

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、2016 年 1 月に本邦において「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。また、皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫 (以下、ATL) を対象とした国内第 II 相臨床試験 (B-1801 試験) 及びその継続試験 (B-1901 試験) の結果により、ベキサロテンの有効性及び安全性が確認されたため、「皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果の追加を目的として、医薬品製造販売承認事項一部変更申請を実施し、2024 年 6 月に追加承認されました。

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、必ず最新の電子添文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 教授 菅谷 誠 先生

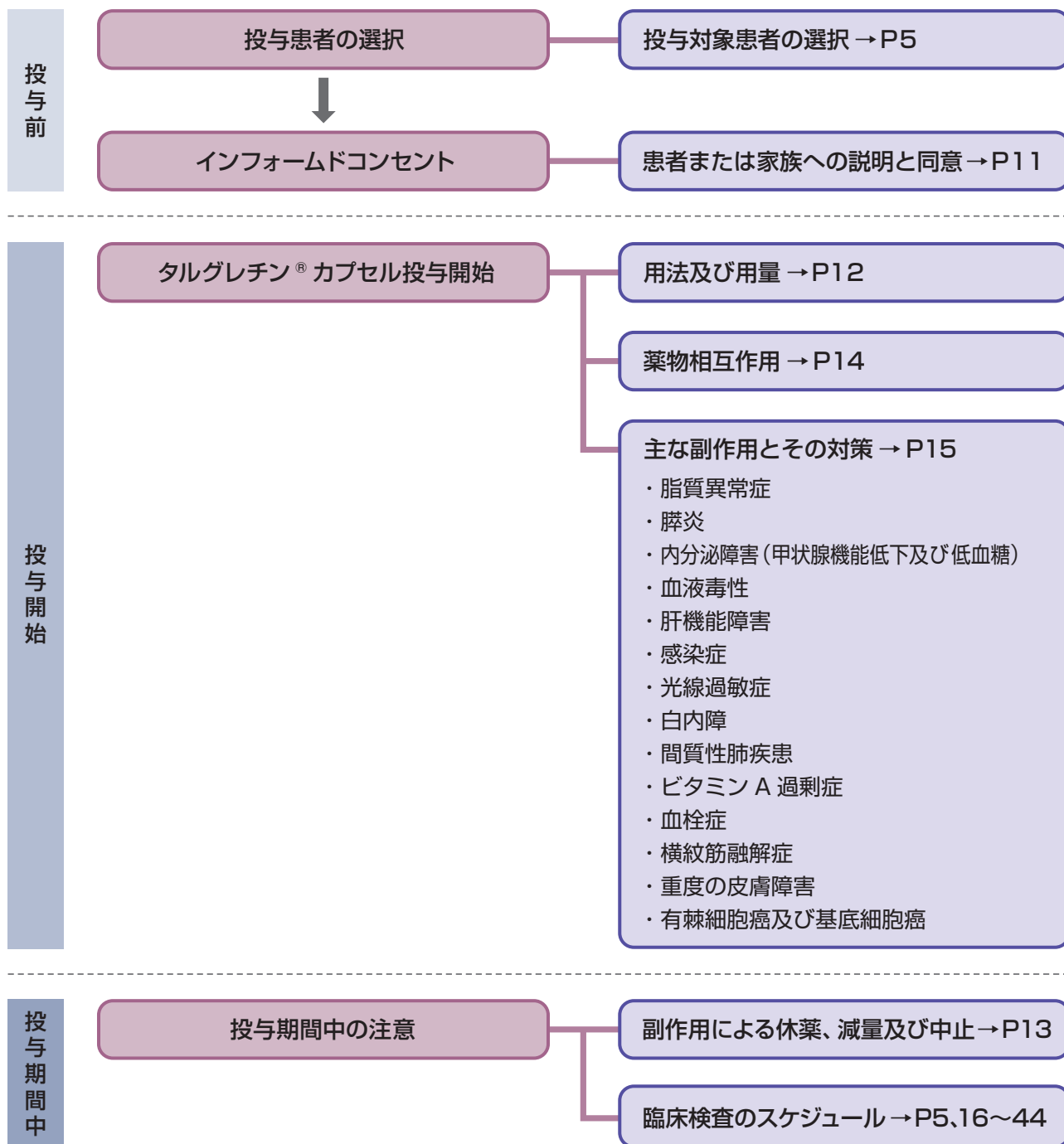
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 病態医療科学分野 教授 内丸 薫 先生

■ ■ 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	8
4. 特に注意が必要な背景を有する患者	9
患者または家族への説明と同意	11
用法及び用量	12
薬物相互作用	14
主な副作用とその対策	15
1. 脂質異常症	16
2. 膵炎	20
3. 内分泌障害（甲状腺機能低下及び低血糖）	22
4. 血液毒性	25
5. 肝機能障害	27
6. 感染症	30
7. 光線過敏症	32
8. 白内障	33
9. 間質性肺疾患	35
10. ビタミン A 過剰症	36
11. 血栓症	38
12. 横紋筋融解症	40
13. 重度の皮膚障害	42
14. 有棘細胞癌及び基底細胞癌	44
15. 参考	45
臨床成績	47
1. 国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験) の有効性	47
2. 国内第 II 相試験 (B-1801 試験) の有効性	48
3. 国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験) における副作用発現状況	49
4. 国内第 II 相試験 (B-1901 試験) における副作用発現状況	51
5. 国内第 II 相試験 (B-1901 試験) における本剤の休薬・減量又は 投与中止に至った症例の情報	53
6. 国内第 I / II 相試験 (B-1101 試験) の症例提示	55
7. 使用成績調査 (全例調査) における副作用発現状況	59

■ 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。



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。

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

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、また致死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、国内臨床試験では、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、通常の月経周期の2日目又は3日目に開始してください。

男性患者

- 本剤投与中ならびに最終投与後3カ月間は性交渉の際にバリア法(コンドーム)を用いて避妊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
- 皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

〈皮膚T細胞性リンパ腫〉

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

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

〈皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫〉

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

国内第I/II相試験(B-1101試験)において、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組織型別、病期別の有効性及び安全性が確認されました。

また、ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1801試験)及びその継続試験(B-1901試験)の結果を踏まえ、皮膚病変を有するATL患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたため、予定される効能又は効果を「皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫」として本剤の適応追加に係る承認申請を実施しました。

■ 国内第I/II相試験(B-1101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(B-1101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

■ 国内第Ⅱ相試験(B-1801試験及びB-1901試験)におけるATL病型別の内訳

ATL病型		例数 (%)		
		開始用量 100mg/m ² /day群 (n=15)	開始用量 300mg/m ² /day群 (n=17)	合計 (n=32)
下山分類	くすぶり型	12(80.0)	12(70.6)	24(75.0)
	慢性型 (予後不良因子なし)	2(13.3)	3(17.6)	5(15.6)
	慢性型 ¹⁾ (予後不良因子あり)	0	0	0
	リンパ腫型 ¹⁾	0	0	0
	急性型 ¹⁾	1(6.7)	2(11.8)	3(9.4)
インドレントATL/ アグレッシブATL	インドレントATL	14(93.3)	14(82.4)	28(87.5)
	アグレッシブATL	1(6.7)	3 (17.6) ²⁾	4(12.5)

1) 過去の化学療法(分子標的薬を含む)により寛解し、病勢が安定している症例

2) 急性転化の既往のあるくすぶり型 1 例をアグレッシブATLに分類

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 $16\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ で外表異常(口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出)、内臓異常(小眼球)並びに骨格異常・変異(頭蓋骨、椎骨及び胸骨)の発現頻度が有意に増加し、投与量 $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 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加することにより、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. 特に注意が必要な背景を有する患者

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

- ・ 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある女性で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少なくとも1カ月前から、投与中及び投与終了後少なくとも1カ月後までは必ず避妊させること。
- ・ 本剤の投与は次の正常な生理周期の2日又は3日目まで開始しないこと。
- ・ 本剤の投与開始前1週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
- ・ 本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。
- ・ 本剤が経口避妊薬の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。

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

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。

■ 投与対象患者の選択

- 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、授乳の継続または中止を検討してください。
- 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。

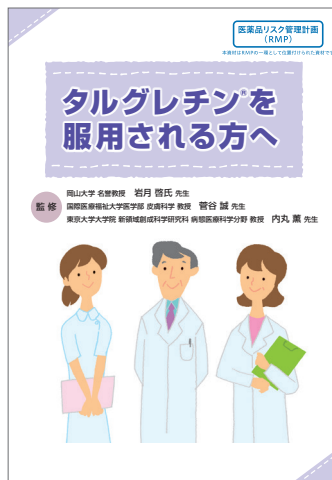
患者または家族への説明と同意

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®の治療は、皮膚T細胞性リンパ腫の患者さんと皮膚に症状のある成人T細胞白血病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)は体表面積(体重と身長から算出)をもとに、年齢や症状、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
- 肝臓に重い障害のある方
- 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(発熱、発疹、呼吸困難など)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、服用前に主治医に相談してください。

- 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カ月前から服用中および終了後1カ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相談してください。
- 授乳中の方
タルグレチン®服用中は、授乳について主治医に相談してください。
- 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(胆石、脂質異常症、糖尿病、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
- 以下の治療をしている方

薬や治療法		タルグレチン®服用により起こる可能性がある作用
アトルバスタチン シンバスタチン	脂質異常症治療薬	アトルバスタチン、シンバスタチンの作用が弱まる
ミダゾラム	鎮静薬	ミダゾラムの作用が強まる
インスリンなどの糖尿病治療薬	糖尿病治療薬	糖尿病治療薬の作用が強まる
PUVA療法、UVB療法など	紫外線療法	光線過敏症を発現するおそれがある

■ 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

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 version 4.0)が発現した場合の休薬、減量又は中止の参考として、国内臨床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。

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ので、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
- 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
- 白内障
- 間質性肺疾患
- ビタミンA過剰症
- 血栓症
- 横紋筋融解症
- 重度の皮膚障害
- 有棘細胞癌及び基底細胞癌

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(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。

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)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15.6%(5/32例)、高脂血症が3.1%(1/32例)、高トリグリセリド血症が53.1%(17/32例)、高コレステロール血症が31.3%(10/32例)、低HDLコレステロール血症が12.5%(4/32例)、血中コレステロール増加が6.3%(2/32例)及び低比重リポ蛋白増加が3.1%(1/32例)認められ、このうちGrade 3(CTCAE version 4.0)以上の脂質異常症が6.3%(2/32例)及び高トリグリセリド血症が9.4%(3/32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	3	7	2	1		
	B-1901		4	5	1		
	401*		10	4		1	
	L1069-23	2	3	16	4	2	1
	L1069-24	2	3	18	13	2	
高トリグリセリド血症	B-1101	5	6	1			
	B-1901	5	10	1	1		
	401*	1	27	5	1	1	
	L1069-23	7	5	21	9	4	
	L1069-24	14	13	35	10	1	
脂質異常症	B-1101		1				
	B-1901		4				
	401*	1			1		
	L1069-23						
	L1069-24						

※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、国内臨床試験では、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

LDL コレステロール	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**
HDL コレステロール	40mg/dL 未満	低HDL コレステロール血症
トリグリセライド	150mg/dL 以上 (空腹時採血*)	高トリグリセライド血症
	175mg/dL 以上 (随時採血*)	
Non-HDL コレステロール	170mg/dL 以上	高non-HDL コレステロール血症
	150～169mg/dL 以上	境界領域 non-HDL コレステロール血症**

* 基本的に10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。空腹時であることが確認できない場合を「随時」とする。

** スクリーニングで境界域高LDL-C血症、境界域高non-HDL-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式($TC - HDL-C - TG/5$)で計算する(ただし空腹時採血のみ)。または直接法で求める。
- ・ TGが400mg/dL以上や随時採血の場合はnon-HDL-C($= TC - HDL-C$)かLDL-C直接法を使用する。ただしスクリーニングでnon-HDL-Cを用いる時は、高TG血症を伴わない場合はLDL-Cとの差が+30mg/dLより小さくなる可能性を念頭に置いてリスクを評価する。
- ・ TGの基準値は空腹時採血と随時採血により異なる。
- ・ HDL-Cは単独では薬物介入の対象とはならない。

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診療ガイド2023年版

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

■ 主な副作用とその対策

■ 生活習慣の改善

禁煙	禁煙は必須。受動禁煙を防止。
体重管理	定期的に体重を測定する。 BMI<25kg/m ² であれば適正体重を維持する。 BMI≥25kg/m ² の場合は、総エネルギー摂取量を消費エネルギー量より少なくし、体重減少を図る。
食事管理	適切な総エネルギー摂取量と、三大栄養素(たんぱく質、脂肪、炭水化物)およびビタミン、ミネラルをバランスよく摂取する。 飽和脂肪酸やコレステロールを過剰に摂取しない。 トランス脂肪酸の摂取を控える。 n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やす。 食物繊維の摂取を増やす。 減塩し、食塩摂取量は6g未満/日を目指す。
身体活動・運動	中等度以上*の有酸素運動を中心に、習慣的に行う(毎日合計30分以上を目標)。 日常生活の中で、座位行動**を減らし、活動的な生活を送るように注意を促す。 有酸素運動の他にレジスタンス運動や柔軟運動も実施することが望ましい。
飲酒	アルコールの摂取は25g/日***以下、あるいはできるだけ減らす。 休肝日を設ける。

* 中等度以上とは3 METs以上の強度を意味する。METsは安静時代謝の何倍に相当するかを示す活動強度の単位。

** 座位行動とは座位および臥位におけるエネルギー消費量が1.5 METs以下の全ての覚醒行動。

*** ビールで大瓶1本(633 mL)、日本酒で1合強、ワインで250 mL程度まで。

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診療ガイド2023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。

■ 脂質異常症治療薬の特性と副作用

分類	LDL-C	Non HDL-C	TG	HDL-C	副作用
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、CK上昇、肝障害、空腹時血糖値およびHbA1c値の上昇、間質性肺炎など
小腸コレステロール トランスポーター 阻害薬	↓↓↓	↓↓↓	↓	↑	肝障害、CK上昇 ※ワルファリンとの併用でワルファリンの薬効増強を認めることがあるので注意が必要である
陰イオン交換樹脂	↓↓↓	↓↓↓	↑	↑	消化器症状 ※エゼチミブ、ジギタリス、ワルファリン、甲状腺およびチロキシン製剤との併用ではそれら薬剤の薬効を減ずることがあるので注意が必要である
プロブコール	↓	↓	—	↓↓↓	可逆性のQT延長や消化器症状など
PCSK9阻害剤	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓～↓↓↓	—～↑	注射部位反応、鼻咽頭炎、胃腸炎、肝障害、CK上昇など
MTP阻害薬*	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓	肝炎、肝機能障害、胃腸障害
フィブラート系薬	↑～↓	↓	↓↓↓↓	↑↑	横紋筋融解症、胆石症、肝障害など
選択的PPAR α モジュレーター	↑～↓	↓	↓↓↓↓	↑↑	横紋筋融解症、胆石症など
ニコチン酸誘導体	↓	↓	↓↓↓	↑	顔面潮紅や掻痒感、肝障害など
n-3系多価不飽和 脂肪酸	—	—	↓	—	消化器症状、出血傾向や発疹など

* ホモFH患者が適応

↓↓↓↓: ≤-50% ↓↓↓: -50～-30% ↓↓: -30～-20% ↓: -20～-10% —: -10～10% ↑: 10～20% ↑↑: 20～30%

詳しくは各薬剤の電子添文を参照のこと

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診療ガイド2023年版より改変

参考 CTCAE v5.0-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)基準範囲上限

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

2. 膵炎

発現状況

国内臨床試験

CTCL 患者を対象とした国内第 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。ATL 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験(B-1901 試験、2022 年 11 月 30 日データカットオフ)では、膵炎の発現は認められませんでした。膵炎に関連した有害事象として悪心が 9.4%(3/32 例)、腹痛及び上腹部痛が 6.3%(2/32 例)、嘔吐及びアミラーゼ増加がそれぞれ 3.1%(1/32 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)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、国内臨床試験では、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 13 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 v5.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
膵炎	—	酵素の上昇; 画像所見のみ	高度の疼痛;嘔吐; 内科的治療を要する (例:除痛や栄養の支持)	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、CTCL患者を対象とした国内第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。

ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)において、甲状腺機能低下に関連した有害事象として、甲状腺機能低下症が75.0%(24/32例)、中枢性甲状腺機能低下症及び血中甲状腺刺激ホルモン減少が3.1%(1/32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。

低血糖について、ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)において、低血糖に関連した有害事象として、不安及び傾眠が3.1%(1/32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。

*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。

■ 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				
	B-1901	7	17				
	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						
	B-1901						
	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、国内臨床試験では、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 v5.0-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; 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)基準範囲下限

4. 血液毒性

発現状況

国内臨床試験

CTCL患者を対象とした国内第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)、好中球減少症及び白血球数減少がそれぞれ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及び好中球数減少がそれぞれ6.3%(1/16例)認められました。

ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)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9.4%(3/32例)、白血球数減少が12.5%(4/32例)、好中球減少症が18.8%(6/32例)、好中球数減少が12.5%(4/32例)、貧血が6.3%(2/32例)及びリンパ球数減少が9.4%(3/32例)認められ、このうちGrade 3(CTCAE version 4.0)以上の白血球減少症が3.1%(1/32例)、白血球数減少が6.3%(2/32例)、好中球減少症が15.6%(5/32例)、好中球数減少が12.5%(4/32例)及びリンパ球数減少が6.3%(2/32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、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)、骨髓機能不全が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)、骨髓機能不全が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。

■ 主な副作用とその対策

■ 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	1	1	3	1		
	B-1901	1		2			
	401*	1	1		1		
	L1069-23		2	5	7	1	
	L1069-24	2	2	13	6	3	
好中球減少症	B-1101	1	1	2	1		
	B-1901	1		2	1	1	1
	401*		5		3	1	
	L1069-23						
	L1069-24						
貧血	B-1101		1		3		
	B-1901			2			
	401*			1	1	1	
	L1069-23			3	2		2
	L1069-24	1	1	1	6	2	2

※E7273-G000-401試験

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、国内臨床試験では、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 v5.0-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)基準範囲下限

5. 肝機能障害

発現状況

国内臨床試験

CTCL 患者を対象とした国内第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。

ATL 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)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15.6%(5/32例)、ALT増加が6.3%(2/32例)、脂肪肝、肝嚢胞及びAST増加がそれぞれ3.1%(1/32例)認められ、このうちGrade 3(CTCAE version 4.0)以上の肝機能異常が6.3%(2/32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。

■ 主な副作用とその対策

■ 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 B-1901 401* L1069-23 L1069-24	1	2 1	1 2 1 1	3 1		1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	B-1101 B-1901 401* L1069-23 L1069-24	1 1	1 3 1	1 1 2	2 1 1 4	2 1	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	B-1101 B-1901 401* L1069-23 L1069-24	1 1	1 4 1	1 2	2 1 1 4	2 1	1
高ビリルビン血症	B-1101 B-1901 401* L1069-23 L1069-24				2 1	1	
血中アルカリホスファターゼ増加	B-1101 B-1901 401* L1069-23 L1069-24			1	1 2	1 1	2 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、国内臨床試験では、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を行い、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、13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 v5.0-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	ベースラインが基準 範囲内の場合>ULN -3.0×ULN; ベースラインが異常 値の場合1.5-3.0× ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>3.0 -5.0×ULN; ベースラインが異常 値の場合>3.0-5.0 ×ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>5.0 -20.0×ULN; ベースラインが異常 値の場合>5.0-20.0 ×ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>20.0 ×ULN; ベースラインが異常 値の場合>20.0× ベースライン	—
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	ベースラインが基準 範囲内の場合>ULN -3.0×ULN; ベースラインが異常 値の場合1.5-3.0× ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>3.0 -5.0×ULN; ベースラインが異常 値の場合>3.0-5.0 ×ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>5.0 -20.0×ULN; ベースラインが異常 値の場合>5.0-20.0 ×ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>20.0 ×ULN; ベースラインが異常 値の場合>20.0× ベースライン	—
血中ビリルビン 増加	ベースラインが基準 範囲内の場合>ULN -1.5×ULN; ベースラインが異常 値の場合>1.0-1.5× ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>1.5 -3.0×ULN; ベースラインが異常 値の場合>1.5-3.0 ×ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>3.0 -10.0×ULN; ベースラインが異常 値の場合>3.0-10.0 ×ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>10.0 ×ULN; ベースラインが異常 値の場合>10.0× ベースライン	—
アルカリホス ファターゼ増加	ベースラインが基準 範囲内の場合>ULN -2.5×ULN; ベースラインが異常 値の場合2.0-2.5× ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>2.5 -5.0×ULN; ベースラインが異常 値の場合>2.5-5.0 ×ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>5.0 -20.0×ULN; ベースラインが異常 値の場合>5.0-20.0 ×ベースライン	ベースラインが基準 範囲内の場合>20.0 ×ULN; ベースラインが異常 値の場合>20.0× ベースライン	—
肝不全	—	—	羽ばたき振戦; 軽度の脳症; 薬物性肝障害; 身の回りの日常生 活動作の制限	生命を脅かす; 中等度から高度の 脳症; 昏睡;	死亡

ULN:(施設)基準範囲上限

6. 感染症

発現状況

国内臨床試験

CTCL 患者を対象とした国内第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。

ATL 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)において、感染症に関連した有害事象として、上咽頭炎が28.1%(9/32例)、爪囲炎が6.3%(2/32例)、毛包炎、真菌感染、皮膚真菌感染、歯肉炎、带状疱疹、麦粒腫、口腔カンジダ症、外耳炎、歯周炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、細菌感染、咽喉頭炎、ダニ皮膚炎、口唇感染、口腔ヘルペス、感染性皮膚嚢腫、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びCOVID-19がそれぞれ3.1%(1/32例)認められ、このうちGrade 3(CTCAE version 4.0)以上の皮膚感染が3.1%(1/32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、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、带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 v5.0-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	外科的処置を要する; 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; 内服治療を要する(例: 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; 侵襲的治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
副鼻腔炎	—	限局性; 内服治療を要する(例: 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; 侵襲的治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
敗血症	—	—	血液培養陽性で徴候 や症状がある; 治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

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

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

CTCL 患者を対象とした国内第 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。なお、ATL 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験 (B-1901 試験) では、光線過敏性反応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 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、13 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 v5.0-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: 麻酔性薬剤、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、CTCL患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B-1101試験)及びATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1801試験、B-1901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

CTCL患者を対象とした国内第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。ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)において、白内障に関連した有害事象として、白内障が6.3%(2/32例)、白内障手術が3.1%(1/32例)認められ、このうちGrade 3(CTCAE version 4.0)以上の白内障が3.1%(1/32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、国内臨床試験では、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、13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。

■ 主な副作用とその対策

参考 CTCAE v5.0-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	症状があり、中等度 の視力の低下を伴う (最高矯正視力0.5 以上または既知の ベースラインから3 段階以下の視力低 下); グレア症状が身の回 り以外の日常生活動 作に影響がある	症状があり、顕著な 視力の低下を伴う (最高矯正視力0.5 未満、0.1を超える、 または既知のベース ラインから3段階を 超える視力低下); 身の回りの日常生活 動作の制限	罹患眼の最高矯正 視力0.1以下	—

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

9. 間質性肺疾患

発現状況

国内臨床試験

CTCL患者を対象とした国内第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。

ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)において、間質性肺疾患に関連した有害事象として、肺臓炎が3.1%(1/32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)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 v5.0-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

CTCL 患者を対象とした国内第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。ATL 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)において、食欲減退及び頭痛がそれぞれ12.5%(4/32例)、悪心及び関節痛がそれぞれ9.4%(3/32例)、爪囲炎6.3%(2/32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、13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 v5.0-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	外科的処置を要する; 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	摂食習慣の変化を伴 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	他人にも容易にわか る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

CTCL 患者を対象とした国内第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。

ATL 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (B-1901 試験、2022 年 11 月 30 日データカットオフ) において、有害事象として Grade 2 (CTCAE version 4.0) の深部静脈血栓症が 3.1% (1/32 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 v5.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
血栓塞栓症	内科的治療を要さない(例:表在性血栓症)	内科的治療を要する	緊急の内科的治療を要する(例:肺塞栓症または心臓内血栓)	循環動態が不安定または神経学的に不安定で生命を脅かす	死亡
心筋梗塞	—	症状がなく、心筋酵素の軽微な異常があるが、心電図上の虚血性変化はない	高度の症状; 心筋酵素の異常; 循環動態は安定; 心電図変化は梗塞を示す	生命を脅かす; 循環動態が不安定	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

CTCL 患者を対象とした国内第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。

ATL 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)において、有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が15.6%(5/32例)及び筋肉痛が3.1%(1/32例)認められ、このうちGrade 3(CTCAE version. 4.0)以上の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が9.4%(3/32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、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 v5.0-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	—
急性腎障害	—	—	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; 患者の自覚はあるが、 診察では明らかではない	症状がある; 診察にて明らか; 身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—	—
筋肉痛	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	—	—
クレアチニン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	—

ULN: (施設) 基準範囲上限

13. 重度の皮膚障害

発現状況

国内臨床試験

CTCL患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B-1101試験)においては、重度の皮膚障害に関連する有害事象の発現は認められませんでした。

ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)において、副作用としてGrade 3以上のスティーヴンス・ジョンソン症候群及び薬疹がそれぞれ3.1%(1/32例)、Grade 2の口内炎が6.3%(2/32例)及び口腔粘膜剥脱が3.1%(1/32例)認められました。また、有害事象としてGrade 1の多形紅斑及び皮膚びらんがそれぞれ3.1%(1/32例)認められました。

また、開始用量群別では、開始用量100mg/m²/day群15例において3件2例(薬疹、皮膚びらん及びスティーヴンス・ジョンソン症候群が各1件)、開始用量300mg/m²/day群17例において4件3例(口内炎が2件、口腔粘膜剥脱及び多形紅斑が各1件)に有害事象として認められました。

海外臨床試験

海外第Ⅳ相試験(E7273-G000-401試験)においては、重度の皮膚障害に関連する重篤な副作用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、重度の皮膚障害に関連したGrade 3以上の副作用として剥脱性皮膚炎が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、重度の皮膚障害に関連したGrade 3以上の副作用として剥脱性皮膚炎が4.3%(4/94例)及び水疱性皮膚炎が2.1%(2/94例)認められました。

国内製造販売後の使用経験

国内製造販売後の使用経験(2022年7月21日時点)において、重度の皮膚障害に関連した重篤な副作用は多形紅斑及び薬疹がそれぞれ1件報告されました。

海外製造販売後の使用経験

海外製造販売後の使用経験(2022年1月21日時点)において、重度の皮膚障害に関連した重篤な副作用は皮膚剥脱及び中毒性皮膚疹がそれぞれ4件、全身性剥脱性皮膚炎が3件、薬疹、多形紅斑、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、剥脱性発疹及び皮膚壊死がそれぞれ1件報告されました。

対策

- 本剤投与中は観察を十分に行い、発熱、全身の発赤、皮膚・粘膜のただれ、水膨れ等があらわれた場合には、スティーヴンス・ジョンソン症候群等の重度の皮膚障害の可能性を考慮し、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し、適切な処置を行ってください。

参考 CTCAE v5.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
スティーヴンス・ジョンソン症候群	—	—	体表面積の<10%を占める表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、表皮剥離、粘膜剥離)	体表面積の10-30%を占める表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、表皮剥離、粘膜剥離)	死亡
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う; ICUや熱傷治療ユニットでの治療を要する	死亡

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

14. 有棘細胞癌及び基底細胞癌

発現状況

国内臨床試験

CTCL患者を対象とした国内第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。

ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(B-1901試験、2022年11月30日データカットオフ)において、有棘細胞癌及び基底細胞癌に関連する有害事象としてGrade 1(CTCAE version. 4.0)の皮膚乳頭腫及び感染性皮膚嚢腫がそれぞれ3.1%(1/32例)、Grade 2(CTCAE version. 4.0)の皮膚乳頭腫が6.3%(2/32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

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。

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。

■ 主な副作用とその対策

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。

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Ⅱ相試験(B-1801試験)の有効性

皮膚病変を有するATL患者^{注1)}を対象とした国内第Ⅱ相試験において、17例に本剤300 mg/m²を1日1回、最大24週間、食後に経口投与しました。また、本剤300mg/m²を24週間投与した後に一定の有効性が認められ^{注2)}、かつ被験者が投与継続を希望した場合には24週以降も投与を継続しました。主要評価項目であるmSWATによる奏効(完全寛解+部分寛解)率(総合最良効果)は70.6%(12/17例)であり、効果判定の内訳は下表の通りでした。

注1)以下の患者が対象とされた。

- ・インドレントATL(くすぶり型及び予後不良因子を有さない慢性型)
- ・1レジメン以上の化学療法により寛解が得られたアグレッシブATL(急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型、並びに急性転化したインドレントATL患者も含む)で皮膚病変以外の病勢が安定している患者

注2)投与開始後24週時点で、mSWAT又はATL治療効果判定基準(一部改変)による評価で「増悪」に該当しない場合。

		寛解例数/評価例数	奏効(CR + PR) ^{注)} 率 (総合最良効果) (95%信頼区間)(%)
全体		12/17	70.6%(46.9, 86.7)
病期別	インドレントATL	10/14	71.4%
	アグレッシブATL	2/3	66.7%

注)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. 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
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

	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
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

4. 国内第Ⅱ相試験(B-1901試験)における副作用発現状況

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

■ ATL患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験(B-1901試験)における副作用別発現頻度一覧

	開始用量100mg/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	15			17		
副作用	15	100.0	50	16	94.1	87
血液およびリンパ系障害	3	20.0	5	4	23.5	7
貧血	1	6.7	1	1	5.9	1
白血球減少症	1	6.7	1	2	11.8	3
好中球減少症	2	13.3	3	3	17.6	3
内分泌障害	9	60.0	9	16	94.1	16
甲状腺機能低下症	9	60.0	9	15	88.2	15
中枢性甲状腺機能低下症	0	0.0	0	1	5.9	1
代謝および栄養障害	10	66.7	18	15	88.2	31
高コレステロール血症	3	20.0	3	7	41.2	13
高カリウム血症	2	13.3	2	0	0.0	0
高トリグリセリド血症	9	60.0	10	8	47.1	8
低アルブミン血症	0	0.0	0	1	5.9	1
脂質異常症	0	0.0	0	5	29.4	5
食欲減退	0	0.0	0	1	5.9	1
高脂血症	1	6.7	1	0	0.0	0
低HDLコレステロール血症	2	13.3	2	2	11.8	3
神経系障害	1	6.7	1	3	17.6	3
頭痛	1	6.7	1	1	5.9	1
味覚障害	0	0.0	0	2	11.8	2
血管障害	1	6.7	1	0	0.0	0
深部静脈血栓症	1	6.7	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	6.7	2	0	0.0	0
咳嗽	1	6.7	1	0	0.0	0
鼻漏	1	6.7	1	0	0.0	0

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

5. 国内第Ⅱ相試験(B-1901試験)における本剤の休薬・減量又は投与中止に至った症例の情報

休薬・減量又は投与中止に至った症例の割合

ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、開始用量100mg/m²/day群の15例中4例(26.7%)、開始用量300mg/m²/day群の17例中9例(52.9%)が本剤の休薬・減量に至りました。また、開始用量100mg/m²/day群の15例中10例(66.7%)、開始用量300mg/m²/day群の17例中13例(76.5%)が本剤の投与中止に至りました。

	開始用量100mg/m ² /day群		開始用量300mg/m ² /day群	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)
休薬・減量に至った症例	4	(26.7)	9	(52.9)
投与中止に至った症例	10	(66.7)	13	(76.5)

投与開始から休薬・減量に至るまでの期間

ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における休薬・減量理由(有害事象名)及び投与開始から休薬・減量に至るまでの期間は下表の通りでした。

休薬・減量理由 (有害事象名)	投与開始から休薬・減量に至るまでの期間					
	1～7日	8～14日	15～28日	29～91日	92～183日	184日～
白血球減少症/白血球数減少			2		1	1
好中球減少症/好中球数減少	1		1	1	4	5
リンパ球数減少						1
高トリグリセリド血症	1	2				
脂質異常症		2				
肝機能異常				2		
スティーヴンス・ジョンソン症候群			1			
白内障						1
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加		1		1		1

投与開始から投与中止に至るまでの期間

ATL 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における中止理由(該当する中止基準)及び投与開始から投与中止に至るまでの期間は下表の通りでした。

中止理由 (該当する中止基準)	投与開始から休薬・減量に至るまでの期間					
	1～7日	8～14日	15～28日	29～91日	92～183日	184日～
中止理由(02)			1	1		
中止理由(03)			1	3	1	7
中止理由(04)						1
中止理由(07)		1		1		
中止理由(08)					2	
中止理由(09)	1				1	
中止理由(10)				2		

中止理由(02): 治験期間中に被験者に急性転化がみられた場合

中止理由(03): いずれかの評価時点で mSWAT 又は ATL 治療効果判定規準(一部改変)による評価により「PD」と判定された場合

中止理由(04): トリグリセリド血症を除く Grade 3 以上の有害事象の発現による休薬後、4 週間休薬しても、CTCAE ver.4.0 Grade 1 以下に改善しない場合

中止理由(07): 有害事象の発現を認め、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断した場合

中止理由(08): 被験者の状態が悪化して、治験責任医師又は治験分担医師が本薬の投与継続を不適切と判断した場合

中止理由(09): 被験者が治験の中止を希望した場合

中止理由(10): 本薬の投与を中止することが被験者にとって最善と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合

6. 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B-1101試験)の症例提示

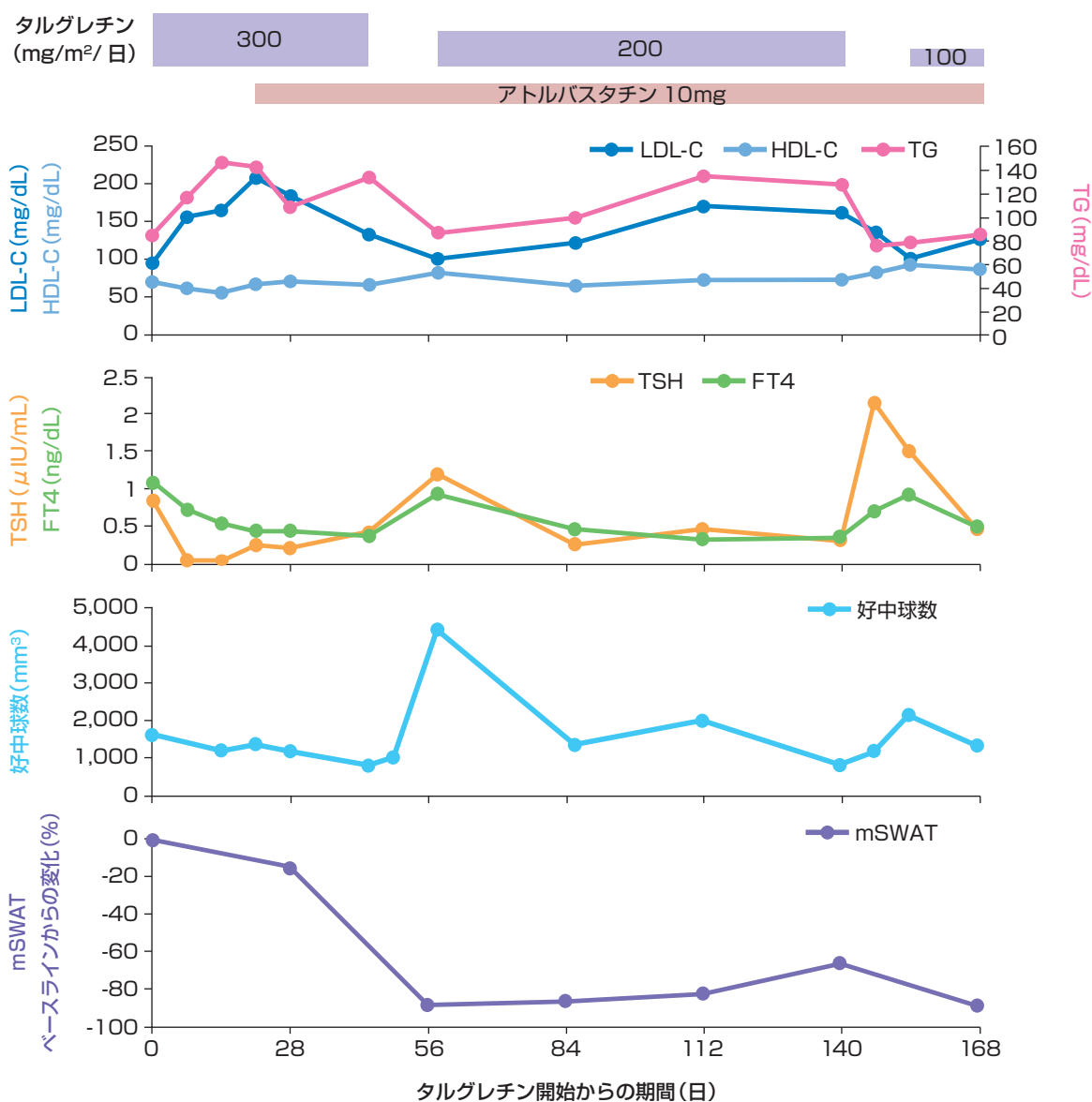
用量制限毒性は、150mg/m²群ではみられず、300mg/m²群では13例中4例(30.8%)に認められ、Grade 3の好中球減少症、Grade 3の好中球数減少及びGrade 4の高トリグリセリド血症が各1例、Grade 3のALT増加及びAST増加が1例でした。

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ジ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

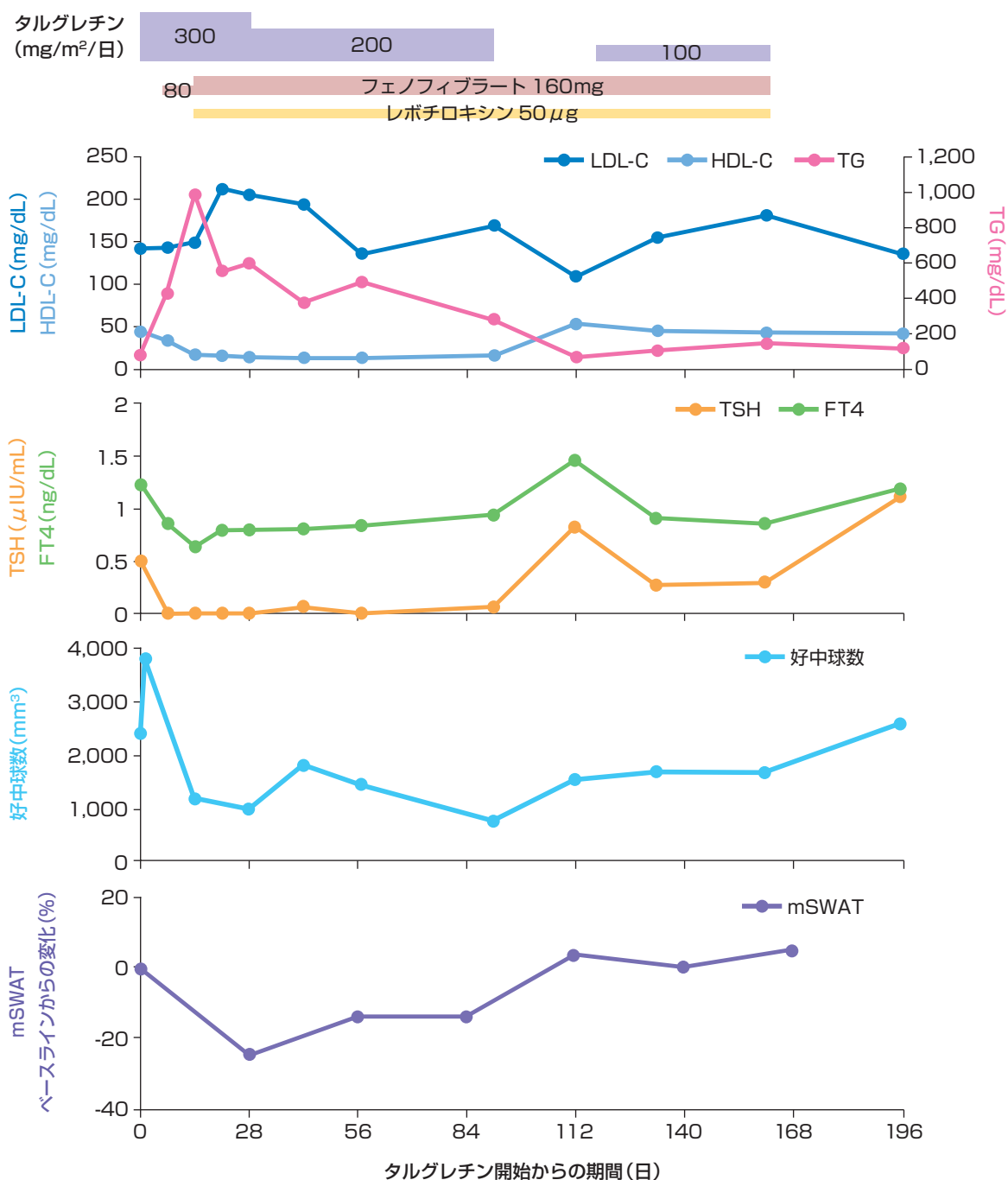


Grade 3の好中球数減少が認められた症例：菌状息肉症（IB）、50歳代、男性、BMI 21.1

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

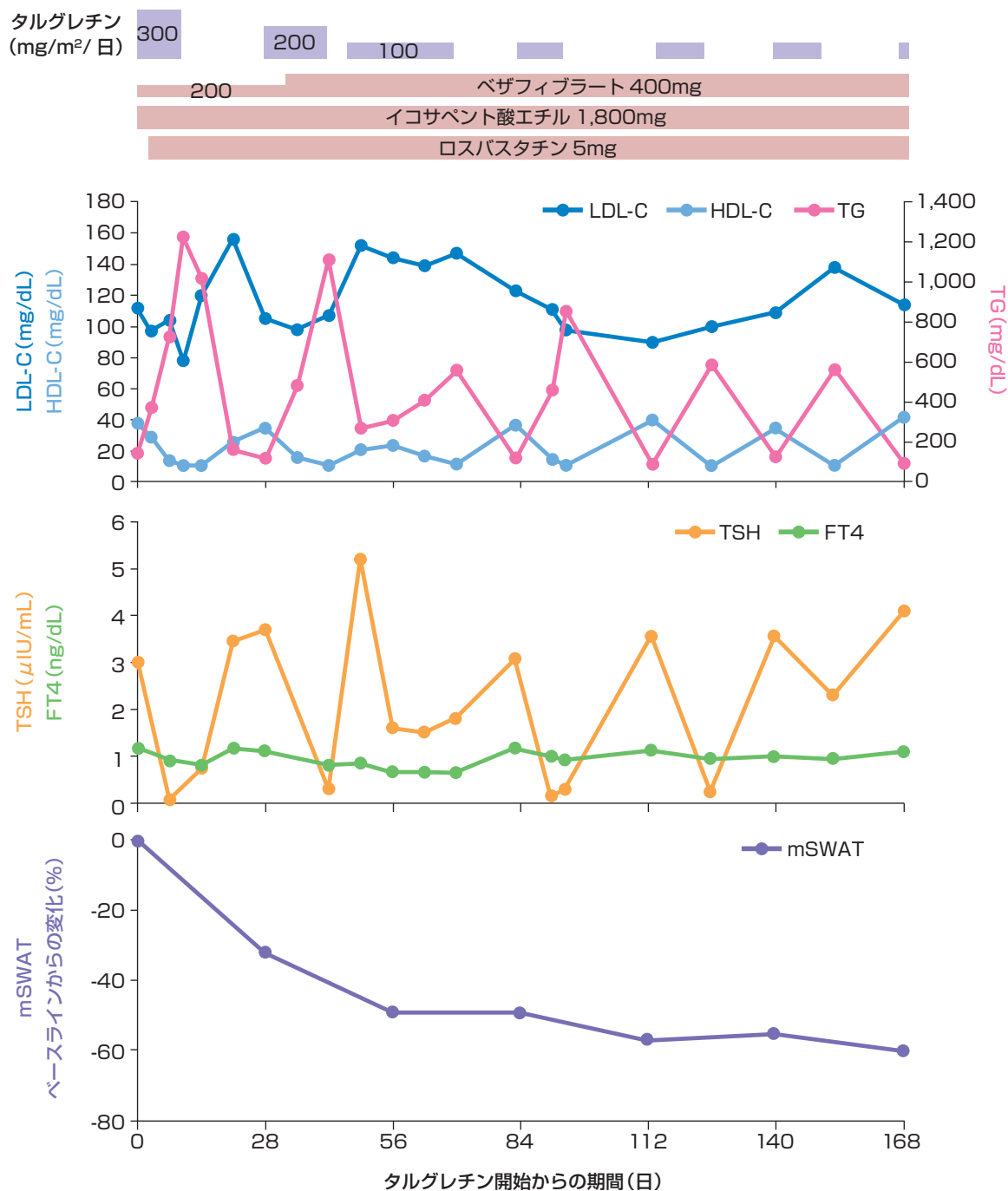


Grade 4の高トリグリセリド血症が認められた症例：菌状息肉症（IB）、50歳代、男性、BMI 28

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

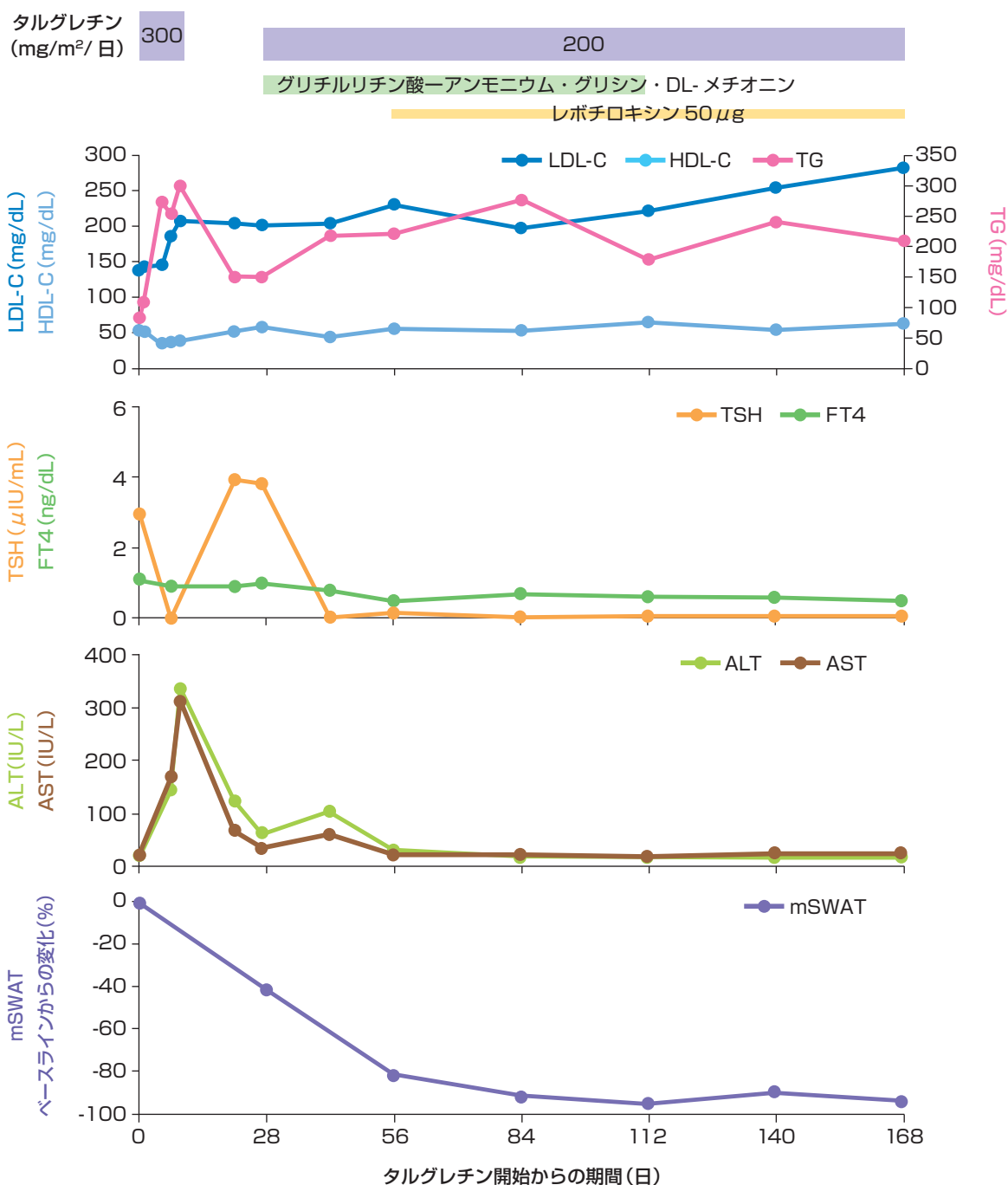


Grade 3のALT増加及びAST増加が認められた症例：菌状息肉症(ⅢA)、40歳代、男性、BMI 20.3

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。

7. 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)
带状疱疹	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)
感染性皮膚嚢腫	1(0.3)	1	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)

臨床成績

治療スケジュール 投与対象患者の選択 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
	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)

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)
高アミラーゼ血症	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)
腓酵素異常	1 (0.3)	1	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腓炎	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)
*皮膚嚢腫	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)
*筋痙攣	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)

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、集計時点の電子添文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75mgTargretin[®] 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

- 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。〕

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
- 皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
 - 5.2 皮膚以外の病変（内臓等）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 〈皮膚T細胞性リンパ腫〉
- 5.3 未治療の皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- * 5.4 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、〔17.臨床成績〕の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.1参照〕
- 〈皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫〉
- * 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、〔17. 臨床成績〕の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.2参照〕

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 ）	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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用すること。〔1.1、9.4.1参照〕
- 8.2 脂質異常症（高トリグリセリド血症、高コレステロール血症等）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を実施すること。〔11.1.1参照〕
- 8.3 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、定期的に脾酵素を含む検査を実施すること。〔9.1.1、11.1.2参照〕
- 8.4 下垂体性甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシンの測定）を実施し、遊離サイロキシンの基準値から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うこと。〔11.1.3参照〕
- 8.5 低血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.3参照〕
- 8.6 白血球減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.4参照〕
- 8.7 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.5参照〕
- 8.8 光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導すること。〔11.2、15.2.1参照〕
- 8.9 白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には眼科を受診するよう患者に指導すること。〔11.2、15.2.2参照〕

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 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〕

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 妊娠する可能性がある女性には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しない。妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。〔1.1、8.1、9.5参照〕
- ・本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある女性で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少なくとも1カ月前から、投与中及び投与終了後少なくとも1カ月後までは必ず避妊させること。

- ・本剤の投与は次の正常な生理周期の2日又は3日目まで開始しないこと。
 - ・本剤の投与開始前1週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
 - ・本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。
 - ・本剤が経口避妊薬の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。
- *9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。本剤はマウス及びイヌを用いた動物実験において、精子形成能に異常を起こすことが報告されている。
- 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、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。

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 ゲムフィロシル (国内未承認)等	ゲムフィロシルとの併用により本剤の血中トラフ濃度が約4倍上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP2C8の阻害により本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3Aの基質 アトルバスタチン、 シンバスタチン、 ミダゾラム等	本剤との併用によりアトルバスタチンのAUCが約50%低下した。	本剤のCYP3A誘導作用により、併用薬剤の代謝が促進されると考えられる。
糖尿病用薬 インスリン、 スルホニルウレア系薬剤、 チアゾリジン系薬剤等	糖尿病用薬との併用により、低血糖を発現した例が認められている。	本剤が血糖降下作用を増強する可能性がある。
紫外線療法 PUVA療法、 UVB療法等	NB-UVB療法との併用により、光線過敏症を発現した例が認められている。	本剤は <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（60.4%）、高コレステロール血症（47.9%）、脂質異常症（12.5%）があらわれることがある。[8.2参照]
- 11.1.2 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（83.3%）、低血糖（頻度不明）等の内分泌障害があらわれることがある。内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。[8.4、8.5参照]
- *11.1.4 白血球減少症（16.7%）、好中球減少症（22.9%）、貧血（10.4%）[8.6参照]

- *11.1.5 肝不全、肝機能障害：肝不全（頻度不明）、AST、ALT、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（20.8%）があらわれることがある。[8.7参照]
- 11.1.6 感染症：肺炎（頻度不明）、敗血症（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれることがある。
- 11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）
- 11.1.8 血栓塞栓症：肺塞栓症（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、脳血管発作（頻度不明）等があらわれることがある。
- 11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）：筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- *11.1.10 重度の皮膚障害：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（2.1%）、薬疹（2.1%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

注1) [8.8参照]

注2) [8.9参照]

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]

●詳細は電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご留意ください。

2022年9月改訂（第1版）
*2024年6月改訂（第2版、効能変更）



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

製品情報・文献請求・お問い合わせ先
株式会社ミノファージェン製薬 ぐすり相談窓口 TEL 03(5909)2322 FAX 03(5909)2324

