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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

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
2.7.6　個々の試験のまとめ.....5
2.7.6.1　B-1801 試験［有効性及び安全性試験］（評価資料）.....5
2.7.6.2　B-1901 試験［有効性及び安全性試験］（評価資料）.....34
2.7.6.3　付録.....64

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
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
β-hCG	β-human chorionic gonadotropin	β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症（2019 年）
CR	complete response	完全寛解
CRu	complete response/unconfirmed	不確定完全寛解
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
DCR	disease control rate	病勢コントロール割合
DIHS	drug-induced hypersensitivity syndrome	薬剤性過敏症症候群
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
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
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
HU	HTLV-1 associated uveitis	HTLV-1 関連ぶどう膜炎
IUD	intrauterine device	子宮内避妊器具
λ_z	terminal phase elimination rate constant	最終消失速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LSG	Lymphoma Study Group	－
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）
NB-UVB	narrowband ultraviolet B	ナローバンド中波長紫外線
NE	not evaluable	評価不能

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）
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
PT	preferred term	基本語
R_{AUC}	－	AUC に関する累積係数
R_{Cmax}	－	C_{max} に関する累積係数
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］
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	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
TTP	time to progression	無増悪期間
UV	ultraviolet	紫外線

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 B-1801 試験［有効性及び安全性試験］（評価資料）

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対するベキサロテンの有効性，安全性及び薬物動態を評価する，多施設共同，2 用量並行群デザイン，無作為化，非盲検，第 II 相試験

添付資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

(1) 試験の表題

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対するベキサロテンの有効性，安全性及び薬物動態を評価する，多施設共同，2 用量並行群デザイン，無作為化，非盲検，第 II 相試験

(2) 治験責任医師

[redacted] 他，計 15 名

(3) 治験実施医療機関

[redacted] [redacted] 他，計 15 施設

(4) 公表論文

なし

(5) 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（最終被験者の検査・観察終了日）

(6) 開発のフェーズ

第 II 相

(7) 目的

主目的

- ATL 患者に対するベキサロテン 2 用量の有効性を Modified Severity-weighted Assessment Tool（mSWAT）により検討する

副次目的

- ATL 患者に対するベキサロテン 2 用量の安全性を検討する
- ATL 患者に対するベキサロテン 2 用量の有効性を 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)］により検討する

- ATL 患者に対するベキサロテン 2 用量の薬物動態を検討する

(8) 試験方法

本試験は，ATL 患者に対するベキサロテン（以下，「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。

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に参加可能とした。

本試験は，次の 3 期で構成されている。

- スクリーニング期
  投薬開始前 2 週間以内に実施するスクリーニング来院
- 治療期
  24 週間。なお，24 週間の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）に参加することができる。
- フォローアップ期
  4 週間のフォローアップ期間（継続投与試験不参加者のみ）

(9) 被験者数

計画時：開始用量 100 mg/m^2/day 群 19 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群 19 例
解析時：開始用量 100 mg/m^2/day 群 15 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群 17 例

最大解析対象集団（FAS）：32 例
有効性解析対象集団：29 例
安全性解析対象集団：32 例
薬物濃度解析対象集団：32 例
薬物動態パラメーター解析対象集団：32 例

(10) 診断及び主な組み入れ基準

<u>対象疾患</u>

成人 T 細胞白血病リンパ腫

<u>選択基準</u>

1) 血清抗ヒト T 細胞白血病ウイルス（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，リンパ腫研究グループ（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[1]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[1]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（分子標的薬などを含む）により寛解が得られた患者

2） 治験参加同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者

3） スクリーニング時の一般状態［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）による Performance Status］が 0～2 の患者

4） 主たる臓器機能が保持されている患者

- 十分な腎機能（推算糸球体濾過量（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（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（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 1000 /μL 以上，血小板数 50000 /μL 以上）を保持している患者

5） 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）

6） 妊娠可能な女性被験者では，治験薬投与開始前 7 日以内に実施した血清妊娠テスト（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[2]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

7） 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[2]で避妊を行うことに合意できる患者

8） 本試験への参加について文書による同意が得られた患者

1：予後不良因子とは，以下のいずれかを 1 つでも満たす場合とする。:

血中尿素窒素（BUN）>施設基準値上限，乳酸脱水素酵素（LDH）>施設基準値上限，血清アルブミン<施設基準値下限

2：有効な避妊法とは，以下のいずれかとする。:

コンドーム，経口避妊薬，ペッサリー，子宮内避妊器具（IUD）。

ただし，経口避妊薬による避妊法の場合には，経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。

除外基準

1） 中枢神経病変を伴う ATL の患者
2） スクリーニング時に活動性の重複癌を有する患者
3） HTLV-1 関連脊髄症（HAM）又は HTLV-1 関連ぶどう膜炎（HU）の患者
4） skin-directed therapy[1] 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
5） 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
6） 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
7） スクリーニング来院以前の化学療法（分子標的薬などを含む）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
8） 治験薬投与開始前 12 週以内に他の治験薬が投与されていた患者
9） 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
10） 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
11） 膵炎の既往又は膵炎のリスク因子を有する患者
12） 重篤な合併症，又は重症の感染症のある患者
13） 重篤なアレルギー又は重篤な薬物過敏症の既往のある患者
14） 長時間の太陽光又は紫外線（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
15） その他，治験責任医師又は治験分担医師により治験への参加が適切でないと判断された患者

1：本試験における skin-directed therapy とは，以下を指す。:
紫外線療法，放射線療法，外用ステロイド療法。

（11） 治験薬，用量及び投与方法

1） 被験薬

ベキサロテンカプセル（治験薬コード：BSC-1）

2） 用量及び投与方法

1 カプセル中ベキサロテン 75 mg を含有するベキサロテンカプセルを以下の方法で投与した。

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 300 mg/m^2/day を 1 日 1 回，朝食後 30 分までに経口投与

なお，治験薬投与中に Grade 3 以上の有害事象，あるいは高トリグリセリド血症を発現した場合には，治験実施計画書にあらかじめ定めた投与量調整規定に従い，本剤を休薬，減量又は中止した。

3） 対照薬

なし

4） 投与期間

24 週間

（12） 評価項目及び評価基準

1） 有効性

主要評価項目

- mSWAT による奏効率（総合最良効果）

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
- mSWAT による奏効前期間
- mSWAT による病勢コントロール割合（DCR）
- mSWAT による無増悪期間（TTP）
- ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効期間
- ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効前期間
- ATL 治療効果判定規準（一部改変）による DCR
- ATL 治療効果判定規準（一部改変）による 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 による無増悪生存期間（PFS）
- ATL 治療効果判定規準（一部改変）による PFS

- 全生存期間（OS）

2） 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

3） 薬物動態

- 血漿中薬物動態プロファイル
- 薬物動態パラメーターの評価

（13） 解析対象集団

本試験の解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

2.7.6.1.2 結果の要約

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

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。

文書同意の取得後，適格性の判定前に治験参加を辞退した症例は 1 例であった。また，適格性の判定において不適格と判定された症例は 15 例であった。

治験薬が投与された 32 例のうち，治験薬の投与を完了した症例は 18 例，治験薬の投与を中止した症例は 14 例であった。

2.7.6.1.2.2 評価したデータセット

治験薬が投与された 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 例であった。また，FAS の 32 例のうち，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。

有効性解析対象集団から除外された症例は 3 例であり，除外理由としては，「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。

2.7.6.1.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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 は本試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。

2.7.6.1.2.4 有効性の結果

（1） 主要評価項目：mSWAT による奏効率（総合最良効果）

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 2.7.6-1 に示した。

主解析である開始用量 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%］であり，95%信頼区間の下限値が本試験であらかじめ設定した閾値奏効率 15%を上回っていた。また，副次的解析である開始用量 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%］であり，開始用量 100 mg/m^2/day 群においても 95%信頼区間の下限値が本試験であらかじめ設定した閾値奏効率 15%を上回っていた。

表 2.7.6-1 mSWAT による奏効率（総合最良効果）（B-1801 試験）

		100 mg/m²/day 群 N = 12	300 mg/m²/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]
完全寛解（CR）	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分寛解（PR）	n (%)	6 (50.0)	12 (70.6)
不変（SD）	n (%)	3 (25.0)	3 (17.6)
増悪（PD）	n (%)	1 (8.3)	1 (5.9)
評価不能（NE）	n (%)	2 (16.7)	1 (5.9)

*: Wilson の方法
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.1.4

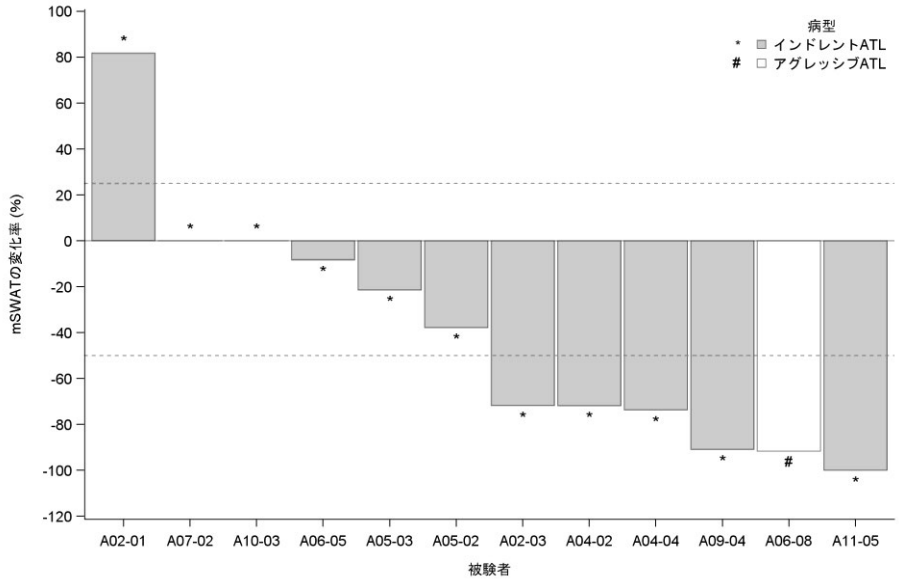
（2） 副次評価項目

1） mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率

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 2.7.6-1 及び図 2.7.6-2 にそれぞれ示した。

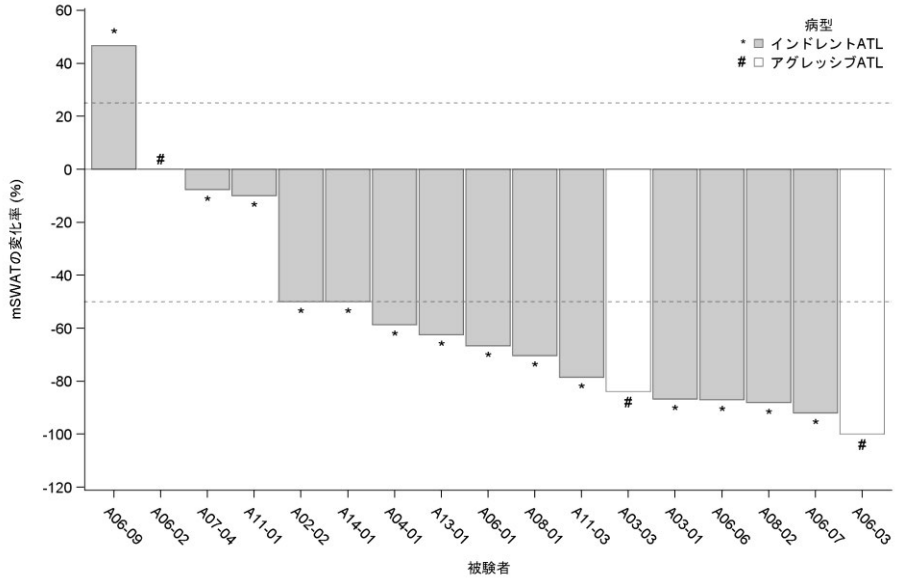
開始用量 100 mg/m²/day 群では，ベースライン及び治験薬投与後の mSWAT スコアのデータを有する 12 例のうち，mSWAT スコアの減少を認めた症例は 9 例であり，50%以上の mSWAT スコアの減少を認めた症例は 6 例であった。また，開始用量 300 mg/m²/day 群では，ベースライン及び治験薬投与後の mSWAT スコアのデータを有する 17 例のうち，mSWAT スコアの減少を認めた症例は 15 例であり，50%以上の mSWAT スコアの減少を認めた症例は 13 例であった。

図 2.7.6-1 mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率（100 mg/m²/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 2.7.6-2 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

2） 病型別の mSWAT による奏効率

開始用量群別の病型別の mSWAT による奏効率を表 2.7.6-2 及び表 2.7.6-3 にそれぞれ示した。

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）であり，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）であり，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 2.7.6-2 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 2.7.6-3 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

3） mSWAT スコアの変化量及び変化率

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 2.7.6-4 及び表 2.7.6-5 にそれぞれ示した。

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。

表 2.7.6-4 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 2.7.6-5 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

4） 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）

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 2.7.6-6 に示した。

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）による奏効率（総合最良効果）は 41.7%（5/12 例）［95%信頼区間：19.3～68.0%］であった。また，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。

表 2.7.6-6 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）

		100 mg/m^2/day 群 N = 12	300 mg/m^2/day 群 N = 17
奏効率 （CR+CRu+PR）	n (%) [95%CI]*	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)
不確定完全寛解（CRu）	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分寛解（PR）	n (%)	5 (41.7)	10 (58.8)
安定（SD）	n (%)	4 (33.3)	4 (23.5)
進行（PD）	n (%)	3 (25.0)	3 (17.6)
評価不能（NE）	n (%)	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） 病変部位別の効果判定

開始用量群別の病変部位別の効果判定を表 2.7.6-7 及び表 2.7.6-8 にそれぞれ示した。

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。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，新病変の発現を 1 例で認めた。

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。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。さらに，新病変の発現を 1 例で認めた。

表 2.7.6-7 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)							
不確定 完全寛解 （CRu）	n (%)	0 (0.0)	–	–	–	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	11 (91.7)
部分寛解 （PR）	n (%)	0 (0.0)				6 (50.0)	0 (0.0)		
安定 （SD）	n (%)	0 (0.0)	–	–	–	5 (41.7)	3 (75.0)	1 (100.0)	
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 2.7.6-8 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

6） mSWAT による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間

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 2.7.6-9 に示した。

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（22～169 日）であった。また，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（28～163 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本試験終了後に継続投与試験（B-1901 試験）に移行し，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。

表 2.7.6-9 mSWAT による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間（B-1801 試験）

		100 mg/m²/day 群 N = 12	300 mg/m²/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, 169	28, 163
mSWAT による奏効期間	中央値	—*	—*
	最小値，最大値	57, (>141)*	57, (>148)*
mSWAT による無増悪期間	中央値	—*	—*
	最小値，最大値	22, (>170)*	29, (>176)*

単位：day
*: B-1801 試験終了後の継続投与試験（B-1901 試験）にて引き続き奏効を継続している症例を認めるため，B-1801 試験終了時点では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: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.2.1-1，集計表 4.2.2.1-2，集計表 4.2.2.1-3

7） 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

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 2.7.6-10 に示した。

開始用量 100 mg/m²/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（28～169 日）であった。また，開始用量 300 mg/m²/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（34～175 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本試験終了後に継続投与試験（B-1901 試験）に移行し，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。

表 2.7.6-10 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-1801 試験）

		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, 169	34, 175
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	1, (>85)*	1, (>92)*
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, (>170)*	34, (>176)*

単位：day
*: B-1801 試験終了後の継続投与試験（B-1901 試験）にて引き続き奏効を継続している症例を認めるため，B-1801 試験終了時点では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: 5.3.5.2-1 集計表 4.2.2.1-4，集計表 4.2.2.1-5，集計表 4.2.2.1-6

8） mSWAT による病勢コントロール割合

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%］であった。また，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。

9） 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

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%］であった。また，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。

10） インドレント ATL における急性転化した被験者の割合

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%］であった。また，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。

2.7.6.1.2.5 薬物動態の結果

(1) ベキサロテンの薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター解析対象集団における開始用量群別のベキサロテンの薬物動態パラメーターを表 2.7.6-11 に示した。

開始用量 100 mg/m^2/day 群における初回投与後の薬物動態パラメーターの内訳は，C_{max} は 890.8 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$ は 5695.8 ng･h/mL，AUC_{inf} は 5566.9 ng･h/mL，t_{max} は 3.355 h，λ_Z は 0.27685 /h，$t_{1/2}$ は 2.655 h であった。また，2 週間投与後の薬物動態パラメーターの内訳は，C_{max} は 631.1 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$ は 3433.2 ng･h/mL，AUC_{inf} は 3449.6 ng･h/mL，t_{max} は 3.335 h，λ_Z は 0.22416 /h，$t_{1/2}$ は 3.516 h であった。

開始用量 300 mg/m^2/day 群における初回投与後の薬物動態パラメーターの内訳は，C_{max} は 2555 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$ は 18883 ng･h/mL，AUC_{inf} は 19039 ng･h/mL，t_{max} は 3.400 h，λ_Z は 0.22354 /h，$t_{1/2}$ は 3.294 h であった。また，2 週間投与後の薬物動態パラメーターの内訳は，C_{max} は 1518 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$ は 10725 ng･h/mL，AUC_{inf} は 10981 ng･h/mL，t_{max} は 3.260 h，λ_Z は 0.16533 /h，$t_{1/2}$ は 5.134 h であった。

表 2.7.6-11 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

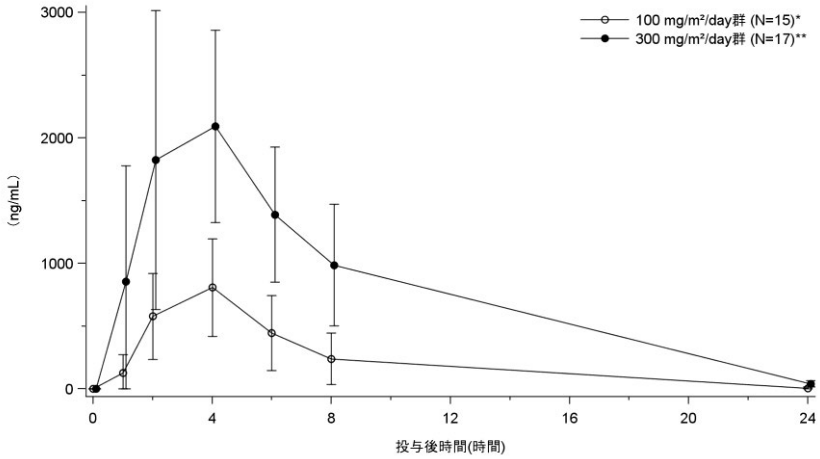
	100 mg/m^2/day 群		300 mg/m^2/day 群	
	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15
C_{max} (ng/mL)	890.8±363.0	631.1±261.5	2555±655.4	1518±875.7
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･h/mL)	5695.8±3564.0	3433.2±1402.5	18883±5802.2	10725±6197.5
AUC_{inf} (ng･h/mL)	5566.9±3675.0	3449.6±1423.5	19039±5832.6	10981±6123.7
t_{max} (h)	3.355±1.002	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

平均値±標準偏差
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.4.1

(2) 血漿中ベキサロテン濃度の推移

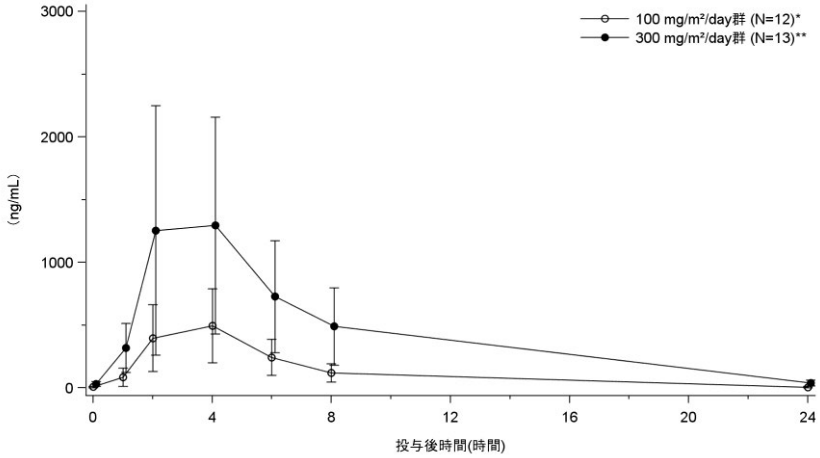
薬物濃度解析対象集団における開始用量群別の初回投与後及び 2 週間反復投与後の血漿中ベキサロテン濃度の推移を図 2.7.6-3 及び図 2.7.6-4 にそれぞれ示した。

図 2.7.6-3 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。
Source: 5.3.5.2-1 図 4.4.2-1

図 2.7.6-4 2 週間反復投与後の血漿中ベキサロテン濃度の推移



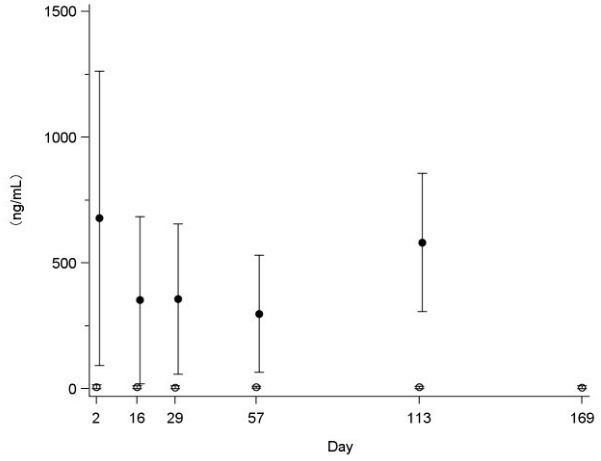
平均値±標準偏差
*: N = 11 for 24 h.
**: N = 10 for 24 h.
Source: 5.3.5.2-1 図 4.4.2-1

(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

薬物濃度解析対象集団における開始用量群別の血漿中ベキサロテン濃度のトラフ値及び 1～4 時間値の推移を図 2.7.6-5 及び図 2.7.6-6 にそれぞれ示した。

図 2.7.6-5 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

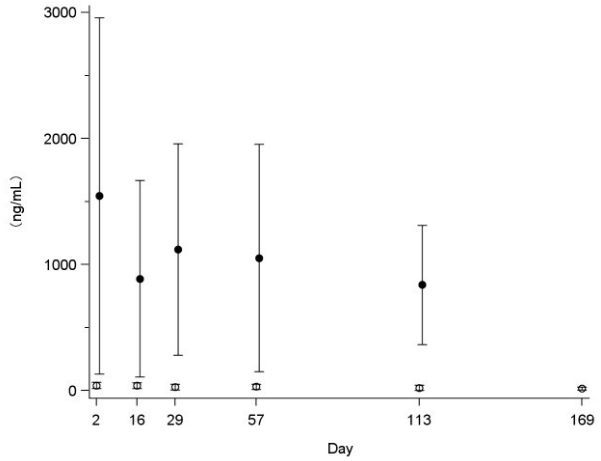
（100 mg/m^2/day 群）



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。
Source: 5.3.5.2-1 図 4.4.2-2

図 2.7.6-6 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。
Source: 5.3.5.2-1 図 4.4.2-2

2.7.6.1.2.6 安全性の結果

(1) 曝露状況

FAS における治験薬の投与状況を表 2.7.6-12 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 2.7.6-12 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 2.7.6-12 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) 有害事象の解析

1) 有害事象の概要

開始用量群別の有害事象の要約を表 2.7.6-13 に示した。

本試験では，有害事象は，安全性解析対象集団の全例に発現を認めた。また，副作用は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては全例に発現を認め，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 94.1%（16/17 例）に発現を認めた。

Grade 3 の有害事象は，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 52.9%（9/17 例）に発現を認めた。また，Grade 4 の有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 6.7%（1/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 5.9%（1/17 例）に発現を認めた。

重篤な有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 33.3%（5/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 17.6%（3/17 例）に発現を認めた。なお，本試験では，死亡に至った有害事象は，発現を認めなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 13.3%（2/15 例）に発現を認め，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては発現を認めなかった。また，治験薬の休薬・減量に至った有害事象は，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 47.1%（8/17 例）に発現を認めた。

表 2.7.6-13 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		
		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
副作用*		50	15	100.0	87	16	94.1
重症度別	Grade 1	37	1	6.7	51	0	0.0
	Grade 2	41	6	40.0	56	7	41.2
	Grade 3	11	7	46.7	20	9	52.9
	Grade 4	1	1	6.7	1	1	5.9
	Grade 5	0	0	0.0	0	0	0.0
重篤度別	非重篤	84	10	66.7	125	14	82.4
	重篤	6	5	33.3	3	3	17.6
中止に至った有害事象		2	2	13.3	0	0	0.0
休薬・減量に至った有害事象		4	3	20.0	15	8	47.1

*: 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） 比較的よくみられる有害事象

開始用量群別の有害事象一覧及び副作用一覧を表 2.7.6-14 及び表 2.7.6-15 にそれぞれ示した。

器官別大分類（SOC）として，本試験において比較的よくみられた（発現割合が 30%以上）有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群では，内分泌障害，胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態，感染症および寄生虫症，臨床検査，代謝および栄養障害，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，内分泌障害，一般・全身障害および投与部位の状態，肝胆道系障害，臨床検査，代謝および栄養障害，皮膚および皮下組織障害であった。また，基本語（PT）として，本試験において比較的よくみられた（発現割合が 30%以上）有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群では，甲状腺機能低下症，高トリグリセリド血症（各 9/15 例，60.0%），状態悪化（33.3%，5/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群では，甲状腺機能低下症（15/17 例，88.2%）高トリグリセリド血症（47.1%，8/17 例），高コレステロール血症（41.2%，7/17 例）であった。

表 2.7.6-14 有害事象一覧（B-1801 試験）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
感染症および寄生虫症	9	6	40.0	6	5	29.4
毛包炎	1	1	6.7	0	0	0.0
真菌感染	0	0	0.0	1	1	5.9
上咽頭炎	2	2	13.3	1	1	5.9
口腔カンジダ症	1	1	6.7	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	1	1	5.9
爪囲炎	1	1	6.7	1	1	5.9
皮膚感染	1	1	6.7	0	0	0.0
細菌感染	0	0	0.0	1	1	5.9
咽喉頭炎	0	0	0.0	1	1	5.9
ダニ皮膚炎	1	1	6.7	0	0	0.0
口唇感染	1	1	6.7	0	0	0.0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1	6.7	0	0	0.0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0.0	3	3	17.6
甲状腺乳頭癌	0	0	0.0	1	1	5.9
皮膚乳頭腫	0	0	0.0	1	1	5.9
腫瘍疼痛	0	0	0.0	1	1	5.9
血液およびリンパ系障害	5	3	20.0	7	4	23.5
貧血	1	1	6.7	1	1	5.9
白血球減少症	1	1	6.7	3	2	11.8
好中球減少症	3	2	13.3	3	3	17.6
免疫系障害	1	1	6.7	0	0	0.0
造影剤アレルギー	1	1	6.7	0	0	0.0
内分泌障害	9	9	60.0	16	16	94.1
甲状腺機能低下症	9	9	60.0	15	15	88.2
中枢性甲状腺機能低下症	0	0	0.0	1	1	5.9
代謝および栄養障害	19	10	66.7	34	16	94.1
高コレステロール血症	3	3	20.0	13	7	41.2
高血糖	1	1	6.7	0	0	0.0
高カリウム血症	2	2	13.3	0	0	0.0
高トリグリセリド血症	10	9	60.0	8	8	47.1
低アルブミン血症	0	0	0.0	1	1	5.9
脂質異常症	0	0	0.0	5	5	29.4
食欲減退	0	0	0.0	4	4	23.5
高脂血症	1	1	6.7	0	0	0.0
低 HDL コレステロール血症	2	2	13.3	3	2	11.8
精神障害	2	2	13.3	1	1	5.9
不眠症	2	2	13.3	1	1	5.9
神経系障害	1	1	6.7	3	3	17.6
頭痛	1	1	6.7	1	1	5.9
味覚障害	0	0	0.0	2	2	11.8
眼障害	1	1	6.7	0	0	0.0
網膜出血	1	1	6.7	0	0	0.0
心臓障害	0	0	0.0	1	1	5.9
動悸	0	0	0.0	1	1	5.9
血管障害	1	1	6.7	0	0	0.0
深部静脈血栓症	1	1	6.7	0	0	0.0

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

表 2.7.6-14 有害事象一覧（B-1801 試験）（続き）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	2	13.3	0	0	0.0
咳嗽	1	1	6.7	0	0	0.0
しゃっくり	1	1	6.7	0	0	0.0
鼻漏	1	1	6.7	0	0	0.0
胃腸障害	7	5	33.3	9	4	23.5
腹痛	0	0	0.0	2	1	5.9
上腹部痛	0	0	0.0	1	1	5.9
便秘	3	3	20.0	3	2	11.8
下痢	2	2	13.3	0	0	0.0
嚥下障害	1	1	6.7	0	0	0.0
悪心	1	1	6.7	1	1	5.9
嘔吐	0	0	0.0	1	1	5.9
歯の異常感覚	0	0	0.0	1	1	5.9
肝胆道系障害	1	1	6.7	6	6	35.3
肝嚢胞	1	1	6.7	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	5	5	29.4
脂肪肝	0	0	0.0	1	1	5.9
皮膚および皮下組織障害	7	4	26.7	8	6	35.3
接触皮膚炎	1	1	6.7	0	0	0.0
薬疹	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	2	2	11.8
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	1	1	5.9
多形紅斑	0	0	0.0	1	1	5.9
丘疹	0	0	0.0	1	1	5.9
そう痒症	1	1	6.7	1	1	5.9
脂漏性皮膚炎	1	1	6.7	1	1	5.9
皮膚びらん	2	1	6.7	0	0	0.0
皮膚病変	0	0	0.0	1	1	5.9
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	6.7	5	3	17.6
関節痛	1	1	6.7	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	2	1	5.9
筋痙縮	0	0	0.0	1	1	5.9
変形性関節症	0	0	0.0	1	1	5.9
関節リウマチ	0	0	0.0	1	1	5.9
一般・全身障害および投与部位の状態	7	6	40.0	8	6	35.3
状態悪化	5	5	33.3	1	1	5.9
顔面浮腫	0	0	0.0	1	1	5.9
倦怠感	0	0	0.0	4	4	23.5
末梢性浮腫	1	1	6.7	0	0	0.0
発熱	1	1	6.7	1	1	5.9
疾患前駆期	0	0	0.0	1	1	5.9
傷害，中毒および処置合併症	3	2	13.3	3	3	17.6
凍瘡	1	1	6.7	0	0	0.0
挫傷	0	0	0.0	1	1	5.9
創合併症	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚擦過傷	0	0	0.0	1	1	5.9
処置によるめまい	1	1	6.7	0	0	0.0
放射線脱毛症	0	0	0.0	1	1	5.9

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

表 2.7.6-14 有害事象一覧（B-1801 試験）（続き）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
臨床検査	13	10	66.7	18	7	41.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	6.7	1	1	5.9
アミラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	5.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	5.9
血中アルブミン減少	1	1	6.7	0	0	0.0
血中コレステロール増加	2	2	13.3	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	6.7	3	3	17.6
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	6.7	1	1	5.9
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1	6.7	0	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	1	1	6.7	0	0	0.0
リンパ球数減少	1	1	6.7	1	1	5.9
好中球数減少	1	1	6.7	5	3	17.6
体重減少	1	1	6.7	1	1	5.9
白血球数減少	2	2	13.3	4	2	11.8

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

表 2.7.6-15 副作用一覧（B-1801 試験）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
血液およびリンパ系障害	5	3	20.0	7	4	23.5
貧血	1	1	6.7	1	1	5.9
白血球減少症	1	1	6.7	3	2	11.8
好中球減少症	3	2	13.3	3	3	17.6
内分泌障害	9	9	60.0	16	16	94.1
甲状腺機能低下症	9	9	60.0	15	15	88.2
中枢性甲状腺機能低下症	0	0	0.0	1	1	5.9
代謝および栄養障害	18	10	66.7	31	15	88.2
高コレステロール血症	3	3	20.0	13	7	41.2
高カリウム血症	2	2	13.3	0	0	0.0
高トリグリセリド血症	10	9	60.0	8	8	47.1
低アルブミン血症	0	0	0.0	1	1	5.9
脂質異常症	0	0	0.0	5	5	29.4
食欲減退	0	0	0.0	1	1	5.9
高脂血症	1	1	6.7	0	0	0.0
低 HDL コレステロール血症	2	2	13.3	3	2	11.8
神経系障害	1	1	6.7	3	3	17.6
頭痛	1	1	6.7	1	1	5.9
味覚障害	0	0	0.0	2	2	11.8
血管障害	1	1	6.7	0	0	0.0
深部静脈血栓症	1	1	6.7	0	0	0.0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	1	6.7	0	0	0.0
咳嗽	1	1	6.7	0	0	0.0
鼻漏	1	1	6.7	0	0	0.0

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

表 2.7.6-15 副作用一覧（B-1801 試験）（続き）

SOC PT	100 mg/m²/day 群 N = 15			300 mg/m²/day 群 N = 17		
	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
胃腸障害	1	1	6.7	5	2	11.8
腹痛	0	0	0.0	1	1	5.9
便秘	1	1	6.7	1	1	5.9
悪心	0	0	0.0	1	1	5.9
嘔吐	0	0	0.0	1	1	5.9
歯の異常感覚	0	0	0.0	1	1	5.9
肝胆道系障害	0	0	0.0	6	6	35.3
肝機能異常	0	0	0.0	5	5	29.4
脂肪肝	0	0	0.0	1	1	5.9
皮膚および皮下組織障害	2	2	13.3	2	2	11.8
薬疹	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	1	1	5.9
そう痒症	0	0	0.0	1	1	5.9
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	3	1	5.9
背部痛	0	0	0.0	2	1	5.9
筋痙縮	0	0	0.0	1	1	5.9
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	6.7	6	4	23.5
状態悪化	1	1	6.7	0	0	0.0
顔面浮腫	0	0	0.0	1	1	5.9
倦怠感	0	0	0.0	3	3	17.6
発熱	0	0	0.0	1	1	5.9
疾患前駆期	0	0	0.0	1	1	5.9
傷害，中毒および処置合併症	1	1	6.7	0	0	0.0
凍瘡	1	1	6.7	0	0	0.0
臨床検査	9	7	46.7	8	4	23.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	6.7	0	0	0.0
血中コレステロール増加	2	2	13.3	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	6.7	1	1	5.9
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1	6.7	0	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	1	1	6.7	0	0	0.0
リンパ球数減少	1	1	6.7	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	4	3	17.6
白血球数減少	2	2	13.3	3	2	11.8

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

(3) 死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

本試験では，治験期間中に死亡した症例は認めなかった。また，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点において治験期間外に死亡した症例は 3 例認めた。

治験期間外に死亡した症例は，A03-03，A06-03，A06-05 の 3 例を確認した。A03-03 は，B-1801 試験を 24 週間投与完了後，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，中止後 49 日目に原疾患の悪化により死亡したことを確認した。A06-03 は，B-1801 試験を 24 週間投与完了後，B-1901 試験に移行し，さらに 24 週間投与後，mSWAT 評価が PD のため，本剤の投与が中止となり，中止後 864 日目

に原疾患の悪化により死亡したことを確認した。A06-05 は，mSWAT 評価が PD のため，本剤の投与が中止となり，中止後 204 日目に原疾患の悪化により死亡したことを確認した。

2） 重篤な有害事象

開始用量群別の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6-16 に示した。

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，重篤な有害事象として 6 件 5 例の発現を認めており，その内訳は，状態悪化は 3 件 3 例，皮膚感染，薬疹，スティーヴンス・ジョンソン症候群は各 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，重篤な有害事象として 3 件 3 例の発現を認めており，その内訳は，状態悪化，甲状腺乳頭癌，皮膚病変は各 1 件 1 例であった。

開始用量 100 mg/m^2/day 群の状態悪化の 2 例，皮膚感染の 1 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群の状態悪化，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，開始用量 100 mg/m^2/day 群の状態悪化，薬疹，スティーヴンス・ジョンソン症候群の各 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。個別被験者の詳細は 2.7.6.3.2.1 に記載した。

表 2.7.6-16 重篤な有害事象一覧（B-1801 試験）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
感染症および寄生虫症	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚感染	1	1	6.7	0	0	0.0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0.0	1	1	5.9
甲状腺乳頭癌	0	0	0.0	1	1	5.9
皮膚および皮下組織障害	2	2	13.3	1	1	5.9
薬疹	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚病変	0	0	0.0	1	1	5.9
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	20.0	1	1	5.9
状態悪化	3	3	20.0	1	1	5.9

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

3） 中止に至った有害事象

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，治験薬の投与中止に至った有害事象として 2 件 2 例の発現を認めており，その内訳は，薬疹は 1 件 1 例，スティーヴンス・ジョンソン症候群は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は認めなかった。

4） 休薬・減量に至った有害事象

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，治験薬の休薬・減量に至った有害事象として 4 件 3 例の発現を認めており，その内訳は，好中球減少症は 2 件 2 例，高トリグリセリド血症は 1 件 1 例，スティーヴンス・ジョンソン症候群は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，治験薬の休薬・減量に至った有害事象として 15 件 8 例の発現を認めており，その内訳は，好中球数減少は 3 件 2 例，好中球減少症は 2 件 2 例，肝機能異常は 2 件 2 例，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 2 件 2 例，高トリグリセリド血症は 2 件 2 例，脂質異常症は 2 件 2 例，白血球減少症は 1 件 1 例，白血球数減少は 1 件 1 例であった。

5） その他の重要な有害事象

本剤の安全性プロファイルを踏まえ，他の重要な有害事象として，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 2.7.6.3.1 に示した。

a） 脂質異常症

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，脂質異常症に関連する有害事象として 19 件 12 例の発現を認めており，その内訳は，高トリグリセリド血症は 10 件 9 例，高コレステロール血症は 3 件 3 例，低 HDL コレステロール血症は 2 件 2 例，血中コレステロール増加は 2 件 2 例，高脂血症は 1 件 1 例，低比重リポ蛋白増加は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，脂質異常症に関連する有害事象として 29 件 15 例の発現を認めており，その内訳は，高コレステロール血症は 13 件 7 例，高トリグリセリド血症は 8 件 8 例，脂質異常症は 5 件 5 例，低 HDL コレステロール血症は 3 件 2 例であった。

b） 膵炎

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，膵炎に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，悪心は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，膵炎に関連する有害事象として 6 件 4 例の発現を認めており，その内訳は，腹痛は 2 件 1 例，上腹部痛は 1 件 1 例，悪心は 1 件 1 例，嘔吐は 1 件 1 例，アミラーゼ増加は 1 件 1 例であった。

c） 内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）

- 内分泌障害（甲状腺機能低下）

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，内分泌障害（甲状腺機能低下）に関連する有害事象として 10 件 10 例の発現を認めており，その内訳は，甲状腺機能低下症は 9 件 9 例，血中甲状腺刺激ホルモン減少は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，内分泌障害

（甲状腺機能低下）に関連する有害事象として 16 件 16 例の発現を認めており，その内訳は，甲状腺機能低下症は 15 件 15 例，中枢性甲状腺機能低下症は 1 件 1 例であった。

- 内分泌障害（低血糖）

本試験では，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。

d） 血液毒性

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，血液毒性に関連する有害事象として 9 件 6 例の発現を認めており，その内訳は，好中球減少症は 3 件 2 例，白血球数減少は 2 件 2 例，貧血が 1 件 1 例，白血球減少症が 1 件 1 例，リンパ球数減少が 1 件 1 例，好中球数減少が 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，血液毒性に関連する有害事象として 17 件 7 例の発現を認めており，その内訳は，好中球数減少は 5 件 3 例，白血球数減少は 4 件 2 例，好中球減少症は 3 件 3 例，白血球減少症は 3 件 2 例，貧血は 1 件 1 例，リンパ球数減少は 1 件 1 例であった。

e） 肝機能障害

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，肝機能障害に関連する有害事象として 2 件 2 例の発現を認めており，その内訳は，肝嚢胞は 1 件 1 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，肝機能障害に関連する有害事象として 8 件 7 例の発現を認めており，その内訳は，肝機能異常は 5 件 5 例，脂肪肝は 1 件 1 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は 1 件 1 例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は 1 件 1 例であった。

f） 感染症

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，感染症に関連する有害事象として 9 件 6 例の発現を認めており，その内訳は，上咽頭炎は 2 件 2 例，毛包炎は 1 件 1 例，口腔カンジダ症は 1 件 1 例，爪囲炎は 1 件 1 例，皮膚感染は 1 件 1 例，ダニ皮膚炎は 1 件 1 例，口唇感染は 1 件 1 例，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，感染症に関連する有害事象として 6 件 5 例の発現を認めており，その内訳は，真菌感染は 1 件 1 例，上咽頭炎は 1 件 1 例，外耳炎は 1 件 1 例，爪囲炎は 1 件 1 例，細菌感染は 1 件 1 例，咽喉頭炎は 1 件 1 例であった。

g） 光線過敏症

本試験では，光線過敏症に関連する有害事象の発現を認めなかった。

h） 催奇形性

本試験では，催奇形性に関連する有害事象の発現を認めなかった。

i） 白内障

本試験では，白内障に関連する有害事象の発現を認めなかった。

j） 間質性肺疾患

本試験では，間質性肺疾患に関連する有害事象の発現を認めなかった。

k） ビタミン A 過剰症

本試験では，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。

l） 血栓症

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，血栓症に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，深部静脈血栓症は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，血栓症に関連する有害事象の発現は認めなかった。

m） 横紋筋融解症

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，横紋筋融解症に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，横紋筋融解症に関連する有害事象として 3 件 3 例の発現を認めており，その内訳は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 3 件 3 例であった。

n） 有棘細胞癌及び基底細胞癌

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，有棘細胞癌及び基底細胞癌に関連する有害事象の発現は認めなかった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，有棘細胞癌及び基底細胞癌に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，皮膚乳頭癌は 1 件 1 例であった。

o） 薬剤性過敏症症候群（DIHS）

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，薬剤性過敏症症候群（DIHS）に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，スティーヴンス・ジョンソン症候群は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，薬剤性過敏症症候群（DIHS）に関連する有害事象の発現は認めなかった。

(4) 臨床検査の評価

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。

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

(5) バイタルサイン，身体所見及び他の安全性に関する観察項目

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

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。

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，白内障に関連する有害事象の発現を認めなかった。

2.7.6.1.3 結論

本試験は，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った。本試験では，主要評価項目である mSWAT による奏効率（総合最良効果）に関して，閾値奏効率 15%に対する本剤による治療の優越性が確認された。

有効性評価項目の検討結果より，本剤は，ATL の皮膚病変に対して一定の有効性を示すことが確認された。一方で，ATL の皮膚病変以外の病変に対しては，十分な評価は実施できなかった。

安全評価項目の検討結果より，本剤の ATL 患者における安全性プロファイルは，皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者における安全性プロファイルと類似していることが確認された。また，本剤の安全性評価に重大な影響を及ぼすような新たな有害事象の発現は認めなかった。

2.7.6.2 B-1901 試験［有効性及び安全性試験］（評価資料）

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対するベキサロテン第 II 相試験の継続投与試験

添付資料番号：5.3.5.2-2（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

（1） 試験の表題

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対するベキサロテン第 II 相試験の継続投与試験

（2） 治験責任医師

[redacted] 他，計 8 名

（3） 治験実施医療機関

[redacted] [redacted] 他，計 8 施設

（4） 公表論文

なし

（5） 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（データカットオフ日）

（6） 開発のフェーズ

第 II 相

（7） 目的

主目的

- 第 II 相試験（B-1801 試験）における 24 週間の投与期間を完了した ATL 患者に対するベキサロテン長期投与の安全性を検討する

副次目的

- 第 II 相試験（B-1801 試験）における 24 週間の投与期間を完了した ATL 患者に対するベキサロテン長期投与の有効性を mSWAT により検討する
- 第 II 相試験（B-1801 試験）における 24 週間の投与期間を完了した ATL 患者に対するベキサロテン長期投与の有効性を ATL 治療効果判定規準（一部改変）により検討する

（8） 試験方法

本試験は，成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者を対象としたベキサロテン第 II 相試験（治験番号：B-1801）の継続投与試験であり，本剤長期投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同試験である。

第 II 相試験（B-1801 試験）の 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のうち，本試験への参加について文書による同意が得られ，本試験の選択基準に合致し，かつ除外基準に抵触しない被験者を本試験に組み入れた。本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。

本試験は，次の 2 期で構成されている。

- 治療期
  被験者が治験中止基準のいずれかに該当するまで
- フォローアップ期
  本剤投与終了後，4 週間

（9） 被験者数

計画時：10 例程度が参加すると予測される

解析時：第 II 相試験（B-1801 試験）の開始用量 100 mg/m^2/day 群 6 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群 10 例

本試験は，第 II 相試験（B-1801 試験）の継続試験であることから，解析には第 II 相試験（B-1801 試験）のデータを含めることが適切であると考えられたため，本試験に移行せず第 II 相試験（B-1801 試験）で終了した症例（開始用量 100 mg/m^2/day 群：9 例，開始用量 300 mg/m^2/day 群：7 例）を含む以下の集団を本試験の解析対象集団として採用した。

最大解析対象集団（FAS）：32 例

有効性解析対象集団：29 例

安全性解析対象集団：32 例

（10） 診断及び主な組み入れ基準

<u>対象疾患</u>

成人 T 細胞白血病リンパ腫

<u>選択基準</u>

1） 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
2） 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[1]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

3） 本試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

1：有効な避妊法とは，以下のいずれかとする。:

コンドーム，経口避妊薬，ペッサリー，子宮内避妊器具（IUD)。ただし，経口避妊薬による避妊法の場合には，経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。

除外基準

1） 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，本試験に移行することを可とするが，本試験の除外基準に抵触することが判明した時点で本試験は中止する

2） その他，治験責任医師又は治験分担医師により治験への参加が適切でないと判断された患者

（11） 治験薬，用量及び投与方法

1） 被験薬

ベキサロテンカプセル（治験薬コード：BSC-1）

2） 用量及び投与方法

1 カプセル中ベキサロテン 75 mg を含有するベキサロテンカプセルを 1 日 1 回，朝食後 30 分までに経口投与した。

投与量は，第 II 相試験（B-1801 試験）の最終来院における指示投与量に従った。

なお，治験薬投与中に Grade 3 以上の有害事象，あるいは高トリグリセリド血症を発現した場合には，治験実施計画書にあらかじめ定めた投与量調整規定に従い，本剤を休薬，減量又は中止した。

3） 対照薬

なし

4） 投与期間

被験者が治験中止基準のいずれかに該当するまで

(12) 評価項目及び評価基準

1） 安全性

主要評価項目

- 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） 有効性

副次評価項目

- mSWAT による奏効率（総合最良効果）
- mSWAT による奏効期間
- mSWAT による奏効前期間
- mSWAT による DCR
- mSWAT による 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）
- ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効期間
- ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効前期間
- ATL 治療効果判定規準（一部改変）による DCR
- ATL 治療効果判定規準（一部改変）による 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

(13) 解析対象集団

本試験の解析対象集団を以下のとおり定義した。

- FAS：第 II 相試験（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
- 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

2.7.6.2.2 結果の要約

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

B-1801 試験におい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，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 試験から本試験に移行し，治験薬が投与された 16 例のうち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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 例であった。一方，7 例の症例が治験を継続中であった。

2.7.6.2.2.2 評価したデータセット

本試験は，B-1801 試験の継続試験であることから，B-1801 試験から本試験に移行した被験者のみを対象として本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，本試験における 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。したがって，B-1801 試験において治験薬が投与された 32 例のうち，全例を本試験の FAS として採用した。また，FAS の 32 例のうち，有効性解析対象集団として 29 例，安全性解析対象集団として全例を採用した。なお，FAS の 32 例のうち，B-1801 試験から本試験に移行した被験者は 16 例であった。

2.7.6.2.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

本試験における 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，本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。

2.7.6.2.2.4 有効性の結果

(1) mSWAT による奏効率（総合最良効果）

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 2.7.6-17 に示した。

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%］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。

表 2.7.6-17 mSWAT による奏効率（総合最良効果）（B-1901 試験）

		100 mg/m²/day 群 N = 12	300 mg/m²/day 群 N = 17
奏効率 （CR+PR）	n (%) [95%CI]*	7 (58.3) [32.0 – 80.7]	12 (70.6) [46.9 – 86.7]
完全寛解（CR）	n (%)	0 (0.0)	1 (5.9)
部分寛解（PR）	n (%)	7 (58.3)	11 (64.7)
不変（SD）	n (%)	2 (16.7)	3 (17.6)
増悪（PD）	n (%)	1 (8.3)	1 (5.9)
評価不能（NE）	n (%)	2 (16.7)	1 (5.9)

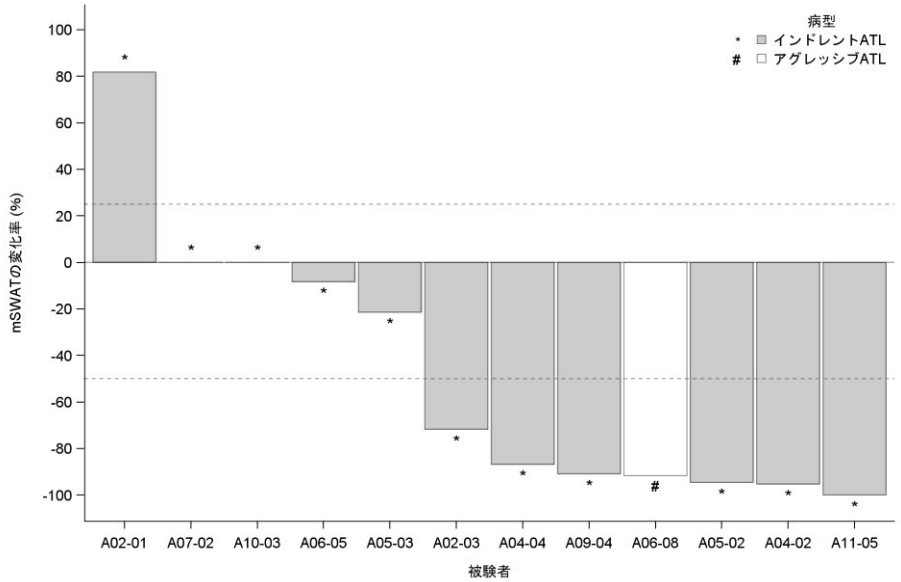
*: Wilson の方法
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.1，集計表 4.3.1.6

（2） mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率

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 2.7.6-7 及び図 2.7.6-8 にそれぞれ示した。

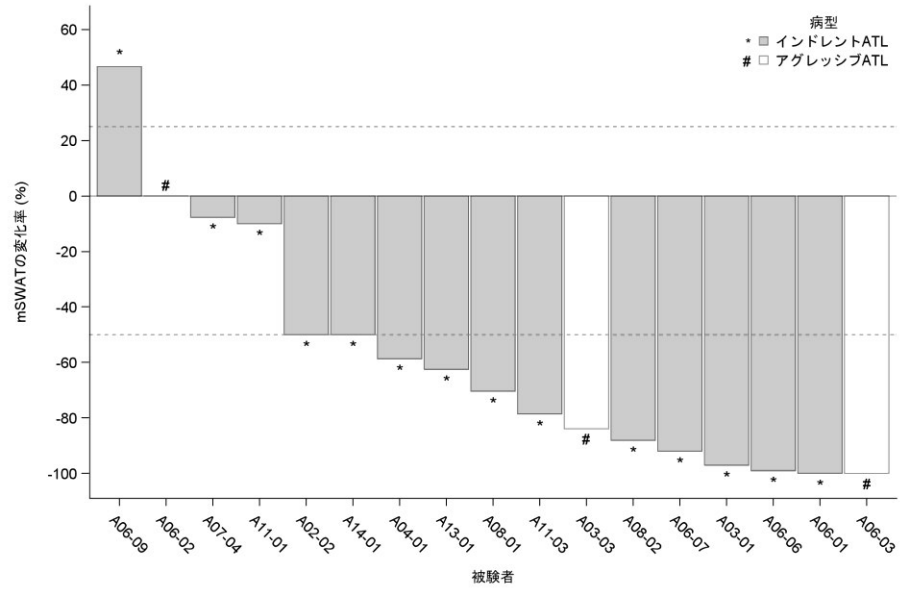
開始用量 100 mg/m²/day 群では，ベースライン及び治験薬投与後の mSWAT スコアのデータを有する 12 例のうち，mSWAT スコアの減少を認めた症例は 9 例であり，50%以上の mSWAT スコアの減少を認めた症例は 7 例であった。また，開始用量 300 mg/m²/day 群では，ベースライン及び治験薬投与後の mSWAT スコアのデータを有する 17 例のうち，mSWAT スコアの減少を認めた症例は 15 例であり，50%以上の mSWAT スコアの減少を認めた症例は 13 例であった。

図 2.7.6-7 mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率（100 mg/m²/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 2.7.6-8 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

（3） 病型別の mSWAT による奏効率

開始用量群別の病型別の mSWAT による奏効率を表 2.7.6-18 及び表 2.7.6-19 にそれぞれ示した。

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）であり，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）であり，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 2.7.6-18 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 2.7.6-19 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

（4） mSWAT スコアの変化量及び変化率

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 2.7.6-20 及び表 2.7.6-21 にそれぞれ示した。

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 スコアの変化率について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 2.7.6-20 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
*: データカットオフ時点で治験継続中の症例は，終了時／中止時の数値としてデータカットオフ前の最後の来院の数値を採用した。
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.5

表 2.7.6-21 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
*: データカットオフ時点で治験継続中の症例は，終了時／中止時の数値としてデータカットオフ前の最後の来院の数値を採用した。
Source: 5.3.5.2-2 集計表 4.3.1.5

（5） 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）

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 2.7.6-22 に示した。

開始用量 100 mg/m²/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%］であった。また，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。

表 2.7.6-22 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-1901 試験）

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

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

（6） 病変部位別の効果判定

開始用量群別の病変部位別の効果判定を表 2.7.6-23 及び表 2.7.6-24 にそれぞれ示した。

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。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，新病変の発現を 1 例で認めた。

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。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。さらに，新病変の発現を 1 例で認めた。

表 2.7.6-23 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 2.7.6-24 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

（7） mSWAT による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間

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 2.7.6-25 に示した。また，開始用量群別の mSWAT による奏効期間及び無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6-9 及び図 2.7.6-10 にそれぞれ示した。

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）であった。また，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[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 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。

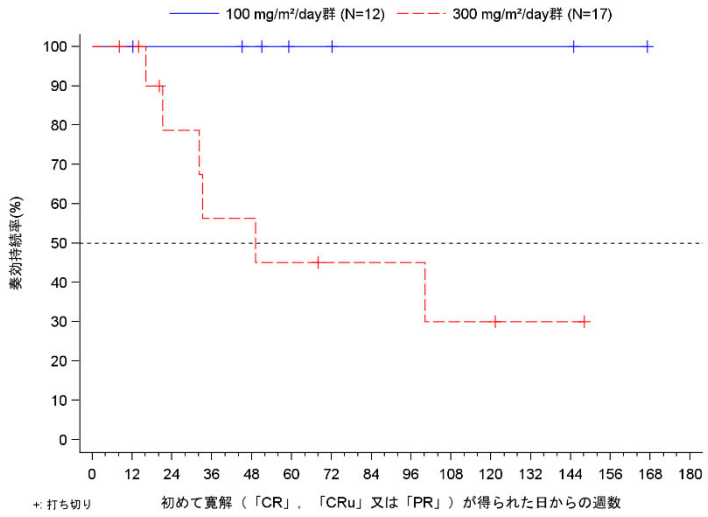
同様に，開始用量 100 mg/m^2/day 群における mSWAT による無増悪期間の中央値は推定不能［95%信頼区間：15.57 週～推定不能］であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群における mSWAT による無増悪期間の中央値は 49.14 週［95%信頼区間：24.14 週～推定不能］であった。

表 2.7.6-25 mSWAT による奏効前期間，奏効期間，無増悪期間（B-1901 試験）

		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)*

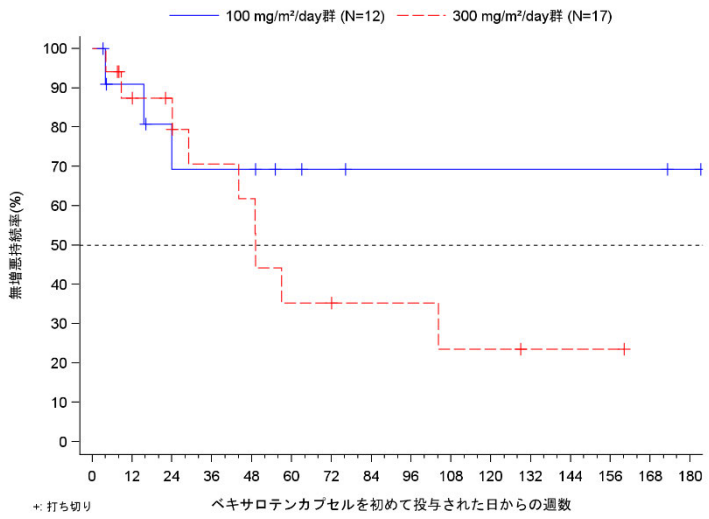
単位：day
*: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で引き続き奏効を継続している症例を認めるため奏効期間及び無増悪期間の中央値及び最大値は確定されていない
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.7-1，集計表 4.3.1.7-2，集計表 4.3.1.7-3

図 2.7.6-9 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: 5.3.5.2-1 図 4.3.1.10-1

図 2.7.6-10 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: 5.3.5.2-1 図 4.3.1.10-5

（8） 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

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 2.7.6-26 に示した。また，開始用量群別の ATL 治療効果判定規準（一部改変）による奏効期間及び無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6-11 及び図 2.7.6-12 にそれぞれ示した。

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）であった。また，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］であった。また，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。

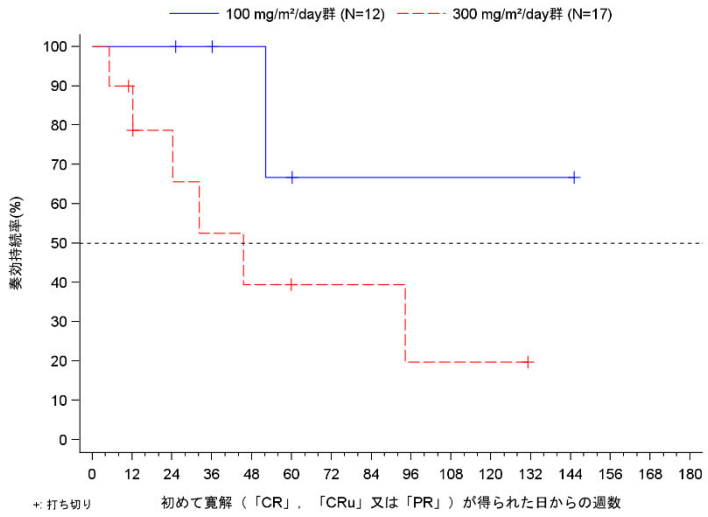
同様に，開始用量 100 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による無増悪期間の中央値は 64.00 週［95%信頼区間：4.29 週～推定不能］であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群における ATL 治療効果判定規準（一部改変）による無増悪期間の中央値は 49.00 週［95%信頼区間：24.14～106.14 週］であった。

表 2.7.6-26 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）

		100 mg/m²/day 群 N = 12	300 mg/m²/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)*

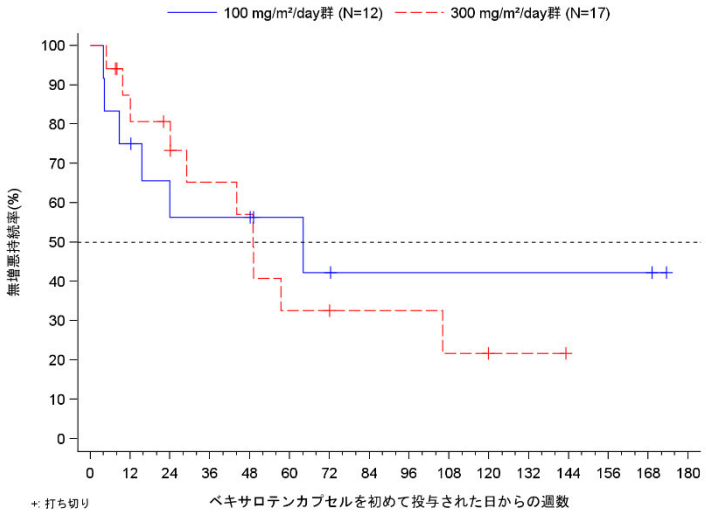
単位：day
*: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で引き続き奏効を継続している症例を認めるため奏効期間及び無増悪期間の中央値及び最大値は確定されていない
Source: 5.3.5.2-1 集計表 4.3.1.7-4，集計表 4.3.1.7-5，集計表 4.3.1.7-6

図 2.7.6-11 ATL 治療効果判定規準（一部改変）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: 5.3.5.2-1 図 4.3.1.10-2

図 2.7.6-12 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）
（B-1901 試験）



無増悪持続率 50%に参照線を表示した。
Source: 5.3.5.2-1 図 4.3.1.10-6

（9） mSWAT による病勢コントロール割合

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%］であった。また，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。

（10） 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

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%］であった。また，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。

（11） インドレント ATL における急性転化した被験者の割合

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%］であった。また，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。

2.7.6.2.2.5 安全性の結果

（1） 曝露状況

FAS における治験薬の投与状況を表 2.7.6-27 に示した。

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 2.7.6-27 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 2.7.6-27 治験薬の投与状況（FAS）（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 2.7.6-27 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				
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)
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） 有害事象

1） 有害事象の概要

開始用量群別の有害事象の要約を表 2.7.6-28 に示した。

本試験では，有害事象は，安全性解析対象集団の全例に発現を認めた。また，副作用は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては全例に発現を認め，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 94.1%（16/17 例）に発現を認めた。

Grade 3 の有害事象は，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 52.9%（9/17 例）に発現を認めた。また，Grade 4 の有害事象は，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 5.9%（1/17 例）に発現を認めた。

重篤な有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 40.0%（6/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 29.4%（5/17 例）に発現を認めた。また，死亡に至った有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群において発現を認めず，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 5.9%（1/17 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，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 20.0%（3/15 例）に発現を認め，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては発現を認めなかった。また，治験薬の休薬・減量に至った有害事象は，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 52.9%（9/17 例）に発現を認めた。

表 2.7.6-28 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		
		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
副作用*		58	15	100.0	120	16	94.1
重症度別	Grade 1	54	0	0.0	74	0	0.0
	Grade 2	65	6	40.0	89	6	35.3
	Grade 3	15	7	46.7	27	9	52.9
	Grade 4	2	2	13.3	1	1	5.9
	Grade 5	0	0	0.0	1	1	5.9
重篤度別	非重篤	129	9	60.0	187	12	70.6
	重篤	7	6	40.0	5	5	29.4
死亡に至った有害事象		—	0	0.0	—	1	5.9
中止に至った有害事象		3	3	20.0	0	0	0.0
休薬・減量に至った有害事象		8	4	26.7	21	9	52.9

*: 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 4.2.1.1-1

2） 比較的よくみられた有害事象

開始用量群別の有害事象一覧及び副作用一覧を表 2.7.6-29 及び表 2.7.6-30 にそれぞれ示した。

器官別大分類（SOC）として，本試験において比較的よくみられた（発現割合が 30%以上）有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群では，感染症および寄生虫症，内分泌障害，代謝および栄養障害，胃腸障害，皮膚および皮下組織障害，一般・全身障害および投与部位の状態，臨床検査，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，感染症および寄生虫症，内分泌障害，代謝および栄養障害，肝胆道系障害，皮膚および皮下組織障害，一般・全身障害および投与部位の状態，臨床検査であった。また，基本語（PT）として，本試験において比較的よくみられた（発現割合が 30%以上）有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群では，甲状腺機能低下症，高トリグリセリド血症（各 9/15 例，60.0%），上咽頭炎，便秘，状態悪化（各 5/15 例，33.3%），開始用量 300 mg/m^2/day 群では，甲状腺機能低下症（15/17 例，88.2%）高トリグリセリド血症（8/17 例，47.1%），高コレステロール血症（7/17 例，41.2%）であった。

表 2.7.6-29 有害事象一覧（B-1901 試験）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
感染症および寄生虫症	19	8	53.3	16	9	52.9
毛包炎	1	1	6.7	0	0	0.0
真菌感染	0	0	0.0	1	1	5.9
皮膚真菌感染	1	1	6.7	0	0	0.0
歯肉炎	1	1	6.7	0	0	0.0
帯状疱疹	0	0	0.0	1	1	5.9
麦粒腫	1	1	6.7	0	0	0.0
上咽頭炎	8	5	33.3	4	4	23.5
口腔カンジダ症	1	1	6.7	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	1	1	5.9
爪囲炎	1	1	6.7	2	1	5.9
歯周炎	0	0	0.0	1	1	5.9
皮膚感染	1	1	6.7	0	0	0.0
足部白癬	1	1	6.7	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	1	1	5.9
細菌感染	0	0	0.0	1	1	5.9
咽喉頭炎	0	0	0.0	1	1	5.9
ダニ皮膚炎	1	1	6.7	0	0	0.0
口唇感染	1	1	6.7	0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	5.9
感染性皮膚嚢腫	0	0	0.0	1	1	5.9
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1	6.7	0	0	0.0
COVID-19	0	0	0.0	1	1	5.9
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）	2	2	13.3	5	5	29.4
甲状腺乳頭癌	0	0	0.0	1	1	5.9
皮膚乳頭腫	2	2	13.3	1	1	5.9
腫瘍疼痛	0	0	0.0	1	1	5.9
消化管粘膜下腫瘍	0	0	0.0	1	1	5.9
眼表面扁平上皮腫瘍	0	0	0.0	1	1	5.9
血液およびリンパ系障害	9	4	26.7	7	4	23.5
貧血	1	1	6.7	1	1	5.9
白血球減少症	1	1	6.7	3	2	11.8
好中球減少症	7	3	20.0	3	3	17.6
免疫系障害	1	1	6.7	1	1	5.9
接触皮膚炎	0	0	0.0	1	1	5.9
造影剤アレルギー	1	1	6.7	0	0	0.0
内分泌障害	9	9	60.0	16	16	94.1
甲状腺機能低下症	9	9	60.0	15	15	88.2
中枢性甲状腺機能低下症	0	0	0.0	1	1	5.9
代謝および栄養障害	20	10	66.7	35	16	94.1
高コレステロール血症	3	3	20.0	14	7	41.2
高血糖	1	1	6.7	0	0	0.0
高カリウム血症	2	2	13.3	0	0	0.0
高トリグリセリド血症	11	9	60.0	8	8	47.1
低アルブミン血症	0	0	0.0	1	1	5.9
脂質異常症	0	0	0.0	5	5	29.4
食欲減退	0	0	0.0	4	4	23.5
高脂血症	1	1	6.7	0	0	0.0
低 HDL コレステロール血症	2	2	13.3	3	2	11.8

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

表 2.7.6-29 有害事象一覧（B-1901 試験）（続き）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
精神障害	2	2	13.3	3	3	17.6
不安	0	0	0.0	1	1	5.9
不眠症	2	2	13.3	2	2	11.8
神経系障害	4	3	20.0	3	3	17.6
頭痛	3	3	20.0	1	1	5.9
傾眠	1	1	6.7	0	0	0.0
味覚障害	0	0	0.0	2	2	11.8
眼障害	3	2	13.3	9	5	29.4
白内障	0	0	0.0	3	2	11.8
緑内障	0	0	0.0	1	1	5.9
虹彩毛様体炎	0	0	0.0	1	1	5.9
網膜出血	1	1	6.7	0	0	0.0
強膜炎	0	0	0.0	1	1	5.9
眼瞼腫脹	0	0	0.0	1	1	5.9
硝子体剥離	1	1	6.7	0	0	0.0
結膜充血	0	0	0.0	2	1	5.9
網膜血管瘤	1	1	6.7	0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1	6.7	0	0	0.0
片耳難聴	1	1	6.7	0	0	0.0
心臓障害	0	0	0.0	2	2	11.8
動悸	0	0	0.0	1	1	5.9
心室性期外収縮	0	0	0.0	1	1	5.9
血管障害	3	2	13.3	1	1	5.9
高血圧	1	1	6.7	1	1	5.9
血管拡張	1	1	6.7	0	0	0.0
深部静脈血栓症	1	1	6.7	0	0	0.0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6	3	20.0	5	3	17.6
咳嗽	1	1	6.7	2	2	11.8
鼻出血	0	0	0.0	1	1	5.9
しゃっくり	1	1	6.7	0	0	0.0
肺臓炎	1	1	6.7	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	1	6.7	0	0	0.0
鼻漏	1	1	6.7	0	0	0.0
喀痰増加	0	0	0.0	1	1	5.9
口腔咽頭痛	1	1	6.7	1	1	5.9
胃腸障害	12	8	53.3	16	5	29.4
腹痛	1	1	6.7	3	1	5.9
上腹部痛	0	0	0.0	2	2	11.8
便秘	5	5	33.3	3	2	11.8
齲歯	1	1	6.7	0	0	0.0
下痢	2	2	13.3	1	1	5.9
嚥下障害	1	1	6.7	0	0	0.0
血便排泄	0	0	0.0	1	1	5.9
悪心	2	2	13.3	1	1	5.9
口内炎	0	0	0.0	2	2	11.8
嘔吐	0	0	0.0	1	1	5.9
口腔粘膜剥脱	0	0	0.0	1	1	5.9
歯の異常感覚	0	0	0.0	1	1	5.9

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

表 2.7.6-29 有害事象一覧（B-1901 試験）（続き）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
肝胆道系障害	1	1	6.7	6	6	35.3
肝嚢胞	1	1	6.7	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	5	5	29.4
脂肪肝	0	0	0.0	1	1	5.9
皮膚および皮下組織障害	8	5	33.3	16	8	47.1
ざ瘡	0	0	0.0	1	1	5.9
接触皮膚炎	1	1	6.7	0	0	0.0
薬疹	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	3	2	11.8
皮脂欠乏性湿疹	1	1	6.7	1	1	5.9
多形紅斑	0	0	0.0	1	1	5.9
爪甲剥離症	0	0	0.0	1	1	5.9
丘疹	0	0	0.0	2	2	11.8
そう痒症	1	1	6.7	3	3	17.6
脂漏性皮膚炎	1	1	6.7	1	1	5.9
皮膚びらん	2	1	6.7	0	0	0.0
皮膚病変	0	0	0.0	1	1	5.9
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0
皮脂欠乏症	0	0	0.0	1	1	5.9
アレルギー性そう痒症	0	0	0.0	1	1	5.9
筋骨格系および結合組織障害	5	4	26.7	10	5	29.4
関節痛	1	1	6.7	2	2	11.8
関節炎	1	1	6.7	0	0	0.0
背部痛	1	1	6.7	3	1	5.9
筋痙縮	1	1	6.7	3	2	11.8
筋肉痛	1	1	6.7	0	0	0.0
変形性関節症	0	0	0.0	1	1	5.9
関節リウマチ	0	0	0.0	1	1	5.9
一般・全身障害および投与部位の状態	11	8	53.3	11	8	47.1
胸部不快感	0	0	0.0	1	1	5.9
状態悪化	5	5	33.3	2	2	11.8
顔面浮腫	0	0	0.0	1	1	5.9
注射部位疼痛	2	1	6.7	0	0	0.0
倦怠感	1	1	6.7	4	4	23.5
末梢性浮腫	1	1	6.7	0	0	0.0
発熱	2	2	13.3	1	1	5.9
非心臓性胸痛	0	0	0.0	1	1	5.9
疾患前駆期	0	0	0.0	1	1	5.9
傷害，中毒および処置合併症	3	2	13.3	6	4	23.5
凍瘡	1	1	6.7	0	0	0.0
損傷	0	0	0.0	1	1	5.9
挫傷	0	0	0.0	3	2	11.8
創合併症	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚擦過傷	0	0	0.0	1	1	5.9
処置によるめまい	1	1	6.7	0	0	0.0
放射線脱毛症	0	0	0.0	1	1	5.9
外科および内科処置	1	1	6.7	0	0	0.0
白内障手術	1	1	6.7	0	0	0.0

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

表 2.7.6-29 有害事象一覧（B-1901 試験）（続き）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
臨床検査	16	10	66.7	24	8	47.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	6.7	1	1	5.9
アミラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	5.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	5.9
血中アルブミン減少	1	1	6.7	0	0	0.0
血中コレステロール増加	2	2	13.3	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2	13.3	3	3	17.6
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	6.7	1	1	5.9
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1	6.7	0	0	0.0
血中尿酸増加	1	1	6.7	0	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	1	1	6.7	0	0	0.0
リンパ球数減少	1	1	6.7	2	2	11.8
好中球数減少	1	1	6.7	8	3	17.6
体重減少	1	1	6.7	1	1	5.9
白血球数減少	2	2	13.3	6	2	11.8

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

表 2.7.6-30 副作用一覧（B-1901 試験）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
感染症および寄生虫症	1	1	6.7	3	2	11.8
皮膚真菌感染	1	1	6.7	0	0	0.0
上咽頭炎	0	0	0.0	1	1	5.9
歯周炎	0	0	0.0	1	1	5.9
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	5.9
血液およびリンパ系障害	9	4	26.7	7	4	23.5
貧血	1	1	6.7	1	1	5.9
白血球減少症	1	1	6.7	3	2	11.8
好中球減少症	7	3	20.0	3	3	17.6
内分泌障害	9	9	60.0	16	16	94.1
甲状腺機能低下症	9	9	60.0	15	15	88.2
中枢性甲状腺機能低下症	0	0	0.0	1	1	5.9
代謝および栄養障害	19	10	66.7	32	15	88.2
高コレステロール血症	3	3	20.0	14	7	41.2
高カリウム血症	2	2	13.3	0	0	0.0
高トリグリセリド血症	11	9	60.0	8	8	47.1
低アルブミン血症	0	0	0.0	1	1	5.9
脂質異常症	0	0	0.0	5	5	29.4
食欲減退	0	0	0.0	1	1	5.9
高脂血症	1	1	6.7	0	0	0.0
低 HDL コレステロール血症	2	2	13.3	3	2	11.8
精神障害	0	0	0.0	2	2	11.8
不安	0	0	0.0	1	1	5.9
不眠症	0	0	0.0	1	1	5.9

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

表 2.7.6-30 副作用一覧（B-1901 試験）（続き）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現件数	発現率(%)
副作用	58	15	100.0	120	16	94.1
神経系障害	1	1	6.7	3	3	17.6
頭痛	1	1	6.7	1	1	5.9
味覚障害	0	0	0.0	2	2	11.8
眼障害	0	0	0.0	4	2	11.8
白内障	0	0	0.0	2	1	5.9
緑内障	0	0	0.0	1	1	5.9
虹彩毛様体炎	0	0	0.0	1	1	5.9
耳および迷路障害	1	1	6.7	0	0	0.0
片耳難聴	1	1	6.7	0	0	0.0
血管障害	1	1	6.7	0	0	0.0
深部静脈血栓症	1	1	6.7	0	0	0.0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	1	6.7	2	1	5.9
咳嗽	1	1	6.7	1	1	5.9
鼻漏	1	1	6.7	0	0	0.0
喀痰増加	0	0	0.0	1	1	5.9
胃腸障害	2	2	13.3	11	3	17.6
腹痛	1	1	6.7	2	1	5.9
上腹部痛	0	0	0.0	1	1	5.9
便秘	1	1	6.7	1	1	5.9
下痢	0	0	0.0	1	1	5.9
血便排泄	0	0	0.0	1	1	5.9
悪心	0	0	0.0	1	1	5.9
口内炎	0	0	0.0	1	1	5.9
嘔吐	0	0	0.0	1	1	5.9
口腔粘膜剥脱	0	0	0.0	1	1	5.9
歯の異常感覚	0	0	0.0	1	1	5.9
肝胆道系障害	0	0	0.0	6	6	35.3
肝機能異常	0	0	0.0	5	5	29.4
脂肪肝	0	0	0.0	1	1	5.9
皮膚および皮下組織障害	2	2	13.3	6	3	17.6
ざ瘡	0	0	0.0	1	1	5.9
薬疹	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	1	1	5.9
爪甲剥離症	0	0	0.0	1	1	5.9
そう痒症	0	0	0.0	2	2	11.8
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0
皮脂欠乏症	0	0	0.0	1	1	5.9
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	6	2	11.8
背部痛	0	0	0.0	3	1	5.9
筋痙縮	0	0	0.0	3	2	11.8
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	6.7	8	5	29.4
胸部不快感	0	0	0.0	1	1	5.9
状態悪化	1	1	6.7	0	0	0.0
顔面浮腫	0	0	0.0	1	1	5.9
倦怠感	0	0	0.0	3	3	17.6
発熱	0	0	0.0	1	1	5.9
非心臓性胸痛	0	0	0.0	1	1	5.9
疾患前駆期	0	0	0.0	1	1	5.9

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

表 2.7.6-30 副作用一覧（B-1901 試験）（続き）

SOC PT	100 mg/m²/day 群 N = 15			300 mg/m²/day 群 N = 17		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現件数	発現率(%)
副作用	58	15	100.0	120	16	94.1
傷害，中毒および処置合併症	1	1	6.7	0	0	0.0
凍瘡	1	1	6.7	0	0	0.0
臨床検査	9	7	46.7	14	5	29.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	6.7	0	0	0.0
血中コレステロール増加	2	2	13.3	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	6.7	1	1	5.9
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1	6.7	0	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	1	1	6.7	0	0	0.0
リンパ球数減少	1	1	6.7	1	1	5.9
好中球数減少	0	0	0.0	7	3	17.6
白血球数減少	2	2	13.3	5	2	11.8

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

（3） 死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1） 死亡

本試験では，20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点で，治験期間中（治験薬投与開始から最終来院までの期間中）に死亡した症例を 1 例（A03-03）認めた。A03-03 は，B-1801 試験の 24 週間投与を完了後，本試験に移行したが，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，中止後 49 日目に原疾患の悪化により死亡したことを確認した。

治験期間外に死亡した症例は，A06-03，A06-05 の 2 例を確認した。A06-03 は，B-1801 試験の 24 週間投与を完了後，本試験に移行したが，本剤の投与開始 48 週間後に mSWAT 評価が PD のため，本剤の投与が中止となり，中止後 859 日目に原疾患の悪化により死亡したことを確認した。A06-05 は，本剤の投与開始 16 週間後に mSWAT 評価が PD のため，本剤の投与が中止となり，中止後 204 日目に原疾患の悪化により死亡したことを確認した。

2） その他の重篤な有害事象

開始用量群別の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6-31 に示した。

開始用量 100 mg/m²/day 群では，重篤な有害事象として 7 件 6 例の発現を認めており，その内訳は，状態悪化は 3 件 3 例，皮膚感染，薬疹，スティーヴンス・ジョンソン症候群，白内障手術は各 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m²/day 群では，重篤な有害事象として 5 件 5 例の発現を認めており，その内訳は，状態悪化は 2 件 2 例，甲状腺乳頭癌，白内障，皮膚病変は各 1 件 1 例であった。

開始用量 100 mg/m²/day 群の状態悪化の 2 例，皮膚感染，白内障手術の各 1 例，開始用量 300 mg/m²/day 群の状態悪化の 2 例，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，開始用量 100 mg/m²/day 群の状態悪化，薬疹，スティーヴンス・ジョンソン症候群の各 1 例，開始用量 300 mg/m²/day

群の白内障の 1 例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。個別被験者の詳細は 2.7.6.3.2.2 に記載した。

表 2.7.6-31 重篤な有害事象一覧（B-1901 試験）

SOC PT	100 mg/m^2/day 群 N = 15			300 mg/m^2/day 群 N = 17		
	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
感染症および寄生虫症	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚感染	1	1	6.7	0	0	0.0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0.0	1	1	5.9
甲状腺乳頭癌	0	0	0.0	1	1	5.9
眼障害	0	0	0.0	1	1	5.9
白内障	0	0	0.0	1	1	5.9
皮膚および皮下組織障害	2	2	13.3	1	1	5.9
薬疹	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚病変	0	0	0.0	1	1	5.9
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	6.7	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	20.0	2	2	11.8
状態悪化	3	3	20.0	2	2	11.8
外科および内科処置	1	1	6.7	0	0	0.0
白内障手術	1	1	6.7	0	0	0.0

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

3） 中止に至った有害事象

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，治験薬の投与中止に至った有害事象として 3 件 3 例の発現を認めており，その内訳は，薬疹は 1 件 1 例，スティーヴンス・ジョンソン症候群は 1 件 1 例，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は認めなかった。

4） 休薬・減量に至った有害事象

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，治験薬の休薬・減量に至った有害事象として 8 件 4 例の発現を認めており，その内訳は，好中球減少症は 5 件 3 例，高トリグリセリド血症は 1 件 1 例，スティーヴンス・ジョンソン症候群は 1 件 1 例，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，治験薬の休薬・減量に至った有害事象として 21 件 9 例の発現を認めており，その内訳は，好中球数減少は 5 件 2 例，好中球減少症は 2 件 2 例，肝機能異常は 2 件 2 例，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 2 件 2 例，高トリグリセリド血症は 2 件 2 例，脂質異常症は 2 件 2 例，白血球数減少は 3 件 1 例，白血球減少症は 1 件 1 例，白内障は 1 件 1 例，リンパ球数減少は 1 件 1 例であった。

5） その他の重要な有害事象

本剤の安全性プロファイルを踏まえ，他の重要な有害事象として，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 2.7.6.3.1 に示した。

a） 脂質異常症

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，脂質異常症に関連する有害事象として 20 件 12 例の発現を認めており，その内訳は，高トリグリセリド血症は 11 件 9 例，高コレステロール血症は 3 件 3 例，低 HDL コレステロール血症は 2 件 2 例，血中コレステロール増加は 2 件 2 例，高脂血症は 1 件 1 例，低比重リポ蛋白増加は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，脂質異常症に関連する有害事象として 30 件 15 例の発現を認めており，その内訳は，高コレステロール血症は 14 件 7 例，高トリグリセリド血症は 8 件 8 例，脂質異常症は 5 件 5 例，低 HDL コレステロール血症は 3 件 2 例であった。

b） 膵炎

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，膵炎に関連する有害事象として 3 件 3 例の発現を認めており，その内訳は，悪心は 2 件 2 例，腹痛は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，膵炎に関連する有害事象として 8 件 5 例の発現を認めており，その内訳は，腹痛は 3 件 1 例，上腹部痛は 2 件 2 例，悪心は 1 件 1 例，嘔吐は 1 件 1 例，アミラーゼ増加は 1 件 1 例であった。

c） 内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）

- 内分泌障害（甲状腺機能低下）

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，内分泌障害（甲状腺機能低下）に関連する有害事象として 10 件 10 例の発現を認めており，その内訳は，甲状腺機能低下症は 9 件 9 例，血中甲状腺刺激ホルモン減少は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，内分泌障害（甲状腺機能低下）に関連する有害事象として 16 件 16 例の発現を認めており，その内訳は，甲状腺機能低下症は 15 件 15 例，中枢性甲状腺機能低下症は 1 件 1 例であった。

- 内分泌障害（低血糖）

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，内分泌障害（低血糖）に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，傾眠は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，内分泌障害（低血糖）に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，不安は 1 件 1 例であった。

d） 血液毒性

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，血液毒性に関連する有害事象として 13 件 7 例の発現を認めており，その内訳は，好中球減少症は 7 件 3 例，白血球数減少は 2 件 2 例，貧血は 1 件 1

例，白血球減少症は 1 件 1 例，リンパ球数減少は 1 件 1 例，好中球数減少は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，血液毒性に関連する有害事象として 23 件 8 例の発現を認めており，その内訳は，好中球数減少は 8 件 3 例，白血球数減少は 6 件 2 例，好中球減少症は 3 件 3 例，白血球減少症は 3 件 2 例，リンパ球数減少は 2 件 2 例，貧血は 1 件 1 例であった。

e） 肝機能障害

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，肝機能障害に関連する有害事象として 2 件 2 例の発現を認めており，その内訳は，肝嚢胞は 1 件 1 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，肝機能障害に関連する有害事象として 8 件 7 例の発現を認めており，その内訳は，肝機能異常は 5 件 5 例，脂肪肝は 1 件 1 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は 1 件 1 例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は 1 件 1 例であった。

f） 感染症

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，感染症に関連する有害事象として 19 件 8 例の発現を認めており，その内訳は，上咽頭炎は 8 件 5 例，毛包炎は 1 件 1 例，皮膚真菌感染は 1 件 1 例，歯肉炎は 1 件 1 例，麦粒腫は 1 件 1 例，口腔カンジダ症は 1 件 1 例，爪囲炎は 1 件 1 例，皮膚感染は 1 件 1 例，足部白癬は 1 件 1 例，ダニ皮膚炎は 1 件 1 例，口唇感染は 1 件 1 例，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，感染症に関連する有害事象として 16 件 9 例の発現を認めており，その内訳は，上咽頭炎は 4 件 4 例，爪囲炎は 2 件 1 例，真菌感染は 1 件 1 例，帯状疱疹は 1 件 1 例，外耳炎は 1 件 1 例，歯周炎は 1 件 1 例，尿路感染は 1 件 1 例，細菌感染は 1 件 1 例，咽喉頭炎は 1 件 1 例，口腔ヘルペスは 1 件 1 例，感染性皮膚嚢腫は 1 件 1 例，COVID-19 は 1 件 1 例であった。

g） 光線過敏症

本試験では，光線過敏症に関連する有害事象の発現を認めなかった。

h） 催奇形性

本試験では，催奇形性に関連する有害事象の発現を認めなかった。

i） 白内障

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，白内障に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，白内障手術は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，白内障に関連する有害事象として 3 件 2 例の発現を認めており，その内訳は，白内障は 3 件 2 例であった。

j） 間質性肺疾患

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，間質性肺疾患に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，肺臓炎は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，間質性肺疾患に関連する有害事象の発現は認めなかった。

k） ビタミン A 過剰症

本試験では，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。

l） 血栓症

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，血栓症に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，深部静脈血栓症は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，血栓症に関連する有害事象の発現は認めなかった。

m） 横紋筋融解症

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，横紋筋融解症に関連する有害事象として 4 件 3 例の発現を認めており，その内訳は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 3 件 2 例，筋肉痛は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，横紋筋融解症に関連する有害事象として 3 件 3 例の発現を認めており，その内訳は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 3 件 3 例であった。

n） 有棘細胞癌及び基底細胞癌

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，有棘細胞癌及び基底細胞癌に関連する有害事象として 2 件 2 例の発現を認めており，その内訳は，皮膚乳頭腫は 2 件 2 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，有棘細胞癌及び基底細胞癌に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，皮膚乳頭腫は 1 件 1 例であった。

o） 薬剤性過敏症症候群（DIHS）

開始用量 100 mg/m^2/day 群では，薬剤性過敏症症候群（DIHS）に関連する有害事象として 1 件 1 例の発現を認めており，その内訳は，スティーヴンス・ジョンソン症候群は 1 件 1 例であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，薬剤性過敏症症候群（DIHS）に関連する有害事象の発現は認めなかった。

(4) 臨床検査値の評価

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。

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

(5) バイタルサイン，身体所見及び他の安全性に関する観察項目

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

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。

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

2.7.6.2.3 結論

本試験は，ATL 患者を対象としたベキサロテン第 II 相試験（B-1801 試験）の継続投与試験であり，本剤長期投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同試験であった。本試験では，本剤を ATL 患者に対して長期投与した場合の有効性及び安全性が確認された。

有効性評価項目の検討結果より，本剤投与により ATL の皮膚病変に対して有効性を認めた症例では，本剤を長期投与することで長期間にわたり奏効を持続することが確認された。

安全評価項目の検討結果より，本剤を長期投与した場合の本剤の安全性評価に重大な影響を及ぼすような新たな有害事象の発現は認めなかった。

2.7.6.3 付録

2.7.6.3.1 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 2.7.6-32 に示す。

表 2.7.6-32 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 2.7.6-32 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)

2.7.6.3.2 重篤な有害事象に関する個別被験者の詳細

2.7.6.3.2.1 B-1801 試験

被験者識別コード	A02-04
有害事象（PT）	薬疹
有害事象（医師記載）	薬疹
性別　年齢	女　8[redacted] 歳
治験薬開始用量	100 mg/m^2/day
ATL 病型（下山分類）	くすぶり型
その他の病歴	なし
併用薬（一般名）	膵臓性消化酵素配合剤，モサプリドクエン酸塩水和物，酸化マグネシウム，イルベサルタン，ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩，ベポタスチンベシル酸塩
経過・処置	同年*/06/23 本試験の同意取得。 20[redacted]/07/07 治験薬の投与開始。 同年*/07/18 治験薬服用開始後，掻痒感などの症状は落ち着いていたが，7/17 より全身に発疹・掻痒感が出現。食欲低下と発熱があり緊急入院。発疹・掻痒感に対して顔にはリドメックスコーワ軟膏 0.3%，体にはデルモベート軟膏 0.05%を使用開始となる。 同年*/07/19 薬疹の疑いにて精査実施。併用禁止薬の使用が必要となり，治験は中止。プレドニン 45 mg/日内服開始となる。また，臨床検査結果より D-ダイマー11.8 μg/mL と高値であり，下肢静脈エコー施行。右大腿部深部静脈血栓症を疑う所見あり。 同年*/07/20 [redacted]病院の施設へ紹介，深部静脈血栓症に対してエリキュース錠 5 mg/日開始となる。 同年*/07/22 薬疹は改善傾向であり，翌 23 日よりプレドニン 35 mg/日へ変更となる。 同年*/07/25 薬疹はほぼ消退しており，プレドニン 25 mg/日へ変更となる。 同年*/07/27 プレドニン 15 mg/日へ変更。薬剤誘発性リンパ球刺激試験（DLST）検査結果は陰性であった。7/26 に施行した造影 CT 検査および採血結果にて再度[redacted]病院の施設受診。D-ダイマー0.8 μg/mL と改善傾向で，CT 上明らかな血栓所見は認めないことから，今後は皮膚科で経過観察とし，異常時には循環器[redacted]へ紹介することとなった。 同年*/07/29 皮疹及び全身状態の改善が認められ，退院の運びとなる。 同年*/07/31 プレドニンの内服終了。 同年*/08/18 治験フォローアップにて来院。薬疹の症状消失したため本事象は回復と判断し，最終報告とする。
転帰	回復（同年* 8 月 18 日）
因果関係－ 治験責任医師の見解	【因果関係】関連あり 【コメント】 ・治験薬との因果関係については，現在 DLST 検査中だが関連は否定できない。 ・全身に皮疹が拡大し，発熱・食欲低下も伴ったため入院での加療が必要な多形紅斑と判断し，重篤な有害事象として報告する。 ・DLST 検査の結果は陰性であったが，リンパ球機能検査が低値を示していることにより DLST 検査結果への影響があることも考えられるため，治験薬以外に開始薬もなく，経過からは治験薬による薬疹が最も疑わしいと考えられる。
因果関係－ 治験依頼者の見解	【因果関係】関連あり 【予測可能性】既知 【重篤性】入院又は入院期間の延長

被験者識別コード	A07-04
有害事象（PT）	皮膚病変
有害事象（医師記載）	一部の皮膚疾患の増悪
性別　年齢	女　7[redacted] 歳
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
ATL 病型（下山分類）	くすぶり型
その他の病歴	なし
併用薬（一般名）	オロパタジン塩酸塩，クロベタゾールプロピオン酸エステル，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル，ヘパリン類似物質
経過・処置	同年*/07/20 本試験の同意取得。 20[redacted]/08/11 治験薬の投与開始。 同年*/09/27 右腰部の紅斑部位で皮膚生検を施行。 同年*/10/05 mSWAT 及び皮膚腫瘤を実施。mSWAT スコアに基づく皮膚病変の効果判定では SD の評価。一方，皮膚腫瘤では頚部の結節が増大傾向にあり。その他，体幹四肢の結節は増大しているものや新生しているものも多いが，以前からある結節は縮小傾向であった

	り，消退しているものもあった。総合的に判断して，治験薬の投与を中止し，化学療法を開始することが被験者にとって最善と判断。 同年*/10/10 当院皮膚科入院。 同年*/10/12 CHOP＋モガムリズマブ 1 クール目開始。 同年*/10/21 10/13 計測：左頚部 53×30 mm（腫瘤 2 個合わせて），10/21 計測：左頚部 50×30 mm（腫瘤 2 個合わせて）。頚部，体幹，四肢に紅色の結節，腫瘤は縮小傾向。 同年*/10/26 フォローアップ来院を実施。本事象は回復または軽快に至っていないが，治験薬との関連は無いと判断していることから，今後治験としての追跡は不要とし，本報告を最終報告とする。 ＜備考＞ 同年*/10/18 化学療法前：アレロック 5 1 回 5 mg，就寝前：オロパタジン塩酸塩 OD 錠 5 mg 「[redacted]」 1 回 10 mg 同年*/10/19 朝食後：オロパタジン塩酸塩 OD 錠 5 mg 「[redacted]」 1 回 10 mg 同年*/10/19 就寝前～同年*/10/24 朝食後：アレロック錠 5 1 日 2 回 1 回 10 mg 同年*/10/24 就寝前～：アレロック錠 5 1 日 2 回 1 回 5 mg
転帰	未回復（同年* 10 月 27 日）
因果関係－ 治験責任医師の見解	【因果関係】関連なし 【コメント】 ＜治験薬等との因果関係＞治験薬により縮小した病変も多く，増大した病変も自然な範囲での増大であり，治験薬との関連は無いと判断する。 ＜重篤な有害事象の診断＞次治療開始にあたり入院が必要であるため重篤と判断した。
因果関係－ 治験依頼者の見解	【因果関係】関連なし 【予測可能性】既知 【重篤性】入院又は入院期間の延長

被験者識別コード	A12-01
有害事象（PT）	スティーヴンス・ジョンソン症候群
有害事象（医師記載）	重症薬疹（Stevens-Johnson 症候群）
性別 年齢	女 4[redacted] 歳
治験薬開始用量	100 mg/m^2/day
ATL 病型（下山分類）	くすぶり型
その他の病歴	糖尿病（合併），甲状腺機能低下症（合併），高トリグリセリド血症（合併），発熱（合併），感染症疑い（合併）
併用薬（一般名）	プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル，フェノフィブラート，レボフロキサシン，チアラミド塩酸塩
経過・処置	同年*/02/04 本試験の同意取得。 20[redacted]/02/16 治験薬の投与開始。 同年*/03/02 38°C 台の夕方に 1 度だけ出現する発熱が出現し翌日以降も継続。 同年*/03/09 V4 の来院。可溶性 IL-2 レセプターが急激に増加しており，発熱も持続するため急性転化も否定できず。 同年*/03/11 他院血液内科受診。検査結果から急性転化は否定的。ATL の皮疹とは異なる浮腫性紅斑と口内炎，耳介の水疱を伴う紅斑を認める。 同年*/03/12 他院皮膚科受診。口内炎の悪化，体幹・四肢に浮腫性紅斑あり，一部に水疱形成伴う。フェノフィブラートを中止し経過観察。 同年*/03/13 口内の血腫と手足のしびれが出現し，当院救急部へ電話連絡。皮膚科医師が対応。 同年*/03/15 担当医から被験者へ電話連絡。発熱及び口唇・口腔内のびらん悪化，体幹・四肢の皮疹悪化，手足のしびれあり。同日，薬疹疑いにて入院。治験薬の投与は中断。ステロイドパルス療法および抗生剤の点滴を開始。 同年*/03/16 口唇のびらん，眼球結膜充血は軽減。皮膚生検実施。 同年*/03/18 ステロイドパルス療法終了し，プレドニン 60 mg/日内服開始。 同年*/03/19 抗生剤点滴をレボフロキサシン（LVFX）内服に切り替え。 同年*/03/20 プレドニン 50 mg/日へ減量。 同年*/03/22 発熱，口唇・口腔内のびらん再増悪。LVFX による薬疹の可能性を考慮し LVFX内服中止。 同年*/03/24 口唇・口腔内のびらんの再増悪はプレドニン減量に伴う薬疹の再燃も考えられることから，プレドニン 60 mg/日へ増量。 同年*/03/29 プレドニン 50 mg/日へ減量。 同年*/04/02 プレドニン 40 mg/日へ減量。 同年*/04/05 治験の継続は困難と判断し治験を中止。 同年*/04/08 プレドニン 30 mg/日へ減量。

	同年*/04/15 プレドニン 20 mg/日へ減量。 同年*/04/19 治験薬，フェノフィブラート，LVFX に対して薬剤誘発性リンパ球刺激試験（DLST）検査を実施。 同年*/04/22 プレドニン 15 mg/日へ減量。症状軽快したため退院。 同年*/04/27 プレドニン 10 mg/日へ減量。 同年*/04/30 DLST 検査の結果，治験薬・フェノフィブラート・LVFX の 3 剤全て陰性であることを確認。 同年*/05/07 プレドニン 5 mg/日へ減量。 同年*/05/11 プレドニン投与終了。 同年*/05/18 皮疹の再燃及び発熱を認めたため，プレドニン 5 mg/日を再開。 同年*/06/01 プレドニン 2.5 mg/日へ減量。 同年*/06/15 プレドニン 2.0 mg/日へ減量。 同年*/06/29 プレドニン 2.0 mg/日継続。
転帰	軽快（同年* 4 月 22 日）
因果関係－ 治験責任医師の見解	【因果関係】関連あり 【コメント】 ・本事象により入院治療となったため，重篤な有害事象（重症度：G4）として報告する。 ・本事象は治験薬投与開始後に発現しているため，治験薬との因果関係は否定できないと考える。 ・発熱，粘膜病変，体表面積の 10%未満で認められるびらん等の臨床所見，及び病理組織学的な所見により，重症薬疹（Stevens-Johnson 症候群）の診断基準を満たすことから，本事象は「薬疹」と診断される。よって，事象名を「薬疹疑い」から「重症薬疹（Stevens-Johnson 症候群）」とする。また，事象名変更に伴い本事象は「既知」から「未知」へ変更する。
因果関係－ 治験依頼者の見解	【因果関係】 ・「スティーヴンス・ジョンソン症候群」：報告者評価より「関連あり」とした。 【予測可能性】 ・「スティーヴンス・ジョンソン症候群」：治験薬概要書に記載がないことから「未知」とした。 【重篤性】 ・「スティーヴンス・ジョンソン症候群」：入院していることから「重篤」（入院又は入院期間の延長）とした。 以上により，本症例を治験・国内・未知・重篤症例と評価し，死亡・死亡のおそれ以外に該当することから 15 日以内機構報告とした。

被験者識別コード	A12-01
有害事象（PT）	皮膚感染
有害事象（医師記載）	感染症疑い
性別　年齢	女　4[redacted] 歳
治験薬開始用量	100 mg/m^2/day
ATL 病型（下山分類）	くすぶり型
その他の病歴	糖尿病（合併），甲状腺機能低下症（合併），高トリグリセリド血症（合併），発熱（合併），感染症疑い（合併），重症薬疹（Stevens-Johnson 症候群）（合併）
併用薬（一般名）	プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル，フェノフィブラート，レボフロキサシン，チアラミド塩酸塩
経過・処置	同年*/02/04 本試験の同意取得。 20[redacted]/02/16 治験薬の投与開始。 同年*/03/02 38°C 台の夕方に 1 度だけ出現する発熱が出現し翌日以降も継続。 同年*/03/09 V4 の来院。可溶性 IL-2 レセプターが急激に増加しており，発熱も持続するため急性転化も否定できず。 同年*/03/11 他院血液内科受診。検査結果から急性転化は否定的。ATL の皮疹とは異なる浮腫性紅斑と口内炎，耳介の水疱を伴う紅斑を認める。抗生剤処方。 同年*/03/12 他院皮膚科受診。口内炎の悪化，体幹・四肢に浮腫性紅斑あり，一部に水疱形成伴う。フェノフィブラートを中止し経過観察。 同年*/03/13 口内の血腫と手足のしびれが出現し，当院救急部へ電話連絡。皮膚科医師が対応。 同年*/03/15　担当医から被験者へ電話連絡。発熱及び口唇・口腔内のびらん悪化，体幹・四肢の皮疹悪化，手足のしびれあり。同日，薬疹疑いにて入院。治験薬の投与は中断。ステロイドパルス療法および抗生剤の点滴を開始。 同年*/03/16 口唇のびらん，眼球結膜充血は軽減。皮膚生検実施。 同年*/03/18 ステロイドパルス療法終了し，プレドニン 60 mg/日内服開始。 同年*/03/19 抗生剤点滴をレボフロキサシン（LVFX）内服に切り替え。

	同年*/03/20 プレドニン 50 mg/日へ減量。 同年*/03/22 発熱，口唇・口腔内のびらん再増悪。LVFX による薬疹の可能性を考慮し LVFX内服中止。 同年*/03/24 口唇・口腔内のびらんの再増悪はプレドニン減量に伴う薬疹の再燃も考えられることから，プレドニン 60 mg/日へ増量。 同年*/03/26 LVFX 中止後症状の再燃なし。血液培養陰性。 同年*/04/02 プレドニン 40 mg/日へ減量。 同年*/04/05 治験の継続は困難と判断し治験を中止。 同年*/04/08 プレドニン 30 mg/日へ減量。 同年*/04/15 プレドニン 20 mg/日へ減量。 同年*/04/19 治験薬，フェノフィブラート，LVFX に対して薬剤誘発性リンパ球刺激試験（DLST）検査を実施。 同年*/04/22 プレドニン 15 mg/日へ減量。症状軽快したため退院。 同年*/04/27 プレドニン 10 mg/日へ減量。
転帰	回復（同年* 3 月 26 日）
因果関係－ 治験責任医師の見解	【因果関係】関連なし 【コメント】 ・本事象により入院治療となったため，重篤な有害事象（重症度：G3）として報告する。 ・臨床所見及び経過から本事象は重症薬疹によるものであり感染症は否定的であると判断し，本事象は転帰を回復とする。また，治験薬との因果関係は否定できると考え，「関連あり」から「関連なし」へ変更する。 ・今後の経過については重篤な有害事象「重症薬疹（Stevens-Johnson 症候群）」にて報告する。
因果関係－ 治験依頼者の見解	【因果関係】関連なし 【予測可能性】既知 【重篤性】入院又は入院期間の延長

被験者識別コード	A13-01
有害事象（PT）	甲状腺乳頭癌
有害事象（医師記載）	甲状腺乳頭癌
性別　年齢	女　5[redacted] 歳
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
ATL 病型（下山分類）	くすぶり型
その他の病歴	なし
併用薬（一般名）	アムロジピンベシル酸塩，プラバスタチンナトリウム，アシクロビル，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，トラマドール塩酸塩，ファモチジン，オロパタジン塩酸塩，プレドニゾロン，フルドロキシコルチド，クロトリマゾール
経過・処置	同年*/05/06 本試験の同意取得。 20[redacted]/05/20 治験薬の投与開始。 同年*/06/09 被験者より，他院にて甲状腺乳頭癌の診断を受けた旨の報告を受けた。また，診断までの経緯は以下の通りである。 同年*/03/01 健康診断受診にて左甲状腺腫瘤の指摘を受けた 同年*/06/01 エコー検査及び細胞診施行 同年*/06/07 甲状腺乳頭癌の診断を受けた 同年*/07/06 調査連絡用紙にて，3 ヶ月に 1 回の甲状腺エコーにて経過観察中であることを確認した。 同年*/08/12 治験中止基準（ATL 治療効果判定基準で「進行(PD)」）に該当したため，治験中止と判断した。 同年*/09/22 フォローアップ来院実施。甲状腺乳頭癌の状態は安定しており，投薬等はなく，経過観察中であることを確認した。
転帰	未回復（同年* 9 月 22 日）
因果関係－ 治験責任医師の見解	【因果関係】関連なし 【コメント】 ・医学的に重要な事象であるため，重篤な有害事象に該当すると判断した。 ・治験薬の作用機序や時間的経過から考え，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断する。 ・未回復ではあるが，被験者の容態は安定しており，今後は他院にて経過観察となるため，本事象の追跡調査を終了した。本報告書を以って最終報告とする。
因果関係－ 治験依頼者の見解	【因果関係】関連なし 【予測可能性】既知 【重篤性】重篤な有害事象の定義に準じて重篤

2.7.6.3.2.2 B-1901 試験

被験者識別コード	A04-02
有害事象（PT）	白内障手術
有害事象（医師記載）	両眼白内障手術
性別　年齢	女　6[redacted] 歳
治験薬開始用量	100 mg/m^2/day
ATL 病型（下山分類）	くすぶり型
その他の病歴	加齢性白内障（合併）
併用薬（一般名）	ロスバスタチンカルシウム，ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩，ヘパリン類似物質，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ビラスチン，酸化マグネシウム
経過・処置	同年*/04/17 B-1801 試験同意取得 20[redacted]/05/23 治験薬投与開始 同年*/11/07 B-1901 試験へ移行し治験薬は継続 3年後*/06/20 両眼に対する白内障手術目的で他院へ入院 3年後*/06/21 右眼に対して白内障手術施行 3年後*/06/23 左眼に対して白内障手術施行 3年後*/06/24 合併症など出現無く経過し，退院
転帰	回復（3年後*/06/24）
因果関係－ 治験責任医師の見解	【因果関係】関連なし 【コメント】被験者は治験薬開始前より加齢性白内障が合併症にあり，本試験で半年/回で実施している細隙灯顕微鏡検査及びその他眼科検査でも急激な進行・増悪など認めていないことから，本事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。
因果関係－ 治験依頼者の見解	【因果関係】関連なし 【予測可能性】既知 【重篤性】入院又は入院期間の延長

被験者識別コード	A06-01
有害事象（PT）	白内障
有害事象（医師記載）	白内障（左眼）の悪化
性別　年齢	女　6[redacted] 歳
治験薬開始用量	300 mg/m^2/day
ATL 病型（下山分類）	くすぶり型
その他の病歴	白内障（両眼），高血圧，高脂血症，頭痛（合併）
併用薬（一般名）	アムロジピンベシル酸塩，ピタバスタチンカルシウム，レボチロキシンナトリウム水和物，イコサペント酸エチル，芍薬甘草湯，エチゾラム，イブプロフェン，ピレノキシン，レボフロキサシン水和物
経過・処置	同年*/01/29 B-1801 試験同意取得 同年*/02/05 治験薬投与開始前のスクリーニング検査にて，軽度の白内障（両眼）が認められたため，合併症：白内障（両眼）を確認 20[redacted]/02/19 B-1801 試験 治験薬投与開始 同年*/08/06 B-1901 試験同意取得。継続投与試験開始。同日，治験薬投与開始 24 週後に本試験で規定されている眼科検査を実施。軽度な視力低下が認められるも被験者には自覚症状がないため，当科眼科で経過観察となった。 同年*/08/27 上記経過観察のため，眼科での再検査を実施。視力は低下傾向であり，合併症：白内障（両眼）による影響が大きく，悪化傾向にあることを確認。悪化の原因については，治験薬との因果関係は完全に否定できないと判断。当該視力低下は AE：白内障（両眼）の悪化（発現日：同年*/08/27，Grade 2）に付随した事象と判断。経過については，治験にて規定された定期検査にて確認していく方針とした。 翌年*/01/21 B-1901 試験開始 24 週後の眼科検査にて，AE：白内障（両眼）の悪化による左眼の顕著な視力低下が認められ，重症度は白内障の CTCAE 評価：Grade 3 に相当すると判断し，翌日より休薬指示。（当日分は既に服薬済みであった） 白内障の治療として併用薬；カリーユニ点眼薬 0.005% 5mL の使用を開始。 回復のためには手術による治療が必要と判断し当院眼科と手術日を検討。 翌年*/01/22 休薬 翌年*/02/03 当院で 翌年*/02/10 に白内障手術（左眼）を行うため，当院眼科にて術前検査を実施。 翌年*/02/10 白内障手術（左眼）施行。術後，入院となるため，重篤な有害事象として報告。 翌年*/02/18 術後眼科検査において左眼の視力回復が認められ，転帰：回復を確認。翌日から 200 mg/m^2/day で投与再開予定。

	再考により事象名を白内障（両眼）の悪化から白内障（左眼）の悪化に変更。
転帰	回復（翌年*/02/18）
因果関係－ 治験責任医師の見解	【因果関係】関連あり 【コメント】左眼の顕著な視力低下は AE：白内障（両眼）の悪化による影響と考えられるが，白内障（両眼）の悪化は治験薬服薬中に発現した事象であり，治験薬との因果関係は完全には「否定できない」と判断した。 顕著な視力低下については左眼のみであるが，右眼に対しても多少なり影響は出ていると判断するため，白内障（両眼）に含めた事象とし，別途左眼のみの事象としては報告せず，AE：白内障（両眼）の悪化として判断した。 又，白内障は不可逆的な現象であり，投与再開の規定である Grade 1 以上の回復には手術（入院を含む）が望ましいと判断した。被験者に対する治療効果は十分に確認できており，治験薬の投与を再開できるように，可能な限り休薬規定期間内での回復を目標とする。 <<翌年*/02/18 追記>> 再考の結果，翌年*/01/21 時点では，左眼のみの顕著な視力低下であった為，有害事象名を白内障（両眼）の悪化（Grade 3）から，白内障（右眼）の悪化（Grade 2），白内障（左眼）の悪化（Grade 3）と事象名を分けて評価することとした。そのため，当該 SAE 報告においても左眼のみ入院による白内障手術が必要であると判断した為，再考の結果，白内障（両眼）の悪化から白内障（左眼）の悪化に事象名を変更した。
因果関係－ 治験依頼者の見解	【因果関係】関連あり 【予測可能性】既知 【重篤性】入院又は入院期間の延長