

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 2013 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

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 75mg： 1 カプセル中ベキサロテンとして 75mg 含有
一般名	和名：ベキサロテン（JAN） 洋名：Bexarotene（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2016年1月22日 薬価基準収載年月日：未収載 発売年月日：
開発・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 http://www.minophagen.co.jp

本 IF は 2015 年 12 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行なわれた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の作成の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF記載要領 2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 6
7. 溶出性 6
8. 生物学的試験法 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 6
11. 力価 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 6
14. その他 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 7
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .. 15
2. 薬理作用 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 18
2. 薬物速度論的パラメータ 19
3. 吸収 20
4. 分布 20
5. 代謝 21
6. 排泄 21
7. トランスポーターに関する情報 22
8. 透析等による除去率 22

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 23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .. 23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 24
5. 慎重投与内容とその理由 24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 25
7. 相互作用 27
8. 副作用 28
9. 高齢者への投与 34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 34
11. 小児等への投与 34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 35
13. 過量投与 35
14. 適用上の注意 35
15. その他の注意 35
16. その他 36

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 37
2. 毒性試験 38

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	41
2. 有効期間又は使用期限	41
3. 貯法・保存条件	41
4. 薬剤取扱い上の注意点	41
5. 承認条件等	41
6. 包装	41
7. 容器の材質	41
8. 同一成分・同効薬	42
9. 国際誕生年月日	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
11. 薬価基準収載年月日	42
12. 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	42
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	42
14. 再審査期間	42
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
16. 各種コード	42
17. 保険給付上の注意	42

XI. 文献

1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44

XIII. 備考

その他の関連資料	45
----------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タルグレチン（一般名：ベキサロテン）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(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、海外において米国Ligand Pharmaceuticals社により、1994年より臨床試験を開始し、1996年から米国、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、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」を効能・効果として承認された。なお、2015年8月時点において、タルグレチンは皮膚T細胞性リンパ腫に関する効能・効果にて39の国又は地域*で製造販売承認を取得している。

本邦においては、2011年から皮膚T細胞性リンパ腫患者を対象とした、国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（B-1101試験）を開始した。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」の治療薬として製造販売承認を取得した。

*：44ページ参照

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) タルグレチンは、レチノイド X 受容体（以下、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*) (P. 15 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する。(P. 11-14 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 300mg/m²（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%、菌状息肉症においては 66.7%であった。(P. 12 参照)
- (4) 早期 CTCL 患者（病期 I A～II A）に対するタルグレチン 300mg/m²（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%であった。(P. 12 参照)
- (5) 進行期 CTCL 患者（病期 II B～IV B）に対するタルグレチン 300mg/m²（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%であった。(P. 12、13 参照)
- (6) タルグレチンは、1 日 1 回の経口投与である。
- (7) 安全性情報

1) 国内臨床試験¹⁾

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 (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加及び血小板数増加各 2 例（12.5%）であった。（承認時）（P. 28 参照）

2) 海外第 IV 相試験²⁾

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%）、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%）、ALT 増加及び AST 増加各 6 例（10.2%）であった。（承認時）（P. 32 参照）

3) 重大な副作用

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、黄紋筋融解症が報告されている。（P. 29 参照）。

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）

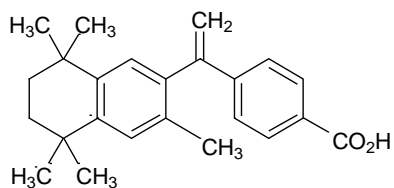
(2) 洋名（命名法）

Bexarotene（JAN）

(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：C₂₄H₂₈O₂

分子量：348.48

5. 化学名（命名法）

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

7. CAS登録番号

153559-49-0

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

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

非吸湿性

(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(λ_{\max}) 252nm 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

原薬の安定性試験の結果を下表に示す。

原薬の安定性試験

試験名	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カ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH		6カ月	変化なし
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	含量が 3.2%低下

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法／高速液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名：タルグレチンカプセル75mg

剤形：軟カプセル剤

色調：白色

(2) 製剤の物性

内容物の性状：白色の懸濁液

(3) 識別コード

なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中ベキサロテンとして75mg含有

(2) 添加物

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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性試験の結果を下表に示す。

製剤の安定性試験

試験名	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	12ヵ月	変化なし
		高密度ポリエチレンボトル包装	24ヵ月	変化なし
中間試験	30℃/65%RH	PTP包装＋アルミニウム袋	12ヵ月	変化なし
		高密度ポリエチレンボトル包装	24ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	PTP包装＋アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし
		高密度ポリエチレンボトル包装	6ヵ月	変化なし
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	高密度ポリエチレンボトル包装	5日間	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

「溶出試験法 パドル法」により試験を行う。

溶出試験液（pH 7.5）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法／液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 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。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

ボトル包装は小児安全キャップ付ポリプロピレン容器である。

14. その他

該当しない

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (2) 未治療の皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性及び安全性は確立していない。
- (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、「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。

<解説>

国内第 I/II 相試験¹⁾の主要評価項目であった mSWAT (modified Severity-Weighted Assessment Tool) による皮膚病変評価に基づく奏効率 (CR + PR) では、開始用量 300mg/m²/day 群 (13 例) で、投与終了 (24 週) / 中止時点で 61.5% 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)、病期 II B では 50% (2/4) 及び病期 III A では 100% (3/3) 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 日であったが、現在も本剤を継続投与されており奏効期間がさらに延びている。

主な有害事象 (安全性評価対象例 13 例における発現割合) は、甲状腺機能低下症 (12/13、92%)、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症 (各 10/13、77%)、白血球減少症、好中球減少症、白血球数減少 (各 5/13、39%)、鼻咽頭炎、貧血 (各 4/13、31%) であった。これらのうちで、海外で知られていない新たな有害事象の発現はなかった。好中球減少症 2 例、肝機能異常 1 例、高トリグリセリド血症 1 例の計 4/13 例 (31%) に用量制限毒性が認められたが、発現状況は海外臨床試験と同様であった。これらの用量制限毒性は、いずれも治験薬の休薬処置により回復もしくは軽快し、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、用量制限毒性 (以下、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・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、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・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。

2. 用法及び用量

通常、成人にはベキサロテンとして1日1回300mg/m²（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。

<解説>

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験¹⁾において、本剤を開始用量300mg/m²/dayの用量で、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150mg/m²/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150mg/m²/day群における効果発現は開始用量300mg/m²/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相臨床試験における150mg/m²/day及び300mg/m²/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相試験では食後投与で実施した。これらにより、食後投与を推薦することとした。

以上より、本剤の用法・用量を「通常、成人にはベキサロテンとして1日1回300mg/m²（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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (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。
- (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（m ² ）	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 (m ²)	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 (m ²)	カプセル数
0.88-1.12	1
1.13-1.87	2
1.88-2.62	3

- (3) 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。
- (4) Grade 3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

Grade 3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300mg/m ² （体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade 1以下に改善するまで休薬し、200mg/m ² （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Grade 1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200mg/m ² （体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade 1以下に改善するまで休薬し、100mg/m ² （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Grade 1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100mg/m ² （体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade 1以下に改善するまで休薬し、100mg/m ² （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Grade 1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200mg/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400mg/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500mg/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300mg/m²（体表面積）の場合、順次200mg/m²（体表面積）、100mg/m²（体表面積）へと減量する）。また、血清トリグリセリド値が1,000mg/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400mg/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>

- (1) 現在、日本皮膚科学会／日本皮膚悪性腫瘍学会による治療指針³⁾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。
- (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 75mg（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）を記載するのではなく、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 300mg/m²、減量時用量 200mg/m² 及び減量時用量 100mg/m² それぞれのカプセル換算数を記載することとした。
- (3) 国内第 I / II 相臨床試験¹⁾ 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。
- (4) 国内第 I / II 相臨床試験¹⁾ 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。

3. 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II B以上又は病期IB～II Aで標準的初回治療に抵抗性を示した患者）：16例	◎	◎	◎	多施設共同、オープンラベル、既存対照
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II A）：86例	○	○		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II B、III、IVA及びIV B）：107例	○	○		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 26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/II a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

(2) 臨床効果

<国内第 I/II 相試験¹⁾ (B-1101 試験)>

未治療を含む病期 II B 期以上 (II B~IV B 期)、並びに病期 I B 及び II A 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 300mg/m² 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 II A、III B 及び IV A 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 II B 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)
	II B	2/4	50.0% (6.8, 93.2)
	III A	3/3	100.0% (29.2, 100.0)
	IV B	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	0/1	0% (0.0, 97.5)
	リンパ腫		

* : 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

(3) 臨床薬理試験

<単回投与試験>

該当資料なし

<反復投与試験¹⁾ (B-1101試験)>

日本人 CTCL 患者に、本剤 150mg/m² (3 例) 及び 300mg/m² (6 例) を 4 週間食後反復経口投与し、DLT について検討した。DLT は 150mg/m² 投与の 3 例では認められず、300mg/m² 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。

(4) 探索的試験

<海外第 II/III 相試験⁴⁾ (L1069-23試験)> (外国人データ)

2 種類以上の全身療法に対して難治性の病期 I A、I B 及び II A 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・用量は本剤 6.5mg/m² 及び 650mg/m² を経口投与とされた。その後、DLT に伴うプロトコルの変更により 650mg/m²→500mg/m²→300mg/m²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 (6.5mg/m² 投与 : 15 例、300mg/m² 投与 : 28 例、300mg/m² 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 Physician's Global Assessment (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。

主要評価項目

	奏効 (CR+CCR+PR) 率* [95%信頼区間] (%)		
	6.5mg/m ² 群 15 例	300mg/m ² 群 28 例	>300mg/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 日後以降の死亡は 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。

< 海外第 II/III 相試験⁵⁾ (L1069-24 試験) > (外国人データ)

1 種類以上の全身療法に対して難治性の病期 II B 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・用量は本剤 650mg/m² 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 650mg/m² → 500mg/m² → 300mg/m² 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 (300mg/m² 投与は 56 例、>300mg/m² 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。

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 日後以降の死亡は 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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

< 海外第IV相試験²⁾ (E7273-G000-401試験) > (外国人データ)

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300mg/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（150mg/m²群30例、300mg/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、及び体表面積 (Body Surface Area : 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。

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
	150mg/m ² 群 30 例	300mg/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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき、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。（「X. 管理的事項に関する項目 5. 承認条件等」の項を参照）

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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

2. 薬理作用⁶⁻¹⁴⁾

(1) 作用部位・作用機序

ベキサロテンは、RXR (RXR α 、RXR β 及びRXR γ) 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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種受容体に対する作用⁷⁾

RXR に対するベキサロテンの結合性を、RXR 及びレチノイン酸受容体 (以下、RAR) に結合する [3H] 標識 9-*cis*-retinoic acid (以下、9-*cis*-RA) を用いて検討した。また、RAR に対するベキサロテンの結合性を、RAR に結合する [3H] 標識 all-*trans*-retinoic acid (以下、all-*trans*-RA) 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 \pm 17	14 \pm 5	15 \pm 3	6,298 \pm 827	>10,000	4,804 \pm 899

3回測定 of 平均値 \pm 標準誤差、n \geq 6

2) 転写の活性化に対する作用⁸⁾

RXR 及び RAR を介する転写の活性化に対するベキサロテンの作用を、受容体遺伝子、及び受容体に応答するプロモーターにより発現調節されるルシフェラーゼ遺伝子を導入したサル腎臓由来 CV-1 細胞株 (以下、「LucCV-1 細胞株」) 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 (以下、EC50 値) を算出した (下表)。その結果、ベキサロテンによる転写活性化は、RXR 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 (EC50 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) アポトーシスに対する作用⁹⁾

ヒト前骨髄球性白血病由来 HL60 及びヒト子宮頸癌由来 ME180 細胞株を用いて、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)

4) 細胞周期に対する作用¹⁰⁾

ヒト正常乳腺上皮由来 184 及びヒト乳癌由来 T47D 細胞株を用いて、細胞周期に対するベキサロテンの作用をフローサイトメトリーにより検討した。その結果、ベキサロテンによる G1 期での細胞周期停止作用が認められた。(in vitro)

5) 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用¹¹⁻¹⁴⁾

<in vitro>

① CTCL 由来細胞株

ヒト CTCL 由来 HH 及び HuT78 細胞株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 及び HuT78 細胞株において、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 IC50 値は、HH 細胞株でそれぞれ 0.06 及び 23.28 $\mu\text{mol/L}$ 、HuT78 細胞株でそれぞれ 0.1 及び 24.32 $\mu\text{mol/L}$ であった。(in vitro)

② CTCL 以外の腫瘍由来細胞株

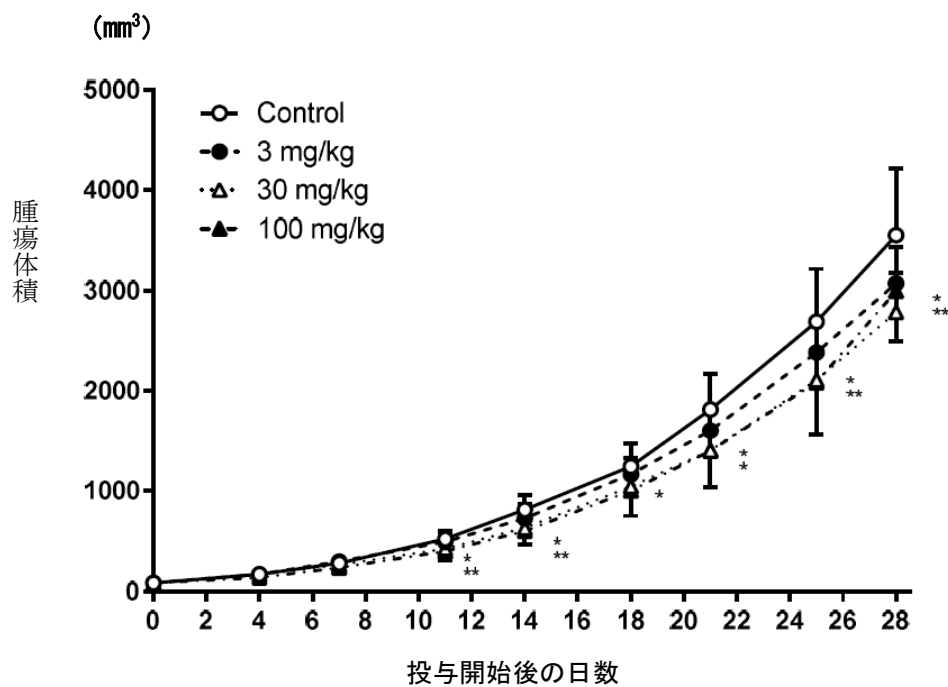
ヒト多発性骨髄腫 (MM) 由来 RPMI8226 細胞株及び HL60 細胞株、並びにヒト頭頸部扁平上皮癌由来 1483、SCC25 及び SqCC/Y1 細胞株を用いて、[3H] チミジンの取込み量を指標にベキサロテンの細胞増殖抑制作用を検討した。その結果、RPMI8226、HL60 及び SCC25 細胞株において、ベキサロテンによる細胞増殖抑制作用が認められた。

184 及び T47D 細胞株、小細胞肺癌由来 NCI-H82 細胞株、非小細胞肺癌由来 SW-900 及び CaLu-3 細胞株を用いて、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、T47D、NCI-H82 及び SW-900 細胞株において、本薬による細胞増殖抑制作用が認められた。(in vitro)

<in vivo>

① CTCL 由来細胞株

HH 細胞株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 (平均腫瘍容積 : 82.8mm³) から、ベキサロテン (3、30 及び 100mg/kg) を 1 日 1 回、28 日間連日経口投与し、腫瘍体積が算出された (下図)。その結果、溶媒 (PEG400、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ブチルヒドロキシアニソール) 及びポリビニルピロリドン K-90) 群と比較してベキサロテン 30 及び 100mg/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 Day11、14、21 及び 25、並びにベキサロテン 100mg/kg 群の Day18、21 及び 28)、** : p<0.01 (ベキサロテン 30mg/kg 群の Day28、並びにベキサロテン 100mg/kg 群の Day11、14 及び 25) (Dunnett 検定)

② CTCL 以外の腫瘍由来細胞

ヒト頭頸部扁平上皮癌由来 HN9N、HN21P 及び 1483 細胞株、ヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞株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 及び HN21P 細胞株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

- 1) 作用発現時間
該当資料なし
- 2) 作用持続時間
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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

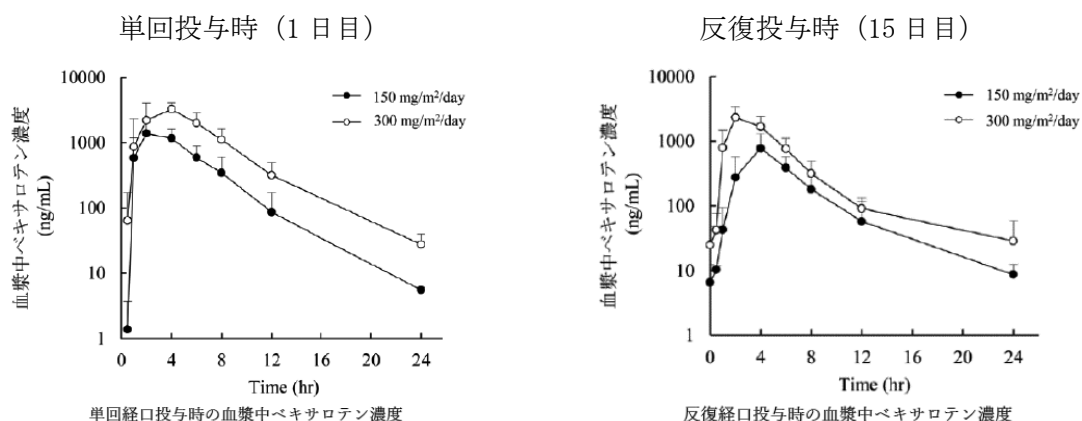
(2) 最高血中濃度到達時間

日本人CTCL患者に本剤300mg/m²（体表面積）を1日1回、15日間経口投与したとき、最高血漿中濃度到達時間の平均値は、1日目では3.7時間、15日目では2.5時間であった¹⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

CTCL患者に本剤150^{注)}又は300mg/m²（体表面積）を食後に単回又は反復投与した時、単回投与時と比較して反復投与時の曝露量は低下し、AUC₀₋₂₄に基づく累積係数は開始用量に係らず0.5であった¹⁾。

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	単回	反復	単回	反復
例数	3	3	6	4
AUC ₀₋₂₄ (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

平均値±標準偏差

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

健康成人（12例）に本剤75mgを絶食下に単回投与¹⁵⁾、健康成人（24例）に本剤400mg/m²を食事中又は食直後に単回投与¹⁶⁾、及びCTCL患者（9例）に本剤150^{註)}又は300mg/m²を食後に単回投与¹⁾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本剤の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。（健康成人（12例）及び健康成人（24例）は外国人データ）

各食事条件下で投与したPKパラメータ

食事条件	例数	実投与により補正したC _{max} (ng/mL/mg)	実投与により補正したAUC _{inf} (ng・h/mL/mg)
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±3.02	39.68±16.84

平均値±標準偏差

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

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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

<参考>

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 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) バイオアベイラビリティ

<参考>

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36.7%であった¹⁷⁾。（ラット、イヌ）

(4) 消失速度定数

<参考>

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項のT_{1/2}を参照すること。

(5) クリアランス

外国人2型糖尿病患者14例にベキサロテン75～300mg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<0.66mL/minと推察された¹⁶⁾。（外国人データ）

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

0.005～5 μ g/mLの濃度範囲において、ベキサロテンのヒト血漿蛋白結合率は99.8～99.9%であった¹⁷⁾。

3. 吸収

吸収部位：腸管

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C]ベキサロテンをラットに経口投与すると、脳でも¹⁴Cが検出された¹⁸⁾。(ラット)

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

本剤の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¹⁹⁾。(ラット) (IX. 非臨床試験に関する項目、2. 毒性試験 (4) 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

<参考>

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こと (log P 値: 5.82) 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

雌雄アルビノラットに、[¹⁴C]ベキサロテン100mg/kgを単回経口投与し、放射能の組織分布を検討した。放射能濃度は、雌雄ともに、大部分の組織で投与4時間後において最高値に達し、消化管 (胃、十二指腸、回腸及び空腸) 及び肝臓で特に高値を示した。投与4時間後において、雌雄ともに放射能濃度が血漿中 (雄及び雌でそれぞれ24.1及び21.2nmol Eq./g) と比較して高値を示した組織は、胃、回腸、空腸、十二指腸、肝臓、副腎、膵臓、腎臓、結腸、白色脂肪、腸間膜リンパ節、心臓、脾臓、肺及び顎下線 (雄及び雌でそれぞれ、28.7～572.7及び32.0～578.9nmol Eq./g) であり、雌では、大動脈 (46.7nmol Eq./g)、卵巣 (34.1nmol Eq./g)

及び脳 (27.8nmol Eq./g) においても血漿中と比較して高い放射能濃度値を示した。投与48時間後において、検討されたいずれの組織においても放射能は投与放射能の0.07%以下まで低下したことから、ベキサロテン又は代謝物が組織に蓄積する可能性は低いと考えられる。なお、ベキサロテンの分布について、明確な性差は認められていない¹⁹⁾。(ラット)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ベキサロテンはラット肝ミクロソーム中ではC-6位及びC-7位にそれぞれ水酸基又はカルボニル基を有する4種類の第1相代謝物 (6-水酸化体、7-水酸化体、6-オキシ体、7-オキシ体) が生成し、このうち6-水酸化体が主代謝物であった。また、胆汁排泄された代謝物及び肝スライス代謝産物から、未変化体及びこれらの酸化的代謝物のグルクロン酸抱合体、及びタウリン抱合体が第2相代謝反応生成物として認められた²¹⁾。(ラット)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

個体別ヒト肝ミクロソームでのCYP分子種特異的代謝との相関、及びCYP分子種特異的阻害剤を用いた検討から、ベキサロテンの酸化的代謝には主にCYP3A4が関与すると考えられた²¹⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種CYP分子種 (CYP 1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及びCYP3A4) に対するベキサロテンの阻害作用を調べた結果、ベキサロテンはCYP2C8を強く、CYP2C9を弱く阻害し、阻害定数はそれぞれ1.43 μ M、29 μ Mであった²²⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ベキサロテンは、ラット体内に吸収された後、6-/7-水酸化体、6-/7-オキシ体に酸化的代謝され、これらが血漿中に認められ、血漿中の主代謝物は6-/7-水酸化体であった¹⁹⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ベキサロテン (75~300mg^{注)}) 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なかった。本剤の消失における腎排泄の寄与は小さく、主な代謝経路は肝代謝であると考えられる¹⁶⁾。(外国人データ)

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

(2) 排泄率

[¹⁴C]ベキサロテンをラットに経口投与 (100mg/kg) すると、ベキサロテン由来成分の排泄はほぼ定量的で、主排泄経路は糞中 (雄91.1%、雌108.6%) であり、尿中には僅か (雄0.14%、雌0.59%) しか排泄されなかった。イヌにおいても静脈内及び経口投与後に糞中に代謝物が認められ、尿中には僅か (0.036%) しか排泄されなかった¹⁷⁾。(ラット)

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考>

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²⁴⁾。
(*in vitro*)

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

【警告】

- (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婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人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。[「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (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) 非臨床試験では、妊娠期間中の投与において、胎児への催奇形成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。
- (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（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (2) 重度の肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。「慎重投与」の項参照]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) ビタミンA製剤を投与中の患者 [ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を起こすおそれがある。「相互作用」の項参照]
- (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。「相互作用」の項参照]

<解説>

- (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) 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。

- (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。
- (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。
- (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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項を参照。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 軽度及び中等度の肝障害のある患者〔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>

- (1) 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) 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。
- (2) 妊娠する可能性のある婦人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) 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人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。
 - 2) 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。
 - 3) 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。
 - 4) 本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。
 - 5) 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。
- (3) 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ので、男性に投与する場合には、投与期間中及び投与終了後少なくとも3カ月以上は避妊させること。
- (4) 脂質異常症（高トリグリセリド血症等）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行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (5) 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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (6) 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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (7) 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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (8) 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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (9) 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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (10) 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。〔「その他の注意」の項参照〕
- (11) 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。〔「その他の注意」の項参照〕

<解説>

- (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。
- (2) 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。
 - 1)、2) 本剤を $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 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。
 - 3)、4) 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、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。
 - 5) 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。
- (3) 動物実験で所見が見られており、欧州の添付文書に記載されているため記載した。
- (4) 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。海外第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。
- (5) 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。
- (6) 内分泌障害の治療には専門性を要するため、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が必要であるため設定した。
- (7) 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) 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。
- (9) 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 (GOT) 増加及びALT (GPT) 増加の発現が認められた。海外第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。
- (10) 国内試験、海外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。
- (11) ラット及びイヌを用いた非臨床試験において、後囊下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率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。

7. 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（併用しないこと）とその理由

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	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。

(2) 併用注意（併用に注意すること）とその理由

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）	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 倍上昇したとの報告がある。 本剤の作用が増強するおそれがあるため、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阻害が考えられる。
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 CYP3A4 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）において光毒性陽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。

- 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。

- 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 400mg/m² 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。

- 糖尿病用薬

海外臨床試験にて、糖尿病用薬との併用により低血糖が認められている。また、インスリン非依存性（Ⅱ型）糖尿病の非臨床モデルで、本剤がインスリン増感剤として作用することが知られている。これらのモデルで、本剤はインスリンやチアゾリジンジオンの低血糖作用を増大させる作用を示したため設定した。

- 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) 副作用の概要

皮膚 T 細胞性リンパ腫（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（GOT）増加、ALT（GPT）増加及び血小板数増加各 2 例（12.5%）であった。（承認時）副作用の頻度については、CTCL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

<解説>

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験における安全性評価対象例16例の集計結果に基づき記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

- (1) **脂質異常症**：高トリグリセリド血症（75.0%）、高コレステロール血症（81.3%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕
- (2) **膵炎**：膵炎（頻度不明）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。定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、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。
- (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（93.8%）、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ので、患者の状態を十分に観察し、異常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。
- (4) **白血球減少症、好中球減少症、貧血**：白血球減少症（31.3%）、好中球減少症（31.3%）、貧血（18.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常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。
- (5) **肝不全、肝機能障害**：肝不全（頻度不明）、AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（25.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常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。
- (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ので、患者の状態を十分に観察し、異常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。
- (7) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (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）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常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。
- (9) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）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し、適切な処置を行うこと。

<解説>

国内第I/II相臨床試験で認められた副作用（臨床検査値の変動を含む）の発現状況及び発現頻度に基づき設定した。

(3) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注)}
代謝		高尿酸血症、食欲減退	食欲不振、低蛋白血症
血液	血小板増加	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、心電図 QT 延長	
胃腸障害	悪心、嘔吐		下痢
皮膚		脱毛症、皮膚炎、光線過敏症	そう痒症、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	頭痛、倦怠感	無感情、耳管開放、片耳難聴、発声障害、浮腫	無力症、ホルモン値変動／ホルモン値異常、疼痛、発熱、感染／細菌感染、悪寒、背部痛、白内障

注) 海外でのみ認められた副作用

<解説>

国内第 I / II 相臨床試験で認められた副作用（臨床検査値の変動を含む）の発現状況及び発現頻度に基づき設定した。なお、外国臨床試験及び外国市販後自発報告にて認められた副作用を頻度不明として記載した。

国内第 I / II 相臨床試験及び海外第 II / III 相臨床試験、海外第 IV 相臨床試験にて認められた副作用（臨床検査値の変動を含む）のうち、重大な副作用に記載していない副作用の発現状況及び発現頻度に基づき設定した。

なお、海外第 II / III 相臨床試験の開始用量300mg/m²/day群及び海外第 IV 相臨床試験にて認められた発現頻度10%以上の副作用及びその発現により投与中止となった事象を頻度不明として記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までには実施された臨床試験で認められた、因果関係が否定できない有害事象を以下に記した。

国内第 I / II 相臨床試験 (B-1101試験) での開始用量群別の因果関係が否定できない有害事象一覧

	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		
因果関係が否定できない有害事象*	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

*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

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) ^{1), 2), 3)} PT	150mg/m ² 群 (N=30) n (%)	300mg/m ² 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) ⁴⁾	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) ⁴⁾	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (3.4)
Rash generalized (全身湿疹) ⁵⁾	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)

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) MedDRA version 17.0に該当するPTなし。
- 5) 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。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。確立した試験方法はない。

9. 高齢者への投与

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

<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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[乳汁中に移行する可能性がある。]

<解説>

- (1) 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 16mg/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 4mg/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。
- (2) 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。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の安全性は確立していない。[使用経験がない。]

<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。

1 2. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

1 3. 過量投与

海外臨床試験において、1日 300mg/m²（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 300mg/m²（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、300mg/m²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。

1 4. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起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。]
保存時：ボトル包装の開封後は湿気を避けて保管すること。

<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。）

また、本剤には吸湿性があるため、保存時の保管方法について記載した。

1 5. その他の注意

- (1) 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。
- (2) *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。
- (3) ラット 26 週間反復投与試験において 3mg/kg 以上、イヌ 39 週間反復投与試験において 10mg/kg 以上の用量で、不可逆性の白内障が認められている。

<解説>

- (1) 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) 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、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。
- (3) ラット 26 週間反復投与試験において 3mg/kg 以上、イヌ 39 週間反復投与試験において 10mg/kg 以上で不可逆性の白内障が認められたため設定した。

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験²⁵⁾

ウサギ（5例/群）にベキサロテン（1、10及び100mg/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、高比重リポタンパク（以下、「HDL」）コレステロール及び低比重リポタンパク（以下、「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100mg/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30mg/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、ベキサロテン投与により、血漿中トリグリセリド濃度が低下した。（マウス）

(3) 安全性薬理試験²⁵⁾

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 n=6）	3、30、100mg/kg、 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 n=10）	10、30、100mg/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 (<i>in vitro</i>)	0.03、0.1、0.3μM	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n=1)	1、3、10mg/kg、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	ラット（各群 n=10）	10、30、60mg/kg、1 日、1回、4日間経口 投与	アルカリフォ スフォター 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 n=8）	3、30、100mg/kg、経 口投与	影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁶⁾

ベキサロテンの単回投与毒性試験では、ベキサロテンをラットに投与量1,500mg/kgまで、イヌに投与量720mg/kgまで経口投与した結果、体重増加抑制、一部の血液生化学的検査値の変動（イヌのみ）が見られたが、死亡及び毒性徴候は観察されず、剖検でも異常は認められなかった。（ラット、イヌ）

また、Swiss-Webster系マウスに最高1,000mg/kgまで単回投与した小核試験において、死亡例は見られなかったが、250及び500mg/kg/日群の雄各1例で被毛の乱れ、250mg/kg/日群の雌雄各1例で一時的な過敏状態、並びに250mg/kg/日群の雌1例で活動性低下、円背位、体温低下、被毛の乱れ、呼吸困難／喘ぎ呼吸などの症状が認められたことから、マウスの概略の致死量は1,000mg/kgを超えると考えられた。（マウス）

(2) 反復投与毒性試験²⁶⁾

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、 100mg/kg /日、 経口投与	3mg/kg/日 未満	10mg/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 <ul style="list-style-type: none"> • 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] • 10mg/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 • 30mg/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、 300mg/kg /日、 経口投与	3mg/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。300mg/kg/日群は25%が死亡したため、8週目で投与中止 <ul style="list-style-type: none"> • 3mg/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 • 30mg/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）、眼病への影響（白内障）、皮膚への影響（毛包萎縮、表皮肥厚）など • 100mg/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、 100mg/kg /日、 経口投与	3mg/kg/日 未満	30mg/kg/日以上で各群の雄 1 例に死亡を認めた ・ 3mg/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 ・ 30mg/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 [腎尿管上皮褐色色素沈着、皮質鈣質沈着（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 ・ 100mg/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、 200mg/kg/ 日、経口 投与	10mg/kg/日 未満	100、200mg/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 ・ 10mg/kg/日以上：鱗屑皮膚、削瘦など、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） ・ 30mg/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 ・ 200mg/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、 1.5mg/kg/ 日、経口 投与	雄： 0.1mg/kg/ 日未満 雌： > 1.5mg/kg/ 日	・ 0.1mg/kg/日以上：雄で精巣の精細管変性 ・ 0.3mg/kg/日以上：雌で副腎相対重量の増加 ・ 1.5mg/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、 10mg/kg/ 日、 経口投与	1mg/kg/日	・ 3mg/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 ・ 10mg/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、 10mg/kg/ 日、 経口投与	1mg/kg/日 未満	・ 1mg/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

				<ul style="list-style-type: none"> • 3mg/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） • 10mg/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) 生殖発生毒性試験²⁰⁾

ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（投与量：1、4、16mg/kg/日、投与期間：妊娠 7～17 日）を実施した。4mg/kg/日以上での投与群で母動物に体重増加抑制及び16mg/kg/日群で摂餌量減少が認められ、4mg/kg/日以上での投与群で骨化遅延などの胎児の形態変異、16mg/kg/日群で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）及び小眼球の発現頻度が有意に増加した。母動物及び胚・胎児発生に関するNOAELは1mg/kg/日と推定された。（ラット）

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性²⁸⁾

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、ハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウス骨髄を用いた小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。（*in vitro*）

2) がん原性²⁹⁾

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）

3) 光毒性³⁰⁾

光毒性試験として、MTT 試験、光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応を実施した。MTT 試験では、MatTeck EpiDerm® skin model にベキサロテンを 3,000 μ g/mL までの濃度で UVA 照射しても、UVA 非照射の場合と比較して細胞生存率に差は認められなかった。光溶血性試験では、ヒト赤血球にベキサロテンを濃度 300 μ g/mL で添加し UVA 照射すると、UVA 非照射の場合と比較して溶血性は有意に増加した。ヒスチジン光酸化反応では、ヒスチジン溶液にベキサロテンを濃度 300 及び 3,000 μ g/mL で添加し UVA 照射すると、UVA 非照射の場合と比較してヒスチジン含量は有意に減少した。（*in vitro*）

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75mg 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. 有効期間又は使用期限

有効期間：PTP包装：12箇月、ボトル容器包装：24箇月（安定性試験結果に基づく）

使用期限：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

気密容器、遮光、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-14 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

5. 承認条件等

(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 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。

(3) 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。

6. 包装

PTP：14 カプセル（14 カプセル×1）

ボトル：100 カプセル

7. 容器の材質

PTP包装品

PTP：プラスチック、アルミ箔

袋：アルミニウム袋

ボトル包装品

ボトル：高密度ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ポリノスタット、モガムリズマブ、インターフェロン ガンマ - 1a

9. 国際誕生年月日

1999年12月29日、米国

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2016年1月22日

承認番号：22800AMX00025000

11. 薬価基準収載年月日

未収載

12. 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

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

10年（2016年1月22日～2026年1月21日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
タルグレチンカプセル75mg			

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) [承認時評価資料] 国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験)
- 2) [承認時評価資料] 海外第IV相試験 (E7273-G000-401 試験)
- 3) 日本皮膚科学会／日本皮膚悪性腫瘍学会編：科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版、第 2 部皮膚リンパ腫診療ガイドライン第 2 版
- 4) Duvic M et al. : J Clin Oncol 2001 ; 19 : 2456-2471
- 5) Duvic M et al. : Arch Dermatol 2001 ; 137 : 581-593
- 6) Qin S et al. : J Steroid Biochem Mol 2008 ; 112 : 25-31
- 7) 社内資料 : RXR 結合性試験
- 8) 社内資料 : RXR 転写活性化試験
- 9) 社内資料 : アポトーシス誘導試験
- 10) Kendall W et al. : Breast Cancer Res Treat 2006 ; 96 : 147-57
- 11) Nieto-Rementeria N et al. : British Journal of Dermatology 2009 ; 160 : 519-526
- 12) Zhang C et al. : Clin Cancer Res 2002 ; 8 : 1234-1240
- 13) 社内資料 : *in vitro* 抗腫瘍試験
- 14) 社内資料 : *in vivo* 抗腫瘍試験
- 15) 社内資料 : 海外第 I 相試験 (RR-845-99-003 試験)
- 16) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (L1069DM-01 試験)
- 17) 社内資料 : 薬物動態試験
- 18) 社内資料 : ヒト血漿蛋白結合試験
- 19) 社内資料 : 組織分布 (ラット) 試験
- 20) 社内資料 : 生殖発生毒性試験
- 21) 社内資料 : 薬物代謝試験
- 22) 社内資料 : ヒト肝ミクロソーム CYP 同定試験
- 23) 社内資料 : ヒト肝ミクロソーム CYP 阻害試験
- 24) 社内資料 : 消化管膜透過性試験
- 25) 社内資料 : 一般薬理試験
- 26) 社内資料 : 単回投与毒性試験
- 27) 社内資料 : 反復投与毒性試験
- 28) 社内資料 : 遺伝毒性試験
- 29) 社内資料 : がん原性試験
- 30) 社内資料 : 光毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ベキサロテンカプセル75 mg (Targretin capsules, 75mg) は、皮膚T 細胞性リンパ腫 (CTCL) の治療薬として、米国では1999年12月29日、欧州では2001年3月29日に承認された。2014年9月15日現在、米国、カナダ、欧州 (オーストリア、ベルギー、ブルガリア、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、イギリス、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン)、南米 (ペルー、ボリビア、アルゼンチン、チリ、エクアドル、ブラジル、ベネズエラ)、計39の国又は地域において製造販売承認を取得している。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料
該当資料なし

UT 株式会社 ミノファーゲノ製薬
東京都新宿区西新宿3-2-11

2016年1月作成