

適正使用ガイド

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤

ベキサロテンカプセル

タルグレチン[®]カプセル75mg

Targretin[®] capsules 75mg

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

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。

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。]

適正使用のお願い

タルグレチン®カプセル75mg(以下、本剤)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す。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 α 、RXR β 及びRXR γ)に対して選択的に結合し、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ます。

皮膚T細胞性リンパ腫(以下、CTCL)を対象とした国内第I/II相試験(B-1101試験)の結果により、本邦において「皮膚T細胞性リンパ腫」の効能・効果で承認を取得しました。本剤の国内における使用経験は、現時点では非常に限られており、販売開始後には、本剤投与による未知の副作用が発現する可能性があります。また、海外の臨床試験においては、重篤な副作用を含む多様な副作用の発現が認められています。

そこで、本剤の適正使用の推進と投与患者における安全性確保の一助としていただくため、「適正使用ガイド」を作成しました。本ガイドでは、主な副作用とその対策、対象患者の選択などについて紹介しています。

本剤をご使用いただく前に、必ず最新の添付文書及び本ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

監修

岡山大学 名誉教授 岩月 啓氏 先生

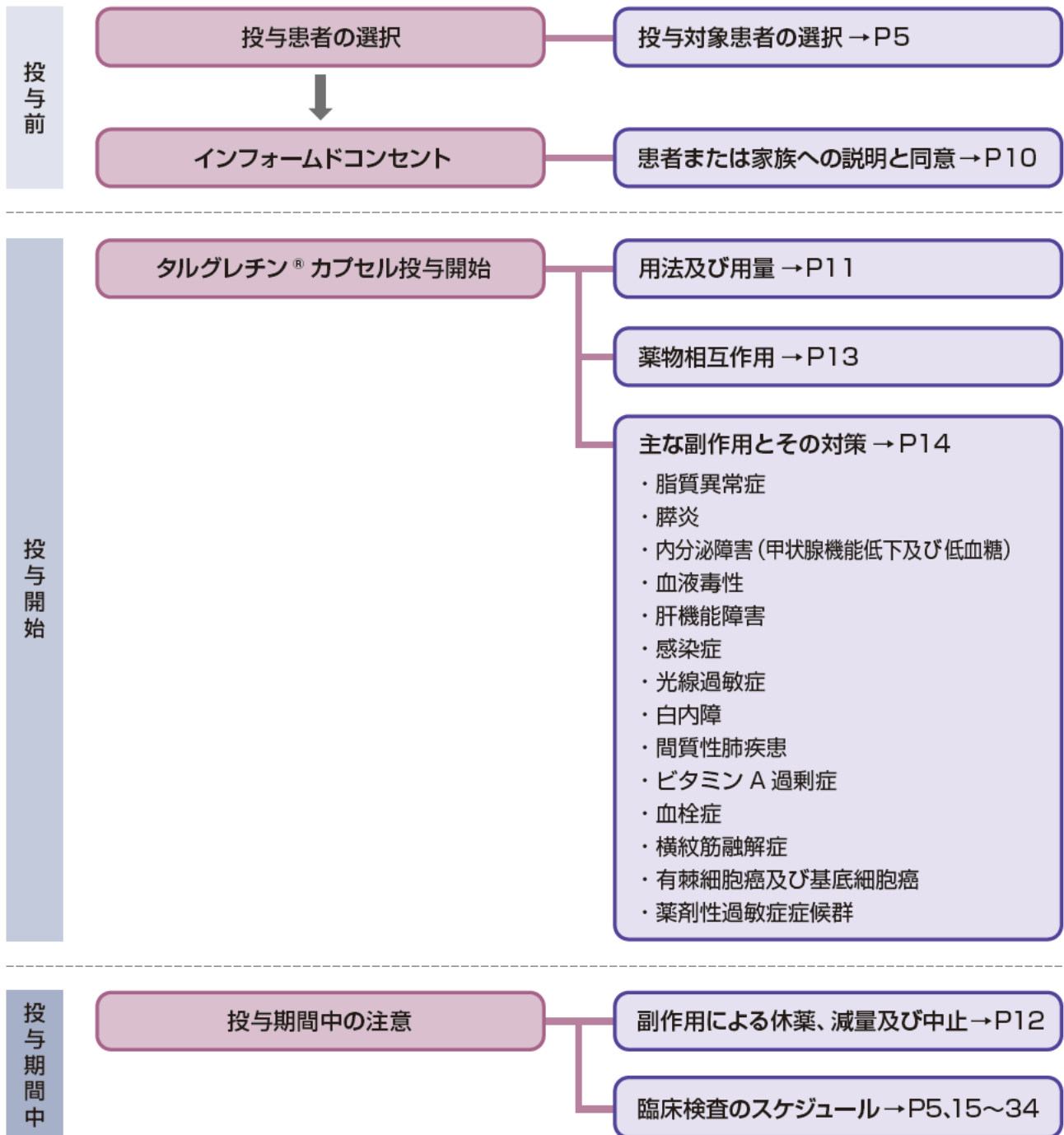
国際医療福祉大学医学部 皮膚科学 主任教授 菅谷 誠 先生

■ ■ もくじ ■ ■

治療スケジュール	4
投与対象患者の選択	5
1. 警告	5
2. 投与対象患者	6
3. 投与禁忌の患者	7
4. 特定の背景を有する患者	8
患者または家族への説明と同意	10
用法及び用量	11
薬物相互作用	13
主な副作用とその対策	14
1. 脂質異常症	15
2. 肺炎	18
3. 内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）	19
4. 血液毒性	21
5. 肝機能障害	23
6. 感染症	25
7. 光線過敏症	26
8. 白内障	27
9. 間質性肺疾患	28
10. ビタミン A 過剰症	29
11. 血栓症	30
12. 横紋筋融解症	31
13. 有棘細胞癌及び基底細胞癌	33
14. 薬剤性過敏症症候群	34
15. 参考	35
臨床成績	37
1. 国内第 I / II 相試験の有効性	37
2. 国内第 I / II 相試験における副作用発現状況	38
3. 国内第 I / II 相試験の症例提示	40
4. 使用成績調査（全例調査）における副作用発現状況	44

治療スケジュール

タルグレチン®カプセルの投与にあたり、いくつかの注意事項があります。必ず以下のフローチャートを確認し、次ページからの解説をお読みください。



治療スケジュール

投与対象患者の選択

患者または家族への説明と同意

用法及び用量

薬物相互作用

主な副作用とその対策

臨床成績

投与対象患者の選択

1. 警告

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。

重要 本剤の催奇形性について

- ラットを用いた非臨床試験において、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ました。これらの変化は他のレチノイド製剤で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ます。
- 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ありません。海外製造販売後においても催奇形性の報告はありません。
- レチノイド製剤における催奇形性はクラスの安全性事項として十分に知られています。
- 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、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でください。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しますが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守してください。また、男性患者に投与する場合の注意も下記「本剤投与中の避妊について」に記載しました。

重要 本剤投与中の避妊について

妊娠する可能性のある女性患者

- 本剤投与中は妊娠を避けるよう十分説明してください。
- 投与を開始する時点で妊娠している可能性を考慮して、投与開始前1週間以内に、妊娠テスト[血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン(β-HCG)]にて少なくとも50mIU/Lの感度で陰性の判定を得てください。
- 本剤投与中は定期的に妊娠検査を実施してください。なお、国内第I/II相試験(B-1101試験)では、妊娠可能な女性被験者のみ、24週間の観察期間中、スクリーニング時、0週、4週、8週、12週、16週、20週、24週、フォローアップ時に妊娠検査を実施しました。
- 投与開始の少なくとも1カ月前から、投与中、さらに投与終了から少なくとも1カ月後までは避妊を行う必要があります。
- 本剤は代謝酵素を誘導することにより、経口及びその他の全身性のホルモン性避妊薬の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、妊娠する可能性のある女性に本剤を投与する場合には、ホルモン性避妊薬以外の方法をあわせて避妊することを推奨します。
- 本剤の投与は、通常の間経周期の2日目又は3日目に開始してください。

妊娠する可能性のあるパートナーをもつ男性患者

- 本剤投与中ならびに投与終了から少なくとも3カ月以上は性交渉の際にコンドームを使用するよう十分指導を行ってください。

2. 投与対象患者

4. 効能又は効果
皮膚T細胞性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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 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。
- 5.3 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。
- 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 参照]

国内第I / II相試験において、病期II B以上、又は病期I B～II A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組織型別、病期別の有効性及び安全性が確認されました。

ただし、成人T細胞白血病・リンパ腫は当該試験の組入れ対象から除外しており、本剤の有効性・安全性は確立されていません。

■ 国内第I / II相試験におけるCTCL病期別の内訳

CTCL病期別	例数 (%)		
	開始用量 150mg/m ² /day群 (n=3)	開始用量 300mg/m ² /day群 (n=13)	合計 (n=16)
I期	2 (66.7)	5 (38.5)	7 (43.8)
II期	1 (33.3)	4 (30.8)	5 (31.3)
III期	0	3 (23.1)	3 (18.8)
IV期	0	1 (7.7)	1 (6.3)

■ 国内第I / II相試験におけるCTCL組織型別の内訳

CTCL組織型別	例数 (%)		
	開始用量 150mg/m ² /day群 (n=3)	開始用量 300mg/m ² /day群 (n=13)	合計 (n=16)
菌状息肉症	3 (100)	12 (92.3)	15 (93.8)
セザリー症候群	0	0	0
未分化大細胞型リンパ腫	0	1 (7.7)	1 (6.3)
不明	0	0	0

3. 投与禁忌の患者

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。]

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、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤の投与は行わないでください。

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/m²/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/m²/day以上では骨化遅延が報告されています。本剤がヒトでの催奇形性を有する可能性は否定できないため、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でください。

2.2 重度の肝障害のある患者には、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、本剤の投与は行わないでください。

本剤は、主に肝臓での代謝により消失する肝代謝型の薬物です。また、本剤を反復投与することにより、本剤自身の主な代謝酵素であるCYP3Aが誘導され、単回投与の場合に比べて曝露量が低下します。しかし、肝障害を有する患者の場合、本剤の薬物代謝及び薬物代謝酵素の誘導能が低下することが推測されるため、本剤の曝露量が上昇する可能性があります。また、本剤の曝露量と本剤の副作用の指標である血漿中トリグリセリド濃度の上昇は相関すると考えられ、肝障害により曝露量が増えることにより、本剤の有害事象発現が増える可能性があります。

本剤の臨床試験(B-1101、L1069-23、L1069-24及びE7273-G000-401試験)における肝機能に係る組入れ基準は、十分な肝機能を保持している患者として、ALT、AST及び総ビリルビン値が施設基準値上限の2.5倍未満と設定されたことから、重度の肝機能障害患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていません。

また、海外での製造販売後の使用経験(2015年9月1日データカットオフ)において、肝胆道系障害を既往又は合併を有する患者で、脈絡網膜炎/視力障害/国際標準比(INR)異常/排尿困難/不眠症/疲労/多汗症/頭痛/抑うつ気分、血中ALP増加、高トリグリセリド血症、低血糖症、急性膵炎、運動不足/血中クレアチンホスホキナーゼ増加/筋肉痛各1例が認められていますが、肝機能障害の重篤度を含む患者背景が多様であり、肝機能障害患者に本剤を投与した際の安全性を評価することは困難でした。なお、低血糖症を発現した1例については、線維化を伴う重症脂肪肝及び糖尿病を有し、糖尿病治療薬が併用された患者であり、低血糖症により死亡に至りました。

2.3 本剤の成分に対し過敏症のある患者には、本剤投与により重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられるため、本剤の投与は行わないでください。

2.4 ビタミンA製剤を投与中の患者には、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ため、本剤の投与は行わないでください。

2.5 ビタミンA過剰症の患者には、ビタミンA過剰症が増悪するおそれがあるため、本剤の投与は行わないでください。

4. 特定の背景を有する患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

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 パートナーが妊娠する可能性のある男性

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。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。

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]

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。

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。

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。

- 9.1.1 国内第I / II相試験において膵炎の発現は認められませんでした。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、これらの患者へ本剤を投与する場合は、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で慎重に行ってください。
- 9.3.1 禁忌の項を参照してください。
- 9.3.2 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ことから、軽度及び中等度の肝障害のある患者へは慎重に投与を行ってください。
- 9.4.1 警告の項を参照してください。
- 9.4.2 警告の項を参照してください。
- 9.5 禁忌の項を参照してください。
- 9.6 本剤のヒト乳汁中への移行は確認されていませんが、その可能性は否定できないため、授乳婦に投与する場合は、授乳を中止するよう十分説明を行ってください。
- 9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、慎重に投与を行ってください。
- 9.8 高齢者は一般に生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

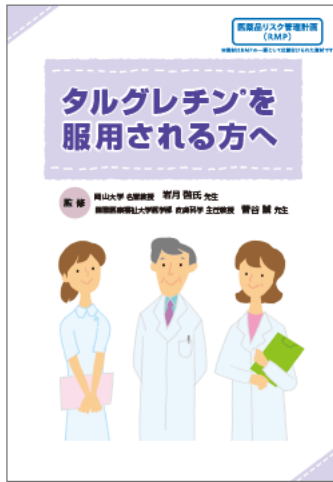
患者または家族への説明と同意

治療を開始するにあたっては、患者又はその家族に対して、本剤の投与による有効性及び危険性について十分に説明し、同意を得てから投与してください。

本剤の投与によって発現する可能性のある副作用については、十分に説明を行ってください。

参考 患者向け資料

説明にあたっては、以下の患者向け資料をご活用ください。



タルグレチン®とは？

タルグレチン®とは

- タルグレチン®は、ビタミンAに似た化合物を有効成分とするカプセル剤です。がん細胞(腫瘍)の増殖を抑える作用をもっており、これにより症状を改善します。
- タルグレチン®の治癒は、皮膚T細胞性リンパ腫の患者さんに対して行われます。
- タルグレチン®の服用量(カプセル数)は、経過観察(体重と身長から算出)をもとに、本薬や症状、副作用の程度などを考慮して決められます。詳しい治療内容については主治医にご相談ください。

タルグレチン®を服用できない方

- 妊娠している、または妊娠している可能性がある方
- 肝臓に重い病変のある方
- 過去にタルグレチン®カプセルに含まれる成分により、アレルギー症状(発疹、発赤、痒みなど)があらわれたことがある方
- ビタミンA製剤を投与中の方
- ビタミンA過剰症の方

タルグレチン®服用に注意が必要な方

以下に該当する方は、服用前に主治医にご相談ください。

- 妊娠する可能性がある方
タルグレチン®服用前に妊娠していないことを確認し、服用開始の1ヵ月前から服用中および終了後1ヵ月は避妊してください。
- 経口避妊薬を使用している方
タルグレチン®服用中は、経口避妊薬の効果が低下する可能性があります。適切な避妊方法については主治医にご相談ください。
- 授乳中の方
タルグレチン®服用中は、授乳を中止してください。
- 肺炎にかかっている、または肺炎にかかったことがある方
- 肺炎のリスク(肺石、腫瘍、免疫不全、喫煙、アルコールの過剰摂取など)がある方
- 肝臓に軽一中程度の障害のある方
- 以下の治療を受けている方

薬名	薬の用法	タルグレチン®服用により起こる可能性のある作用
アトルvastatin シンvastatin	脂質異常症治療薬	アトルvastatin、シンvastatinの作用が弱まる
ミタゾラム	鎮静薬	ミタゾラムの作用が弱まる
インドメタシンなどの 腫瘍抑制薬	腫瘍抑制薬	腫瘍抑制薬の作用が弱まる
PLVA療法、 UVB療法など	紫外線療法	光線療法を併用するおそれがある

■ 用法及び用量

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。

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(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

■ 用法及び用量

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

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/m²(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/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/m²(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/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/m²(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/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 version4.0による。

7.1 NCCNガイドライン [米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphomas (v.2.2015)]等において、本剤と、全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用については、当該併用時における有効性及び安全性の成績が得られておらず、推奨されていません。

7.3 本剤投与に伴う副作用(NCI-CTCAE version4.0)が発現した場合の休薬、減量又は中止の参考として、国内第I/II相試験の基準を記載しています。これらの基準を目安に、患者の状態を観察しながら適切に休薬、減量及び再開又は投与中止の判断を行ってください。

参考 食事の影響

食物が共存することにより本剤の消化管吸収は増加します。本剤の吸収が4時間程度まで継続するため、食中/食直後で投与した場合と食後30分までに投与した場合において顕著な差はないと考えられることから、食後投与で実施した国内臨床試験の成績に基づき、「食後投与」としました。

薬物相互作用

10. 相互作用

本剤はCYP3A を誘導することが示されている。

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。

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 <i>in vitro</i> 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。

- ビタミンA製剤：他のレチノイド製剤でビタミンA過剰症と類似した副作用症状の発現が報告されています。相加的な毒性作用の回避を目的として、ビタミンA補充を制限するよう患者に説明してください。
- CYP2C8阻害剤：海外臨床試験における薬物動態解析において、ゲムフィブロジル(国内未承認)と併用した場合、本剤血中濃度の上昇が認められています。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してください。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してください。
- 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認められています。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ました。糖尿病用薬との併用は十分注意してください。
- PUVA療法及びUVB療法との併用時に本剤投与後に光線過敏症に至った例が認められています。また、本剤は非臨床試験において光毒性が認められています。紫外線療法(PUVA療法、UVB療法等)との併用時には、光線過敏症の発現について注意が必要です。

参考 胃内pHを上昇させる薬剤との併用について

胃内pHの変動が本剤のPKに及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていませんが、L1069-23試験及びL1069-24試験において、プロトンポンプ阻害剤の併用例と非併用例との間で本剤投与による有害事象の発現率[L1069-23試験でそれぞれ2/2例(100%)及び55/56例(98.2%)、L1069-24試験でそれぞれ5/6例(83.3%)及び88/92例(95.7%)]に明確な差異は認められませんでした。

■ 主な副作用とその対策

主な副作用とその対策について紹介します。初回投与前には必ず確認し、患者にも十分に説明を行ってください。

〈主な副作用〉

- 脂質異常症
- 肺炎
- 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
- 白内障
- 間質性肺疾患
- ビタミンA過剰症
- 血栓症
- 横紋筋融解症
- 有棘細胞癌及び基底細胞癌
- 薬剤性過敏症症候群

国内における本剤の使用経験は少ないため、本ガイドに記載されていない未知の副作用が発現する可能性もありますので、患者を注意深くモニタリングしてください。

1. 脂質異常症

発現状況

国内臨床試験

皮膚T細胞性リンパ腫（以下CTCL）を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（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）認められました。

海外臨床試験

難治性CTCL患者を対象とした海外第Ⅳ相試験（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）認められました。

早期CTCL患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（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）認められました。

進行期CTCL患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（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）認められました。

脂質異常症の発現時期

事象名	試験名	本剤投与開始後の時期別初回発現例数					
		1~7日	8~14日	15~28日	29~91日	92~183日	184日~
高コレステロール血症	B-1101 401*	3	7	2	1		
	L1069-23	2	10	4		1	
	L1069-24	2	3	16	4	2	1
高トリグリセリド血症	B-1101 401*	2	3	18	13	2	
	L1069-23	5	6	1			
	L1069-24	1	27	5	1	1	
脂質異常症	B-1101 401*	7	5	21	9	4	
	L1069-23	14	13	35	10	1	
	L1069-24		1		1		

*E7273-G000-401試験

対策

- 空腹時血清トリグリセリド値は、本剤による治療を開始する前に正常であることを確認してください。
- 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してください。なお、国内第I/II相試験(B-1101試験)では、24週間の観察期間中、スクリーニング時、0週、1週、2週、3週、4週、6週、8週、12週、16週、20週、24週、フォローアップ時に空腹時脂質検査を実施しました。

■ 脂質異常症の診断基準

- 脂質異常症の診断基準値はスクリーニングのためのものであり、薬物療法を開始するための値ではない。
- 空腹時採血を原則とする。
(10～12時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし、水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。)

LDL コレステロール (LDL-C)	140mg/dL 以上	高LDL コレステロール血症
	120～139mg/dL	境界域高LDL コレステロール血症 ^{注1}
HDL コレステロール (HDL-C)	40mg/dL 未満	低HDL コレステロール血症
トリグリセライド (TG)	150mg/dL 以上	高トリグリセライド血症

注1 スクリーニングで境界域高LDL-C血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

・ LDL-CはFriedewaldの式($TC - HDL-C - TG/5$)を用いて算出する。

(この式はTGが400mg未満の場合に用いる)

・ TGが400mg/dL以上でFriedewaldの式を用いることができない場合や食後採血では、LDL-Cの代わりにnon HDL-C($TC - HDL-C$)を用いて評価する。non HDL-Cの基準値はLDL-Cに30mg/dLを加えた値とする。

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2013年版

■ 生活習慣の改善

- 禁煙し、受動喫煙を回避する
- 過食を抑え、標準体重を維持する
- 肉の脂身、乳製品、卵黄の摂取を抑え、魚類、大豆製品の摂取を増やす
- 野菜、果物、未精製穀類、海藻の摂取を増やす
- 食塩を多く含む食品の摂取を控える(6g/日未満)
- アルコールの過剰摂取を控える(25g/日以下)
- 有酸素運動を毎日30分以上行う

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2013年版

対処法

- 高トリグリセリド血症が認められた場合は、以下の〈高トリグリセリド血症への対応〉を目安にして、休薬、減量又は投与中止の判断を行ってください。
- 空腹時トリグリセリド値が高値の場合、あるいは投与中に高値になった場合には、脂質異常症治療薬を開始してください。また、必要であれば投与量の減量又は投薬の一時中断を行ってください。[海外臨床試験(L1069-23試験及びL1069-24試験)では、開始用量300mg/m²群で患者の60%に脂質異常症治療薬が投与されました。]

〈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変更する。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変更する。脂質異常症治療薬の処方を変更しても、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。

脂質異常症治療薬の特性と注意すべき副作用

分類	特性			副作用
	LDL-C non HDL-C	TG	HDL-C	
スタチン	↓↓↓	↓	↑	横紋筋融解症、筋肉痛や脱力感などミオパチー様症状、肝障害、認知機能障害、空腹時血糖値およびHbA1c値の上昇、間質性肺炎など
陰イオン交換樹脂	↓↓	↑	↑	消化器症状、脂溶性ビタミンの吸収障害 ジギタリス、ワルファリンとの併用ではそれら薬剤の薬効を減らすことがあるので注意が必要である。
小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	↓↓	↓	↑	消化器症状、肝障害、CK上昇
フィブラート	↓	↓↓↓	↑↑	横紋筋融解症、肝障害など
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	顔面潮紅や頭痛など ※日本人では多いといわれているが、慣れの現象があり、少量から開始し、漸増するか、アスピリンを併用することで解決できる。
プロブコール	↓	—	↓↓	可逆性のQT延長や消化器症状など
多価不飽和脂肪酸	—	↓	—	消化器症状、出血傾向や発疹など

↓↓↓: ≤ -25% ↓↓: -20 ~ -25% ↓: -10 ~ -20% ↑↑: 20 ~ 30% ↑: 10 ~ 20% —: -10 ~ 10%

詳しくは各薬剤の添付文書を参照のこと

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2013年版より改変

参考 CTCAE v4.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
高トリグリセリド血症	150-300mg/dL; 1.71-3.42mmol/L	>300-500mg/dL; >3.42-5.7mmol/L	>500-1,000mg/dL; >5.7-11.4mmol/L	>1,000mg/dL; >11.4mmol/L; 生命を脅かす	死亡
コレステロール高値	>ULN-300mg/dL; >ULN-7.75mmol/L	>300-400mg/dL; >7.75-10.34mmol/L	>400-500mg/dL; >10.34-12.92mmol/L	>500mg/dL; >12.92mmol/L	—

ULN: 施設基準値上限

2. 膵炎

発現状況

国内臨床試験

国内第I / II相試験(B-1101試験)では、膵炎の発現は認められませんでした。

海外臨床試験

海外第IV相試験(E7273-G000-401試験)では、膵炎の発現は認められませんでした。

海外第II / III相試験(L1069-23試験及びL1069-24試験)では、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)認められています。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)では、急性膵炎による死亡が1例(3.6%、1/28例)で認められています。

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300mg/m²/dayを超える高用量で認められたものでした。上記対処方法を使用し、300mg/m²/dayを超える用量の投与を行っていない海外第IV相試験では、膵炎の発現は認められていません。

対策

- 膵炎のリスクファクター(膵炎の既往、コントロールされていない脂質異常症、アルコール過剰摂取、コントロールされていない糖尿病、胆道疾患、トリグリセリドを上昇させる薬剤又は膵毒性との関連が知られている薬剤の使用等)を有するCTCL患者には本剤を慎重に投与してください。
- 本剤投与中は観察を十分に行い、激しい腹痛、背部痛、発熱、悪心、嘔吐等の症状に注意してください。本剤投与中にこれらの症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導してください。
- 血清アミラーゼ値等の膵酵素値を定期的に測定してください。なお、国内第I / II試験(B-1101試験)では、24週間の観察期間中、スクリーニング時、0週、2週、4週、8週、12週、16週、20週、24週、フォローアップ時にアミラーゼ値の測定(血液生化学検査)を実施しました。

対処法

- 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てください。
- 高トリグリセリド血症は膵炎発症の危険因子のひとつです。海外では、本剤投与により発現した高度な高トリグリセリド血症に関連した急性膵炎が報告されています。膵炎への対応は12ページの「用法及び用量」の<高トリグリセリド血症への対応>を参考にしてください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG(抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
膵炎	—	酵素の上昇または画像所見のみ	高度の疼痛;嘔吐; 内科的治療(例:除痛や 栄養の支持)を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

3. 内分泌障害(甲状腺機能低下及び低血糖)

発現状況

国内臨床試験

甲状腺機能低下について、国内第I/II相試験(B-1101試験)*¹では、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ましたが、Grade 3 (CTCAE version 4.0)以上の事象は認められませんでした。当該試験に登録された16例において、本剤の投与が終了している11例のうち10例でTSH及び遊離T4の測定結果に少なくとも1項目で異常値が認められました。異常値が認められた10例のうち9例(90.0%)では、本剤の投与終了後にTSH及び遊離T4が正常に回復し、回復までの日数は13~59日でした。1/10例(10.0%)では、TSHは投与終了後23日時点で正常値に回復しましたが、遊離T4は投与終了後28日時点で未回復でした。

低血糖について、国内臨床試験での報告はありませんでした。

*1: 投与終了時の異常所見の有無によらず、投与終了4週後に来院し、観察及び検査を実施する追跡調査期間が規定されました。また、治験責任医師の判断により、その後も必要とする期間の追加の追跡調査を行うことが規定されました。

海外臨床試験

海外第IV相試験(E7273-G000-401試験)*²では、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ましたが、重篤な事象は認められませんでした。本剤投与終了後に25例でTSH又は遊離T4のいずれかに異常値が認められ、17/25例(68.0%)では、本剤の投与終了後にTSH及び遊離T4が正常に回復し、回復までの日数は17~34日でした。8/25例(32.0%)では、追跡期間中にTSH又は遊離T4は未回復でした。

海外第II/III相試験(L1069-23試験及びL1069-24試験)では、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ましたが、重篤な事象は認められませんでした。本剤投与終了時に17例でTSH又は遊離T4のいずれかに異常値が認められ、9/17例(52.9%)では、本剤の投与終了後にTSH及び遊離T4が正常に回復し、回復までの日数は7~42日でした。8/17例(47.1%)では、追跡期間中にTSH又は遊離T4は未回復でした。

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ましたが、重篤な事象は認められませんでした。

*2: 投与終了時の異常所見の有無によらず、投与終了4週後に来院し、観察及び検査を実施する追跡調査期間が規定されました。なお、追加の追跡調査に係る規定はありませんでした。

海外製造販売後の使用経験

海外での製造販売後の使用経験(2015年8月20日データカットオフ)において、内分泌障害は99例認められ、事象の内訳は、甲状腺機能低下症81例、サイロキシン減少8例、血中TSH減少4例、甲状腺機能亢進症3例、甲状腺機能検査異常、下垂体機能低下症、ホルモン値異常、血中コルチゾール減少、血中テストステロン減少、血中カルシトニン増加、サイロキシン増加、遊離サイロキシン減少及び亜急性甲状腺炎各1例(重複例あり)でした。うち重篤な事象は、甲状腺機能低下症23例、血中TSH減少、血中カルシトニン増加、甲状腺機能亢進症及び下垂体機能低下症各1例でした。

加えて、上記の内分泌障害の事象に含まれていませんが、海外での製造販売後の使用経験(2014年9月15日データカットオフ)において、糖尿病治療薬併用例を含む5例で低血糖症が認められ、また1例で低血糖ショックが認められました。

■ 主な副作用とその対策

■ 内分泌障害の発現時期

事象名	試験名	本剤投与開始後の時期別初回発現例数					
		1~7日	8~14日	15~28日	29~91日	92~183日	184日~
甲状腺機能低下症	B-1101	3	12				
	401*	3	9	9	6	1	
	L1069-23		2	4	11	4	2
	L1069-24	3	2	7	12	6	6
低血糖	B-1101						
	401*					1	
	L1069-23						
	L1069-24						

*E7273-G000-401試験

■ 対策

- 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（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施してください。また、異常が認められた場合には、必要に応じて、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）の検査を実施してください。なお、国内第 I / II 相試験（B-1101 試験）では、24 週間の観察期間中、スクリーニング時、0 週、1 週、2 週、3 週、4 週、6 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、フォローアップ時に甲状腺機能検査を実施しました。
- 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してください。
- 本剤投与中は観察を十分に行い、甲状腺腫、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嘔声等の症状に注意してください。本剤投与中にこれらの症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導してください。

■ 対処法

- 異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて、甲状腺ホルモン剤の投与、糖質補給などを考慮してください。
- 遊離 T4 が基準値から 25% 以上低下した場合には、レボチロキシナトリウムの投与を行ってください。
- 本剤投与により内分泌障害と関連する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ってください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
甲状腺機能低下症	症状がない； 臨床所見または検査所見のみ； 治療を要さない	症状がある； 甲状腺ホルモンの補充療法を要する； 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある； 身の回りの日常生活動作の制限； 入院を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
低血糖症	< LLN-55mg/dL； < LLN-3.0mmol/L	< 55-40mg/dL； < 3.0-2.2mmol/L	< 40-30mg/dL； < 2.2-1.7mmol/L	< 30 mg/dL； < 1.7 mmol/L； 生命を脅かす； 発作	死亡

LLN：施設基準値下限

4. 血液毒性

発現状況

国内臨床試験

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(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)が認められました。

海外臨床試験

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)認められました。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した。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(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)認められました。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(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)、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)認められました。

■ 血液毒性の発現時期

事象名	試験名	本剤投与開始後の時期別初回発現例数					
		1~7日	8~14日	15~28日	29~91日	92~183日	184日~
白血球減少症	B-1101 401*	1	1	3	1		
	L1069-23	1	2	5	7	1	
	L1069-24	2	2	13	6	3	
好中球減少症	B-1101 401*	1	1	2	1		
	L1069-23		5		3	1	
	L1069-24						
貧血	B-1101 401*		1		3		
	L1069-23			1	1	1	
	L1069-24	1	1	3	2	2	2
			1	1	6	2	2

*E7273-G000-401試験

■ 主な副作用とその対策

対策

- 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)を実施してください。なお、国内第I/II相試験(B-1101試験)では、24週間の観察期間中、スクリーニング時、0週、2週、4週、8週、12週、16週、20週、24週、フォローアップ時に血液学的検査を実施しました。
- 本剤投与中は観察を十分に行い、発熱、悪寒、咽頭痛等の症状に注意してください。本剤投与中にこれらの症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導してください。

対処法

- 異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG(抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
白血球減少	<LLN-3,000/mm ³ ; <LLN-3.0×10 ⁹ /L	<3,000-2,000/mm ³ ; <3.0-2.0×10 ⁹ /L	<2,000-1,000/mm ³ ; <2.0-1.0×10 ⁹ /L	<1,000/mm ³ ; <1.0×10 ⁹ /L	—
好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5×10 ⁹ /L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10 ⁹ /L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10 ⁹ /L	<500/mm ³ ; <0.5×10 ⁹ /L	—
貧血	ヘモグロビン <LLN-10.0g/dL; <LLN-6.2mmol/L; <LLN-100g/L	ヘモグロビン <10.0-8.0g/dL; <6.2-4.9mmol/L; <100-80g/L	ヘモグロビン <8.0g/dL; <4.9mmol/L; <80g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

LLN: 施設基準値下限

5. 肝機能障害

発現状況

国内臨床試験

国内第I/II相試験 (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ALT増加及びAST増加がそれぞれ6.3% (1/16例)認められました。

海外臨床試験

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、このうちGrade 3 (CTCAE version 3.0)以上の事象は認められませんでした。

海外第II/III相試験 (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)認められました。

海外第II/III相試験 (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)以上の高ビリルビン血症及び肝不全がそれぞれ1.1% (1/94例)認められました。

肝機能障害の発現時期

事象名	試験名	本剤投与開始後の時期別初回発現例数					
		1~7日	8~14日	15~28日	29~91日	92~183日	184日~
肝機能異常	B-1101 401*		2	1			
	L1069-23		1	1	1		
	L1069-24	1		1			1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	B-1101 401*	1	1		2		
	L1069-23		3	1	1	2	
	L1069-24		1	2	4	1	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	B-1101 401*		1		2		
	L1069-23		4		1	2	
	L1069-24	1	1	2	4	1	1
高ビリルビン血症	B-1101 401*						
	L1069-23				2	1	
	L1069-24				1		
血中アルカリホスファターゼ増加	B-1101 401*			1	1		
	L1069-23				2	1	2
	L1069-24					1	1

*E7273-G000-401試験

対策

- 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してください。なお、国内第I/II相試験(B-1101試験)では、24週間の観察期間中、スクリーニング時、0週、2週、4週、8週、12週、16週、20週、24週、フォローアップ時に肝機能検査を実施しました。
- 本剤投与中は観察を十分に行い、発熱、かゆみ、発疹等の皮膚症状、黄疸、全身倦怠感、食思不振等の症状に注意してください。本剤投与中にこれらの症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導してください。
- 重度の肝障害のある患者には投与しないでください。また、軽度及び中等度の肝障害のある患者には慎重に投与してください。肝機能障害患者では本剤のクリアランスが大きく低下することが予測されます。本剤では、未変化体の尿中排泄は投与量の1%未満であり、かつ、本剤の排泄には肝臓が大きく関与していることを示す *in vitro* のエビデンスが得られています。

対処法

- 異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- Grade 3以上の事象が認められた場合は、12ページ「用法及び用量」の＜用量調節の目安＞を参考にし、休薬、減量又は投与中止の判断を行ってください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
血中ビリルビン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN	—
アルカリホスファターゼ増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
肝不全	—	—	羽ばたき振戦； 軽度の脳症； 身の回りの日常生活動作の制限	中等度から高度の脳症； 昏睡； 生命を脅かす	死亡

ULN：施設基準値上限

6. 感染症

発現状況

国内臨床試験

国内第I/II相試験(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)認められましたが、Grade 3(CTCAE version 4.0)以上の事象は認められませんでした。

海外臨床試験

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)認められました。

海外第II/III相試験(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)認められました。

海外第II/III相試験(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)認められました。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ます。

対策

- 感冒様症状、倦怠感、発熱、嘔吐等、感染症が疑われる症状について、観察を十分に行ってください。

対処法

- 異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて、抗菌薬の投与などを考慮してください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
爪囲炎	爪壁の浮腫や紅斑； 角質の剥脱	局所的処置を要する； 内服治療を要する(例:抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)； 疼痛を伴う爪壁の浮腫や紅斑； 滲出液や爪の分離を伴う； 身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置や抗菌薬の静脈内投与を要する； 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
尿路感染	—	限局性；局所的処置を要する(例：外用の抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する； IVRによる処置又は外科的処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
副鼻腔炎	—	限局性；局所的処置を要する(例：外用の抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する； IVRによる処置又は外科的処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
敗血症	—	—	—	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡

7. 光線過敏症

発現状況

非臨床試験

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ます。

国内臨床試験

国内第I / II相試験 (B-1101試験)の6.3% (1/16例)において、紫外線療法 (UVB療法)の併用時に非重篤な光線過敏症が認められ、紫外線療法の中止後に当該事象は回復しました。

海外臨床試験

海外第IV相試験 (E7273-G000-401試験)では1.7% (1/59例)及び海外第II / III相試験 (L1069-23試験)では1.7% (1/58例)認められましたが、いずれも非重篤な事象でした。

海外製造販売後の使用経験

海外での製造販売後の使用経験 (2015年8月20日データカットオフ)において、光線過敏症は2例で認められ、うち1例が重篤と判断されました。当該患者では、本剤450mg/m²/day投与開始後191日目に、日光曝露後の光線過敏症、顔面浮腫、筋力低下等が認められ、転帰及び因果関係については不明とされました。

対策

- そう痒感、日光曝露部分の水疱、発疹、日光照射による過度の日焼け、皮膚の色素沈着等の光線過敏症が疑われる症状について、観察を十分に行ってください。
- 紫外線療法の併用については、光線過敏症が起きる可能性を説明し、必要性を十分検討した上で行ってください。
- 遮光指導 (衣服や帽子による防御、サンスクリーン剤など)を行ってください。

対処法

- Grade 3以上の事象が認められた場合は、12ページ「用法及び用量」の〈用量調節の目安〉を参考にして、休薬、減量又は投与中止の判断を行ってください。
- 必要に応じて、外用剤の投与などを考慮してください。
- 紫外線療法を併用している場合、紫外線療法の中止や照射線量の減量をご検討ください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
光線過敏症	疼痛を伴わない紅斑が体表面積の<10%を占める	体表面積の10-30%を占める圧痛を伴う紅斑	体表面積の>30%を占める落屑を伴う紅斑； 光線過敏症； 経口副腎皮質ステロイドを要する； 疼痛コントロールを要する (例：麻酔薬、NSAIDs)	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡

8. 白内障

発現状況

非臨床試験

ラット及びイヌにベキサロテンを6ヵ月間投与した毒性試験で、白内障が認められました。このため、国内第I/II相試験(B-1101試験)では細隙灯顕微鏡検査を実施しました。また、海外第II/III相試験(L1069-23試験及びL1069-24試験)では、試験実施中に当該結果が得られたため、治験実施計画書を改訂し、試験の途中から、細隙灯顕微鏡検査を実施しました。

国内臨床試験

国内第I/II相試験(B-1101試験)においては、白内障の発現は認められませんでした。

海外臨床試験

海外第IV相試験(E7273-G000-401試験)においては、白内障の発現は認められませんでした。海外第II/III相試験(L1069-23試験及びL1069-24試験)では、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)が認められました。

対策

- 定期的な細隙灯顕微鏡検査の実施を考慮する等、観察を十分に行ってください。なお、国内第I/II試験(B-1101試験)では、24週間の観察期間中、スクリーニング時、12週、24週時に細隙灯顕微鏡検査を実施しました。
- 眼がかすむ、ぼやけて見えにくい等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導してください。

対処法

- Grade 3以上の事象が認められた場合は、12ページ「用法及び用量」の〈用量調節の目安〉を参考にして、休薬、減量又は投与中止の判断を行ってください。
- 必要に応じて、点眼薬の投与や手術などを考慮してください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
白内障	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	症状がある; 中等度の視力の低下を伴う(0.5以上)	症状があり、顕著な視力の低下を伴う(0.5未満, 0.1を超える); 外科的処置を要する(例: 白内障手術)	罹患眼の失明(0.1以下)	—

9. 間質性肺疾患

発現状況

国内臨床試験

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B-1101試験）においては、間質性肺疾患に関連する有害事象は認められませんでした。

海外臨床試験

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

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（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）認められました。このうちGrade 3（NCI-CTC version 2）以上の呼吸困難が3.4%（2/58例）認められました。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（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）認められましたが、Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の事象は認められませんでした。

海外製造販売後の使用経験

海外での製造販売後の使用経験（2015年9月4日データカットオフ）において、間質性肺疾患に関連する有害事象は11例で認められ、うち5例が重篤と判断されました。重篤な事象の内訳は、呼吸困難3例、肺線維症/呼吸困難及び肺浸潤各1例であり、肺線維症/呼吸困難は本剤との因果関係が否定できない死亡例と判断されました。残りの重篤4例は本剤との因果関係は不明とされました。

対策

- 息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労、発熱、肺音の異常（捻髪音）等、間質性肺疾患が疑われる症状について、観察を十分に行ってください。

対処法

- 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 副腎皮質ステロイドの投与などの適切な処置を行ってください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG（抜粋）

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
呼吸困難	中等度の労作に伴う息切れ	極めて軽度の労作に伴う息切れ；身の回り以外の日常生活動作の制限	安静時の息切れ；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

10. ビタミンA 過剰症

発現状況

国内外の臨床試験及び海外製造販売後においては、ビタミンA 過剰症の発現は報告されていません。但し、ビタミンA 過剰症と類似した副作用症状としての事象がみられました。

国内臨床試験

国内第 I / II 相試験 (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ました。

海外臨床試験

海外臨床試験においても同様の傾向でした。

対策

- 脱毛、唇のひび割れ、皮膚の乾燥、頭痛等、ビタミンA 過剰症が疑われる症状について、観察を十分に行ってください。

対処法

- Grade 3 以上の事象が認められた場合は、12 ページ「用法及び用量」の〈用量調節の目安〉を参考にして、休薬、減量又は投与中止の判断を行ってください。
- 必要に応じて、投薬治療などを考慮してください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
爪囲炎	爪壁の浮腫や紅斑； 角質の剥脱	局所的処置を要する； 内服治療を要する(例：抗菌薬 / 抗真菌薬 / 抗ウイルス薬)； 疼痛を伴う爪壁の浮腫や紅斑； 滲出液や爪の分離を伴う； 身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置や抗菌薬の静脈内投与を要する； 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
食欲不振	食生活の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化； 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例：カロリーや水分の経口摂取が不十分)； 静脈内輸液 / 経管栄養 / TPN を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
頭痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛； 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛； 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
脱毛症	遠くからではわからないが近くで見ると正常よりも明らかな 50% 未満の脱毛； 脱毛を隠すために、かつらやヘアピースは必要ないが、通常と異なる髪型が必要となる	他人にも容易に明らかな 50% 以上の脱毛； 患者が脱毛を完全に隠したいと望めば、かつらやヘアピースが必要； 社会心理学的な影響を伴う	—	—	—
関節痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛； 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛； 身の回りの日常生活動作の制限	—	—

11. 血栓症

発現状況

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す。

国内臨床試験

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B-1101試験) においては、血栓症に関連する有害事象は認められませんでした。

海外臨床試験

海外第Ⅳ相試験 (E7273-G000-401試験) においては、血栓症に関連する有害事象は認められませんでした。海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (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) 認められましたが、心筋梗塞については因果関係が否定されました。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (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) 以上の事象でしたが、因果関係は否定されました。

海外製造販売後の使用経験

海外での製造販売後の使用経験 (2014年9月15日データカットオフ) において、血栓症に関連する有害事象は9例で認められ、いずれも重篤と判断されました。重篤な事象の内訳は、心筋梗塞及び脳血管発作各2例、急性心筋梗塞、網膜動脈閉塞、一過性脳虚血発作、出血性卒中及び血栓性静脈炎各1例でした。

対策

- 患者の状態を十分に観察し、血栓症が疑われる場合には頭部CT、脳MRI、胸部レントゲン、心エコー等、適切な検査を行ってください。

対処法

- 異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて、投薬治療などを考慮してください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血栓塞栓症	静脈血栓症 (例: 表在性血栓症)	静脈血栓症 (例: 合併症のない深部静脈血栓症); 内科的治療を要する	血栓症 (例: 合併症のない肺塞栓症 (静脈), 心内塞栓 (動脈) のない血栓症); 内科的治療を要する	生命を脅かす (例: 肺塞栓症, 脳血管イベント, 動脈系循環不全); 循環動態が不安定または神経学的に不安定; 緊急処置を要する	死亡
心筋梗塞	—	症状がなく, 心筋酵素のわずかな異常があるが, 心電図上の虚血性変化はない	高度の症状がある; 心筋酵素の異常がある; 循環動態は安定; 心電図変化は梗塞を示す	生命を脅かす; 緊急処置を要する (例: 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)	死亡

12. 横紋筋融解症

発現状況

国内外の臨床試験においては、横紋筋融解症の発現は認められませんでした。

国内臨床試験

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B-1101試験)において、関連する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6.3%(1/16例)認められましたが、Grade 3 (CTCAE version 4.0)以上の事象は認められませんでした。

海外臨床試験

海外第Ⅳ相試験 (E7273-G000-401試験)において、関連する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)認められましたが、Grade 3 (CTCAE version 3.0)以上の事象は認められませんでした。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L1069-23試験)において、関連する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)認められました。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L1069-24試験)において、関連する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ませんでした。

海外製造販売後の使用経験

海外での製造販売後の使用経験 (2014年9月15日データカットオフ)において、横紋筋融解症に関連する有害事象は34例で認められ、うち8例が重篤と判断されました。重篤な横紋筋融解症の内訳は、筋肉痛3例、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、筋力低下、血中ミオグロビン増加及び腎不全各1例でした。

対策

- 手足の筋肉の痛み、こわばり、しびれ、倦怠感、赤褐色尿等、横紋筋融解症が疑われる症状について、観察を十分に行ってください。

対処法

- 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、適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて、投薬治療などを考慮してください。

参考 CTCAE v4.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
CPK 増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5×ULN-5×ULN	>5×ULN-10×ULN	>10×ULN	—
急性腎不全	クレアチニンが>0.3mg/dL 増加; ベースラインの1.5-2 倍に増加	クレアチニンがベースラインの>2-3 倍に増加	クレアチニンがベースラインよりも>3 倍または>4.0mg/dL 増加; 入院を要する	生命を脅かす; 人工透析を要する	死亡
全身筋力低下	症状がある; 自覚的な筋力低下があるが、 診察では明らかではない	症状がある; 診察にて筋力低下が明らか; 身の周り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作が制限される; 活動不能/動作不能	—	—
筋肉痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛; 身の周り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
クレアチニン増加	>1-1.5×ベースライン; >ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ベースライン; >1.5-3.0×ULN	>3.0×ベースライン; >3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	—

ULN：施設基準値上限

13. 有棘細胞癌及び基底細胞癌

発現状況

国内臨床試験

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B-1101試験)においては、有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現は認められませんでした。

海外臨床試験

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)認められました。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(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例が重篤症例でしたが、6例全て因果関係は否定されました。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(L1069-24試験)において、重篤な基底細胞癌が1.1%(1/94例)認められましたが、因果関係は否定されました。

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ました。

対策

- 定期的に皮膚の状態を確認する等、観察を十分に行ってください。

対処法

- 有棘細胞癌又は基底細胞癌が発現した場合には、必要に応じて、外科的切除等を考慮してください。

14. 薬剤性過敏症症候群

発現状況

国内外の臨床試験においては、薬剤性過敏症症候群(DIHS)の発現は認められていませんが、DIHSの関連症状として、本剤との因果関係が否定できない血中尿素窒素増加、白血球増加症、低蛋白血症及び好酸球増加症が認められました。また、海外での製造販売後の使用経験(2015年8月20日データカットオフ)において、DIHSが1例認められ、当該事象は重篤であり、本剤との因果関係が否定できないと判断されました。また、本剤投与開始からDIHSの発現までの期間は5日でした。

対策

- 紅斑に加え、発熱、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振等の感冒様症状、リンパ節の腫れ等、薬剤性過敏症症候群が疑われる症状について、観察を十分に行ってください。

対処法

- 紅斑に加え、発熱、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振等の感冒様症状、リンパ節の腫れ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

15. 参考

用量別の安全性について

国内臨床試験

国内第I/II相試験(B-1101試験)における本剤の投与量別(150mg/m²群3例及び300mg/m²群13例)の有害事象の発現状況について、150mg/m²群と比較して300mg/m²群で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、胆管結石、各種物質毒性及び高トリグリセリド血症[以上、いずれも150mg/m²群:0例、300mg/m²群:1例(7.7%)、以下、同順]でした。150mg/m²群と比較して300mg/m²群で発現率が10%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

海外臨床試験

海外第IV相試験(E7273-G000-401試験)における本剤の投与量別(150mg/m²群30例及び300mg/m²群29例)の有害事象の発現状況について、150mg/m²群と比較して300mg/m²群で発現率が20%以上高かった有害事象は認められませんでした。300mg/m²群で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、高トリグリセリド血症(150mg/m²群:2例(6.7%)、300mg/m²群:9例(31.0%)、以下、同順)、好中球減少(0例、3例(10.3%))、骨髓機能不全(1例(3.3%)、3例(10.3%))及び肺炎(0例、2例(6.9%))でした。150mg/m²群と比較して300mg/m²群で発現率が10%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象は、高トリグリセリド血症(7例(23.3%)、13例(44.8%))及び好中球減少症(0例、7例(24.1%))でした。なお、300mg/m²群で発現率が10%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

国内外差について

CTCL患者を対象として実施された海外臨床試験(E7273-G000-401、L1069-23及びL1069-24試験)及び国内臨床試験(B-1101試験)の安全性の結果を基に、300mg/m²群において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった有害事象は以下の表のとおりでした。

基本語*1	例数(%)							
	B-1101試験 13例		E7273-G000-401試験 29例		L1069-23試験 28例		L1069-24試験 56例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能低下症	12(92.3)	0	15(51.7)	0	8(28.6)	0	16(28.6)	2(3.6)
高トリグリセリド血症	10(76.9)	4(30.8)	18(62.1)	10(34.5)	20(71.4)	3(10.7)	46(82.1)	19(33.9)
高コレステロール血症	10(76.9)	0	8(27.6)	1(3.4)	10(35.7)	1(3.6)	17(30.4)	1(1.8)
好中球減少症	5(38.5)	1(7.7)	7(24.1)	6(20.7)	—*2	—*2	—*2	—*2
白血球数減少	5(38.5)	0	2(6.9)	1(3.4)	—*2	—*2	—*2	—*2
白血球減少症	5(38.5)	0	1(3.4)	1(3.4)	5(17.9)*2	1(3.6)*2	9(16.1)*2	2(3.6)*2
貧血	4(30.8)	0	2(6.9)	1(3.4)	1(3.6)	0	4(7.1)	1(1.8)
鼻咽頭炎	4(30.8)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	3(23.1)	0	2(6.9)	0	7(20.5)	0	6(10.7)	0
血中CPK増加	3(23.1)	0	1(3.4)	0	0	0	0	0
嘔吐	3(23.1)	0	0	0	2(7.1)	0	1(1.8)	0
倦怠感	3(23.1)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	3(23.1)	1(7.7)	0	0	—*2	—*2	—*2	—*2
ALT増加	2(15.4)	1(7.7)	4(13.8)	0	2(7.1)	0	2(3.6)	0
便秘	2(15.4)	0	2(6.9)	0	2(7.1)	0	2(3.6)	0
低アルブミン血症	2(15.4)	1(7.7)	1(3.4)	0	1(3.6)	0	1(1.8)	0
食欲減退	2(15.4)	0	0	0	1(3.6)	0	1(1.8)	0
肝機能異常	2(15.4)	0	0	0	0	0	1(1.8)	0
体重減少	2(15.4)	0	0	0	0	0	2(3.6)	0

CPK: クレアチンホスホキナーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ
 *1: B-1101試験ではMedDRA/J version 15.0、E7273-G000-401試験ではMedDRA/J version 17.0を基に集計。L1069-23及びL1069-24試験では、Ligand modified COSTART5 Dictionaryで集計された事象名をMedDRA/J version 17.0の基本語に読み替えた。
 *2: 白血球数減少、好中球減少症及び好中球数減少が「白血球減少症」として集計された。

治療スケジュール

投与対象患者の選択

患者または家族への説明と同意

用法及び用量

薬物相互作用

主な副作用とその対策

臨床成績

臨床成績

1. 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B-1101試験)の有効性

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ました)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、食後に経口投与しました。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modified Severity Weighted Assessment Tool(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した。

なお、病期ⅡA、ⅢB及びⅣA期の患者は組入れ対象でしたが結果的に組入れられませんでした。未治療の患者は1/13例(病期ⅡB期、菌状息肉症)組入れられましたが、奏効は得られませんでした。

		寛解例数/評価例数
全体		8/13
病期別	ⅠB	3/5
	ⅡB	2/4
	ⅢA	3/3
	ⅣB	0/1
組織型別	菌状息肉症	8/12
	未分化大細胞型リンパ腫	0/1

2. 国内第I/II相試験(B-1101試験)における副作用発現状況

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)が認められました。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5例(31.3%)、貧血及び好中球数減少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が各2例(12.5%)でした。

■ CTCL患者を対象に実施された国内第I/II相試験(B-1101試験)における副作用別発現頻度一覧

	開始用量150mg/m ² /day群			開始用量300mg/m ² /day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

	開始用量 150mg/m ² /day 群			開始用量 300mg/m ² /day 群		
	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数
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

治療スケジュール

投与対象患者の選択

患者または家族への説明と同意

用法及び用量

薬物相互作用

主な副作用とその対策

臨床成績

3. 国内第 I/II 相試験 (B-1101 試験) の症例提示

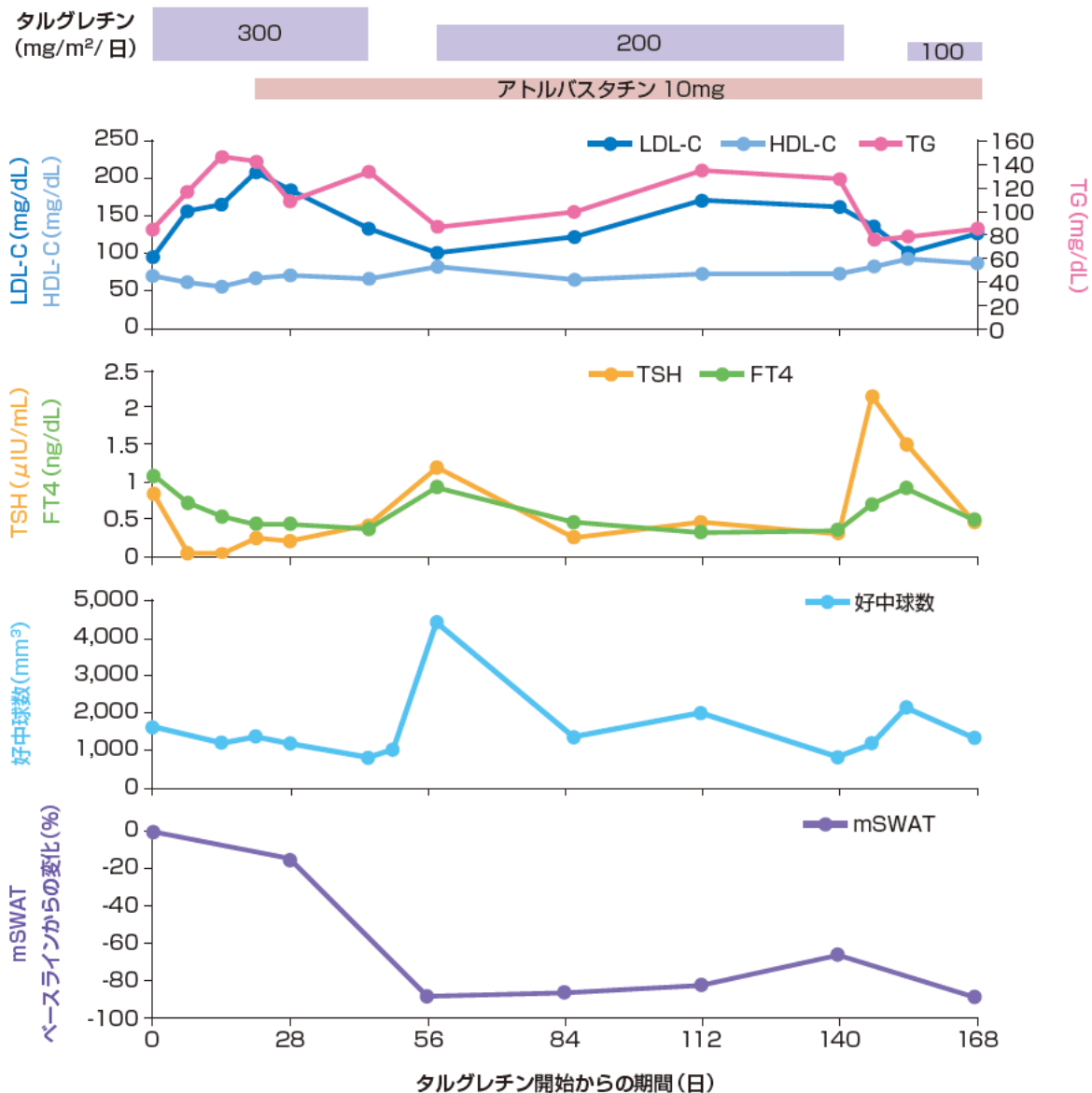
用量制限毒性は、150mg/m²群ではみられず、300mg/m²群では13例中4例(30.8%)に認められ、Grade 3の好中球減少症、Grade 3の好中球数減少及びGrade 4の高トリグリセリド血症が各1例、Grade 3のALT増加及びAST増加が1例でした。

Grade 3の好中球減少症が認められた症例：菌状息肉症(ⅢA)、50歳代、女性、BMI 16.7

患者背景

診断時期	2003年	診断からタルグレチン投与までの期間	9年5ヵ月
CTCL前治療歴	PUVA、外用ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、電子線照射、NB-UVB(継続中)、ニムスチン、IFN- γ 、外用ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、VTRAC、外用クロベタゾールプロピオン酸エステル		
既往歴	なし		
合併症	頭痛		
Grade 3以上の副作用	好中球減少症 (Grade 3)		

臨床経過

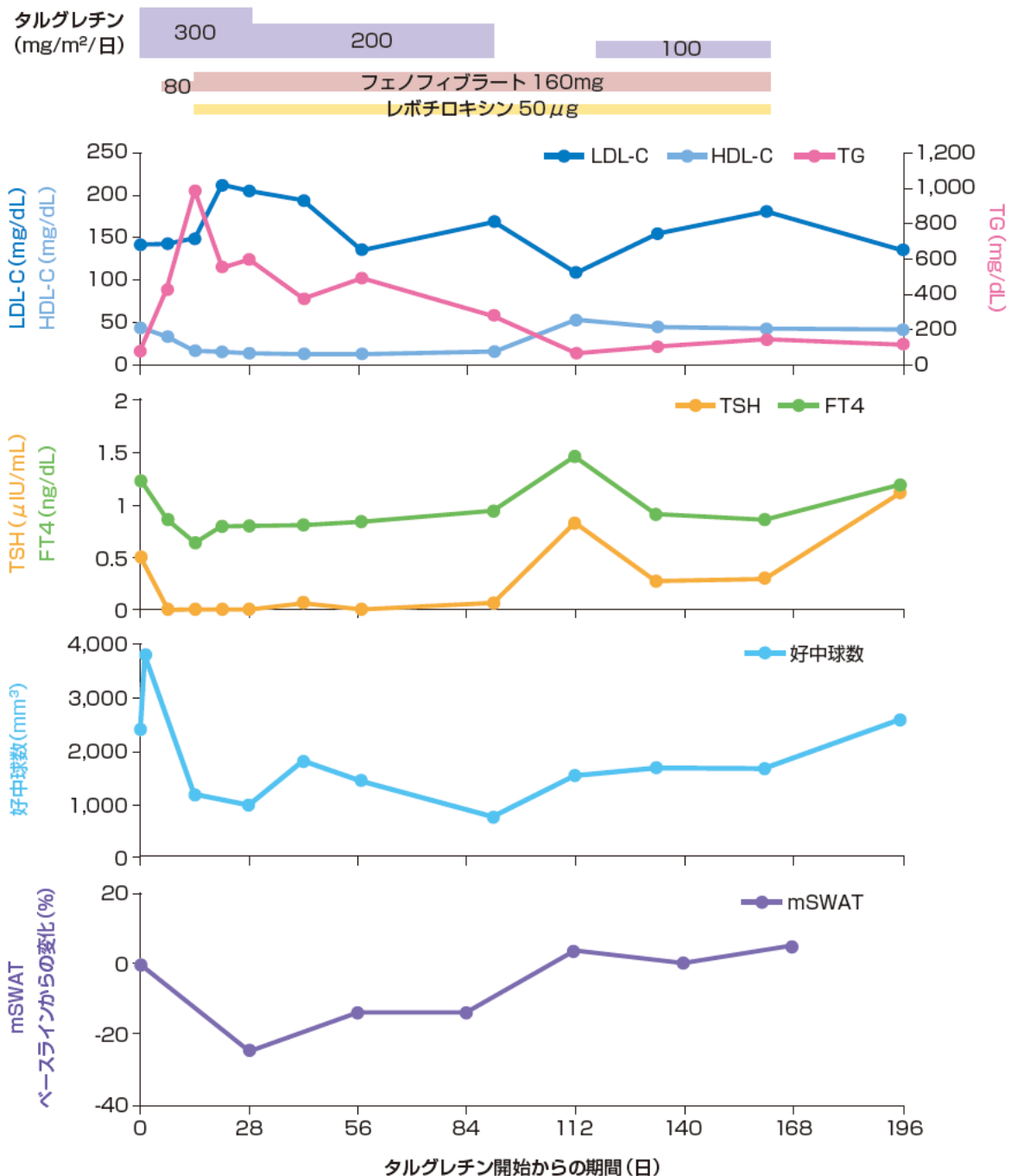


Grade 3の好中球数減少が認められた症例：菌状息肉症（IB）、50歳代、男性、BMI 21.1

患者背景

診断時期	2008年	診断からタルグレチン投与までの期間	4年5ヵ月
CTCL 前治療歴	外用PUVA、外用ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、NB-UVB、エトレチナート、外用ベタメタゾン吉草酸エステル（継続中）		
既往歴	なし		
合併症	なし		
Grade 3以上の副作用	脂質異常症（Grade 3）、好中球数減少（Grade 3）		

臨床経過

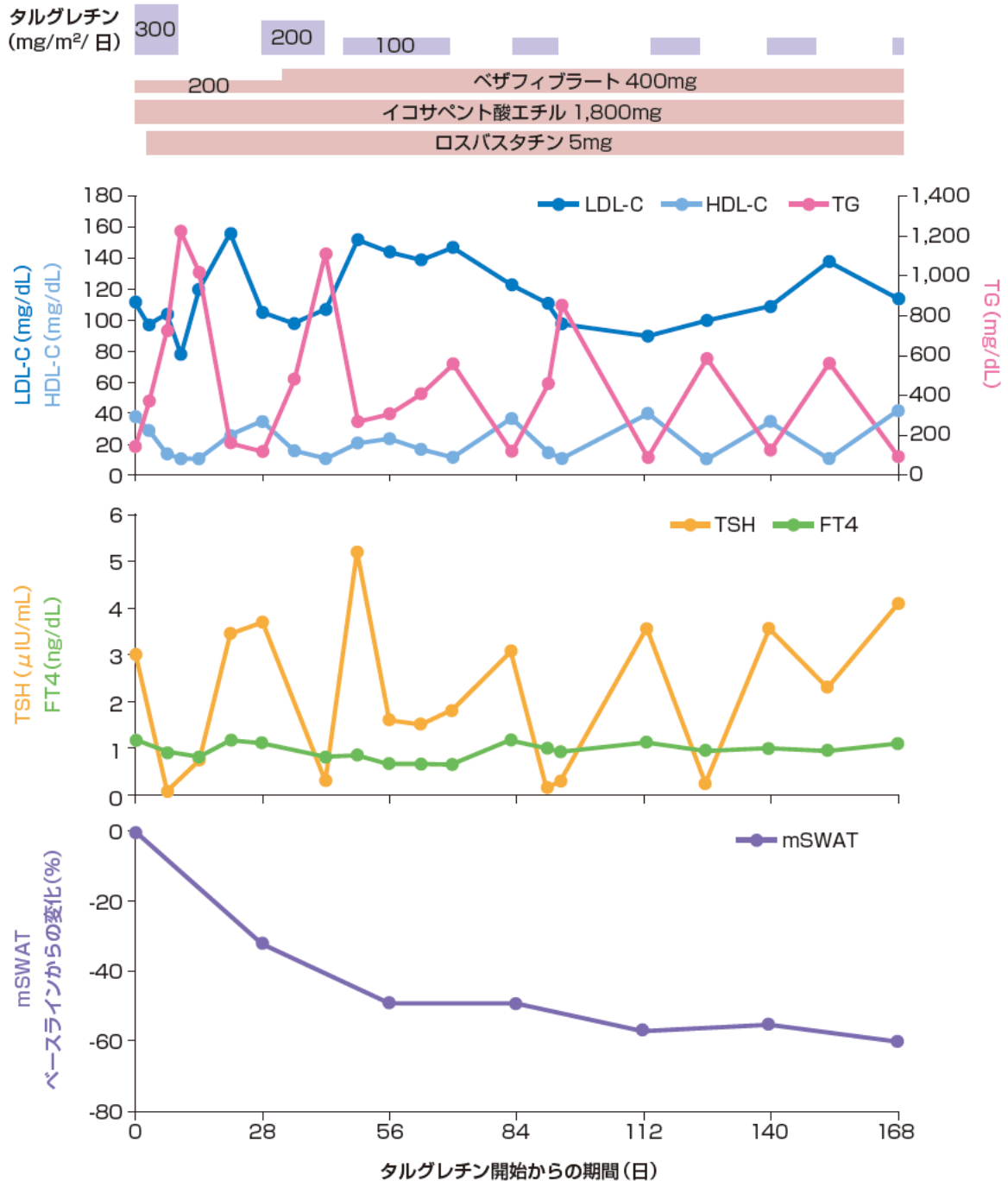


Grade 4の高トリグリセリド血症が認められた症例：菌状息肉症(IB)、50歳代、男性、BMI 28

患者背景

診断時期	2003年	診断からタルグレチン投与までの期間	8年8ヵ月
CTCL 前治療歴	外用ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、外用ベタメタゾン吉草酸エステル(継続中)		
既往歴	脳出血		
合併症	高血圧症、高脂血症、慢性腎機能障害、白癬、便秘		
Grade 3以上の副作用	高トリグリセリド血症 (Grade 3~4)		

臨床経過



治療スケジュール

投与対象患者の選択

患者または家族への説明と同意

用法及び用量

薬物相互作用

主な副作用とその対策

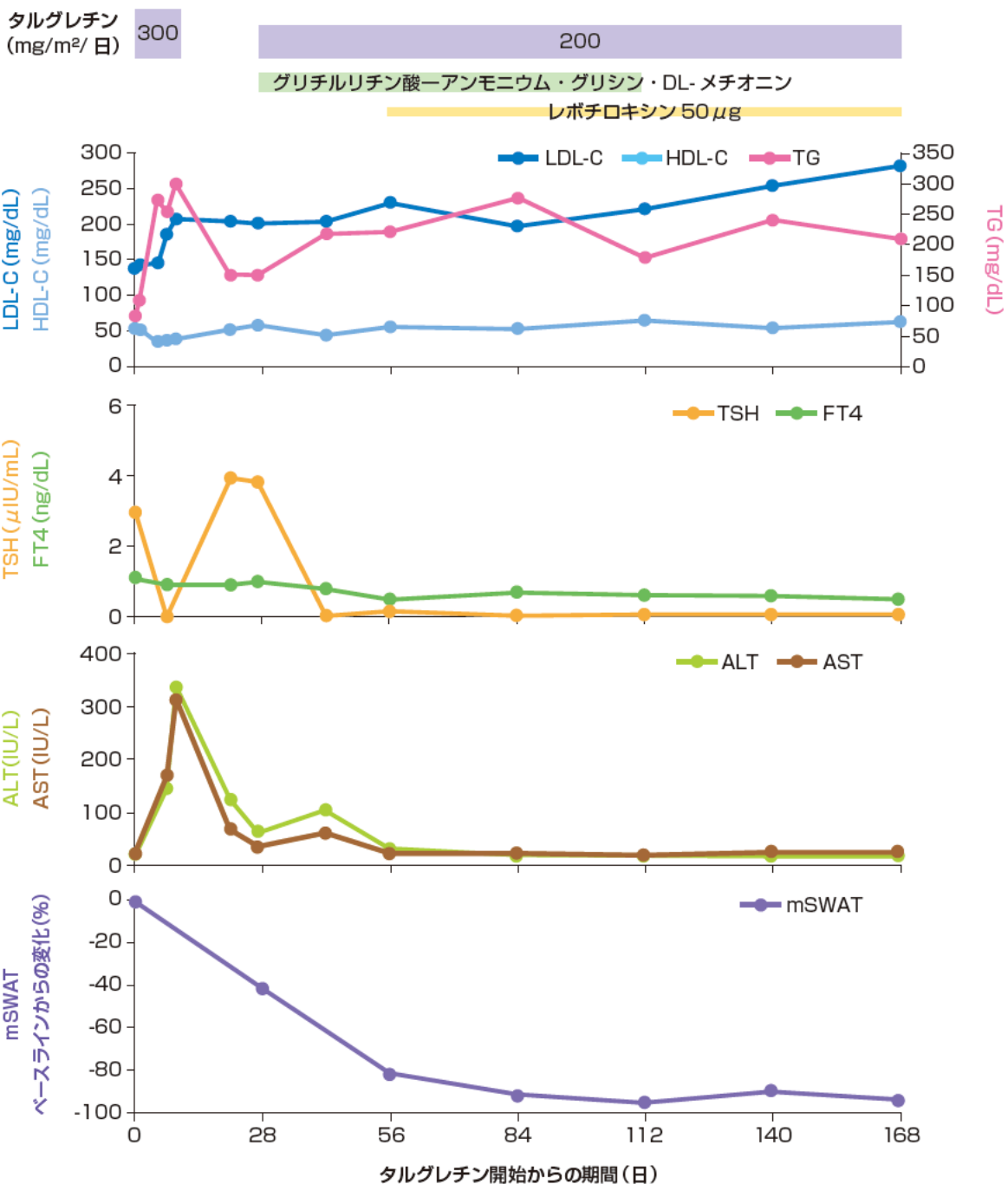
臨床成績

Grade 3のALT増加及びAST増加が認められた症例：菌状息肉症(ⅢA)、40歳代、男性、BMI 20.3

患者背景

診断時期	2008年	診断からタルグレチン投与までの期間	3年11ヵ月
CTCL 前治療歴	NB-UVB、外用ヒドロコルチゾン酪酸エステル、外用ジフルコルトロン吉草酸エステル、外用ベタメタゾン吉草酸エステル(継続中)		
既往歴	なし		
合併症	高カルシウム血症、原発性副甲状腺機能亢進症、高コレステロール血症、低リン血症、そう痒症、痔核		
Grade 3以上の副作用	ALT増加(Grade 3)、AST増加(Grade 3)		

臨床経過



紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

4. 使用成績調査(全例調査)における副作用発現状況

2016年6月23日から2018年6月30日までに本剤の投与が確認された患者に対する登録症例を調査票回収対象症例とし、使用成績調査(全例調査)を実施しました(調査課題名:皮膚T細胞性リンパ腫に対するタルグレチン®カプセル75mgの特定使用成績調査、Protocol No.UTM-T1601)。

副作用は、安全解析対象症例291例中284例に報告され、副作用発現割合は97.6%でした。そのうち、Grade 3以上は59.1%(172/291例)でした。

副作用別発現頻度一覧

器官大分類 (SOC) 基本語 (PT)	安全解析対象症例 (n = 291)		重篤性		Grade	
	例数 (%)	件数	非重篤	重篤	Grade 3未満	Grade 3以上
合計	284(97.6)	1007	249(85.6)	35(12.0)	112(38.5)	172(59.1)
感染症および寄生虫症	31(10.7)	38	27(9.3)	4(1.4)	25(8.6)	6(2.1)
蜂巣炎	4(1.4)	4	4(1.4)	0(0.0)	4(1.4)	0(0.0)
膀胱炎	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
サイトメガロウイルス感染	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
爪の皮膚糸状菌症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
憩室炎	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)
毛包炎	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
真菌感染	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
単純ヘルペス	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
帯状疱疹	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
感染	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
上咽頭炎	5(1.7)	5	5(1.7)	0(0.0)	5(1.7)	0(0.0)
中耳炎	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
爪囲炎	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
肺炎	3(1.0)	3	2(0.7)	1(0.3)	2(0.7)	1(0.3)
膿疱性皮疹	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
敗血症	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
皮膚感染	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
足部白癬	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
尿路感染	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
歯肉膿瘍	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
サイトメガロウイルス血症	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
白癬感染	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
口腔ヘルペス	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
感染性皮膚膿腫	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)

器官大分類 (SOC) 基本語 (PT)	安全解析対象症例 (n=291)		重篤性		Grade	
	例数 (%)	件数	非重篤	重篤	Grade 3未満	Grade 3以上
カンジダ感染	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
*皮膚有棘細胞癌	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
血液およびリンパ系障害	67(23.0)	88	57(19.6)	10(3.4)	30(10.3)	37(12.7)
貧血	26(8.9)	26	23(7.9)	3(1.0)	23(7.9)	3(1.0)
好酸球増加症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
発熱性好中球減少症	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
鉄欠乏性貧血	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)	0(0.0)
白血球減少症	16(5.5)	16	13(4.5)	3(1.0)	10(3.4)	6(2.1)
*リンパ球減少症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
好中球減少症	35(12.0)	35	33(11.3)	2(0.7)	5(1.7)	30(10.3)
*汎血球減少症	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
血小板増加症	4(1.4)	4	4(1.4)	0(0.0)	4(1.4)	0(0.0)
血液毒性	2(0.7)	2	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
免疫系障害	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
*低γグロブリン血症	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
内分泌障害	242(83.2)	247	239(82.1)	3(1.0)	233(80.1)	9(3.1)
*副腎機能不全	4(1.4)	4	2(0.7)	2(0.7)	3(1.0)	1(0.3)
内分泌障害	3(1.0)	3	3(1.0)	0(0.0)	3(1.0)	0(0.0)
甲状腺機能低下症	229(78.7)	229	228(78.4)	1(0.3)	221(75.9)	8(2.7)
続発性甲状腺機能低下症	10(3.4)	10	10(3.4)	0(0.0)	10(3.4)	0(0.0)
甲状腺障害	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
代謝および栄養障害	226(77.7)	307	217(74.6)	9(3.1)	117(40.2)	109(37.5)
*糖尿病	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
高コレステロール血症	52(17.9)	52	52(17.9)	0(0.0)	50(17.2)	2(0.7)
*高血糖	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
*高カリウム血症	5(1.7)	5	5(1.7)	0(0.0)	4(1.4)	1(0.3)
高トリグリセリド血症	122(41.9)	122	118(40.5)	4(1.4)	55(18.9)	67(23.0)
高尿酸血症	5(1.7)	5	5(1.7)	0(0.0)	4(1.4)	1(0.3)
*ビタミンA過剰症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*低アルブミン血症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
低血糖	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
*低カリウム血症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*低ナトリウム血症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
*低リン酸血症	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)

治療スケジュール

投与対象患者の選択

患者または家族への説明と同意

用法及び用量

薬物相互作用

主な副作用とその対策

臨床成績

臨床成績

器官大分類 (SOC) 基本語 (PT)	安全解析対象症例 (n = 291)		重篤性		Grade	
	例数 (%)	件数	非重篤	重篤	Grade 3未満	Grade 3以上
脂質異常症	80(27.5)	80	76(26.1)	4(1.4)	45(15.5)	35(12.0)
食欲減退	8(2.7)	8	8(2.7)	0(0.0)	7(2.4)	1(0.3)
高脂血症	23(7.9)	23	23(7.9)	0(0.0)	17(5.8)	6(2.1)
高アマラーゼ血症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
低HDLコレステロール血症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
精神障害	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*不眠症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
神経系障害	19(6.5)	22	18(6.2)	1(0.3)	16(5.5)	3(1.0)
*浮動性めまい	3(1.0)	3	3(1.0)	0(0.0)	3(1.0)	0(0.0)
*てんかん	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
頭痛	15(5.2)	15	15(5.2)	0(0.0)	14(4.8)	1(0.3)
*感覚鈍麻	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)
*筋痙直	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
眼障害	10(3.4)	10	6(2.1)	4(1.4)	5(1.7)	5(1.7)
*眼瞼炎	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
白内障	6(2.1)	6	3(1.0)	3(1.0)	2(0.7)	4(1.4)
*霧視	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*視力低下	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
耳および迷路障害	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*耳不快感	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
心臓障害	3(1.0)	3	1(0.3)	2(0.7)	1(0.3)	2(0.7)
*狭心症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*心不全	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
*うっ血性心不全	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
血管障害	3(1.0)	3	3(1.0)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.3)
*高血圧	3(1.0)	3	3(1.0)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(1.0)	3	2(0.7)	1(0.3)	3(1.0)	0(0.0)
*咳嗽	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
発声障害	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*胸水	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)	0(0.0)
胃腸障害	29(10.0)	31	28(9.6)	1(0.3)	27(9.3)	2(0.7)
*慢性胃炎	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*便秘	9(3.1)	9	9(3.1)	0(0.0)	9(3.1)	0(0.0)
下痢	6(2.1)	6	6(2.1)	0(0.0)	5(1.7)	1(0.3)
*胃炎	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)

治療スケジュール

投与対象患者の選択

患者または家族への説明と同意

用法及び用量

薬物相互作用

主な副作用とその対策

臨床成績

器官大分類 (SOC) 基本語 (PT)	安全解析対象症例 (n=291)		重篤性		Grade	
	例数 (%)	件数	非重篤	重篤	Grade 3未満	Grade 3以上
*胃食道逆流性疾患	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*痔核	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*口唇腫脹	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
悪心	5(1.7)	5	4(1.4)	1(0.3)	4(1.4)	1(0.3)
膵酵素異常	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
膵炎	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*口内炎	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
嘔吐	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
肝胆道系障害	32(11.0)	32	32(11.0)	0(0.0)	25(8.6)	7(2.4)
肝機能異常	31(10.7)	31	31(10.7)	0(0.0)	24(8.2)	7(2.4)
肝障害	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	20(6.9)	21	18(6.2)	2(0.7)	16(5.5)	4(1.4)
*皮膚囊腫	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
剥脱性皮膚炎	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
薬疹	6(2.1)	6	6(2.1)	0(0.0)	4(1.4)	2(0.7)
*紅斑	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)
*多形紅斑	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)	0(0.0)
*掌蹠角皮症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
光線過敏性反応	3(1.0)	3	3(1.0)	0(0.0)	3(1.0)	0(0.0)
発疹	2(0.7)	2	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
皮膚剥脱	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
*皮膚灼熱感	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
乾癬様皮膚炎	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	13(4.5)	14	12(4.1)	1(0.3)	9(3.1)	4(1.4)
*関節痛	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)
*筋痙縮	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
筋肉痛	5(1.7)	5	5(1.7)	0(0.0)	3(1.0)	2(0.7)
*骨粗鬆症	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*四肢痛	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*関節周囲炎	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
横紋筋融解症	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
*筋骨格硬直	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
腎および尿路障害	7(2.4)	7	6(2.1)	1(0.3)	6(2.1)	1(0.3)
*頻尿	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
腎機能障害	4(1.4)	4	4(1.4)	0(0.0)	4(1.4)	0(0.0)

治療スケジュール

投与対象患者の選択

患者または家族への説明と同意

用法及び用量

薬物相互作用

主な副作用とその対策

臨床成績

臨床成績

器官大分類 (SOC) 基本語 (PT)	安全解析対象症例 (n = 291)		重篤性		Grade	
	例数 (%)	件数	非重篤	重篤	Grade 3 未満	Grade 3 以上
急性腎障害	2(0.7)	2	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	27(9.3)	28	26(8.9)	1(0.3)	25(8.6)	2(0.7)
*胸痛	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
顔面浮腫	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*疲労	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
倦怠感	17(5.8)	17	17(5.8)	0(0.0)	16(5.5)	1(0.3)
末梢性浮腫	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
発熱	5(1.7)	5	5(1.7)	0(0.0)	5(1.7)	0(0.0)
*疾患進行	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
臨床検査	88(30.2)	149	83(28.5)	5(1.7)	57(19.6)	31(10.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(0.3)	1	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(1.7)	5	5(1.7)	0(0.0)	3(1.0)	2(0.7)
アミラーゼ増加	3(1.0)	3	3(1.0)	0(0.0)	1(0.3)	2(0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(2.4)	7	7(2.4)	0(0.0)	5(1.7)	2(0.7)
血中コレステロール増加	8(2.7)	8	8(2.7)	0(0.0)	6(2.1)	2(0.7)
*血中コリンエステラーゼ増加	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6(2.1)	6	6(2.1)	0(0.0)	5(1.7)	1(0.3)
血中クレアチニン増加	3(1.0)	3	3(1.0)	0(0.0)	3(1.0)	0(0.0)
*血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*血中カリウム減少	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*血圧上昇	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
血中トリグリセリド増加	9(3.1)	9	9(3.1)	0(0.0)	7(2.4)	2(0.7)
血中尿素増加	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
*C-反応性蛋白増加	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
好酸球数増加	3(1.0)	3	3(1.0)	0(0.0)	3(1.0)	0(0.0)
ヘモグロビン減少	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
*リパーゼ増加	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
脂質異常	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)
肝機能検査異常	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
*リンパ球数減少	6(2.1)	6	5(1.7)	1(0.3)	3(1.0)	3(1.0)
好中球数減少	31(10.7)	31	30(10.3)	1(0.3)	18(6.2)	13(4.5)
*血小板数減少	2(0.7)	2	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)

治療スケジュール

投与対象患者の選択

患者または家族への説明と同意

用法及び用量

薬物相互作用

主な副作用とその対策

臨床成績

器官大分類 (SOC) 基本語 (PT)	安全解析対象症例 (n = 291)		重篤性		Grade	
	例数 (%)	件数	非重篤	重篤	Grade 3未満	Grade 3以上
甲状腺機能検査異常	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
*体重減少	4(1.4)	4	4(1.4)	0(0.0)	3(1.0)	1(0.3)
白血球数減少	33(11.3)	33	31(10.7)	2(0.7)	29(10.0)	4(1.4)
血小板数増加	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)
遊離トリヨードチロニン減少	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
遊離サイロキシン減少	3(1.0)	3	3(1.0)	0(0.0)	3(1.0)	0(0.0)
肝酵素上昇	2(0.7)	2	2(0.7)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)
*リンパ球形態異常	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
甲状腺ホルモン減少	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)

- ・同一症例で同一PTの副作用が複数回発現した場合、当該PTが1件発現として集計した。
- ・SOC、全体の件数はPTの件数をそれぞれ単純合計して算出した。
- ・全体、SOC、PTの各集計対象内において、それぞれ複数の副作用が発現した場合、重篤の副作用を優先して1例発現として集計した。
- ・よりGradeの高い副作用を優先して1例発現として集計した。
- ・*印は、集計時点の添付文書から予測されない副作用である。

承認番号	22800AMX00025000	薬価収載	2016年4月	販売開始	2016年6月
------	------------------	------	---------	------	---------

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

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
 (貯法)室温保存 (有効期間)24 箇月

- 1. 警告**
- 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]
 - 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。

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1, 9.5参照]
 - 重度の肝障害のある患者 [9.3.1参照]
 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - ビタミンA製剤を投与中の患者 [10.1参照]
 - 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。]

3.組成・性状

3.1 組成

販売名	タルグレチンカプセル75mg
有効成分の名称	ベキサロテン
有効成分の含量(1カプセル中)	ベキサロテンとして75mg
添加剤	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

3.2 製剤の性状

販売名	タルグレチンカプセル75mg
外観・性状	白色楕円形の軟カプセル剤

4.効能又は効果

皮膚T細胞性リンパ腫

5.効能又は効果に関連する注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。[17.1参照]

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。

7.用法及び用量に関連する注意

- 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。
- 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)	0.88-1.12	1.13-1.37	1.38-1.62	1.63-1.87	1.88-2.12	2.13-2.37	2.38-2.62
カプセル数	4	5	6	7	8	9	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)	0.88-0.93	0.94-1.31	1.32-1.68	1.69-2.06	2.07-2.43	2.44-2.62
カプセル数	2	3	4	5	6	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)	0.88-1.12	1.13-1.87	1.88-2.62
カプセル数	1	2	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300mg/m ² (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、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200mg/m ² (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、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100mg/m ² (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、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200mg/dLを超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方を変更する。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して、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。

Grade1はNCI-CTCAE version 4.0による。

8.重要な基本的注意

- 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]
- 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]
- 肺炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の急性肺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、定期的に酵素系を含む検査を実施すること。[9.1.1, 11.1.2参照]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者**
 - 肺炎の既往歴又は危険因子を有する患者
肺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肺炎を発現した例が報告されている。[8.3, 11.1.2参照]
- 肝機能障害患者**
 - 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]
 - 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。
- 生殖能を有する者**
 - 妊婦する可能性のある女性
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こ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併せて使用すること。
- パートナーが妊娠する可能性のある男性**
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。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。

- 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、外表面異常(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、ペ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過剰誘発発育奇形性のおそれがある。[1.1、2.1、9.4.1参照]
- 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。
- 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。
- 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。

10. 相互作用

本剤は CYP3A を誘導することが示されている。

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。

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 ゲムフィロジル (国内未承認)等	ゲムフィ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vastatin、 シノバスタチン、 ミダゾラム等	本剤との併用によりアトルvastatin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 <i>in vitro</i> 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。

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(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。[8.2参照]
- 11.1.2 肺炎(頻度不明)：肺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肺炎を発現した例が報告されている。腹痛等の肺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(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。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(31.3%)、好中球減少症(31.3%)、貧血(18.8%)：[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(25.0%)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。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
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、リンパ節腫、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 ^{注1)}	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2)}

注1) [8.8参照]
注2) [8.9参照]

13. 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。

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。

15. その他の注意

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。

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。[8.9参照]

21. 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。

22. 包装

14カプセル[14カプセル(PTP)×1]

●詳細は添付文書をご参照ください。また、添付文書の改訂に十分ご留意ください。

●本DIIは2022年9月改訂(第1版)の添付文書に基づき作成

製造販売元  株式会社 **ミノファージン製薬**
東京都新宿区西新宿3-2-11
<https://www.minophagen.co.jp>

BSC002008MEA
2022年12月改訂