 2.7.4-14 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）
（B-1901 試験）

PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17			全体 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
有害事象	136	15	100.0	192	17	100.0	328	32	100.0
甲状腺機能低下症	9	9	60.0	15	15	88.2	24	24	75.0
高トリグリセリド血症	11	9	60.0	8	8	47.1	19	17	53.1
高コレステロール血症	3	3	20.0	14	7	41.2	17	10	31.3
上咽頭炎	8	5	33.3	4	4	23.5	12	9	28.1
便秘	5	5	33.3	3	2	11.8	8	7	21.9
状態悪化	5	5	33.3	2	2	11.8	7	7	21.9
好中球減少症	7	3	20.0	3	3	17.6	10	6	18.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2	13.3	3	3	17.6	6	5	15.6
脂質異常症	0	0	0.0	5	5	29.4	5	5	15.6
肝機能異常	0	0	0.0	5	5	29.4	5	5	15.6
倦怠感	1	1	6.7	4	4	23.5	5	5	15.6
好中球数減少	1	1	6.7	8	3	17.6	9	4	12.5
白血球数減少	2	2	13.3	6	2	11.8	8	4	12.5
低 HDL コレステロール血症	2	2	13.3	3	2	11.8	5	4	12.5
食欲減退	0	0	0.0	4	4	23.5	4	4	12.5
不眠症	2	2	13.3	2	2	11.8	4	4	12.5
頭痛	3	3	20.0	1	1	5.9	4	4	12.5
そう痒症	1	1	6.7	3	3	17.6	4	4	12.5

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-2 集計表集計表 4.2.1.1-2

2.7.4.2.1.2.2 副作用

2.7.4.2.1.2.2.1 B-1801 試験

B-1801 試験における開始用量群別の比較的よくみられた副作用（発現率 10%以上，試験全体で 4 例以上に発現）を表 2.7.4-15 に示す。

基本語（PT）として，B-1801 試験において比較的よくみられた副作用（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%），好中球減少症，脂質異常症，肝機能異常（各 5/32 例，15.6%），低 HDL コレステロール血症，白血球数減少（各 4/32 例，12.5%）であった。

表 2.7.4-15 比較的よくみられた副作用（発現率 10%以上：試験全体で 4 例以上に発現）
（B-1801 試験）

PT	100 mg/m²/day 群 N = 15			300 mg/m²/day 群 N = 17			全体 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
副作用	50	15	100.0	87	16	94.1	137	31	96.9
甲状腺機能低下症	9	9	60.0	15	15	88.2	24	24	75.0
高トリグリセリド血症	10	9	60.0	8	8	47.1	18	17	53.1
高コレステロール血症	3	3	20.0	13	7	41.2	16	10	31.3
好中球減少症	3	2	13.3	3	3	17.6	6	5	15.6
脂質異常症	0	0	0.0	5	5	29.4	5	5	15.6
肝機能異常	0	0	0.0	5	5	29.4	5	5	15.6
低 HDL コレステロール血症	2	2	13.3	3	2	11.8	5	4	12.5
白血球数減少	2	2	13.3	3	2	11.8	5	4	12.5

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-3

2.7.4.2.1.2.2.2 B-1901 試験

B-1901 試験における開始用量群別の比較的よくみられた副作用（発現率 10%以上，試験全体で 4 例以上に発現）を表 2.7.4-16 に示す。

基本語（PT）として，B-1901 試験において比較的よくみられた副作用（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%），好中球減少症（6/32 例，18.8%），脂質異常症，肝機能異常（各 5/32 例，15.6%），白血球数減少，低 HDL コレステロール血症（各 4/32 例，12.5%）であった。

表 2.7.4-16 比較的よくみられた副作用（発現率 10%以上：試験全体で 4 例以上に発現）
（B-1901 試験）

PT	100 mg/m²/day 群 N = 15			300 mg/m²/day 群 N = 17			全体 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
副作用	58	15	100.0	120	16	94.1	178	31	96.9
甲状腺機能低下症	9	9	60.0	15	15	88.2	24	24	75.0
高トリグリセリド血症	11	9	60.0	8	8	47.1	19	17	53.1
高コレステロール血症	3	3	20.0	14	7	41.2	17	10	31.3
好中球減少症	7	3	20.0	3	3	17.6	10	6	18.8
脂質異常症	0	0	0.0	5	5	29.4	5	5	15.6
肝機能異常	0	0	0.0	5	5	29.4	5	5	15.6
白血球数減少	2	2	13.3	5	2	11.8	7	4	12.5
低 HDL コレステロール血症	2	2	13.3	3	2	11.8	5	4	12.5

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-3

2.7.4.2.1.3 死亡

2.7.4.2.1.3.1 B-1801 試験

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。

2.7.4.2.1.3.2 B-1901 試験

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を 2 例確認した。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。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 B-1801 試験

B-1801 試験における開始用量群別の重篤な有害事象を表 2.7.4-17 に示す。

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。

表 2.7.4-17 重篤な有害事象（B-1801 試験）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17			全体 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
重篤な有害事象	6	5	33.3	3	3	17.6	9	8	25.0
感染症および寄生虫症	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
皮膚感染	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
甲状腺乳頭癌	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
皮膚および皮下組織障害	2	2	13.3	1	1	5.9	3	3	9.4
薬疹	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
皮膚病変	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	20.0	1	1	5.9	4	4	12.5
状態悪化	3	3	20.0	1	1	5.9	4	4	12.5

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-23

2.7.4.2.1.4.2 B-1901 試験

B-1901 試験における開始用量群別の重篤な有害事象を表 2.7.4-18 に示す。

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。

表 2.7.4-18 重篤な有害事象（B-1901 試験）

SOC PT	100 mg/m²/day 群 N = 15			300 mg/m²/day 群 N = 17			全体 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
重篤な有害事象	7	6	40.0	5	5	29.4	12	11	34.4
感染症および寄生虫症	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
皮膚感染	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
甲状腺乳頭癌	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
眼障害	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
白内障	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
皮膚および皮下組織障害	2	2	13.3	1	1	5.9	3	3	9.4
薬疹	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
皮膚病変	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	20.0	2	2	11.8	5	5	15.6
状態悪化	3	3	20.0	2	2	11.8	5	5	15.6
外科および内科処置	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
白内障手術	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-23

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1 B-1801 試験

B-1801 試験における開始用量群別の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-19 に示す。

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。

表 2.7.4-19 治験薬の投与中止に至った有害事象（B-1801 試験）

SOC PT	100 mg/m²/day 群 N = 15			300 mg/m²/day 群 N = 17			全体 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2	2	13.3	0	0	0.0	2	2	6.3
皮膚および皮下組織障害	2	2	13.3	0	0	0.0	2	2	6.3
薬疹	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-15

2.7.4.2.1.5.1.2 B-1901 試験

B-1901 試験における開始用量群別の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-20 に示す。

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。

表 2.7.4-20 治験薬の投与中止に至った有害事象（B-1901 試験）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17			全体 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3	3	20.0	0	0	0.0	3	3	9.4
皮膚および皮下組織障害	2	2	13.3	0	0	0.0	2	2	6.3
薬疹	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
臨床検査	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-15

2.7.4.2.1.5.2 治験薬の休薬・減量に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.2.1 B-1801 試験

B-1801 試験における開始用量群別の治験薬の休薬・減量に至った有害事象を表 2.7.4-21 に示す。

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。

表 2.7.4-21 治験薬の休薬・減量に至った有害事象（B-1801 試験）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17			全体 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
治験薬の休薬・減量に至った有害事象	4	3	20.0	15	8	47.1	19	11	34.4
血液およびリンパ系障害	2	2	13.3	3	2	11.8	5	4	12.5
白血球減少症	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
好中球減少症	2	2	13.3	2	2	11.8	4	4	12.5
代謝および栄養障害	1	1	6.7	4	4	23.5	5	5	15.6
高トリグリセリド血症	1	1	6.7	2	2	11.8	3	3	9.4
脂質異常症	0	0	0.0	2	2	11.8	2	2	6.3
肝胆道系障害	0	0	0.0	2	2	11.8	2	2	6.3
肝機能異常	0	0	0.0	2	2	11.8	2	2	6.3
皮膚および皮下組織障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
臨床検査	0	0	0.0	6	3	17.6	6	3	9.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	2	2	11.8	2	2	6.3
好中球数減少	0	0	0.0	3	2	11.8	3	2	6.3
白血球数減少	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-13

2.7.4.2.1.5.2.2 B-1901 試験

B-1901 試験における開始用量群別の治験薬の休薬・減量に至った有害事象を表 2.7.4-22 に示す。

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。

表 2.7.4-22 治験薬の休薬・減量に至った有害事象（B-1901 試験）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17			全体 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
治験薬の休薬・減量に至った有害事象	8	4	26.7	21	9	52.9	29	13	40.6
血液およびリンパ系障害	5	3	20.0	3	2	11.8	8	5	15.6
白血球減少症	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
好中球減少症	5	3	20.0	2	2	11.8	7	5	15.6
代謝および栄養障害	1	1	6.7	4	4	23.5	5	5	15.6
高トリグリセリド血症	1	1	6.7	2	2	11.8	3	3	9.4
脂質異常症	0	0	0.0	2	2	11.8	2	2	6.3
眼障害	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
白内障	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
肝胆道系障害	0	0	0.0	2	2	11.8	2	2	6.3
肝機能異常	0	0	0.0	2	2	11.8	2	2	6.3
皮膚および皮下組織障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.1
臨床検査	1	1	6.7	11	4	23.5	12	5	15.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	6.7	2	2	11.8	3	3	9.4
リンパ球数減少	0	0	0.0	1	1	5.9	1	1	3.1
好中球数減少	0	0	0.0	5	2	11.8	5	2	6.3
白血球数減少	0	0	0.0	3	1	5.9	3	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-13

2.7.4.2.1.6 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。

2.7.4.2.1.6.1 脂質異常症

B-1801 試験及び B-1901 試験における脂質異常症に関連する有害事象を表 2.7.4-23 に示す。

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。

表 2.7.4-23 脂質異常症に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
脂質異常症	48	27	84.4	50	27	84.4
代謝および栄養障害	45	24	75.0	47	24	75.0
高コレステロール血症	16	10	31.3	17	10	31.3
高トリグリセリド血症	18	17	53.1	19	17	53.1
脂質異常症	5	5	15.6	5	5	15.6
高脂血症	1	1	3.1	1	1	3.1
低 HDL コレステロール血症	5	4	12.5	5	4	12.5
臨床検査	3	3	9.4	3	3	9.4
血中コレステロール増加	2	2	6.3	2	2	6.3
低比重リポ蛋白増加	1	1	3.1	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.2 膵炎

B-1801 試験及び B-1901 試験における膵炎に関連する有害事象を表 2.7.4-24 に示す。

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。

表 2.7.4-24 膵炎に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
膵炎	7	5	15.6	11	8	25.0
胃腸障害	6	4	12.5	10	7	21.9
腹痛	2	1	3.1	4	2	6.3
上腹部痛	1	1	3.1	2	2	6.3
悪心	2	2	6.3	3	3	9.4
嘔吐	1	1	3.1	1	1	3.1
臨床検査	1	1	3.1	1	1	3.1
アミラーゼ増加	1	1	3.1	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.3 内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）

2.7.4.2.1.6.3.1 内分泌障害（甲状腺機能低下）

B-1801 試験及び B-1901 試験における内分泌障害（甲状腺機能低下）に関連する有害事象を表 2.7.4-25 に示す。

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。

表 2.7.4-25 内分泌障害（甲状腺機能低下）に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
内分泌障害（甲状腺機能低下）	26	26	81.3	26	26	81.3
内分泌障害	25	25	78.1	25	25	78.1
甲状腺機能低下症	24	24	75.0	24	24	75.0
中枢性甲状腺機能低下症	1	1	3.1	1	1	3.1
臨床検査	1	1	3.1	1	1	3.1
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1	3.1	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.3.2 内分泌障害（低血糖）

B-1801 試験及び B-1901 試験における内分泌障害（低血糖）に関連する有害事象を表 2.7.4-26 に示す。

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。

表 2.7.4-26 内分泌障害（低血糖）に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
内分泌障害（低血糖）	0	0	0.0	2	2	6.3
精神障害	0	0	0.0	1	1	3.1
不安	0	0	0.0	1	1	3.1
神経系障害	0	0	0.0	1	1	3.1
傾眠	0	0	0.0	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.4 血液毒性

B-1801 試験及び B-1901 試験における血液毒性に関連する有害事象を表 2.7.4-27 に示す。

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。

表 2.7.4-27 血液毒性に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
血液毒性	26	13	40.6	36	15	46.9
血液およびリンパ系障害	12	7	21.9	16	8	25.0
貧血	2	2	6.3	2	2	6.3
白血球減少症	4	3	9.4	4	3	9.4
好中球減少症	6	5	15.6	10	6	18.8
臨床検査	14	7	21.9	20	8	25.0
リンパ球数減少	2	2	6.3	3	3	9.4
好中球数減少	6	4	12.5	9	4	12.5
白血球数減少	6	4	12.5	8	4	12.5

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.5 肝機能障害

B-1801 試験及び B-1901 試験における肝機能障害に関連する有害事象を表 2.7.4-28 に示す。

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。

表 2.7.4-28 肝機能障害に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
肝機能障害	10	9	28.1	10	9	28.1
肝胆道系障害	7	7	21.9	7	7	21.9
肝嚢胞	1	1	3.1	1	1	3.1
肝機能異常	5	5	15.6	5	5	15.6
脂肪肝	1	1	3.1	1	1	3.1
臨床検査	3	2	6.3	3	2	6.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	6.3	2	2	6.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	3.1	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.6 感染症

B-1801 試験及び B-1901 試験における感染症に関連する有害事象を表 2.7.4-29 に示す。

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。

表 2.7.4-29 感染症に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
感染症	15	11	34.4	35	17	53.1
感染症および寄生虫症	15	11	34.4	35	17	53.1
毛包炎	1	1	3.1	1	1	3.1
真菌感染	1	1	3.1	1	1	3.1
皮膚真菌感染	0	0	0.0	1	1	3.1
歯肉炎	0	0	0.0	1	1	3.1
帯状疱疹	0	0	0.0	1	1	3.1
麦粒腫	0	0	0.0	1	1	3.1
上咽頭炎	3	3	9.4	12	9	28.1
口腔カンジダ症	1	1	3.1	1	1	3.1
外耳炎	1	1	3.1	1	1	3.1
爪囲炎	2	2	6.3	3	2	6.3
歯周炎	0	0	0.0	1	1	3.1
皮膚感染	1	1	3.1	1	1	3.1
足部白癬	0	0	0.0	1	1	3.1
尿路感染	0	0	0.0	1	1	3.1
細菌感染	1	1	3.1	1	1	3.1
咽喉頭炎	1	1	3.1	1	1	3.1
ダニ皮膚炎	1	1	3.1	1	1	3.1
口唇感染	1	1	3.1	1	1	3.1
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	3.1
感染性皮膚嚢腫	0	0	0.0	1	1	3.1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1	3.1	1	1	3.1
COVID-19	0	0	0.0	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.7 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。

2.7.4.2.1.6.8 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。

2.7.4.2.1.6.9 白内障

B-1801 試験及び B-1901 試験における白内障に関連する有害事象を表 2.7.4-30 に示す。

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。

表 2.7.4-30 白内障に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
白内障	0	0	0.0	4	3	9.4
眼障害	0	0	0.0	3	2	6.3
白内障	0	0	0.0	3	2	6.3
外科および内科処置	0	0	0.0	1	1	3.1
白内障手術	0	0	0.0	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.10 間質性肺疾患

B-1801 試験及び B-1901 試験における間質性肺炎に関連する有害事象を表 2.7.4-31 に示す。

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。

表 2.7.4-31 間質性肺炎に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
間質性肺疾患	0	0	0.0	1	1	3.1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	3.1
肺臓炎	0	0	0.0	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.11 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。

2.7.4.2.1.6.12 血栓症

B-1801 試験及び B-1901 試験における血栓症に関連する有害事象を表 2.7.4-32 に示す。

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。

表 2.7.4-32 血栓症に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
血栓症	1	1	3.1	1	1	3.1
血管障害	1	1	3.1	1	1	3.1
深部静脈血栓症	1	1	3.1	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.13 横紋筋融解症

B-1801 試験及び B-1901 試験における横紋筋融解症に関連する有害事象を表 2.7.4-33 に示す。

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。

表 2.7.4-33 横紋筋融解症に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
横紋筋融解症	4	4	12.5	7	6	18.8
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	1	1	3.1
筋肉痛	0	0	0.0	1	1	3.1
臨床検査	4	4	12.5	6	5	15.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4	12.5	6	5	15.6

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.14 有棘細胞癌及び基底細胞癌

B-1801 試験及び B-1901 試験における有棘細胞癌及び基底細胞癌に関連する有害事象を表 2.7.4-34 に示す。

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。

表 2.7.4-34 有棘細胞癌及び基底細胞癌に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
有棘細胞癌及び基底細胞癌	1	1	3.1	3	3	9.4
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	3.1	3	3	9.4
皮膚乳頭腫	1	1	3.1	3	3	9.4

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.6.15 薬剤性過敏症症候群（DIHS）

B-1801 試験及び B-1901 試験における薬剤性過敏症症候群（DIHS）に関連する有害事象を表 2.7.4-35 に示す。

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。

表 2.7.4-35 薬剤性過敏症症候群（DIHS）に関連する有害事象

SOC PT	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
薬剤誘発性過敏症症候群	1	1	3.1	1	1	3.1
皮膚および皮下組織障害	1	1	3.1	1	1	3.1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	3.1	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-21，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-21

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

B-1801 試験及び B-1901 試験における器官別大分類（SOC）別の有害事象を表 2.7.4-36 に示す。

器官別大分類（SOC）として，B-1801 試験において最も発現率が高かった有害事象は，代謝および栄養障害（26/32 例，81.3%）であり，次いで内分泌障害（25/32 例，78.1%），臨床検査（17/32 例，53.1%）と続いた。

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）別の有害事象

SOC	B-1801 試験 N = 32			B-1901 試験 N = 32		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
有害事象	218	32	100.0	328	32	100.0
代謝および栄養障害	53	26	81.3	55	26	81.3
内分泌障害	25	25	78.1	25	25	78.1
臨床検査	31	17	53.1	40	18	56.3
感染症および寄生虫症	15	11	34.4	35	17	53.1
一般・全身障害および投与部位の状態	15	12	37.5	22	16	50.0
皮膚および皮下組織障害	15	10	31.3	24	13	40.6
胃腸障害	16	9	28.1	28	13	40.6
筋骨格系および結合組織障害	6	4	12.5	15	9	28.1
血液およびリンパ系障害	12	7	21.9	16	8	25.0
肝胆道系障害	7	7	21.9	7	7	21.9
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	3	9.4	7	7	21.9
眼障害	1	1	3.1	12	7	21.9
傷害，中毒および処置合併症	6	5	15.6	9	6	18.8
神経系障害	4	4	12.5	7	6	18.8
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	2	6.3	11	6	18.8
精神障害	3	3	9.4	5	5	15.6
血管障害	1	1	3.1	4	3	9.4
免疫系障害	1	1	3.1	2	2	6.3
心臓障害	1	1	3.1	2	2	6.3
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	3.1
外科および内科処置	0	0	0.0	1	1	3.1

MedDRA/J version 25.0 によりコーディング
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.1-2，5.3.5.2-2 集計表 4.2.1.1-2

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

B-1801 試験及び B-1901 試験における重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.1.2.6 及び 2.7.6.2.2.5 にそれぞれ示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

B-1801 試験及び B-1901 試験における血液学的検査の要約統計量の変化を 5.3.5.2-1 集計表 4.3.2.1-1 及び 5.3.5.2-2 集計表 4.2.2.1-1 にそれぞれ示す。また，B-1801 試験及び B-1901 試験における血液学的検査の異常判定のシフトテーブルを 5.3.5.2-1 集計表 4.3.2.1-5 及び 5.3.5.2-2 集計表 4.2.2.1-5 にそれぞれ示す。

赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリットの中央値は，開始用量にかかわらず，本剤の投与に伴い減少傾向を認めたが，経時的な変動は全般的に小さかった。また，血小板数の中央値は，開始用量にかかわらず，本剤の投与に伴い増加傾向を認めたが，経時的な変動は全般的に小さかった。

白血球数及び好中球（%）の中央値は，開始用量にかかわらず，本剤の投与に伴い減少傾向を認めたが，経時的な変動は全般的に小さかった。また，リンパ球（%）の中央値は，開始用量にかかわらず，本剤の投与に伴い増加傾向を認めたが，経時的な変動は全般的に小さ

かった。好中球及びリンパ球以外の白血球分画（%）の中央値についても，本剤の投与に伴う経時的な変動は全般的に小さかった。

プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の中央値は，開始用量にかかわらず，本剤の投与に伴う経時的な変動は全般的に小さかった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

B-1801 試験及び B-1901 試験における血液生学的検査の要約統計量の変化を 5.3.5.2-1 集計表 4.3.2.1-2 及び 5.3.5.2-2 集計表 4.2.2.1-2 にそれぞれ示す。また，B-1801 試験及び B-1901 試験における血液生化学検査の異常判定のシフトテーブルを 5.3.5.2-1 集計表 4.3.2.1-6 及び 5.3.5.2-2 集計表 4.2.2.1-6 にそれぞれ示す。

血糖値，電解質検査値，肝機能検査値，腎機能検査値及びその他の検査値の中央値は，開始用量にかかわらず，本剤の投与に伴う経時的な変動は全般的に小さかった。

2.7.4.3.1 空腹時脂質検査及び甲状腺検査

B-1801 試験及び B-1901 試験における空腹時脂質検査及び甲状腺検査の要約統計量の変化を 5.3.5.2-1 集計表 4.3.2.1-3 及び 5.3.5.2-2 集計表 4.2.2.1-3 にそれぞれ示す。また，B-1801 試験及び B-1901 試験における空腹時脂質検査及び甲状腺検査の異常判定のシフトテーブルを 5.3.5.2-1 集計表 4.3.2.1-7 及び 5.3.5.2-2 集計表 4.2.2.1-7 にそれぞれ示す。

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。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン（体温，脈拍，呼吸数，血圧）

B-1801 試験及び B-1901 試験におけるバイタルサイン（体温，脈拍，呼吸数，血圧）の要約統計量の変化を 5.3.5.2-1 集計表 4.3.3-1 及び 5.3.5.2-2 集計表 4.2.3-1 にそれぞれ示す。

本剤の投与に伴うバイタルサイン（体温，脈拍，呼吸数，血圧）の中央値の経時的な変動は全般的に小さかった。

2.7.4.4.2 体重

B-1801 試験及び B-1901 試験における体重の要約統計量の変化を 5.3.5.2-1 集計表 4.3.3-2 及び 5.3.5.2-2 集計表 4.2.3-2 にそれぞれ示す。

本剤の投与に伴う体重の中央値の経時的な変動は全般的に小さかった。

2.7.4.4.3 12 誘導心電図

B-1801 試験及び B-1901 試験における 12 誘導心電図のシフトテーブルを 5.3.5.2-1 集計表 4.3.2.4-1 及び 5.3.5.2-2 集計表 4.2.2.4-1 にそれぞれ示す。

B-1801 試験では，12 誘導心電図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。

B-1901 試験では，12 誘導心電図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 300 mg/m^2/day 群にて治験薬の投与を開始し，72 週時に心室性期外収縮を認め，異常ありと判定された。

2.7.4.4.4 細隙灯顕微鏡検査

B-1801 試験及び B-1901 試験における細隙灯顕微鏡検査のシフトテーブルを 5.3.5.2-1 集計表 4.3.2.4-3 及び 5.3.5.2-2 集計表 4.2.2.4-3 にそれぞれ示す。

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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

2.7.4.5.1.1.1 B-1801 試験

B-1801 試験における年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の有害事象の要約を表 2.7.4-37 に示す。

B-1801 試験の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。

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。

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。

表 2.7.4-37 年齢別の有害事象の要約（B-1801 試験）

	100 mg/m^2/day 群 N = 15				300 mg/m^2/day 群 N = 17				全体 N = 32			
	65 歳未満 N = 4		65 歳以上 N = 11		65 歳未満 N = 5		65 歳以上 N = 12		65 歳未満 N = 9		65 歳以上 N = 23	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	4	100.0	11	100.0	5	100.0	12	100.0	9	100.0	23	100.0
Grade 3 以上の事象	3	75.0	5	45.5	3	60.0	7	58.3	6	66.7	12	52.2
重篤な有害事象	2	50.0	3	27.3	1	20.0	2	16.7	3	33.3	5	21.7

2.7.4.5.1.1.2 B-1901 試験

B-1901 試験における年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の有害事象の要約を表 2.7.4-38 に示す。

B-1901 試験の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。

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 44.4%（4/9 例），65 歳以上の集団において 30.4%（7/23 例）に発現を認めた。

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。

表 2.7.4-38 年齢別の有害事象の要約（B-1901 試験）

	100 mg/m^2/day 群 N = 15				300 mg/m^2/day 群 N = 17				全体 N = 32			
	65 歳未満 N = 4		65 歳以上 N = 11		65 歳未満 N = 5		65 歳以上 N = 12		65 歳未満 N = 9		65 歳以上 N = 23	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	4	100.0	11	100.0	5	100.0	12	100.0	9	100.0	23	100.0
Grade 3 以上の事象	3	75.0	6	54.5	3	60.0	8	66.7	6	66.7	12	52.2
重篤な有害事象	3	75.0	3	27.3	1	20.0	4	33.3	4	44.4	7	30.4

2.7.4.5.1.2 性別

2.7.4.5.1.2.1 B-1801 試験

B-1801 試験における男女別の有害事象の要約を表 2.7.4-39 に示す。

B-1801 試験の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。

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。

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。

表 2.7.4-39 男女別の有害事象の要約（B-1801 試験）

	100 mg/m^2/day 群 N = 15				300 mg/m^2/day 群 N = 17				全体 N = 32			
	男性 N = 7		女性 N = 8		男性 N = 7		女性 N = 10		男性 N = 14		女性 N = 18	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	7	100.0	8	100.0	7	100.0	10	100.0	14	100.0	18	100.0
Grade 3 以上の事象	5	71.4	3	37.5	5	71.4	5	50.0	10	71.4	8	44.4
重篤な有害事象	3	42.9	2	25.0	0	0.0	3	30.0	3	21.4	5	27.8

2.7.4.5.1.2.2 B-1901 試験

B-1901 試験における男女別の有害事象の要約を表 2.7.4-40 に示す。

B-1901 試験の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。

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 28.6%（4/14 例），女性の集団において 38.9%（7/18 例）に発現を認めた。

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。

表 2.7.4-40 男女別の有害事象の要約（B-1901 試験）

	100 mg/m^2/day 群 N = 15				300 mg/m^2/day 群 N = 17				全体 N = 32			
	男性 N = 7		女性 N = 8		男性 N = 7		女性 N = 10		男性 N = 14		女性 N = 18	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	7	100.0	8	100.0	7	100.0	10	100.0	14	100.0	18	100.0
Grade 3 以上の事象	5	71.4	4	50.0	5	71.4	6	60.0	10	71.4	8	44.4
重篤な有害事象	3	60.0	3	37.5	1	14.3	4	40.0	4	28.6	7	38.9

2.7.4.5.1.3 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。

2.7.4.5.1.4 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。

2.7.4.5.1.5 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。

2.7.4.5.2 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。

2.7.4.5.3 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。

2.7.4.5.4 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。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していない。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.5.8 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。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は，皮膚 T 細胞リンパ腫（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。

国内市販後データとして，CTCL 患者を対象として実施した特定使用成績調査（全例調査）の概略を 2.7.4.6.1.1，副作用・感染症症例報告の概略を 2.7.4.6.1.2 にそれぞれ要約した。また，海外市販後データとして，重篤な副作用報告の概略を 2.7.4.6.2.1，推定服用患者数を 2.7.4.6.2.2 にそれぞれ要約した。

なお，PSUR を 5.3.6.1 に添付した。

2.7.4.6.1 国内市販後データ

2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査（全例調査）

承認条件に基づき，本邦における本剤の製造販売承認取得後に CTCL 患者に対して本剤が投与された全症例を対象に，使用実態下における本剤使用患者の背景情報の把握と本剤の安全性及び有効性に関するデータの収集を目的として特定使用成績調査（全例調査）を実施した。

2016 年 6 月 23 日から 2019 年 12 月 31 日までに集積された安全性解析対象症例 291 例のうち，副作用は 284 例（97.6%）に 1007 件の発現を認めた。30 件以上の発現を認めた副作用は，甲状腺機能低下症（229 件），高トリグリセリド血症（122 件），脂質異常症（80 件），高コレステロール血症（52 件），好中球減少症（35 件），白血球数減少（33 件），好中球数減少，肝機能異常（各 31 件）であった。

2.7.4.6.1.2 副作用・感染症症例報告

本邦における本剤の製造販売承認取得後に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，「機構」）に報告した本剤の主な副作用・感染症症例（報告例数 3 例以上）を表 2.7.4-41 に示す。

2016 年 1 月 22 日から 2023 年 1 月 21 日までの期間において本剤の主な副作用・感染症症例として 150 件 116 例を機構に報告しており，このうち報告例数が 3 例以上の副作用・感染症症例は，高トリグリセリド血症は 44 例，脂質異常症は 13 例，白内障は 7 例，高脂血症は 6 例，貧血，白血球減少症，甲状腺機能低下症，心不全，間質性肺疾患は各 3 例であった。また，死亡は 3 例であった。

表 2.7.4-41 機構へ報告した主な副作用・感染症症例（報告例数 3 例以上）

SOC PT	発現例数
血液およびリンパ系障害	
貧血	3
白血球減少症	3
内分泌障害	
甲状腺機能低下症	3
代謝および栄養障害	
高トリグリセリド血症	44
脂質異常症	13
高脂血症	6
眼障害	
白内障	7
心臓障害	
心不全	3
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
間質性肺疾患	3
一般・全身障害におよび投与部位の状態	
死亡	3

2.7.4.6.2 海外市販後データ

2.7.4.6.2.1 重篤な副作用報告

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 日までの期間の市販後における本剤の重篤な副作用の累積報告は 816 件であった（5.3.6.1）。

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（5.3.6.1）。

2.7.4.6.2.2 推定服用患者数

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 日までの期間の市販後における本剤の推定服用患者数は約 52,009 例と推定されている（5.3.6.1）。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 注目すべき有害事象の定義

B-1801 試験及び B-1901 試験における注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4-42 に示す。

表 2.7.4-42 注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象	定義（該当する MedDRA コード）
脂質異常症	SOC: 10027433/代謝および栄養障害/Metabolism and nutrition disorders HLGT: 10013317/脂質代謝障害/Lipid metabolism disorders
	SOC: 10022891/臨床検査/Investigations HLGT: 10024580/脂質検査/Lipid analyses
膵炎	SMQ: 20000022/急性膵炎（SMQ）/Acute pancreatitis (SMQ)
内分泌障害（甲状腺機能低下）	SOC: 10014698/内分泌障害/Endocrine disorders
	SOC: 10022891/臨床検査/Investigations HLGT: 10014706/内分泌検査（性ホルモン検査を含む）/Endocrine investigations (incl sex hormones)
内分泌障害（低血糖）	SOC: 10014698/内分泌障害/Endocrine disorders HLGT: 10018424/糖代謝障害（糖尿病を含む）/Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus) HLT: 10021001/低血糖状態 NEC/Hypoglycaemic conditions NEC
	SMQ1: 20000226/低血糖（SMQ）/Hypoglycaemia (SMQ)
	SMQ2: 20000072/低血糖性および神経性ショック症状（SMQ）/Hypoglycaemic and neurogenic shock conditions (SMQ)
血液毒性	SOC: 10005329/血液およびリンパ系障害/Blood and lymphatic system disorders
	SOC: 10022891/臨床検査/Investigations HLGT: 10018851/血液学的検査（血液型検査を含む）/Haematology investigations (incl blood groups)
肝機能障害	SOC: 10019805/肝胆道系障害/Hepatobiliary disorders
	SOC: 10022891/臨床検査/Investigations HLGT: 10019809/肝胆道系検査/Hepatobiliary investigations
感染症	SOC: 10021881/感染症および寄生虫症/Infections and infestations
	SOC: 10022891/臨床検査/Investigations HLGT: 10027529/微生物学的および血清学的検査/Microbiology and serology investigations
光線過敏症	SOC: 10040785/皮膚および皮下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders HLGT: 10014982/表皮および皮膚異常/Epidermal and dermal conditions HLT: 10072982/光過敏および光線性皮膚症状態/Photosensitivity and photodermatosis conditions
催奇形性	SOC: 10010331/先天性，家族性および遺伝性障害/Congenital, familial and genetic disorders HLGT: 10027664/先天性および遺伝性障害 NEC/Congenital and hereditary disorders NEC HLT: 10010445/先天性障害 NEC/Congenital disorders NEC PT: 10043275/催奇形性/Teratogenicity
	SOC: 10022117/傷害，中毒および処置合併症/Injury, poisoning and procedural complications HLGT: 10071947/曝露，化学的損傷および中毒/Exposures, chemical injuries and poisoning HLT: 10035777/中毒および毒性/Poisoning and toxicity PT: 10043275/催奇形性/Teratogenicity
	SMQ: 20000185/妊娠と新生児のトピック（SMQ）/Pregnancy and neonatal topics (SMQ)
白内障	SOC: 10015919/眼障害/Eye disorders HLGT: 10002693/眼前方部構造変化，沈着および変性/Anterior eye structural change, deposit and degeneration HLT: 10007772/白内障状態/Cataract conditions
	SMQ: 20000155 /水晶体障害（SMQ）/Lens disorders (SMQ)

表 2.7.4-42 注目すべき有害事象の定義（続き）

注目すべき有害事象	定義（該当する MedDRA コード）
間質性肺炎	SOC: 10038738/呼吸器，胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders HLGT: 10024967/下気道障害（閉塞および感染を除く）/Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection) HLT: 10033979/肺実質障害 NEC/Parenchymal lung disorders NEC
	SOC: 10038738/呼吸器，胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders HLGT: 10038716/呼吸器系障害 NEC/Respiratory disorders NEC HLT: 10057184/気道障害 NEC/Respiratory tract disorders NEC PT: 10025082/肺障害/Lung disorder
	SOC: 10007541/心臓障害/Cardiac disorders HLGT: 10082206/心障害，徴候および症状 NEC/Cardiac disorders, signs and symptoms NEC HLT: 10013975/呼吸困難/Dyspnoeas
	SMQ: 20000042/間質性肺疾患（SMQ）/Interstitial lung disease (SMQ)
ビタミン A 過剰症	SOC: 10027433/代謝および栄養障害/Metabolism and nutrition disorders HLGT: 10047635/ビタミン関連障害/Vitamin related disorders HLT: 10020914/高ビタミン症 NEC/Hypervitaminoses NEC PT: 10020916/ビタミン A 過剰症/Hypervitaminosis A
	SOC: 10022891/臨床検査/Investigations HLGT: 10027432/代謝，栄養学的および血液ガス検査/Metabolic, nutritional and blood gas investigations HLT: 10047598/ビタミン検査/Vitamin analyses PT: 10062185/ビタミン A 増加/Vitamin A increased
	SOC: 10022891/臨床検査/Investigations HLGT: 10027432/代謝，栄養学的および血液ガス検査/Metabolic, nutritional and blood gas investigations HLT: 10047598/ビタミン検査/Vitamin analyses PT: 10050712/ビタミン A/Vitamin A
	SOC: 10022891/臨床検査/Investigations HLGT: 10027432/代謝，栄養学的および血液ガス検査/Metabolic, nutritional and blood gas investigations HLT: 10047598/ビタミン検査/Vitamin analyses PT: 10062183/ビタミン A 異常/Vitamin A abnormal
血栓症	SMQ2: 20000082/動脈の塞栓および血栓（SMQ）/Embolic and thrombotic events, arterial (SMQ)
	SMQ2: 20000084/静脈の塞栓および血栓（SMQ）/Embolic and thrombotic events, venous (SMQ)
	SMQ2: 20000083/血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（SMQ）/Embolic and thrombotic events, vessel type unspecified and mixed arterial and venous (SMQ)
横紋筋融解症	SMQ1: 20000002/横紋筋融解症／ミオパチー（SMQ）/Rhabdomyolysis/myopathy (SMQ)
有棘細胞癌及び基底細胞癌	SOC: 10029104/良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) HLGT: 10040899/良性皮膚新生物/Cutaneous neoplasms benign
	SOC: 10040785/皮膚および皮下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders HLGT: 10040899/良性皮膚新生物/Cutaneous neoplasms benign
	SOC: 10029104/良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) HLGT: 10040900/悪性および詳細不明の皮膚新生物/Skin neoplasms malignant and unspecified
	SOC: 10040785/皮膚および皮下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders HLGT: 10040900/悪性および詳細不明の皮膚新生物/Skin neoplasms malignant and unspecified
薬剤誘発性過敏症症候群	PT: 10073508/好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応/Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
	LLT: 10059724/薬剤誘発性過敏症症候群/Drug-induced hypersensitivity syndrome
	LLT: 10058163/紅斑丘疹型薬疹/Papuloerythematous drug eruption に DIHS の主な症状である PT: 10037660/発熱/Pyrexia を併発した症例
	PT: 10015218/多形紅斑/Erythema multiforme に DIHS の主な症状である PT: 10037660/発熱/Pyrexia を併発した症例
	LLT: 10015277/紅皮症/Erythroderma に DIHS の主な症状である PT: 10037660/発熱/Pyrexia を併発した症例
	LLT: 薬剤誘発性過敏症症候群の属する以下の SMQ（Scope: N）に含まれる副作用を発現した症例のうち DIHS の主な症状である発熱を併発した症例
	SMQ: 0000225/好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群（SMQ）/Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (SMQ)
	SMQ: 20000020/重症皮膚副作用（SMQ）/Severe cutaneous adverse reactions (SMQ)
	SMQ: 20000214/過敏症（SMQ）/Hypersensitivity (SMQ)

タルグレチンカプセル 75 mg
—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）

2.7.5　参考文献

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

2.7.5 参考文献.....3

2.7.5 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） 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]
4） 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. [5.4.4]
5） 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]
6） 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]
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]
9） 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]