2024年 6月改訂（第8版）

日本標準商品分類番号　874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

タルグレチン®カプセル75mg

Targretin®capsules 75mg

ベキサロテンカプセル

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	タルグレチンカプセル75 mg： 1カプセル中ベキサロテンとして75 mg含有
一般名	和名：ベキサロテン（JAN） 洋名：Bexarotene（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日 ：2016年 1月22日 薬価基準収載年月日 ：2016年 4月20日 販売開始年月日 ：2016年 6月23日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元：株式会社ミノファーゲン製薬**
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社ミノファーゲン製薬　くすり相談窓口 TEL：03(5909)2322　FAX：03(5909)2324 医療関係者向けホームページ https://www.minophagen.co.jp

本ＩＦは2024年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987814000248

ＩＦ利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 ····· 1
　１．　開発の経緯 ····· 1
　２．　製品の治療学的特性 ····· 1
　３．　製品の製剤学的特性 ····· 2
　４．　適正使用に関して周知すべき特性 ····· 2
　５．　承認条件及び流通・使用上の制限事項 ····· 3
　６．　RMPの概要 ····· 3

II. 名称に関する項目 ····· 4
　１．　販売名 ····· 4
　２．　一般名 ····· 4
　３．　構造式又は示性式 ····· 4
　４．　分子式及び分子量 ····· 4
　５．　化学名（命名法）又は本質 ····· 4
　６．　慣用名、別名、略号、記号番号 ····· 4

III. 有効成分に関する項目 ····· 5
　１．　物理化学的性質 ····· 5
　２．　有効成分の各種条件下における安定性 ····· 5
　３．　有効成分の確認試験法、定量法 ····· 6

IV. 製剤に関する項目 ····· 7
　１．　剤形 ····· 7
　２．　製剤の組成 ····· 7
　３．　添付溶解液の組成及び容量 ····· 7
　４．　力価 ····· 7
　５．　混入する可能性のある夾雑物 ····· 7
　６．　製剤の各種条件下における安定性 ····· 8
　７．　調製法及び溶解後の安定性 ····· 8
　８．　他剤との配合変化（物理化学的変化） ····· 8
　９．　溶出性 ····· 8
　１０．　容器・包装 ····· 8
　１１．　別途提供される資材類 ····· 8
　１２．　その他 ····· 8

V. 治療に関する項目 ····· 9
　１．　効能又は効果 ····· 9
　２．　効能又は効果に関連する注意 ····· 9
　３．　用法及び用量に関連する注意 ····· 12
　４．　臨床成績 ····· 14

VI. 薬効薬理に関する項目 ····· 20
　１．　薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ····· 20
　２．　薬理作用 ····· 20

VII. 薬物動態に関する項目 ····· 23
　１．　血中濃度の推移 ····· 23
　２．　薬物速度論的パラメータ ····· 24
　３．　母集団（ポピュレーション）解析 ····· 25
　４．　吸収 ····· 25
　５．　分布 ····· 25
　６．　代謝 ····· 26
　７．　排泄 ····· 28
　８．　トランスポーターに関する情報 ····· 28
　９．　透析等による除去率 ····· 28
　１０．　特定の背景を有する患者 ····· 28
　１１．　その他 ····· 28

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ····· 29
　１．　警告内容とその理由 ····· 29
　２．　禁忌内容とその理由 ····· 29
　３．　効能又は効果に関連する注意とその理由 ····· 29
　４．　用法及び用量に関連する注意とその理由 ····· 30
　５．　重要な基本的注意とその理由 ····· 30
　６．　特定の背景を有する患者に関する注意 ····· 31
　７．　相互作用 ····· 33
　８．　副作用 ····· 35
　９．　臨床検査結果に及ぼす影響 ····· 43
　１０．　過量投与 ····· 44
　１１．　適用上の注意 ····· 44
　１２．　その他の注意 ····· 44

IX. 非臨床試験に関する項目 ····· 45
　１．　薬理試験 ····· 45
　２．　毒性試験 ····· 45

X. 管理的事項に関する項目 ····· 49
　１．　規制区分 ····· 49
　２．　有効期間 ····· 49
　３．　包装状態での貯法 ····· 49
　４．　取扱い上の注意 ····· 49
　５．　患者向け資材 ····· 49
　６．　同一成分・同効薬 ····· 49
　７．　国際誕生年月日 ····· 49
　８．　製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ····· 49
　９．　効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ····· 49
　１０．　再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ····· 49
　１１．　再審査期間 ····· 49
　１２．　投薬期間制限に関する情報 ····· 49
　１３．　各種コード ····· 50
　１４．　保険給付上の注意 ····· 50

XI. 文献 ····· 51
　１．　引用文献 ····· 51
　２．　その他の参考文献 ····· 52

XII. 参考資料 ····· 53
　１．　主な外国での発売状況 ····· 53
　２．　海外における臨床支援情報 ····· 54

XIII. 備考 ····· 55
　１．　調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ····· 55
　２．　その他の関連資料 ····· 55

略語表

略語	英語	略語内容
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ATL	Adult T-cell Leukemia/Lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
AUC	Area under the plasma concentration versus-time curve	血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration curve from time zero to 24 hours postdose	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 curve from time- zero to infinity	投与時から無限時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積
BSA	Body Surface Area	体表面積
CA	Composite assessment of index lesion disease severity	指標とする病変部位の疾病重症度の総合評価
CCR	Clinical complete response	臨床的完全寛解
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete response	完全寛解
CTCL	Cutaneous T cell Lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EC_{50}	50% Effective Concentration	50%有効濃度
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	欧州癌研究治療学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HDL	High Density Lipoprotein	高比重リポタンパク
HTLV	Human T-cell lymphotropic virus	ヒト T リンパ球向性ウイルス
Kd	Coefficient of Dissociation	結合定数
Ke	Elimination rate constant	消失速度定数
LDL	Low-Density Lipoprotein	低比重リポタンパク
LXR	Liver X receptor	肝臓X受容体
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese Version	ICH 国際医薬用語集/日本語版
MM	Multiple Myeloma	多発性骨髄腫
mSWAT	Modified Severity Weighted Assessment Tool	—
MTT	Methylthiazole tetrazolium	メチルチアゾールテトラゾリウム
NB-UVB	Narrowband ultraviolet B	ナローバンド短波長紫外線
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for. Adverse Events	米国 National Cancer Institute-有害事象共通用語規準
NGFI	Nerve Growth Factor Induced gene-	神経成長因子誘導遺伝子
p21	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor1	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 I
PEC	Primary endpoint classification	主要エンドポイント分類
PGA	Physician's global assessment of clinical condition	医師による臨床状態の概括評価
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	Partial response	部分寛解
PT	Preferred Terms	基本語（MedDRA 用語集階層の名称）
RAR	Retinoic acid receptor	レチノイン酸受容体
R_{AUC}	－	AUC_{0-24} に基づく累積係数
RXR	Retinoid X receptor	レチノイド X 受容体
SOC	System organ class	器官別大分類（MedDRA 用語集階層の名称）
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血中濃度到達時間

TR	Thyroid hormone receptor	甲状腺ホルモン受容体
VDR	Vitamin D Receptor	ビタミン D 受容体

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

タルグレチン®カプセル 75 mg（以下、タルグレチン）は、レチノイドの一種であるベキサロテンを有効成分とする抗悪性腫瘍剤である。ベキサロテンは、レチノイド受容体のうち、レチノイド X 受容体（以下、RXR）に対して選択的に結合し、アポトーシス誘導及び細胞周期停止作用により腫瘍増殖を抑制すると推測されている。

タルグレチンは、1994 年に米国、Ligand Pharmaceuticals 社によって臨床試験が開始された。1996 年からは米国、欧州及び豪州において、皮膚 T 細胞性リンパ腫を対象とした第II/III相試験が実施され、有効性と忍容性が示された。この結果を受けて、米国では 1999 年に「少なくともひとつ以上の全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚 T 細胞性リンパ腫」、欧州では 2001 年に「少なくともひとつ以上の全身療法に対して治療抵抗性を示した進行期皮膚 T 細胞性リンパ腫」の治療薬として承認された。

本邦においては、2011 年より皮膚 T 細胞性リンパ腫を対象とした臨床試験が開始された。2013 年には希少疾病用医薬品の指定を受け、海外及び国内臨床試験の結果を基に、2016 年 1 月、「皮膚 T 細胞性リンパ腫」の治療薬として承認された。

これまで成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、ATL）の治療薬として承認を取得している国はなかったが、2019 年 1 月、本邦において皮膚病変を有する ATL 患者を対象とした臨床試験が開始され、2024 年 6 月に「皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能又は効果が追加承認された。2022 年 12 月時点において、タルグレチンは皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する治療薬として、日本を含め 36 の国又は地域で承認されている。（「XII．1．主な外国での発売状況」の項参照）

タルグレチンは『皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版　皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020』[1)]の 菌状息肉症・セザリー症候群の治療アルゴリズムにおいて、Stage IIB-IVA1 症例に対する全身治療の一つとして推奨されている。また、「National Comprehensive Cancer Network（NCCN）Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphomas（Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome）」及び「European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）consensus recommendations for the treatment of Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome」などの海外のがん治療ガイドラインの中でも、皮膚 T 細胞性リンパ腫の幅広い病期において使用することが推奨されている。

２．製品の治療学的特性

(1) タルグレチンは、RXR へ選択的に結合し、転写を活性化することにより、腫瘍細胞のアポトーシス誘導及び細胞周期停止作用を示し、腫瘍増殖を抑制する。（*in vitro*）（「VI．2．薬理作用」の項参照）

(2) タルグレチンは、皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、CTCL）の早期から進行期までの幅広い病期において皮膚病変を改善した。（「V．5．臨床成績」の項参照）

(3) CTCL 患者を対象とした国内第I/II相試験でのタルグレチン 300 mg/m^2（体表面積）群の modified Severity-Weighted Assessment Tool（以下、mSWAT）に基づく奏効率は、CTCL 全体において 61.5%（8/13 例）、菌状息肉症においては 66.7%（8/12 例）であった。（「V．5．(3) 用量反応探索試験 ＜国内第 I/II相試験（B-1101 試験）＞」の項参照）

(4) 早期 CTCL 患者（病期IA～IIA）に対するタルグレチン 300 mg/m^2（体表面積）群の国内第I/II相試験での mSWAT に基づく奏効は 5 例中 3 例、海外第II/III相試験における Physician's Global Assessment（以下、PGA）に基づく奏効率は 50.0%（14/28 例）であった。（「V．5．(3) 用量反応探索試験 ＜国内第 I/II相試験（B-1101 試験）＞、＜海外第II/III相試験（L1069-23 試験）＞」の項参照）

(5) 進行期 CTCL 患者（病期IIB～IVB）に対するタルグレチン 300 mg/m^2（体表面積）群の国内第I/II相試験での mSWAT に基づく奏効は 8 例中 5 例、海外第II/III相試験における PGA に基づく奏効率は 48.2%（27/56 例）であった。（「V．5．(3) 用量反応探索試験 ＜国内第 I/II相試験（B-1101 試験）＞、＜海外第II/III相試験（L1069-24 試験）＞」の項参照）

(6) 皮膚病変を有する ATL 患者を対象とした国内第II相試験（B-1801 試験）でのタルグレチン 300 mg/m^2 における mSWAT による奏効率は 70.6%（12/17 例）であった。（「V．5．(3)用量反応探索試験＜国内第II相試験（B-1801 試験）＞」の項参照）

(7) タルグレチンは、1日1回の経口投与である。

(8) 安全性情報、国内臨床試験 ＜国内第I/II相試験（B-1101 試験）＞

CTCL 患者を対象とした国内第I/II相試験において安全性評価対象 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の変動を含む）が認められた。

主な副作用は、甲状腺機能低下症 15 例（93.8%）、高コレステロール血症 13 例（81.3%）、高トリグリセリド血症 12 例（75.0%）、白血球減少症、好中球減少症及び白血球数減少各 5 例（31.3%）、貧血及び好中球数減少各 3 例（18.8%）、頭痛、悪心、嘔吐、肝機能異常、倦怠感、AST 増加、ALT 増加及び血小板数増加各 2 例（12.5%）であった。（承認時）（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

(9) 安全性情報、海外臨床試験 ＜海外第IV相試験（E7273-G000-401 試験）＞

CTCL 患者を対象とした海外第IV相試験において安全性評価対象 59 例中 58 例（98.3%）に副作用（臨床検査値の変動を含む）が認められた。

主な副作用は、高トリグリセリド血症 35 例（59.3%）、甲状腺機能低下症 26 例（44.1%）、頭痛 16 例（27.1%）、高コレステロール血症 15 例（25.4%）、皮膚剥脱 10 例（16.9%）、好中球減少症 9 例（15.3%）、血中トリグリセリド増加及び遊離サイロキシン減少各 8 例（13.6%）、骨髄機能不全、ALT 増加及び AST 増加各 6 例（10.2%）であった。（承認時）（「VIII．8．副作用」の項参照）

(10) 安全性情報、国内臨床試験＜国内第II相試験（B-1901 試験）＞

皮膚病変を有する ATL 患者を対象とした国内第II相試験（B-1901 試験：B-1801 試験の継続試験）において安全性評価対象 32 例中 31 例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 24 例（75.0%）、高トリグリセリド血症 17 例（53.1%）、高コレステロール血症 10 例（31.3%）、好中球減少症 6 例（18.8%）、脂質異常症及び肝機能異常各 5 例（15.6%）、低 HDL コレステロール血症及び白血球数減少各 4 例（12.5%）などであった。「VIII．8．副作用」の項参照）

(11) 重大な副作用として、脂質異常症、膵炎、下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖、白血球減少症、好中球減少症、貧血、肝不全、肝機能障害、感染症、間質性肺疾患、血栓塞栓症、横紋筋融解症、重度の皮膚障害が報告されている。（「VIII．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

該当資料なし

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I．6．RMP概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：「適正使用ガイド」（「ⅩⅢ．備考」の項参照） ・患者向け資材：「タルグレチンを服用される方へ」（「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2024 年 6 月時点）

＜希少疾患用医薬品＞

本剤は、皮膚 T 細胞性リンパ腫の希少疾病用医薬品として平成 25 年 3 月 15 日付で指定されている。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2016 年 1 月 22 日の製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施により、306 例（275 患者）のデータを集積したことから、承認条件が解除となった。(2022 年 9 月 1 日付事務連絡)
(「V. 5. (6). 2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照)

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
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 重度の皮膚障害	有棘細胞癌及び基底細胞癌	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 ・患者向け資材（タルグレチンを服用される方へ）による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．　販売名

（1）和名

タルグレチンカプセル 75mg

（2）　洋名

Targretin Capsules 75mg

（3）　名称の由来

特になし

２．一般名

（1）　和名（命名法）

ベキサロテン（JAN）

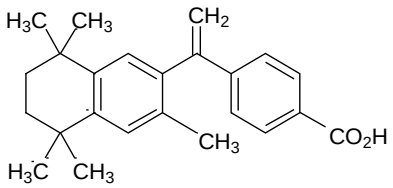
（2）　洋名（命名法）

Bexarotene（JAN、INN）

（3）　ステム

芳香族レチノイド誘導体：-aroten

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{24}H_{28}O_2$

分子量：348.48

５．化学名（命名法）又は本質

和名：4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エテニル]安息香酸（JAN）

英名：4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethenyl]benzoic acid（JAN）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解度	溶解性
N,N-ジメチルホルムアミド	139.2 mg/mL	溶けやすい
ジメチルアセトアミド	86.8 mg/mL	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	58.9 mg/mL	やや溶けやすい
アセトン	18.0 mg/mL	やや溶けにくい
エタノール (95)	6.2 mg/mL	溶けにくい
メタノール	5.8 mg/mL	溶けにくい
アセトニトリル	0.9 mg/mL	極めて溶けにくい
脱イオン水	検出限界以下[1)]	ほとんど溶けない

1) 検出限界 (9×10^{-5} mg/mL)

(3) 吸湿性

ベキサロテンは 25℃ において相対湿度が 95%まで上昇したとき、最大でも水分の吸着は 0.14%だったことから、ベキサロテンは吸湿性を示さず、極度の高湿度状態においても保存期間中に吸湿することはないと考えられた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 225～227℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：5.38～5.70

(6) 分配係数

4.02～4.66

(7) その他の主な示性値

紫外可視吸収スペクトル：ベキサロテンのアセトニトリル溶液における極大吸収波長（λmax）252 nm のモル吸光係数（ε）は 1.5×10^{4} であった。

２．有効成分の各種条件下における安定性

原薬の安定性試験

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋（二重）＋金属ドラム（気密）	48ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
光安定性試験	総照度120万lux・hr 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m^{2}以上	透明ガラス容器	5日	5日後に含量が3.2%低下し、規格外となった。

※測定項目：性状、純度試験、含量等

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ｉ）赤外吸収スペクトル測定法

ⅱ）高速液体クロマトグラフィー

定量法

高速液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	タルグレチンカプセル75 mg
有効成分の名称	ベキサロテン
外観・性状	白色楕円形の軟カプセル剤

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

内容物の性状：白色の懸濁液

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	タルグレチンカプセル75 mg
有効成分	1カプセル中ベキサロテン75 mg
添加剤	内容物：ポリエチレングリコール400、ポリソルベート20、ポビドン、ブチルヒドロキシアニソール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物である。

６．製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性試験

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP包装＋アルミニウム袋	24ヵ月	規格内
中間試験	30℃/65%RH		24ヵ月	規格内

※測定項目：性状、純度試験、水分、溶出性、含量等

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

「溶出試験法 パドル法」により試験を行うとき、これに適合する（本品の 45 分間の溶出率は 75%以上である）。

条件：回転数　75 rpm
試験液　pH 7.5
分析法　紫外可視吸光度測定法

１０．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

14 カプセル［14 カプセル（PTP）× 1］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：プラスチック、アルミ箔
袋 ：アルミニウム袋

１１．別途提供される資材類

該当資料なし

１２．その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○皮膚Ｔ細胞性リンパ腫

○皮膚病変を有する成人Ｔ細胞白血病リンパ腫

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する使用上の注意

＜効能共通＞

5.1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

5.2. 皮膚以外の病変（内臓等）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＜皮膚T細胞性リンパ腫＞

5.3. 未治療の皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

5.4. 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］

＜皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫＞

5.5. 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2参照］

（解説）

国内第 I/II相試験（B-1101 試験）[2)]の主要評価項目であった mSWAT による皮膚病変評価に基づく奏効率（CR＋PR）では、開始用量 300 mg/m^2/day 群（13 例）で、投与終了（24 週）/中止時点で 61.5%（8/13 例）と良好な奏効率を示した。また、その 95%信頼区間の下限値は 31.6%と十分に高い値であり、治験薬投与 8 週時以降は 24 週時の投与完了までのいずれの評価時点でも、奏効率の 95%信頼区間下限値は無治療での自然奏効率 5%を下回ることはなかった。mSWAT による紅斑、局面及び腫瘤の合計の罹患面積評価において、8 週時以降 24 週時までのいずれの評価時期においても投与前に比べて 50%以上の罹患面積の減少が認められ、24 週時では 70%以上の減少が認められた。病期ごとの奏効率（mSWAT）は、病期 IB の早期症例では 60%（3/5 例）、病期IIB では 50%（2/4 例）及び病期IIIA では 100%（3/3 例）であった。さらに、奏効前期間の中央値（Kaplan-Meier 法）は 58 日（範囲:27～168 日）であり、24 週投与完了時点での最長の奏効期間は 146 日であった。

主な副作用（300 mg/m^2 群 13 例における発現割合）は、甲状腺機能低下症（12/13 例、92.3%）、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症（各 10/13 例、76.9%）、好中球減少症及び白血球数減少（各 5/13 例、38.5%）、白血球減少症（4/13 例、30.8%）、貧血及び好中球数減少（各 3/13 例、23.1%）、頭痛、悪心、嘔吐及び倦怠感（各 2 例、15.4%）であった。これらのうち、海外で知られていない新たな副作用はなかった。用量制限毒性（以下、DLT）はタルグレチン 300 mg/m^2 群では 13 例中 4 例（30.8%）に認められ、Grade 3 の好中球減少症 1 例、Grade 3 の好中球数減少 1 例、Grade 4 の高トリグリセリド血症 1 例、Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加 1 例であり、発現状況は海外臨床試験と同様であった。これらの DLT は、いずれも治験薬の休薬処置により回復もしくは軽快した。その後、あらかじめ規定していた投与量調整ガイダンスによる用量減量により本剤の投与が継続され、治験中止例はなく、DLT に関しても本剤は良好な忍容性プロファイルを示していると考えられた。

以上、病期IIB 以上、又は病期 IB～IIA で標準的初回治療（ただし、ステロイド外用を除く）に治療抵抗性を示した CTCL 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたため、効能又は効果を「皮膚 T 細胞性リンパ腫」として承認申請を行った。

また国内第II相試験（B-1801 試験）[3)]では、皮膚病変を有する ATL 患者に対し、主要評価項目である開始用量 300 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効率（CR+PR，総合最良効果）は 70.6%（12/17 例、95% CI:46.9-86.7）であ

り、あらかじめ設定した閾値奏効率 15%を片側 5%の有意水準で優越したことが確認された。また、B-1801 試験の継続試験（B-1901 試験）[4]では、副次評価項目である奏効前期間中央値（最小-最大）は 56.0 日（28-343）、奏効期間中央値（最小-最大）は測定不能（57->1037）、無増悪期間中央値（最小-最大）は測定不能（29->1121）であった。なお、B-1901 試験は、B-1801 試験の継続試験であることから、B-1801 試験開始時から B-1901 試験のカットオフ日までの期間を対象に、B-1901 試験に移行しなかった例も含めて mSWAT による奏効前期間、奏効期間、無増悪期間として算出した。また、B-1901 試験終了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なかった。

ATL 患者に対する安全性プロファイルは許容範囲内であり、CTCL 患者に類似した安全性プロファイルを示した。脂質異常症、甲状腺機能低下症、血液毒性といった既知の事象は、脂質異常症治療薬あるいは甲状腺ホルモン剤の併用や本剤の休薬・減量により十分なコントロールが可能であった。以上、皮膚病変を有する ATL 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2024 年 6 月に「皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫」が効能又は効果に追加された。

また、対象とする疾患の診断には専門性を有すること、及び本剤の使用に際してはベネフィットとリスクを十分検討する必要があると考え、効能又は効果に関連する使用上の注意を設定し、上記のとおり注意喚起を行うこととした。

用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、成人にはベキサロテンとして1日1回300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第I/II相臨床試験（B-1101 試験）[2)]において、本剤を開始用量 300 mg/m^2/day、24 週間経口投与した際の有効性及び安全性が確認された。一方、開始用量 150 mg/m^2/day 群 3 例では、完了（24 週投与終了）時点の mSWAT 効果判定で 2 例の PR が認められたものの、それらの奏効例は、それぞれ、8 週時と 20 週時に至り PR になったものであった。開始用量 150 mg/m^2/day 群における効果発現は開始用量 300 mg/m^2/day 群に比べると穏やかな治療反応に留まっていたと推察された。

薬物動態に関しては、国内第 I/II相臨床試験（B-1101 試験）[2)]における開始用量 150 mg/m^2/day 及び 300 mg/m^2/day 投与では、本剤の曝露はほぼ用量に比例して上昇することが示唆された。また、薬物動態に対する食事の影響に関しては、2 型糖尿病患者を対象とした海外臨床試験において、空腹時よりも食事摂取時の方が高いバイオアベイラビリティを期待できることが示唆された。これに基づき、国内第 I/II相試験（B-1101 試験）[2)]では食後投与で実施した。これらにより、食後投与を推奨することとした。

以上より、CTCL 患者に対する本剤の用法及び用量を「通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

国内第II相試験（B-1801 試験）[3)]において、本剤を開始用量 300 mg/m^2/day にて 24 週間経口投与した際の有効性及び安全性が確認された。また、B-1901 試験において、引き続き本剤を長期投与した際の有効性及び安全性が確認された。

薬物動態に関しても、国内第II相試験（B-1801 試験）において本剤を開始用量 300 mg/m^2/day にて食後経口投与した際、国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）と類似の薬物動態プロファイルを示したことから、ATL 患者に対する用法用量も既承認の CTCL 患者と同一の「通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

３．用法及び用量に関連する注意

7.　用法及び用量に関連する注意

7.1.　全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2.　体表面積から換算した本剤（1カプセルあたりベキサロテンとして75mgを含有する）の服用量は、以下の表のとおりである。

300mg/m²（初回投与量）投与時における
体表面積換算によるカプセル数

体表面積（m²）	カプセル数
0.88-1.12	4
1.13-1.37	5
1.38-1.62	6
1.63-1.87	7
1.88-2.12	8
2.13-2.37	9
2.38-2.62	10

200mg/m²（減量時用量）投与時における
体表面積換算によるカプセル数

体表面積（m²）	カプセル数
0.88-0.93	2
0.94-1.31	3
1.32-1.68	4
1.69-2.06	5
2.07-2.43	6
2.44-2.62	7

100mg/m²（減量時用量）投与時における
体表面積換算によるカプセル数

体表面積（m²）	カプセル数
0.88-1.12	1
1.13-1.87	2
1.88-2.62	3

7.3. Grade3以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本剤を休薬、減量又は中止すること。

用量調節の目安

Grade3以上の副作用が発現した場合（高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の＜高トリグリセリド血症への対応＞に従うこと。）	発現時の1日投与量が300 mg/m²（体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、200 mg/m²（体表面積）で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が200 mg/m²（体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、100 mg/m²（体表面積）で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が100 mg/m²（体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、100 mg/m²（体表面積）で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
＜高トリグリセリド血症への対応＞ 血清トリグリセリド値が200 mg/dLを超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方を考慮する。脂質異常症治療薬による治療を行っても血清トリグリセリド値が400 mg/dLを超えている場合には、脂質異常症治療薬の処方を調整する。脂質異常症治療薬の処方を調整しても、血清トリグリセリド値が500 mg/dLを超えている場合には投与量を減量する（1日投与量が300 mg/m²（体表面積）の場合、順次200 mg/m²（体表面積）、100 mg/m²（体表面積）へと減量する）。また、血清トリグリセリド値が1,000 mg/dLを超えた場合には、本剤を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が400 mg/dL未満で安定した場合には、休薬前より1段階低用量で投与を再開する。4週間休薬しても回復しない場合には、投与を中止する。	

GradeはNCI-CTCAE version 4.0による。

（解説）

7.1 『皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版　皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020』[1)]では、レチノイド療法（本剤を含む）と他の抗悪性腫瘍剤（インターフェロン、経口ステロイド、抗腫瘍薬など）との併用について、具体的な組合せや推奨度等は示されていない。また、臨床試験成績や公表論文等では、レチノイド療法（本剤を含む）とインターフェロン療法、メトトレキサート、ボリノスタットといったさまざまな抗悪性腫瘍薬との併用が報告されており、中には併用により良好な忍容性を示唆する報告もあるが、いずれも小規模な症例対照研究に関する報告に留まっており、特定の併用療法が標準的な治療法として確立されるまでには至っていないと考えられる。

7.2 本剤は体表面積に応じて投与量（カプセル数）を決めるが、本剤は 75 mg（1 カプセル中）の 1 含量規格のみである。そのため、体表面積から正確な 1 日投与量（mg）を記載するのでなく、本剤の服薬カプセル数が分かりやすくなるように、開始用量 300 mg/m²、減量時用量 200 mg/m² 及び減量時用量 100 mg/m² それぞれのカプセル換算数を記載することとした。

7.3　国内第I/II相臨床試験 [2)]において規定した有害事象、特に高トリグリセリド血症発現時の減量と増量に関する用量調整ガイダンスは、本剤の安全な投与管理に寄与していたと考えられることから設定した。

4．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase 試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内試験					
第I/II相 B-1101	日本人CTCL患者（病期IIB以上又は病期IB～IIAで標準的初回治療に難治性の患者）：16例	◎	◎	◎	多施設共同、オープンラベル、既存対照
第II相 B-1801	皮膚病変を有するATL患者：32例	◎	◎	◎	多施設共同、オープンラベル、2用量並行群デザイン、無作為化
第II相 B-1901	皮膚病変を有するATL患者：32例	○	◎		B-1801試験の継続試験
海外試験					
第IV相 E7273-G000-401	少なくとも1種類の全身療法に対して治療抵抗性を示した早期及び進行期の難治性CTCL患者：59例	◎	◎		多施設共同、ランダム化、オープンラベル
第II/III相 L1069-23	難治性又は持続性の早期CTCL患者（病期IA、IB及びIIA）：86例（うち28例は追加被験者）		○		多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照
第II/III相 L1069-24	難治性の進行期CTCL患者（病期IIB、III、IVA及びIVB）：107例（うち13例は追加被験者）		○		多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照
第II相 L1069DM-01	2型糖尿病患者：34例		○	○	多施設共同、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増
第I相 L1069-93-01	進行癌患者 CTCL：9例 、CTCL以外：43例		○	○	単施設、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増
第I/IIa相 L1069-93-02	進行癌患者 CTCL以外：60例		○	○	単施設、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増
第I/II相 L1069-94-02	進行再発頭頸部扁平上皮癌患者 28例		○	○	多施設共同、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増
第I/II相 L1069-61	18-65歳の健康な男女 24例		○	○	単施設、オープンラベル、2治療、2期、2順序、ランダム化、クロスオーバー
第I相 L1069DM-01 PK Supplement	18-60歳の健康な男性 12例			○	単施設、オープンラベル、2期、ランダム化、クロスオーバー

◎：評価資料　○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

＜単回投与試験＞

該当資料なし

＜反復投与試験（B-1101 試験）＞[2)]

日本人 CTCL 患者に、本剤 150 mg/m^2（3 例）及び 300 mg/m^2（6 例）を 4 週間食後反復経口投与し、用量制限毒性（DLT）について検討した。DLT は 150 mg/m^2 投与の 3 例では認められず、300 mg/m^2 投与では 6 例中 3 例に認められた。内訳は、Grade 4 の高トリグリセリド血症 1 例と、Grade 3 の AST 増加/ALT 増加、及び好中球減少症各 1 例であった。外部医学専門家への助言を求めた結果、認められた 3 例の DLT は、海外ではいずれも本剤の既知の有害事象であること、及び用量調節規定に従うことにより本剤を投与継続することができたことから、本剤の安全性に重大な懸念となる有害事象ではなかったと判断された[注)]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与である。

(3) 用量反応探索試験

＜国内第 I/II相試験（B-1101 試験）＞[2)]

未治療を含む病期IIB 期以上（IIB～IVB 期）、並びに病期IB 及びIIA 期で標準的初回治療に対して難治性の CTCL 患者（ただし、成人 T 細胞白血病リンパ腫は組入れ対象から除外した）を対象とした国内第I/II相試験において、13 例（第I相部分:6 例、第II相部分:7 例）に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回、最大 24 週間、食後に経口投与した。主要評価項目である、投与開始から 24 週時点又は中止時における mSWAT に基づいた奏効（完全寛解＋部分寛解）率は 61.5%（8/13 例）であり、病期別及び組織型別での奏効率は下表の通りであった。なお、病期IIA、IIIB 及びIVA 期の患者は組入れ対象であったが結果的に組み入れられなかった。未治療の患者は 1/13 例（病期IIB 期、菌状息肉症）組み入れられたが、奏効が得られなかった。

		寛解例数/評価例数	奏効（CR＋PR）率*（95%信頼区間）
全体		8/13	61.5%（31.6, 86.1）
病期別	IB	3/5	60.0%（14.7, 94.7）
	IIB	2/4	50.0%（6.8, 93.2）
	IIIA	3/3	100.0%（29.2, 100.0）
	IVB	0/1	0.0%（0.0, 97.5）
組織型別	菌状息肉症	8/12	66.7%（34.9, 90.1）
	未分化大細胞型リンパ腫	0/1	0%（0.0, 97.5）

＊：mSWAT による評価で完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）であった患者

安全性について、開始用量 300 mg/m^2 群 13 例中 13 例（100%）に副作用（臨床検査値の変動を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症（92.3%、12/13 例）、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症（76.9%、各 10/13 例）、好中球減少症及び白血球数減少（各 38.5%、5/13 例）、白血球減少症（30.8%、4/13 例）、貧血及び好中球数減少（各 23.1%、3/13 例）、頭痛、悪心、嘔吐及び倦怠感（各 15.4%、2/13 例）であった。（承認時）

＜国内第I/II相試験の継続試験（B-1201 試験）＞[5)]

CTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）の継続試験（B-1201 試験）において、本剤を 10 例に投与した。B-1101 試験における開始用量 300 mg/m^2 群 13 例（B-1201 試験に参加していない 5 例を含む）での治験薬投与完了（終了/中止）時点での mSWAT に基づいた奏効（完全寛解+部分寛解）率は、53.8%（7/13 例）（95%信頼区間下限値：25.1%）であった。CTCL 病期別及び組織型別での奏効率は下表の通りであった。

		寛解例数/評価例数
全体		7/13
病期別	IB	3/5
	IIB	2/4

	IIIA	2/3
	IVB	0/1
組織型別	菌状息肉症	7/12
	未分化大細胞型リンパ腫	0/1

＜海外第II/III相試験（L1069-23 試験）＞（外国人データ）[6), 7)]

2 種類以上の全身療法に対して難治性の病期 IA、IB 及びIIA 期の CTCL 患者（目標症例数：80 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外 39 施設で実施された。

用法及び用量は本剤 6.5 mg/m^2 及び 650 mg/m^2 を経口投与とされた。その後、DLT に伴うプロトコールの変更により 650 mg/m^2→500 mg/m^2→300 mg/m^2 へ変更され 16 週間経口投与した。

本試験に登録された 58 例（6.5 mg/m^2 投与：15 例、300 mg/m^2 投与：28 例、300 mg/m^2 超投与：15 例）全例に本剤が投与され、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。主要評価項目は PGA、Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）及び Primary Endpoint Classification（PEC）に基づく奏効率であった[注)]。

主要評価項目

	奏効（CR+CCR+PR）率*［95%信頼区間］（%）		
	6.5 mg/m^2 群　15 例	300 mg/m^2 群　28 例	＞300 mg/m^2 群　15 例
PGA に基づく奏効率	6.7 [0.0，19.3]	50.0 [31.5，68.5]	60.0 [35.2，84.8]
CA に基づく奏効率	20.0 [0.0，40.2]	35.7 [18.0，53.5]	46.7 [21.4，71.9]
PEC に基づく奏効率	20.0 [0.0，40.2]	53.6 [35.1，72.0]	66.7 [42.8，90.5]

＊：完全寛解（CR）又は CCR（臨床的完全寛解）、PR（部分寛解）であった患者

安全性について、本剤投与期間中又は本剤投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。なお、本剤投与終了後 30 日以降の死亡は 2 例認められた。死因は偽リンパ腫及び肺炎各 1 例であり、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与である。

＜海外第II/III相試験（L1069-24 試験）＞（外国人データ）[8), 9)]

1 種類以上の全身療法に対して難治性の病期IIB 期以上の CTCL 患者（目標症例数：60 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 43 施設で実施された。

用法及び用量は本剤 650 mg/m^2 を経口投与とされた。その後、DLT に伴うプロトコールの変更により 650 mg/m^2→500 mg/m^2→300 mg/m^2 へ変更され 16 週間経口投与した。

本試験に登録された 94 例（300 mg/m^2 投与は 56 例、＞300 mg/m^2 投与は 38 例）全例に本剤が投与され、安全性の解析対象集団とされた。主要評価項目は PGA、CA 及び PEC に基づく奏効率であった[注)]。

主要評価項目

	奏効（CR+CCR+PR）率*［95%信頼区間］（%）	
	300mg/m^2 群　56 例	＞300mg/m^2 群　38 例
PGA に基づく奏効率	48.2 [35.1，61.3]	52.6 [36.8，68.5]
CA に基づく奏効率	26.8 [15.2，38.4]	47.4 [31.5，63.2]
PEC に基づく奏効率	44.6 [31.6，57.7]	55.3 [39.5，71.1]

＊：完全寛解（CR）又は CCR（臨床的完全寛解）、PR（部分寛解）であった患者

安全性について、本剤投与期間中又は本剤投与終了後 30 日以内の死亡は 4 例に認められた。死因は出血、肺炎/肺塞栓症/細菌感染、右室不全及び肺炎各 1 例であり、肺炎については本剤との因果関係は否定されなかった。なお、本剤投与終了後 30 日以降の死亡は 7 例認められた。死因は偽リンパ腫 3 例、肝不全/出血/凝血異常、敗血症、損傷及び不明各 1 例であり、肝不全/出血/凝血異常及び偽リンパ腫各 1 例については本剤との因果関係は否定されなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与である。

＜国内第II相試験（B-1801 試験）＞[3)]

皮膚病変を有する ATL の患者のうち、インドレント ATL（くすぶり型及び予後不良因子を有さない慢性型）を主な対象とし、過去の化学療法（分子標的薬を含む）で寛解が得られ、皮膚病変の残存・再発を認めたものの、病勢が安定しているアグレッシブ ATL（急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型）も対象とした国内第II相試験（B-1801 試験）において、17 例に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回、最大 24 週間、食後に経口投与した。主要評価項目である mSWAT による奏効（完全寛解＋部分寛解）率（総合最良効果）は 70.6%（12/17 例）であり、効果判定の内訳は下表の通りであった。

主要評価項目：mSWAT による効果判定（総合最良効果）

		100 mg/m^2/day 群 N = 12	300 mg/m^2/day 群 N = 17
奏効率（CR+PR） [95%CI]		50.0 [25.4 – 74.6]	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)

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与である。

皮膚病変を有する ATL の患者を対象とした、国内第II相試験において、32 例中 31 例（96.9%）に副作用（臨床検査値の変動を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 24 例（75.0%）、高トリグリセリド血症 17 例（53.1%）、高コレステロール血症 10 例（31.3%）、好中球減少症、脂質異常症、及び肝機能異常各 5 例（15.6%）、低 HDL コレステロール血症及び白血球数減少各 4 例（12.5%）、白血球減少症、倦怠感、及び好中球数減少各 3 例（9.4%）、高カリウム血症、味覚障害、及び血中コレステロール増加各 2 例（6.3%）であった。

病型別の mSWAT による効果判定（総合最良効果）〔300 mg/m^2/day 群〕

		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）	%	72.7	66.7	－	－	50.0	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）により寛解し，病勢が安定している症例

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

病型別の mSWAT による効果判定（総合最良効果）〔100 mg/m²/day 群〕

		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）	%	50.0	0.0	－	－	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）により寛解し、病勢が安定している症例

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

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 300 mg/m²（体表面積）を食後経口投与である。

＜国内第II相試験（B-1901 試験：B-1801 試験の継続試験）＞[5)]

皮膚病変を有する ATL 患者を対象とした国内第II相試験において、24 週間投与した後に一定の有効性が認められ、かつ被験者が投与継続を希望した場合には 24 週以降も投与を継続した。

安全性評価対象 32 例中 31 例（96.9%）に副作用(臨床検査値の変動含む)が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 24 例（75.0%）、高トリグリセリド血症 17 例（53.1%）、高コレステロール血症 10 例（31.3%）、好中球減少症 6 例（18.8%）、脂質異常症及び肝機能異常 5 例（15.6%）、低 HDL コレステロール血症及び白血球数減少 4 例（12.5%）、白血球減少症、倦怠感及び好中球数減少 3 例（9.4%）、貧血、高カリウム血症、頭痛、味覚障害、咳嗽、腹痛、便秘、そう痒症、筋痙縮、血中コレステロール増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及びリンパ球数減少が各 2 例（6.3%）であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜海外第Ⅳ相試験（E7273-G000-401 試験）（外国人データ）[10)]

少なくとも 1 種類の全身療法に対して難治性の CTCL 患者（目標症例数：60 例）を対象に、本剤 150 又は 300 mg/m² 投与による有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外 16 施設で実施された。本試験に登録された 59 例（150 mg/m² 群 30 例、300 mg/m² 群 29 例）全例に本剤が少なくとも 1 回投与され、全例が Full Analysis Set（FAS）として有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験期間中で評価される、CA による皮膚病変評価に基づく奏効率、PGA に基づく奏効率、及び BSA に占める CTCL 病変に基づく奏効率とされた。なお、両群における有効性を比較検討する仮説は設

定されなかった[注)]。

奏効率の解析結果（最良総合効果、FAS 集団、治験責任医師判定）

	奏効（CR＋CCR+PR）率*[95%信頼区間]（%）		p 値
	150 mg/m^2 群 30 例	300 mg/m^2 群 29 例	
CA による皮膚病変評価に基づく奏効率	23.3 [9.9，42.3]	34.5 [17.9，54.3]	0.3985
PGA に基づく奏効率	20.0 [7.7，38.6]	37.9 [20.7，57.7]	0.1581
BSA に基づく奏効率	23.3 [9.9，42.3]	34.5 [17.9，54.3]	0.3985

＊：完全寛解（CR）又は CCR（臨床的完全寛解）、PR（部分寛解）であった患者

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

2016 年 1 月 22 日の製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査）を実施し、2022 年 9 月に全例調査に関する承認条件を満たしたことが確認されたため、以下の承認条件が解除となった。

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

＜特定使用成績調査の概要（終了）＞[11)]

安全性検討事項	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
目的	本剤使用実態下での（1）未知の副作用の検出（2）副作用発現状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握（4）重点調査項目等を検討し、安全性及び有効性について確認する。
調査症例数	306例（275患者）
調査方法	中央登録方式について実施する。観察期間は1年。
実施期間	2016年6月23日（本剤発売日）～2019年12月31日
重点調査項目	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
主な調査結果	安全性 安全性解析対象症例291例のうち284例（97.6%）に副作用が発現した。主な副作用は頻度が高かったものから順に内分泌障害242例（83.2%）、代謝および栄養障害226例（77.7%）、臨床検査88例（30.2%）、血液およびリンパ系障害67例（23.0%）、肝胆道系障害32例（11.0%）、感染症および寄生虫症31例（10.7%）であった。 有効性 有効性解析対象症例282例のうちmSWATで評価された症例での奏効率は60.1%（104例/173例）、PGAで評価された症例での奏効率は40.4%（46/114例）であった。

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミン A、レチノイド

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 [12)-25)]

ベキサロテンはレチノイド X 受容体（RXRα、RXRβ 及び RXRγ）に結合し、転写を活性化することにより、アポトーシス誘導及び細胞周期停止作用を示し、腫瘍増殖を抑制すると推測されている。RXR は RXR を含めた他の核内受容体と二量体を形成しており、ベキサロテンが選択的に結合することにより p21 などのがん抑制遺伝子の転写を活性化し抗腫瘍作用を発現すると推測される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1） 各種受容体に対する作用 [12)]

RXR 及びレチノイン酸受容体（以下、RAR）に対するベキサロテンの結合性を［^{3}H］標識化合物を用いて検討した。その結果、ベキサロテンの RXR 及び RAR の各サブタイプに対する解離定数（以下、Kd 値）は下表のとおりであり、ベキサロテンは RAR と比較して RXR に高い結合性を示した。（*in vitro*）

RXR 及び RAR への親和性

	Kd 値（nM）					
	RXR			RAR		
	α	β	γ	α	β	γ
ベキサロテン	30±17	14±5	15±3	6,298±827	＞10,000	4,804±899

3 回測定の平均値±標準誤差

2） 転写の活性化に対する作用 [13)]

RXRα、RXRβ、RXRγ あるいは RARα、RARβ、RARγ を介する転写の活性化に対するベキサロテンの作用をルシフェラーゼ遺伝子導入サル腎臓由来 CV-1 細胞を用いて検討し、ルシフェラーゼの発現による発光量を指標に 50%有効濃度（EC_{50} 値）を算出した。その結果、ベキサロテンによる転写活性化は、RXRα、RXRβ、RXRγ のみで認められた。（*in vitro*）

ベキサロテンによる RXR 及び RAR の転写活性化

EC_{50}値（nM）					
RXR			RAR		
α	β	γ	α	β	γ
25［22,29］	27［24,31］	19［17,22］	＞10,000	＞10,000	＞10,000

平均値［95%信頼区間］、n＝10

3） RXR 核内受容体ヘテロ 2 量体の活性化 [14)]

RXR α と各種核内受容体[RARα、RARβ、RARγ、ビタミン D 受容体（VDR）、甲状腺ホルモン受容体（TR）、ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体（PPAR）α、PPARγ、神経成長因子誘導遺伝子（NGFI）-B、肝臓X受容体（LXR）及びプレグナンX受容体（PXR）]から形成されるヘテロ 2 量体を介したベキサロテンの転写活性化作用をルシフェラーゼ遺伝子導入サル腎臓由来 CV-1 細胞を用いて検討した。その結果、ベキサロテンにより RXRα とヘテロ 2 量体を形成し活性化することが認められた核内受容体は PPARα、PPARγ、NGFI-B、LXR 及び PXR であった。（*in vitro*）

4） がん抑制遺伝子誘導作用[15)]

ヒトCTCL由来HH細胞及びHuT78細胞をベキサロテン存在下で培養し、ウエスタンブロット法により誘導されるがん抑制遺伝子産物を検討した結果、ベキサロテンはp53/p73を活性化するとともに、下流のp21の発現を増加させた。（*in vitro*）

5） アポトーシス誘導作用[16)]

ヒト前骨髄球性白血病由来HL60細胞及びヒト子宮頸癌由来ME180細胞を用いて、ベキサロテンのアポトーシス誘導作用を DNA の断片化、細胞形態学的観察及びトランスグルタミナーゼ活性を指標に検討した。その結果、ベキサロテンによるアポトーシス誘導作用が認められた。（*in vitro*）

6） 細胞周期に対する作用[17)]

ヒト正常乳腺上皮由来184細胞及びヒト乳癌由来T47D細胞を用いて、ベキサロテンの細胞周期に対する作用をフローサイトメトリーにより検討した。その結果G1期停止への関与並びにサイクリンD1の低下傾向が認められ、ベキサロテンによる細胞周期停止作用が認められた。（*in vitro*）

7） 悪性腫瘍由来細胞に対する増殖抑制作用

＜*in vitro*＞

① CTCL由来細胞株[18)-20)]

ヒトCTCL由来HH細胞及びHuT78細胞に対するベキサロテンの細胞増殖抑制作用について酸化還元色素を指標に検討した。その結果、HH細胞及びHuT78細胞において、ベキサロテンにより濃度依存的な細胞増殖抑制作用が認められ、ベキサロテンの低濃度側及び高濃度側でのIC_{50}値は、HH細胞でそれぞれ0.06及び23.28 μmol/L、HuT78細胞でそれぞれ0.10及び24.32 μmol/Lであった。

② ATL由来細胞株[21)]

ヒトATL由来ATN-1細胞、MT-1細胞及びHTLV-1感染ヒト臍帯血由来C8166細胞に対するベキサロテンの細胞増殖抑制作用について酸化還元色素を指標に検討した。その結果、それぞれの細胞においてベキサロテンにより濃度依存的な細胞増殖抑制作用が認められ、ベキサロテンのでのIC_{50}値は、ATN-1細胞では0.0207 μmol/L、MT-1細胞では0.5426 μmol/L、C8166細胞で0.0359 μmol/Lであった。

③ その他の腫瘍由来細胞株[16), 17), 22)]

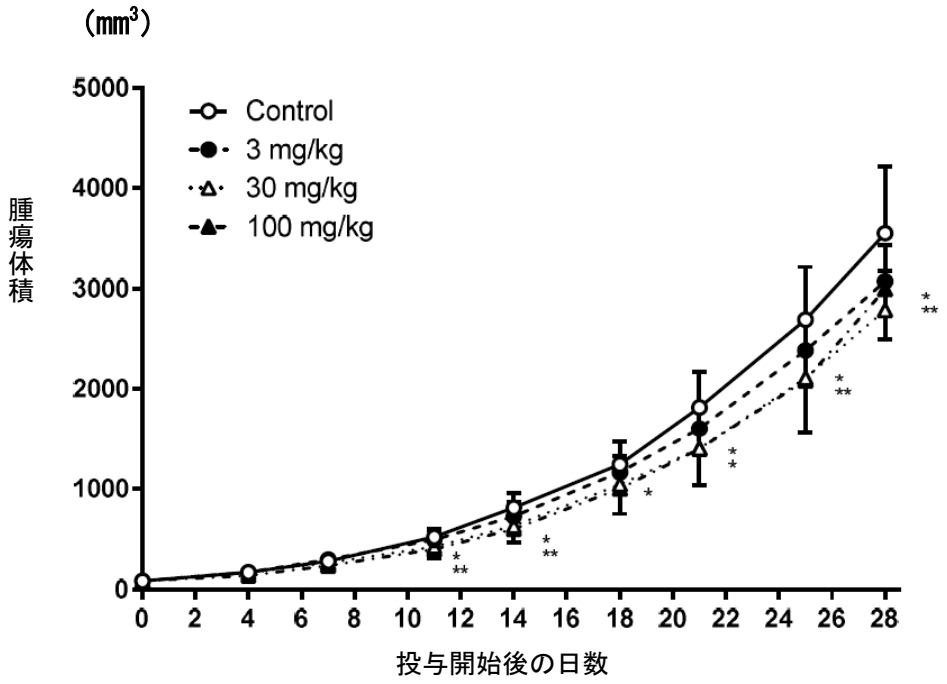
ヒト多発性骨髄腫（MM）由来RPMI8226細胞及びヒト前骨髄球性白血病由来HL60細胞、並びにヒト頭頸部扁平上皮癌由来1483細胞、SCC25細胞及びSqCC/Y1細胞を用いて、［^{3}H］チミジンの取込み量を指標にベキサロテンの細胞増殖抑制作用を検討した。その結果、RPMI8226細胞、HL60細胞及びSCC25細胞において、ベキサロテンによる細胞増殖抑制作用が認められた。

ヒト正常乳腺上皮由来184細胞、ヒト乳癌由来T47D細胞、小細胞肺癌由来NCI-H82細胞、非小細胞肺癌由来SW-900 細胞及び CaLu-3 細胞を用いて、酸化還元色素を指標にベキサロテンによる細胞増殖抑制作用を検討した。その結果、184細胞、T47D細胞、NCI-H82細胞及びSW-900細胞において、ベキサロテンによる細胞増殖抑制作用が認められた。

＜*in vivo*＞

① CTCL 由来細胞[23)]

HH 細胞を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスを用いて、ベキサロテンの腫瘍増殖抑制作用を検討した。移植 10 日後（平均腫瘍体積：82.8 mm^3）から、ベキサロテン（3、30 及び 100 mg/kg）を 1 日 1 回、28 日間連日経口投与し、腫瘍体積を算出した。その結果、ベキサロテン 30 及び 100 mg/kg 投与群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。（マウス）



ベキサロテンの腫瘍増殖抑制効果

平均値±標準偏差、n＝10、*：p＜0.05（ベキサロテン 30mg/kg 群の 11、14、21 及び 25 日、並びにベキサロテン 100 mg/kg 群の 18、21 及び 28 日）、**：p＜0.01（ベキサロテン 30 mg/kg 群の 28 日、並びにベキサロテン 100 mg/kg 群の 11、14 及び 25 日）（Dunnett 検定）

② ATL 由来細胞[24)]

ATN-1 細胞を皮下移植した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスを用いて、ベキサロテンの腫瘍増殖抑制作用を検討した。細胞移植後 10 日（平均腫瘍体積 58.9～60.0 mm^3）からベキサロテン（3、30 及び 100 mg/kg）を 1 日 1 回連日経口投与し、腫瘍体積を算出した。その結果、2 週間投与では 3、30、100 mg/kg/day において並びに 3 及び 100 mg/kg/day の 4 週間投与は腫瘍体積において、control 群と比較してそれぞれ有意な抗腫瘍効果を示した。

③ CTCL 以外の腫瘍由来細胞[25)]

ヒト頭頸部扁平上皮癌由来 HN9N 細胞、HN21P 細胞、1483 細胞及びヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞を皮下移植した胸腺欠損マウス（ヌードマウス）を用いて、ベキサロテンによる腫瘍増殖抑制作用を検討した。その結果、ベキサロテン投与により、HN9N 細胞及び HN21P 細胞において腫瘍増殖抑制作用が認められた。（マウス）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

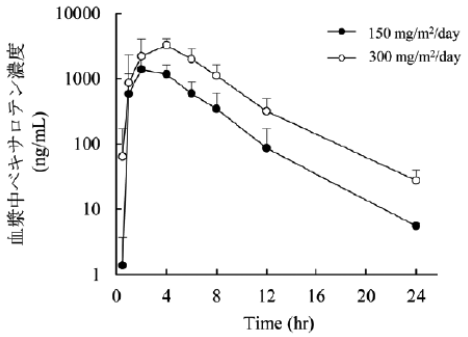
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 [2)]

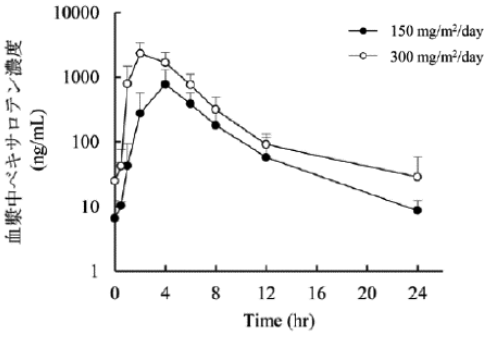
日本人 CTCL 患者にベキサロテン 150、300 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 15 日間、食後に経口投与したとき、血漿中ベキサロテン濃度は、1 日目では約 3.3～3.7 時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$ は約 2.7～3.2 時間、15 日目では約 2.5～4.1 時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$ は約 3.7～4.2 時間であり、反復投与による顕著な差はみられなかった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、概ね用量に比例して増加したが、反復投与により曝露量は低下し、$AUC_{0\text{-}24}$ に基づく累積係数（R_{AUC}：15 日目投与時 $AUC_{0\text{-}24}$/1 日目投与時 $AUC_{0\text{-}24}$）は、用量に係わらず 0.5 であった[注)]。

単回投与時（1 日目）



単回経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度

反復投与時（15 日目）



反復経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度

単回及び反復投与時の薬物動態パラメータを下表に示す。

CTCL 患者にベキサロテンを食後単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m^2/day)	150		300	
単回／反復	単回	反復	単回	反復
例数	3	3	6	4
$AUC_{0\text{-}24}$（ng・h/mL）	7,767±3,071	3,831±2,105	20,476±7,603	10,815±3,541
C_{max}（ng/mL）	1,512±547	777±545	3,628±1,370	2,475±799
T_{max}（h）	3.3±1.1	4.1±0.1	3.7±0.8	2.5±0.9
$t_{1/2}$（h）	2.7±0.2	3.7±0.9	3.2±0.7	4.2±1.1
R_{AUC}	－	0.5±0.1	－	0.5±0.2

平均値±標準偏差

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 [2), 26), 27)]

外国人健康成人 12 例にベキサロテン 75 mg を絶食下に単回投与、外国人健康成人 24 例にベキサロテン 400 mg/m^2 を食事中又は食直後に単回投与、及び日本人 CTCL 患者 9 例にベキサロテン 150 又は 300 mg/m^2 を食後に単回投与した際の PK データを比較した結果、実投与量により補正したベキサロテンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、絶食下投与と比較して、食事中又は食直後投与でそれぞれ 6.1 及び 7.5 倍、並びに食後投与でそれぞれ 7.0 及び 9.0 倍高値を示した[注)]。

各食事条件下で投与した PK パラメータ

食事条件	例数	実投与量により補正した C_{max} (ng/mL)	実投与量により補正した AUC_{inf} (ng・h/mL)
絶食下	12	1.03±0.67	4.43±1.99
食事中又は食直後	24	6.32±2.11	33.14±11.97
食後	9	7.25±3.03	39.68±16.84

平均値±標準偏差

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与である。

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項の t_{max} を参照すること。

(3) 消失速度定数 [28)]

ATL 患者単回経口投与（Day 1）及び反復経口投与（Day 15）における消失速度定数

	100 mg/m^2		300 mg/m^2	
	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15
Ke (/hr)	0.277±0.083	0.224±0.090	0.224±0.058	0.165±0.055

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与である。

(4) クリアランス [29)]

外国人 2 型糖尿病患者 14 例にベキサロテン 75～300 mg を経口投与して 24 時間蓄尿したとき、尿中にベキサロテン未変化体及び代謝物は認められず、尿排泄率は＜0.04%、腎クリアランスは＜0.66 mL/min と推察された[注)]。（外国人データ）

注）本剤の承認された効能又は効果は、皮膚T細胞性リンパ腫、皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫である。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法[30)]

本剤の薬物動態パラメータに性別、年齢及びその他の共変量が与える影響を検討するために2試験（B-1101、B-1801）より得られた日本人のCTCL患者及びATL患者計48例について母集団薬物動態解析を実施した。評価した共変量のうち、全身クリアランス（CL/F）及び1次吸収速度定数（Ka）に対して体重の影響が組み込まれ、感度分析の結果、体重の増加と共にKaが低下する傾向が認められたが、CL/F及び1投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUCτ）に対して体重の影響は軽微であった。また、最終モデルから得られた薬物動態パラメータの事後推定値を用いてCTCL患者及びATL患者間の薬物動態パラメータを比較した結果、CL/F、Ka及び用量補正AUCτの分布に大きな差異は認められなかった。

(2) パラメータ変動要因[31)]

外国人CTCL及びその他の癌[注)]を対象とした11の臨床試験で測定された、被験者614人から得られた3180点の血漿中ベキサロテン濃度に対し、被験者集団におけるベキサロテンの薬物動態に及ぼす要因を検討したところ、年齢、性別、人種は影響しないこと、ゲムフィブロジル併用時にクリアランスが低下すること、ヨーロッパ地域では他の移住地域に比べてクリアランスが高いこと等が示された。

注）本剤の承認された効能又は効果は皮膚T細胞性リンパ腫、皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫である。

4．吸収

吸収部位：消化管

バイオアベイラビリティ（ラット、イヌ）[32),33)]：

経口及び静脈内投与した際のベキサロテン血漿中濃度のAUC比から算出した絶対的バイオアベイラビリティは、雌雄ラットそれぞれで、41.0%及び28.7%、イヌで7.46%であった。

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性[34)]

[^{14}C]標識ベキサロテンをラットに経口投与すると、脳でも[^{14}C]が検出された。（ラット）

(2) 血液－胎盤関門通過性

本剤のヒトにおける胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていないものの、ラットを用いた胚・胎児発生試験において催奇形性が認められていることから、ベキサロテンは胎盤を通過し胎児へ移行する可能性がある。（ラット）（IX．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

本剤の乳汁中排泄については検討されていないものの、ビタミンA誘導体であるエトレチナートはラットにおいて乳汁中に移行することが示されていること（応用薬理 1982; 24:489）、及び本剤は脂溶性が高い（log P値 5.82）ことから、本剤は乳汁中に移行する可能性がある。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性[34)]

ラットに[^{14}C]標識ベキサロテンを単回経口投与（100 mg/kg）し、投与 4、8、24、48 時間後の組織中[^{14}C]濃度を測定した。[^{14}C]濃度はほとんどの組織において投与 4 時間後に最も高い値を示した。雄ラットにおいて、投与 4 時間後の組織内濃度は消化管を除いて肝臓で最も高い値を示し、次いで副腎、膵臓、腎臓、白色脂肪、腸間膜リンパ節、心臓、脾臓、肺、顎下腺、血漿、精巣上体、脳、精巣、全血、大動脈、皮膚、骨格筋、胸腺、前立腺の順であった。肝臓、副腎、膵臓、腎臓、白色脂肪、腸間膜リンパ節、心臓、脾臓、肺、顎下腺において[^{14}C]濃度は血漿中よりも高く、これに対し精巣上体、脳、精巣、全血、大動脈、皮膚、骨格筋、胸腺、前立腺では血漿中よりも低い濃度であった。雌ラットにおいても雄と同様に肝臓が最も高く、以下、肺、副腎、腎臓、膵臓、白色脂肪、大動脈、心臓、腸間膜リンパ節、顎下腺、卵巣、脾臓、脳、血漿、子宮、皮膚、胸腺、全血、骨格筋の順であり、明確な性差は認められなかった。

投与 4 時間後以降 48 時間後まで組織内[^{14}C]濃度は徐々に低下し、48 時間後における投与量に対する割合は最も高い値を示した肝臓においても 0.07%であり、残留傾向を示す組織は認められなかった。（ラット）

(6) 血漿蛋白結合率[35)]

ヒトの血漿に［^{3}H］標識ベキサロテン 0.005～5 μg/mL を添加したところ、血漿蛋白結合率は 99.8～99.9%であり、濃度依存性はみられなかった。（*in vitro*）

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[36), 37)]

外国人進行癌（非小細胞肺癌、結腸癌など）患者にベキサロテンを経口投与したとき、血漿中に6-/7-水酸化体および6-/7-オキソ体が検出された。未変化体に対する代謝物の濃度（$AUC_{0\text{-}6}$ 比）は、6-/7-水酸化体＞未変化体＞6-/7-オキソ体であった[注)]。（外国人データ）

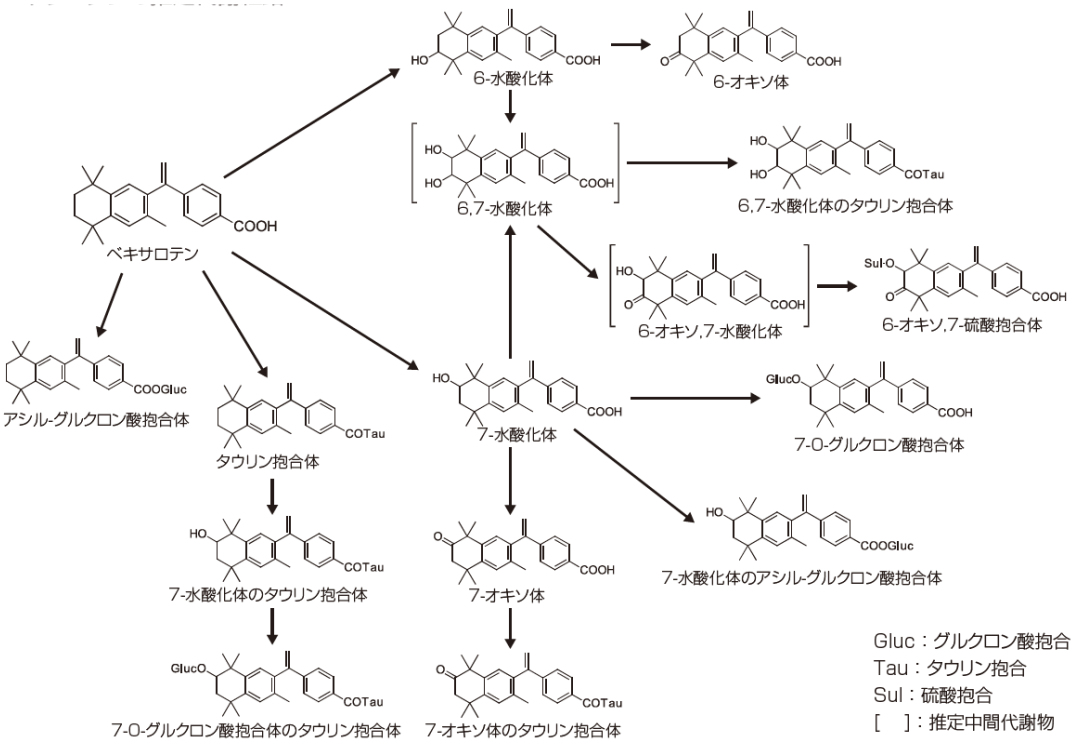
また、ベキサロテンをヒト肝ミクロソームとともに 37℃で 4 時間インキュベートしたところ同様に代謝物として 6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体が検出された。（*in vitro*）

ラットの胆汁中に排泄された代謝物を検討したところ、6-/7-水酸化体のアシルグルクロン酸抱合体、6-/7-*O*-グルクロン酸抱合体ならびに未変化体のアシルグルクロン酸抱合体が検出された。（ラット）

また、ベキサロテンをラット肝ミクロソームとともに 37℃で 4 時間インキュベートしたところ代謝物として 6-水酸化体が検出され、その他の代謝物として 7-水酸化体、6-/7-オキソ体およびアシルグルクロン酸抱合体が検出された。（*in vitro*）

注）本剤の承認された効能又は効果は皮膚 T 細胞性リンパ腫、皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫である。

ベキサロテンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

＜*in vitro*＞[38)-41)]

ヒト肝ミクロソームを用いて、ベキサロテンの代謝に関与する CYP 分子種を検討したところ、CYP3A4 の関与が示唆された。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）活性に対するベキサロテンの阻害作用を検討した結果、CYP2C8 及び CYP2C9 で阻害作用が認められ、阻害定数はそれぞれ 1.43 μM、29 μM であった。

また、ヒト初代肝細胞を用いて、CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4）活性に対するベキサロテンの誘導作用を検討した結果、ベキサロテンは CYP3A4 に対する弱い誘導作用が認められた。

＜外国人データ＞[6), 8), 27)]

外国人健康成人（24 例）に本剤 400 mg/m^2 [注)] 及びケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）400 mg を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 0.925［0.815, 1.049］及び 0.935［0.840, 1.040］であった。

外国人 CTCL 患者にベキサロテン 300、500、650 mg/m^2 を経口投与したとき、投与後 12～24 時間の血漿中ベキサロテン濃度について、ゲムフィブロジル（CYP2C8 阻害剤、本邦未承認）あるいはアトルバスタチン（CYP3A4 基質）併用時及び非併用時で比較した。その結果、投与量補正血漿中ベキサロテン濃度はゲムフィブロジル併用時では非併用時と比べて上昇したが、アトルバスタチン併用時では非併用時と大きな差はみられなかった[注)]。

外国人非小細胞肺がん患者においてベキサロテン（400 mg/m^2）がアトルバスタチンの薬物動態に与える影響を調べた結果、ベキサロテンを併用したときアトルバスタチンの投与量補正 $AUC_{0\text{-}24}$ は非併用時に比べて、約 50%に低下した。このようなアトルバスタチンの AUC の低下はベキサロテンによる CYP3A4 誘導によるものと考えられた[注)]。

注）本剤の承認された効能又は効果は皮膚 T 細胞性リンパ腫、皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫、また、用法及び用量は 1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与である。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

＜排泄部位及び経路＞[29)]

ベキサロテン（75～300 mg/day）を経口投与したとき、未変化体及び代謝物は尿中では認められず、尿排泄率は＜0.04%、腎クリアランスは＜0.66 mL/min と推察された。ベキサロテンの消失における腎排泄の寄与は小さいと考えられる[注)]。（外国人データ）

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与である。

＜排泄率＞[33), 34)]

[^{14}C]標識ベキサロテンをラットに経口投与（100 mg/kg）したところ、雄では投与後 48 時間までに投与[^{14}C]量の0.14%が尿中に 91.1%が糞中に排泄され、雌においても 0.59%が尿中に 108.6%が糞中に排泄された。これらの結果から、ラットにおけるベキサロテンの主排泄経路は糞であり、経口投与後に吸収されたベキサロテンは胆汁を介して排泄されていることが示唆され、排泄経路に関して雌雄差はないものと考えられた。

同様にイヌにベキサロテンを経口投与（100 mg/kg）したところ、尿中へのベキサロテンの排泄率は 1%未満であり、糞中にベキサロテンおよび代謝物が認められた。また、静脈内投与（6 mg/kg）した場合でも糞中への排泄が認められたことから、イヌにおいても主な排泄は、胆汁経由の排泄であると推定された。（ラット、イヌ）

８．トランスポーターに関する情報

Caco-2 細胞を用いた検討の結果、ベキサロテンの膜透過性は高いことが示されており、ベキサロテンの消化管吸収における排泄トランスポーターの寄与は小さいことが推測される。[42)]（*in vitro*）

９．透析等による除去率

該当資料なし

１０．　特定の背景を有する患者

該当資料なし

１１．　その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

1.　警告

1.1. 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。[2.1、8.1、9.4.1、9.5参照]

1.2. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

（解説）

1.1.　非臨床試験では､妊娠期間中の投与において、胎児への催奇形性に関する影響が報告されている。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。以上より、本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できず、胎児への曝露を避けなければならないため設定した。「IX. 2.（5）生殖発生毒性試験」を参照

1.2.　本剤は、安全確保及び適正使用の観点から、緊急の対応が十分可能な医療施設で、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があるため設定した。また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対して治療による副作用等の危険性と期待される効果について十分に説明し、同意を得る必要があることを明記した。

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5参照］

2.2. 重度の肝障害のある患者［9.3.1参照］

2.3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4. ビタミンA製剤を投与中の患者［10.1参照］

2.5. ビタミンA過剰症の患者［ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある。］

（解説）

2.1.　本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため設定した。

2.2.　重度の肝機能障害のある患者への投与経験がないこと、及び本剤は肝代謝型の薬剤であるため、重度の肝障害がある場合には、肝障害の更なる増悪や副作用発生の増加が懸念されることから、本剤を投与すべきでないと考え設定した。

2.3.　本剤の成分に対し過敏症のある患者には、安全性確保の観点から本剤を投与すべきではないと考え設定した。

2.4.　本剤はビタミンＡと同じレチノイドであるため、ビタミンＡ製剤を投与中の患者では、本剤投与によりビタミンＡ過剰症と類似した副作用症状を発現する可能性があることから禁忌とした。

2.5.　本剤は、ビタミンＡと同じレチノイドであるため、ビタミンＡ過剰症の患者では、本剤投与によりビタミンＡ過剰症が増悪する可能性があることから禁忌とした。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1. 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用すること。[1.1、9.4.1参照]

8.2. 脂質異常症（高トリグリセリド血症、高コレステロール血症等）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を実施すること。[11.1.1参照]

8.3. 膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の急性膵炎に関する初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。また、定期的に膵酵素を含む検査を実施すること。[9.1.1、11.1.2参照]

8.4. 下垂体性甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン等の測定）を実施し、遊離サイロキシンが基準値から25%以上低下した場合には、レボチロキシンナトリウムの投与を行うこと。[11.1.3参照]

8.5. 低血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

8.6. 白血球減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.7. 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.8. 光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導すること。[11.2、15.2.1参照]

8.9. 白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には眼科を受診するよう患者に指導すること。[11.2、15.2.2参照]

（解説）

8.1. 本剤の安全性確保への対処には、医師・薬剤師はもちろん、患者自身の理解と積極的な対応が重要であり、使用に際し徹底した説明が必要と考え設定した。

8.2. 国内第I/II相臨床試験において、Grade 3（NCI-CTCAE version 4.0）以上の高度な高トリグリセリド血症の発現が認められた。海外臨床試験においても、Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の高度な高トリグリセリド血症の発現が認められている。早期発見には定期的な血液検査が必要であるため設定した。

8.3. 海外臨床試験において、本剤による高トリグリセリド血症に関連した急性膵炎の発現が報告されている。膵炎は重篤な転帰に至る場合があり、本剤の投与の際は膵炎の徴候に十分注意する必要があることから設定した。

8.4. 国内第I/II相臨床試験において、下垂体性甲状腺機能低下症が高頻度で認められており、早期発見のためには投与開始前及び投与期間中の定期的な甲状腺機能検査によるモニタリングの実施が必要であるため設定した。また、発現した場合には適切な処置が必要であることから、治験実施計画書にて規定した処置方法を記載した。

8.5. 海外製造販売後の使用経験において、糖尿病治療薬の併用例で低血糖症 5 例及び低血糖性ショック 1 例が認められている。糖尿病薬併用例では注意が必要であるため設定した。

8.6. 国内第I/II相臨床試験において、白血球減少症、好中球減少症、貧血が高頻度に認められていることから、早期発見及び重症化防止のため、定期的な血液検査を設定した。

8.7. 国内第I/II相臨床試験において、Grade 3（NCI-CTCAE version 4.0）以上の高度な AST 増加及び ALT 増加の発現が認められた。海外臨床試験においても、Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の高度な肝機能検査異常の発現が認められている。早期発見には定期的な血液検査が必要であるため設定した。

8.8. 国内第I/II相臨床試験、海外第II/III相試験及び海外市販後第IV相試験、海外製造販売後において各1例報告されている。国内第I/II相臨床試験において、ナローバンド-UVB 併用による光線過敏症が認められたことから、患者に対する予防策の指導が必要と考え設定した。

8.9. ラット及びイヌを用いた非臨床試験において、白内障の発現が認められている。一方、海外臨床試験の結果から、高齢者の投与群で白内障の進行や自然発症が認められているが、本剤と白内障の関連性は不明である。以上より、本剤により白内障が発現する可能性が否定できず、注意喚起するため設定した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵炎の既往歴又は危険因子を有する患者

膵炎が発現するおそれがある。また、本剤投与による高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。[8.3、11.1.2参照]

（解説）

国内第I/II相臨床試験において膵炎の発現は認められなかったが、海外臨床試験において、空腹時血清トリグリセリド値の上昇と関連した急性膵炎の発現が報告されているため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.2参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重度の肝障害のある患者を除く）

本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。

（解説）

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者への投与経験がないこと、及び本剤は肝代謝型の薬剤であるため、重度の肝障害がある場合には、肝障害の更なる増悪や副作用発生の増加が懸念されることから、本剤を投与すべきでないと考え設定した。

9.3.2 肝障害のある患者（重度の肝障害のある患者を除く）に本剤を投与する場合は、肝機能を悪化させるおそれがあるため設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4. 生殖能を有する者

9.4.1. 妊娠する可能性がある女性には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しない。妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。[1.1、8.1、9.5参照]

・本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある女性で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少なくとも1カ月前から、投与中及び投与終了後少なくとも1カ月後までは必ず避妊させること。

・本剤の投与は次の正常な生理周期の2日又は3日目まで開始しないこと。

・本剤の投与開始前1週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。

・本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。

・本剤が経口避妊薬の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、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。

9.4.2. 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。本剤はマウス及びイヌを用いた動物実験において、精子形成能に異常を起こすことが報告されている。

（解説）

9.4.1 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため、本剤の胎児への曝露を避けなければならない。本剤の副作用情報や添付文書等を参考に、胎児への曝露を避けるための方法（妊娠検査実施等）を明確に記載した。

本剤を 300 mg/m^2/day で反復投与したときの血漿からの消失半減期は 4.2±1.1 時間であった。95%信頼区間の上限値は、6.4 時間である。この半減期の上限値の 5 倍値は 32 時間、10 倍値は 64 時間であることから、1 カ月の期間は十分であると考えられたため、女性における避妊期間及び開始時期を規定した。

また、投与開始前より投与期間中の妊娠の有無について確認するため検査を規定した。

さらに、経口避妊薬は肝酵素により代謝されるが、本剤の酵素誘導により経口避妊薬の効果を減弱させることが推察されるため、避妊のリスクを考慮し、経口避妊薬以外の方法の必要性を記載した。

9.4.2 動物実験で所見が見られており、欧州の添付文書で記載されているため記載した。「Ⅸ．2．(2) 反復投与毒性試験」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットの胚・胎児発生に関する試験で、外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出）、内臓異常（小眼球）、骨格異常・変異（頭蓋骨、椎骨及び胸骨）並びに骨化遅延が認められている。また、ベキサロテンは合成レチノイドであることから、ビタミンA過剰誘発催奇形性のおそれがある。[1.1、2.1、9.4.1参照]

（解説）

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、投与量 16 mg/kg/day で外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出）、内臓異常（小眼球）並びに骨格異常・変異（頭蓋骨、椎骨及び胸骨）の発現頻度が有意に増加し、投与量 4 mg/kg/day 以上では骨化遅延が報告されている。以上より、本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中に移行する可能性がある。

（解説）
非臨床において乳汁中移行試験は実施しておらず、本剤のヒト乳汁中への移行性は不明であるため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
小児患者（18 歳未満）における本剤の臨床的安全性及び有効性の評価はなされていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

（解説）
国内第I/II相臨床試験における高齢者 65 歳以上と 65 歳未満での全般的な有害事象の発現率について層別検討した結果、特徴的な注意喚起が必要と考えられる事象はみられなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため設定した。

7．相互作用

10. 相互作用
本剤はCYP3Aを誘導することが示されている。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA製剤 チョコラA等［2.4参照］	ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を発現するおそれがある。	本剤はビタミンAと同じレチノイドである。

（解説）
・ビタミン A 製剤
本剤はビタミン A と同じレチノイドであり、ビタミン A 製剤との併用によりビタミン A 過剰症と類似した副作用症状を発現するおそれがあるため、併用禁忌に設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル （国内未承認）等	ゲムフィブロジルとの併用により本剤の血中トラフ濃度が約4倍上昇した。 本剤の作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP2C8の阻害により本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3Aの基質 アトルバスタチン、 シンバスタチン、 ミダゾラム等	本剤との併用によりアトルバスタチンのAUCが約50%低下した。	本剤のCYP3A誘導作用により、併用薬剤の代謝が促進されると考えられる。
糖尿病用薬 インスリン、スルホニルウレア系薬剤、チアゾリジン系薬剤等	糖尿病用薬との併用により、低血糖を発現した例が認められている。	本剤が血糖降下作用を増強する可能性がある。
紫外線療法 PUVA療法、UVB療法等	NB-UVB療法との併用により、光線過敏症を発現した例が認められている。	本剤は*in vitro*試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。

（解説）

海外非臨床試験及び臨床試験成績をもとに、予測される危険性について注意を喚起するため設定した。

・CYP2C8 阻害剤

海外臨床試験における母集団薬物動態解析において、ゲムフィブロジルと併用した場合、本剤血中濃度の上昇が約 4 倍認められたため設定した。また、本剤の副作用が増強するおそれがあるため措置方法について記載した。

・CYP3A の基質

海外臨床試験にて、本剤 400 mg/m^2 とアトルバスタチンを併用したとき、アトルバスタチンの AUC が約 50%低下することが確認されたため設定した。

「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照

・糖尿病用薬

インスリン非依存性（II型）糖尿病のモデルマウスを用いた非臨床試験で、本剤のインスリン感受性増強による血糖低下作用が認められている。この結果により、インスリン、インスリン分泌促進薬（スルホニルウレア系薬剤等）、もしくはインスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン系薬剤等）を投与中の糖尿病患者に本剤を投与した場合、本剤がこれら薬剤の作用を増強し、低血糖症が起きる可能性が示唆された。また、海外製造販売後の使用経験では、糖尿病用薬との併用により低血糖症の発現が認められているため設定した。

・紫外線療法

国内第I/II相臨床試験にて、NB-UVB 療法との併用により光線過敏症が認められている。また、2 つの *in vitro* 試験（光溶血性試験、ヒスチジン光酸化反応）における結果から、本剤は *in vitro* 条件下で光毒性を示す可能性があると考えられたため設定した。

８．副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 脂質異常症

高トリグリセリド血症（60.4%）、高コレステロール血症（47.9%）、脂質異常症（12.5%）があらわれることがある。［8.2参照］

11.1.2 膵炎（頻度不明）

膵炎があらわれることがあり、高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.3、9.1.1参照］

11.1.3 下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖

下垂体性甲状腺機能低下症（83.3%）、低血糖（頻度不明）等の内分泌障害があらわれることがある。内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。［8.4、8.5参照］

11.1.4 白血球減少症（16.7%）、好中球減少症（22.9%）、貧血（10.4%）

［8.6参照］

11.1.5 肝不全、肝機能障害

肝不全（頻度不明）、AST、ALT、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（20.8%）があらわれることがある。［8.7参照］

11.1.6 感染症

肺炎（頻度不明）、敗血症（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.8 血栓塞栓症

肺塞栓症（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、脳血管発作（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

11.1.10 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（2.1%）、薬疹（2.1%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

（解説）

CTCL 患者を対象とした第 I/II 相試験（治験番号：B-1101）、ATL 患者を対象とした第II相試験（治験番号：B-1901）における安全性評価対象例の集計結果に基づき記載した。なお、B-1901 試験の安全性評価対象例には、ATL 患者を対象とした第II相試験（治験番号：B-1801）の安全性評価対象例も含む。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
代謝		低HDLコレステロール血症、高カリウム血症、食欲減退、血中コレステロール増加、高尿酸血症、低アルブミン血症、高脂血症、低比重リポ蛋白増加	食欲不振、低蛋白血症
血液		リンパ球数減少、血小板数増加、血小板増加症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	末梢性浮腫、骨髄機能不全、リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン減少、サイロキシン減少、遊離サイロキシン減少	甲状腺機能低下症
循環器		洞性不整脈、深部静脈血栓症、心電図QT延長	
胃腸障害		悪心、嘔吐、腹痛、便秘、上腹部痛、下痢、血便排泄、口内炎、口腔粘膜剥脱、歯の異常感覚	
皮膚		そう痒症、ざ瘡、脱毛症、皮膚炎、皮膚乾燥、爪甲剥離症、光線過敏症[注1)]、皮脂欠乏症	発疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱
腎臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加	血中尿素窒素増加
その他	倦怠感	頭痛、味覚障害、片耳難聴、咳嗽、筋痙縮、不安、無感情、不眠症、白内障[注2)]、緑内障、虹彩毛様体炎、耳管開放、発声障害、鼻漏、喀痰増加、脂肪肝、背部痛、胸部不快感、状態悪化、顔面浮腫、浮腫、発熱、非心臓性胸痛、疾患前駆期、凍瘡	無力症、ホルモン値変動／ホルモン値異常、疼痛、感染／細菌感染、悪寒

注1)［8.8］参照

注2)［8.9］参照

（解説）

CTCL 患者を対象とした第 I/II 相試験（治験番号：B-1101）、ATL 患者を対象とした第II相試験（治験番号：B-1901）における安全性評価対象例の集計結果に基づき記載した。なお、B-1901 試験の安全性評価対象例には、ATL 患者を対象とした第II相試験（治験番号：B-1801）の安全性評価対象例も含む。

◆ **副作用頻度一覧表等**

承認時までに実施された臨床試験で認められた副作用を以下に記した。

国内第I/II相臨床試験（B-1101 試験）での開始用量群別の副作用一覧

SOC PT	開始用量 150 mg/m^2 群			開始用量 300 mg/m^2 群		
	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数
安全性解析対象集団	3			13		
副作用*	3	(100.0)	18	13	(100.0)	131
血液およびリンパ系障害	1	(33.3)	1	8	(61.5)	25
貧血	0	(0.0)	0	3	(23.1)	3
白血球減少症	1	(33.3)	1	4	(30.8)	10
好中球減少症	0	(0.0)	0	5	(38.5)	11
血小板増加症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
内分泌障害	3	(100.0)	3	12	(92.3)	19
甲状腺機能低下症	3	(100.0)	3	12	(92.3)	19
代謝および栄養障害	3	(100.0)	6	12	(92.3)	41
高コレステロール血症	3	(100.0)	3	10	(76.9)	17
高トリグリセリド血症	2	(66.7)	2	10	(76.9)	21
高尿酸血症	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
脂質異常症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	2
食欲減退	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
精神障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
無感情	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
神経系障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	3
頭痛	0	(0.0)	0	2	(15.4)	3
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
耳管開放	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
片耳難聴	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
心臓障害	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
洞性不整脈	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
発声障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
胃腸障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	4
悪心	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
嘔吐	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
肝胆道系障害	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
肝機能異常	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	3
脱毛症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
皮膚炎	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
光線過敏性反応	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
腎機能障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	3	(23.1)	3
倦怠感	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
浮腫	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
臨床検査	3	(100.0)	6	10	(76.9)	27
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	1	1	(7.7)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	1	1	(7.7)	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1

心電図 QT 延長	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
好中球数減少	0	(0.0)	0	3	(23.1)	4
サイロキシン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
白血球数減少	0	(0.0)	0	5	(38.5)	13
血小板数増加	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
遊離サイロキシン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0

＊発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象
MedDRA/J version 15.0 によりコーディング

国内I/II相臨床試験の継続試験（B-1201 試験）での開始用量群別の副作用一覧

SOC PT	開始用量 150mg/m^2 群			開始用量 300mg/m^2 群		
	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数
安全性解析対象集団	3			13		
副作用*	3	(100.0)	22	13	(100.0)	239
血液およびリンパ系障害	1	(33.3)	2	9	(69.2)	53
貧血	0	(0.0)	0	3	(23.1)	3
白血球減少症	1	(33.3)	2	5	(38.5)	20
好中球減少症	0	(0.0)	0	6	(46.2)	29
血小板増加症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
内分泌障害	3	(100.0)	4	12	(92.3)	29
甲状腺機能低下症	3	(100.0)	4	12	(92.3)	29
代謝および栄養障害	3	(100.0)	8	12	(92.3)	84
高コレステロール血症	3	(100.0)	4	10	(76.9)	34
高トリグリセリド血症	2	(66.7)	3	11	(84.6)	47
高尿酸血症	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
脂質異常症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	2
食欲減退	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
精神障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
無感情	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
神経系障害	0	(0.0)	0	3	(23.1)	5
浮動性めまい	0	(0.0)	0	1	(7.7)	2
頭痛	0	(0.0)	0	2	(15.4)	3
眼障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
白内障	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
耳管開放	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
片耳難聴	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
心臓障害	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
洞性不整脈	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
発声障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
胃腸障害	0	(0.0)	0	3	(23.1)	5
悪心	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
口内炎	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
嘔吐	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
肝胆道系障害	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
肝機能異常	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	3	(23.1)	9
脱毛症	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
皮膚炎	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
毛髪障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1

光線過敏性反応	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
そう痒症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
皮膚萎縮	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
乾皮症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
皮膚硬結	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
腎機能障害	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	3	(23.1)	3
倦怠感	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
浮腫	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
臨床検査	3	(100.0)	6	11	(84.6)	43
活性化トロンボプラスチン時間延長	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
活性化トロンボプラスチン時間短縮	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	1	1	(7.7)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	1	1	(7.7)	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	1	(7.7)	2
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
心電図 QT 延長	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0
好中球数減少	0	(0.0)	0	3	(23.1)	4
サイロキシン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
白血球数減少	0	(0.0)	0	5	(38.5)	27
血小板数増加	1	(33.3)	1	1	(7.7)	1
遊離サイロキシン減少	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0

＊発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象（B-1101 試験期間中に発現した事象を含む）

MedDRA/J version 15.0 によりコーディング

海外第IV相臨床試験（E7273-G000-401 試験）での開始用量群別の因果関係が否定できない有害事象一覧

System Organ Class（SOC）[a), b), c)] PT	150mg/m²群 （N=30） n（%）	300mg/m²群 （N=29） n（%）	合計 （N=59） n（%）
因果関係が否定できない有害事象発現例	29 (96.7)	29 (100.0)	58 (98.3)
Uncoded SOC	0	1 (3.4)	1 (1.7)
Uncoded Preferred Term (医師記載事象名：Soft stool)	0	1 (3.4)	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	4 (13.3)	12 (41.4)	16 (27.1)
貧血	0	2 (6.9)	2 (3.4)
骨髄機能不全	2 (6.7)	4 (13.8)	6 (10.2)
白血球減少症	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (3.4)
リンパ球減少症	1 (3.3)	0	1 (1.7)
好中球減少症	2 (6.7)	7 (24.1)	9 (15.3)
心臓障害	1 (3.3)	0	1 (1.7)
うっ血性心不全	1 (3.3)	0	1 (1.7)
耳および迷路障害	1 (3.3)	0	1 (1.7)
耳痛	1 (3.3)	0	1 (1.7)
内分泌障害	11 (36.7)	15 (51.7)	26 (44.1)
甲状腺機能低下症	11 (36.7)	15 (51.7)	26 (44.1)
胃腸障害	2 (6.7)	6 (20.7)	8 (13.6)
腹部膨満	0	1 (3.4)	1 (1.7)
上腹部痛	0	2 (6.9)	2 (3.4)
便秘	0	2 (6.9)	2 (3.4)
下痢	1 (3.3)	2 (6.9)	3 (5.1)
消化不良	0	1 (3.4)	1 (1.7)
放屁	0	1 (3.4)	1 (1.7)
悪心	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.0)	4 (13.8)	7 (11.9)
胸痛	0	1 (3.4)	1 (1.7)
疲労	2 (6.7)	1 (3.4)	3 (5.1)
末梢性浮腫	0	2 (6.9)	2 (3.4)
温度変化不耐症	1 (3.3)	0	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3.4)	1 (1.7)
偶発的過量投与	0	1 (3.4)	1 (1.7)
臨床検査	15 (50.0)	15 (51.7)	30 (50.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.7)	4 (13.8)	6 (10.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.7)	4 (13.8)	6 (10.2)
血中重炭酸塩減少	0	1 (3.4)	1 (1.7)
血中リン減少	0	1 (3.4)	1 (1.7)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (3.4)
血中トリグリセリド増加	4 (13.3)	4 (13.8)	8 (13.6)
血中尿素増加	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (3.4)
肝酵素上昇	0	1 (3.4)	1 (1.7)
高比重リポ蛋白減少	0	1 (3.4)	1 (1.7)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (3.4)	1 (1.7)
好中球数異常	0	1 (3.4)	1 (1.7)
好中球数減少	3 (10.0)	0	3 (5.1)
好中球数増加	0	1 (3.4)	1 (1.7)
甲状腺機能検査異常	1 (3.3)	0	1 (1.7)
遊離サイロキシン減少	4 (13.3)	4 (13.8)	8 (13.6)
トランスアミナーゼ上昇	1 (3.3)	0	1 (1.7)
白血球数減少	2 (6.7)	2 (6.9)	4 (6.8)
代謝および栄養障害	17 (56.7)	18 (62.1)	35 (59.3)
高コレステロール血症	7 (23.3)	8 (27.6)	15 (25.4)

高血糖	0	1 (3.4)	1 (1.7)
高トリグリセリド血症	17 (56.7)	18 (62.1)	35 (59.3)
低アルブミン血症	0	1 (3.4)	1 (1.7)
低ナトリウム血症	0	1 (3.4)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.7)	7 (24.1)	9 (15.3)
関節痛	1 (3.3)	3 (10.3)	4 (6.8)
側腹部痛	0	1 (3.4)	1 (1.7)
筋力低下	0	1 (3.4)	1 (1.7)
筋骨格痛	0	1 (3.4)	1 (1.7)
骨減少症	0	2 (6.9)	2 (3.4)
骨粗鬆症	1 (3.3)	0	1 (1.7)
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 (3.3)	0	1 (1.7)
皮膚有棘細胞癌	1 (3.3)	0	1 (1.7)
神経系障害	10 (33.3)	9 (31.0)	19 (32.2)
味覚異常	1 (3.3)	0	1 (1.7)
頭痛	7 (23.3)	9 (31.0)	16 (27.1)
記憶障害	1 (3.3)	0	1 (1.7)
失神	1 (3.3)	0	1 (1.7)
振戦	0	1 (3.4)	1 (1.7)
精神障害	0	1 (3.4)	1 (1.7)
不眠症	0	1 (3.4)	1 (1.7)
腎および尿路障害	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (3.4)
排尿困難	0	1 (3.4)	1 (1.7)
頻尿	0	1 (3.4)	1 (1.7)
腎不全	1 (3.3)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	7 (23.3)	9 (31.0)	16 (27.1)
急性海綿状皮膚炎（LLT）[d)]	0	1 (3.4)	1 (1.7)
皮膚炎	0	1 (3.4)	1 (1.7)
湿疹	0	1 (3.4)	1 (1.7)
光線過敏性反応	0	1 (3.4)	1 (1.7)
そう痒症	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (3.4)
全身性そう痒症（LLT）[d)]	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (3.4)
Rash generalized（全身湿疹）[e)]	0	1 (3.4)	1 (1.7)
皮膚剥脱	5 (16.7)	5 (17.2)	10 (16.9)
皮膚病変	1 (3.3)	0	1 (1.7)

a) 同一のSOC（又は同一のPT）が2件以上認められた被験者については、そのSOC（又はPT）に1回のみ計数した。

b) 試験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと医師が判断した有害事象、又は関連性が不明な有害事象、因果関係が否定できない有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。

c) 有害事象はMedDRA version 17.0に従ってコーディングした。日本語訳はMedDRA/J version 17.0を使用した。

d) MedDRA version 17.0に該当するPTなし。

e) MedDRA version 17.0に該当する用語なし。MedDRA/J version 17.0に対応する日本語なし。括弧内の日本語訳は参考。

国内第II相臨床試験（B-1901 試験）での開始用量群別の副作用一覧

System Organ Class（SOC）[a), b)] PT	100 mg/m^2 群 （n=15）	300 mg/m^2 （n=17）	全体 （n=32）
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
副作用 [c)]	15 (100)	16 (94.1)	31 (96.9)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	2 (11.8)	3 (9.4)
皮膚真菌感染	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
歯周炎	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
血液およびリンパ系障害	4 (26.7)	4 (23.5)	8 (25.0)
貧血	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
白血球減少症	1 (6.7)	2 (11.8)	3 (9.4)
好中球減少症	3 (20.0)	3 (17.6)	6 (18.8)
内分泌障害	9 (60.0)	16 (94.1)	25 (78.1)
甲状腺機能低下症	9 (60.0)	15 (88.2)	24 (75.0)
中枢性甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
代謝および栄養障害	10 (66.7)	15 (88.2)	25 (78.1)
高コレステロール血症	3 (20.0)	7 (41.2)	10 (31.3)
高カリウム血症	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.3)
高トリグリセリド血症	9 (60.0)	8 (47.1)	17 (53.1)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
脂質異常症	0 (0.0)	5 (29.4)	5 (15.6)
食欲減退	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
高脂血症	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
低 HDL コレステロール血症	2 (13.3)	2 (11.8)	4 (12.5)
精神障害	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (6.3)
不安	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
不眠症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
神経系障害	1 (6.7)	3 (17.6)	4 (12.5)
頭痛	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
味覚障害	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (6.3)
眼障害	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (6.3)
白内障	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
緑内障	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
耳および迷路障害	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
片耳難聴	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
血管障害	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
深部静脈血栓症	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
咳嗽	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
鼻漏	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
喀痰増加	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
胃腸障害	2 (13.3)	3 (17.6)	5 (15.6)
腹痛	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
便秘	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
下痢	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
血便排泄	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)

悪心	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
口内炎	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
嘔吐	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
口腔粘膜剥脱	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
歯の異常感覚	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	6 (35.3)	6 (18.8)
肝機能異常	0 (0.0)	5 (29.4)	5 (15.6)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3)	3 (17.6)	5 (15.6)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
薬疹	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
爪甲剥離症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
そう痒症	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (6.3)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (6.3)
背部痛	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	5 (29.4)	6 (18.8)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
状態悪化	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
倦怠感	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (9.4)
発熱	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
疾患前駆期	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
傷害，中毒および処置合併症	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
凍瘡	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
臨床検査	7 (46.7)	5 (29.4)	12 (37.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
血中コレステロール増加	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
低比重リポ蛋白増加	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
リンパ球数減少	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)
好中球数減少	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (9.4)
白血球数減少	2 (13.3)	2 (11.8)	4 (12.5)

a) 同一のSOC（又は同一のPT）が2件以上認められた被験者については、そのSOC（又はPT）に1回のみ計数した。

b) 有害事象はMedDRA/J version 25.0に従ってコーディングした。

c) 治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象を副作用とした。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

１０．　過量投与

13. 過量投与

海外臨床試験において、1日300 mg/m^2（体表面積）を超える用量を反復投与した際に、高コレステロール血症、白血球減少症、下痢等の発現率が高くなったとの報告がある。

（解説）

海外臨床試験での使用経験において、1 日 300 mg/m^2（体表面積）を超える用量を反復投与した際に、高コレステロール血症、白血球減少症、下痢等の発現率が高くなったとの報告があり、本邦でも、300 mg/m^{2}を超える投与量で使用された場合、上述の有害事象が増加するおそれがあるため設定した。

１１．　適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

PTP の誤飲により、硬い鋭角部分が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されていることから設定した。（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」による記載）

１２．　その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されている。

（解説）

海外臨床試験及び海外製造販売後において、本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されているため設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 *In vitro*試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。[8.8参照]

15.2.2 ラット26週間反復投与試験において3 mg/kg以上、イヌ39週間反復投与試験において10 mg/kg以上の用量で、不可逆性の白内障が認められている。[8.9参照]

（解説）

15.2.1 2 つの *in vitro* 試験（光溶血性試験、ヒスチジン光酸化反応）において、光毒性陽性の結果が得られたことから、光毒性を示す可能性があると考えられたため設定した。（「IX. 2. (7) その他の特殊毒性」の項参照）

15.2.2 ラット 26 週間反復投与試験において 3 mg/kg 以上、イヌ 39 週間反復投与試験において 10 mg/kg 以上で不可逆性の白内障が認められたため設定した。（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [43)-45)]

試験の種類		試験系	投与方法	結果
中枢試験系	一般症状・行動 （Irwinの多次元観察法）	ラット （各群雄n=6）	3、30、100 mg/kg、単回経口投与	影響なし
	行動、自発運動量、感覚/運動反射、抗痙攣作用、体重及び体温	ラット （各群雄n=10）	10、30、100 mg/kg、1日1回、4日間経口投与	影響なし
心血管系	hERG電流 （ホールセルクランプ法）	hERGチャネル発現HEK293細胞（*in vitro*）	0.03、0.1、0.3 μM	影響なし
	血圧、心拍数、心電図 （テレメトリー法）	イヌ（覚醒下） （各群雄n=1）	1、3、10 mg/kg、単回経口投与	影響なし
	血圧、心拍数、血液学的検査、血液生化学的検査	雄ラット （各群雄n=10）	10、30、60 mg/kg、1日、1回、4日間経口投与	アルカリホスファターゼ、ナトリウム及びグロブリンに有意な変化
呼吸器系	呼吸数、1回換気量、分時換気量 （whole body plethysmograph法）	ラット （各群雄n=8）	3、30、100 mg/kg、単回経口投与	影響なし

(3) その他の薬理試験 [46)-48)]

ウサギ（5 例/群）にベキサロテン（1、10 及び 100 mg/kg）を 1 日 1 回、4 日間連日経口投与し、血漿中総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール及び LDL コレステロール濃度に対するベキサロテンの影響を検討した。その結果、ベキサロテン投与により血漿中総コレステロール及びトリグリセリド濃度が上昇した。（ウサギ）

ラット（5 例/群）にベキサロテン（10、30 及び 100 mg/kg）を 1 日 1 回、30 日間連日経口投与し、HDL コレステロール濃度に対するベキサロテンの影響を検討した。その結果、ベキサロテン投与により、HDL コレステロール濃度が上昇した。（ラット）

マウス（7～12 例/群）にベキサロテン（3 及び 30 mg/kg）を 1 日 1 回 14 日間連日経口投与し、血漿中トリグリセリド濃度に対するベキサロテンの影響を検討した。その結果、ベキサロテン投与群の血漿中トリグリセリド濃度は、対照群に比べて低い値を示した。（マウス）

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [49)-51)]

	投与群	投与経路	最大投与量	概略の致死量
ラット	雄（n=10）、雌（n=10）	経口	1,500 mg/kg	＞1,500 mg/kg
イヌ	雄（n=2）、雌（n=2）	経口	720 mg/kg	＞720 mg/kg
マウス※	雄（n=15）、雌（n=15）	経口	1,000 mg/kg	＞1,000 mg/kg

※マウス骨髄小核試験

(2) 反復投与毒性試験 52)-58)

投与期間	投与群	投与方法	無毒性量	主な所見
28 日間	ラット 各群雄 n=19 （3mg/kg/日のみ10）	3、10、30、100 mg/kg/日、経口投与	3 mg/kg/日未満	10 mg/kg/日以上で用量依存的に死亡例が増加し、粘膜蒼白、努力呼吸、ラ音、円背位などを認めた ・3mg/kg/日以上：肝臓への影響［ALT・AST 上昇、肝臓重量増加、肝細胞グリコーゲン増加］、皮膚障害、血中脂質変動［総コレステロール及び HDL-C 上昇］及びクレアチニンキナーゼ上昇並びに血液凝固能への影響［血小板数及びフィブリノーゲン増加、PT・APTT 延長］ ・10 mg/kg/日以上： ALP 上昇、血中脂質変動［トリグリセリド上昇、LDL-C 低下］、前胃への影響（扁平上皮過形成、過角化）、副腎への影響（皮質肥大）、骨への影響（骨内膜増殖、一次及び二次海綿骨内軟骨肥厚など）、食道炎症並びに胸腺リンパ球減少など ・30 mg/kg/日以上：赤血球パラメータ変動（赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値減少）並びに脾臓への影響（リンパ系細胞枯渇、赤血球減少及び髄外造血亢進）
3 ヵ月間	ラット 各群雌雄 n=18 又は 12	3、30、100、300 mg/kg/日、経口投与	3 mg/kg/日未満	全群で死亡を認め、雄の死亡では用量相関性がみられた。300 mg/kg/日群は 25%が死亡したため、8 週目で投与中止 ・3 mg/kg/日以上：血液凝固能への影響（PT 延長）、赤血球パラメータ（血色素量又はヘマトクリット値）減少、血中脂質（トリグリセリド・コレステロール・HDL）上昇、副腎重量増加（雄のみ）など ・30 mg/kg/日以上：血液凝固能への影響（APTT 延長、血小板数増加）、肝臓への影響（ALT・ALP 上昇、肝臓重量増加、肝細胞肥大）、眼球への影響（白内障）、皮膚への影響（毛包萎縮、表皮肥厚）など ・100 mg/kg/日以上：体重減少、肝臓への影響（AST 上昇）、食道（過角化）及び前胃（過角化、有棘層増殖）に変化
26 週間	ラット 各群雌雄 n=18 又は 12	3、30、100 mg/kg/日、経口投与	3 mg/kg/日未満	30 mg/kg/日以上で各群の雄 1 例に死亡を認めた ・3 mg/kg/日以上：水晶体混濁又は白内障、血液凝固能への影響（APTT・PT 延長、フィブリノーゲン量増加）、赤血球パラメータ減少、HDL-C 上昇、肝臓への影響（肝臓重量増加、肝臓腫大、小葉中心性の肝細胞肥大、ALP などの肝機能パラメータ及びアルブミンなどの血清蛋白パラメータの変動）、前胃の扁平上皮肥厚、下垂体中間葉肥大及び副腎皮質細胞肥大など ・30 mg/kg/日以上：血液凝固能への影響（血小板数増加）、皮膚表皮肥厚、消化管への影響（舌扁平上皮肥厚、食道扁平上皮肥厚、前胃境界縁びらんなど）、胸腺重量減少、腎臓への影響［腎尿細管上皮褐色色素沈着、皮質鉱質沈着（雄のみ）］、下垂体重量増加（雄のみ）、大腿骨及び胸骨軟骨肥大など ・100 mg/kg/日：脱毛、体重増加抑制及び腺胃粘膜、上皮びらん（雄のみ）
28 日間	イヌ各群雄雌 n=6	10、30、100、200 mg/kg/日、経口投与	10 mg/kg/日未満	100、200 mg/kg/日群で重篤な毒性が発現し、瀕死動物を認めたため 21 日で投与中止 ・10 mg/kg/日以上：鱗屑皮膚、削痩など、肝臓への影響［肝臓重量増加、ALT・AST・ALP・γ-GTP の上昇］、血中脂質（コレステロール・HDL-C）の低下及び皮膚への影響（ケラトヒアリン顆粒増加） ・30 mg/kg/日以上：赤血球パラメータ（赤血球数及び血色素量）の減少、肝臓への影響（肝細胞の空胞化、肝細胞の変性及び色素沈着）、消化管への影響（鬱血、出血、変性及び粘液細胞増加）、精巣の精子形成不全など ・200 mg/kg/日：PT 及び APTT の延長傾向

91 日間	イヌ各群雄雌 n=6	0.1、0.3、1.5 mg/kg/日、経口投与	雄：0.1 mg/kg/日未満 雌：＞1.5 mg/kg/日	・0.1 mg/kg/日以上：雄で精巣の精細管変性 ・0.3 mg/kg/日以上：雌で副腎相対重量の増加 ・1.5 mg/kg/日：雄で精巣の相対重量の減少
26 週間	イヌ各群雄雌 n=6	1、3、10 mg/kg/日、経口投与	1 mg/kg/日	・3 mg/kg/日以上：肝機能パラメータ（ALP 上昇、肝臓重量増加、肝細胞肥大）、副腎（皮質細胞の空胞化）への影響及び白内障 ・10 mg/kg/日：肝機能パラメータ（ALT・AST・ALP・γ-GTP）上昇、赤血球パラメータ（赤血球数及び血色素量）の減少、血液凝固能への影響（血小板数及びフィブリノーゲンの増加）、副腎重量の増加など
39 週間	イヌ各群雄雌 n=6	1、3、10 mg/kg/日、経口投与	1 mg/kg/日未満	・1 mg/kg/日以上：肝臓［小葉中心性肝細胞のグリコーゲンの増加（1 mg/kg/日群では雌のみ）］、副腎（束状帯皮質細胞の脂肪滴の増加）及び生殖器（精巣における限局性の精細管上皮の変性及びセルトリ細胞の空胞化、精巣上体における管腔内細胞残屑）への影響 ・3 mg/kg/日以上：血液凝固能への影響（フィブリノーゲン量の上昇）、肝臓への影響［肝臓重量の増加、肝臓腫大、血清蛋白パラメータへの影響（アルブミンなど）の変動］及び生殖器への影響（精巣上体における管腔内精子減少） ・10 mg/kg/日：白内障（雄のみ）、血液凝固能への影響（血小板数の上昇）及び生殖器への影響（精巣における間細胞過形成）など

(3) 遺伝毒性試験 [59)-62)]

ネズミチフス菌あるいは大腸菌を用いた復帰突然変異試験（*in vitro*）、ハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験（*in vitro*）、マウスリンフォーマ TK 試験（*in vitro*）、マウス骨髄を用いた小核試験（*in vivo*）において、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験 [63)]

マウス（各群雌雄 25 例）にベキサロテン 30、100、300mg/kg/日を 26 週間反復経口投与し、がん原性について検討した結果、投与終了時に腫瘍発現に起因した死亡又は衰弱例はみられず、腫瘍発生率に対照群との有意な差は認められなかった。（マウス）

(5) 生殖発生毒性試験 [64)]

試験の種類	投与群	投与方法	無毒性量	主な所見
胚・胎児発生試験	ラット（各群雌 n=25）	1、4、16 mg/kg/日、1日1回、妊娠7～17日まで経口投与	母動物：1 mg/kg/日 胚・胎児発生：1 mg/kg/日	母動物 ・4 mg/kg/日以上：体重増加抑制 ・16 mg/kg/日以上：摂餌量減少 胚・胎児発生への影響 ・4 mg/kg/日以上：骨化遅延などの胎児の形態変異 ・16 mg/kg/日：早期及び後期吸収胚、並びに胎児の外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹など）及び小眼球が有意に増加

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験[65)]

試験の種類	対象	ベキサロテン濃度	UVA照射時間	主な所見
MTT試験 （*in vitro*）	スキン モデル	300、3,000 μg/mL	約2時間	UVA照射有無別での生存率に差なし
光溶血性試験 （*in vitro*）	ヒト 赤血球	300 μg/mL	約2.5時間	UVA照射群は、非照射群に比べて、溶血性が有意に増加
ヒスチジン光酸化反応 （*in vitro*）	ヒスチジン 溶液	300、3,000 μg/mL	約0.5時間	UVA照射群は、非照射群に比べて、ヒスチジン含量が有意に減少

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：タルグレチンカプセル 75 mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ベキサロテン　劇薬

２．有効期間

有効期間：24 箇月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

６．同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

７．国際誕生年月日

1999 年 12 月 29 日、米国

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2016年1月22日	22800AMX00025000	2016年4月20日	2016年6月23日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加　皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫 2024 年 6 月 24 日

１０．　再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

１１．　再審査期間

皮膚 T 細胞性リンパ腫　10 年（2016 年 1 月 22 日～2026 年 1 月 21 日）

皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫　5 年 10 ヶ月（2024 年 6 月 24 日～2030 年 4 月 23 日）

１２．　投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない

１３．　各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
タルグレチンカプセル75mg	4291042M1022	4291042M1022	124835701	622483501

１４．　保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

１．引用文献

（PMID）

1) 大塚幹夫, 他.：日本皮膚科学会雑誌. 2020；130：1347-423
2) 社内資料：国内第I/II相試験（B-1101 試験）（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.6）
3) 社内資料：国内第II相試験（B-1801 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD 2.7.6.1）
4) 社内資料：国内第II相試験（B-1901 試験）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD 2.7.6.2）
5) Hamada T, et al.: J Dermatol. 2019；46：557-563 (31090237)
6) 社内資料：海外第II/III相試験（L1069-23 試験）（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.7）
7) Duvic M, et al.：Arch Dermatol. 2001；137：581-593 (11346336)
8) 社内資料：海外第II/III相試験（L1069-24 試験）（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.8）
9) Duvic M, et al.：J Clin Oncol. 2001；19：2456-2471 (11331325)
10) 社内資料：海外第IV相試験（E7273-G000-401 試験）（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.9）
11) 社内資料：特定使用成績調査 解析結果報告書
12) 社内資料：RXR 結合性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
13) 社内資料：RXR 転写活性化試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
14) 社内資料：RXR ヘテロ 2 量体活性化試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
15) Nieto-Rementeria N, et al.：Br J Dermatol. 2009；160：519–526 (19067706)
16) 社内資料：*in vitro* 抗腫瘍試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.2）
17) Wu K, et al.：Breast Cancer Res Treat. 2006；96：147-157 (16273314)
18) 社内資料：*in vitro* 抗腫瘍試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.3）
19) Moro T, et al.：Jpn Pharmacol Ther(薬理と治療). 2021；49：1391-1398
20) Zhang C, et al.：Clin Cancer Res. 2002；8：1234-1240 (12006543)
21) 社内資料：*in vitro* 抗腫瘍試験（2024 年 6 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
22) 社内資料：*in vitro* 抗腫瘍試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.5）
23) 社内資料：*in vivo* 抗腫瘍試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.3）
24) 社内資料：*in vivo* 抗腫瘍試験（2024 年 6 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
25) 社内資料：*in vivo* 抗腫瘍試験 （2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.5）
26) 社内資料：海外第I相試験(RR-845-99-003 試験)（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.10）
27) 社内資料：海外第I相試験(L1069-61 試験)（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.5）
28) 社内資料：個々の試験の要約　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（2024 年 6 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2）
29) 社内資料：海外第II相試験(L1069DM-01 試験)（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.1）
30) 社内資料：母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析（2024 年 6 月 24 日承認、CTD 2.5.3.2）
31) 社内資料：母集団薬物動態解析（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.5.3.1.2）
32) 社内資料：薬物動態(ラット)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.3.1）
33) 社内資料：薬物動態(イヌ)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.3.1）
34) 社内資料：組織分布(ラット)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.4.1）
35) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.4.2）
36) 社内資料：代謝および代謝物同定試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.5.2.2）
37) Howell SR, et al.：Drug Metab Dispos. 2001；29：990-998 (11408365)
38) 社内資料：ヒト肝ミクロソーム CYP 同定試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.5.3）
39) 社内資料：ヒト肝ミクロソーム CYP 阻害試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.5.4）
40) 社内資料：ヒト肝ミクロソーム CYP 誘導試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.5.4）

41) Wakelee HA, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 2012；69：563-571 (22057855)
42) 社内資料：消化管膜透過性試験
43) 社内資料：安全性薬理(中枢)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.4.1）
44) 社内資料：安全性薬理(心血管)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.4.2）
45) 社内資料：安全性薬理(呼吸器)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.4.3）
46) 社内資料：副次的薬理(ウサギ)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.3）
47) 社内資料：副次的薬理(ラット)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.3）
48) 社内資料：副次的薬理(マウス)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.3）
49) 社内資料：単回投与(ラット)毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.2.2）
50) 社内資料：単回投与(イヌ)毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.2.3）
51) 社内資料：マウス骨髄小核試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.4.3.1）
52) 社内資料：反復投与(ラット 28 日間)毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.3.2）
53) 社内資料：反復投与(ラット 3 ヵ月間)毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.3.6）
54) 社内資料：反復投与(ラット 26 週間)毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.3.7）
55) 社内資料：反復投与(イヌ 28 日間)毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.3.9）
56) 社内資料：反復投与(イヌ 91 日間)毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.3.11）
57) 社内資料：反復投与(イヌ 26 週間)毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.3.12）
58) 社内資料：反復投与(イヌ 39 週間)毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.3.13）
59) 社内資料：復帰突然変異(S.typhimurium)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.4.1.1）
60) 社内資料：復帰突然変異(E.coli)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.4.1.2）
61) 社内資料：染色体異常(CHO 細胞)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.4.2.1）
62) 社内資料：遺伝子突然変異(マウスリンフォーマ TK)試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.4.2.2）
63) 社内資料：がん原性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.5.2.2）
64) 社内資料：生殖発生(ラット胚・胎児)毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.6.2.2）
65) 社内資料：光毒性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.8.8.1）

２． その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１． 主な外国での発売状況

タルグレチン®カプセル 75 mg（Targretin®capsules 75 mg）は、米国では 1999 年 12 月 29 日に「少なくともひとつ以上の全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚 T 細胞性リンパ腫」、欧州では 2001 年 3 月 29 日に「少なくともひとつ以上の全身療法に対して治療抵抗性を示した進行期皮膚 T 細胞性リンパ腫」の治療薬として承認され、発売されている。
ただし、日本における効能又は効果は「皮膚 T 細胞性リンパ腫」、「皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫」であり、日本の承認事項とは異なる。
2022 年 12 月現在、タルグレチン®カプセル 75 mg（Targretin® capsules 75 mg）は、日本を含め、米国、欧州（オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、フィンランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国（グレートブリテン）、英国（北アイルランド）、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン、南米（アルゼンチン、チリ）の計 36 の国又は地域において承認されている。

本剤の主な国の承認状況は以下のとおりである。（2024 年 6 月時点）

米国

会社名：Bausch Health Companies Inc.

剤型：Targretin (bexarotene) Capsules, 75 mg

効能又は効果

1 INDICATIONS AND USAGE

TARGRETIN® (bexarotene) Capsules are indicated for the treatment of cutaneous manifestations of cutaneous T-cell lymphoma in patients who are refractory to at least one prior systemic therapy.

用法及び用量

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended initial dose of TARGRETIN is 300 mg/m^2/day (see Table 1). TARGRETIN should be taken as a single oral daily dose with a meal. For precautions to prevent pregnancy and birth defects in women of child-bearing potential [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Table 1: TARGRETIN Initial Dos e Calculation According to Body Surface Area

Initial Dos e Level (300 mg/m^2/day)		Number of 75 mg TARGRETIN Capsules
Body Surface Area (m^2)	Total Daily Dose (mg/day)	
0.88 – 1.12	300	4
1.13 – 1.37	375	5
1.38 – 1.62	450	6
1.63 – 1.87	525	7
1.88 – 2.12	600	8
2.13 – 2.37	675	9
2.38 – 2.62	750	10

Dose Modification Guidelines: The 300 mg/m^2/day dose level of TARGRETIN may be adjusted to 200 mg/m^2/day then to 100 mg/m^2/day, or temporarily suspended, if necessitated by toxicity. When toxicity is controlled, doses may be carefully readjusted upward. If there is no tumor response after 8 weeks of treatment and if the initial dose of 300 mg/m^2/day is well tolerated, the dose may be escalated to 400 mg/m^2/day with careful monitoring.

Duration of Therapy: In clinical trials in CTCL, TARGRETIN was administered for up to 97 weeks. TARGRETIN should be continued as long as the patient is deriving benefit.

英国

会社名：Eisai Ltd

剤型：Targretin 75 mg soft capsules

効能又は効果

4.1 Therapeutic indications

Targretin is indicated for the treatment of skin manifestations of advanced stage cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in adult patients refractory to at least one systemic treatment.

用法及び用量

4.2 Posology and method of administration

Bexarotene therapy should only be initiated and maintained by physicians experienced in the treatment of patients with CTCL.

Posology

The recommended initial dose is 300 mg/m^2/day. Initial dose calculations according to body surface area are as follows:

Table 1 Recommended initial dose

Initial dose level (300 mg/m^2/day)		Number of 75 mg Targretin capsules
Body Surface Area (m^2)	Total daily dose (mg/day)	
0.88 – 1.12	300	4
1.13 - 1.37	375	5
1.38 - 1.62	450	6
1.63 - 1.87	525	7
1.88 - 2.12	600	8
2.13 - 2.37	675	9
2.38 - 2.62	750	10

Dose modification guidelines

The 300 mg/m^2/day dose level may be adjusted to 200 mg/m^2/day then to 100 mg/m^2/day, or temporarily suspended, if necessitated by toxicity. When toxicity is controlled, doses may be carefully readjusted upward. With appropriate clinical monitoring, individual patients may benefit from doses above 300 mg/m^2/day. Doses greater than 650 mg/m^2/day have not been evaluated in patients with CTCL. In clinical trials, bexarotene was administered for up to 118 weeks to patients with CTCL. Treatment should be continued as long as the patient is deriving benefit.

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

＜効能又は効果＞

皮膚 T 細胞性リンパ腫

皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫

＜用法及び用量＞

通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

２． 海外における臨床支援情報

該当資料なし

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

医療従事者向け資材「適正使用ガイド」、及び患者向け資材「タルグレチンを服用される方へ」は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ（https://www.pmda.go.jp/）及び弊社医療関係者向けホームページ（https://www.minophagen.co.jp/）に掲載していますので、ご参照ください。

株式会社ミノファーゲン製薬
東京都新宿区西新宿3−2−11

2024年6月作成