

タルグレチンカプセル75mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は株式会社ミノファーゲン製薬にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

株式会社ミノファーゲン製薬

タルグレチンカプセル75mgに係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	タルグレチンカプセル 75mg	有効成分	ベキサロテン
製造販売業者	株式会社ミノファージェン 製薬	薬効分類	抗悪性腫瘍剤
提出年月日		令和4年12月23日	

1.1. 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	有棘細胞癌及び基底細胞癌	なし
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		
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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
3. 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

4. リスク最小化計画の概要
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

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：株式会社ミノファーゲン製薬

品目の概要			
承認年月日	2016年1月22日	薬効分類	874291
再審査期間	10年	承認番号	22800AMX00025000
国際誕生日	1999年12月29日		
販売名	タルグレチンカプセル75mg		
有効成分	ベキサロテン		
含量及び剤形	1カプセル中にベキサロテン75mgを含有する軟カプセル剤		
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/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。		
効能又は効果	皮膚T細胞性リンパ腫		
承認条件	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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日
令和4年9月29日

変更内容の概要：
1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）改訂

変更理由：
1. 添付文書の新記載要領変更に伴う変更および承認条件であった特定使用成績調査の副作用発現状況を記載したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
脂質異常症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>脂質異常症はレチノイド製剤で多くみられる特徴的な事象である。皮膚T細胞性リンパ腫（以下CTCL）患者を対象とした国内第I/II相臨床試験（B-1101試験）において、脂質異常症に関連した有害事象として、脂質異常症が6.3%（1/16例）、高トリグリセリド血症が75.0%（12/16例）及び高コレステロール血症が81.3%（13/16例）認められ、このうちGrade 3（CTCAE version 4.0）以上の高トリグリセリド血症が31.3%（5/16例）、脂質異常症が6.3%（1/16例）認められた。難治性CTCL患者を対象とした海外第IV相臨床試験（E7273-G000-401試験）において、脂質異常症に関連した有害事象として、高トリグリセリド血症が59.3%（35/59例）、高コレステロール血症が25.4%（15/59例）及び血中トリグリセリド増加が13.6%（8/59例）認められ、このうちGrade 3（CTCAE version 3.0）以上の高トリグリセリド血症が18.6%（11/59例）、高コレステロール血症が1.7%（1/59例）及び血中トリグリセリド増加が1.7%（1/59例）認められた。</p> <p>早期CTCL患者を対象とした海外第II/III相臨床試験（L1069-23試験）において、脂質異常症に関連した有害事象として、高脂血症が79.3%（46/58例）、高コレステロール血症が48.3%（28/58例）認められ、このうちGrade 3（NCI-CTC version 2）以上の高脂血症が15.5%（9/58例）、高コレステロール血症が6.9%（4/58例）認められた。</p> <p>進行期CTCL患者を対象とした海外第II/III相臨床試験（L1069-24試験）において、脂質異常症に関連した有害事象として、高脂血症が77.7%（73/94例）、高コレステロール血症が40.4%（38/94例）認められ、このうちGrade 3（NCI-CTC version 2）以上の高脂血症が38.3%（36/94例）、高コレステロール血症が4.3%（4/94例）認められた。</p> <p>以上より、発現頻度が高いこと、及び発現した場合に適切な診断及び処置が行われないと、より重篤な事象である膵炎発症のリスク因子となる可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供
2. 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

【選択理由】

当該事象と関連する膵炎の発症を未然に防ぐため、血清トリグリセリド値の定期モニタリング、脂質異常症治療薬による処置、本剤用量の減量・休薬等が重要であることを、医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

<p>膵炎</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験及び L1069-24 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がそれぞれ 5.2%（3/58 例）、1.1%（1/94 例）認められた。また、進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第 I/II 相用量漸増試験（L1069-94-02 試験）において、急性膵炎による死亡が 1 例（3.6%、1/28 例）で認められた。これら海外臨床試験で認められた膵炎は、血清トリグリセリド増加に対する対処方法（血清トリグリセリド値の定期モニタリング、脂質異常症治療薬による処置、本剤用量の減量・休薬等）が適用される以前に発現したものであり、また、多くは開始用量が 300 mg/m²/day を超える高用量で認められたものであった。上記対処方法を使用し、300 mg/m²/day を超える用量の投与を行っていない B-1101 試験及び E7273-G000-401 試験では、膵炎の発現は認められていない。 上述した血清トリグリセリド増加に対する対処方法の実施により、膵炎の発症抑制が可能と考えるが、発現した場合重篤な転帰を辿るおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 2. 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 【選択理由】 本剤投与による膵炎は、リスク因子となりうる高トリグリセリド血症のコントロールにより予防可能であると考えられる。本リスク低減のため、血清トリグリセリド値の定期モニタリングが重要であることを、医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）

重要な特定されたリスクとした理由：

甲状腺機能低下について、国内第 I/II 相臨床試験（B-1101 試験）において、サイロキシン減少や遊離サイロキシン減少等の甲状腺機能検査異常は 16 症例全ての被験者で認められたが、Grade 3（CTCAE version 4.0）以上の事象は認められなかった。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）において、64.4%（38/59 例）で遊離サイロキシン減少、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能検査異常を含む甲状腺機能低下症が認められたが、重篤な事象は認められなかった。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験及び L1069-24 試験）において、それぞれ、39.7%（23/58 例）と 38.3%（36/94 例）で甲状腺機能低下症が認められたが、重篤な事象は認められなかった。

また、非臨床試験において、本剤投与による下垂体に対する毒性所見が認められた。

低血糖について、国内臨床試験での報告はない。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）では、1.7%（1/59 例）で低血糖が認められたが、重篤な事象は認められなかった。

海外製造販売後の使用経験において、糖尿病治療薬を併用した 5 例で低血糖症が認められ、1 例で低血糖性ショックが認められた。

また、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において、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た。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。以上より、国内外の臨床試験において、本剤投与により甲状腺機能低下を示す検査値異常が高頻度で認められたこと、非臨床試験では下垂体に対する本剤の毒性所見が認められたこと、また、低血糖症は、発現した場合、患者の QOL に影響を及ぼす重大な事象であることを鑑み、内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供
2. 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

【選択理由】

臨床試験等の内分泌障害に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

血液毒性

重要な特定されたリスクとした理由：

国内第 I/II 相臨床試験（B-1101 試験）において、血液毒性に関連した有害事象として、白血球減少症が 37.5%（6/16 例）、好中球減少症が 31.3%（5/16 例）、好中球数減少が 18.8%（3/16 例）及び貧血が 25.0%（4/16 例）認められ、このうち Grade 3（CTCAE version 4.0）以上の好中球減少症 6.3%（1/16 例）及び好中球数減少 6.3%（1/16 例）が認められた。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）において、血液毒性に関連した有害事象として、白血球減少症が 3.4%（2/59 例）、白血球数減少が 6.8%（4/59 例）、好中球減少症が 15.3%（9/59 例）、好中球数減少が 5.1%（3/59 例）、好中球数異常が 1.7%（1/59 例）、骨髄機能不全が 10.2%（6/59 例）及び貧血が 5.1%（3/59 例）認められ、このうち Grade 3（CTCAE version 3.0）以上の白血球減少症が 1.7%（1/59 例）、白血球数減少が 1.7%（1/59 例）、好中球減少症が 10.2%（6/59 例）、好中球数減少が 3.4%（2/59 例）、好中球数異常が 1.7%（1/59 例）、骨髄機能不全が 6.8%（4/59 例）及び貧血が 1.7%（1/59 例）認められた。Grade 3 以上の貧血の 1 例は、死亡に至った因果関係の否定できない事象であった。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験）において、血液毒性に関連した有害事象として、白血球減少症が 27.6%（16/58 例）及び貧血が 12.1%（7/58 例）認められ、このうち Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の白血球減少症が 5.2%（3/58 例）認められた。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-24 試験）において、血液毒性に関連した有害事象として、白血球減少症が 27.7%（26/94 例）及び貧血が 13.8%（13/94 例）認められ、このうち Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の白血球減少症が 7.4%（7/94 例）及び貧血が 1.1%（1/94 例）認められた。

以上より、国内外の臨床試験において、本剤投与により高度な白血球減少症／好中球減少症が高頻度で認められたこと、また、海外臨床試験において、本剤投与中は白血球数及び好中球数の低値持続がみられたこと、死亡に至った因果関係の否定できない貧血が認められていることから、血液毒性を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供
2. 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

【選択理由】

臨床試験等の血液毒性に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

国内第 I/II 相臨床試験（B-1101 試験）において、肝機能障害に関連した有害事象として、肝機能異常が 18.8%（3/16 例）、ALT 増加及び AST 増加がそれぞれ 25.0%（4/16 例）、血中アルカリホスファターゼ増加が 6.3%（1/16 例）認められ、このうち Grade 3（CTCAE version 4.0）以上の AST 増加及び ALT 増加がそれぞれ 6.3%（1/16 例）認められた。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）において、肝機能障害に関連した有害事象として、ALT 増加及び AST 増加がそれぞれ 11.9%（7/59 例）、血中アルカリホスファターゼ増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、肝腫大がそれぞれ 1.7%（1/59 例）認められたが、Grade 3（CTCAE version 3.0）以上の事象は認められなかった。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験）において、肝機能障害に関連した有害事象として、肝機能異常が 5.2%（3/58 例）、ALT 増加及び AST 増加がそれぞれ 10.3%（6/58 例）、血中アルカリホスファターゼ増加が 8.6%（5/58 例）、高ビリルビン血症が 5.2%（3/58 例）認められ、このうち Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の高ビリルビン血症が 3.4%（2/58 例）認められた。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-24 試験）において、肝機能障害に関連した有害事象として、肝機能異常が 3.2%（3/94 例）、ALT 増加が 3.2%（3/94 例）、AST 増加が 5.3%（5/94 例）、血中アルカリホスファターゼ増加が 2.1%（2/94 例）、高ビリルビン血症、肝腫大、肝損傷及び肝不全がそれぞれ 1.1%（1/94 例）認められ、このうち Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の ALT 増加及び高ビリルビン血症がそれぞれ 1.1%（1/94 例）、重篤な事象として肝不全が 1.1%（1/94 例）認められた。

重症化した場合重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供
2. 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

【選択理由】

臨床試験等の肝機能障害に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

感染症	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第 I/II 相臨床試験（B-1101 試験）において、感染症に関連した有害事象として、鼻咽頭炎が 37.5%（6/16 例）、爪囲炎が 12.5%（2/16 例）、リンパ管炎及び足部白癬がそれぞれ 6.3%（1/16 例）認められたが、Grade 3（CTCAE version 4.0）以上の事象は認められなかった。 海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）において、感染症に関連した有害事象（肺炎、細菌検査陽性、尿路感染等）が 42.4%（25/59 例）認められ、このうち Grade 3（CTCAE version 3.0）以上の肺炎が 1.7%（1/59 例）認められた。 海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験）において、感染症に関連した有害事象（副鼻腔炎、感染、細菌感染等）が 46.6%（27/58 例）認められ、このうち Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の肺炎、皮膚真菌感染及びインフルエンザがそれぞれ 1.7%（1/58 例）認められた。 海外第 II/III 相臨床試験（L1069-24 試験）において、感染症に関連した有害事象（感染、細菌感染、敗血症等）が 48.9%（46/94 例）認められ、このうち Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の肺炎及び細菌感染がそれぞれ 3.2%（3/94 例）、感染、帯状疱疹及び敗血症がそれぞれ 2.1%（2/94 例）、ウイルス感染が 1.1%（1/94 例）認められ、敗血症の 2 例は死亡に至っている。 海外製造販売後において、感染症に関連した重篤な副作用（肺炎、敗血症等）が 22 件報告されている。 国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、感染症に関する有害事象が報告されており、重篤な転帰に至った症例も含まれていることを踏まえ、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 2. 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 【選択理由】 臨床試験等の感染症に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

光線過敏症

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤は非臨床試験において光毒性が認められている。

光線過敏性反応は、国内第 I/II 相臨床試験（B-1101 試験）で 6.3%（1/16 例）、海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）で 1.7%（1/59 例）及び海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験）で 1.7%（1/58 例）認められたが、いずれも非重篤な事象であった。

海外製造販売後の使用経験においては、光線過敏性反応が 2 件報告されており、うち 1 件は重篤症例であった。

また、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の使用経験では、光線療法を併用して本薬治療が行われていた患者における光線過敏症の発現は合計 3 例（国内 B-1101 試験：1 例（Grade 1）、EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force による研究報告：1 例、海外製造販売後安全性報告：1 例（重篤事象））報告されている。

報告数は少ないが国内外の臨床試験及び海外製造販売後において報告されていること、発現した場合患者の QOL に影響を及ぼすこと、また他のレチノイド製剤の使用に伴い光線過敏症が認められていたとする知見を踏まえ、光線過敏症を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」及び「その他の注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中の注意について記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供
2. 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

【選択理由】

臨床試験等の光線過敏症に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

催奇形性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 非臨床試験では、ラットにおいて口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹／小眼球症、骨形成の遅延等の催奇形性が認められた。これらの変化は他のレチノイド製剤に典型的にみられるものであり、レチノイドの催奇形性を示す変化と考えられる。</p> <p>一方、国内及び海外臨床試験においては、妊娠している女性は除外基準となっており、これまでに使用経験がない。海外製造販売後においても、最新の定期的安全性最新報告（作成：2020年11月12日、調査対象期間：2017年9月16日－2020年9月15日）によれば、本剤の国際誕生日である1999年12月29日以降、催奇形性の報告はない。</p> <p>レチノイド製剤における催奇形性はクラス的安全性事項として充分に知られている。また、引き起こされる胎児の発生異常は重篤なものであり、また致命的な転帰に至る可能性もあることから、当該事象を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、起こりうるリスクについて記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 2. 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 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し妊婦又は妊娠している可能性のある患者への本剤の投与は禁忌であることに関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。</p>

白内障	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 非臨床試験では、ラット及びイヌにおいて、白内障の発現が認められている。</p> <p>海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験及び L1069-24 試験）において、ベースライン時と本剤投与開始後の両方で細隙灯顕微鏡検査が実施された 53 例のうち、白内障 9.4%（5/53 例）及び白内障の悪化 9.4%（5/53 例）が認められている。上述の先行海外臨床試験成績を踏まえて、国内第 I/II 相臨床試験（B-1101 試験）においても、細隙灯顕微鏡検査を実施した。その結果、本剤投与開始後に、新たに細隙灯顕微鏡検査の結果が異常と判定された症例は認められなかった。</p> <p>また、海外製造販売後の使用経験において、白内障の発現が 4 例に認められ、そのうち 2 例が重篤であり、重篤であった 2 例は、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。</p> <p>以上より、本剤の投与開始前と投与開始後の両方で細隙灯顕微鏡検査が実施された症例に限られていることや、高齢者における白内障の有病率と自然発現率を考慮すると、本剤投与による白内障発現の危険性について結論付けることはできない。しかし、非臨床試験の結果から本剤により白内障が発現する可能性は否定できず、また当該事象が回復性のない事象であることを踏まえ、白内障を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」及び「その他の注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 2. 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 【選択理由】 臨床試験等の白内障に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

国内第 I/II 相臨床試験（B-1101 試験）において、間質性肺疾患に関連した有害事象は認められていない。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）で、有害事象として非重篤な呼吸困難が 1.7%（1/59 例）認められた。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験）では、有害事象として呼吸困難が 8.6%（5/58 例）及び肺障害が 1.7%（1/58 例）認められた。このうち Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の呼吸困難が 3.4%（2/58 例）認められた。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-24 試験）では、有害事象として呼吸困難が 6.4%（6/94 例）及び肺障害が 1.1%（1/94 例）認められたが、Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の事象は認められなかった。

海外製造販売後の使用経験において、重篤な副作用として呼吸困難が 4 件、肺線維症が 1 件及び肺浸潤が 1 件報告されている。

国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患に関連した重篤な事象が認められていること、間質性肺疾患はレチノイド製剤で多くみられる特徴的な事象であること、また、間質性肺疾患が発現した場合、致命的な転帰を辿る可能性があることから、間質性肺疾患を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

2. 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

【選択理由】

臨床試験等の間質性肺疾患に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

ビタミンA 過剰症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、ビタミンA 過剰症の発現は報告されてない。ただし、ビタミンA 過剰症と類似した副作用症状としての事象は、国内第 I/II 相臨床試験（B-1101 試験）において、悪心 18.8%（3/16 例）、爪囲炎、食欲減退及び頭痛 12.5%（2/16 例）、脱毛症及び関節痛 6.3%（1/16 例）等の発現が認められた。海外臨床試験及び製造販売後においても同様の傾向であった。国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、ビタミンA 過剰症と類似した副作用症状が報告されていること、及びビタミンA 過剰症はレチノイド製剤で多くみられる特徴的な事象であることを鑑み、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、当該事象発現の危険性について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 2. 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 【選択理由】 臨床試験等のビタミンA 過剰症に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

血栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

血栓症はレチノイド製剤で多くみられる特徴的な事象である。

国内第 I/II 相臨床試験（B-1101 試験）及び海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）において、血栓症に関連した有害事象は認められなかった。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験）において、有害事象として非重篤な片麻痺が 1.7%（1/58 例）、死亡に至った心筋梗塞が 1.7%（1/58 例）認められた。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-24 試験）では、有害事象として血管奇形、脳血管発作及び肺塞栓症がそれぞれ 1.1%（1/94 例）認められ、このうち肺塞栓症は Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の事象であった。

海外製造販売後の使用経験において、重篤な副作用として心筋梗塞及び脳血管発作がそれぞれ 2 件、急性心筋梗塞、網膜動脈閉塞、一過性脳虚血発作及び出血性卒中がそれぞれ 1 件報告されている。

国内外の臨床試験において、報告例が少なく、因果関係が認められた重篤な事象は報告されていないが、海外製造販売後において報告された 9 例は、全て重篤であり且つ因果関係が認められていること、及び血栓症はレチノイド製剤で多くみられる特徴的な事象であることを鑑み、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

2. 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

【選択理由】

臨床試験等の血栓症に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：

国内第 I/II 相臨床試験（B-1101 試験）において、横紋筋融解症に関連した有害事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 18.8%（3/16 例）、血中クレアチニン増加及び腎機能障害がそれぞれ 6.3%（1/16 例）認められたが、Grade 3（CTCAE version 4.0）以上の事象は認められなかった。

海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）において、有害事象として筋骨格痛が 3.4%（2/59 例）、腎不全、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び筋力低下がそれぞれ 1.7%（1/59 例）認められたが、Grade 3（CTCAE version 3.0）以上の事象は認められなかった。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験）において、有害事象として筋肉痛が 6.9%（4/58 例）及び血中クレアチニン増加が 3.4%（2/58 例）認められ、このうち Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の筋肉痛が 1.7%（1/58 例）認められた。

海外第 II/III 相臨床試験（L1069-24 試験）において、有害事象として筋肉痛が 6.4%（6/94 例）、筋力低下及び血中クレアチニン増加がそれぞれ 3.2%（3/94 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び腎機能障害がそれぞれ 1.1%（1/94 例）認められ、このうち Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の事象は認められなかった。

海外製造販売後の使用経験において、筋肉痛（19 件）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5 件）等、関連する副作用が 34 件報告されており、このうち重篤な副作用は筋肉痛 3 件、筋力低下、腎不全、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中ミオグロビン増加がそれぞれ 1 件、計 8 件報告されている。

国内外の臨床試験において重篤例は少ないが関連する事象が複数認められていること、海外製造販売後において重篤な副作用が複数報告されていること、及び横紋筋融解症はレチノイド製剤で多くみられる特徴的な事象であることを鑑み、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供
2. 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

【選択理由】

臨床試験等の横紋筋融解症に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
有棘細胞癌及び基底細胞癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）において、有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現は認められていない。</p> <p>海外第 IV 相試験（E7273-G000-401 試験）において、因果関係が否定できない非重篤な有棘細胞癌が 1.7%（1/59 例）認められた。</p> <p>海外第 II/III 相臨床試験（L1069-23 試験）において、基底細胞癌が 10.3%（6/58 例）認められ、このうち 3 例が重篤症例であったが、6 例全て因果関係は否定された。</p> <p>海外第 II/III 相臨床試験（L1069-24 試験）において、重篤な基底細胞癌が 1.1%（1/94 例）認められたが、因果関係は否定された。</p> <p>海外製造販売後の使用経験において、重篤な有棘細胞癌及び基底細胞癌がそれぞれ 1 件報告されている。</p> <p>海外臨床試験で報告された有棘細胞癌及び基底細胞癌では、前治療歴に関する情報が不明であった 1 例を除いた 6 例で前治療として紫外線療法もしくは電子線療法といった皮膚に対する光線療法が行われていた。皮膚に対する光線療法、特に紫外線療法は皮膚発癌のリスクがあるとされている（日本皮膚悪性腫瘍学会編、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン II、2010 年）。そのため、現時点では本剤による有棘細胞癌及び基底細胞癌発症リスクの評価は困難であるが、海外製造販売後に 2 件報告されていることを鑑み、有棘細胞癌及び基底細胞癌を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に、当該事象発現が認められていることについて記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験等の有棘細胞癌及び基底細胞癌に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドを作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う。	
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	
	<p>【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</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項の発現状況、早期検出及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において、資材配布状況及び副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
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	
	<p>【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</p> <p>【目的】 本剤による脂質異常症、膵炎、内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）及び血液毒性、肝機能障害等副作用の発現予防・早期発見のため、定期的な血液検査が必要であること、また催奇形性について、奇形の発生を避けるためには投与前の妊娠検査や確実な避妊が必要であること等、患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、患者への服薬指導を促すよう依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において、資材配布状況及び副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改</p>

	訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時
--	--------------------------------------

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
通常 of 医薬品安全性監視活動： 副作用自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づき安全対策の検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6カ月後	終了	作成済 (2017年2月提出)
特定使用成績調査	200例	安全性定期報告時及び最終報告書作成時	終了	作成済 (2022年7月提出)
製造販売後臨床試験 (継続投与試験)	2例	試験終了時及び安全性定期報告時	終了	作成済 (2018年5月提出)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
特定使用成績調査	200例	安全性定期報告時及び最終報告書作成時	終了	作成済 (2022年7月提出)
製造販売後臨床試験 (継続投与試験)	2例	試験終了時及び安全性定期報告時	終了	作成済 (2018年5月提出)

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドを作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後6カ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2カ月以内	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供	安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点	実施中
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	安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点	実施中