タルグレチンカプセル 75 mg
に関する情報

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の
責任は株式会社ミノファーゲン製薬にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的
に本資料を利用することはできません。

株式会社ミノファーゲン製薬

タルグレチンカプセル 75 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.1.1 ベキサロテンの薬理学的分類 3
1.5.1.2 皮膚T細胞性リンパ腫の病態 4
1.5.1.3 皮膚T細胞性リンパ腫の治療の現状とベキサロテンの治療上の位置づけについて 5
1.5.2 ベキサロテン開発の経緯 6
1.5.2.1 品質に関する試験の経緯 6
1.5.2.2 非臨床試験に関する試験の経緯 6
1.5.2.2.1 薬理試験 6
1.5.2.2.2 薬物動態試験 6
1.5.2.2.3 毒性試験 6
1.5.2.3 臨床開発の経緯 7
1.5.2.3.1 申請データパッケージ 9
1.5.2.3.2 開発の経緯図 11
1.5.3 参考文献 12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ベキサロテンは、Ligand Pharmaceuticals Incorporated が創製した新規の合成レチノイドで、核内受容体のひとつである RXR に選択的に結合する RXR (retinoid X receptor: 以下、「RXR」) アゴニストである。[redacted] 年より非臨床試験を開始、1994 年より臨床試験を実施し、それらの結果に基づき本剤は米国で 1999 年に「少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚 T 細胞性リンパ腫」の効能・効果として承認された。なお、開発の経緯図の表 1.5.2.3.2-1 に示す。

1.5.1.1 ベキサロテンの薬理学的分類

レチノイドは、視覚、生殖機能、免疫能の維持および上皮組織の分化と増殖、さらに形態形成など多彩な生理作用を担っていることはよく知られている。レチノイドは、核内受容体であるレチノイン酸受容体 (retinoic acid receptor : 以下、「RAR」) もしくは／及び RXR に結合することで、核内受容体のリガンド依存的転写因子機能を活性化させることが知られている。

RXR を含む細胞核内に存在する一連の核内受容体は、細胞内タンパク質のひとつであり、細胞膜を透過してきたビタミン A、ビタミン D 等の脂溶性ビタミン、甲状腺ホルモン、ステロイドホルモン等の様々なリガンドと結合する。リガンドと結合した核内受容体は、ホモダイマーとして、あるいは、RXR とヘテロダイマーを形成して活性化される。そして、転写因子として細胞核内で DNA 転写を制御することで、発生、恒常性維持、代謝などを含む一連の生体恒常性維持に関わる細胞の分化や増殖を制御する遺伝子発現を調節し、生体の形態形成や細胞分化増殖に対する制御作用を示す。また、リガンドが結合した核内受容体と RXR とのヘテロダイマー上で RXR に対するアゴニスト又はリガンドが作用すると、ヘテロダイマーを形成している RAR、ビタミン D 受容体、甲状腺ホルモン受容体、ペルオキシソーム増殖応答性受容体などの様々な受容体も同時に転写活性化されることが知られている。このことから、RXR が細胞内の受容体伝達経路の制御で多様な役割を果たしていると考えられている。

ベキサロテンは、従来のレチノイドと異なり、RAR への親和性が低く、RXR に対して選択的なアゴニストであり、多様な機能制御プロファイルを持つ RXR 活性の制御を通じて、細胞の分化・増殖の制御をはじめとするさまざまな生理作用の制御が期待される。

ベキサロテンは、造血細胞由来あるいは扁平上皮細胞由来の腫瘍細胞株を用いた *in vitro* 試験において、腫瘍細胞の生長阻害が観察された。また、同様に動物腫瘍モデルを用いた *in vivo* 試験においても、ベキサロテン投与により腫瘍退縮が観察された。なお、近年、ベキサロテンが皮膚 T 細胞性リンパ腫 (Cutaneous T-cell Lymphomas : 以下、「CTCL」) の代表的な病態のひとつであるセザリー症候群患者由来末梢血 T 細胞株や CTCL 腫瘍細胞株のアポトーシス

誘導に関する報告をはじめとして、本剤の RXR アゴニストとしての CTCL に対する作用機序に関する研究が報告されるようになり、ベキサロテンの CTCL における効果が作用機序の面からも明らかにされつつある[1) 2) 3)]。

1.5.1.2 皮膚 T 細胞性リンパ腫の病態

皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）は、皮膚を初発病変として悪性化した T 細胞の増殖で発症し、主に皮膚で悪性化した T 細胞が増殖・進展する皮膚病変を特徴とする、皮膚 T 細胞／NK 細胞リンパ腫に分類される原発性皮膚リンパ腫である。CTCL は菌状息肉症、セザリー症候群、成人 T 細胞白血病・リンパ腫、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、リンパ腫様丘疹症を含む原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖症、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、非特定の末梢性 T 細胞リンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型、原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫、血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫、原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫、あるいは原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞障害性 T 細胞リンパ腫の病型に分類されるが、病態の進行パターンが遅く予後は比較的良い疾患である。しかし、病変の再発を繰り返しながら病態が進行する場合、病変が皮膚からリンパ節、血液、内臓と様々な部位・組織に浸潤して全身性を認めるような段階に至り、予後不良となることがある悪性腫瘍である。

菌状息肉症及びセザリー症候群は、CTCL の代表的な病型である。菌状息肉症は湿疹と間違えるような斑状の紅斑（色素異常、鱗屑、痴皮、皺襞を伴うことがある、明らかな盛り上がりや浸潤のない病変）を初発病変として、徐々に、表皮向性に悪性 T 細胞浸潤を認めながら、病変の浸潤に伴う局面（色素異常、鱗屑、痴皮、皺襞、毛包性病変を伴うことがある、明らかな盛り上がりや浸潤のある病変）が出現し、数年から数十年かけて腫瘍期に進展する。海外の調査によれば、疾患特異的 10 年生存率は、紅斑／局面病変が限局性（体表面積の 10%未満）である患者で 97～98%、紅斑／局面病変が全身性（体表面積の 10%超）である患者で 83%、腫瘍期の患者で 42%、組織学的に確認されたリンパ節の病変を有する患者で 20%であったと報告されている。

セザリー症候群は、紅皮症（体表面積の 80%以上の融合した紅斑）と末梢血の異型細胞のクローン増殖（セザリー細胞）で確認される白血化病態像を併発した原発性の CTCL である。セザリー症候群では、びまん性の紅斑症、皮膚浮腫、手足の過角化、脱毛、全身のリンパ節腫脹、循環血中の異型リンパ球といった臨床症候が認められ、5 年生存率 24%、生存期間 2～4 年程度とされる予後不良の病型であるとされている。

CTCL は中高年で発症することが多いとされ、罹患患者の平均年齢は 60 歳代前半と報告している調査が多い。厚生労働省大臣官房統計情報部が集計した患者調査（平成 23 年患者調査、閲覧第 97 表 総患者数、傷病基本分類別）によれば、CTCL の病型のひとつである菌状息肉症について、その患者数は国内で 1,000 人と報告されている。日本皮膚悪性腫瘍学会の皮膚がん予後統計委員会による皮膚リンパ腫全国症例数調査によれば、原発性皮膚リンパ腫は、

2007 年から 2011 年までの 5 年間で新たに合計 1,733 症例が登録されが、1,485 症例が CTCL であり、そのうち 750 例（43.3%）が菌状息肉症であった[4]。

1.5.1.3 皮膚 T 細胞性リンパ腫の治療の現状とベキサロテンの治療上の位置づけについて

近年、診断基準や病期分類の国際的標準化が進み、海外では NCCN 診療ガイドライン[5]（NCCN Guidelines Version 3. 2012 Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome）、本邦においては皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン[6]が作成され、病型及び病期ごとの治療指針が示されている。早期（病期 IA~IIA）に対する治療では、ステロイド外用療法、紫外線療法（UVB 療法：Ultraviolet B therapy や PUVA 療法：Psoralen-ultraviolet A therapy）、あるいは、根治的／姑息的局所放射線療法といった治療選択肢が第 1 選択とされている。紫外線療法は、皮膚病変に対する局所療法として有効であるが、紫外線の線量や回数による皮膚発がんのリスクの課題や高い再発率、あるいは再発後の治療抵抗性等の懸念から、寛解後の維持療法としての有効性については、未だ見解が定まっていない。初回治療で治療抵抗性を示した早期患者に対しては、レチノイド又はインターフェロン療法の単独あるいは紫外線療法との併用療法、もしくは、全身電子線療法が推奨されている。なお、これらの治療で治療抵抗性を示した症例では、病期早期であっても、化学療法の実施も考慮されている。

進行期（病期 IIB 以降）の治療では、病期進行を阻止するためにより積極的な治療介入するため、エトレチナートやインターフェロンなどの全身療法や複数の治療法を組み合わせた併用療法が第 1 選択とされている。治療抵抗性を示す等、他の治療選択肢の適応がない場合には、化学療法の実施も推奨されている。病期分類 IIIA/IIIB では、皮膚病変は、紅斑性病変が体表面積の 80%以上にわたり融合した紅皮症を呈していることから、治療選択肢としては、エトレチナートやインターフェロンに体外光化学療法や全身皮膚電子線療法を組み合わせた治療も推奨されている。病期 IVA/IVB では、リンパ節構造が異型リンパ球や腫瘍細胞に部分的あるいは完全に置換されている、もしくは内臓病変の出現、あるいは、セザリー細胞のクローン性増殖が認められる等、腫瘍の浸潤が顕著な状態になっているため、全身療法や化学療法を含むあらゆる治療選択肢が試みられる。

本邦において 2010 年に皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインが作成された以降、2011 年にボリノスタット、2014 年にインターフェロン　ガンマ-1a（遺伝子組換え）及びモガムリズマブが CTCL に対する治療薬として承認されたが、未だ医療上の位置づけについては確立されていない。

一方、レチノイド療法のひとつである本剤は、NCCN 診療ガイドラインにおいて早期では局所療法後の第 2 選択療法として、進行期では第 1 選択療法として位置づけられている。本邦における皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにおいて、レチノイド療法は RAR アゴニストのエトレチナートがあげられているが、エトレチナートは本邦のみ承認されている薬剤であること、また、CTCL に対し効能又は効果を有しておらず、保険適応外使用されているのが現

状である。海外で標準的療法の一つであるベキサロテンは、本邦における CTCL 患者への治療選択として貢献できるとものと考えられた。

1.5.2 ベキサロテン開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する試験の経緯

ベキサロテンの原薬及び製剤の品質に関する開発(製造、規格及び試験方法並びに安定性)は、[redacted] 年より開始した。原薬及び製剤について製造施設の管理方法も考慮してそれぞれに適切な規格及び試験方法を設定した。原薬及び製剤ともに長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施し、適切な保管条件で原薬は 24 ヵ月、製剤は、ボトル包装品は 24 ヵ月、PTP 包装品は 12 ヵ月の安定性を確認している。なお、製剤は 14 カプセル (14 カプセル×1) の PTP 包装及び 100 カプセルが含有したボトル包装形態であり、1 カプセルあたり原薬 75 mg を含有する軟カプセル製剤である。

1.5.2.2 非臨床試験に関する試験の経緯

1.5.2.2.1 薬理試験

ベキサロテンの薬理作用を評価するために、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験系を用いて、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験を実施した。さらに、代謝物 (6-/7-水酸化体、6-/7-オキソ体) についても *in vitro* 薬理作用を評価した。

安全性薬理試験として、ラット及びイヌを用いて中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響の有無について検討した。ベキサロテンの QT 間隔に対する影響の有無についてはヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 (hERG) を安定的に導入したヒト胎児腎臓由来 (HEK) 293 細胞を用いてホールセルクランプ法で評価した。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

ラット及びイヌを用いてベキサロテンの吸収、分布、代謝及び排泄の薬物動態を明らかにするために、放射能で標識したベキサロテン又は非標識のベキサロテンを用いて、血漿中ベキサロテン及びその代謝物濃度、体内分布、*in vitro* 及び *in vivo* での代謝、尿及び糞中排泄率などの検討を行った。薬物代謝酵素の誘導及び阻害は主に *in vitro* で検討を行った。

1.5.2.2.3 毒性試験

毒性評価のための試験として、ラット単回投与毒性試験、イヌ単回投与毒性試験、ラット反復投与毒性試験 (28 日間、37 日間、5 週間、92 日間、3 ヵ月間、6 ヵ月間及び 26 週間試験)、イヌ反復投与毒性試験 (28 日間、30 日間、91 日間、26 週間及び 39 週間試験)、遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウス小核試験)、遺伝子改変マウス 26 週間がん原性試験、生殖発生毒性試験 (ラット胚・胎児発生試験)、及び光毒性試験を実施した。また、その他の試験として、不純物 [redacted] (不純物A*)、[redacted]

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

不純物（不純物B*）及び[redacted]不純物（不純物C*）］のそれぞれについて4週間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。

がん原性試験の妥当性について、医薬品[redacted]を（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号 [redacted]）を実施し、「長期の生存が期待できる患者が含まれるのであれば、本剤のがん原性の有無を検討が必要である」との機構の意見に基づき合意された *ras* H2 マウスを用いた試験を実施した。

1.5.2.3 臨床開発の経緯

ベキサロテンは、1994 年から CTCL を含む進行癌の治療薬として欧米で臨床開発された。1996 年より米国、欧州及び豪州において実施された CTCL 患者を対象とした第 II/III 相試験（L1069-23[7]及びL1069-24 試験[8]）では、PGA (Physician's global assessment of clinical condition) による有効性評価で、開始用量 300 mg/m^2/day にて、早期 CTCL 患者及び進行期 CTCL 患者で、それぞれ、50.0% (14/28 例) と 48.2% (27/56 例) の症例に PR (部分奏効 : Partial response) 以上の奏効を認めた。主な用量制限毒性 (DLT : Dose-limiting toxicity) として、脂質異常症 39.3%、好中球減少症／白血球減少症 3.6%、甲状腺機能低下症 2.4%、頭痛 2.4%、悪心 2.4% などが認められたが、いずれの DLT も可逆的であり速やかに消失した。その結果に基づき、本剤は米国で 1999 年に「少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚 T 細胞性リンパ腫」の効能・効果として承認された。本剤は、既に 10 年以上欧米での使用経験があり、NCCN 診療ガイドラインにおいて CTCL 全身療法の標準的治療法として、また、本邦においても皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにて有効な治療法のひとつとして示されている。

臨床開発計画立案に際しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し、国内において、皮膚 T 細胞性リンパ腫を対象とした臨床第 I/II 相試験（B-1101 試験）を[redacted]年より開始した。医薬品[redacted]相談の概要を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 医薬品[redacted]相談の概略

項目	内容
実施日（受付番号）	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）
相談事項	【相談事項1】 [redacted] の適切性について 【相談事項2】 [redacted] の妥当性
機構見解	1) [redacted] と考える。したがって、[redacted] と考える。 2) [redacted]

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

タルグレチンカプセル 75 mg
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

		と考える。
	3)	すること。
	4)	と考える。
	5)	と考える。
	6)	と考える。ただし、と考える。
機構見解を踏まえた対応	1)	
	2)	
	3)	
	4)	

1.5.2.3.1 申請データパッケージ

ベキサロテンの申請データパッケージを構成する臨床試験のうち、評価資料に該当する試験は本邦で実施した「皮膚 T 細胞リンパ腫日本人患者におけるベキサロテンカプセル(BSC-1) 24 週間投与の忍容性、安全性、有効性及び薬物動態の評価—臨床第 I/II 相試験—」(B-1101 試験) 及び「難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫患者を対象として、2 用量のベキサロテンの有効性及び安全性を検討した第 IV 相試験」(E7273-G000-401 試験) の 2 試験である。

当該 2 試験 (評価資料) 及び海外臨床試験 (参考資料) のデザインを表 1.5-2 に示す。

表 1.5-2 臨床データパッケージ

試験区分 試験番号 (資料番号)	試験 デザイン	対象	用法・用量	投与被験者数	投与期間
国内試験 (評価資料)					
第 I/II 相 B-1101	多施設共同、オープンラベル、既存対照	CTCL 患者 (病期 IIB 以上又は病期 IB～IIA で標準的初回治療に治療抵抗性を示した患者	第 I 相:ベキサロテン 150 mg/m²/day 及び 300 mg/m²/day の忍容性及び薬物動態を検討する。 第 II 相:開始用量を 300 mg/m²/day としてベキサロテン 24 週間投与の有効性及び安全性を検討する。	16 例 (うち開始用量 150 mg/m²/day、3 例)	第 I 相:4 週間 第 II 相:24 週間
海外試験 (評価資料)					
第 IV 相 E7273-G000-401	多施設共同、ランダム化、オープンラベル	少なくとも 1 種類の全身療法に対して治療抵抗性を示した早期及び進行期の難治性 CTCL 患者	150 mg/m²/day 又は 300 mg/m²/day を開始用量として 24 週間経口投与した。	59 例 (うち開始用量 150 mg/m²/day は 30 例、300 mg/m²/day は 29 例)	24 週間
海外試験 (参考資料)					
第 II/III 相 L1069-23	多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照	難治性又は持続性の早期 CTCL 患者 (病期 IA、IB 及び IIA)	6.5、300 又は>300 mg/m² を開始用量として 16 週間経口投与した。	86 例 (うち 28 例は追加被験者)	16 週間
第 II/III 相 L1069-24	多施設共同、国際共同、オープンラベル、既存対照	難治性の進行期 CTCL 患者 (病期 IIB、III、IVA 及び IVB)	300 又は>300 mg/m² を開始用量として 16 週間経口投与した。	107 例 (うち 13 例は追加被験者)	16 週間
海外試験 (参考資料)					
第 II 相 L1069DM-01	多施設共同、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増試験	2 型糖尿病患者	10 mg を 1 日 1 回、20 mg を 1 日 2 回、75 mg を 1 日 1 回、75 mg を 1 日 2 回、150 又は 300 mg を 1 日 1 回、75 mg を超えない用量を 1 日 1 回、12 週間経口投与した。	2 型糖尿病:34 例	12 週間
第 I 相 L1069-93-01	単施設、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増	進行癌患者	非微粉製剤 5、10、20、40、65 mg/m²、又は微粉化製剤 18、30、50、83、140、230、300、400、500 mg/m² を 4 週間経口投与した。	CTCL9 例 CTCL 以外 43 例	4 週間
第 I/IIa 相 L1069-93-02	単施設、オープンラベル、非対照、反復投与、用量漸増	進行癌患者	非微粉製剤 5、10、20、30、45、75 mg/m²、又は微粉化製剤 21、50、83、140、230、380、500、650、800、1000 mg/m² を 4 週間経口投与した。	CTCL 以外 60 例	4 週間
第 I/II 相 L1069-94-02	多施設共同、オープンラ	進行再発頭頸部扁平上皮癌患者	非微粉化製剤を 1 日 1 回、10 mg/m² を 4 週間経口投与した。微粉化製	進行再発頭頸部扁平上皮癌患者 28 例	4 週間

	ベル、非対照、反復投与、用量漸増		剤を1日2回、50、100、150、300、400又は600 mg/m^{2}を4週間経口投与した。	(1日1回投与:4例、1日2回投与:24例)	
第I相 L1069-61	単施設、オープンラベル、2治療、2期、2順序、ランダム化、クロスオーバー試験	18−65歳の健康な男女	本剤400 mg/m^{2}の単回投与を2回実施した。第1期は本剤を単独投与し、第2期はketoconazoleを400 mg、1日1回6日間の投与中に本剤400 mg/m^{2}を単回投与した。又はその逆の順序で試験を実施した。	健常人:24例	単回投与
第I相 L1069DM-01-PK supplement	単施設、ランダム化、オープンラベル、2期、クロスオーバー試験	18−60歳の健康被験者	本剤懸濁液75 mg、カプセル75 mgを単回投与した。又はその逆の順序で試験を実施した。	健常人:12例	単回投与

1.5.2.3.2 開発の経緯図

本申請におけるベキサロテンの開発の経緯図を 表 1.5.2.3.2-1 に示す。

表 1.5.2.3.2-1 開発の経緯図

試験項目			1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000-3	2004	2005-9	2010	2011	2012	2013	2014	2015
CTD M3	品質に関する試験	原薬																	
		製剤																	
	安定性試験	原薬																	
		製剤																	
CTD M4	薬理	効力を裏づける試験																	
		副次的薬理試験																	
		安全性薬理試験																	
	薬物動態	吸収・分布・代謝・排泄																	
	毒性試験	単回投与毒性試験																	
		反復投与毒性試験																	
		遺伝毒性試験																	
		生殖発生毒性試験																	
		その他																	
CTD M5	第 I/II 相試験	B-1101（国内）																	
	第 IV 相試験	E7273-G000-401（海外）																	
	第 II/III 相試験	L1069-23（海外）																	
	第 II/III 相試験	L1069-24（海外）																	
	第 II 相試験	L1069DM-01（海外																	
	第 I 相試験	L1069-93-01（海外																	
	第 I/IIa 相試験	L1069-93-02（海外																	
	第 I/II 相試験	L1069-94-02（海外																	
	第 I 相試験	L1069-61（海外）																	
	第 I 相試験	L1069DM-01-PK supplement（海外）																	
治験相談																			

1.5.3 参考文献

1) Zhang C, Hazarika P, Ni X et al., Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: Relevance to mechanism of therapeutic action. Clin Cancer Res. 2002;8:1234–40.

2) Budgin JB, Richardson SK, Newton SB et al., Biological effects of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol. 2005;141:315-321

3) Nieto-Rementería N, Pérez-Yarza G, Boyano MD et al, Bexarotene activates the p53/p73 pathway in human cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol. 2009;160:519-26

4) Hamada T and Iwatsuki K., Cutaneous lymphoma in Japan: A nationwide study of 1733 patients. J Dermatol. 2014;41:3-10.

5) NCCN Guidelines Version 4. 2012 Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome

6) 皮膚リンパ腫. 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編. 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインII 金原出版, 2010

7) Duvic M, Martin AG, Kim Y et al., Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol. 2001;137:581-93.

8) Duvic M, Hymes K, Heald P et al., Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: Multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol. 2001;19(9): 2456-71.

タルグレチンカプセル 75 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ベキサロテンカプセル 75 mg (Targretin® capsules, 75 mg) は、皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) の治療薬として、米国では 1999 年 12 月 29 日、欧州では 2001 年 3 月 29 日に承認された。2015 年 8 月時点において、米国、カナダ、欧州（オーストリア、ベルギー、ブルガリア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、フィンランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、イギリス、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン)、南米（ペルー、ボリビア、アルゼンチン、チリ、エクアドル、ブラジル、ベネズエラ)、計 39 ヵ国・地域において製造販売承認を取得している。ベキサロテンゲル 1%（Targretin® gel）は、米国では 2000 年 6 月 28 日に承認され、米国及びベネズエラの 2 ヵ国で販売されている。

承認国である米国及び欧州における販売名、承認/年月日、剤形・含有、効能・効果、用法・効果等を表　1.6-1 に示す。

また、米国添付文書及び欧州製品概要の原文と和訳、企業中核データシート (CCDS) (2014 年 11 月 10 日）の原文を添付する。

表 1.6-1

国	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果、用法・用量
米国	Targretin®	1999年12月29日	軟カプセル 75 mg	効能・効果： 少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚T細胞性リンパ腫 用法・用量： 1日1回、食事と共に300 mg/m^{2}を経口投与する。
米国	Targretin®	2000年6月28日	ゲル 1%	効能・効果： 他の治療に抵抗性を示した、あるいは他の治療後に再発又は難治性を示した病期IA及びIBの皮膚T細胞性リンパ腫 用法・用量： 開始1週目は、1日1回、1日おきに塗布する。その後、病変部の耐性に応じ、1日1回、2回、3回、4回と1週ごとに増量する。
欧州	Targretin®	2001年3月29日	軟カプセル 75 mg	効能・効果： 少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した進行期皮膚T細胞性リンパ腫 用法・用量： 1日1回、300 mg/m^{2}を経口投与する。

TARGRETIN- bexarotene capsule, liquid filled
Valeant Pharmaceuticals North America LLC

Targretin® (bexarotene) capsules, 75 mg

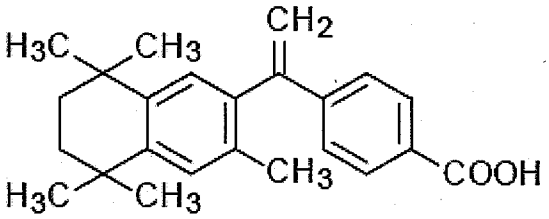
Rx only.

Targretin capsules are a member of the retinoid class of drugs that is associated with birth defects in humans. Targretin capsules also caused birth defects when administered orally to pregnant rats. Targretin capsules must not be administered to a pregnant woman. See CONTRAINDICATIONS.

DESCRIPTION

Targretin (bexarotene) is a member of a subclass of retinoids that selectively activate retinoid X receptors (RXRs). These retinoid receptors have biologic activity distinct from that of retinoic acid receptors (RARs). Each soft gelatin capsule for oral administration contains 75 mg of bexarotene.

The chemical name is 4-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethyl-2-naphthalenyl) ethenyl] benzoic acid, and the structural formula is as follows:



Bexarotene is an off-white to white powder with a molecular weight of 348.48 and a molecular formula of $C_{24}H_{28}O_2$. It is insoluble in water and slightly soluble in vegetable oils and ethanol, USP.

Each Targretin (bexarotene) capsule also contains the following inactive ingredients: polyethylene glycol 400, NF, polysorbate 20, NF, povidone, USP, and butylated hydroxyanisole, NF. The capsule shell contains gelatin, NF, sorbitol special-glycerin blend, and titanium dioxide, USP.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Bexarotene selectively binds and activates retinoid X receptor subtypes (RXRα, RXRβ, RXRγ). RXRs can form heterodimers with various receptor partners such as retinoic acid receptors (RARs), vitamin D receptor, thyroid receptor, and peroxisome proliferator activator receptors (PPARs). Once activated, these receptors function as transcription factors that regulate the expression of genes that control cellular differentiation and proliferation. Bexarotene inhibits the growth *in vitro* of some tumor cell lines of hematopoietic and squamous cell origin. It also induces tumor regression *in vivo* in some animal models. The exact mechanism of action of bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) is unknown.

Pharmacokinetics

Absorption

After oral administration of Targretin capsules, bexarotene is absorbed with a T_{max} of about two hours.

Terminal half-life of bexarotene is about seven hours. Studies in patients with advanced malignancies show approximate single dose linearity within the therapeutic range and low accumulation with multiple doses. Plasma bexarotene AUC and C_{max} values resulting from a 75 to 300 mg dose were 35% and 48% higher, respectively, after a fat-containing meal than after a glucose solution (see **PRECAUTIONS:** ***Drug-Food Interaction*** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Distribution

Bexarotene is highly bound (>99%) to plasma proteins. The plasma proteins to which bexarotene binds have not been elucidated, and the ability of bexarotene to displace drugs bound to plasma proteins and the ability of drugs to displace bexarotene binding have not been studied (see **PRECAUTIONS:** ***Protein Binding***). The uptake of bexarotene by organs or tissues has not been evaluated.

Metabolism

Four bexarotene metabolites have been identified in plasma: 6- and 7-hydroxy-bexarotene and 6- and 7-oxo-bexarotene. *In vitro* studies suggest that cytochrome P450 3A4 is the major cytochrome P450 responsible for formation of the oxidative metabolites and that the oxidative metabolites may be glucuronidated. The oxidative metabolites are active in *in vitro* assays of retinoid receptor activation, but the relative contribution of the parent and any metabolites to the efficacy and safety of Targretin capsules is unknown.

Elimination

The renal elimination of bexarotene and its metabolites was examined in patients with Type 2 diabetes mellitus. Neither bexarotene nor its metabolites were excreted in urine in appreciable amounts. Bexarotene is thought to be eliminated primarily through the hepatobiliary system.

Phamacokinetics in Special Populations

Age: Based on the population pharmacokinetic analysis of data for 232 patients aged ≥ 65 years and 343 patients aged < 65 years, age has no statistically significant effect on bexarotene pharmacokinetics.

Body Weight and Gender: Based on the population pharmacokinetics analysis of data for 614 patients with a weight range of 26 to 145 kg, the bexarotene apparent clearance increases with increasing body weight. Gender has no statistically significant effect on bexarotene pharmacokinetics.

Race: Based on the population pharmacokinetic analysis of data for 540 Caucasian and 44 Black patients, bexarotene pharmacokinetics are similar in Blacks and Caucasians. There are insufficient data to evaluate potential differences in the pharmacokinetics of bexarotene for other races.

Renal Insufficiency: No formal studies have been conducted with Targretin capsules in patients with renal insufficiency. Urinary elimination of bexarotene and its known metabolites is a minor excretory pathway (<1% of administered dose), but because renal insufficiency can result in significant protein binding changes, pharmacokinetics may be altered in patients with renal insufficiency (see **PRECAUTIONS:** ***Renal Insufficiency***).

Hepatic Insufficiency: No specific studies have been conducted with Targretin capsules in patients with hepatic insufficiency. Because less than 1% of the dose is excreted in the urine unchanged and there is *in vitro* evidence of extensive hepatic contribution to bexarotene elimination, hepatic impairment would be expected to lead to greatly decreased clearance (see **WARNINGS:** *Hepatic insufficiency*).

Drug-Drug Interactions

Effect of Other Drugs on Pharmacokinetics of Targretin:

CYP3A4 Inhibitors/Inducers: In vitro studies suggested that bexarotene is metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4); therefore ketoconazole, itraconazole, erythromycin, gemfibrozil, grapefruit

juice, and other inhibitors of CYP3A4 would be expected to lead to an increase in plasma bexarotene concentrations. However, in a clinical study, concomitant administration of Targretin capsules with multiple doses of ketoconazole did not alter bexarotene plasma concentrations. This suggests that bexarotene elimination is not substantially dependent on CYP3A4 metabolism. The effects of concomitant administration of inducers of CYP3A4 such as rifampin, phenytoin, and phenobarbital have not been studied.

Gemfibrozil: Concomitant administration of Targretin capsules and gemfibrozil resulted in substantial increases in plasma concentrations of bexarotene. Concomitant administration of gemfibrozil with Targretin capsules is not recommended (see **PRECAUTIONS: *Drug-Drug Interactions***).

Paclitaxel plus Carboplatin: The coadministration of paclitaxel (200 mg/m^2 IV dose over 3 hours) plus carboplatin (at a dose expected to achieve an AUC of 6 mg•min/mL) with Targretin (400 mg/m^2 orally once daily) increased the exposure to bexarotene (AUC_{0-24} and C_{max}) by 2-fold compared to Targretin alone (see **PRECAUTIONS: *Drug-Drug Interactions***).

Atorvastatin: Bexarotene concentrations were not affected by concomitant atorvastatin administration.

Effect of Targretin on Pharmacokinetics of Other Drugs:

Bexarotene did not significantly inhibit the following enzymes in human liver microsomes: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4. *In vitro* data suggested a potential for bexarotene to inhibit CYP2C8 and induce CYP3A4.

Atorvastatin: The exposure (AUC) to atorvastatin (a substrate for CYP3A4) decreased by half when atorvastatin was coadministered with Targretin (400 mg/m^2 orally once daily).

Tamoxifen: Based on interim data, concomitant administration of Targretin and tamoxifen resulted in approximately a 35% decrease in plasma concentrations of tamoxifen, possibly through induction of CYP3A4 by bexarotene.

Paclitaxel: The exposure (AUC) to paclitaxel (a substrate for CYP3A4 and CYP2C8) decreased by 19% when paclitaxel (200 mg/m^2 IV dose over 3 hours) was coadministered with Targretin (400 mg/m^2 orally once daily).

The effect of Targretin on atorvastatin, tamoxifen and paclitaxel suggests that Targretin is an inducer for the CYP3A4 enzymes, and that it may reduce plasma concentrations of other substrates metabolized by CYP3A4, including oral or other systemic hormonal contraceptives (see **CONTRAINDICATIONS: *Pregnancy: Category X*** and **PRECAUTIONS: *Drug-Drug Interactions***).

Carboplatin: The coadministration of Targretin (400 mg/m^2 orally once daily) had no effect on the exposure to free or total carboplatin.

Clinical Studies

Targretin capsules were evaluated in 152 patients with advanced and early stage cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in two multicenter, open-label, historically-controlled clinical studies conducted in the U.S., Canada, Europe, and Australia.

The advanced disease patients had disease refractory to at least one prior systemic therapy (median of two, range one to six prior systemic therapies) and had been treated with a median of five (range 1 to 11) prior systemic, irradiation, and/or topical therapies. Early disease patients were intolerant to, had disease that was refractory to, or had reached a response plateau of six months on, at least two prior therapies. The patients entered had been treated with a median of 3.5 (range 2 to 12) therapies (systemic, irradiation, and/or topical).

The two clinical studies enrolled a total of 152 patients, 102 of whom had disease refractory to at least one prior systemic therapy, 90 with advanced disease and 12 with early disease. This is the patient population for whom Targretin capsules are indicated.

Patients were initially treated with a starting dose of 650 mg/m^2/day with a subsequent reduction of

starting dose to 500 mg/m^2/day. Neither of these starting doses was tolerated, and the starting dose was then reduced to 300 mg/m^2/day. If, however, a patient on 300 mg/m^2/day of Targretin capsules showed no response after eight or more weeks of therapy, the dose could be increased to 400 mg/m^2/day.

Tumor response was assessed in both studies by observation of up to five baseline-defined index lesions using a Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity (CA). This endpoint was based on a summation of the grades, for all index lesions, of erythema, scaling, plaque elevation, hypopigmentation or hyperpigmentation, and area of involvement. Also considered in response assessment was the presence or absence of cutaneous tumors and extracutaneous disease manifestations.

All tumor responses required confirmation over at least two assessments separated by at least four weeks. A partial response was defined as an improvement of at least 50% in the index lesions without worsening, or development of new cutaneous tumors or non-cutaneous manifestations. A complete clinical response required complete disappearance of all manifestations of disease, but did not require confirmation by biopsy.

At the initial dose of 300 mg/m^2/day, 1/62 (1.6%) of patients had a complete clinical tumor response and 19/62 (30%) of patients had a partial tumor response. The rate of relapse (25% increase in CA or worsening of other aspects of disease) in the 20 patients who had a tumor response was 6/20 (30%) over a median duration of observation of 21 weeks, and the median duration of tumor response had not been reached. Responses were seen as early as 4 weeks and new responses continued to be seen at later visits.

INDICATIONS AND USAGE

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

CONTRAINDICATIONS

Targretin capsules are contraindicated in patients with a known hypersensitivity to bexarotene or other components of the product.

Pregnancy: **Category X**

Targretin (bexarotene) capsules may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Targretin capsules must not be given to a pregnant woman or a woman who intends to become pregnant. If a woman becomes pregnant while taking Targretin capsules, Targretin capsules must be stopped immediately and the woman given appropriate counseling.

Bexarotene caused malformations when administered orally to pregnant rats during days 7-17 of gestation. Developmental abnormalities included incomplete ossification at 4 mg/kg/day and cleft palate, depressed eye bulge/microphthalmia, and small ears at 16 mg/kg/day. The plasma AUC of bexarotene in rats at 4 mg/kg/day is approximately one third the AUC in humans at the recommended daily dose. At doses greater than 10 mg/kg/day, bexarotene caused developmental mortality. The no effect dose for fetal effects in rats was 1 mg/kg/day (producing an AUC approximately one sixth of the AUC at the recommended human daily dose).

Women of child-bearing potential should be advised to avoid becoming pregnant when Targretin capsules are used. The possibility that a woman of child-bearing potential is pregnant at the time therapy is instituted should be considered. A negative pregnancy test (e.g., serum beta-human chorionic gonadotropin, beta-HCG) with a sensitivity of at least 50 mIU/L should be obtained within one week prior to Targretin capsules therapy, and the pregnancy test must be repeated at monthly intervals while the patient remains on Targretin capsules. Effective contraception must be used for one month prior to the initiation of therapy, during therapy and for at least one month following discontinuation of therapy; it is recommended that two reliable forms of contraception be used simultaneously unless abstinence is

the chosen method. Bexarotene can potentially induce metabolic enzymes and thereby theoretically reduce the plasma concentrations of oral or other systemic hormonal contraceptives (see **CLINICAL PHARMACOLOGY:** ***Drug-Drug Interactions*** and **PRECAUTIONS:** ***Drug-Drug Interactions***). Thus, if treatment with Targretin capsules is intended in a woman with child-bearing potential, it is strongly recommended that one of the two reliable forms of contraception should be non-hormonal. Male patients with sexual partners who are pregnant, possibly pregnant, or who could become pregnant must use condoms during sexual intercourse while taking Targretin capsules and for at least one month after the last dose of drug. Targretin capsules therapy should be initiated on the second or third day of a normal menstrual period. No more than a one month supply of Targretin capsules should be given to the patient so that the results of pregnancy testing can be assessed and counseling regarding avoidance of pregnancy and birth defects can be reinforced.

WARNINGS

Lipid abnormalities

Targretin capsules induce major lipid abnormalities in most patients. These must be monitored and treated during long-term therapy. About 70% of patients with CTCL who received an initial dose of ≥300 mg/m^2/day of Targretin capsules had fasting triglyceride levels greater than 2.5 times the upper limit of normal. About 55% had values over 800 mg/dL with a median of about 1200 mg/dL in those patients. Cholesterol elevations above 300 mg/dL occurred in approximately 60% and 75% of patients with CTCL who received an initial dose of 300 mg/m^2/day or greater than 300 mg/m^2/day, respectively. Decreases in high density lipoprotein (HDL) cholesterol to less than 25 mg/dL were seen in about 55% and 90% of patients receiving an initial dose of 300 mg/m^2/day or greater than 300 mg/m^2/day, respectively, of Targretin capsules. The effects on triglycerides, HDL cholesterol, and total cholesterol were reversible with cessation of therapy, and could generally be mitigated by dose reduction or concomitant antilipemic therapy.

Fasting blood lipid determinations should be performed before Targretin capsules therapy is initiated and weekly until the lipid response to Targretin capsules is established, which usually occurs within two to four weeks, and at eight week intervals thereafter. Fasting triglycerides should be normal or normalized with appropriate intervention prior to initiating Targretin capsules therapy. Attempts should be made to maintain triglyceride levels below 400 mg/dL to reduce the risk of clinical sequelae (see **WARNINGS:** *Pancreatitis*). If fasting triglycerides are elevated or become elevated during treatment, antilipemic therapy should be instituted, and if necessary, the dose of Targretin capsules reduced or suspended. In the 300 mg/m^2/day initial dose group, 60% of patients were given lipid lowering drugs. Atorvastatin was used in 48% (73/152) of patients with CTCL. Because of a potential drug-drug interaction (see **PRECAUTIONS:** ***Drug-Drug Interactions***), gemfibrozil is not recommended for use with Targretin capsules.

Pancreatitis

Acute pancreatitis has been reported in four patients with CTCL and in six patients with non-CTCL cancers treated with Targretin capsules; the cases were associated with marked elevations of fasting serum triglycerides, the lowest being 770 mg/dL in one patient. One patient with advanced non-CTCL cancer died of pancreatitis. Patients with CTCL who have risk factors for pancreatitis (e.g., prior pancreatitis, uncontrolled hyperlipidemia, excessive alcohol consumption, uncontrolled diabetes mellitus, biliary tract disease, and medications known to increase triglyceride levels or to be associated with pancreatic toxicity) should generally not be treated with Targretin capsules (see **WARNINGS:** *Lipids abnormalities* and **PRECAUTIONS:** ***Laboratory Tests***).

Liver function test abnormalities

For patients with CTCL receiving an initial dose of 300 mg/m^2/day of Targretin capsules, elevations in liver function tests (LFTs) have been observed in 5% (SGOT/AST), 2% (SGPT/ALT), and 0%

(bilirubin). In contrast, with an initial dose greater than 300 mg/m^2/day of Targretin capsules, the incidence of LFT elevations was higher at 7% (SGOT/AST), 9% (SGPT/ALT), and 6% (bilirubin). Two patients developed cholestasis, including one patient who died of liver failure. In clinical trials, elevation of LFTs resolved within one month in 80% of patients following a decrease in dose or discontinuation of therapy. Baseline LFTs should be obtained, and LFTs should be carefully monitored after one, two and four weeks of treatment initiation, and if stable, at least every eight weeks thereafter during treatment. Consideration should be given to a suspension or discontinuation of Targretin capsules if test results reach greater than three times the upper limit of normal values for SGOT/AST, SGPT/ALT, or bilirubin.

Hepatic insufficiency

No specific studies have been conducted with Targretin capsules in patients with hepatic insufficiency. Because less than 1% of the dose is excreted in the urine unchanged and there is *in vitro* evidence of extensive hepatic contribution to bexarotene elimination, hepatic impairment would be expected to lead to greatly decreased clearance. Targretin capsules should be used only with great caution in this population.

Thyroid axis alterations

Targretin capsules induce biochemical evidence of or clinical hypothyroidism in about half of all patients treated, causing a reversible reduction in thyroid hormone (total thyroxine [total T4]) and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels. The incidence of decreases in TSH and total T4 were about 60% and 45%, respectively, in patients with CTCL receiving an initial dose of 300 mg/m^2/day. Hypothyroidism was reported as an adverse event in 29% of patients. Treatment with thyroid hormone supplements should be considered in patients with laboratory evidence of hypothyroidism. In the 300 mg/m^2/day initial dose group, 37% of patients were treated with thyroid hormone replacement. Baseline thyroid function tests should be obtained and patients monitored during treatment.

Leukopenia

A total of 18% of patients with CTCL receiving an initial dose of 300 mg/m^2/day of Targretin capsules had reversible leukopenia in the range of 1000 to <3000 WBC/mm^3. Patients receiving an initial dose greater than 300 mg/m^2/day of Targretin capsules had an incidence of leukopenia of 43%. No patient with CTCL treated with Targretin capsules developed leukopenia of less than 1000 WBC/mm^3. The time to onset of leukopenia was generally four to eight weeks. The leukopenia observed in most patients was explained by neutropenia. In the 300 mg/m^2/day initial dose group, the incidence of NCI Grade 3 and Grade 4 neutropenia, respectively, was 12% and 4%. The leukopenia and neutropenia experienced during Targretin capsules therapy resolved after dose reduction or discontinuation of treatment, on average within 30 days in 93% of the patients with CTCL and 82% of patients with non-CTCL cancers. Leukopenia and neutropenia were rarely associated with severe sequelae or serious adverse events. Determination of WBC with differential should be obtained at baseline and periodically during treatment.

Cataracts

Posterior subcapsular cataracts were observed in preclinical toxicity studies in rats and dogs administered bexarotene daily for 6 months. In 15 of 79 patients who had serial slit lamp examinations, new cataracts or worsening of previous cataracts were found. Because of the high prevalence and rate of cataract formation in older patient populations, the relationship of Targretin capsules and cataracts cannot be determined in the absence of an appropriate control group. Patients treated with Targretin capsules who experience visual difficulties should have an appropriate ophthalmologic evaluation.

PRECAUTIONS

Pregnancy

Category X. See **CONTRAINDICATIONS**.

General

Targretin capsules should be used with caution in patients with a known hypersensitivity to retinoids. Clinical instances of cross-reactivity have not been noted.

Vitamin A Supplementation: In clinical studies, patients were advised to limit vitamin A intake to ≤15,000 IU/day. Because of the relationship of bexarotene to vitamin A, patients should be advised to limit vitamin A supplements to avoid potential additive toxic effects.

Patients with Diabetes Mellitus: Caution should be used when administering Targretin capsules in patients using insulin, agents enhancing insulin secretion (e.g., sulfonylureas), or insulin-sensitizers (e.g., thiazolidinedione class). Based on the mechanism of action, Targretin capsules could enhance the action of these agents, resulting in hypoglycemia. Hypoglycemia has not been associated with the use of Targretin capsules as monotherapy.

Photosensitivity: Retinoids as a class have been associated with photosensitivity. *In vitro* assays indicate that bexarotene is a potential photosensitizing agent. Mild phototoxicity manifested as sunburn and skin sensitivity to sunlight was observed in patients who were exposed to direct sunlight while receiving Targretin capsules. Patients should be advised to minimize exposure to sunlight and artificial ultraviolet light while receiving Targretin capsules.

Information for Patients

Please see accompanying "Patient's Instructions for Use".

Laboratory Tests

Blood lipid determinations should be performed before Targretin capsules are given. Fasting triglycerides should be normal or normalized with appropriate intervention prior to therapy. Hyperlipidemia usually occurs within the initial two to four weeks. Therefore, weekly lipid determinations are recommended during this interval. Subsequently, in patients not hyperlipidemic, determinations can be performed less frequently (see **WARNINGS:** *Lipid abnormalities*).

A white blood cell count with differential should be obtained at baseline and periodically during treatment. Baseline liver function tests should be obtained and should be carefully monitored after one, two and four weeks of treatment initiation, and if stable, periodically thereafter during treatment. Baseline thyroid function tests should be obtained and then monitored during treatment as indicated (see **WARNINGS:** *Leukopenia, Liver function test abnormalities,* and *Thyroid axis alterations*).

Drug-Food Interaction

In all clinical trials, patients were instructed to take Targretin capsules with or immediately following a meal. In one clinical study, plasma bexarotene AUC and C_{max} values were substantially higher following a fat-containing meal versus those following the administration of a glucose solution. Because safety and efficacy data are based upon administration with food, it is recommended that Targretin capsules be administered with food (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Drug-Drug Interactions

Concomitant administration of Targretin capsules and gemfibrozil resulted in substantial increases in plasma concentrations of bexarotene. Concomitant administration of gemfibrozil with Targretin capsules is not recommended (see **CLINICAL PHARMACOLOGY:** ***Drug-Drug Interactions***).

Coadministration of paclitaxel plus carboplatin with Targretin capsules increased bexarotene AUC by 2-fold. Caution should be excerisized when Targretin capsules are concomitantly administered with

paclitaxel plus carboplatin (see **CLINICAL PHARMACOLOGY:** ***Drug-Drug Interactions***).

Concomitant administration of Targretin capsules and tamoxifen resulted in approximately a 35% decrease in plasma concentrations of tamoxifen.

The exposure (AUC) to atorvastatin decreased by half when atorvastatin was coadministered with Targretin. This suggest that Targretin is an inducer for the CYP3A4 enzymes, and that it may reduce plasma concentrations of other substrates metabolized by CYP3A4, including oral or other systemic hormonal contraceptives (see **CLINICAL PHARMACOLOGY:** ***Drug-Drug Interactions*** and **CONTRAINDICATIONS:** ***Pregnancy: Category X***). Thus, if treatment with Targretin capsules is intended in a woman with child-bearing potential, it is strongly recommended that two reliable forms of contraception be used concurrently, one of which should be non-hormonal.

Protein Binding

Bexarotene is highly bound (>99%) to plasma proteins. The plasma proteins to which bexarotene binds have not been elucidated, and the ability of bexarotene to displace drugs bound to plasma proteins and the ability of drugs to displace bexarotene binding have not been studied.

Renal Insufficiency

No formal studies have been conducted with Targretin capsules in patients with renal insufficiency. Urinary elimination of bexarotene and its known metabolites is a minor excretory pathway for bexarotene (<1% of administered dose), but because renal insufficiency can result in significant protein binding changes, and bexarotene is >99% protein bound, pharmacokinetics may be altered in patients with renal insufficiency.

Drug/Laboratory Test Interactions

CA125 assay values in patients with ovarian cancer may be increased by Targretin capsule therapy.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals to assess the carcinogenic potential of bexarotene have not been conducted. Bexarotene is not mutagenic to bacteria (Ames assay) or mammalian cells (mouse lymphoma assay). Bexarotene was not clastogenic *in vivo* (micronucleus test in mice). No formal fertility studies were conducted with bexarotene. Bexarotene caused testicular degeneration when oral doses of 1.5 mg/kg/day were given to dogs for 91 days (producing an AUC of approximately one fifth the AUC at the recommended human daily dose).

Use in Nursing Mothers

It is not known whether bexarotene is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from bexarotene, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Of the total patients with CTCL in clinical studies of Targretin capsules, 64% were 60 years or older, while 33% were 70 years or older. No overall differences in safety were observed between patients 70 years or older and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals to Targretin capsules cannot be ruled out. Responses to Targretin capsules were observed across all age group decades, without preference for any individual age group decade.

ADVERSE REACTIONS

The safety of Targretin capsules has been evaluated in clinical studies of 152 patients with CTCL who received Targretin capsules for up to 97 weeks and in 352 patients in other studies. The mean duration of therapy for the 152 patients with CTCL was 166 days. The most common adverse events reported with an incidence of at least 10% in patients with CTCL treated at an initial dose of 300 mg/m^2/day of Targretin capsules are shown in Table 1. The events at least possibly related to treatment are lipid abnormalities (elevated triglycerides, elevated total and LDL cholesterol and decreased HDL cholesterol), hypothyroidism, headache, asthenia, rash, leukopenia, anemia, nausea, infection, peripheral edema, abdominal pain, and dry skin. Most adverse events occurred at a higher incidence in patients treated at starting doses of greater than 300 mg/m^2/day (see Table 1).

Adverse events leading to dose reduction or study drug discontinuation in at least two patients were hyperlipemia, neutropenia/leukopenia, diarrhea, fatigue/lethargy, hypothyroidism, headache, liver function test abnormalities, rash, pancreatitis, nausea, anemia, allergic reaction, muscle spasm, pneumonia, and confusion.

The moderately severe (NCI Grade 3) and severe (NCI Grade 4) adverse events reported in two or more patients with CTCL treated at an initial dose of 300 mg/m^2/day of Targretin capsules (see Table 2) were hypertriglyceridemia, pruritus, headache, peripheral edema, leukopenia, rash, and hypercholesteremia. Most of these moderately severe or severe adverse events occurred at a higher rate in patients treated at starting doses of greater than 300 mg/m^2/day than in patients treated at a starting dose of 300 mg/m^2/day.

As shown in Table 3, in patients with CTCL receiving an initial dose of 300 mg/m^2/day, the incidence of NCI Grade 3 or 4 elevations in triglycerides and total cholesterol was 28% and 25%, respectively. In contrast, in patients with CTCL receiving greater than 300 mg/m^2/day, the incidence of NCI Grade 3 or 4 elevated triglycerides and total cholesterol was 45% and 45%, respectively. Other Grade 3 and 4 laboratory abnormalities are shown in Table 3.

In addition to the 152 patients enrolled in the two CTCL studies, 352 patients received Targretin capsules as monotherapy for various advanced malignancies at doses from 5 mg/m^2/day to 1000 mg/m^2/day. The common adverse events (incidence greater than 10%) were similar to those seen in patients with CTCL.

In the 504 patients (CTCL and non-CTCL) who received Targretin capsules as monotherapy, drug-related serious adverse events that were fatal, in one patient each, were acute pancreatitis, subdural hematoma, and liver failure.

In the patients with CTCL receiving an initial dose of 300 mg/m^2/day of Targretin capsules, adverse events reported at an incidence of less than 10% and not included in Tables 1-3 or discussed in other parts of labeling and possibly related to treatment were as follows:

Body as a Whole: chills, cellulitis, chest pain, sepsis, and monilia.

Cardiovascular: hemorrhage, hypertension, angina pectoris, right heart failure, syncope, and tachycardia.

Digestive: constipation, dry mouth, flatulence, colitis, dyspepsia, cheilitis, gastroenteritis, gingivitis, liver failure, and melena.

Hemic and Lymphatic: eosinophilia, thrombocythemia, coagulation time increased, lymphocytosis, and thrombocytopenia.

Metabolic and Nutritional: LDH increased, creatinine increased, hypoproteinemia, hyperglycemia, weight decreased, weight increased, and amylase increased.

Musculoskeletal: arthralgia, myalgia, bone pain, myasthenia, and arthrosis.

Nervous: depression, agitation, ataxia, cerebrovascular accident, confusion, dizziness, hyperesthesia,

hypesthesia, and neuropathy.

Respiratory: pharyngitis, rhinitis, dyspnea, pleural effusion, bronchitis, cough increased, lung edema, hemoptysis, and hypoxia.

Skin and Appendages: skin ulcer, acne, alopecia, skin nodule, macular papular rash, pustular rash, serous drainage, and vesicular bullous rash.

Special Senses: dry eyes, conjunctivitis, ear pain, blepharitis, corneal lesion, keratitis, otitis externa, and visual field defect.

Urogenital: albuminuria, hematuria, urinary incontinence, urinary tract infection, urinary urgency, dysuria, kidney function abnormal, and breast pain.

Table 1. Adverse Events with Incidence ≥10% in CTCL Trials

	Initial Assigned Dose Group (mg/m^2/day)	
	300	>300
Body System Adverse Event[1,2]	N=84 N (%)	N=53 N (%)
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS		
Hyperlipemia	66 (78.6)	42 (79.2)
Hypercholesteremia	27 (32.1)	33 (62.3)
Lactic dehydrogenase increased	6 (7.1)	7 (13.2)
BODY AS A WHOLE		
Headache	25 (29.8)	22 (41.5)
Asthenia	17 (20.2)	24 (45.3)
Infection	11 (13.1)	12 (22.6)
Abdominal pain	9 (10.7)	2 (3.8)
Chills	8 (9.5)	7 (13.2)
Fever	4 (4.8)	9 (17.0)
Flu syndrome	3 (3.6)	7 (13.2)
Back pain	2 (2.4)	6 (11.3)
Infection bacterial	1 (1.2)	7 (13.2)
ENDOCRINE		
Hypothyroidism	24 (28.6)	28 (52.8)
SKIN AND APPENDAGES		
Rash	14 (16.7)	12 (22.6)
Dry skin	9 (10.7)	5 (9.4)
Exfoliative dermatitis	8 (9.5)	15 (28.3)
Alopecia	3 (3.6)	6 (11.3)
HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM		
Leukopenia	14 (16.7)	25 (47.2)
Anemia	5 (6.0)	13 (24.5)
Hypochromic anemia	3 (3.6)	7 (13.2)
DIGESTIVE SYSTEM		
Nausea	13 (15.5)	4 (7.5)
Diarrhea	6 (7.1)	22 (41.5)
Vomiting	3 (3.6)	7 (13.2)
Anorexia	2 (2.4)	12 (22.6)
CARDIOVASCULAR SYSTEM		

Peripheral edema	11 (13.1)	6 (11.3)
NERVOUS SYSTEM		
Insomnia	4 (4.8)	6 (11.3)

[1] Preferred English term coded according to Ligand-modified COSTART 5 Dictionary.
[2] Patients are counted at most once in each AE category.

Table 2. Incidence of Moderately Severe and Severe Adverse Events Reported in at Least Two Patients (CTCL Trials)

	Initial Assigned Dose Group (mg/m^2/day)			
	300 (N=84)		>300 (N=53)	
	Mod Sev	Severe	Mod Sev	Severe
Body System Adverse Event[1,2]	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
BODY AS A WHOLE				
Asthenia	1 (1.2)	0 (0.0)	11 (20.8)	0 (0.0)
Headache	3 (3.6)	0 (0.0)	5 (9.4)	1 (1.9)
Infection bacterial	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
CARDIOVASCULAR SYS.				
Peripheral edema	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
DIGESTIVE SYSTEM				
Anorexia	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)
Diarrhea	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (3.8)	1 (1.9)
Pancreatitis	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)
Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
ENDOCRINE				
Hypothyroidism	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (3.8)	0 (0.0)
HEM. & LYMPH. SYS.				
Leukopenia	3 (3.6)	0 (0.0)	6 (11.3)	1 (1.9)
META. AND NUTR. DIS.				
Bilirubinemia	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (3.8)	0 (0.0)
Hypercholesteremia	2 (2.4)	0 (0.0)	5 (9.4)	0 (0.0)
Hyperlipemia	16 (19.0)	6 (7.1)	17 (32.1)	5 (9.4)
SGOT/AST increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
SGPT/ALT increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
RESPIRATORY SYSTEM				
Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.8)
SKIN AND APPENDAGES				
Exfoliative dermatitis	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (5.7)	1 (1.9)
Rash	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.9)	0 (0.0)

[1] Preferred English term coded according to Ligand-modified COSTART 5 Dictionary.
[2] Patients are counted at most once in each AE category. Patients are classified by the highest severity within each row.

Table 3. Treatment-Emergent Abnormal Laboratory Values in CTCL Trials

	Initial Assigned Dose (mg/m^2/day)	
	300	>300
	N=83[1]	N=53[1]

Analyte	Grade 3[2] (%)	Grade 4[2] (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Triglycerides[3]	21.3	6.7	31.8	13.6
Total Cholesterol[3]	18.7	6.7	15.9	29.5
Alkaline Phosphatase	1.2	0.0	0.0	1.9
Hyperglycemia	1.2	0.0	5.7	0.0
Hypocalcemia	1.2	0.0	0.0	0.0
Hyponatremia	1.2	0.0	9.4	0.0
SGPT/ALT	1.2	0.0	1.9	1.9
Hyperkalemia	0.0	0.0	1.9	0.0
Hypernatremia	0.0	1.2	0.0	0.0
SGOT/AST	0.0	0.0	1.9	1.9
Total Bilirubin	0.0	0.0	0.0	1.9
ANC	12.0	3.6	18.9	7.5
ALC	7.2	0.0	15.1	0.0
WBC	3.6	0.0	11.3	0.0
Hemoglobin	0.0	0.0	1.9	0.0

[1] Number of patients with at least one analyte value post-baseline.
[2] Adapted from NCI Common Toxicity Criteria, Grade 3 and 4, Version 2.0. Patients are considered to have had a Grade 3 or 4 value if either of the following occurred: a) Value becomes Grade 3 or 4 during the study; b) Value is abnormal at baseline and worsens to Grade 3 or 4 on study, including all values beyond study drug discontinuation, as defined in data handling conventions.
[3] The denominator used to calculate the incidence rates for fasting Total Cholesterol and Triglycerides were N=75 for the 300 mg/m^2/day initial dose group and N=44 for the >300 mg/m^2/day initial dose group.

OVERDOSAGE

Doses up to 1000 mg/m^2/day of Targretin capsules have been administered in short-term studies in patients with advanced cancer without acute toxic effects. Single doses of 1500 mg/kg and 720 mg/kg were tolerated without significant toxicity in rats and dogs, respectively. These doses are approximately 30 and 50 times, respectively, the recommended human dose on a mg/m^2 basis.

No clinical experience with an overdose of Targretin capsules has been reported. Any overdose with Targretin capsules should be treated with supportive care for the signs and symptoms exhibited by the patient.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended initial dose of Targretin capsules is 300 mg/m^2/day. (See Table 4.) Targretin capsules should be taken as a single oral daily dose with a meal. See **CONTRAINDICATIONS:** ***Pregnancy: Category X*** section for precautions to prevent pregnancy and birth defects in women of child-bearing potential.

Table 4. Targretin Capsule Initial Dose Calculation According to Body Surface Area

Initial Dose Level (300 mg/m^2/day)		Number of 75 mg Targretin Capsules
Body Surface Area (m^2)	Total Daily Dose (mg/day)	

0.88 - 1.12	300	4
1.13 - 1.37	375	5
1.38 - 1.62	450	6
1.63 - 1.87	525	7
1.88 - 2.12	600	8
2.13 - 2.37	675	9
2.38 - 2.62	750	10

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

Duration of Therapy: In clinical trials in CTCL, Targretin capsules were administered for up to 97 weeks.

Targretin capsules should be continued as long as the patient is deriving benefit.

HOW SUPPLIED

Targretin capsules are supplied as 75 mg off-white, oblong soft gelatin capsules, imprinted with "Targretin", in high density polyethylene bottles with child-resistant closures.

Bottles of 100 capsules
NDC 0187-5526-75

Store at 2°-25°C (36°-77°F). Avoid exposing to high temperatures and humidity after the bottle is opened. Protect from light.

Manufactured for:
Valeant Pharmaceuticals North America LLC
Bridgewater, NJ 08807
Manufactured by:
Catalent Pharma Solutions LLC
St. Petersburg, FL 33716

Targretin® is a registered Trademark of Valeant Pharmaceuticals International, Inc.

© 2013 Valeant Pharmaceuticals International Inc.

Revised 05/13

Targretin® (bexarotene) capsules, 75 mg
Patient's Instructions for Use

To help you get the full benefits from this medicine, you should read this leaflet carefully and ask your doctor to explain anything you do not understand.

What are the most important things I should know about Targretin capsules?

- Targretin capsules can cause major damage to a fetus. Pregnancy must be avoided in patients

receiving Targretin capsules.

- Targretin capsules can greatly increase blood levels of lipids (triglycerides and cholesterol) and these levels must be monitored and, if elevated, treated.
- Targretin capsules can cause an underactive thyroid and periodic blood tests will be needed to detect this. Medication to control the condition may be necessary.

Do not take Targretin capsules if you are pregnant or if you plan to become pregnant.

- Targretin capsules may harm your fetus (unborn baby). You should contact your doctor immediately if you believe or suspect you are pregnant while you are taking Targretin capsules and until one month after you stop taking Targretin capsules.
- If you are capable of becoming pregnant, you must have a pregnancy test, within one week before you start Targretin capsule therapy and monthly while you are taking Targretin capsules, confirming you are not pregnant.
- You must use effective contraception (birth control) continuously starting one month before beginning treatment with Targretin capsules until one month after you stop taking Targretin capsules. It is strongly recommended that two reliable forms of contraception be used together. At least one of these two forms of contraception should include condoms, diaphragms, cervical caps, IUDs, or spermicides.
- If you are male and your partner is pregnant or capable of becoming pregnant, you should discuss with your doctor the precautions you should take.

What are Targretin capsules?

Targretin (tar-GRET-in) capsules contain bexarotene (beks-AIR-oh-teen). Targretin capsules belong to a class of medicines known as retinoids. Each off-white, oblong soft gelatin Targretin capsule contains 75 mg of bexarotene. Each capsule is imprinted with the name "Targretin" in blue.

What are the uses for Targretin capsules?

This medicine is used to treat the skin problems arising from a disease called cutaneous T-cell lymphoma, or CTCL. Your doctor must supervise the use of Targretin capsules.

Do not take Targretin capsules if you are allergic to this medicine.

If you have any of the following conditions, make sure you have discussed them with your doctor before you start to take this medicine.

- You are pregnant or think you may be pregnant.
- You have or previously had an inflamed pancreas (pancreatitis).
- You are breastfeeding.
- You are taking gemfibrozil (Lopid®)*, a medication to reduce high triglyceride cholesterol (fats) levels in the blood.
- You are taking tamoxifen (Nolvadex®)†, paclitaxel (Taxol®)***, and atorvastatin (Lipitor®)**.
- You are taking oral or systemic hormonal contraceptives.

Medical conditions you should tell your doctor about.

- If you are allergic to retinoid medications (for example: Accutane® [isotretinoin], Soriatane® [acitretin], Tegison® [etretinate], Vesanoid® [tretinoin])‡
- If you have or ever had high triglyceride (a fatty substance) levels in your blood.

- If you have diabetes mellitus (sugar diabetes).
- If you have a history of or currently have gall bladder disease.
- If you have or have had any liver disease.
- If you regularly drink more than a small amount of alcohol.
- If you are currently taking any prescription medication especially for fungal infections, bacterial infections, or seizures.
- If you eat a lot of grapefruit or drink a lot of grapefruit juice.

When should you be extra careful while taking Targretin capsules?

- Because vitamin A in large doses may cause some side effects which are similar to those seen in patients taking Targretin capsules, do not take more than the recommended daily dietary allowance of vitamin A (4000 to 5000 International Units). If you take vitamins, check the label to see how much vitamin A they contain. If you are not sure, ask your doctor or pharmacist.
- Your skin may become more sensitive to sunlight while taking this medicine. Minimize exposure to sunlight and do not use a sunlamp.

How should Targretin capsules be taken?

- Always take Targretin capsules the way your doctor tells you.
- Your doctor will tell you how many Targretin capsules to take each day. You should take your daily dose of Targretin capsules all at once. It is best to take them once each day with or immediately following a meal. For example, you might always take your daily amount of Targretin capsules with your evening meal.
- Always swallow each capsule whole; do not chew them or dissolve them in liquid or in your mouth. Depending on your health and condition, your doctor may change your daily dose (the number of capsules you are taking) during your treatment.
- If you miss a dose, take it as soon as possible, with food. However, if it is nearly time for your next dose, skip the missed dose and continue your dose schedule as before. Do not take a double dose.
- If you take too many Targretin capsules or someone else accidentally takes your medicine, contact your doctor, emergency room or the nearest hospital immediately.

How long before you can expect your CTCL to improve on Targretin capsule treatment?

- Although some patients saw improvement within the first several weeks of Targretin capsule treatment, most patients required several months or more of treatment to improve.
- Your doctor should determine how long you should be taking Targretin capsules, and when treatment may be stopped.

What side effects do Targretin capsules have?

The most common side effect is an increase in blood lipids (fats in the blood). Periodic blood tests will be needed to determine blood levels of lipids, including triglycerides and cholesterol. Medication may be needed to control high fat levels in the blood.

Another common side effect is underactive thyroid. The symptoms of underactive thyroid may be difficult to detect because they may develop very gradually and may be very mild. For example, you

may begin to feel always tired, low on energy, or feeling unusually cold all the time. A thyroid hormone medication is readily available to fully control these temporary symptoms, so contact your doctor early if you feel you are beginning to experience any of these symptoms. Periodic blood tests will be needed to detect this.

When should you call your doctor about possible complications of Targretin capsule treatment?

As an infrequent side effect of Targretin capsule treatment, pancreatitis (inflamed pancreas) may occur. Symptoms of pancreatitis include persistent nausea, vomiting, and abdominal or back pain. If you develop any of these symptoms while taking Targretin capsules, contact your doctor immediately.

All medications have side effects. You should call your physician regarding any questions or concerns you may have when taking Targretin capsules.

How should Targretin capsules be stored?

- The capsules should be stored in a dry place in a closed container, away from light and heat, at room temperature.
- The capsules should not be used after the expiration date printed on the bottle.
- Keep this medicine out of the reach and sight of children.

If Targretin capsules are broken or leaking, do not touch the capsules or the contents and notify your pharmacist immediately. Should the contents of a broken capsule get on your skin, immediately wash the area with soap and water and notify your physician.

Further Information

- You can get more information on Targretin capsules from your doctor or pharmacist.

* Lopid® (gemfibrozil tablets, USP) is a registered trademark of Parke-Davis, Division of Warner-Lambert Co.
† Nolvadex® (tamoxifen citrate) is a registered trademark of AstraZeneca LP.
‡ Accutane® (isotretinoin) is a registered trademark of Roche Pharmaceuticals, Roche Laboratories Inc.
‡ Soriatane® (acitretin) is a registered trademark of Roche Pharmaceuticals, Roche Laboratories Inc.
‡ Tegison® (etretinate) is a registered trademark of Roche Pharmaceuticals, Roche Laboratories, Inc.
‡ Vesanoid® (tretinoin) is a registered trademark of Roche Pharmaceuticals, Roche Laboratories Inc.
** Lipitor® (atorvastatin calcium) is a registered trademark of Pfizer Inc.
*** Taxol (paclitaxel) is a registered trademark of Bristol Myers Squib Company.

Targretin® is a registered trademark of Valeant Pharmaceuticals International, Inc.

Manufactured for:
Valeant Pharmaceuticals North America LLC
Bridgewater, NJ 08807

Manufactured by:
Catalent Pharma Solutions LLC
St. Petersburg, FL 33716

© 2013 Valeant Pharmaceuticals International, Inc.

71789-01

Rev. 05/13

PRINCIPAL DISPLAY PANEL – 75 mg Carton

NDC 0187-5526-75

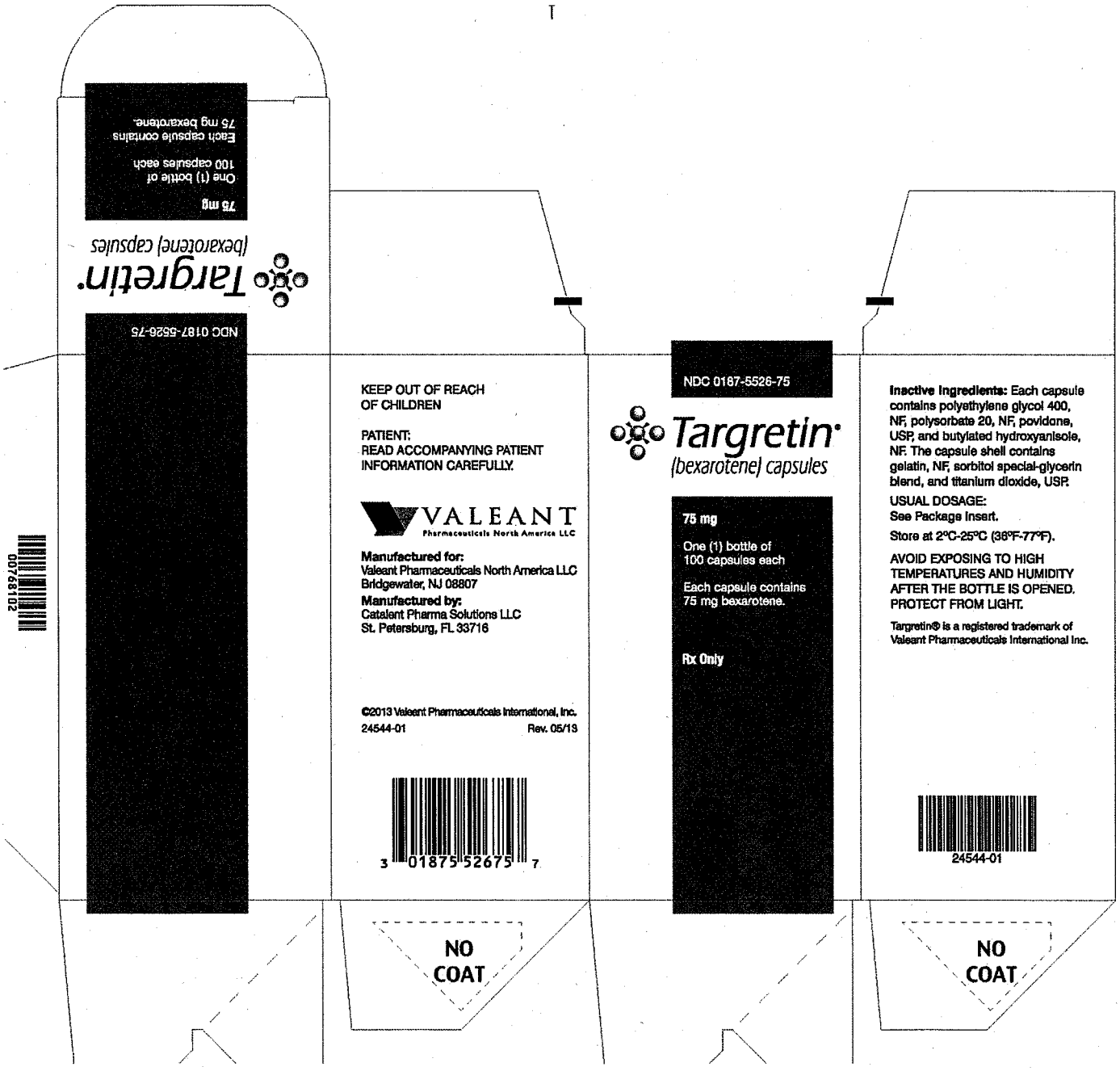
Targretin®
(bexarotene) capsules

75 mg

One (1) bottle of 100 capsules each

Each capsule contains 75 mg bexarotene.

Rx Only



TARGRETIN

bexarotene capsule, liquid filled

Product Information

Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG LABEL	**Item Code (Source)**	NDC:0187-5526
Route of Administration	ORAL	**DEA Schedule**	

Active Ingredient/Active Moiety

Ingredient Name	Basis of Strength	Strength
BEXAROTENE (BEXAROTENE)	BEXAROTENE	75 mg

Inactive Ingredients

Ingredient Name	Strength
POLYETHYLENE GLYCOL 400	
POLYSORBATE 20	
POVIDONES	
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	
GELATIN	
GLYCERIN	
SORBITOL	
1,4-SORBITAN	
MANNITOL	
WATER	
TITANIUM DIOXIDE	

Product Characteristics

Color	white (white)	**Score**	no score
Shape	CAPSULE (CAPSULE)	**Size**	20mm
Flavor		**Imprint Code**	Targretin
Contains			

Packaging

#	Item Code	Package Description	Marketing Start Date	Marketing End Date
1	NDC:0187-5526-75	1 in 1 CARTON		
1		100 in 1 BOTTLE		

Marketing Information

Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
NDA	NDA021055	12/29/1999	

Labeler - Valeant Pharmaceuticals North America LLC (042230623)

Establishment

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Catalent Pharma Solutions LLC		051762268	MANUFACTURE(0187-5526)

Revised: 2/2014

Valeant Pharmaceuticals North America LLC

タルグレチンカプセル 75 mg
1.6　外国における使用状況等に関する資料

米国における添付文書の原文及び和訳

タルグレチン®（ベキサロテン）カプセル 75 mg

処方箋医薬品

本剤は、ヒトにおいて先天異常を引き起こすことが知られているレチノイド類に分類される薬剤の一種である。本剤を妊娠ラットに経口投与したときにも、先天異常が認められた。本剤を妊娠女性に投与してはならない。禁忌参照。

組成・性状
本剤は、RXR を選択的に活性化するレチノイドの一種である。RXR は、RAR とは異なる生物学的活性を有する。本剤は、1 カプセル中にベキサロテン 75 mg を含有する。

化学名は、4-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethyl-2-naphthalenyl) ethenyl] benzoic acid である。構造式を以下に示す

本剤は、分子量 348.48、分子式 $C_{24}H_{28}O_2$ のわずかに灰色または黄色がかった白色の粉末である。水に不溶で、植物油及びエタノール（USP）にわずかに溶解する。

1 カプセル中には、添加物として、ポリエチレングリコール 400（NF）、ポリソルベート 20（NF）、ポビドン（USP）、ブチルヒドロキシアニソール（NF）を含有する。カプセル本体は、ゼラチン（NF）、ソルビトールーグリセリン混液、酸化チタン（USP）を含有する。

臨床薬理
作用機序
RXRα、β 及び γ に選択的に結合し、それを活性化する。RXR は、RAR、ビタミン D 受容体、甲状腺受容体、PPAR 等、様々な受容体パートナーとヘテロダイマーを形成することができる。これらの受容体が活性化されると、細胞の分化及び増殖を制御する遺伝子発現を調整する転写因子として機能する。造血細胞及び扁平上皮細胞由来の数種の腫瘍細胞株の生長を *in vitro* で阻害する。*in vivo* においても、数種の動物モデルにおいて腫瘍退縮を引き起こす。しかし、CTCL の治療における正確な作用機序は不明である。

薬物動態
吸収

本剤を経口投与したとき、ベキサロテンの t_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ約 2 時間及び約 7 時間であった。進行癌患者を対象とした試験において、治療用量範囲内における単回投与後の薬物動態は線形を示し、また、反復投与では蓄積は少なかった。75～300 mg の用量における血漿中ベキサロテンの AUC 及び C_{max} は、グルコース液摂取後に本剤を投与した場合に比べて脂肪を含む食事摂取後に本剤を投与した場合では、それぞれ 35%及び 48%高かった（注意：薬物—食事相互作用及び用法・用量参照）。

分布

血漿中蛋白と高度に結合する（>99%）。結合する血漿中蛋白の種類は明らかになっていない。また、血漿中蛋白と結合している薬物をベキサロテンが置換する能力、ならびに血漿中蛋白と結合しているベキサロテンを他の薬物が置換する能力については検討されていない（注意：蛋白結合参照）。器官や組織によるベキサロテンの取り込みは評価されていない。

代謝

血漿中では、4 つの代謝物（6-及び 7-ヒドロキシベキサロテンならびに 6-及び 7-オキソベキサロテン）が同定されている。*in vitro* 試験において、チトクローム P450 3A4 がこれらの酸化代謝物の産生に最も大きく関与しており、酸化代謝物はグルクロン酸抱合を受けることが示唆されている。なお、RXR の活性化に関する *in vitro* 試験によれば、酸化代謝物に活性が認められたが、本剤の有効性及び安全性における未変化体及び代謝物の相対的な寄与の程度については知られていない。

排泄

ベキサロテン及びその代謝物の腎排泄は、2 型糖尿病患者において検討された。ベキサロテン及びその代謝物は、尿中にはほとんど排泄されない。ベキサロテンは肝胆道系から主に排泄されると考えられる。

特別な患者集団の薬物動態

年齢：65 歳以上の患者 232 例及び 65 歳未満の患者 343 例による母集団薬物動態解析によると、年齢は薬物動態に統計的有意な作用を与えていない。

体重と性別：体重が 26 kg~145 kg の患者 614 例による母集団薬物動態解析によると、みかけのクリアランスは体重の増加に伴い、増加する。性別はベキサロテンの薬物動態に統計的有意な作用を与えていない。

人種：白人患者 540 例及び黒人患者 44 例による母集団薬物動態解析によると、薬物動態は黒人と白人の間で同様であった。その他の人種に対するベキサロテンの薬物動態の差について評価する十分なデータはない。

腎機能障害のある患者：腎機能障害のある患者において、薬物動態を検討する試験は実施していない。ベキサロテン及びその同定代謝物の尿排泄は、排泄経路として小さい（投与量の1%未満）。しかしながら、腎機能障害により蛋白結合が大きく変化する可能性があるため、腎機能障害患者ではベキサロテンの薬物動態は変化することがある（注意：腎機能障害参照）。

肝機能障害：肝機能障害の患者において、薬物動態を検討する試験は実施していない。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ることから、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る（警告：肝機能障害参照）。

薬物 - 薬物相互作用
他の薬剤による本剤の薬物動態への影響：
チトクローム P450 3A4 阻害物質/誘導物質：*in vitro* 試験により、ベキサロテンが P450 3A4（CYP3A4）により代謝されることが示唆された。したがって、ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、ゲムフィブロジル（国内未承認）、グレープフルーツジュース及びその他のチトクローム P450 3A4 阻害物質との併用は、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。しかしながら、臨床試験において、本剤と複数用量のケトコナゾールとの併用で本剤の血漿中濃度に変化は認められなかった。これにより、ベキサロテンの排泄はチトクローム P450 3A4（CYP3A4）誘導物質による代謝に大きく依存していないことが示唆された。リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール及びその他のチトクローム P450 3A4 誘導物質との併用を評価する試験は行われていない。

ゲムフィブロジル：ゲムフィブロジルとの併用により、本剤の血漿中濃度は大きく上昇した。これは、少なくとも部分的にはゲムフィブロジルによるチトクローム P450 3A4 の阻害と関連していると考えられる。同様の条件下で、アトルバスタチンとの併用により本剤の血中濃度への影響は認められなかった。ゲムフィブロジルとの併用は推奨しない（注意：薬物－薬物相互作用参照）。

パクリタキセル＋カルボプラチン：パクリタキセル（3 時間での 200 mg/m^2 静脈内投与）+カルボプラチン（AUC 6 mg·min/mL を達成すると予測される用量）と本剤（400 mg/m^2、1 日 1 回経口投与）の併用により、本剤の単独投与と比較して、本剤への暴露（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）が 2 倍になる（注意：薬物－薬物相互作用参照）。

アトルバスタチン：本剤の血中濃度は、アトルバスタチンとの併用により影響されない。

本剤による他の薬剤の薬物動態への影響：

ベキサロテンは次のヒト肝ミクロソームの酵素を有意に阻害しなかった:CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4。*in vitro* でタにより、ベキサロテンが CYP2C8 を阻害し、CYP3A4 を誘導する可能性が示唆された。

アトルバスタチン:アトルバスタチンと本剤(400 mg、1 日 1 回経口投与)の併用時、アトルバスタチン(チトクローム P450 3A4 によって代謝される基質)への暴露(AUC)は半減した。

タモキシフェン:中間でタによれば、本剤とタモキシフェンの併用により、タモキシフェンの血漿中濃度が約 35%減少した。これは、ベキサロテンによるチトクローム P450 3A4 の誘導によるものと推察された。

パクリタキセル:パクリタキセル(3 時間の 200 mg/m^2 静脈内投与)と本剤(400 mg/m^2、1 日 1 回経口投与)の併用で、パクリタキセル(CYP3A4 及び CYP2C8 によって代謝される基質)への曝露(AUC)は 19%減少した。

上に示したアトルバスタチン、タモキシフェン及びパクリタキセルに対する本剤の影響は、本剤がチトクローム P450 3A4(CYP3A4)酵素の誘導物質であること、及び CYP3A4 によって代謝される他の基質(経口又はその他の全身性のホルモン性避妊薬を含む)の血漿中濃度を減少させ得ることを示唆している(禁忌:妊娠:カテゴリーX 及び注意:薬物—薬物相互作用参照)。

カルボプラチン:本剤(400 mg 1 日 1 回経口投与)との併用は、結合していないカルボプラチン又は全てのカルボプラチンに対する曝露に影響を与えなかった。

臨床試験

米国、カナダ、欧州及び豪州において実施した 2 つの臨床試験(多施設共同、オープンラベル、歴史対照試験)に組み入れられた 152 例の進行及び早期 CTCL 患者において、本剤を評価した。

進行症例は、少なくとも一つの全身治療法に対して治療抵抗性を示し(中央値 2、範囲 1~6)、前治療として 5 つ(中央値、範囲 1~11)の全身性治療、放射線治療及び/又は局所治療を受けていた。早期症例は、少なくとも 2 つの治療に対して忍容性がないか、治療抵抗性であるか、もしくは治療効果がプラトーに達して 6 ヵ月が経過した患者で、実際に、試験に組み入れられた患者の前治療(全身性治療、放射線治療及び/又は局所治療)数の中央値は 3.5(範囲:2~12)であった。

2 つの臨床試験に計 152 例の患者が組み入れられ、このうち 102 例は少なくとも 1 つの全身治療法に対して治療抵抗性を示した。102 例のうち 90 例は進行症例、12 例は早期症例であった。これらが本剤の適応となる患者集団である。

当初、開始用量 650 mg で試験が行われたが、その後、500 mg に変更された。いずれの用量も忍容性が認められなかったため、開始用量はさらに 300 mg に変更された。なお、本剤 300 mg を 8 週以上投与して効果が認められなかった場合には、用量を 400 mg に増量できることとした。

抗腫瘍効果（tumour response）は、ベースラインで定義した 5 つまでの指標病変について、Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity（CA）を用いて評価した。この評価指標は、全ての指標病変について、紅斑、落屑、局面隆起、低/高色素沈着及び表面積のグレードを合計するものである。また、皮膚腫瘤の有無ならびに皮膚以外の CTCL 症状についても考慮した。

全ての抗腫瘍効果は、4 週以上の間隔をあけて 2 回評価を行うことにより確定した。部分奏効（PR）は、悪化や、新たな皮膚腫瘤もしくは皮膚以外の症状がなく、指標病変に 50%以上の改善が認められた場合と定義した。臨床的完全奏効（CCR）は、疾患の全ての症状の完全な消失と定義し、皮膚生検による確定は必要なしとした。

開始用量を 300 mg とした患者群において、臨床的完全奏効は 1.6%（1/62 例）、部分奏効は 30%（19/62 例）に認められた。奏効が認められた 20 例のうち、観察期間 21 週（中央値）の間に再発（CA 評価指標の 25%増加、又はその他の観点からの疾患の悪化）が認められた患者は 30%（6/20 例）であり、試験中に、奏効の持続期間の中央値を特定するには至らなかった。奏効は、早ければ 4 週後に認められ、それ以降、新たな奏効例が継続して認められた。

効能・効果
本剤は、少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚 T 細胞性リンパ腫患者の皮膚症状の治療に用いる。

禁忌
本剤又は本剤中の他の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤は投与しない。

妊娠：カテゴリーX
本剤は、妊娠女性に投与すると胎児への有害作用が起こることがある。本剤は、妊娠中の女性又は妊娠を計画している女性に投与してはならない。本剤を服用中の女性が妊娠した場合には、直ちに本剤の服用を中止し、適切なカウンセリングを受けること。

妊娠ラットにベキサロテンを妊娠7日から17日まで経口投与したとき、奇形が認められた。発育異常として、4 mg/kgの用量で不完全骨化が、16 mg/kgの用量で口蓋裂、眼球陥没／小眼球、小耳が認められた。ラットに4 mg/kgを投与したときの血漿中ベキサロテンAUCは、ヒトに推奨1日用量を投与したときのAUCの約1/3であった。10 mg/kg以上の用量では、ベキサロテンは胚・胎児死亡をもたらした。ラットにおける胎児への無影響量は、1 mg/kg（ヒトに推奨1日用量を投与したときのAUCの約1/6）であった。

妊娠可能な女性では、本剤を服用中は妊娠を避けるようにすること。妊娠可能な女性の場合には、治療を開始する時点で妊娠している可能性を考慮して、治療開始前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50 mIU/Lの感度で陰性の判定を得ること。また、本剤で治療中は1ヵ月毎の間隔で妊娠テストを実施すること。治療開始の1ヵ月前、治療中、さらに治療中止から少なくとも1ヵ月後までは有効な避妊を行わなければならない。禁欲をしない限り、2種類の有効な避妊法を同時に行うことを推奨する。ベキサロテン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（臨床薬理：薬物－薬物相互作用及び注意：薬物－薬物相互作用参照)。したがって、妊娠可能な女性に本剤を投与する場合には、2つの避妊法のうち1つはホルモン性避妊薬以外の方法とすることを強く推奨する。妊娠中、妊娠している可能性のある、もしくは妊娠する可能性のあるパートナーをもつ男性は、本剤服用中ならびに服用中止から少なくとも1ヵ月間は性交渉の際にコンドームを使用しなければならない。本剤による治療は、通常の月経周期の2日目又は3日目に開始すること。妊娠テストの結果を評価して、妊娠や先天異常を回避するための指導を強化できるよう、本剤を1ヵ月分以上患者に処方しないこと。

警告

脂質異常症

本剤は、多くの患者において重大な脂質異常症を引き起こす。長期にわたる治療期間中、脂質異常症がないかどうか観察を行い、適切に治療すること。開始用量300 mg以上で治療を行ったCTCL患者の約70%は、空腹時トリグリセリド値が正常値上限の2.5倍以上となった。約55%の患者は、空腹時トリグリセリド値が800 mg/dLを超え、これらの患者における中央値は1200 mg/dLであった。コレステロールの300 mg/dL超への増加は、開始用量300 mgで治療を行ったCTCL患者の約60%、開始用量>300 mgで治療を行ったCTCL患者の約75%に認められた。HDLコレステロールの25 mg/dL未満への減少は、開始用量300 mgで治療を行ったCTCL患者の約55%、開始用量>00 mgで治療を行ったCTCL患者の約90%に認められた。トリグリセリド、HDLコレステロール及び総コレステロールに対する影響は可逆的であり、治療の中止により消失した。また、ほとんどの場合、用量減量や脂質異常症治療薬の併用により軽減することが可能であった。

空腹時血中脂質の測定は、本剤の治療を開始する前に行い、治療開始後は本剤に対する脂質応答が確立するまで（通常、2~4 週間）は週 1 回、その後は 8 週間に 1 回の間隔で行うこと。空腹時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すること、もしくは適切な治療を行い正常化しておくこと。臨床的続発症のリスクを抑えるため（注意：膵炎参照）、トリグリセリド値を 400 mg/dL 未満に維持するためのあらゆる手段を尽くすこと。空腹時トリグリセリド値が高値の場合、あるいは治療中に高値になった場合には、脂質異常症治療薬を開始すること。また、必要であれば用量の減量又は投薬の一時中断を行うこと。開始用量が 300 mg の群では、患者の 60%に脂質異常症治療薬が投与された。CTCL 患者の 48%（73/152 例）において、アトルバスタチンが使用された。薬物－薬物相互作用の可能性があるため（注意：薬物－薬物相互作用参照）、本剤とゲムフィブロジル（国内未承認）の併用は推奨しない。

膵炎

急性膵炎は、本剤による治療を受けた CTCL 患者 4 例及び CTCL 以外の癌患者 6 例に報告されている。これらの症例では、空腹時トリグリセリド値の顕著な増加がみられ、最も低値の症例でも 770 mg/dL であった。1 例の CTCL 以外の進行癌患者は膵炎のため死亡した。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又は膵毒性との関連が知られている薬剤の使用など）を有する CTCL 患者には、通常は、本剤を投与しないこと（警告：脂質異常及び注意：臨床検査参照）。

肝機能検査異常

肝機能検査値の増加は、開始用量 300 mg で治療を行った CTCL 患者では 5%（sGOT/AST）、2%（sGPT/ALT）及び 0%（ビリルビン）に認められた。一方、開始用量>300 mg で治療を行った CTCL 患者では 7%（sGOT/AST）、9%（sGPT/ALT）及び 6%（ビリルビン）に認められた。2 例の患者は胆汁うっ滞を発現し、うち 1 例は肝不全で死亡した。臨床試験のでタによれば、肝機能検査値の上昇は、80%の患者で、用量の減量又は中止により 1 ヵ月以内に回復した。肝機能検査は投与開始前、投与開始から 1 週、2 週及び 4 週後に行うこと。肝機能が安定すれば、その後は少なくとも 8 週間に 1 回の間隔で肝機能検査を行うこと。検査結果において、sGOT/AST、sGPT/ALT 又はビリルビンが正常上限値の 3 倍以上に増加した場合には、休薬又は投与を中止すること。

肝機能障害

肝機能障害の患者において、本剤による試験は特に実施されていない。本剤の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* のエビでンスが得られていることから、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る。本剤の肝機能障害患者に対する使用は十分な注意ができる場合に限ること。

甲状腺機能検査異常

本剤を投与した患者の約半数で、甲状腺ホルモン（総 T4）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）の可逆的な減少、あるいは臨床的な甲状腺機能低下症が認められている。開始用量 300 mg で治療された CTCL 患者において、TSH 減少が約 60%、総 T4 減少が約 45%で認められた。甲状腺機能低下症は、患者の 29%において有害事象として報告された。臨床検査にて甲状腺機能低下症の徴候が認められた患者に対しては、甲状腺ホルモン補充療法を行うことを考慮すること。開始用量 300 mg で治療された CTCL 患者の 37%で甲状腺ホルモン補充療法が行われた。

白血球減少症

開始用量 300 mg で治療された CTCL 患者の 18%で白血球数が 1000~3000/mm^3 まで減少し、可逆的な白血球減少症が認められた。

開始用量>300 mg で治療された患者では、白血球減少症の発現率は 43%であった。なお、本剤で治療を行った CTCL 患者において、1000/mm^3 未満の白血球減少症は認められなかった。白血球減少症の発現までの期間は、多くの場合 4~8 週であった。多くの患者で認められた白血球減少症は、好中球の減少として明らかにされたものであった。開始用量 300 mg の群において、NCI グレード 3 及び 4 の好中球減少症の発現率は、それぞれ 12%及び 4%であった。本剤による治療中に認められた白血球減少症及び好中球減少症のうち、CTCL 患者の 93%、CTCL 以外の癌患者の 82%の症例では、用量減量又は治療の中止後平均 30 日以内に消失した。白血球減少症及び好中球減少症により、重大な臨床的続発症や重篤な有害事象が発現することは稀であった。白血球数及び分画数の測定は、治療開始前に実施し、治療期間中は定期的にモニターすること。

白内障

ラット及びイヌに本剤を 6 ヵ月投与した毒性試験において、後嚢下白内障が認められた。細隙灯顕微鏡検査が実施された 79 例の患者では、15 例で新たな白内障の発症、もしくは既存の白内障の悪化が認められた。高齢の患者集団では白内障の罹患率及び発症率が高いことが知られているため、適切な対照群がない状況では、本剤と白内障との因果関係を判定することは困難であった。本剤の治療を受けた患者が視覚障害を発現した場合、適切な眼科検査を受けること。

注意

妊娠：カテゴリーX（禁忌参照）

全般

レチノイドに対する過敏症の既往がある患者に対しては、注意して使用すること。臨床において交差反応の発現は知られていない。

ビタミンA補充：臨床試験において、患者のビタミンA摂取を1日15000 IU以下に制限した。本剤はビタミンAと関連があるため、相加的な毒性作用の回避を目的としてビタミンAの補充を制限すること。

糖尿病患者：インスリン、インスリン分泌を増強する薬剤（スルホニル尿素剤など）、もしくはインスリン抵抗性改善薬（チアゾリジンジオン類など）を投与中の患者に本剤を投与する場合は注意すること。本剤の作用機序から、これらの薬剤の作用を増強する可能性があり、その結果、低血糖症が起きる可能性がある。なお、単独治療による低血糖症の報告はない。

光線過敏症：他のレチノイド化合物は光過敏性と関連があることが知られている。*in vitro* アッセイにおいて、本剤が光感作能を有することが示唆されている。本剤投与中に直射日光に曝露された患者において、日焼け及び日光に対する皮膚過敏性などの軽度の光毒性が認められている。本剤投与中は、太陽光への曝露を最小限とすること。

患者のための情報

付録の「患者用取扱い上の注意」を参照すること。

臨床検査

本剤投与開始前に、空腹時血中脂質を測定すること。空腹時トリグリセリド値は治療開始前に正常であることを確認、もしくは適切な治療を行い正常化しておくこと。脂質異常症は、治療開始から通常2~4週以内に発現する。したがって、この期間は週1回脂質測定を行うこと。脂質異常症が認められない患者では、その後の脂質測定の頻度は少なくすることができる（警告：脂質異常症参照）。

白血球数及び分画数の測定は、治療開始前に行い、治療期間中は定期的にモニターすること。肝機能検査は投与開始前に行い、投与開始から1週、2週及び4週後に注意深くモニターすること。肝機能が安定すれば、その後は治療を継続する限り定期的にモニターする。甲状腺機能検査は治療開始前に行い、治療中は適切と考えられるときにモニターする（警告：白血球減少症、肝機能検査異常、甲状腺機能系の変動参照）。

薬物－食事相互作用

全臨床試験で、患者は本剤を食事と共に、もしくは食事直後に服用した。そのうち1つの臨床試験では、脂肪を含む食事摂取後の血漿中ベキサロテン濃度のAUC及びC_{max}は、グルコ

ース摂取後に比べて高かった。臨床試験で得られた安全性及び有効性データは、食事と共に投与する方法に基づくものであるため、本剤は食事と共に服用することを推奨する（臨床薬理：食事の影響及び用法・用量参照）。

薬物－薬物相互作用
ゲムフィブロジルとの併用により本剤の血漿中濃度は大きく上昇した。（臨床薬理：薬物－薬物相互作用参照）。

パクリタキセル+カルボプラチンとの併用により、本剤の AUC は 2 倍に増加した。パクリタキセル+カルボプラチンとの併用は注意すること。（臨床薬理：薬物－薬物相互作用参照）。

タモキシフェンとの併用で、タモキシフェンの血漿中濃度が約 35%減少した。

アトルバスタチンとの併用により、アトルバスタチンへの曝露（AUC）は半減した。これは、本剤がチトクローム P450 3A4 酵素の誘導物質であること、及びチトクローム P450 3A4 により代謝される他の基質（経口又はその他の全身性のホルモン性避妊薬を含む）の血漿中濃度を減少させ得ることを示唆している（臨床薬理：薬物－薬物相互作用及び禁忌：妊娠：カテゴリーX 参照）。したがって、妊娠可能な女性に本剤を投与する場合には、2 種類の有効な避妊法を同時に行い、そのうち 1 つはホルモン性避妊薬以外の避妊法を行うことを推奨する。

蛋白結合
血漿中蛋白と高度に結合する（>99%）。結合する血漿中蛋白の種類は明らかになっていない。また、血漿中蛋白と結合している薬物をベキサロテンが置換する能力、ならびに血漿中蛋白と結合しているベキサロテンを他の薬物が置換する能力については検討されていない。

腎機能障害
腎機能障害のある患者において、薬物動態を検討する試験は実施していない。ベキサロテン及びその代謝物の尿排泄は、排泄経路として小さい（投与量の 1%未満）。しかしながら、腎機能障害により蛋白結合が大きく変化する可能性があり、また、ベキサロテンの>99%は蛋白と結合していることから、腎機能障害患者では薬物動態が変化する可能性がある。

薬物－臨床検査相互作用
卵巣癌患者において、本剤投与により腫瘍マーカーの CA125 値が高値を示すことがある。

がん原性、変異原性、生殖障害
ベキサロテンの長期がん原性試験は実施していない。細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）及び哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ試験）において、

変異原性を示さなかった。ベキサロテンは、*in vivo* において遺伝毒性を示さなかった（マウス骨髄を用いる小核試験）。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していない。イヌにおける 91 日間反復投与毒性試験において、ベキサロテン 1.5 mg/kg 投与群で精細管変性が認められた。

授乳期間中の母親における使用
本剤のヒト母乳中への移行は不明である。多くの薬剤がヒトの母乳中に移行すること、ならびにベキサロテンが乳児に重大な有害作用を及ぼす可能性があることから、母親にとっての治療の重要性を考慮した上で、授乳又は本剤を中止するか選択すること。

小児における使用
小児における安全性及び有効性は確立していない。

高齢者における使用
臨床試験に組み入れられた CTCL 患者のうち、64%が 60 歳以上、33%が 70 歳以上であった。70 歳以上の患者と 70 歳未満の患者間で、安全性に違いはみられなかったが、高齢者では、本剤の作用に対する感受性が高い患者がいる可能性は否定できない。本剤による抗腫瘍効果は、特定の年代層でのみ効果があるということはなく、いずれの年代層においても効果が認められた。

有害反応
本剤の安全性は、152 例の CTCL 患者に最長 97 週間投与した臨床試験、ならびに別の臨床試験に組み入れられた 420 例の CTCL 以外の癌患者において検討した。152 例の CTCL 患者の治療期間の平均は 166 日であった。開始用量 300 mg で治療された CTCL 患者の 10%以上に発現した有害事象を表 1 に示す。治療との因果関係が否定できない事象は、脂質異常（トリグリセリド増加、総コレステロール増加、低比重リポ蛋白増加、高比重リポ蛋白減少）、甲状腺機能低下症、頭痛、無力症、発疹、白血球減少症、貧血、悪心、感染、末梢性浮腫、腹痛及び皮膚乾燥であった。ほとんどの有害事象は、開始用量>300 mg で治療された患者において、より高い頻度で発現した（表 1 参照）。

2 例以上の患者において、減量又は投与中止の原因となった有害事象は、高脂血症、好中球減少症/白血球減少症、下痢、疲労/嗜眠、甲状腺機能低下症、頭痛、肝機能検査異常、発疹、膵炎、悪心、貧血、アレルギー反応、筋痙攣、肺炎及び錯乱であった。

開始用量 300 mg で治療された CTCL 患者の 2 例以上に報告された中等度（NCI グレード 3）及び重度（NCI グレード 4）の有害事象（表 2 参照）は、高トリグリセリド血症、そう痒症、

頭痛、末梢性浮腫、白血球減少症、発疹及び高コレステロール血症であった。これらの中等度及び重度の有害事象の多くは、開始用量300 mgで治療された患者に比べ、開始用量>300 mgで治療された患者において発現頻度が高かった。

表3に示す通り、NCIグレード3又は4のトリグリセリド増加及び総コレステロール増加の発現率は、開始用量300 mgで治療されたCTCL患者においてそれぞれ28%及び25%であった。一方、開始用量>300 mgで治療されたCTCL患者では、NCIグレード3又は4のトリグリセリド増加及び総コレステロール増加の発現率は、それぞれ45%及び45%であった。グレード3又は4のその他の臨床検査値の異常を表3に示す。

CTCL患者を対象とした2つの試験に組み入れられた計152例の患者の他に、352例の患者が様々な進行癌に対する単剤治療として5~1000 mgの投与を受けた。これらの患者において比較的よくみられた有害事象（発現率>10%）は、CTCL患者でみられた有害事象と同様であった。

単剤治療を受けた計504例の患者（CTCL患者及びCTCL以外の患者）において、薬剤との関連のある重篤な有害事象で死亡した症例は、急性膵炎、硬膜下血腫及び肝不全が各1例ずつであった。

開始用量300 mgで治療されたCTCL患者において10%未満の発現率で報告された有害事象のうち、表1~3ならびにその他の箇所に記載されていない、治療との因果関係が否定できない有害事象は、以下の通りである。

一般的全身障害：悪寒、蜂巣炎、胸痛、敗血症、モニリア

心・血管障害：出血、高血圧、狭心症、右心不全、失神、頻脈

消化管障害：便秘、口内乾燥、放屁、大腸炎、消化不良、口唇炎、胃腸炎、歯肉炎、肝不全、メレナ

血液・リンパ障害：好酸球増加症、血小板血症、凝固時間延長、リンパ球増加症、血小板減少症

代謝・栄養障害：低比重リポ蛋白増加、クレアチニン増加、低蛋白血症、高血糖、体重減少、体重増加、アミラーゼ増加

筋骨格系障害：関節痛、筋肉痛、骨痛、筋無力症、関節症

精神障害：うつ病、激越、運動失調、脳血管発作、錯乱、浮動性めまい、知覚過敏、感覚鈍麻、ニューロパチー

呼吸器障害：咽頭炎、鼻炎、呼吸困難、胸水、気管支炎、咳嗽増加、肺水腫、喀血、低酸素症

皮膚・皮膚付属器官障害：皮膚潰瘍、ざ瘡、脱毛症、皮膚小結節、斑状丘疹性発疹、膿疱性皮疹、漿液ドレナージ、小水疱水疱性皮疹

特殊感覚障害：眼乾燥、結膜炎、耳痛、眼瞼炎、角膜病変、角膜炎、外耳炎、視野欠損
泌尿生殖器：アルブミン尿、血尿、尿失禁、尿路感染、尿意逼迫、排尿困難、腎機能異常、乳房痛

表 1 CTCL 患者を対象とした臨床試験において 10%以上の患者に発現した有害事象

	治療開始時の用量群（$mg/m^2/day$）	
	300	>300
体組織 有害事象 [1,2]	N=84 N(%)	N=53 N(%)
代謝及び栄養障害		
高脂血症	66 (78.6)	42 (79.2)
高コレステロール血症	27 (32.1)	33 (62.3)
乳酸脱水素酵素増加	6 (7.1)	7 (13.2)
一般全身障害		
頭痛	25 (29.8)	22 (41.5)
無力症	17 (20.2)	24 (45.3)
感染	11 (13.1)	12 (22.6)
腹痛	9 (10.7)	2 (3.8)
悪寒	8 (9.5)	7 (13.2)
発熱	4 (4.8)	9 (17.0)
インフルエンザ様症候群	3 (3.6)	7 (13.2)
背部痛	2 (2.4)	6 (11.3)
バクテリア感染	1 (1.2)	7 (13.2)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	24 (28.6)	28 (52.8)
皮膚・皮膚付属器官障害		
発疹	14 (16.7)	12 (22.6)
皮膚乾燥	9 (10.7)	5 (9.4)
剥脱性皮膚炎	8 (9.5)	15 (28.3)
脱毛症	3 (3.6)	6 (11.3)
血液・リンパ障害		
白血球減少症	14 (16.7)	25 (47.2)
貧血	5 (6.0)	13 (24.5)
低色素性貧血	3 (3.6)	7 (13.2)
消化管障害		
悪心	13 (15.5)	4 (7.5)
下痢	6 (7.1)	22 (41.5)
嘔吐	3 (3.6)	7 (13.2)
食欲不振	2 (2.4)	12 (22.6)
心・血管障害		

末梢性浮腫	11 (13.1)	6 (11.3)
神経障害		
不眠症	4 (4.8)	6 (11.3)

1 有害事象の基本語（英語）は、Ligand 社修正版 COSTART 5 辞書によりコードした。
2 各有害事象カテゴリーにおいて、同一症例は 1 回とカウントした。

表 2 2 例以上の患者で報告された中等度及び重度の有害事象の発現率（CTCL 患者を対象とした臨床試験）

	治療開始時の用量群（ mg/m²/day）			
	300 (N=84)		>300 (N=53)	
	中等度	重篤	中等度	重篤
体組織 有害事象 [1,2]	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
全身一般障害				
無力症	1 (1.2)	0 (0.0)	11 (20.8)	0 (0.0)
頭痛	3 (3.6)	0 (0.0)	5 (9.4)	1 (1.9)
バクテリア感染	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
心・血管障害				
末梢性浮腫	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管障害				
食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)
下痢	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (3.8)	1 (1.9)
膵炎	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (3.8)	0 (0.0)
血液・リンパ障害				
白血球減少症	3 (3.6)	0 (0.0)	6 (11.3)	1 (1.9)
代謝・栄養障害				
ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (3.8)	0 (0.0)
高コレステロール血症	2 (2.4)	0 (0.0)	5 (9.4)	0 (0.0)
高脂血症	16 (19.0)	6 (7.1)	17 (32.1)	5 (9.4)
AST 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
ALT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
呼吸器障害				
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.8)
皮膚・皮膚付属器官障害				
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (5.7)	1 (1.9)
発疹	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.9)	0 (0.0)

1 有害事象の基本語（英語）は、Ligand 社修正版 COSTART 5 辞書によりコードした。
2 各有害事象カテゴリーにおいて、同一症例は 1 回とカウントした。また、重症度の最も高いものに基づき患者を分類した。

表 3 CTCL 患者を対象とした臨床試験における治療後の臨床検査値異常

	治療開始時の用量群（ mg/m²/day）			
	300 N=83[1]		>300 N=53[1]	
臨床検査項目	グレード 3[2] (%)	グレード 4[2] (%)	グレード 3 (%%)	グレード 4 (%)
トリグリセリド[3]	21.3	6.7	31.8	13.6
総コレステロール[3]	18.7	6.7	15.9	29.5
アルカリホスファターゼ	1.2	0.0	0.0	1.9
高血糖	1.2	0.0	5.7	0.0
低カルシウム血症	1.2	0.0	0.0	0.0
低ナトリウム血症	1.2	0.0	9.4	0.0
ALT	1.2	0.0	1.9	1.9
高カリウム血症	0.0	0.0	1.9	0.0
高ナトリウム血症	0.0	1.2	0.0	0.0
AST	0.0	0.0	1.9	1.9

総ビリルビン	0.0	0.0	0.0	1.9
絶対好中球数（ANC）	12.0	3.6	18.9	7.5
絶対リンパ球数（ALC）	7.2	0.0	15.1	0.0
白血球数（WBC）	3.6	0.0	11.3	0.0
ヘモグロビン	0.0	0.0	1.9	0.0

1) 1 治療開始以降、少なくとも 1 つの臨床検査値でタのある患者数
2) 2 NCI Common Toxicity Criteria Version 2.0 のグレード 3 及びグレード 4 を適用した。次のいずれかに当てはまる患者は、グレード 3 又はグレード 4 の検査値を有するとみなした。a) 試験中に検査値がグレード 3 又はグレード 4 になった。b) 治療開始前に検査値が異常値であり、試験中にグレード 3 又はグレード 4 に悪化した。ここで検査値とは、でタ取扱い規定にて定義するとおり、治験薬の中止後に測定された全ての検査値を含める。
3) 3 空腹時総コレステロール値及びトリグリセリド値に関して、発現率を算出するための分母の症例数は、開始用量 300 mg 群で N=75、開始用量＞300 mg 群で N=44 であった。

過量投与

進行癌患者を対象とした短期投与試験において、本剤は 1 日 1000 mg まで投与されたが、急性毒性作用は認められなかった。ラット及びイヌにおけるそれぞれ 1500 mg/kg 及び 720 mg/kg の単回投与では、問題となる毒性の発現はなく、忍容性が示された。これらの投与量は、ヒトにおける推奨用量のそれぞれ約 30 倍及び 50 倍に相当する。

過量投与の臨床事例は報告されていない。過量投与が認められた場合には、患者の徴候及び症状に応じて対症療法を行うこと。

用法・用量

推奨開始用量は体表面積当たり 300 mg である（表 4 参照）。食事とともに 1 日 1 回経口投与すること。妊娠可能な女性で妊娠と先天異常を防止するための注意については、禁忌：妊娠カテゴリーX の項を参照のこと。

表 4 体表面積別開始用量

開始用量（300 mg/m^2/day）		75 mg タルグレチンカプセルの数
体表面積（m^2）	1 日投与量（mg）	
0.88 - 1.12	300	4
1.13- 1.37	375	5
1.38 - 1.62	450	6
1.63 - 1.87	525	7
1.88 - 2.12	600	8
2.13 - 2.37	675	9
2.38 - 2.62	750	10

用量調整ガイドライン：毒性が認められた場合、必要に応じ、用量を 300 mg から 200 mg、200 mg から 100 mg に減量、もしくは休薬する。毒性が回復した場合、投用量を再度調節し慎重に増量する。治療開始から 8 週後に抗腫瘍効果が認められず、かつ、開始用量 300 mg

の忍容性が良好な場合には、慎重に経過観察を行いながら用量を 400 mg に増量することができる。

治療期間：CTCL 患者を対象とした臨床試験において、最長 97 週の投与経験がある。

効果が認められる場合は、投与を継続することが望ましい。

薬剤の供給
「Targretin」と印字された 75 mg のわずかに灰色または黄色がかった白色の楕円形軟カプセルとして、子供用セーフティーキャップ付きの高密度ポリエチレン製ボトルに収納され、供給される。

100 カプセル入りのボトル
NDC 0187－5526－75

2°C~25°C（36°~77°F）で保管すること。ボトルの開栓後は高温多湿を避けること。遮光すること。

2013 年 5 月改訂

タルグレチン®（ベキサロテン）カプセル、75 mg
患者用取扱い上の注意

この薬から十分な効果を得るために、この添付文書をよく読み、不明な点については、医師にお尋ねください。

この薬について知っておくべき最も大切なこと

- 使用により胎児に重大な有害作用があらわれることがあります。妊娠を避けてください。
- 血中脂質（トリグリセリド及びコレステロール）を大きく増加させることがあるので定期的な血液検査が行われます。これらの値が増加した場合は治療しなければなりません。
- 甲状腺機能の低下があわれることがあるので定期的な血液検査が行われます。症状をコントロールするための薬が必要となることがあります。

妊娠女性や妊娠を計画している女性は使用してはいけません。

・胎児に有害作用があらわれることがあります。使用中および使用中止後 1 ヵ月後までの期間に、妊娠または妊娠したかもしれない場合には、ただちに医師に相談してください。

・妊娠する可能性がある女性の場合は、使用開始前 1 週間以内の妊娠検査が必要です。使用開始後は、1 ヵ月毎に妊娠検査を受け、妊娠していないことを確認してください。
・使用開始の 1 ヵ月前から使用中止の 1 ヵ月後までの期間は、有効な方法（受胎調節）で必ず避妊してください。2 種類の有効な避妊法を同時に行うことを推奨します。2 つの避妊法のうち 1 つは、コンドーム、ペッサリー、子宮頸管キャップ、子宮内避妊器具又は殺精子薬を使用してください。
・妊娠または妊娠する可能性のあるパートナーをもつ男性は、注意が必要なことについて医師の指示を受けてください。

この薬は？

この薬は、レチノイドの一種であるベキサロテンを含有しています。わずかに灰色または黄色がかった白色の楕円形軟カプセルであり、1 カプセル中にベキサロテン 75 mg を含有しています。各カプセルは青字で「Targretin」と印字されています。

この薬の効果は？

皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）による皮膚症状の治療に用いられます。使用の際は、医師の指示に従ってください。

この薬にアレルギーがある場合は使用できません。

次の人は、使い始める前に医師に相談してください。
・妊娠または妊娠している可能性のある人
・膵炎のある人または過去に膵炎があった人
・授乳中の人
・血液中のトリグリセリド・コレステロール（脂肪）を低下させるための薬であるゲムフィブロジル（ロピッド®）を使用している人
・タモキシフェン（ノルバデックス®）、パクリタキセル（タキソール®）、アトルバスタチン（リピトール®）を使用している人
・経口または全身性のホルモン性避妊薬を使用している人

次の人は、医師に告げてください。

・レチノイドにアレルギーがある人（アキュテイン®[イソトレチノイン]、ソリアタン®[アシトレチン]、チガソン®[エトレチナート]、ベサノイド®[トレチノイン]など）
・血液中のトリグリセリド（脂肪性の物質）の値が高い人または過去に高いことがあった人
・糖尿病のある人
・胆嚢疾患のある人または過去に胆嚢疾患があった人
・肝疾患のある人または過去に肝疾患があった人
・アルコールを定期的に飲む人
・真菌症、細菌感染症または発作に対する薬を使用している人
・グレープフルーツを大量に食べるまたはグレープフルーツジュースを大量に飲む人

この薬の使用中に気をつけなければならないことは？

・大量のビタミンAの摂取は、この薬を使用している人にみられる一部の副作用と類似した副作用を起こすことがあるので、1日の推奨許容量（4000～5000IU）を超えるビタミンAの摂取はしないでください。ビタミンを摂取する場合は、ラベルを見てビタミンAがどのくらい含まれているかを確認してください。よくわからない場合は、医師や薬剤師に相談してください。
・皮膚が太陽光に対してより敏感になることがあります。太陽光はなるべく浴びないようにしてください。

この薬の使い方は？

・使用の際は、常に医師の指示に従ってください。
・飲む量は医師が決めます。処方されたカプセル数を同時に飲んでください。毎日1回、食事と一緒にまたは食後すぐに飲んでください。たとえば、いつも夕食と一緒に1日分を服用するなどです。
・カプセルはかまずに飲み込んでください。かんだり、液体の中や口の中で溶かしたりしないでください。健康状態により、治療期間中に、医師が1日の飲む量（使用するカプセル数）を変更することがあります。
・飲み忘れた場合は、できるだけすぐに食事と一緒に飲んでください。ただし、次の飲む時間に近い場合は、飲み忘れた分は飲まずに、次の飲む時間に1回分を飲んでください。1回に2回分を飲まないでください。

・多く使用したときまたは他の人が誤って飲んだ場合は、医師、緊急治療室または近くの病院にただちに相談してください。

この薬の使用を始めてからCTCLの症状が改善するまでにかかる期間は？

・使用開始後、数週間で改善がみられる場合もありますが、ほとんどの場合は改善まで数ヵ月またはそれ以上の期間がかかります。
・使用期間および使用中止は医師が決めます。

副作用は？

最もよくみられる副作用は血中脂質（血液中の脂肪）の増加です。トリグリセリドおよびコレステロールを含む血中脂質を測定するために定期的な血液検査を行います。血中脂質の値が高い場合、血中脂質を下げるための薬を使用することがあります。

もう1つのよくみられる副作用が甲状腺機能の低下です。甲状腺機能の低下は非常にゆっくりとあらわれ、症状が極めて軽いことがあり、症状に気づくことが難しいことがあります。症状として、常に疲れを感じるようになったり、活力が低下したり、常に異常な寒さを感じるようになることがあります。甲状腺ホルモンを利用してこのような一時的な症状を抑えることができますので、症状に気づいたら、ただちに医師に相談してください。甲状腺機能の低下を見つけるために、定期的な血液検査が行われます。

この薬の使用によってあらわれる可能性がある副作用について

まれな副作用として、膵炎があらわれることがあります。膵炎の症状には、持続的な吐き気、嘔吐、腹痛や背中の痛みなどがあります。これらの症状に気づいたら、ただちに医師に相談してください。

全ての薬に副作用があります。使用中の疑問または不明点については主治医にお尋ねください。

この薬の保管方法は？

・乾燥した場所で、密閉容器に入れ、光や熱を避けて室温で保管してください。
・ボトルに記載された使用期限を過ぎた薬は使用しないでください。
・子供の手の届かない見えない場所に保管してください。

カプセルが破損していたり漏れていたりする場合は、カプセルや内容物に触れずに、ただちに薬剤師に相談してください。カプセルの内容物が皮膚に付着した場合は、速やかに洗い流し、医師に相談してください。

詳細な情報について

より詳しい質問がある場合は、主治医や薬剤師にお尋ねください。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Targretin 75 mg soft capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 75 mg of bexarotene.

Excipient(s) with known effect: sorbitol

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Soft capsule.

Off-white capsule, containing a liquid suspension and imprinted with "Targretin".

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

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

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

Dose modification guidelines: the 300 mg/m^2/day dose level may be adjusted to 200 mg/m^2/day then to 100 mg/m^2/day, or temporarily suspended, if necessitated by toxicity. When toxicity is controlled, doses may be carefully readjusted upward. With appropriate clinical monitoring, individual patients may benefit from doses above 300 mg/m^2/day. Doses greater than 650 mg/m^2/day have not been

evaluated in patients with CTCL. In clinical trials, bexarotene was administered for up to 118 weeks to patients with CTCL. Treatment should be continued as long as the patient is deriving benefit.

Paediatric population:
The safety and efficacy of bexarotene in children (aged below 18 years) have not been established. No data are available.

Elderly patients:
Of the total number of patients with CTCL in clinical studies, 61% were 60 years or older, while 30% were 70 years or older. No overall differences in safety were observed between patients 70 years or older and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals to bexarotene cannot be ruled out. The standard dose should be used in the elderly.

Patients with renal impairment:
No formal studies have been conducted in patients with renal insufficiency. Clinical pharmacokinetic data indicate that urinary elimination of bexarotene and its metabolites is a minor excretory pathway for bexarotene. In all evaluated patients, the estimated renal clearance of bexarotene was less than 1 ml/minute. In view of the limited data, patients with renal insufficiency should be monitored carefully while on bexarotene therapy.

Method of administration

For oral use.

Targretin capsules should be taken as a single oral daily dose with a meal. The capsule should not be chewed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Pregnancy and lactation.
Women of child-bearing potential without effective birth-control measures.
History of pancreatitis.
Uncontrolled hypercholesterolaemia.
Uncontrolled hypertriglyceridaemia.
Hypervitaminosis A.
Uncontrolled thyroid disease.
Hepatic insufficiency.
Ongoing systemic infection.

4.4 Special warnings and precautions for use

General: Targretin capsules should be used with caution in patients with a known hypersensitivity to retinoids. No clinical instances of cross-reactivity have been noted. Patients receiving bexarotene should not donate blood for transfusion. Butylated hydroxyanisole, an ingredient in Targretin, may cause irritation to the mucous membranes, therefore the capsules must be swallowed intact and not chewed.

Lipids: hyperlipidaemia has been identified as an effect associated with the use of bexarotene in clinical studies. Fasting blood lipid determinations (triglycerides and cholesterol) should be performed before bexarotene therapy is initiated and at weekly intervals until the lipid response to bexarotene is established, which usually occurs within two to four weeks, and then at intervals no less than monthly thereafter. Fasting triglycerides should be normal or normalised with appropriate intervention prior to bexarotene therapy. Every attempt should be made to maintain triglyceride levels below 4.52 mmol/l in order to reduce the risk of clinical sequelae. If fasting triglycerides are elevated or become elevated during treatment, institution of antilipaemic therapy is recommended, and if necessary, dose reductions (from 300 mg/m^2/day of bexarotene to 200 mg/m^2/day, and if necessary to

100 mg/m^2/day) or treatment discontinuation. Data from clinical studies indicate that bexarotene concentrations were not affected by concomitant administration of atorvastatin. However, concomitant administration of gemfibrozil resulted in substantial increases in plasma concentrations of bexarotene and therefore, concomitant administration of gemfibrozil with bexarotene is not recommended (see section 4.5). Elevations of serum cholesterol should be managed according to current medical practice.

Pancreatitis: acute pancreatitis associated with elevations of fasting serum triglycerides has been reported in clinical studies. Patients with CTCL having risk factors for pancreatitis (e.g., prior episodes of pancreatitis, uncontrolled hyperlipidaemia, excessive alcohol consumption, uncontrolled diabetes mellitus, biliary tract disease, and medications known to increase triglyceride levels or to be associated with pancreatic toxicity) should not be treated with bexarotene, unless the potential benefit outweighs the risk.

Liver Function Test (LFT) abnormalities: LFT elevations associated with the use of bexarotene have been reported. Based on data from ongoing clinical trials, elevation of LFTs resolved within one month in 80% of patients following a decrease in dose or discontinuation of therapy. Baseline LFTs should be obtained, and LFTs should be carefully monitored weekly during the first month and then monthly thereafter. Consideration should be given to a suspension or discontinuation of bexarotene if test results reach greater than three times the upper limit of normal values for SGOT/AST, SGPT/ALT, or bilirubin.

Thyroid function test alterations: changes in thyroid function tests have been observed in patients receiving bexarotene, most often noted as a reversible reduction in thyroid hormone (total thyroxine [total T_4]) and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels. Baseline thyroid function tests should be obtained and then monitored at least monthly during treatment and as indicated by the emergence of symptoms consistent with hypothyroidism. Patients with symptomatic hypothyroidism on bexarotene therapy have been treated with thyroid hormone supplements with resolution of symptoms.

Leucopenia: leucopenia associated with bexarotene therapy has been reported in clinical studies. The majority of cases resolved after dose reduction or discontinuation of treatment. Determination of white blood cell count with differential count should be obtained at baseline, weekly during the first month and then monthly thereafter.

Anaemia: anaemia associated with bexarotene therapy has been reported in clinical studies. Determination of haemoglobin should be obtained at baseline, weekly during the first month and then monthly thereafter. Decreases of haemoglobin should be managed according to current medical practice.

Lens opacities: following bexarotene treatment, some patients were observed to have previously undetected lens opacities or a change in pre-existing lens opacities unrelated to treatment duration or dose level of exposure. Given the high prevalence and natural rate of cataract formation in the older patient population represented in the clinical studies, there was no apparent association between the incidence of lens opacity formation and bexarotene administration. However, an adverse effect of long-term bexarotene treatment on lens opacity formation in humans has not been excluded. Any patient treated with bexarotene who experiences visual difficulties should have an appropriate ophthalmologic examination.

Vitamin A supplementation: because of the relationship of bexarotene to vitamin A, patients should be advised to limit vitamin A supplements to ≤15,000 IU/day to avoid potential additive toxic effects.

Patients with diabetes mellitus: caution should be exercised when administering bexarotene in patients using insulin, agents enhancing insulin secretion (e.g. sulfonylureas), or insulin-sensitisers (e.g. thiazolidinediones). Based on the known mechanism of action, bexarotene may potentially enhance the action of these agents, resulting in hypoglycaemia. No cases of hypoglycaemia associated with the use of bexarotene as monotherapy have been reported.

Photosensitivity: the use of some retinoids has been associated with photosensitivity. Patients should be advised to minimise exposure to sunlight and avoid sun lamps during therapy with bexarotene, as *in vitro* data indicate that bexarotene may potentially have a photosensitising effect.

Oral contraceptives: bexarotene can potentially induce metabolic enzymes and thereby theoretically reduce the efficacy of oestroprogestive contraceptives. Thus, if treatment with bexarotene is intended in a woman of childbearing potential, a reliable, non-hormonal form of contraception is also required, because bexarotene belongs to a therapeutic class for which the human malformative risk is high.

Paediatric population:
Targretin is not recommended in children (aged below 18 years).

Targretin contains a small amount of sorbitol, therefore patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other substances on bexarotene: no formal studies to evaluate interactions with bexarotene have been conducted. On the basis of the oxidative metabolism of bexarotene by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), coadministration with other CYP3A4 substrates such as ketoconazole, itraconazole, protease inhibitors, clarithromycin and erythromycin may theoretically lead to an increase in plasma bexarotene concentrations. Furthermore, co-administration with CYP3A4 inducers such as rifampicin, phenytoin, dexamethasone or phenobarbital may theoretically cause a reduction in plasma bexarotene concentrations.

Caution is advised in case of combination with CYP3A4 substrates having a narrow therapeutic margin i.e. immunosuppressive agents (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus) as well as CYP3A4-metabolised cytotoxics, i.e. cyclophosphamide, etoposide, finasteride, ifosfamide, tamoxifen, vinca-alcaloids.

A population analysis of plasma bexarotene concentrations in patients with CTCL indicated that concomitant administration of gemfibrozil resulted in substantial increases in plasma concentrations of bexarotene. The mechanism of this interaction is unknown. Under similar conditions, bexarotene concentrations were not affected by concomitant administration of atorvastatin or levothyroxine. Concomitant administration of gemfibrozil with bexarotene is not recommended.

Effects of bexarotene on other substances: there are indications that bexarotene may induce CYP3A4. Therefore, repeated administration of bexarotene may result in an auto-induction of its own metabolism and, particularly at dose levels greater than 300 mg/m^2/day, may increase the rate of metabolism and reduce plasma concentrations of other substances metabolised by cytochrome P450 3A4, such as tamoxifen. For example bexarotene may reduce the efficacy of oral contraceptives (see sections 4.4 and 4.6).

Laboratory test interactions: CA125 assay values in patients with ovarian cancer may be accentuated with bexarotene therapy.

Food interactions: in all clinical trials, patients were instructed to take Targretin capsules with or immediately following a meal. In one clinical study, plasma bexarotene AUC and C_{max} values were substantially higher following the administration of a fat-containing meal versus those following the administration of a glucose solution. Because safety and efficacy data from clinical trials are based upon administration with food, it is recommended that Targretin capsules be administered with food.

On the basis of the oxidative metabolism of bexarotene by cytochrome P450 3A4, grapefruit juice may theoretically lead to an increase in plasma bexarotene concentrations.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy: there are no adequate data from the use of bexarotene in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Based on the comparison of animal and patient exposures to bexarotene, a margin of safety for human teratogenicity has not been demonstrated (see section 5.3). Bexarotene is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).

If this medicinal product is used inadvertently during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this medicinal product, the patient should be informed of the potential hazard to the foetus.

Contraception in males and females: women of childbearing potential must use adequate birth-control measures when bexarotene is used. A negative, sensitive, pregnancy test (e.g. serum beta-human chorionic gonadotropin, beta-HCG) should be obtained within one week prior to bexarotene therapy. Effective contraception must be used from the time of the negative pregnancy test through the initiation of therapy, during therapy and for at least one month following discontinuation of therapy. Whenever contraception is required, it is recommended that two reliable forms of contraception be used simultaneously. Bexarotene can potentially induce metabolic enzymes and thereby theoretically reduce the efficacy of oestroprogestative contraceptives (see section 4.5). Thus, if treatment with bexarotene is intended in a woman with childbearing potential, a reliable, non-hormonal contraceptive method is also recommended. Male patients with sexual partners who are pregnant, possibly pregnant, or may potentially become pregnant must use condoms during sexual intercourse while taking bexarotene and for at least one month after the last dose.

Breast-feeding: it is unknown whether bexarotene is excreted in human milk. Bexarotene should not be used in breast-feeding mothers.

Fertility: there are no human data on the effect of bexarotene on fertility. In male dogs, some effects have been documented (see section 5.3). Effects on fertility cannot be excluded.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, dizziness and visual difficulties have been reported in patients taking Targretin. Patients who experience dizziness or visual difficulties during therapy must not drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

a. Summary of the safety profile:

The safety of bexarotene has been examined in clinical studies of 193 patients with CTCL who received bexarotene for up to 118 weeks and in 420 non-CTCL cancer patients in other studies.

In 109 patients with CTCL treated at the recommended initial dose of 300 mg/m^2/day, the most commonly reported adverse reactions to Targretin were hyperlipaemia ((primarily elevated triglycerides) 74%), hypothyroidism (29%), hypercholesterolaemia (28%), headache (27%), leucopenia (20%), pruritus (20%), asthenia (19%), rash (16%), exfoliative dermatitis (15%), and pain (12%).

b. Tabulated list of adverse reactions:

The following Targretin-related adverse reactions were reported during clinical studies in patients with CTCL (N=109) treated at the recommended initial dose of 300 mg/m^2/day. The frequencies of adverse reactions are classified as very common (>1/10), common (>1/100, <1/10), uncommon (>1/1,000, <1/100), rare (>1/10,000, <1/1,000), and very rare (<1/10,000).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Blood and lymphatic system disorders

Very common:	Leucopenia
Common:	Lymphoma Like Reaction, Lymphadenopathy, Hypochromic Anaemia[1,2,3],
Uncommon:	Blood Dyscrasia, Purpura, Coagulation Disorder, Coagulation Time Increased[2,3], Anaemia[1], Thrombocytopenia[3], Thrombocythemia, Eosinophilia[1], Leukocytosis[2], Lymphocytosis

Endocrine disorders

Very common:	Hypothyroidism
Common:	Thyroid Disorder
Uncommon:	Hyperthyroidism

Metabolism and nutrition disorders

Very common:	Hyperlipaemia, Hypercholesterolaemia
Common:	Weight Gain, SGOT Increased, SGPT Increased, Lactic Dehydrogenase Increased, Creatinine Increased, Hypoproteinaemia,
Uncommon:	Gout, Bilirubinemia[1,3], BUN Increased[1], High Density Lipoprotein Decreased

Nervous system disorders

Common:	Dizziness, Hypesthesia, Insomnia
Uncommon:	Ataxia, Neuropathy, Vertigo, Hyperaesthesia, Depression[1,2,3], Agitation

Eye disorders

Common:	Dry Eyes, Eye Disorder
Uncommon:	Cataract Specified[1,2,3], Amblyopia[3], Visual Field Defect, Corneal Lesion, Abnormal Vision[1,2,3], Blepharitis, Conjunctivitis[3]

Ear and labyrinth disorders

Common:	Deafness
Uncommon:	Ear disorder

Cardiac disorders

Uncommon:	Tachycardia

Vascular disorders

Common:	Peripheral Oedema
Uncommon:	Haemorrhage, Hypertension, Oedema[3], Vasodilatation[1,2,3], Varicose Vein

Gastrointestinal disorders

Common:	Vomiting, Diarrhoea[1,3], Nausea[3], Anorexia[1], Liver Function Tests Abnormal, Cheilitis[2], Dry Mouth[2,3], Constipation, Flatulence,
Uncommon:	Pancreatitis[1,3], Hepatic Failure, Gastrointestinal Disorder[1]

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common:	Exfoliative Dermatitis, Pruritus, Rash
Common:	Skin Ulcer, Alopecia[1], Skin Hypertrophy, Skin Nodule, Acne, Sweating, Dry Skin[2,3], Skin Disorder
Uncommon:	Serous Drainage[1], Herpes Simplex, Pustular Rash, Skin Discoloration[3] Hair Disorder[1], Nail Disorder[1,3]

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common:	Bone Pain, Arthralgia, Myalgia
Uncommon:	Myasthaenia[1]

Renal and urinary disorders	
Uncommon:	Albuminuria[1,3], Kidney Function Abnormal
General Disorders and administration site conditions	
Very common:	Pain, Headache, Asthaenia
Common:	Allergic Reaction, Infection, Chills[1], Abdominal Pain, Hormone Level Altered[1]
Uncommon:	Neoplasm, Fever[1,2,3], Cellulitis, Infection Parasitic, Mucous Membrane Disorder[3], Back Pain[1,2,3], Lab Test Abnormal

1: adverse reactions noted with increased frequency when bexarotene was administered at a dose >300mg/m^2/day.
2: adverse reactions noted with increased frequency when bexarotene was administered at a dose of 300 mg/m^2/day in non-CTCL cancer patients.
3: adverse reactions noted with increased frequency when bexarotene was administered at a dose of >300 mg/m^2/day (compared to administration to CTCL patients at 300 mg/m^2/day) in non-CTCL cancer patients.

Additional adverse reactions observed when used outside of the recommended dose and indication (i.e. used in CTCL at an initial dose >300mg/m^2/day or in non-CTCL cancer indications):

Newly observed adverse reactions: ecchymosis, petechia, abnormal white blood cells, thromboplastin decreased, abnormal erythrocytes, dehydration, increased gonadotrophic luteinizing hormone, weight loss, increased alkaline phosphatase, increased creatinine phosphokinase, lipase increased, hypercalcaemia, migraine, peripheral neuritis, paraesthesia, hypertonia, confusion, anxiety, emotional lability, somnolence, decreased libido, nervousness, night blindness, nystagmus, lacrimation disorder, tinnitus, taste perversion, chest pain, arrhythmia, peripheral vascular disorder, generalized oedema, haemoptysis, dyspnoea, increased cough, sinusitis, pharyngitis, dysphagia, mouth ulceration, oral moniliasis, stomatitis, dyspepsia, thirst, abnormal stools, eructation, vesicobullous rash, maculopapular rash, leg cramps, haematuria, flu syndrome, pelvic pain, and body odour.

Single observations of the following were also reported: bone marrow depression, decreased prothrombin, decreased gonadotrophic luteinizing hormone, increased amylase, hyponatraemia, hypokalaemia, hyperuricaemia, hypocholesterolaemia, hypolipaemia, hypomagnesaemia, abnormal gait, stupor, circumoral paraesthesia, abnormal thinking, eye pain, hypovolaemia, subdural haematoma, congestive heart failure, palpitation, epistaxis, vascular anomaly, vascular disorder, pallor, pneumonia, respiratory disorder, lung disorder, pleural disorder, cholecystitis, liver damage, jaundice, cholestatic jaundice, melaena, vomiting, laryngismus, tenesmus, rhinitis, increased appetite, gingivitis, herpes zoster, psoriasis, furunculosis, contact dermatitis, seborrhoea, lichenoid dermatitis, arthritis, joint disorder, urinary retention, impaired urination, polyuria, nocturia, impotence, urine abnormality, breast enlargement, carcinoma, photosensitivity reaction, face oedema, malaise, viral infection, enlarged abdomen.

The majority of adverse reactions were noted at a higher incidence at doses greater than 300 mg/m^2/day. Generally, these resolved without sequelae on dose reduction or withdrawal of treatment. However, among a total of 810 patients, including those without malignancy, treated with bexarotene, there were three serious adverse reactions with fatal outcome (acute pancreatitis, subdural haematoma and liver failure). Of these, liver failure, subsequently determined to be not related to bexarotene, was the only one to occur in a CTCL patient.

Hypothyroidism generally occurs 4-8 weeks after commencement of therapy. It may be asymptomatic and responds to treatment with thyroxine and resolves upon withdrawal of treatment.

Bexarotene has a different adverse reaction profile to other oral, non-retinoid X receptor (RXR) - selective retinoids. Owing to its primarily RXR-binding activity, bexarotene is less likely to cause mucocutaneous, nail, and hair toxicities; arthralgia; and myalgia; which are frequently reported with retinoic acid receptor (RAR) -binding agents.

4.9 Overdose

No clinical experience with an overdose of Targretin has been reported. Any overdose should be treated with supportive care for the signs and symptoms exhibited by the patient.

Doses up to 1000 mg/m^2/day of bexarotene have been administered in clinical studies with no acute toxic effects. Single doses of 1500 mg/kg (9000 mg/m^2) and 720 mg/kg (14,400 mg/m^2) were tolerated without significant toxicity in rats and dogs, respectively.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antineoplastic agents, ATC code: L01XX25

Mechanism of action

Bexarotene is a synthetic compound that exerts its biological action through selective binding and activation of the three RXRs: α, β, and γ. Once activated, these receptors function as transcription factors that regulate processes such as cellular differentiation and proliferation, apoptosis, and insulin sensitisation. The ability of the RXRs to form heterodimers with various receptor partners that are important in cellular function and in physiology indicates that the biological activities of bexarotene are more diverse than those of compounds that activate the RARs.

In vitro, bexarotene inhibits the growth of tumour cell lines of haematopoietic and squamous cell origin. *In vivo*, bexarotene causes tumour regression in some animal models and prevents tumour induction in others. However, the exact mechanism of action of bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) is unknown.

Clinical results

Bexarotene capsules were evaluated in clinical trials of 193 patients with CTCL of whom 93 had advanced stage disease refractory to prior systemic therapy. Among the 61 patients treated at an initial dose of 300 mg/m^2/day, the overall response rate, according to a global assessment by the physician, was 51% (31/61) with a clinical complete response rate of 3%. Responses were also determined by a composite score of five clinical signs (surface area, erythema, plaque elevation, scaling and hypo/hyperpigmentation) which also considered all extracutaneous CTCL manifestations. The overall response rate according to this composite assessment was 31% (19/61) with a clinical complete response rate of 7% (4/61).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Absorption/dose proportionality: pharmacokinetics were linear up to a dose of 650 mg/m^2. Terminal elimination half-life values were generally between one and three hours. Following repeat once daily dose administration at dose levels $\geq$ 230 mg/m^2, C_{max} and AUC in some patients were less than respective single dose values. No evidence of prolonged accumulation was observed. At the recommended initial daily-dose level (300 mg/m^2), single-dose and repeated daily-dose bexarotene pharmacokinetic parameters were similar.

Distribution

Protein binding/distribution: bexarotene is highly bound (>99%) to plasma proteins. The uptake of bexarotene by organs or tissues has not been evaluated.

Biotransformation

Metabolism: bexarotene metabolites in plasma include 6- and 7-hydroxy-bexarotene and 6- and 7-oxo-bexarotene. *In vitro* studies suggest glucuronidation as a metabolic pathway, and that cytochrome P450 3A4 is the major cytochrome P450 isozyme responsible for formation of the oxidative metabolites. Based on the *in vitro* binding and the retinoid receptor activation profile of the metabolites, and on the relative amounts of individual metabolites in plasma, the metabolites have little impact on the pharmacological profile of retinoid receptor activation by bexarotene.

Elimination

Excretion: neither bexarotene nor its metabolites are excreted in urine in any appreciable amounts. The estimated renal clearance of bexarotene is less than 1 ml/minute. Renal excretion is not a significant elimination pathway for bexarotene.

Pharmacokinetics in Special Populations

Age: Based on the population pharmacokinetic analysis of data for 232 patients aged ≥ 65 years and 343 patients aged < 65 years, age has no statistically significant effect on bexarotene pharmacokinetics.

Body Weight and Gender: Based on the population pharmacokinetics analysis of data for 614 patients with a weight range of 26 to 145 kg, the bexarotene apparent clearance increases with increasing body weight. Gender has no statistically significant effect on bexarotene pharmacokinetics.

Race: Based on the population pharmacokinetic analysis of data for 540 Caucasian and 44 Black patients, bexarotene pharmacokinetics are similar in Blacks and Caucasians. There are insufficient data to evaluate potential differences in the pharmacokinetics of bexarotene for other races.

5.3 Preclinical safety data

Bexarotene is not genotoxic. Carcinogenicity studies have not been conducted. Fertility studies have not been conducted; however, in sexually immature male dogs, reversible aspermatogenesis (28-day study) and testicular degeneration (91-day study) were seen. When bexarotene was administered for six months to sexually mature dogs, no testicular effects were seen. Effects on fertility cannot be excluded. Bexarotene, in common with the majority of retinoids, was teratogenic and embryotoxic in an animal test species at systemic exposures that are achievable clinically in humans. Irreversible cataracts involving the posterior area of the lens occurred in rats and dogs treated with bexarotene at systemic exposures that are achievable clinically in humans. The aetiology of this finding is unknown. An adverse effect of long-term bexarotene treatment on cataract formation in humans has not been excluded.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content:
macrogol
polysorbate
povidone
butylated hydroxyanisole

Capsule shell:
gelatin
sorbitol special-glycerin blend (glycerin, sorbitol, sorbitol anhydrides (1,4-sorbitan), mannitol and water)
titanium dioxide (E171)
printing ink (SDA 35A alcohol (ethanol & ethyl acetate), propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), polyvinyl acetate phthalate, purified water, isopropyl alcohol, macrogol 400, ammonium hydroxide 28%)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.
Keep the bottle tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene bottles with child-resistant closures containing 100 capsules.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eisai Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
United Kingdom
tel: +44 (0)208 600 1400
fax: +44 (0)208 600 1401
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/01/178/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 March 2001.
Date of latest renewal: 29 March 2006.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release
Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
United Kingdom

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list)) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

Not applicable.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER CARTON TEXT AND BOTTLE LABEL TEXT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Targretin 75 mg soft capsules
Bexarotene

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

One capsule contains 75 mg of bexarotene.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sorbitol. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

100 soft capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
To be swallowed whole.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.
Keep the bottle tightly closed.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/01/178/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Targretin 75 mg

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

TARGRETIN 75 mg soft capsules
Bexarotene

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

What is in this leaflet

1. What Targretin is and what it is used for
2. What you need to know before you take Targretin
3. How to take Targretin
4. Possible side effects
5. How to store Targretin
6. Contents of the pack and other information

1. What Targretin is and what it is used for

The active substance in Targretin, bexarotene, belongs to a group of medicines known as retinoids, which are related to vitamin A.

Targretin capsules are used by patients with advanced stage cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) whose disease has not responded to other therapies. CTCL is a condition in which certain cells of the body's lymph system called T-lymphocytes become cancerous and affect the skin.

2. What you need to know before you take Targretin

Do not take Targretin

- if you are allergic to bexarotene or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are pregnant or breast feeding or if you can become pregnant and are not using effective birth control measures.
- if you have a history of pancreatitis, have uncontrolled lipid (blood fats) elevations (high blood cholesterol or high blood triglycerides), have a condition known as hypervitaminosis A, have uncontrolled thyroid disease, have insufficient liver function or have an ongoing systemic infection.

Warnings and precautions

Talk to your doctor before taking Targretin if you have a known hypersensitivity to retinoids (related to vitamin A), suffer from liver disease, have high blood lipids or take medicines which may cause high blood lipids, have uncontrolled diabetes mellitus (sugar diabetes), have had gall bladder or biliary tract disease, or consume excessive amounts of alcohol.

Your fasting blood lipid determinations may have to be performed before therapy is initiated and at weekly intervals afterwards, and then monthly while taking this medicine.

Blood tests to evaluate the function of your liver and thyroid gland and to monitor your red blood cell and white blood cell counts will be obtained before therapy is started and will be monitored during therapy.

Periodic eye exams may be needed if you experience visual difficulties while taking this medicine.

Minimise exposure to sunlight as much as possible and avoid exposure to sun lamps.

Do not take more than 15,000 International Units of vitamin A supplements per day during treatment.

Children and adolescents
Targretin capsules should not be used in children or adolescents.

Other medicines and Targretin
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, such as ketoconazole and itraconazole (used against fungal infections), erythromycin, clarithromycin and rifampicin (used against bacterial infections), phenytoin and phenobarbital (used against seizures), gemfibrozil (used to reduce high levels of fats in the blood such as triglycerides and cholesterol), vitamin A supplements, protease inhibitors (used against viral infections), tamoxifen (used against some forms of cancer) or dexamethasone (used for inflammatory conditions). This is important as using more than one medicine at the same time can strengthen or weaken the effect of the medicines.

Targretin with food and drink
Targretin should be taken with food (see section 3). If you regularly consume grapefruit or grapefruit juice, please consult your doctor as these have the potential to alter your body's response to Targretin therapy.

Pregnancy and breast-feeding
Targretin may be harmful to a developing foetus. DO NOT use Targretin if you are pregnant or breast-feeding. If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

If you are capable of becoming pregnant, you must have a pregnancy test within one week before you start therapy, confirming you are not pregnant. You must use effective contraception (birth control) continuously starting one month before beginning therapy until one month after you stop taking Targretin. It is recommended that two reliable forms of contraception be used together. If you are taking a hormonal contraceptive (for example, birth control pills), you should discuss this with your doctor.

If you are male and your partner is pregnant or capable of becoming pregnant, you must use condoms during sexual intercourse while taking bexarotene and for at least one month after the last dose.

Driving and using machines
It is not known whether Targretin has an effect on your ability to drive a car or operate machinery. If you experience dizziness or problems with your vision during therapy, do not drive or operate machinery.

Targretin contains sorbitol and butylated hydroxyanisole
Targretin contains a small amount of sorbitol (a type of sugar). If you have an intolerance to some sugars, speak to your doctor before taking this medicinal product.
Butylated hydroxyanisole may cause irritation to the mucous membranes, therefore the capsules must be swallowed intact and not chewed.

3. How to take Targretin

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The doctor will prescribe a suitable dose for you.
The recommended dose is generally 4 to 10 capsules to be taken once daily. Take your prescribed number of capsules at the same time each day with a meal. The capsules can be taken immediately before, during or immediately after the course of the meal, if preferred. The capsules should be swallowed whole and not chewed.

How long you should take Targretin
Although some patients have improvement within the first several weeks, most patients require several months or more of treatment to improve.

If you take more Targretin than you should
If you have taken more than the prescribed dose of Targretin, you must contact your doctor.

If you forget to take Targretin
If you forget to take one dose, take your daily dose with your next meal on the same day, then take your usual dose as normal, the following day. Do not take a double dose in one day to make up for a forgotten dose the previous day.

If you stop taking Targretin
Your doctor should determine how long you should take Targretin, and when treatment may be stopped. Do not stop taking your medication until your doctor advises you to do so.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor as soon as possible if you feel any deterioration in your condition while you are taking Targretin. Sometimes it is necessary to adjust the dose or interrupt treatment. Your doctor will advise you on what to do.

The following side effects were reported in patients with CTCL who were treated with the recommended initial dose of capsules.

<u>Very common (can occur in more than 1 in 10 patients treated):</u>
Low white blood cell count.
Lowering of thyroid hormones level.
Elevation of blood fats (triglycerides and cholesterol).
Skin reactions (Itching, redness, irritation, peeling).
Headache, fatigue, pain.

<u>Common (can occur in up to 1 in 10 patients treated):</u>
Low red blood cell count, enlarged lymph nodes, worsening of lymphoma.
Thyroid disorder.
Elevation of liver enzymes, impaired kidney function, low protein in blood, weight gain.
Insomnia, dizziness, reduced skin sensation.
Dry eyes, deafness, abnormal sensations of the eye including irritation and heaviness.
Swelling of legs and arms.
Nausea, diarrhoea, dry mouth, dry lips, loss of appetite, constipation, excess gas, abnormal liver function tests, vomiting.

Dry skin, skin disorder, loss of hair, skin ulcer, acne, skin thickening, skin nodule, increased sweating.
Joint aches, bone pain, muscle aches.
Chills, abdominal pain, allergic reaction, infection.

Uncommon (can occur in up to 1 in 100 patients treated):
Blood disorders, eosinophilia, leukocytosis, lymphocytosis, purpura, elevated and decreased numbers of blood platelets.
Overactive thyroid.
Elevated bilirubin in the blood, impaired kidney function, gout, decreased HDL cholesterol.
Agitation, difficulties with balance, depression, increased skin sensation on touching, abnormal nerve sensations, vertigo.
Abnormal vision, blurred vision, inflammation of the eye lids, cataract, inflammation of the white part of the eye, lesion of the cornea of the eye, ear disorder, defect in field of vision.
Swelling, bleeding, high blood pressure, fast heart rate, visible vein enlargement, dilation of blood vessels.
Gastrointestinal disorder, liver failure, inflammation of the pancreas.
Changes in hair, herpes simplex, nail disorder, pustular rash, serous drainage, skin discoloration.
Muscle weakness.
Proteins in urine, abnormal kidney function.
Back pain, skin infection, fever, parasitic infection, abnormal laboratory test, disorder of mucous membrane, tumour.

Rare fatal side effects are acute inflammation of the pancreas, bleeding in the head, and liver failure.

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

5. How to store Targretin

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30°C. Keep the bottle tightly closed.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Targretin contains

Each Targretin capsule contains 75 mg of the active substance bexarotene.

The capsules also contain the other ingredients macrogol, polysorbate, povidone and butylated hydroxyanisole.

The capsule shell consists of gelatin, sorbitol special-glycerine blend (glycerin, sorbitol, sorbitol anhydrides (1,4-sorbitan), mannitol and water), titanium dioxide (E171) and printing ink (SDA 35A alcohol (ethanol & ethyl acetate), propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), polyvinyl acetate phthalate, purified water, isopropyl alcohol, macrogol 400, ammonium hydroxide 28%)

What Targretin looks like and contents of the pack

Targretin is available as soft capsules for oral use in a white plastic bottle containing 100 capsules.

Marketing Authorisation Holder
Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
United Kingdom
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

Manufacturer
Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel : +32 3 820 73 73

България
Eisai Ltd.
Тел.: + 359 2 810 39 96

Česká republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 845 676 1400
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 668 3000

Lietuva
Eisai Ltd.
Tel. +44 (0) 845 676 1400
(Jungtinė Karalystė)

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel : +32 3 820 73 73
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: +36-1-345-5900

Malta
Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)845 676 1400
(Ir-Renju Unit)

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 022 8400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 (0)1 97007 0

España
Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska
Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 845 676 1400
(Velika Britanija)

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Eisai AB
Sími: + 46 (0)8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia
SIGMA-TAU
Tel: +39 06 91391

Κύπρος
Eisai Ltd.
Τηλ: +44 (0) 845 676 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Latvija
Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 845 676 1400
(Anglija)

Polska
Valeant Sp. z o.o. sp.j.
Tel: +48 17 865 51 00

Portugal
Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România
Eisai Ltd.
Tel: +40 21 301 7469

Slovenija
Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 845 676 1400
(Velika Britanija)

Slovenská republika
Eisai GesmbH organizačni složka
Tel.: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland
Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 (0) 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1 977 628 500

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

別添　I

製品概要

1. 薬剤名

タルグレチン 75 mg 軟カプセル

2. 成分・含量

1 カプセル中にベキサロテン 75 mg を含有する

作用が判明している添加物：ソルビトール

詳細な添加物の一覧は、6.1 項参照

3. 剤型

軟カプセル

「Targretin」と印字された、液状懸濁液を含有するわずかに灰色または黄色がかった白色カプセル

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

本剤は、少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した、進行期皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者の皮膚症状の治療に用いる。

4.2 用法・用量及び投与方法

本剤による治療は、CTCL 患者の治療経験がある医師のもとでのみ開始し、継続すること。

用法・用量

推奨開始用量は 1 日 1 回体表面積あたり 300 mg である。体表面積による開始用量の増量は以下の通りである。

開始用量（300 mg/m^2/day）		75 mg タルグレチン カプセル数
体表面積 （m^2）	1 日当たりの総用量 （mg）	
0.88-1.12	300	4
1.13-1.37	375	5
1.38-1.62	450	6
1.63-1.87	525	7
1.88-2.12	600	8
2.13-2.37	675	9
2.38-2.62	750	10

用量調整ガイドライン：毒性が認められた場合、必要に応じ、用量を 300 mg から 200 mg、200 mg から 100 mg に減量、もしくは休薬する。毒性が回復した場合、投用量を再度調節し慎重に増量する。適切な臨床経過観察により、300 mg を超える用量で効果が得られる場合もある。CTCL 患者では、650 mg を超える用量に対する評価は確立されていない。臨床試験において、CTCL 患者に対し最長 118 週の投与経験がある。効果が認められる場合は、投与を継続することが望ましい。

小児集団：
小児（18 歳未満）における安全性及び有効性は確立していない。データはない。

高齢者：
臨床試験に組み入れられた CTCL 患者のうち、61%が 60 歳以上、30%が 70 歳以上であった。70 歳以上の患者と 70 歳未満の患者間で、安全性に違いはみられなかったが、高齢者では、本剤の作用に対する感受性が高い患者がいる可能性は否定できない。高齢者に対しては、標準的な用量を用いること。

腎機能障害のある患者：
腎機能障害のある患者において、薬物動態を検討する試験は実施していない。ベキサロテン及びその代謝物の尿排泄は、排泄経路として小さいことが臨床薬物動態データにより示されている。すべての評価対象症例における、腎クリアランスの推定値は 1 mL/分未満であった。限定的なデータであることから、腎機能障害患者に本剤を投与する際には注意深く経過観察を行うこと。

投与方法
経口投与用
食事とともに 1 日 1 回経口投与すること。カプセルを噛まないこと。

4.3 禁忌

6.1 項に記載の有効成分または添加物に対し過敏症の既往歴のある患者
妊婦又は授乳婦
有効な避妊を行っていない妊娠可能な女性
膵炎の既往のある患者
コントロールされていない高コレステロール血症の患者
コントロールされていない高トリグリセリド血症の患者
ビタミン A 過剰症の患者
コントロールされていない甲状腺疾患の患者
肝機能不全の患者
全身感染症に罹患している患者

4.4 警告及び使用上の注意

全般：レチノイドに対する過敏症の既往がある患者に対しては、注意して使用すること。臨床において交差反応の発現は知られていない。本剤投与中の患者は、輸血のための献血を行

わないこと。本剤の添加物であるブチルヒドロキシアニソールは粘膜を刺激することがあるため、カプセルは噛まずに飲み込むこと。

脂質：臨床試験において、本剤の投与と関連した脂質異常症の発現が認められている。投与開始前に空腹時血中脂質（トリグリセリド及びコレステロール）を測定し、投与開始後は本剤に対する脂質応答が確立するまで（通常、2~4 週間）は週 1 回、その後は少なくとも月 1 回の間隔で脂質測定を行うこと。投与開始前に空腹時トリグリセリドを適切にコントロールしておくこと。臨床的続発症のリスクを抑えるため、トリグリセリド値を 4.52 mmol/L 未満に維持する必要がある。空腹時トリグリセリドが高値又は投与中に増加した場合には、脂質異常症治療薬の使用が推奨される。必要な場合には、用量の減量（300 mg から 200 mg、必要であればさらに 100 mg）、または投与を中止すること。臨床試験データから、アトルバスタチンとの併用により本剤の血中濃度は影響を受けないことが示されている。一方、ゲムフィブロジルとの併用により本剤の血漿中濃度が大きく上昇したため、ゲムフィブロジルとの併用は推奨しない（4.5 項参照）。血清コレステロールの上昇に対しては、最新の治療法に従って処置を行うこと。

膵炎：臨床試験において、空腹時血清トリグリセリドの増加と関連した急性膵炎が報告されている。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又は膵毒性との関連が知られている薬剤の使用など）を有する CTCL 患者には、治療上の有益性が危険性を上回らない限り、本剤による治療を行うべきでない。

肝機能検査異常：本剤投与に伴う肝機能検査値の上昇が報告されている。臨床試験のデータによれば、肝機能検査値の上昇は、80%の患者で、用量の減量又は中止により 1 ヵ月以内に回復した。投与開始前及び投与開始後最初の 1 ヵ月は週 1 回、その後は月 1 回肝機能検査を行うこと。検査結果において、血清 GOT/AST、血清 GPT/ALT 又はビリルビンが正常値上限の 3 倍以上に上昇した場合には、休薬又は中止すること。

甲状腺機能検査の変動：本剤投与中の患者において、甲状腺機能検査値の変動が報告されている。そのほとんどが甲状腺ホルモン（総チロキシン（Total T4））及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）の可逆的な減少であった。投与開始前及び投与開始後は少なくとも 1 ヵ月に 1 回、甲状腺機能低下症と思われる症状が発現した場合には適宜、甲状腺機能検査を行うこと。本剤投与中に発現した症候性の甲状腺機能低下症は、甲状腺ホルモン補充療法の実施により症状の消失がみられている。

白血球減少症：臨床試験において、本剤投与に関連した白血球減少症が報告されている。これら症例の大多数は用量の減量又は中止により回復した。投与開始前及び投与開始後最初の1ヵ月は週1回、その後は月1回白血球数及び分画数の測定を行うこと。

貧血：臨床試験において、本剤投与に伴う貧血が報告されている。投与開始前及び投与開始後最初の1ヵ月は週1回、その後は月1回ヘモグロビンの測定を行うこと。ヘモグロビンの減少に対しては、最新の治療法に従って処置を行うこと。

水晶体混濁：本剤投与後の一部の患者において、治療期間や曝露用量に関わらず、新たな水晶体混濁の発現、もしくは既存の水晶体混濁の進行が認められた。臨床試験では高齢者における白内障の罹患率及び自然発症率が高いことを考慮すると、水晶体混濁と本剤投与との関連性は明らかではない。しかし、ヒトにおける水晶体混濁形成に対する本剤の長期治療の有害作用は否定できない。本剤の治療を受けた患者が視覚障害を発現した場合、適切な眼科検査を受けること。

ビタミンA補充：本剤はビタミンAと関連があるため、相加的な毒性作用の回避を目的として、ビタミンAの補充を≤15000IU/日に制限すること。

糖尿病患者：インスリン、インスリン分泌を増強する薬剤（スルホニル尿素剤など）もしくはインスリン抵抗性改善薬（チアゾリジンジオン類など）を投与中の患者に、本剤を投与する場合は注意すること。本剤の作用機序から、これらの薬剤の作用を増強する可能性があり、その結果、低血糖症が起きる可能性がある。なお、単独治療による低血糖症の報告はない。

光線過敏症：他のレチノイド化合物は光過敏性と関連があることが知られている。*in vitro* データにより、本剤が光感作能を有する可能性が示唆されるため、本剤投与中は太陽光への曝露を最小限とすること。

経口避妊薬：本剤は代謝酵素を誘導することにより、エストロゲンープロゲステロン避妊薬の効果を低下させる可能性がある。本剤は、ヒトにおける奇形リスクが高い薬剤分類に属しているため、妊娠可能な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信頼できる避妊法も必要である。

小児集団：
小児（18歳未満）への投与は推奨しない。

少量のソルビトールを含有しているため、まれな遺伝的疾患であるフルクトース不耐性患者には本剤を投与しないこと。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

他の薬物のベキサロテンへの影響：相互作用を評価するための試験は実施していない。
ベキサロテンはチトクローム P450 3A4（CYP3A4）による酸化的代謝を受けることから、CYP3A4 の他の基質（ケトコナゾール、イトラコナゾール、プロテアーゼ阻害薬、クラリスロマイシン、エリスロマイシンなど）と併用すると、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。さらに、リファンピシン、フェニトイン、デキサメタゾン、フェノバルビタールなどの CYP3A4 の誘導物質と併用すると、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

治療域の狭い CYP3A4 基質（シクロスポリン、タクロリムス、シロリムスなどの免疫抑制剤）及び CYP3A4 で代謝される細胞毒性物質（シクロホスファミド、エトポシド、フィナステリド、イホスファミド、タモキシフェン、ビンカアルカロイドなど）との併用には注意を払うべきである。

CTCL 患者の母集団血漿中の本剤濃度解析により、ゲムフィブロジル（国内未承認）との併用により、本剤の血漿中濃度は大きく上昇することが示された。この作用機序は不明である。同様の条件下で、アトルバスタチンやレボチロキシンとの併用によるベキサロテン濃度への影響は認められなかった。ゲムフィブロジルとの併用は推奨しない。

ベキサロテンの他の基質への作用：本剤は CYP3A4 を誘導する可能性が示唆されている。したがって、本剤の反復投与により自己代謝誘導が起きることがある。また、特に 300 mg を超える用量では、代謝速度が増強し、CYPP450 3A4 で代謝されるタモキシフェン等のその他の薬物の血漿中濃度を低下させることがある。本剤は経口避妊薬の有効性を低下させることがある（4.4 項及び 4.6 項参照）。

臨床検査との相互作用：卵巣癌患者の CA125 値は、本剤投与により増加することがある。

食事との相互作用：全臨床試験で、患者は本剤を食事と共に、もしくは食事直後に服用した。そのうち 1 つの臨床試験では、脂肪を含む食事摂取後の血漿中ベキサロテン濃度の AUC 及び C_{max} は、グルコース摂取後に比べて高かった。臨床試験で得られた安全性及び有効性データは、食事と共に投与する方法に基づくものであるため、本剤は食事と共に服用することを推奨する。

本剤は CYP P450 3A4 による酸化的代謝を受けることから、グレープフルーツジュースの摂取により、血漿中ベキサロテン濃度が上昇する可能性がある。

4.6 生殖、妊娠、授乳

妊娠：妊娠女性における本剤の使用に関する十分なデータはない。動物における試験で生殖毒性が認められている。動物及びヒトにおける曝露比較に基づき、ヒトの催奇性に対する限度は示されなかった（5.3 項参照）。本剤は妊娠女性に投与してはならない（4.3 項参照）。

本剤が誤って妊娠中に使用された場合、あるいは本剤を服用中に患者が妊娠した場合には、胎児への潜在的な危険性があることを患者に告知すること。

男性及び女性の避妊：妊娠可能な女性は、本剤投与中は適切な避妊を行わなければならない。本剤の投与開始前 1 週間以内に、感度の高い妊娠テスト〔血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）〕にて陰性判定が得られていること。妊娠テストでの陰性判定から、投与開始、投与中、さらに投与中止から少なくとも 1 ヵ月後までは効果的な避妊を行わなければならない。避妊が必要な場合は常に、2 種類の有効な避妊法を同時に行うことを推奨する。
本剤は代謝酵素を誘導することにより、エストロゲン－プロゲステロン避妊薬の効果を低下させる可能性がある（4.5 項参照）。したがって、妊娠可能な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信頼できる避妊法も 1 つ行うことが推奨される。妊娠している、妊娠しているかもしれない、あるいは妊娠の可能性のあるパートナーをもつ男性は、本剤の投与中ならびに投与中止から少なくとも 1 ヵ月間は性交渉の際にコンドームを使用しなければならない。

授乳：本剤のヒト母乳中への移行は不明である。授乳中の女性患者には投与しないこと。

生殖：ヒトでの生殖試験データはない。雄のイヌで、いくつかの作用が確認されている（5.3 項参照）。生殖への作用を否定することはできない。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する試験は実施されていない。しかし、本剤を投与した患者において、浮動性めまい及び視覚障害が報告されている。本剤投与中に患者が浮動性めまい及び視覚障害を発現した場合は、自動車運転及び機械操作をしないよう指導すること。

4.8 副作用

a. 安全性の概要：

本剤の安全性は、193 例の CTCL 患者に最長 118 週間投与した臨床試験、ならびに別の臨床試験に組み入れられた 420 例の CTCL 以外の癌患者において検討した。

推奨開始用量 300 mg で治療された 109 例の CTCL 患者において、最もよくみられた有害作用は、脂質異常症（(主に、トリグリセリド増加）74%)、甲状腺機能低下症（29%)、高コレステロール血症 (28%)、頭痛 (27%)、白血球減少症 (20%)、そう痒症 (20%)、無力症 (19%)、発疹（16%)、剥脱性皮膚炎（15%)、疼痛（12%）であった。

b. 有害反応集計一覧：

臨床試験において、推奨開始用量 300 mg で治療された 109 例の CTCL 患者で、以下の本剤に関連する有害作用が報告されている。有害作用の頻度は、「very common」(>1/10)、「common」(>1/100、<1/10)、「uncommon」(>1/1,000、<1/100)、「rare」(>1/10,000、<1/1,000)、「very rare」(<1/10,000）に分類した。

各発現率の頻度分類において、重篤性の高い順に有害作用を掲載した。

血液およびリンパ系障害	
Very common：	白血球減少症
Common：	リンパ腫様反応、リンパ節症、低色素性貧血 [1,2,3]
Uncommon：	血液疾患、紫斑、凝固障害、凝固時間延長 [2,3]、貧血 [1]、血小板減少症 [3]、血小板血症、好酸球増加症 [1]、白血球増加症 [2]、リンパ球増加症
内分泌障害	
Very common：	甲状腺機能低下症
Common：	甲状腺障害
Uncommon：	甲状腺機能亢進症
代謝および栄養障害	
Very common：	脂質異常症、高コレステロール血症
Common：	体重増加、血清 GOT 増加、血清 GPT 増加、乳酸脱水素酵素増加、クレアチニン増加、低蛋白血症
Uncommon：	痛風、ビリルビン血症 [1,3]、BUN 増加 [1]、高比重リポ蛋白減少
神経系障害	
Common：	浮動性めまい、感覚鈍麻、不眠症
Uncommon：	運動失調、ニューロパチー、回転性めまい、知覚過敏、うつ病 [1,2,3]、激越
眼障害	
Common：	眼乾燥、眼の障害
Uncommon：	特異的白内障 [1,2,3]、弱視 [3]、視野欠損、角膜病変、視覚異常 [1,2,3]、眼瞼炎、結膜炎 [3]
耳および迷路障害	
Common：	難聴
Uncommon：	耳の障害
心臓障害	
Uncommon：	頻脈
血管障害	
Common：	末梢性浮腫
Uncommon：	出血、高血圧、浮腫 [3]、血管拡張 [1,2,3]、静脈瘤
胃腸障害	
Common：	嘔吐、下痢 [1,3]、悪心 [3]、食欲不振 [1]、肝機能検査異常、口唇炎 [2]、口内乾燥 [2,3]、便秘、放屁
Uncommon：	膵炎 [1,3]、肝不全、胃腸障害 [1]

皮膚および皮下組織障害	
Very common：	剥脱性皮膚炎、そう痒症、発疹
Common：	皮膚潰瘍、脱毛症[1]、皮膚肥厚、皮膚小結節、ざ瘡、発汗、皮膚乾燥[2,3]、皮膚障害
Uncommon：	漿液ドレナージ、単純ヘルペス、膿疱性皮疹、皮膚変色[3]、毛髪障害[1]、爪の障害[1,3]
筋骨格系および結合組織障害	
Common：	骨痛、関節痛、筋肉痛
Uncommon：	筋無力症[1]
腎および尿路障害	
Uncommon：	アルブミン尿[1,3]、腎機能異常
一般・全身障害および投与部位の状態	
Very common：	疼痛、頭痛、無力症
Common：	アレルギー反応、感染、悪寒[1]、腹痛、ホルモン値変動[1]
Uncommon：	新生物、発熱[1,2,3]、蜂巣炎、寄生虫感染、粘膜障害[3]、背部痛[1,2,3]、臨床検査異常

1) 1. 300 mg/m^2 を超える用量にて本剤が投与されたときに発現頻度が高かった有害作用
2) 2. 300 mg/m^2 の用量にて CTCL 以外の癌患者に本剤が投与されたときに発現頻度が高かった有害作用
3) 3. 300 mg/m^2 を超える用量にて CTCL 以外の癌患者に本剤が投与されたときに発現頻度が高かった有害作用

推奨用法・用量外及び適応外（すなわち、開始用量>300 mg あるいは CTCL 以外の癌患者）で使用したときに認められた有害作用：

新たに認められた有害作用：斑状出血、点状出血、白血球異常、トロンボプラスチン減少、赤血球異常、脱水、性腺刺激黄体形成ホルモン増加、体重減少、アルカリホスファターゼ増加、クレアチニンホスホキナーゼ増加、リパーゼ増加、高カルシウム血症、片頭痛、末梢神経炎、錯感覚、筋緊張亢進、錯乱、不安、情動不安定、傾眠、リビドー減退、神経過敏、夜盲、眼振、流涙障害、耳鳴、味覚倒錯、胸痛、不整脈、末梢血管障害、全身性浮腫、喀血、呼吸困難、咳嗽増加、副鼻腔炎、咽頭炎、嚥下困難、口腔内潰瘍形成、口腔モリニア症、口内炎、消化不良、口渇、異常便、おくび、小水疱水疱性皮疹、斑状丘疹状皮疹、下肢痙攣、血尿、インフルエンザ症候群、骨盤痛、体臭。

単発的に認められた有害作用：骨髄抑制、プロトロンビン減少、性腺刺激黄体形成ホルモン減少、アミラーゼ増加、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、低コレステロール血症、低脂血症、低マグネシウム血症、異常歩行、昏迷、口周囲異常感覚、異常思考、眼痛、血液量減少症、硬膜下血腫、うっ血性心不全、動悸、鼻出血、血管形成異常、血管障害、蒼白、肺炎、呼吸障害、肺障害、胸膜障害、胆嚢炎、肝損傷、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、メレナ、嘔吐、喉頭痙攣、しぶり、鼻炎、食欲亢進、歯肉炎、帯状疱疹、乾癬、せつ腫症、接触性皮膚炎、脂漏、苔癬様皮膚炎、関節炎、関節障害、尿閉、排尿障害、多尿、夜間頻尿、インポテンス、尿異常、乳房腫大、癌、光線過敏性反応、顔面浮腫、倦怠感、ウイルス感染、腹部腫脹。

有害作用の多くは、開始用量＞300 mg で治療された患者において、より高い頻度で認められた。全般に、これらの有害作用は、用量の減量又は中止により後遺症なく消失した。しかし、非癌患者を含む計 810 例の患者うち、重篤な有害作用で死亡した症例が 3 例報告された（急性膵炎,硬膜下血腫及び肝不全)。このうち、CTCL 患者に発現したのは肝不全のみであり、後に本剤との関連はないと判定された。

甲状腺機能低下症は主に投与開始後 4～8 週間であらわれる。
無症候性の場合もあり、チロキシンによる治療は効果があり、本剤の投与中止により回復する。

本剤は、他の経口の非 RXR 選択的作動薬と異なる有害反応特性を有している。主に RXR 結合活性により皮膚粘膜、爪、毛毒性を生じる可能性が低い。関節痛及び筋肉痛は、RAR 結合剤においてしばしば報告がなされている。

4.9 過量投与

過量投与の臨床事例は報告されていない。過量投与が認められた場合には、患者の徴候及び症状に応じて対症療法を行うこと。

臨床試験において、本剤は 1 日 1000 mg まで投与されたが、急性毒性作用は認められなかった。ラット及びイヌにおけるそれぞれ 1500 mg/kg (900 mg/m^2) 及び 720 mg/kg (14,400 mg/m^2) の単回投与では、問題となる毒性の発現はなく、忍容性が示された。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類: その他の抗悪性腫瘍薬、ATC コード:L01XX25

作用機序

3 つの RXRα、β 及びγに選択的に結合し、それを活性化することで生物学的作用を示す合成化合物である。これらの受容体が活性化されると、細胞の分化及び増殖、アポトーシス、インスリン感受性増強等のプロセスを制御する転写因子として機能する。RXR は、細胞機能及び生理学において重要な役割を果たす様々な受容体パートナーとヘテロダイマーを形成することができることから、本剤は、RAR を活性化する化合物に比べて生理活性が多彩であることが示唆される。

造血細胞及び扁平上皮細胞由来の数種の腫瘍細胞株の生長を *in vitro* で阻害する。*in vivo* においても、数種の動物モデルにおいて腫瘍退縮を引き起こし、別の動物モデルにおいて腫瘍誘導を阻害する。しかし、CTCL の治療における正確な作用機序は不明である。

臨床成績

臨床試験において、全身療法に対して治療抵抗性を示した進行症例 93 例を含む CTCL 患者 193 例について評価した。開始用量 300 mg で治療された 61 例の患者において、医師の包括的評価による奏効率は、51%（31/61）で、臨床的完全奏効（CCR）は 3%であった。治療効果は、5 つの臨床徴候（表面積、紅斑、斑隆起、鱗屑、低/高色素沈着）及び皮膚以外の CTCL 症状を考慮した複合評価（CA）スコアでも評価した。複合評価（CA）による奏効率は 31%（19/61）、臨床的完全奏効（CCR）率は 7%（4/61）であった。

5.2 薬物動態特性

吸収

吸収/用量比例性：650 mg の用量まで線形の薬物動態が示唆された。最終排泄の半減期は通常 1~3 時間であった。用量 230 mg/m^2 以上における 1 日 1 回反復投与後の C_{max} 及び AUC は、単回投与後に比べて小さい患者がみられた。反復投与による蓄積性は認められなかった。薬物動態パラメータは、推奨開始用量（300 mg）において、単回投与と 1 日 1 回反復投与で同様であった。

分布

蛋白結合/分布：血漿中蛋白と高度に結合する（>99%）。器官や組織によるベキサロテンの取り込みは評価されていない。

生体内変化

代謝：血漿中のベキサロテン代謝物には、6-及び 7-ヒドロキシベキサロテンならびに 6-及び 7-オキソベキサロテンが含まれる。*in vitro* 試験において、グルクロン酸抱合が代謝経路であり、CYP P450 3A4 が、これらの酸化代謝物の産生に最も大きく関与している CYP P450 アイソザイムであることが示唆されている。代謝物の *in vitro* 結合及びレチノイド受容体活性化特性及び血漿中の各代謝物の相対量に基づくと、これらの代謝物は、ベキサロテンによるレチノイド受容体活性の薬理学的特性にほとんど影響を与えていない。

排泄

排泄：ベキサロテン及びその代謝物は、尿中にはほとんど排泄されない。腎クリアランスの推定値は 1 mL/分未満である。腎排泄は、ベキサロテンの主排泄経路ではない。

特別な集団における薬物動態

年齢：65 歳以上の患者 232 例及び 65 歳未満の患者 343 例による母集団薬物動態解析によると、年齢は薬物動態に統計的有意な作用を与えていない。

体重と性別：体重が 26 kg~145 kg の患者 614 例による母集団薬物動態解析によると、みかけのクリアランスは体重の増加に伴い増加する。性別はベキサロテンの薬物動態に統計的有意な作用を与えていない。

人種：白人患者 540 例及び黒人患者 44 例による母集団薬物動態解析によると、薬物動態は黒人と白人の間で同様であった。その他の人種に対するベキサロテンの薬物動態の差について評価する十分なデータはない。

5.3 非臨床安全性データ

遺伝毒性は認められていない。がん原性試験は実施していない。生殖・発生毒性試験は実施していないが、性的に未成熟な雄イヌにおいて、可逆的な精子形成欠如（28 日試験）及び精巣変性（91 日試験）が認められた。成熟雄イヌに 6 カ月間投与した場合、精巣への影響は認められなかった。生殖能への影響は否定できない。動物実験では、他のレチノイド類と同様に、臨床用量におけるヒト全身曝露量で催奇形性ならびに胎児毒性を示した。ラット及びイヌにおいて、臨床用量におけるヒト全身曝露量で不可逆性の水晶体後嚢下白内障が認められた。この原因は不明である。長期投与のヒトにおける白内障発現への有害作用は否定できない。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物の一覧

添加物：

マクロゴール

ポリソルベート

ポビドン

ブチルヒドロキシアニソール

カプセル本体：

ゼラチン

D-ソルビトール·ソルビタン（1,4-ソルビタン）液、グリセリン、

酸化チタン、印刷用インク（SDA 35A アルコール（エタノール及び酢酸エチル）、プロピレングリコール、四三酸化鉄、酢酸フタル酸ポリビニル、精製水、イソプロピルアルコール、マクロゴール 400、水酸化アンモニウム 28%）

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

3 年

6.4 貯法

30℃超で保管しないこと

ボトルはしっかりと閉めておくこと

6.5 容器の性質と内容物

100 カプセルを収納する、子供用セーフティーキャップ付きの高密度ポリエチレン製ボトル

6.6 廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意事項

廃棄について特に定められている要件はない。

各地域の定めるところに従い、未使用の薬剤及び廃棄物を処分すること。

7. 製造販売業者

Eisai Ltd.

European Knowledge Centre

Mosquito Way

Hatfield

Hertfordshire

AL10 9SN

United Kingdom

tel：+44 (0)208 600 1400

fax：+44 (0)208 600 1401

e‐mail：EUmedinfo@eisai.net

8. 製造承認番号

EU/1/01/178/001

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2001 年 3 月 29 日

最新承認更新日：2006 年 3 月 29 日

10. 内容の改訂日

本剤についての詳細な情報は、以下の European Medicines のホームページを参照のこと。

Agency http://www.ema.europa.eu.

別添 II

A. 出荷を行う製造販売業者

B. 供給及び使用に関する条件及び制限

C. 販売承認のその他の条件及び要件

D. 薬剤の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

A. 出荷を行う製造販売業者

出荷を行う製造販売業者の名称及び住所

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
United Kingdom

B. 供給及び使用に関する条件及び制限

処方箋医薬品（別添 I:製品概要、4.2 項参照）

C. 販売承認のその他の条件及び要件

・定期的安全性最新報告

製造販売業者は、Article 107c(7)、Directive 2001/83/EC に掲載された List of Union reference dates（EURD list）に定められ、European medicines のポータル・サイトに掲載された要件に従い、本製品の定期的安全性最新報告を提出すること。

D. 薬剤の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

・リスク管理計画（RMP）

該当なし

別添 III

ラベル及び添付文書

A.ラベル

タルグレチンカプセル 75 mg
1.6 外国における使用状況等に関する資料

外箱及び直接容器に示される特性

外箱の表示およびボトルのラベルの表示

1. 薬剤名

タルグレチン 75 mg 軟カプセル
ベキサロテン

2. 有効成分についての記載

1 カプセルにベキサロテン 75 mg を含有

3. 賦形剤のリスト

ソルビトールを含有。詳細については、添付文書を参照。

4. 剤型及び内容物

軟カプセル 100 個

5. 投与方法及び投与経路

経口投与用
噛まずにそのまま飲み込むこと
使用前に添付文書を読むこと

6. 特別な警告：本剤は子供に見えない、手の届かない場所に保管すること

本剤は子供に見えない、手の届かない場所に保管すること

7. 必要な場合についての、他の特別な警告

8. 有効期限

9. 貯法

30℃を超える温度で保管しないこと
ボトルは確実に閉めておくこと

10. 必要な場合の、未使用の薬剤又は未使用の薬剤からの廃棄物の処分法についての特別な注意

1. 製造販売業者の名称及び住所

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
United Kingdom

2. 製造承認番号

EU/1/01/178/001

3. ロット番号

ロット

4. 規制区分

処方箋医薬品

5. 取扱い上の注意

6. 点字の情報

タルグレチン 75 mg

B.添付文書

添付文書：ご使用に際して

タルグレチン 75 mg 軟カプセル
ベキサロテン

ご使用前にこの説明書を必ずお読みください。
大切な内容が含まれています。

- この添付文書を保管してください。必要な時にお読みください。
- 不明な点については、医師または薬剤師にお尋ねください。
- この薬はあなたに対して処方されたものです。他の人に渡してはいけません。病気の症状が同じでも、悪い影響を与えることがあります。
- 副作用があらわれた場合には、医師または薬剤師に相談してください。この説明書に記載されていない副作用も含まれます。

この説明書に記載されている内容

1. この薬およびその使用目的は？
2. この薬を使う前に、確認すべきことは？
3. この薬の使い方は？
4. この薬の副作用は？
5. この薬の保管方法は？
6. この薬の箱の内容物及びその他の情報

1. この薬およびその使用目的は？

この薬は、ビタミンＡと関係しているレチノイドとして知られている薬剤の一種です。

他の治療で効果がみられなかった、皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）の進行癌患者に処方されます。CTCL は、T 細胞と呼ばれるリンパ系の一部の細胞ががん化し、皮膚に影響を及ぼす病気です。

2. この薬を使う前に、確認すべきことは？

次の人は、この薬を使用することはできません。
- 過去にこの薬の成分（6 項に記載）で過敏な反応を経験したことがある人
- 妊娠または授乳中、または妊娠する可能性があり有効な避妊法を使用していない人

- 過去に膵炎、コントロールできない脂質（血中脂質量）の上昇（高い血中コレステロール値または高い血中トリグリセリド値）、ビタミンA過剰症、コントロール不良の甲状腺疾患、肝機能の低下または進行中の全身感染症を経験したことがある人

警告および注意
過去にレチノイド（ビタミンA関連）に対して過敏な反応を経験したことがある人、肝疾患がある人、血中脂質が高いまたは血中脂質を高くする薬剤を使用している人、コントロール不良の糖尿病のある人、胆嚢疾患または胆道疾患のある人、アルコールの摂取量が多い人などの場合は、使い始める前に医師に伝えてください。

この薬を使用する場合には、飲み始める前に空腹時血中脂質の検査が行われます。飲んでいる間は週1回、その後は月1回の間隔で行われます。

この薬を使用する場合には、飲み始める前および飲んでいる間に肝臓および甲状腺機能の検査と、赤血球数および白血球数を調べるために血液検査が行われます。

視覚障害があらわれた場合には、定期的に目の検査を受けてください。

太陽光はなるべく浴びないようにしてください。

ビタミンAサプリメントの摂取を1日15000IU以下に制限してください。

小児および青年
小児および青年は使用することはできません。

併用を注意すべき薬
ケトコナゾールおよびイトラコナゾール（真菌症に使用）、エリスロマイシン、クラリスロマイシンおよびリファンピシン（細菌感染症に使用）、フェニトインおよびフェノバルビタール（発作に使用）、ゲムフィブロジル（国内未承認）（トリグリセリドやコレステロールなどの血液中の脂肪が増えた場合に使用）、ビタミンAサプリメント、プロテアーゼ阻害薬（ウイルス感染症に使用）、タモキシフェン（一部の癌に使用）またはデキサメタゾン（炎症性疾患に使用）などの他の薬を使用している場合、最近使用または使用するかもしれない場合には、医師に相談してください。複数の薬を同時に使用する場合は、薬の作用が強くあらわれることや弱められることがあります。

食品および飲料

食事と一緒に飲んでください。(3 項参照)。グレープフルーツまたはグレープフルーツジュースを定期的に摂取する場合は、この薬に対する体の反応を変える可能性があるので、医師に伝えてください。

妊娠および授乳
発育中の胎児に悪影響を与える可能性があります。妊娠または授乳中の人は、使用しないでください。妊娠または授乳中、妊娠している可能性のある人、または妊娠を計画している人は、使用する前に医師に相談してください。

妊娠する可能性がある女性の場合は、飲み始める前の 1 週間以内に、妊娠検査を行い、陰性であることを確認する必要があります。飲み始める 1 カ月前から、飲んでいる間、さらに使用中止から少なくとも 1 カ月後まで、有効な方法（受胎調節）で必ず避妊してください。2 種類の有効な避妊法を同時に行うことを推奨します。ホルモン避妊薬（経口避妊薬など）を使用している場合は、医師に相談してください。

妊娠または妊娠する可能性のあるパートナーをもつ男性は、使用中ならびに使用中止から少なくとも 1 カ月間は性交渉を行う場合はコンドームを着用してください。

運転及び機器の使用
自動車の運転または機器の操作能力に与える影響は不明です。めまいまたは視覚に問題があらわれた場合には、自動車の運転や機器の操作を行わないでください。

この薬に含まれるソルビトールおよびブチルヒドロキシアニソール
ソルビトールを少量含有しています（糖の一種）。一部の糖に不耐性の人は、使用前に医師に相談してください。
ブチルヒドロキシアニソールは粘膜に刺激を与えることがあるのでカプセルをかみ砕いたりせずに飲み込んでください。

3. この薬の使い方は？

使用の際は、常に医師の指示に従ってください。不明な点がある場合は、主治医や薬剤師にお尋ねください。

飲む量は医師が決めます。
通常、飲む量および回数は 1 日 1 回 4~10 カプセルです。食事と一緒に、処方されたカプセル数を同時に飲んでください。カプセルは、食事の前、食事中または食後直ちに服用してください。カプセル全体をかまずに飲み込んでください。

この薬の使用期間
使用開始後、数週間で改善がみられる場合もありますが、ほとんどの場合は改善まで数カ月またはそれ以上の期間がかかります。

多く使用したとき（過量使用時）の対応
医師に相談してください。

飲み忘れた場合の対応
同じ日の次の食事の時に 1 日分を飲んでください。その後は、次の日以降に 1 日分を飲んでください。前の日に服用を忘れた分を補うために、1 日に 2 回分を飲まないでください。

中止した場合の対応
使用期間および使用中止は医師が決めます。医師の指示どおりに飲み続けることが重要です。

より詳しい質問がある場合は、主治医や薬剤師にお尋ねください。

4. この薬の副作用は？

すべての薬と同様に、この薬にも副作用があらわれる場合があります。

タルグレチン服用中に、体調の低下に気づいたら、ただちに医師に相談してください。飲む量の調整が必要な場合や、治療の中断が必要な場合があります。医師の指示に従ってください。

通常の飲む量を使用した CTCL 患者では、以下の副作用が報告されています。

高頻度（治療を受けた患者 10 例中 2 例以上で発症する可能性がある）にあらわれる副作用：
白血球数の減少
甲状腺ホルモンの減少
血中脂質量の増加（トリグリセリドとコレステロール）
皮膚反応（そう痒、発赤、刺激、剥皮）
頭痛、疲労、疼痛

一般的（治療を受けた患者 10 例中最大 1 例で発症する可能性がある）にあらわれる副作用：
赤血球数の減少、リンパ節腫脹、リンパ腫の悪化
甲状腺疾患
肝酵素の上昇、腎機能障害、血中蛋白の減少、体重増加

不眠症、浮動性めまい、皮膚感覚の低下
ドライアイ、難聴、刺激と重感を含む眼の知覚異常
手足の腫脹
悪心、下痢、口内乾燥、口唇乾燥、食欲不振、便秘、放屁、肝機能検査異常、嘔吐
乾燥皮膚、皮膚障害、脱毛症、皮膚潰瘍、ざ瘡、皮膚肥厚、皮膚結節、発汗増加
関節痛、骨痛、筋肉痛
悪寒、腹痛、アレルギー反応、感染症

一般的でない（治療を受けた患者 100 例中最大 1 例で発症する可能性がある）副作用：
血液疾患、好酸球増加症、白血球増加症、リンパ球増加症、紫斑病、血小板増加症及び減少症
甲状腺機能亢進症
ビリルビン値上昇、腎機能障害、痛風、HDL コレステロール値低下
激越、平衡障害、うつ病、知覚過敏、感覚の異常、めまい
視覚異常、霧視、眼瞼炎、白内障、白目の炎症、角膜病変、耳疾患、視野欠損
腫瘍、出血、高血圧症、頻脈、目に見える静脈拡張、血管拡張
胃腸障害、肝不全、膵炎
毛の変化、単純疱疹、爪疾患、膿疱性皮疹、漿液ドレナージ、皮膚変色
筋無力症
尿蛋白、腎機能異常
背痛、皮膚感染症、発熱、寄生虫感染症、臨床検査値異常、粘膜障害、腫瘍

急性膵炎、硬膜下血腫および肝不全の各 1 例は、いずれも死亡例となったまれにあらわれる可能性のある副作用です。

これらの症状に気付いたら、医師または薬剤師に相談してください。これには、この添付文書に載っていないあらゆる副作用が含まれます。

5. この薬の保管方法は？

子供の手の届かない、見えない場所に保管してください。

箱やボトルに記載されている有効期限を過ぎている薬は使用しないでください。記載の月の最終日が有効期限です。

30℃を超える温度を避けて保管してください。ボトルは確実に閉めてください。

廃水や家庭ごみと一緒に捨てないでください。使用しなかった薬の処分方法については薬剤師

に問い合わせてください。環境保護のために重要です。

6. 箱の内容物及び他の情報

この薬に含まれている成分

1 カプセル中に有効成分としてベキサロテンが 75 mg が含まれています。

添加物には、マクロゴール、ポリソルベート、ポビドン、ブチルヒドロキシアニソールなどの他の成分が含まれています

カプセル本体は次の成分でできています。
ゼラチン、D-ソルビトール·ソルビタン（1,4-ソルビタン）液、グリセリン、酸化チタン、印刷用インク（SDA 35A アルコール（エタノール及び酢酸エチル）、プロピレングリコール、四三酸化鉄、酢酸フタル酸ポリビニル、精製水、イソプロピルアルコール、マクロゴール 400、28%水酸化アンモニウム）

この薬の箱の内容物およびその他の情報

経口の軟カプセル 100 カプセル入りの白色プラスチックボトル

[redacted]

BEXAROTENE
COMPANY CORE DATA SHEET
(CCDS)

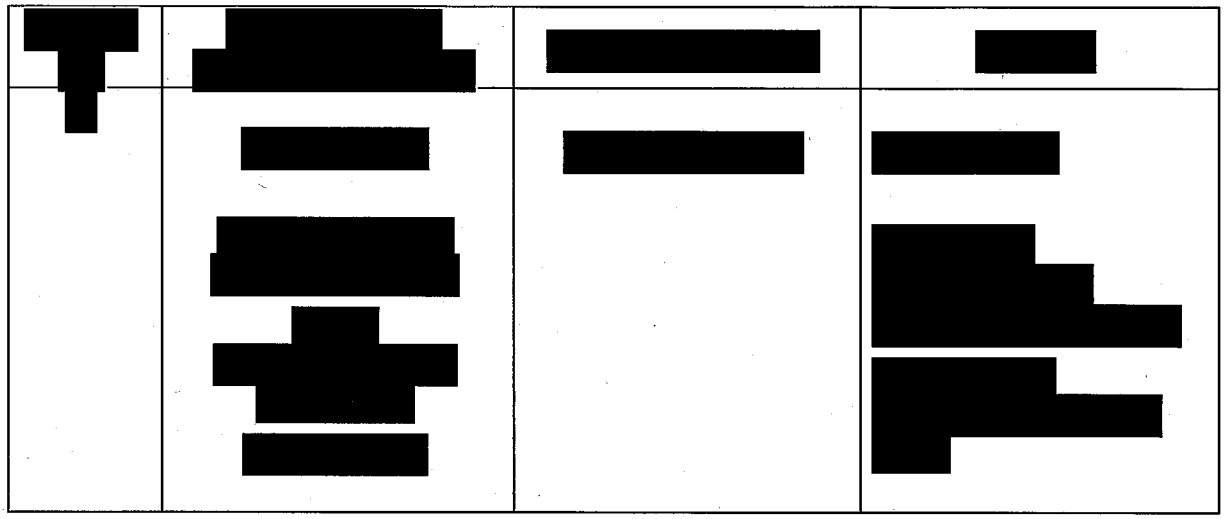
Registration No.	Bexarotene-CCDS-[redacted]

Approved on:	[redacted]
Approved by:	[redacted]
Maintained by:	[redacted]
Effective date:	[redacted]
Signature: [redacted]	

Distribution No [redacted]

BEXAROTENE
COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

History of Revisions



*以下、非開示のため、CCDS 2~15頁を削除

タルグレチンカプセル 75 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

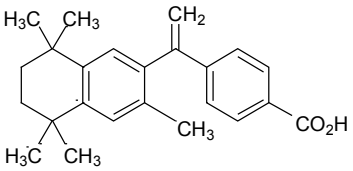
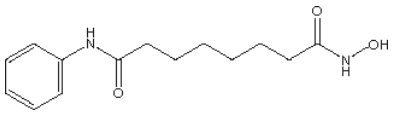
1.7　同種同効品一覧表.....3

1.7　同種同効品一覧表

今回、タルグレチンカプセル 75 mg（一般名：ベキサロテン）の医薬品承認申請には、効能・効果として皮膚 T 細胞性リンパ腫が含まれる。皮膚 T 細胞性リンパ腫を効能又は効果とする薬剤として、「ボリノスタット」、「モガムリズマブ（遺伝子組換え）」及び「インターフェロン　ガンマ-1α（遺伝子組換え）」が存在する。

ボリノスタット、モガムリズマブ（遺伝子組換え）、インターフェロン　ガンマ-1a（遺伝子組換え）の添付文書の内容を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	ベキサロテン	ボリノスタット
販売名	タルグレチン®カプセル	ゾリンザ®カプセル 100 mg
会社名	製造販売元：株式会社ミノファーゲン製薬	販売元：大鵬薬品工業株式会社 製造販売元：MSD 株式会社
承認年月日		2011 年 7 月 1 日
再評価年月		－
再審査年月		2021 年 6 月 30 日
規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること	劇薬　処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式		
剤形・含量	1 カプセル中にベキサロテン 75 mg を含有	1 カプセル中ボリノスタット 100 mg 含有
効能又は効果	皮膚 T 細胞性リンパ腫	皮膚 T 細胞性リンパ腫
効能又は効果に関連する使用上の注意	(1) 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。 (2) 未治療の皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (3) 本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性及び安全性は確立していない。 (4) 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の	(1) 「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 (2) 本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。 (3) 本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕

<table>
<tr><td></td><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>通常、成人にはベキサロテンとして1日1回300mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td><td>通常、成人にはボリノスタットとして1日1回400 mg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。</td></tr>
<tr><td>用法及び用量に関連する使用上の注意</td><td>(1) 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(2) 体表面積から換算した本剤（1カプセルあたりベキサロテンとして75mgを含有する）の服用量は、以下の表のとおりである。

300mg/m^2（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
<table><tr><th>体表面積（m^2）</th><th>カプセル数</th></tr><tr><td>0.88-1.12</td><td>4</td></tr><tr><td>1.13-1.37</td><td>5</td></tr><tr><td>1.38-1.62</td><td>6</td></tr><tr><td>1.63-1.87</td><td>7</td></tr><tr><td>1.88-2.12</td><td>8</td></tr><tr><td>2.13-2.37</td><td>9</td></tr><tr><td>2.38-2.62</td><td>10</td></tr></table>
200mg/m^2（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
<table><tr><th>体表面積（m^2）</th><th>カプセル数</th></tr><tr><td>0.88-0.93</td><td>2</td></tr><tr><td>0.94-1.31</td><td>3</td></tr><tr><td>1.32-1.68</td><td>4</td></tr><tr><td>1.69-2.06</td><td>5</td></tr><tr><td>2.07-2.43</td><td>6</td></tr><tr><td>2.44-2.62</td><td>7</td></tr></table>
100mg/m^2（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
<table><tr><th>体表面積（m^2）</th><th>カプセル数</th></tr><tr><td>0.88-1.12</td><td>1</td></tr><tr><td>1.13-1.87</td><td>2</td></tr><tr><td>1.88-2.62</td><td>3</td></tr></table>
(3) 下垂体性甲状腺機能低下症が</td><td>(1) 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(2) 本剤の投与については、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。

海外第II相試験（001試験）の休薬、減量又は投与中止基準
<table><tr><td>＜休薬＞
NCI CTCAE ver.3.0 Grade 3又は 4の毒性が認められた場合、Grade 1以下に回復するまで、最大2週間休薬する。休薬に至った毒性がGrade 1以下に回復した後減量して再開する。ただし、Grade 3の貧血及び血小板減少症は、休薬は必須ではない。</td></tr><tr><td>＜用量変更＞
投与量の減量は、下記に示した方法に従って実施する。
1回目の用量変更:1日1回300 mg
2回目の用量変更：1日1回
300 mg5日間投与後2日間休薬</td></tr><tr><td>＜投与中止＞
休薬に至った毒性が2週間以上Grade 1以下まで回復しない場合、又は2回目の用量変更を実施したにもかかわらず、再度、休薬を必要とする毒性が認められた場合、投与を中止する。</td></tr></table></td></tr>
</table>

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

(4) Grade 3 以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本剤を休薬、減量又は中止すること。

用量調節の目安

Grade 3 以上の副作用が発現した場合（高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の＜「高トリグリセリド血症への対応＞に従うこと。）	発現時の 1 日投与量が 300 mg/m^2（体表面積）の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、200 mg/m^2（体表面積）で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の 1 日投与量が体表面積あたり 200 mg/m^2（体表面積）の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、100 mg/m^2（体表面積）で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の 1 日投与量が 100 mg/m^2（体表面積）の場合には、副作用が消失、又は Grade0 以下に改善するまで休薬し、100 mg/m^2（体表面積）で投与を再開する。4 週間休薬

	<table><tr><td></td><td>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。</td></tr></table> ＜高トリグリセリド血症への対応＞ 血清トリグリセリド値が200 mg/dLを超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方を考慮する。脂質異常症治療薬による治療を行っても血清トリグリセリド値が400 mg/dLを超えている場合には、脂質異常症治療薬の処方を調整する。脂質異常症治療薬の処方を調整しても、血清トリグリセリド値が500 mg/dLを超えている場合には投与量を減量する（1日投与量が300 mg/m^2（体表面積）の場合、順次200 mg/m^2（体表面積）、100 mg/m^2（体表面積）へと減量する）。また、血清トリグリセリド値が1,000 mg/dLを超えた場合には、本剤を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が400 mg/dL未満で安定した場合には、休薬前より1段階低用量で投与を再開する。4週間休薬しても回復しない場合には、投与を中止する。 Gradeは NCI-CTCAE version 4.0 による。	
警告	(1) 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。[「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） (2) 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	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。
禁忌	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (2) 重度の肝障害のある患者［副作	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の肝障害患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。肝障害患者では、本剤の血清中濃

	用が強くあらわれるおそれがある。「慎重投与」の項参照］ (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) ビタミンA製剤を投与中の患者［ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を起こすおそれがある。「相互作用」の項参照］ (5) ビタミンA過剰症の患者［ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある。「相互作用」の項参照］	度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」「臨床成績」の項参照）〕
使用上の注意	1.　慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） (1) 膵炎の既往歴又は危険因子を有する患者　［膵炎が発現するおそれがある。また、本剤投与による高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］ (2) 軽度及び中等度の肝障害のある患者［本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。］ 2.　重要な基本的注意 (1) 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用すること。 (2) 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。 1) 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少	1.　慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） (1) 静脈血栓塞栓症を有する又は既往歴のある患者〔肺塞栓症、深部静脈血栓症が発現、悪化するおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕 (2) 軽度及び中等度の肝障害患者〔使用経験が少ない。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。また、軽度の肝障害患者に対する最大耐用量は 300 mg、中等度の肝障害患者に対する最大耐用量は 200 mg であることが確認されている。（「薬物動態」「臨床成績」の項参照）〕 (3) 糖尿病又はその疑いのある患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照）〕 2.　重要な基本的注意 (1) 脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

なくとも 1 カ月前から、投与中及び投与終了後少なくとも 1 カ月後までは必ず避妊させること。
2) 本剤の投与は次の正常な生理周期の 2 日又は 3 日目まで開始しないこと。
3) 本剤の投与開始前 1 週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
4) 本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。
5) 本剤が経口避妊薬の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。
(3) 本剤はマウス及びイヌを用いた動物実験において、精子形成能に異常を起こすことが報告されているので、男性に投与する場合には、投与期間中及び投与終了後少なくとも 3 カ月以上は避妊させること。
(4) 脂質異常症（高トリグリセリド血症等）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]
(5)膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の急性膵炎に関する初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]
(6) 内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
(7) 低血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期

(2) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
(3) 血小板減少、貧血、腎機能障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に、血液検査（血球数算定、電解質／血清クレアチニンを含む血液生化学検査）を行うこと。

3.　相互作用
［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
クマリン系抗凝血剤：ワルファリン	プロトロンビン時間（PT）延長及び INR 上昇があらわれることがある。PT 及び INR を注意深くモニターすること。	機序不明
バルプロ酸	消化管出血、血小板減少、貧血等の副作用が増強することがある。	機序不明

4.　副作用
国内臨床試験（治験）
皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした第 I 相臨床試験では、CTCL 患者 6 例中 6 例に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、悪心及び血小板減少症が各 4 例、高ビリルビン血症及び嘔吐が各 3 例、下痢、頭痛、高血圧、倦怠感、高クレアチニン血症及び発熱が各 2 例であった。
〔承認時〕
海外臨床試験（治験）
海外で実施された 2 つの臨床試験

間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]

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

(9) 肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]

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

(11)白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には眼科を受診するよう患者に指導すること。[「その他の副作用」、「その他の注意」の項参照]。

3.　相互作用

本剤はCYP3Aを誘導することが示されている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

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

において、CTCL患者86例中80例（93.0%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、下痢40例（46.5%）、疲労39例（45.3%）、悪心33例（38.4%）、食欲不振30例（34.9%）、血小板減少症22例（25.6%）、味覚異常20例（23.3%）であった。

〔承認時〕

(1)　重大な副作用

1)　肺塞栓症（4.7%）、深部静脈血栓症（1.2%）：肺塞栓症、深部静脈血栓症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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2)　血小板減少症（25.6%）：血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3)　貧血（12.8%）：貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4)　脱水症状（1.2%）：脱水症状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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5)　高血糖（4.7%）：高血糖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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6)　腎不全（頻度不明※）：腎不全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、減量又は投与

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

4.　副作用

皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験において、安全性評価対象 16 例

を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)　その他の副作用

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

種類／頻度	頻度不明※	10%以上	10%未満
感染症	憩室炎		レンサ球菌性菌血症
血液	溶血		好中球減少症、白血球減少症、リンパ球数減少
精神・神経系	虚血性脳卒中		浮動性めまい、頭痛、錯感覚、嗜眠、失神
循環器	低血圧、血管炎		高血圧、動悸
呼吸器	喀血		呼吸困難、咳嗽
消化器	嚥下障害	下痢、悪心、口内乾燥、嘔吐、便秘	腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、胃腸出血
肝胆道系	肝虚血		ALT 増加、AST 増加
皮膚		脱毛症	皮膚剥脱、多汗症
泌尿器	尿閉	血中クレアチニン増加	蛋白尿、血尿
電解質	低ナトリウム血症		高マグネシウム血症、低カリウム血症
その他	腫瘍出血、霧視、難聴、無力症	筋痙縮、味覚異常、疲労、悪寒、食欲不振、体重減少	味覚減退、発熱、胸痛、末梢性浮腫、冷感、血管神経性浮腫

	中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の変動を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 15 例（93.8%）、高コレステロール血症 13 例（81.3%）、高トリグリセリド血症 12 例（75.0%）、白血球減少症、好中球減少症及び白血球数減少各 5 例（31.3%）、貧血及び好中球数減少各 3 例（18.8%）、頭痛、悪心、嘔吐、肝機能異常、倦怠感、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加及び血小板数増加各 2 例（12.5%）であった。（承認時） 副作用の頻度については、CTCL 患者を対象とした国内第 I/Ⅱ相試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。 (1) 重大な副作用 1) 脂質異常症：高トリグリセリド血症（75.0%）、高コレステロール血症（81.3%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照] 2) 膵炎：膵炎（頻度不明）があらわれることがあり、高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖：下垂体性甲状腺機能低下症（93.8%）、低血糖（頻度不明）等の内分泌障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 4) 白血球減少症、好中球減少症、	CTCL 患者を対象にした海外臨床試験（001 試験及び 005 試験）において 1 日 1 回 400 mg 投与で認められた副作用の頻度を基に記載した。 ※：CTCL 以外の患者を対象にした海外臨床試験及び CTCL 患者を対象にした海外臨床試験（001 試験及び 005 試験）において 1 日 1 回 400 mg 投与以外で認められた副作用 5.　高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には本剤投与中は妊娠しないよう指導すること。〔動物実験では、ラット受胎能試験において本剤投与に関連した黄体数の増加が報告され、ラットの受胎能試験及び胚・胎児発生に関する試験において胚致死作用が報告されている。また、ウサギ及びラットの胚・胎児発生に関する試験及びトキシコキネティクス試験において、本剤の胎盤通過、生存胎児の平均体重の減少、骨化遅延及び骨格変異が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。〕 7.　小児等への投与 小児等に対する本剤の安全性は確

	貧血：白血球減少症（31.3%）、好中球減少症（31.3%）、貧血（18.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 5) 肝不全、肝機能障害：肝不全（頻度不明）、AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（25.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 6) 感染症：肺炎（頻度不明）、敗血症（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 7) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 血栓塞栓症：肺塞栓症（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、脳血管発作（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 9) 横紋筋融解症：横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわ	立していない。〔使用経験がない。〕 8.　過量投与 進行性固形がん患者に対し、最大用量として海外では1日1回800 mg、国内では1日1回500 mgが投与されている。この際に観察された副作用は、承認用量で認められたものと同様であった。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。 9.　適用上の注意 (1)　薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2)　カプセルを開けたり、つぶしたりしないこと。カプセル内の粉末を皮膚又は粘膜に直接接触させないこと。直接接触した場合には、完全に洗い流すこと。 10.　その他の注意 本剤のがん原性試験は実施していない。本剤は、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）において*in vitro*で変異原性を示し、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に対して*in vitro*で染色体異常を誘発した。また、マウスへの本剤の投与により小核を有する赤血球の発現数を増加させた（マウス小核試験）。

れた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明注)
代謝		高尿酸血症、食欲減退	食欲不振、低蛋白血症
血液	血小板数増加	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、心電図 QT 延長	
胃腸障害	悪心、嘔吐		下痢
皮膚		脱毛症、皮膚炎、光線過敏症	そう痒症、発疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱
腎臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加	血中尿素窒素増加
その他	頭痛、倦怠感	無感情、耳管開放、片耳難聴、発声障害、浮腫、	無力症、ホルモン値変動、／ホルモン値異常、疼痛、発熱、感染／細菌感染、悪寒、背部痛、白内障

注）海外でのみ認められた副作用

5.　高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下

	していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ラットの胚・胎児発生に関する試験で、外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出）、内臓異常（小眼球）、骨格異常・変異（頭蓋骨、椎骨及び胸骨）並びに骨化遅延が認められている。また、ベキサロテンは合成レチノイドであることから、ビタミン A 過剰誘発催奇形性のおそれがある。］ (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。［乳汁中に移行する可能性がある。］ 7.　小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の安全性は確立していない。［使用経験がない。］ 8.　過量投与 海外臨床試験において、1 日 300mg/m^2（体表面積）を超える用量を反復投与した際に、高コレステロール血症、白血球減少症、下痢等の発現率が高くなったとの報告がある。 9.　適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ 保存時：ボトル包装の開封後は湿気を避けて保管すること。	

	10. その他の注意 (1) 海外において本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されている。 (2) *in vitro* 試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。 (3) ラット 26 週間反復投与試験において 3 mg/kg 以上、イヌ 39 週間反復投与試験において 10 mg/kg 以上の用量で、不可逆性の白内障が認められている。	
備考		添付文書：2013 年 8 月改訂（第 4 版）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）
販売名	ポテリジオ®点滴静注 20 mg	イムノマックス®-γ 注 50／イムノマックス®-γ 注 100
会社名	製造販売元：協和発酵キリン株式会社	製造販売元：塩野義製薬株式会社
承認年月日	2012 年 3 月 30 日	1999 年 7 月 27 日（イムノマックス®-γ 注 50） 1989 年 9 月 29 日（イムノマックス®-γ 注 100）
再評価年月	－	－
再審査年月	2024 年 3 月 16 日	2006 年 3 月 3 日（腎癌） 2013 年 4 月 4 日（慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減） 2024 年 5 月 22 日（菌状息肉症、セザリー症候群）（希少疾病）
規制区分	生物由来製品、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	劇薬，処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式	ヒト CC ケモカイン受容体 4 に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 449 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子及び 219 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子で構成される糖タンパク質である。	アミノ酸 146 個からなるポリペプチドである。
剤形・含量	1 バイアル（5 mL）中にモガムリズマブ（遺伝子組換え）を 20 mL 含有	イムノマックス-γ 注 500：1 瓶中 50 万国内標準単位（JRU） イムノマックス-γ注 100：1 瓶中 100 万国内標準単位（JRU）
効能又は効果	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫	1. 腎癌 2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減 3. 菌状息肉症，セザリー症候群
効能又は効果に関連する使用上の注意	1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。 2. CCR4 抗原は、フローサイトメトリー（FCM）又は免疫組織化学染色（IHC）法により検査を	菌状息肉症及びセザリー症候群の内臓病変を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

	行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること（【臨床成績】の項参照）。 3. CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の場合、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、【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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 4. 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）又は皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	
用法及び用量	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え） として、1 回量 1 mg/kg を 2 週間間隔で 8 回点滴静注する。 なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。	1. 腎癌 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し，1 法又は 2 法により点滴静注する。 1 法：連日投与 通常，成人には 1 日 1 回 200 万～300 万国内標準単位/m^2（体表面積）を連日投与する。 2 法：間欠投与 通常，成人には 1 日 1 回 1000 万国内標準単位/m^2（体表面積）を 5 日間連日投与し，9 日間休薬する。これを 2 回繰り返す。その後，1 日 1 回 1000 万国内標準単位/m^2（体表面積）を隔日 3 回投与し，9 日間休薬する。これを 2 回以上繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減 通常，1 日 1 回 25 万国内標準単位/m^2（体表面積）を週 1～3 回皮下注射する。 なお，安全性からみて上記投与

		量の継続が困難と判断されたときは適宜減量又は中止する。 1 回 25 万国内標準単位/m^2（体表面積）を超える高用量の投与は望ましくない。 上記の投与量を超える用量を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。 3. 菌状息肉症，セザリー症候群 通常, 成人には 1 日 1 回 200 万国内標準単位を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し，週 5 回点滴静注する。 効果が不十分な場合には，1 日 1 回 400 万国内標準単位を上限として増量できる。 なお, 患者の状態により適宜減量する。 参考：注射液の調製方法 1 瓶あたり, 添付の日局注射用水（イムノマックス-γ 注 50：0.5 mL，イムノマックス-γ 注 100：1 mL）をゆっくり加え, 激しい振盪を避けて溶解する。（「適用上の注意」の項参照）
用法及び用量に関連する使用上の注意	1. 化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL の場合 (1) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤を含むがん化学療法は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。 (3) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。 2. 再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL、PTCL 又は CTCL の場合 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 3. 本剤投与時にあらわれることがある Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。	

	4. 患者の状態を十分に観察し、Infusion reaction を認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後に Infusion reaction が再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。 5. 注射液の調製方法及び点滴時間 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200 mL～250 mL の日局生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。	
警告	1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。（「重大な副作用」の項参照） (1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。 (2) 皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤	

	の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している患者［好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。］ (3) 重篤な骨髄機能低下のある患者［好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者［肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤投与は、重度の Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等）に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は初回投与時の投与後 8 時間以内に多く認められるが、それ以降や 2 回目投与以降の本剤投与時にも Infusion reaction があらわれることがあ	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 間欠投与又は一時中止し，再投与する場合 (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (3) アレルギー素因のある患者 (4) 心疾患又はその既往歴のある患者［心疾患が悪化することがある。］ (5) 重篤な肝障害又は腎障害のある患者［症状が悪化することがある。］ (6) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者［白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがある。］ (7) 精神神経障害又はその既往歴のある患者［症状が悪化することがある。］ (8) 自己免疫疾患又はその素因のある患者［症状が悪化又は顕性化することがある。］ 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により，間質性肺炎，重篤なうつ状態，自己免疫現象があらわれることがあるので，患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。［「副作用（1）重大な副作用」の項参照］ なお，類薬（インターフェロン-α 製剤）で，間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため，注意すること。 (2) 本剤を長期投与する場合には，臨床効果及び副作用の程度を

	るので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照） (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度の Infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。 (3) 本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤投与前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤投与開始前に HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性患者において、B 型肝炎ウイルスの増殖により肝炎に至った症例が報告されている。（「重大な副作用」の項参照） (4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF 製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 3.　相互作用 併用注意（併用に注意すること）	考慮し，投与を行うこと。 なお，効果が認められない場合には投与を中止すること。 慢性肉芽腫症の場合は，本剤を長期投与（1 年以上）したときの安全性（成長や発育に対する影響）は確立していないので，長期投与になる場合には十分な観察を行うこと。 (3) 過敏症等の反応を予測するため，使用に際しては十分な問診を行うとともに，あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい。 (4) 本剤の投与において，一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが高熱を呈する場合もあるので，発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。 (5) 骨髄機能抑制，肝機能障害，腎機能障害等があらわれることがあるので，定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には減量，休薬等適切な処置を行うこと。 3.　相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>合成抗菌剤スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤</td><td>骨髄抑制作用を増強するおそれがある。</td><td>機序は不明共に骨髄抑制作用を有する。</td></tr></table> 4.　副作用 腎癌 承認時における安全性評価対象例 174 例中（イムノマックス-γ 注 300 投与例を含む），副作用は 165 例（94.8%）に認められた。主なものは，発熱，悪寒・戦慄，全身倦怠感等のインフルエンザ様症状が 162 例（93.1%），次いで食欲不振，悪心等の消化器系症状が 93 例（53.4%）等であった。また，臨床検査値の異

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	

4.　副作用

〈単独投与〉

国内の臨床試験（第 I 相臨床試験 1 試験、第 II 相臨床試験 2 試験）の安全性評価対象 80 例中、79 例（98.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10.0%以上）は、リンパ球減少 71 例（88.8%）、Infusion reaction 47 例（58.8%）、発熱 45 例（56.3%）、白血球減少 45 例（56.3%）、好中球減少 38 例（47.5%）、血小板減少 37 例（46.3%）、悪寒 26 例（32.5%）、ALT（GPT）上昇 25 例（31.3%）、AST（GOT）上昇 21 例（26.3%）、Al-P 上昇 19 例（23.8%）、発疹 19 例（23.8%）、LDH 上昇 14 例（17.5%）、頻脈 13 例（16.3%）、悪心 11 例（13.8%）、血中アルブミン減少 10 例（12.5%）、ヘモグロビン減少 10 例（12.5%）、血圧上昇 9 例（11.3%）、血中リン減少 9 例（11.3%）、低酸素血症 9 例（11.3%）、そう痒症 9 例（11.3%）、鼻咽頭炎 8 例（10.0%）、低アルブミン血症 8 例（10.0%）であった。

［CCR4 陽性 PTCL、CCR4 陽性 CTCL 効能追加承認時］

〈併用投与〉（VCAP/AMP/VECP 療法）[注 3)]

国内の臨床試験（第 II 相臨床試験 1 試験）の安全性評価対象 29 例中、全例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（30.0%以上）は、好中球数減少 26 例（89.7%）、白血球減少 25 例（86.2%）、リンパ球減少 24 例（82.8%）、発熱 23 例（79.3%）、悪寒 19 例（65.5%）、血小板減少 18 例（62.1%）、ALT（GPT）上昇 17 例（58.6%）、AST（GOT）上昇 16 例（55.2%）、Infusion reaction 15 例（51.7%）、悪心 14 例（48.3%）、Al-P 上昇 13 例（44.8%）、血中アルブミン減少 12 例（41.4%）、ヘモグロビン減少 12 例（41.4%）、血中リン減少 11 例（37.9%）、低酸素血症 11 例（37.9%）、発疹 10 例（34.5%）、LDH 上昇 10 例（34.5%）、頻脈 9 例（31.0%）、低アルブミン血症 9 例（31.0%）、そう痒症 8 例（27.6%）、鼻咽頭炎 8 例（27.6%）、血圧上昇 7 例（24.1%）、頭痛 7 例（24.1%）であった。

	減少 29 例（100%）、血小板減少 29 例（100%）、白血球減少 29 例（100%）、貧血 28 例（96.6%）、リンパ球減少 28 例（96.6%）、発熱性好中球減少症 26 例（89.7%）、発熱 24 例（82.8%）、脱毛症 23 例（79.3%）、食欲減退 21 例（72.4%）、体重減少 19 例（65.5%）、悪心 18 例（62.1%）、便秘 18 例（62.1%）、口内炎 16 例（55.2%）、嘔吐 13 例（44.8%）、倦怠感 13 例（44.8%）、頭痛 12 例（41.4%）、丘疹性皮疹 12 例（41.4%）、ALT（GPT）上昇 11 例（37.9%）、高血糖 11 例（37.9%）、味覚異常 11 例（37.9%）、下痢 10 例（34.5%）、血中アルブミン減少 10 例（34.5%）であった。 ［化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL に関する効能追加承認時］ 注 3）VCAP（ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン）、AMP（ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン）及び VECP（ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン）の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与を含む療法 (1)　重大な副作用[注 4)] 1)　Infusion reaction（58.8%：単、44.8%：併）：発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度の Infusion reaction を認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。 2)　重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明：単・併）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（1.3%：単）、発疹（6.3%：単、	あるので，患者の状態に十分注意し，発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。 2)　ショック（頻度不明）：ショックを起こすことがあるので，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し適切な処置を行うこと。 3)　重篤なうつ状態（0.1～1%未満）：重篤なうつ状態があらわれることがあるので，患者の精神状態に十分注意し，不眠，不安，焦燥等があらわれた場合には投与を中止するなど，投与継続の可否について慎重に検討すること。また，投与にあたってはこれら精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ，不眠，不安等があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。 なお，類薬（インターフェロン-α，β 製剤）で，自殺企図，躁状態，攻撃的行動の症例が報告されている。 4)　急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全を起こすことがあるので，定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 5)　心不全（0.1～1%未満）：心不全を起こすことがあるので，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し，適切な処置を行うこと。 6)　白血球減少，血小板減少（5%以上），汎血球減少（頻度不明）：これらの副作用があらわ

3.4%：併）、丘疹性皮疹（1.3%：単、20.7%：併）、紅斑性皮疹（1.3%：単、6.9%：併）等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 感染症（13.8%：単、58.6%：併）：細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎（頻度不明：単・併）、肝炎（1.3%：単）：B 型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

5) 腫瘍崩壊症候群（1.3%：単、20.7%：併）：本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患れることがあるので，定期的に血液学的検査を行い，治療の継続が困難と認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

7) 自己免疫現象（頻度不明）：自己免疫現象によると思われる症状・徴候（肝炎，潰瘍性大腸炎の悪化等）があらわれることがあるので，自己免疫性疾患の患者又はその素因のある患者には慎重に投与すること。

8) 糖尿病（0.1～1%未満）：糖尿病が増悪又は発症することがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）を行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症[注1]		顔面潮紅，そう痒感，蕁麻疹等	
発熱及びインフルエンザ様症状[注2]	発熱，悪寒・戦慄，全身倦怠感	頭痛，関節痛，筋肉痛等	
血液	貧血		
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇	総蛋白減少，LDH 上昇，Al-P 上昇等	ビリルビン上昇，コレステロール上昇，トリグリセライド上昇
腎臓		BUN 上昇，クレアチニン上昇，蛋白尿，尿量減少等	尿沈渣異常
電解質		血清ナトリウム減少，血清カリウム変動，血清カル	血清クロール減少

者の状態を十分に観察すること。

6) 重度の血液毒性：リンパ球減少（71.3%：単、96.6%：併）、白血球減少（18.8%：単、100%：併）、好中球減少（18.8%：単、100%：併）、血小板減少（7.5%：単、89.7%：併）、発熱性好中球減少症（2.5%：単、89.7%：併）及びヘモグロビン減少（1.3%：単）があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害：ALT（GPT）上昇（31.3%：単、37.9%：併）、AST（GOT）上昇（26.3%：単、27.6%：併）、Al-P 上昇（23.8%：単、17.2%：併）、LDH 上昇（17.5%：単、24.1%：併）、γ-GTP 上昇（6.3%：単、6.9%：併）、高ビリルビン血症（3.8%：単、13.8%：併）及び肝機能異常（2.5%：単、13.8%：併）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。

8) 間質性肺疾患：肺臓炎（1.3%：単、3.4%：併）、間質性肺炎（頻度不明：単、10.3%：併）等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

9) 高血糖（2.5%：単、37.9%：併）：高血糖があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常

		シウム変動	
精神神経系		見当識障害，眠気，めまい，ふらつき，振戦等	
循環器		血圧変動，動悸等	心電図異常，頻脈
呼吸器		呼吸困難等	
消化器	食欲不振，悪心・嘔吐	下痢，口内炎等	
眼[注3]			眼底出血等の網膜の微小循環障害
注射部位		腫脹	疼痛
その他		発汗，浮腫	胸部圧迫感

注1： 症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注2： 症状があらわれた場合には必要に応じて解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。
注3： 類薬（インターフェロン-α，β製剤）で報告がある。

5.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に留意すること。

6.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
(2) やむを得ず授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。［授乳婦に対する使用経験はなく，十分な安全性は確立していない。］

7.　小児等への投与
(1) 腎癌の場合

が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注 4)（　）内は単：本剤の単独投与時、併：本剤の併用投与（VCAP/AMP/VECP 療法）時の発現頻度を表す。

(2) その他の副作用

〈単独投与〉

	10%以上	5～10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	感覚鈍麻、不眠症
血液			好酸球百分率増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器	血圧上昇、頻脈	血圧低下、潮紅、左室機能不全、ほてり	心拍数増加、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、洞性頻脈
呼吸器	低酸素血症	咳嗽	胸水、口腔咽頭痛、喘鳴、鼻閉
消化器	悪心	便秘、嘔吐	口内炎、下痢、腹痛
泌尿器		クレアチニン上昇、蛋白尿	尿中ウロビリノーゲン増加、尿中血陽性、血中尿素増加
皮膚	そう痒症		多汗症、湿疹
筋・骨格系			関節痛、頚部痛
感染症	鼻咽頭炎		
代謝	電解質異常（ナトリウム、カリウム、カルシウム）、低	高尿酸血症	総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。［使用経験が少ない。］

(2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の場合
低出生体重児，新生児，乳児に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］

(3) 菌状息肉症，セザリー症候群の場合
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］

8.　適用上の注意

調製方法

イムノマックス-γ 注 50

(1) 腎癌，菌状息肉症及びセザリー症候群の場合
1 瓶あたり，添付の日局注射用水 0.5 mL をゆっくり加え，激しい振盪を避けて溶解する。更に，1 日投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等 200～500 mL に加えて点滴静注する。

(2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の場合
1 瓶あたり，添付の日局注射用水 0.5 mL をゆっくり加え，激しい振盪を避けて溶解し，皮下注射する。

(3) 用時調製し，溶解後速やかに使用すること。残薬は廃棄すること。

イムノマックス-γ 注 100

(1) 腎癌，菌状息肉症及びセザリー症候群の場合
1 瓶あたり，添付の日局注射用水 1 mL をゆっくり加え，激しい振盪を避けて溶解する。更に，1 日投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等 200～500 mL に加えて点滴静注す

	アルブミン血症、低リン酸血症		
その他	発熱、悪寒	倦怠感、食欲減退、疲労、体重増加、浮腫	体重減少、CRP上昇、低体温、サイトカイン放出症候群

〈併用投与〉（VCAP/AMP/VECP 療法）[注5)]

	40%以上	20～40%未満	20%未満
精神・神経系	頭痛	味覚異常、末梢性ニューロパチー	振戦、不眠症、感覚鈍麻
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器			血圧上昇、血管炎、血管障害、心電図QT延長、駆出率減少、血圧低下、心拍数増加、ほてり
呼吸器		口腔咽頭痛	咳嗽、鼻出血、酸素飽和度低下、口

る。
(2)　慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の場合1瓶あたり，添付の日局注射用水 1 mL をゆっくり加え，激しい振盪を避けて溶解し，皮下注射する。
(3)　用時調製し，溶解後速やかに使用すること。残薬は廃棄すること。

				腔咽頭不快感
	消化器	悪心、便秘、口内炎、嘔吐	下痢	腹痛、口腔内出血、口唇炎、口内乾燥、痔核、歯肉痛、口腔障害、消化不良、腹部不快感
	泌尿器			クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血中尿素上昇、腎障害
	皮膚	脱毛症		紫斑
	筋・骨格系			四肢痛、背部痛
	代謝	電解質異常（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム）、低アルブミン血症	低リン酸血症	総蛋白減少、脱水
	その他	発熱、食欲減	浮腫、悪寒	CRP 上昇、体

		退、体重減少、倦怠感		重増加、注入部位血管外漏出、めまい、胸痛、疼痛、注射部位反応

注 5）本剤と VCAP/AMP/VECP 療法の併用で認められた副作用（本剤又は VCAP/AMP/VECP 療法のいずれかとの因果関係が否定されない有害事象）に基づき、発現頻度を表した。

5.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)　本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。［本剤を用いた動物実験（サル）において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。］
(2)　授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。］

	7.　小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8.　過量投与 臨床試験では 1 回 1 mg/kg を超える用量での使用経験がない。 9.　適用上の注意 (1)　調製時 1)　バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。 2)　本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液 200 mL～250 mL に添加する。 3)　調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。 4)　添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。 5)　用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 6)　他の薬剤との混注はしないこと。 (2)　投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 (3)　投与時 1)　本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。 2)　本剤は、2 時間かけて点滴静注すること。 10.　その他の注意 海外臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。	
備考	2014 年 12 月改訂（効能・効果追加、他）〈第 4 版〉	添付文書：2014 年 5 月改訂（第 16 版，医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂）

タルグレチンカプセル 75 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

1.8　添付文書（案）.....3
1.8.1　効能・効果（案）及びその設定根拠.....4
1.8.1.1　効能・効果（案）.....4
1.8.1.2　効能・効果に関連する使用上の注意.....4
1.8.1.3　効能・効果の設定根拠.....4
1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠.....5
1.8.2.1　用法・用量（案）.....5
1.8.2.2　用法・用量に関連する使用上の注意.....5
1.8.2.3　用法・用量の設定根拠.....6
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....7
1.8.4　添付文書（案）.....16

1.8 添付文書（案）

ベキサロテンは、核内受容体のひとつであるレチノイド X 受容体（RXR: retinoid X receptor）に選択的に結合し、活性化することにより、細胞分化の促進、アポトーシスの誘発、増殖抑制といった抗腫瘍効果を示す。

ベキサロテンを有効成分とする経口軟カプセル製剤として、1999 年に米国で「少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚 T 細胞性リンパ腫」を適応とする希少疾病医薬品として承認されている。今般、本邦における第 I/II 相臨床試験結果より、有効性及び安全性が認められたため、医薬品製造販売承認申請した。

なお、ベキサロテンは、2013 年 3 月 15 日に「皮膚 T 細胞性リンパ腫」を対象疾病とした希少疾病用医薬品として指定（指定番号：（25 薬）第 299 号）されている。

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

皮膚 T 細胞性リンパ腫

1.8.1.2 効能・効果に関連する使用上の注意

(1)本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。 (2)未治療の皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (3)本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性及び安全性は確立していない。 (4)臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

1.8.1.3 効能・効果の設定根拠

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

主な有害事象（安全性評価対象例 13 例における発現割合）は、甲状腺機能低下症（12/13、92%）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症（各 10/13、77%）、白血球減少症、好中球減少症、白血球数減少（各 5/13、39%）、鼻咽頭炎、貧血（各 4/13、31%）であった。これらのうちで、海外で知られていない新たな有害事象の発現はなかった。好中球減少症 2 例、肝機能異常 1 例、高トリグリセリド血症 1 例の計 4/13 例（31%）に用量制限毒性が認められたが、発現状況は海外臨床試験と同様であった。これらの用量制限毒性は、いずれも治験薬の休薬処置により回復もしくは軽快し、その後、あらかじめ規定していた投与量調整ガイダンスによる用量減量により本剤の投与が継続され、治験中止例はなく、用量制限毒性に関しても本剤は良好な忍容性プロファイルを示していると考えられた。

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

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

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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

1.8.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意

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

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

300 mg/m^2（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

200 mg/m^2（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

100 mg/m^2（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

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

(4) Grade 3 以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本剤を休薬、減量又は中止すること。

用量調節の目安

Grade3 以上の副作用が発現した場合（高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の＜高トリグリセリド血症への対応＞に従うこと。）	発現時の 1 日投与量が 300 mg/m^2（体表面積）の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、200 mg/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 200 mg/m^2（体表面積）の場合には、副作用が消失又は Grade 1 以下に改善するまで休薬し、100 mg/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 100 mg/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、100 mg/m^2（体表面積）で投与を再開する。4 週間休薬しても、副作用が消失、又は Grade 1 以下に回復しない場合には、投与を中止する。
＜高トリグリセリド血症への対応＞ 血清トリグリセリド値が 200 mg/dL を超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方を考慮する。脂質異常症治療薬による治療を行っても血清トリグリセリド値が 400 mg/dL を超えている場合には、脂質異常症治療薬の処方を調整する。脂質異常症治療薬の処方を調整しても、血清トリグリセリド値が 500 mg/dL を超えている場合には投与量を減量する（1 日投与量が 300 mg/m^2（体表面積）の場合、順次 200 mg/m^2（体表面積）、100 mg mg/m^2（体表面積）へと減量する）。また、血清トリグリセリド値が 1,000 mg/dL を超えた場合には、本剤を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が 400 mg/dL 未満で安定した場合には、休薬前より 1 段階低用量で投与を再開する。4 週間休薬しても回復しない場合には、投与を中止する。	

Grade は NCI-CTCAE version4.0 による。

1.8.2.3 用法・用量の設定根拠

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

薬物動態に関しては、国内第 I/II 相臨床試験において、150 mg/m^2/day 及び 300 mg/m^2/day 投与では、本剤の曝露はほぼ用量に比例して上昇することが示唆された。また、薬物動態に対する食事の影響に関しては、2 型糖尿病患者を対象とした海外臨床試験において、空腹時

よりも食事摂取時の方が高いバイオアベイラビリティを期待できることが示唆された。これに基づき、国内第 I/II 相試験は、食後投与で実施した。これらにより、食後投与を推薦することとした。

以上より、本剤の用法・用量を「通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回体表面積あたり 300 mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量、休薬する。」とした。なお、審査の過程において用法・用量について変更した。

また、用法・用量に関連する使用上の注意については審査の過程において、以下の理由により設定した。

現在、日本皮膚科学会／日本皮膚悪性腫瘍学会による治療指針（日本皮膚悪性腫瘍学会編 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ：皮膚リンパ腫. 金原出版 2010 年）では、レチノイド療法（本剤を含む）と他の抗悪性腫瘍剤（インターフェロン、経口ステロイド、抗腫瘍薬など）との併用について、具体的な組合せや推奨度等は示されていない。また、臨床試験成績や公表論文等では、レチノイド療法（本剤を含む）とインターフェロン療法、メトトレキサート、ボリノスタットといったさまざまな抗悪性腫瘍薬との併用が報告されており、中には併用により良好な忍容性を示唆する報告もあるが、いずれも小規模な症例対照研究に関する報告に留まっており、特定の併用療法が標準的な治療法として確立されるまでには至っていないと考えられる。以上のことより(1)を設定した。

(2)について、本剤は体表面積に応じて投与量（カプセル数）を決めるが、本剤は 75 mg（1 カプセル中）の 1 含量規格のみである。そのため、体表面積から正確な 1 日投与量（mg）を記載するのでなく、本剤の服薬カプセル数が分かりやすくなるように、開始用量 300 mg/m^2、減量時用量 200 mg/m^2 及び減量時用量 100 mg/m^2 それぞれのカプセル換算数を記載することとした。

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

国内第 I/II 相臨床試験において規定した有害事象特に高トリグリセリド血症発現時の減量と増量に関する用量調整ガイダンスは、本剤の安全な投与管理に寄与していたと考えられることから、(4)を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の作成にあたっては、本剤の非臨床試験成績及び臨床試験成績のほか、Eisai Inc.の企業中核データシート（Company Core Data Sheet: CCDS）、米国添付文書（United States Package Inserts: USPI）、欧州製品概要（Summary of Product Characteristics: SmPC）、及び類似薬理作用を有する抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。

記載案	設定根拠

【警告】	
(1) 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。[「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） (2)本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	(1) 非臨床試験では、妊娠期間中の投与において、胎児への催奇形成に関する影響が報告されている。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。 以上より、本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できず、胎児への曝露を避けなければならないため設定した。 (2) 本剤は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があるため設定した。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）	
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］	(1) 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため設定した。
(2) 重度の肝障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。「慎重投与」の項参照］	(2) 重度の肝機能障害のある患者への投与経験がないこと、及び本剤は肝代謝型の薬剤であるため、重度の肝障害がある場合には、肝障害の更なる増悪や副作用発生の増加が懸念されることから、本剤を投与すべきではないと考え設定した。
(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(3) 本剤の成分に対し過敏症のある患者には、安全性確保の観点から本剤を投与すべきではないと考え設定した。
(4) ビタミンA製剤を投与中の患者［ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を起こすおそれがある。「相互作用」の項参照］	(4) 本剤はビタミンAと同じレチノイドであるため、他のレチノイド製剤の添付文書の記載を参考に設定した。
(5) ビタミンA過剰症の患者［ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある。「相互作用」の項参照］	(5) 本剤はビタミンAと同じレチノイドであるため、他のレチノイド製剤の添付文書の記載を参考に設定した。

【使用上の注意】	
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	
(1) 膵炎の既往歴又は危険因子を有する患者［膵炎が発現するおそれがある。また、本剤投与による高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］	(1) 国内第I/II相臨床試験において膵炎の発現は認められなかったが、海外臨床試験において、空腹時血清トリグリセリド値の上昇と関連した急性膵炎の発現が報告されているため設定した。

(2) 軽度及び中等度の肝障害のある患者［本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。］	(2) 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者に本剤を投与した場合、肝機能を悪化させるおそれがあるため設定した。
2. 重要な基本的注意	
(1) 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用すること。	(1) 本剤の安全性確保への対処には、医師・薬剤師はもちろん、患者自身の理解と積極的な対応が重要であり、使用に際し徹底した説明が必要と考え設定した。
(2) 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。 1) 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少なくとも 1 カ月前から、投与中及び投与終了後少なくとも 1 カ月後までは必ず避妊させること。 2) 本剤の投与は次の正常な生理周期の 2 日又は 3 日目まで開始しないこと。 3) 本剤の投与開始前 1 週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。 4) 本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。 5) 本剤が経口避妊薬の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。	(2) 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため、本剤の胎児への暴露を避けなければならない。本剤の CCDS や USPI 等を参考に、胎児への暴露を避けるための方法（妊娠検査実施等）を 1）～5）に明確に記載した。 1)、2） 本剤を 300 mg/m^2/day で反復投与したときの血漿からの消失半減期は 4.2±1.1 時間であった。95%信頼区間の上限値は、6.4 時間である。この半減期の上限値の 5 倍値は 32 時間、10 倍値は 64 時間であることから、1 カ月の期間は十分であると考えられた。 3)、4） 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため、投与開始前より投与期間中の妊娠の有無について確認するため検査を規定した。 5）経口避妊薬は肝酵素により代謝されるが、本薬の酵素誘導により経口避妊薬の効果を減弱させることが推察されるため、避妊のリスクを考慮し、経口避妊薬以外の方法の必要性を記載した。
(3) 本剤はマウス及びイヌを用いた動物実験において、精子形成能に異常を起こすことが報告されているので、男性に投与する場合には、投与期間中及び投与終了後少なくとも 3 カ月以上は避妊させること。	(3) 動物実験で所見が見られており、欧州の添付文書で記載されているため、記載した。
(4) 脂質異常症（高トリグリセリド血症等）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］	(4) 国内第 I/II 相臨床試験において、Grade 3（NCI-CTCAE version 4.0）以上の高度な高トリグリセリド血症の発現が認められた。海外第臨床試験においても、Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の高度な高トリグリセリド血症の発現が認められている。早期発見には定期的な血液検査が必要であるため設定した。
(5) 膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の急性膵炎に関する初期症状があらわれた場合には、速	(5) 海外臨床試験において、本剤による高トリグリセリド血症に関連した急性膵炎の発現が報告されている。膵炎は重篤な転

やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]	帰に至る場合があり、本剤の投与の際は膵炎の徴候に十分注意する必要があることから設定した。
(6) 内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]	(6) 内分泌障害の治療には専門性を要するため、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携が必要であるため設定した。
(7) 低血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]	(7) 海外製造販売後の使用経験において、糖尿病治療薬の併用例で低血糖症 5 例及び低血糖性ショック 1 例が認められている。糖尿病薬併用例では注意が必要であるため設定した。
(8) 白血球減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]	(8) 国内第 I/II 相臨床試験において、白血球減少症、好中球減少症、貧血が高頻度に認められていることから、早期発見及び重症化防止のため、定期的な血液検査を設定した。
(9) 肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]	(9) 国内第 I/II 相臨床試験において、Grade 3（NCI-CTCAE version 4.0）以上の高度な AST（GOT）増加及び ALT（GPT）増加の発現が認められた。海外第臨床試験においても、Grade 3（NCI-CTC version 2）以上の高度な肝機能検査異常の発現が認められている。早期発見には定期的な血液検査が必要であるため設定した。
(10) 光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光や UV 光線の照射を避けるよう患者を指導すること。[「その他の副作用」、「その他の注意」の項参照]	(10) 国内第 I/II 相臨床試験、海外Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅳ相臨床試験、海外製造販売後において各 1 例報告されている。国内第 I/II 相臨床試験において、NB-UVB 療法との併用による光線過敏症が認められたことから、患者に対する予防策の指導が必要と考え設定した。
(11) 白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には眼科を受診するよう患者に指導すること。[「その他の副作用」、「その他の注意」の項参照]	(11) ラット及びイヌを用いた非臨床試験において、後嚢下白内障の発現が認められている。一方、海外臨床試験の結果から、高齢者の投与群で白内障の進行や自然発症率が認められているが、本剤と白内障の関連性は不明である。以上より、本剤により白内障が発現する可能性が否定できず、注意喚起するため設定した。

<table>
<tr><td>3. 相互作用</td><td></td></tr>
<tr><td>本剤は CYP3A を誘導することが示されている。
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ビタミン A 製剤
チョコラ A 等</td><td>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。</td><td>本剤はビタミン A と同じレチノイドである。</td></tr>
</table>
(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP2C8 阻害剤
ゲムフィブロジル（国内未承認）等</td><td>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。</td><td>CYP2C8 の阻害により本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>本剤が血糖降下作用を増強する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>紫外線療法
PUVA 療法、
UVB
療法等</td><td>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。</td><td>本剤は in vitro 試験（光溶血性試験及びヒスチジン光線化反応）において光毒性が認められている。</td></tr>
</table></td><td>海外非臨床試験及び臨床試験成績をもとに、予測される危険性について注意を喚起するため設定した。
● ビタミン A 製剤：他のレチノイド製剤の添付文書を参考に設定した。
● CYP2C8 阻害剤:海外臨床試験における母集団薬物動態解析において、ゲムフィブロジルと併用した場合、本剤血中濃度の上昇が約 4 倍認められたため設定した。また、本剤の副作用が増強するおそれがあるため措置方法について記載した。
● CYP3A の基質：海外臨床試験にて、本薬 400 mg/m^2 とアトルバスタチンを併用したとき、アトルバスタチンの AUC 約 50%の低下が確認されたため設定した。
● 海外臨床試験にて、糖尿病用薬との併用により低血糖が認められている。また、インスリン非依存性（II 型）糖尿病の非臨床モデルで、本剤がインスリン増感剤として作用することが知られている。これらのモデルで、本剤はインスリンやチアゾリジンジオンの低血糖作用を増大させる作用を示したため設定した。
● 国内第 I/II 相臨床試験にて、NB-UVB 療法との併用により光線過敏症が認められている。また、2 つの in vitro 試験（光溶血性試験、ヒスチジン光酸化反応）において、光毒性陽性の結果が得られたことから、本剤は in vitro 条件下で光毒性を示す可能性があると考えられたため設定した。</td></tr>
<tr><td>4. 副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者を対象とした国内第 I/II 相試験において、安全性評価対象 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査</td><td>国内第 I/II 相臨床試験における安全性評価対象例 16 例の集計結果に基づき記載した。</td></tr>
</table>

値の変動を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 15 例（93.8%）、高コレステロール血症 13 例（81.3%）、高トリグリセリド血症 12 例（75.0%）、白血球減少症、好中球減少症及び白血球数減少各 5 例（31.3%）、貧血及び好中球数減少各 3 例（18.8%）、頭痛、悪心、嘔吐、肝機能異常、倦怠感、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加及び血小板数増加各 2 例（12.5%）であった。（承認時） 副作用の頻度については、CTCL 患者を対象とした国内第 I/Ⅱ相試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。	
(1) 重大な副作用	国内第 I/II 相臨床試験で認められた副作用（臨床検査値の変動を含む）の発現状況及び発現頻度に基づき設定した。
1) 脂質異常症：高トリグリセリド血症（75.0%）、高コレステロール血症（81.3%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]	
2) 膵炎：膵炎（頻度不明）があらわれることがあり、高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
3)下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖：下垂体性甲状腺機能低下症（93.8%）、低血糖（頻度不明）等の内分泌障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。	
4) 白血球減少症、好中球減少症、貧血：白血球減少症（31.3%）、好中球減少症（31.3%）、貧血（18.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。	
5）肝不全、肝機能障害：肝不全（頻度不明）、AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（25.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。	

<table>
<tr><td>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現れることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>7）間質性肺疾患：間質性肺疾患（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>8）血栓塞栓症：肺塞栓症（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、脳血管発作（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>9）横紋筋融解症：横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>(2)その他の副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注</th></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td>高尿酸血症、食欲減退</td><td>食欲不振、低蛋白血症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>血小板数増加</td><td>血小板増加症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長</td><td>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</td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td></td><td>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</td><td>甲状腺機能低下症</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>洞性不整脈、心電図 QT 延長</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、嘔吐</td><td></td><td>下痢</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>脱毛症、皮膚炎、光線過敏症</td><td>そう痒症、発疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱</td></tr>
</table>
</td><td>国内第 I/II 相臨床試験で認められた副作用（臨床検査値の変動を含む）の発現状況及び発現頻度に基づき設定した。
なお、海外臨床試験にて認められた副作用を頻度不明として記載した。

国内第 I/II 相臨床試験及び海外第 II/III 相臨床試験、海外第 IV 相臨床試験にて認められた副作用（臨床検査値の変動を含む）のうち、重大な副作用に記載していない副作用の発現状況及び発現頻度に基づき設定した。
なお、海外第 II/III 相臨床試験の開始用量 300 mg/m^2/day 群及び海外第 IV 相臨床試験にて認められた発現頻度 10%以上の副作用及びその発現により投与中止となった事象を頻度不明として記載した。</td></tr>
</table>

腎臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加	血中尿素窒素増加	
その他	頭痛、倦怠感	無感情、耳管開放、片耳難聴、発声障害、浮腫	無力症、ホルモン値変動／ホルモン値異常、疼痛、発熱、感染／細菌感染、悪寒、背部痛、白内障	
注) 海外でのみ認められた副作用				
5. 高齢者への投与				
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				国内第 I/II 相臨床試験における高齢者 65 歳以上と 65 歳未満での全般的な有害事象の発現率について層別検討した結果、特徴的な注意喚起が必要と考えられる事象はみられなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与				
(1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ラットの胚・胎児発生に関する試験で、外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出）、内臓異常（小眼球）、骨格異常・変異（頭蓋骨、椎骨及び胸骨）並びに骨化遅延が認められている。また、ベキサロテンは合成レチノイドであることから、ビタミン A 過剰誘発催奇形性のおそれがある。］				(1) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、投与量 16 mg/m^2/day で外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出）、内臓異常（小眼球）並びに骨格異常・変異（頭蓋骨、椎骨及び胸骨）の発現頻度が有意に増加し、投与量 4 mg/m^2/day 以上では骨化遅延が報告されている。 以上より、本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため設定した。
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。［乳汁中に移行する可能性がある。］				(2) 非臨床において乳汁中移行試験は実施しておらず、本剤のヒト乳汁中への移行性は不明であるため設定した。
7. 小児等への投与				
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の安全性は確立していない。［使用経験がない。］				小児患者（18 歳未満）における本剤の臨床的安全性及び有効性の評価はなされていないことから設定した。
8. 過量投与				
[2]海外臨床試験において、1 日 300mg/m^2（体表面積）を超える用量を反復投与した際に、高コレステロール血症、白血球減少症、下痢等の発現率が高くなったとの報告がある。				海外臨床試験での使用経験において、1 日 300mg/m^2（体表面積）を超える用量を反復投与した際に、高コレステロール血症、白血球減少症、下痢等の発現率が高くなったとの報告があり、本邦でも、300 mg/m^2 を超える投与量で使用された場合、上述の有害事象が増加するおそれがあるため設定した。
9. 適用上の注意				

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 ［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ 保存時：ボトル包装の開封後は湿気を避けて保管すること。	PTP の誤飲により，硬い鋭角部分が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されていることから設定した。 （平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」による記載 また、本剤には吸湿性があるため、保存時の保管方法について記載した。
10. その他の注意	
(1) 海外において本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されている。 (2) *in vitro* 試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。 (3) ラット 26 週間反復投与試験において 3 mg/kg 以上、イヌ 39 週間反復投与試験において 10 mg/kg 以上の用量で不可逆性の白内障が認められている。	(1) 海外臨床試験及び海外製造販売後において、本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されているため設定した。 (2) 2 つの *in vitro* 試験（光溶血性試験、ヒスチジン光酸化反応）において、光毒性陽性の結果が得られたことから、本剤は *in vitro* 条件下で光毒性を示す可能性があると考えられたため設定した。 (3) ラット 26 週間反復投与試験において 3 mg/kg 以上、イヌ 39 週間反復投与試験において 10 mg/kg 以上で不可逆性の白内障が認められたため設定した。

引用文献

1) 国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）治験総括報告書（社内資料）

2) 海外第 I 相試験（RR-845-99-003 試験）（社内資料）

3) 薬物動態試験（L1069-61 試験）（社内資料）

) ヒト血漿蛋白結合試験（社内資料）

5) ヒト肝ミクロソーム CYP 同定試験（社内資料）

6) 海外第 II 相試験（L1069DM-01 試験）（社内資料）

7) ヒト肝ミクロソーム CYP 阻害試験（社内資料）

8) RXR 結合性試験（社内資料）

9) Qin, S., et al.: J. Steroid Biochem Mol Biol.112, 25, 2008.

10) *in vitro* 抗腫瘍試験（社内資料）

11) Zhang, C., et al.: Clin. Cancer Res., 8, 1234, 2002.

12) *in vivo* 抗腫瘍試験（社内資料）

1.8.4　添付文書（案）

YYYY 年 MM 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

処方箋医薬品[注)]

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

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXX
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	
国際誕生	1999 年 12 月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること
貯法：気密容器、遮光、室温保存
使用期限：外箱表示

【警告】

(1)本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。[「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)]

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

(2)重度の肝障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。「慎重投与」の項参照］

(3)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(4)ビタミンA製剤を投与中の患者［ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を起こすおそれがある。「相互作用」の項参照］

(5)ビタミンA過剰症の患者［ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある。「相互作用」の項参照］

【組成・性状】

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
添加物	ポリエチレングリコール 400、ポリソルベート 20、ポビドン、ブチルヒドロキシアニソール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン
外観・性状	白色の軟カプセル剤

【効能・効果】

皮膚 T 細胞性リンパ腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

(2)未治療の皮膚T細胞性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

(3)本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性及び安全性は確立していない。

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

【用法・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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

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

300mg/m²（初回投与量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

200mg/m²（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

100mg/m²（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

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

(4)Grade 3 以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本剤を休薬、減量又は中止すること。

*最新の添付文書を参照すること

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 Grade1 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 version 4.0 による。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)膵炎の既往歴又は危険因子を有する患者［膵炎が発現するおそれがある。また、本剤投与による高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］

(2)軽度及び中等度の肝障害のある患者［本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

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

(2) 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。

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

2)本剤の投与は次の正常な生理周期の 2 日又は 3 日目まで開始しないこと。

3) 本剤の投与開始前 1 週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。

4) 本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。

5)本剤が経口避妊薬の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。

(3) 本剤はマウス及びイヌを用いた動物実験において、精子形成能に異常を起こすことが報告されているので、男性に投与する場合には、投与期間中及び投与終了後少なくとも 3 カ月以上は避妊させること。

(4)脂質異常症（高トリグリセリド血症等）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

(5) 膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の急性膵炎に関する初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。［「重大な副作用」の項参照］

(6) 内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］

(7) 低血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

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

(9) 肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

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

(11) 白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には眼科を受診するよう患者に指導すること。［「その他の副作用」、「その他の注意」の項参照］

3. 相互作用

本剤は CYP3A を誘導することが示されている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

*最新の添付文書を参照すること

(2) 併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者を対象とした国内第 I/II 相試験において、安全性評価対象 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の変動を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 15 例（93.8%）、高コレステロール血症 13 例（81.3%）、高トリグリセリド血症 12 例（75.0%）、白血球減少症、好中球減少症及び白血球数減少各 5 例（31.3%）、貧血及び好中球数減少各 3 例（18.8%）、頭痛、悪心、嘔吐、肝機能異常、倦怠感、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加及び血小板数増加各 2 例（12.5%）であった。（承認時）

副作用の頻度については、CTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) **脂質異常症**：高トリグリセリド血症（75.0%）、高コレステロール血症（81.3%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]

2) **膵炎**：膵炎（頻度不明）があらわれることがあり、高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖**：下垂体性甲状腺機能低下症（93.8%）、低血糖（頻度不明）等の内分泌障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

4) **白血球減少症、好中球減少症、貧血**：白血球減少症（31.3%）、好中球減少症（31.3%）、貧血（18.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

5) **肝不全、肝機能障害**：肝不全（頻度不明）、AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（25.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

6) **感染症**：肺炎（頻度不明）、敗血症（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

7) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **血栓塞栓症**：肺塞栓症（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、脳血管発作（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

9) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	10%以上	10%未満	頻度不明[注]
代謝		高尿酸血症、食欲減退	食欲不振、低蛋白血症
血液	血小板数増加	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、心電図 QT 延長	
胃腸障害	悪心、嘔吐		下痢
皮膚		脱毛症、皮膚炎、光線過敏症	そう痒症、発疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱
腎臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加	血中尿素窒素増加
その他	頭痛、倦怠感	無感情、耳管開放、片耳難聴、発声障害、浮腫	無力症、ホルモン値変動／ホルモン値異常、疼痛、発熱、感染／細菌感染、悪寒、背部痛、白内障

注）海外でのみ認められた副作用

*最新の添付文書を参照すること

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[乳汁中に移行する可能性がある。]

7. 小児等への投与

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

8. 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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

保存時：ボトル包装の開封後は湿気を避けて保管すること。

10. その他の注意

(1)海外において本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されている。

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

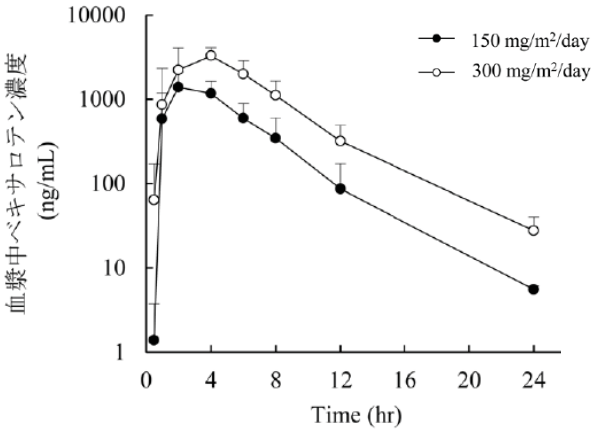
(3) ラット 26 週間反復投与試験において 3mg/kg 以上、イヌ 39 週間反復投与試験において 10mg/kg 以上の用量で、不可逆性の白内障が認められている。

【薬物動態】

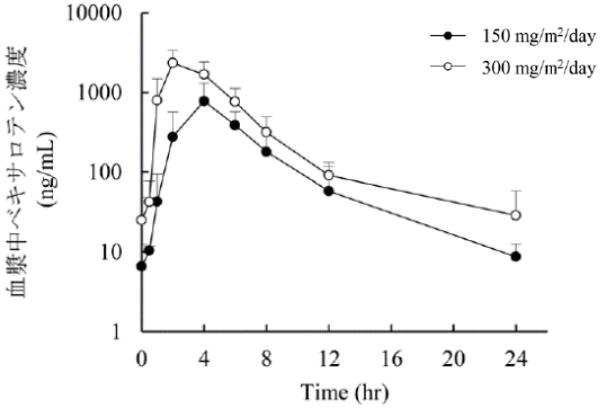
1. 血中濃度

単回及び反復投与 [1)]

CTCL 患者に本剤 150 又は 300mg/m²（体表面積）を食後に単回又は反復投与した時、単回投与時と比較して反復投与時の曝露量は低下し、$AUC_{0\text{-}24}$ に基づく累積係数は開始用量に係らず 0.5 であった。



単回経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度



反復経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度

CTCL 患者におけるベキサロテン食後単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m²/day)	150		300	
単回／反復	単回	反復	単回	反復
例数	3	3	6	4
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	7767±3071	3831±2105	20476±7603	10815±3541
C_{max} (ng/mL)	1512±547	777±545	3628±1370	2475±799
T_{max} (h)	3.3±1.1	4.1±0.1	3.7±0.8	2.5±0.9
$t_{1/2}$ (h)	2.7±0.2	3.7±0.9	3.2±0.7	4.2±1.1

平均値±標準偏差

2. 食事の影響 [1)~3)]

健康成人（12 例）に本剤 75mg を絶食下に単回投与、健康成人（24 例）に本剤 400mg/m² [注)] を食事中又は食直後に単回投与、及び CTCL 患者（9 例）に本剤 150 又は 300mg/m² を食後に単回投与した際の PK データを比較した結果、実投与量により補正した本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} は、絶食下投与と比較して、食事中又は食直後投与でそれぞれ 6.1 及び 7.5 倍、並びに食後投与でそれぞれ 7.0 及び 9.0 倍高値を示した。

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

各食事条件下で投与した PK パラメータ

食事条件	例数	実投与量により補正した C_{max} (ng/mL)	実投与量により補正した AUC_{inf} (ng·h/mL)
絶食下	12	1.03±0.67	4.43±1.99
食事中又は食直後	24	6.32±2.11	33.14±11.97
食後	9	7.25±3.02	39.68±16.84

平均値±標準偏差

3. 分布（*In vitro* 試験成績）

0.005～5μg/mL の濃度範囲において、ベキサロテンのヒト血漿蛋白結合率は 99.8～99.9%であった [4)]。

4. 代謝・排泄

(1) ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、ベキサロテンは主に CYP3A4 によって代謝された [5)]。

(2) ベキサロテン（75～300mg）を経口投与したとき、未変化体及び代謝物は尿中では認められなかった [6)]。本剤の消失における腎排泄の寄与は小さく、主な代謝経路は肝代謝であると考えられる。

*最新の添付文書を参照すること

5. 相互作用

健康成人（24 例）に本剤 400mg/m² [注)] 及びケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）400mg を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ 0.925[0.815, 1.049]及び 0.935［0.840, 1.040］であった [3)]。

本剤は *in vitro* で CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害し、阻害定数はそれぞれ 1.43μM 及び 29μM であった [7)]。

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

【臨床成績】

未治療を含む病期ⅡB 期以上（ⅡB～ⅣB 期）、並びに病期ⅠB 及びⅡA 期で標準的初回治療に対して難治性の CTCL 患者（ただし、成人 T 細胞白血病・リンパ腫は組入れ対象から除外した）を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、13 例（第Ⅰ相部分:6 例、第Ⅱ相部分:7 例）に本剤 300mg/m² を 1 日 1 回、最大 24 週間、食後に経口投与した。主要評価項目である、投与開始から 24 週時点又は中止時における 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あった。

なお、病期ⅡA、ⅢB 及びⅣA 期の患者は組入れ対象であったが結果的に組み入れられなかった。未治療の患者は 1/13 例（病期ⅡB 期、菌状息肉症）組み入れられたが、奏効が得られなかった。

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

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

【薬効薬理】

1. 作用機序

ベキサロテンは、レチノイド X 受容体（RXRα、RXRβ及び RXRγ）に結合し、転写を活性化することにより、アポトーシス誘導及び細胞周期停止作用を示し、腫瘍増殖を抑制すると推測されている [8)~11)]。

2. 抗腫瘍効果

(1) *In vitro*

ベキサロテンは、CTCL 由来 HH 及び HuT78 細胞株の増殖を抑制した [10),11)]。

(2) *In vivo*

ベキサロテンは、HH 細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した [12)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベキサロテン（JAN）　　（英名）Bexarotene（JAN）

化学名：

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

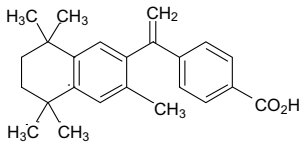
分子式：$C_{24}H_{28}O_2$

分子量：348.48

融　点：約 225～227℃

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

構造式：



【包装】

14 カプセル（14 カプセル×1）(PTP)、100 カプセル（ボトル）

【主要文献】

1) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B-1101 試験）治験総括報告書（社内資料）
2) 海外第Ⅰ相試験（RR-845-99-003 試験）（社内資料）
3) 薬物動態試験（L1069-61 試験）（社内資料）
4) ヒト血漿蛋白結合試験（社内資料）
5) ヒト肝ミクロソーム CYP 同定試験（社内資料）
6) 海外第Ⅱ相試験（L1069DM-01 試験）（社内資料）
7) ヒト肝ミクロソーム CYP 阻害試験（社内資料）
8) RXR 結合性試験（社内資料）
9) Qin, S., et al.: J. Steroid Biochem Mol Biol.112, 25, 2008.
10) *In vitro* 抗腫瘍試験（社内資料）
11) Zhang, C., et al.: Clin. Cancer Res., 8, 1234, 2002.
12) *In vivo* 抗腫瘍試験（社内資料）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ミノファーゲン製薬

ＦＡＸ

【商品情報お問い合わせ先】

株式会社ミノファーゲン製薬

ＴＥＬ

製造販売元　株式会社ミノファーゲン製薬

東京都新宿区西新宿3−2−11

*最新の添付文書を参照すること

タルグレチンカプセル 75mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

株式会社ミノファーゲン製薬

Page 2

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 26 年 9 月 17 日付薬食審査発 0917 第 2 号により以下のように通知された。

JAN： （日本名） ベキサロテン
（英 名） Bexarotene

化学名：（日本名） 4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エテニル]安息香酸
（英 名） 4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethenyl]benzoic acid

1.9.2 INN

ベキサロテンは、Recommended International Nonproprietary Name (r-INN): List 42 (WHO Drug Information, Vol. 13, No. 3, 1999) に収載されている。

1.9.3 CAS 登録番号

CAS： 153559-49-0

薬食審査発 0917 第２号
平成 26 年 9 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

別表１　INN との整合性が図られる可能性のあるもの
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1）

登録番号　24-5-A1

JAN（日本名）：亜セレン酸ナトリウム

JAN（英　名）：Sodium Selenite

Na_2SeO_3

亜セレン酸ナトリウム

Sodium selenite

別表２　INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

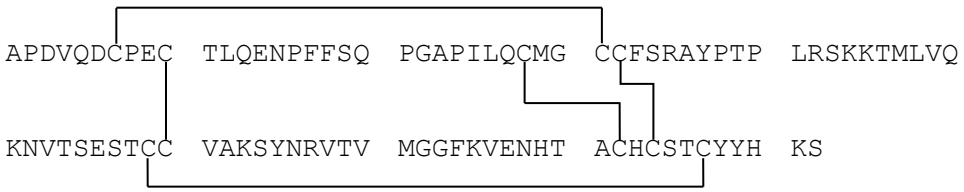
登録番号　24-1-B14

JAN（日本名）：コリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え）

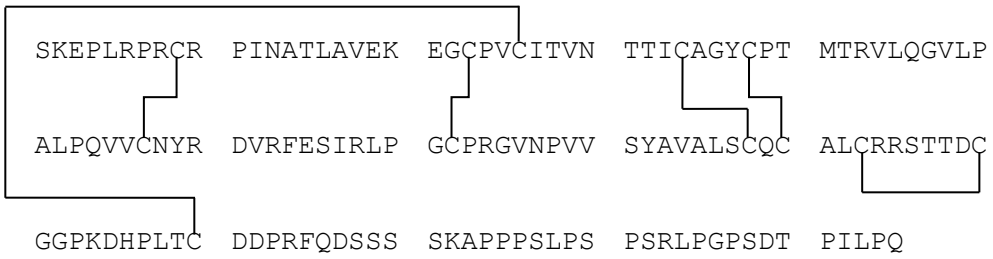
JAN（英　名）：Choriogonadotropin Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

αサブユニット：



βサブユニット：

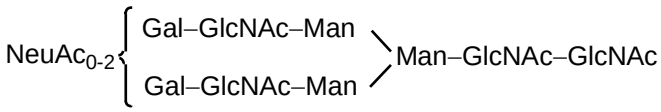


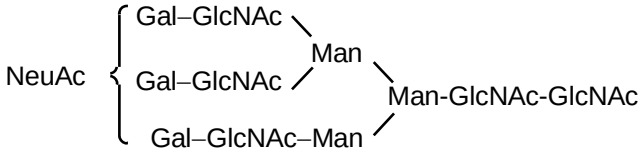
αサブユニット N52，N78，βサブユニット N30，S121，S127，S132，S138：糖鎖結合

βサブユニット N13：部分的糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造

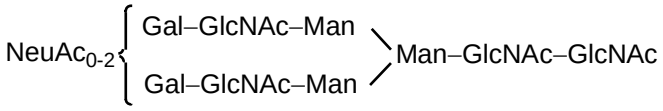
αサブユニット：

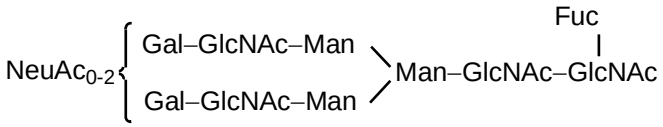


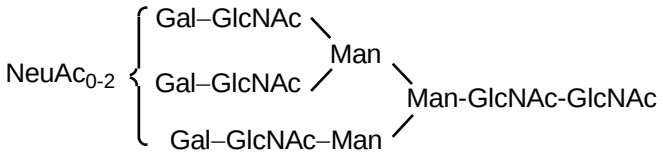


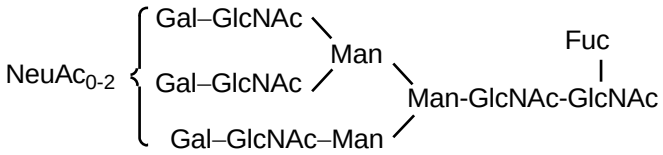
βサブユニット：

N–結合型糖鎖

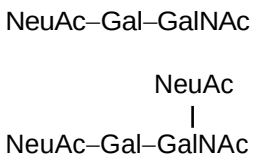








O–結合型糖鎖



$C_{1105}H_{1750}N_{318}O_{337}S_{26}$：25,715.34（タンパク質部分，2 量体）

α サブユニット　$C_{437}H_{672}N_{122}O_{134}S_{13}$：10,195.59

β サブユニット　$C_{668}H_{1078}N_{196}O_{203}S_{13}$：15,519.74

コリオゴナドトロピン　アルファは，遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモンであり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．コリオゴナドトロピン　アルファは，92個のアミノ酸残基からなるαサブユニット及び145個のアミノ酸残基からなるβサブユニットから構成される糖タンパク質（分子量：約70,000）である．

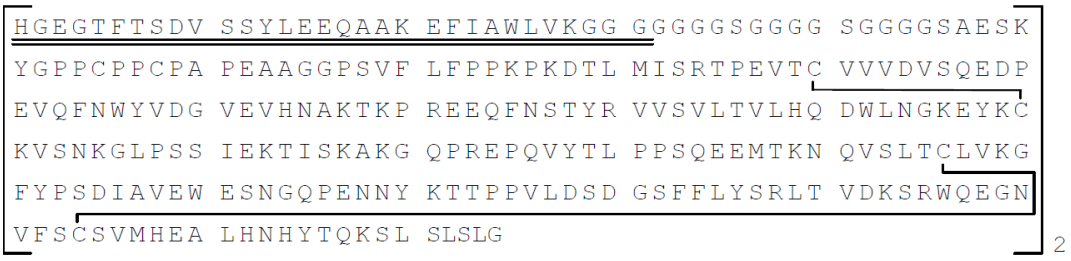
Choriogonadotropin Alfa is a recombinant human chorionic gonadotropin, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Choriogonadotropin Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 70,000) composed of an α subunit consisting of 92 amino acid residues and a β subunit consisting of 145 amino acid residues.

登録番号　24-3-B19

JAN（日本名）：デュラグルチド（遺伝子組換え）

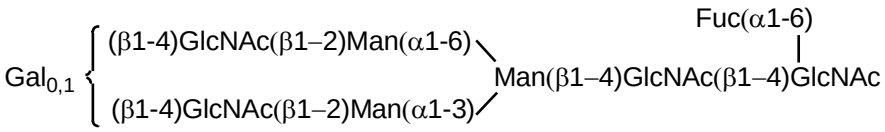
JAN（英　名）：Dulaglutide (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



N126：糖鎖結合
C55 – C55，C58 – C58：ジスルフィド結合
二重下線：改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1

主な糖鎖の推定構造：



$C_{2646}H_{4044}N_{704}O_{836}S_{18}$：59,669.81（タンパク質部分，2 量体）
単量体 $C_{1323}H_{2024}N_{352}O_{418}S_{9}$：29,836.92

デュラグルチドは，遺伝子組換え融合糖タンパク質であり，1～31 番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1，また 48～275 番目は改変型ヒト IgG4 の Fc ドメインからなり，2，16，30，57，63 及び 64 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Gly，Glu，Gly，Pro，Ala 及び Ala に置換されている．デュラグルチドは，チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される．デュラグルチドは，275 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 63,000）である．

Dulaglutide is a recombinant fusion glycoprotein containing modified human glucagon-like peptide-1 at positions 1 – 31 and modified Fc domain of human IgG4 at positions 48 – 275, and whose amino acid residues at positions 2, 16, 30, 57, 63 and 64 are substituted by Gly, Glu, Gly, Pro, Ala and Ala, respectively. Dulaglutide is produced in Chinese hamster ovary cells. Dulaglutide is a glycoprotein (molecular weight: ca. 63,000) composed of 2 subunits consisting of 275 amino acid residues each.

登録番号　24-3-B25

JAN（日本名）：エロスルファーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Elosulfase Alfa (Genetical Recombination)

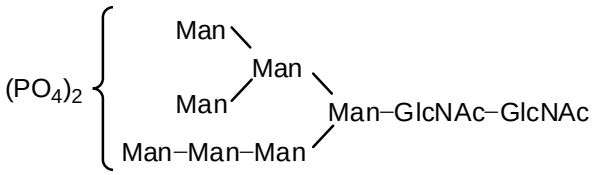
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



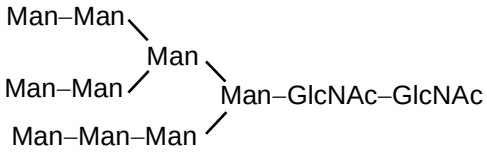
C53：ホルミルグリシン；N178, N397：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造：

N178



N397



$C_{5020}H_{7572}N_{1364}O_{1420}S_{32}$：110,776.28　（タンパク質部分，2 量体）

単量体　$C_{2510}H_{3786}N_{682}O_{710}S_{16}$：55,388.14

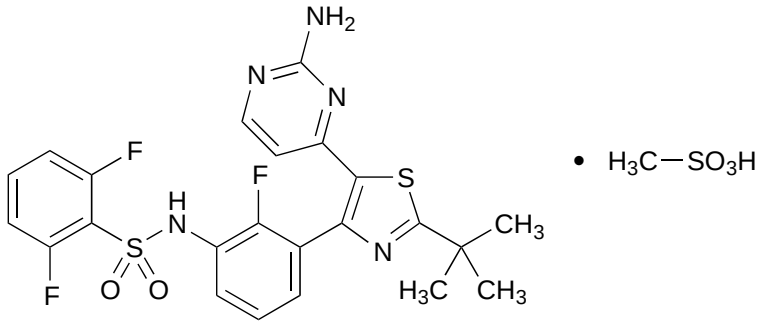
エロスルファーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒト *N*-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼであり，チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される．エロスルファーゼ　アルファは，496 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 113,000～114,000）である．

Elosulfase alfa is a recombinant human *N*-acetylgalactosamine-6-sulfatase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Elosulfase alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 113,000-114,000) composed of 2 subunits consisting of 496 amino acid residues each.

登録番号　24-5-B2

JAN（日本名）：ダブラフェニブメシル酸塩

JAN（英　名）：Dabrafenib Mesilate



$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \cdot CH_4O_3S$

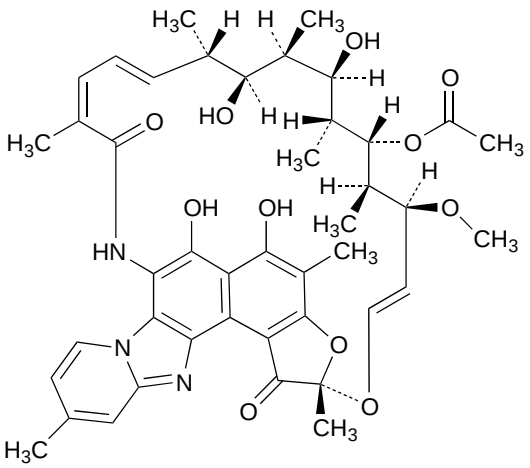
N-{3-[5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド　一メタンスルホン酸塩

N-{3-[5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzenesulfonamide monomethanesulfonate

登録番号　24-5-B11

JAN（日本名）: リファキシミン

JAN（英　名）: Rifaximin



$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

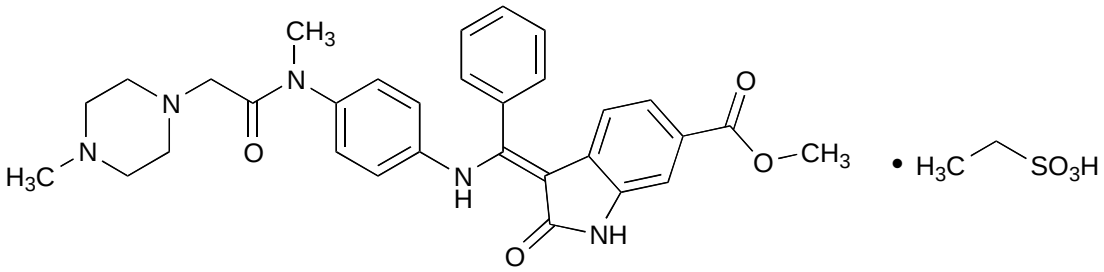
酢酸　(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-テトラヒドロキシ-27-メトキシ-2,4,11,16,20,22,24,26-オクタメチル-1,15-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-2,7-(エポキシペンタデカ[1,11,13]トリエノイミノ)フロ[2'',3'':7',8']ナフト[1',2':4,5]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-25-イル

(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-Tetrahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-1,15-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienoimino)furo[2'',3'':7',8']naphtho[1',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-25-yl acetate

登録番号　25-1-B1

JAN（日本名）: ニンテダニブエタンスルホン酸塩

JAN（英　名）: Nintedanib Ethanesulfonate



$C_{31}H_{33}N_5O_4$・$C_2H_6O_3S$

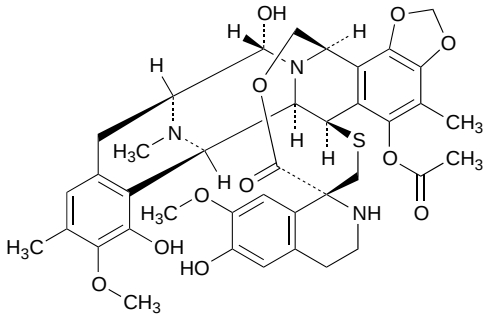
(3*Z*)-3-[({4-[*N*-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-6-カルボン酸メチル　一エタンスルホン酸塩

Methyl(3*Z*)-3-[({4-[*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl}amino)(phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

登録番号　25-1-B7

JAN（日本名）: トラベクテジン

JAN（英　名）: Trabectedin



$C_{39}H_{43}N_3O_{11}S$

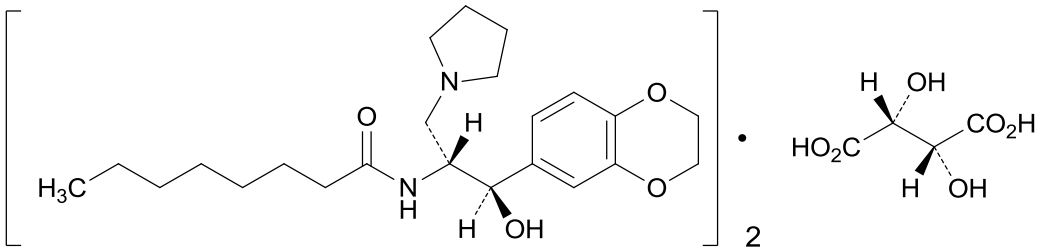
酢酸　(1'*R*,6*R*,6a*R*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-トリヒドロキシ-7',9-ジメトキシ-4,10,23-トリメチル-19-オキソ-3',4',6a,7,12,13,14,16-オクタヒドロ-2'*H*,6*H*-スピロ[6,16-(エピチオプロパノオキシメタノ)-7,13-エピミノベンゾ[4,5]アゾシノ[1,2-*b*][1,3]ジオキソロ[4,5-*h*]イソキノリン-20,1'-イソキノリン]-5-イル

(1'*R*,6*R*,6a*R*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-Trihydroxy-7',9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-19-oxo-3',4',6a,7,12,13,14,16-octahydro-2'*H*,6*H*-spiro[6,16-(epithiopropanooxymethano)-7,13-epiminobenzo[4,5]azocino[1,2-*b*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]isoquinolin-20,1'-isoquinolin]-5-yl acetate

登録番号　25-1-B9

JAN（日本名）: エリグルスタット酒石酸塩

JAN（英　名）: Eliglustat Tartrate



$(C_{23}H_{36}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_6O_6$

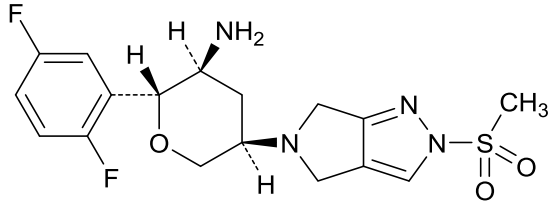
N-[(1*R*,2*R*)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オクタンアミド　ヘミ-(2*R*,3*R*)-酒石酸塩

N-[(1*R*,2*R*)-1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]octanamide hemi-(2*R*,3*R*)-tartrate

登録番号　25-1-B16

JAN（日本名）: オマリグリプチン

JAN（英　名）: Omarigliptin



$C_{17}H_{20}F_2N_4O_3S$

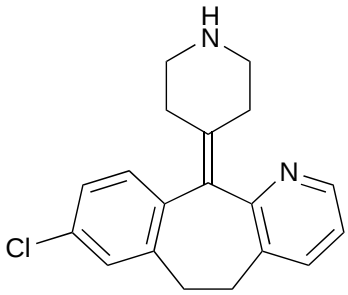
(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-*c*]ピラゾール-5(4*H*)-イル]テトラヒドロ-2*H*-ピラン-3-アミン

(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-Difluorophenyl)-5-[2-(methylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(4*H*)-yl]tetrahydro-2*H*-pyran-3-amine

登録番号　25-1-B23

JAN（日本名）: デスロラタジン

JAN（英　名）: Desloratadine



$C_{19}H_{19}ClN_2$

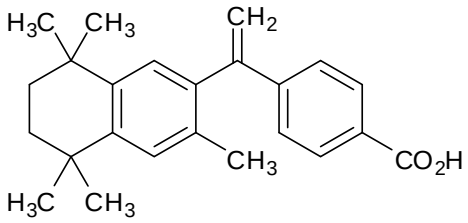
8-クロロ-11-(ピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロ-5*H*-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン

8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine

登録番号　25-1-B25

JAN（日本名）: ベキサロテン

JAN（英　名）: Bexarotene



$C_{24}H_{28}O_2$

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

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

登録番号　25-1-B34

JAN（日本名）：イピリムマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Ipilimumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖　EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVG SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
GAFSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSPWTFG
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC

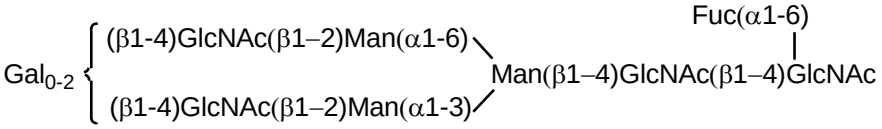
H 鎖　QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYTMHWVRQA PGKGLEWVTF
ISYDGNNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAIYYCARTG
WLGPFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング

L鎖C215 – H鎖C221，H鎖C227 – H鎖C227，H鎖C230 – H鎖C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

N298



$C_{6472}H_{9972}N_{1732}O_{2004}S_{40}$：145,389.43（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2200}H_{3391}N_{587}O_{669}S_{15}$：49,247.97

L 鎖　$C_{1036}H_{1599}N_{279}O_{333}S_5$：23,450.78

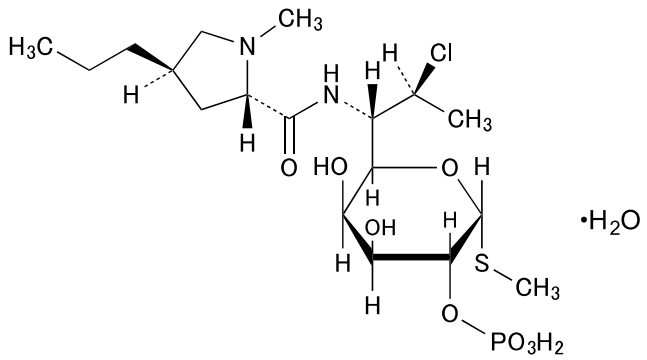
イピリムマブは，ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である．イピリムマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イピリムマブは，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Ipilimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. Ipilimumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ipilimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号　25-1-B35

JAN（日本名）：クリンダマイシンリン酸エステル水和物

JAN（英　名）: Clindamycin Phosphate Hydrate



$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS \cdot H_2O$

メチル 7-クロロ-6,7,8-トリデオキシ-6-[(2*S*,4*R*)-1-メチル-4-プロピルピロリジン-2-カルボキサミド]-1-チオ-L-*threo*-α-D-*galacto*-オクトピラノシド 2-リン酸二水素　一水和物

Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[(2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamido]-1-thio-L-*threo*-α-D-*galacto*-octopyranoside 2-(dihydrogen phosphate) monohydrate

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 42

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996.*

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMENDÉES (DCI Rec): Liste 42

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisises par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996.*

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 42

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996.*

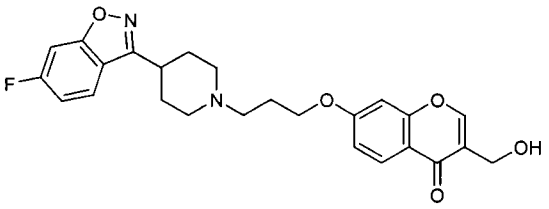
Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada*

abaperidonum

abaperidone	7-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]propoxy]-3-(hydroxymethyl)-4*H*-1-benzopyran-4-one
abapéridone	7-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]propoxy]-3-(hydroxyméthyl)-4*H*-chromén-4-one
abaperidona	7-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]propoxi]-3-(hidroximetil)-4*H*-1-benzopiran-4-ona

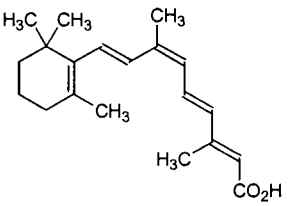
$C_{25}H_{25}FN_2O_5$



alitretinoinum

alitretinoin	(2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenoic acid
alitrétinoïne	acide (2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque
alitretinoína	ácido (2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico

$C_{20}H_{28}O_2$



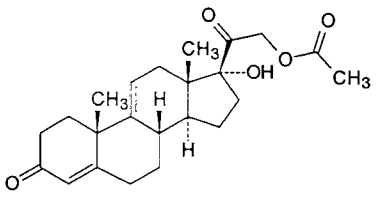
anecortavum

anecortave — 17,21-dihydroxypregna-4,9(11)-diene-3,20-dione 21-acetate

anécortave — 21-acétate de 17-hydroxy-3,20-dioxoprégna-4,9(11)-dién-21-yle

anecortava — 21-acetato de 17-hidroxi-3,20-dioxopregna-4,9(11)-dien-21-ilo

$C_{23}H_{30}O_5$



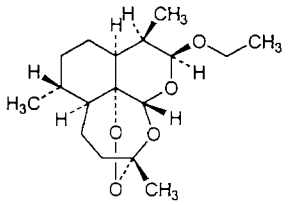
artemotilum

artemotil — (3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-ethoxydecahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin

artémotil — (3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-éthoxy-3,6,9-triméthyldécahydro-3,12-époxypyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépine

artemotilo — (3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-etoxidecahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina

$C_{17}H_{28}O_5$



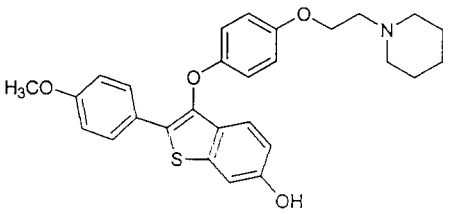
arzoxifenum

arzoxifene — 2-(*p*-methoxyphenyl)-3-[*p*-(2-piperidinoethoxy)phenoxy]benzo[*b*]thiophene-6-ol

arzoxifène — 2-(4-méthoxyphényl)-3-[4-[2-(pipéridin-1-yl)éthoxy]phénoxy]benzo=[*b*]thiophén-6-ol

arzoxifeno — 2-(*p*-metoxifenil)-3-[*p*-(2-piperidinoetoxi)fenoxi]benzo[*b*]tiofeno-6-ol

$C_{28}H_{29}NO_4S$



atorolimumabum

atorolimumab — immunoglobulin G3, anti-(human Rh(D) antigen) (human monoclonal clone P3x22914G4 γ3-chain), disulfide with human monoclonal P3x22914G4 κ-chain, dimer

atorolimumab — immunoglobuline G3, anti-(antigène Rh(D) humain) (chaîne γ3 de l'anticorps monoclonal humain P3x22914G4), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain P3x22914G4

atorolimumab — inmunoglobulina G3, anti-(antígeno Rh(D) humano) (cadena γ3 del clon monoclonal humano P3x22914G4), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano P3x22914G4

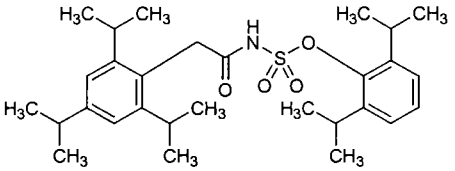
avasimibum

avasimibe — 2,6-diisopropylphenyl[(2,4,6-triisopropylphenyl)acetyl]sulfamate

avasimibe — [[2,4,6-tris(1-méthyléthyl)phényl]acétyl]sulfamate de 2,6-bis-(1-méthyléthyl)phényle

avasimiba — [(2,4,6-triisopropilfenil)acetil]sulfamato de 2,6-diisopropilfenilo

$C_{29}H_{43}NO_4S$



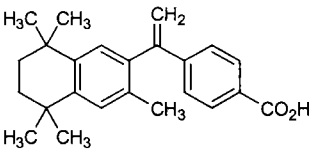
bexarotenum

bexarotene — *p*-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethyl-2-naphthyl)vinyl]benzoic acid

bexarotène — acide 4-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl)éthényl]= benzoïque

bexaroteno — ácido *p*-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)vinil]benzoico

$C_{24}H_{28}O_2$



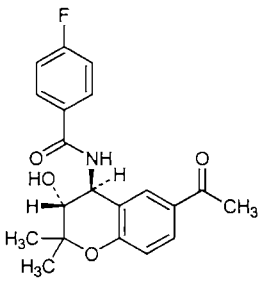
carabersatum

carabersat — *N*-[(3*R*,4*S*)-6-acetyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-chromanyl]-*p*-fluorobenzamide

carabersate — *N*-[(3*R*,4*S*)-6-acétyl-3-hydroxy-2,2-diméthyl-3,4-dihydro-2*H*-chromén-4-yl]-4-fluorobenzamide

carabersato — *N*-[(3*R*,4*S*)-6-acetil-3-hidróxi-2,2-dimetil-4-cromanil]-*p*-fluorobenzamida

$C_{20}H_{20}FNO_4$



caspofunginum

caspofungin

(4*R*,5*S*)-5-[(2-aminoethyl)amino]-*N*^{2}-(10,12-dimethyltetradecanoyl)-4-hydroxy-L-ornithyl-L-threonyl-*trans*-4-hydroxy-L-prolyl-(*S*)-4-hydroxy-4-(*p*-hydroxyphenyl)-L-threonyl-*threo*-3-hydroxy-L-ornithyl-*trans*-3-hydroxy-L-proline cyclic (6→1)-peptide

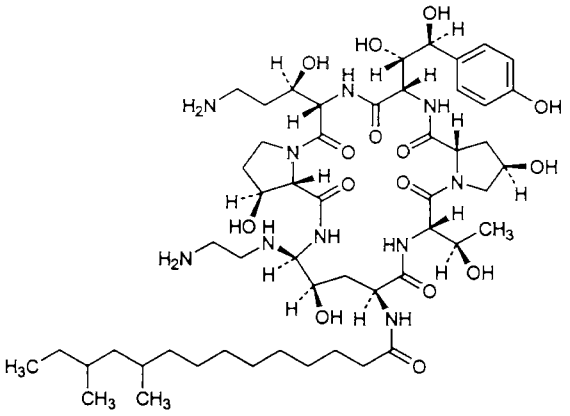
caspofungine

N-[(2*R*,6*S*,9*S*,11*R*,12*S*,14a*S*,15*S*,20*S*,23*S*,25a*S*)-12-[(2-aminoéthyl)amino]-20-[(1*R*)-3-amino-1-hydroxypropyl]-23-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-2,11,15-trihydroxy-6-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-5,8,14,19,22,25-hexaoxotétracosahydro-1*H*-dipyrrolo[2,1-*c*:2',1'-*l*]=[1,4,7,10,13,16]hexaazacyclohénicosén-9-yl]-10,12-diméthyltétradécamide

caspofungina

(4*R*,5*S*)-5-[(2-aminoetil)amino]-*N*^{2}-(10,12-dimetiltetradecanoil)-4-hidroxi-L-ornitil-L-treonil-*trans*-4-hydroxy-L-prolil-(*S*)-4-hidroxi-4-(*p*-hidroxifenil)-L-treonil-*treo*-3-hidroxi-L-ornitil-*trans*-3-hidroxi-L-prolina, péptido cíclico (6→1)

$C_{52}H_{88}N_{10}O_{15}$



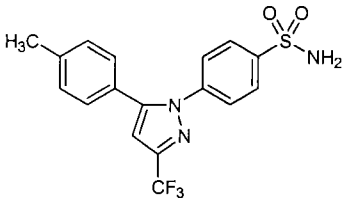
celecoxibum

celecoxib — *p*-[5-*p*-tolyl-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

célécoxib — 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzènesulfonamide

celecoxib — *p*-[5-*p*-tolil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]bencenosulfonamida

$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$



corifollitropinum alfa

corifollitropin alfa — follicle-stimulating hormone (human α-subunit reduced), complex with follicle-stimulating hormone (human β-subunit reduced) fusion protein with 118-145-chorionic gonadotropin (human β-subunit)

corifollitropine alfa — hormone folliculostimulante modifiée formée de deux sous-unités α et β sous-unité α: gonadotropine chorionique (partie protéique réduite de la sous-unité α humaine) sous-unité β: hormone folliculostimulante (partie protéique réduite de la sous-unité β humaine)-112-139-gonadotropine chorionique (partie protéique réduite de la sous-unité β humaine)

corifolitropina alfa — Hormona estimulante del folículo modificada, formada por dos subunidades α y β: Subunidad α: gonadotropina coriónica (fracción proteica reducida de la subunidad α humana) Subunidad β: hormona estimulante del folículo (fracción proteica reducida de la subunidad β humana)-112-139-gonadotropina coriónica (fracción proteica reducida de la subunidad β humana)

APDVQDCPEC TLQENPFFSQ PGAPILQCMG CCFSRAYPTP
LRSKKTMLVQ K*NVTSESTCC VAKSYNRVTV MGGFKVE*NHT
ACHCSTCYYH K*S

NSCELT*NITI AIEKEECRFC ISI*NTTWCAG YCYTRDLVYK
DPARPKIQKT CTFKELVYET VRVPGCAHHA DSLYTYPVAT
QCHCGKCDSD STDCTVRGLG PSYCSFGEMK ESSS*SKAPPP
*SLPSP*SRLPG P*SDTPILP*Q

* glycosylation sites
* sites de glycosylation
* posiciónes de glicosilación

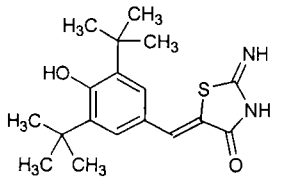
darbufelonum

darbufelone — 5-[(*Z*)-3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene]-2-imino-4-thiazolidinone

darbufélone — (*Z*)-5-[3,5-bis(1,1-diméthyéthyl)-4-hydroxybenzylidène]-2-iminothiazolidin-4-one

darbufelona — 5-[(*Z*)-3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibencilideno]-2-imino-4-tiazolidinona

$C_{18}H_{24}N_2O_2S$



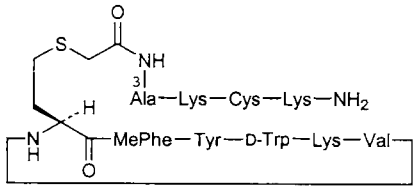
depreotidum

depreotide — cyclo(L-homocysteinyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl), (1→1')-sulfide with 3-(2-mercaptoacetamido)-L-alanyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-lysinamide

dépréotide — (1→1')-sulfure de cyclo[L-homocystéinyl-(*N*-méthyl-L-phénylalanyl)-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl] et de [3-[(sulfanylacétyl)amino]-L-alanyl]-L-lysyl-L-cystéinyl-L-lysinamide

depreotida — (1→1')-sulfuro de ciclo[L-homocisteinil-(*N*-metil-L-fenilalanil)-L-tirosil-D-triptofil-L-lisil-L-valilo] y 3-(2-mercaptoacetamido)-L-alanil-L-lisil-L-cisteinil-L-lisinamida

$C_{65}H_{96}N_{16}O_{12}S_2$



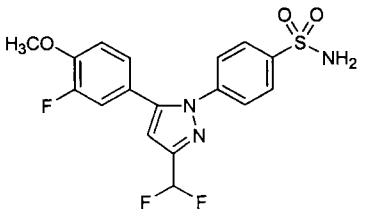
deracoxibum

deracoxib — *p*-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

déracoxib — 4-[3-(difluorométhyl)-5-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzènesulfonamide

deracoxib — *p*-[3-(difluorometil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazol-1-il]bencenosulfonamida

$C_{17}H_{14}F_3N_3O_3S$



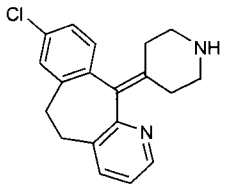
desloratadinum

desloratadine — 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-*b*]pyridine

desloratadine — 8-chloro-11-(pipéridin-4-ylidène)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-*b*]pyridine

desloratadina — 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5*H*-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-*b*]piridina

$C_{19}H_{19}ClN_2$



desmoteplasum

desmoteplase — plasminogen activator (*Desmodus rotundus,* isoform α1 protein moiety reduced)

desmotéplase — activateur du plasminogène (*Desmodus rotondus*, isoforme α1, partie protéique réduite)

desmoteplasa — activador del plasminógeno (isoforma α1, fracción proteica reducida de *Desmodus rotundus*)

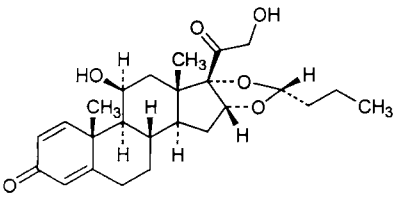
dexbudesonidum

dexbudesonide — (*R*)-11β,16α,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione 16,17-acetal with butyraldehyde

dexbudésonide — 16α,17-[(1*R*)-butylidènebis(oxy)]-11β,21dihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione

dexbudesonida — 16,17-acetal butiraldehídico de (*R*)-11β,16α,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

$C_{25}H_{34}O_6$



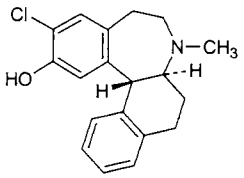
ecopipamum

ecopipam (-)-(6a*S*,13b*R*)-11-chloro-6,6a,7,8,9,13b-hexahydro-7-methyl-5*H*-benzo[*d*]naphth[2,1-*b*]azepin-12-ol

écopipam (-)-(6a*S*,13b*R*)-11-chloro-7-méthyl-6,6a,7,8,9,13b-hexahydro-5*H*-benzo[*d*]naphto[2,1-*b*]azépin-12-ol

ecopipam (-)-(6a*S*,13b*R*)-11-cloro-6,6a,7,8,9,13b-hexahidro-7-metil-5*H*-benzo[d]naft=[2,1-*b*]azepin-12-ol

$C_{19}H_{20}ClNO$



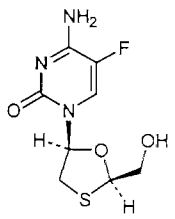
emtricitabinum

emtricitabine 5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

emtricitabine 4-amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

emtricitabina 5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina

$C_8H_{10}FN_3O_3S$



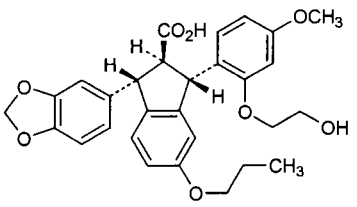
enrasentanum

enrasentan — (1*S*,2*R*,3*S*)-3-[2-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-1-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-5-propoxy-2-indancarboxylic acid

enrasentan — acide (1*S*,2*R*,3*S*)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-[2-(2-hydroxyéthoxy)-4-méthoxyphényl]-5-propoxy-2,3-dihydro-1*H*-indène-2-carboxylique

enrasentano — ácido (1*S*,2*R*,3*S*)-3-[2-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil]-1-[3,4-(metilenodioxi)fenil]-5-propoxi-2-indanocarboxílico

$C_{29}H_{30}O_8$



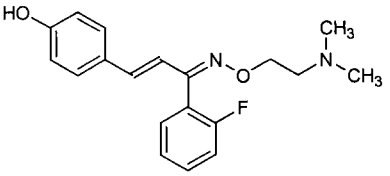
eplivanserinum

eplivanserin — (*E*)-2'-fluoro-4-hydroxychalcone (*Z*)-*O*-[2-(dimethylamino)ethyl]oxime

éplivansérine — (*E*)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)prop-2-énone (*Z*)-*O*-[2-(diméthylamino)éthyl]oxime

eplivanserina — (*Z*)-*O*-[2-(dimetilamino)etil]oxima de la (*E*)-2'-fluoro-4-hidroxicalcona

$C_{19}H_{21}FN_2O_2$



ethylcellulosum

ethylcellulose — cellulose ethyl ether

éthylcellulose — éther éthylique de cellulose

etilcelulosa — éter etílico de celulosa

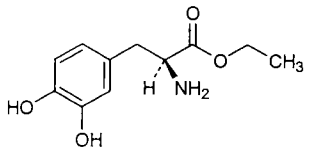
etilevodopum

etilevodopa — (-)-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine, ethyl ester

étilévodopa — (-)-(2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)propanoate d'éthyle

etilevodopa — éster etílico de (-)-3,4-dihidroxi-L-fenilalanina

$C_{11}H_{15}NO_4$



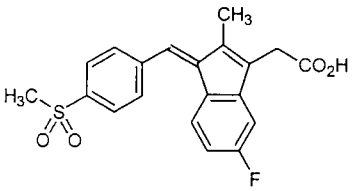
exisulindum

exisulind 5-fluoro-2-methyl-1-[(*Z*)-*p*-(methylsulfonyl)benzylidene]indene-3-acetic acid

exisulind acide 2-[5-fluoro-2-méthyl-1-[(*Z*)-4-(méthylsulfonyl)benzylidène]-1*H*-indén-3-yl]acétique

exisulind ácido 5-fluoro-2-metil-1-[(*Z*)-*p*-(metilsulfonil)bencilideno]indeno-3-acético

$C_{20}H_{17}FO_4S$



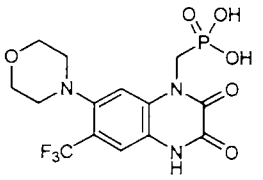
fanapanelum

fanapanel [[3,4-dihydro-7-morpholino-2,3-dioxo-6-(trifluoromethyl)-1(2*H*)-quinoxalinyl]methyl]phosphonic acid

fanapanel acide [[7-(morpholin-4-yl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroquinoxalin-1(2*H*)-yl]méthyl]phosphonique

fanapanel ácido [[3,4-dihidro-7-morfolino-2,3-dioxo-6-(trifluorometil)-1(2*H*)-quinoxalinil]metil]fosfónico

$C_{14}H_{15}F_3N_3O_6P$



galarubicinum

galarubicin

(8*S*,10*S*)-10-[(2,6-dideoxy-2-fluoro-α-L-talopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione 8^2-ester with β-alanine

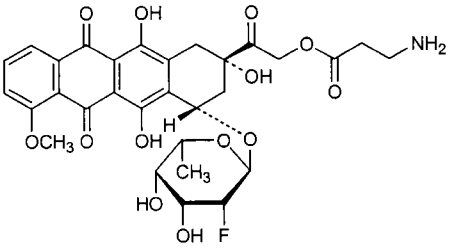
galarubicine

3-aminopropanoate de 2-[(2*S*,4*S*)-4-[(2-fluoro-2,6-didésoxy-α-L-talopyranosyl)oxy]-2,5,12-trihydroxy-7-méthoxy-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahydrotétracén-2-yl]-2-oxoéthyle

galarubicina

8*S*,10*S*)-8-(3-aminopropanoiloxiacetil)-10-[(2,6-didesoxi-2-fluoro-α-L-talopiranosil)=oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona

$C_{30}H_{32}FNO_{13}$



gantofibanum

gantofiban

4-[[(5*R*)-3-[*p*-(carboxyamidino)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-1-piperazineacetic acid, 1-ethyl methyl ester

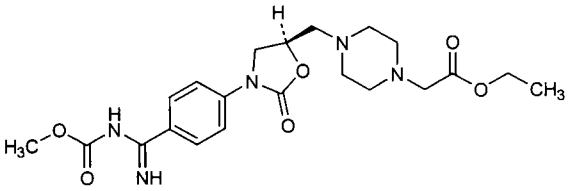
gantofiban

2-[4-[[(5*R*)-3-[4-[(méthoxycarbonyl)carbamimidoyl]phényl]-2-oxooxazolidin-5-yl]méthyl]pipérazin-1-yl]acétate d'éthyle

gantofibán

4-[(5*R*)-3-[(4-metoxicarbonilaminoiminometil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil]-1-piperazinilacetato de etilo

$C_{21}H_{29}N_5O_6$



gimeracilum

gimeracil

5-chloro-2,4-pyridinediol

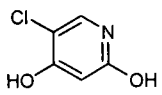
giméracil

5-chloropyridine-2,4-diol

gimeracilo

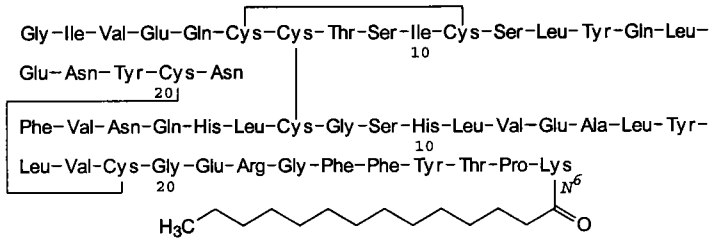
5-cloro-2,4-piridinadiol

$C_5H_4ClNO_2$



hemoglobinum glutamerum	
hemoglobin glutamer	hemoglobin glutamer; the species specifity should be indicated in brackets behind the name, "(bovine)"; the average mass of the polymer is given as e.g., hemoglobin glutamer-250 for 250kD
hémoglobine glutamère	produit de la réaction du pentanedial avec l'hémoglobine; l'origine de l'hémoglobine doit être indiquée, "(bovine)"; la masse moléculaire moyenne doit être donnée, par exemple: hémoglobine glutamère-250 pour 250 kD
hemoglobina glutámero	hemoglobina polimerizada con glutaraldehído; debe indicarse entre paréntesis el origen del material, "(bovino)"; la masa del polímero medio se da como, por ej., hemoglobina glutámero-250 para 250kD
hyetellosum	
hyetellose	cellulose 2-hydroxyethyl ether
hyétellose	éther 2-hydroxyéthylique de cellulose
hietelosa	éter 2-hidroxietílico de celulosa
hymetellosum	
hymetellose	cellulose 2-hydroxyethyl methyl ether
hymétellose	éther 2-hydroxyéthylique et méthylique de cellulose
himetelosa	éter 2-hidroxílico metílico de celulosa
hyprolosum	
hyprolose	cellulose 2-hydroxypropyl ether
hyprolose	éther 2-hydroxypropylique de cellulose
hiprolosa	éter 2-hidroxipropílico de celulosa
insulinum detemirum	
insulin detemir	29^{B}-(N^{6}-myristoyl-L-lysine)-30^{B}-de-L-threonineinsulin (human)
insuline détémir	29^{B}-(N^{6}-tétradécanoyl-L-lysine)-30^{B}-dès-L-thréonineinsuline humaine
insulina detemir	29^{B}-(N^{6}-miristoil-L-lisina)-30^{B}-des-L-treoninainsulina (humana)

$C_{267}H_{402}N_{64}O_{76}S_6$



leridistimum

leridistim — 14-L-alanine-50-L-aspartic acid-14-125-interleukin 3 (human reduced) fusion protein with peptide (synthetic) linked with 17-L-serinegranulocyte colony-stimulating factor (human reduced)

léridistim — protéine de fusion entre la [14-L-alanine-50-acide L-aspartique]-14-125-interleukine 3 (humaine, réduite) et le [17-L-sérine]facteur de stimulation des colonies de granulocytes (humain, réduit)

leridistim — proteína de fusión de la [14-L-alanina-50-ácido L-aspártico]-14-125-interleucina-3 (humana reducida) con el [17-L-serina]factor de estimulación de las colonias de granulocitos (humano reducido)

$C_{1550}H_{2463}N_{425}O_{462}S_{12}$

ANCSNMIDEI ITHLKQPPLP LLDFNNLNGE DQDILMDNNL
RRPNLEAFNR AVKSLQNASA IESILKNLLP CLPLATAAPT
RHPIHIKDGD WNEFRRKLTF YLKTLENAQA QQYVEGGGGS
PGEPSGPIST INPSPPSKES HKSPNMATPL GPASSLPQSF
LLKSLEQVRK IQGDGAALQE KLCATYKLCH PEELVLLGHS
LGIPWAPLSS CPSQALQLAG CLSQLHSGLF LYQGLLQALE
GISPELGPTL DTLQLDVADF ATTIWQQMEE LGMAPALQPT
QGAMPAFASA FQRRAGGVLV ASHLQSFLEV SYRVLRHLAQ
P

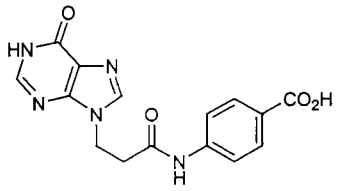
leteprinimum

leteprinim — *p*-[3-(1,6-dihydro-6-oxo-9*H*-purin-9-yl)propionamido]benzoic acid

létéprinim — acide 4-[[3-(6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)propanoyl]amino]benzoïque

leteprinim — ácido *p*-[3-(1,6-dihidro-6-oxo-9*H*-purin-9-il)propionamido]benzoico

$C_{15}H_{13}N_5O_4$



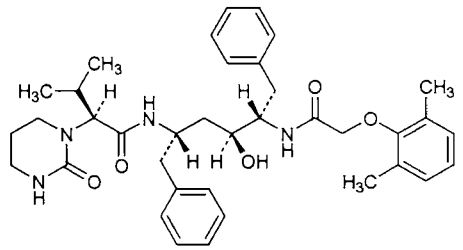
Iopinavirum

Iopinavir (αS)-tetrahydro-*N*-[(αS)-α-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-4-phenyl-3-[2-(2,6-xylyloxy)=acetamido]butyl]phenethyl]-α-isopropyl-2-oxo-1(2*H*)-pyrimidineacetamide

Iopinavir (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[(2,6-diméthylphénoxy)acétyl]amino]-3-hydroxy-5-phénylpentyl]-3-méthyl-2-(2-oxotétrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)butanamide

Iopinavir (αS)-tetrahidro-*N*-[(αS)-α-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-4-fenil-3-[2-(2,6-xililoxi)=acetamido]butil]fenetil]-α-isopropil-2-oxo-1(2*H*)-pirimidinacetamida

$C_{37}H_{48}N_4O_5$



Iusupultidum

Iusupultide glycyl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-phenylalanyl-L-phenylalanyl-L-prolyl-L-valyl-L-histidyl-L-leucyl-L-lysyl-L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-isoleucyl-L-valylglycyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucylglycyl-L-leucine

Iusupultide glycyl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-phénylalanyl-L-phénylalanyl-L-prolyl-L-valyl-L-histidyl-L-leucyl-L-lysyl-L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-valyl-L-valyl-L-isoleucyl-L-valyl-glycyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucine

Iusupultida glycil-L-isoleucil-L-prolil-L-fenilalanil-L-fenilalanil-L-prolil-L-valil-L-histidil-L-leucil-L-lisil-L-arginil-L-leucil-L-leucil-L-isoleucil-L-valil-L-valil-L-valil-L-valil-L-valil-L-valil-L-valil-L-leucil-L-isoleucil-L-valil-L-valil-L-valil-L-isoleucil-L-valilglicil-L-alanil-L-leucil-L-leucil-L-isoleucilglicil-L-leucina

$C_{182}H_{310}N_{40}O_{35}$

Gly—Ile—Pro—Phe—Phe—Pro—Val—His—Leu—Lys—
10
Arg—Leu—Leu—Ile—Val—Val—Val—Val—Val—Val—
20
Leu—Ile—Val—Val—Val—Ile—Val—Gly—Ala—Leu—
30
Leu—Ile—Gly—Leu

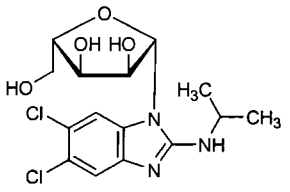
maribavirum

maribavir — 5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-β-L-ribofuranosylbenzimidazole

maribavir — 5,6-dichloro-*N*-(1-méthyléthyl)-1-(β-L-ribofuranosyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine

maribavir — 5,6-dicloro-2-(isopropilamino)-1-β-L-ribofuranosilbenzimidazol
antiviral

$C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_4$



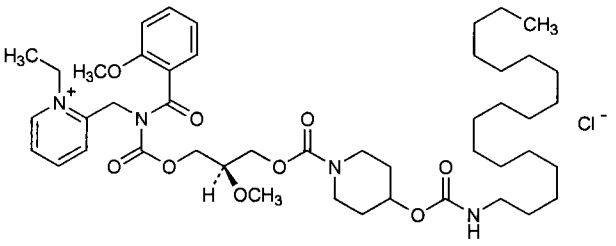
minopafantum

minopafant — (+)-1-ethyl-2-[[*N*-[[(2*R*)-2-methoxy-3-[[[4-octadecylcarbamoyl)oxy]piperidino]=carbonyl]oxy]propoxy]carbonyl]-*o*-anisamido]methyl]pyridinium chloride

minopafant — (+)-chlorure de 1-éthyl-2-[[(2-méthoxybenzoyl)[[(2*R*)-2-méthoxy-3-[[[4-[(octadécylcarbamoyl)oxy]pipéridin-1-yl]carbonyl]oxy]propoxy]=carbonyl]amino]méthyl]pyridinium

minopafant — (+)-1-etil-2-[[*N*-[[(2*R*)-2-metoxi-3-[[[4-[(octadecilcarbamoil)oxi]piperidino]=carbonil]oxi]propoxi]carbonil]-*o*-anisamido]metil]piridinio

$C_{46}H_{73}ClN_4O_9$



minretumomabum

minretumomab — immunoglobulin G1 anti-(human tumor-associated glycoprotein 72) (mouse monoclonal Mab CC-49 γ1-chain), disulfide with mouse monoclonal Mab CC-49-chain, dimer

minrétumomab — immunoglobuline G1 anti-(glycoprotéine 72 humaine associée aux tumeurs) (chaîne γ1 de l'anticorps monoclonal de souris Mab CC-49), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris Mab CC-49

minretumomab — Inmunoglobulina G1 anti-(glicoproteína 72 humana asociada a los tumores) (cadena γ1 del anticuerpo monoclonal de ratón Mab CC-49), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón Mab CC-49

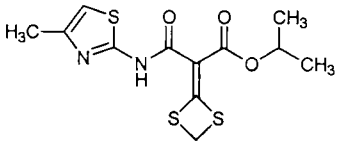
mivotilatum

mivotilate — isopropyl *N*-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,3-dithietane-$\Delta^{2,\alpha}$-malonamate

mivotilate — 2-(1,3-dithiétan-2-ylidène)-3-[(4-méthylthiazol-2-yl)amino]-3-oxopropanoate de 1-méthyléthyle

mivotilato — *N*-(4-metil-2-tiazolil)-1,3-ditietano-$\Delta^{2,\alpha}$-malonamato de isopropilo

$C_{12}H_{14}N_2O_3S_3$



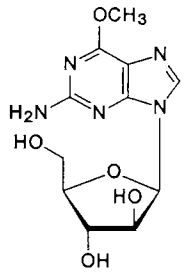
nelarabinum

nelarabine — 2-amino-β-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9*H*-purine

nélarabine — 9-(β-D-arabinofuranosyl)-6-méthoxy-9*H*-purin-2-amine

nelarabina — 2-amino-β-D-arabinofuranosil-6-metoxi-9*H*-purina

$C_{11}H_{15}N_5O_5$



nesiritidum

nesiritide

L-seryl-L-prolyl-L-lysyl-L-methionyl-L-valyl-L-glutaminylglycyl-L-serylglycyl-L-cysteinyl-L-phenylalanylglycyl-L-arginyl-L-lysyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-seryl-L-seryl-L-seryl-L-serylglycyl-L-leucylglycyl-L-cysteinyl-L-lysyl-L-valyl-L-leucyl-L-arginyl-L-arginyl-L-histidine cyclic (10→26)-disulfide

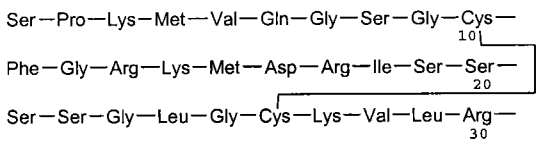
nésiritide

1,32-facteur natriurétique (cerveau humain, clone λhBNP57)

nesiritida

(10→26)-disulfuro cílico de L-seril-L-prolil-L-lisil-L-metionil-L-valil-L-glutaminilglicil-L-serilglicil-L-cisteinil-L-fenilalanilglicil-L-arginil-L-lisil-L-metionil-L-aspartil-L-arginil-L-isoleucil-L-seril-L-seril-L-seril-L-serilglicil-L-leucilglicl-L-cisteinil-L-lisil-L-valil-L-leucil-L-arginil-L-arginil-L-histidina

$C_{143}H_{244}N_{50}O_{42}S_4$



olmesartanum

olmesartan

2,3-dihydroxy-2-butenyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]imidazole-5-carboxylate, cyclic 2,3-carbonate

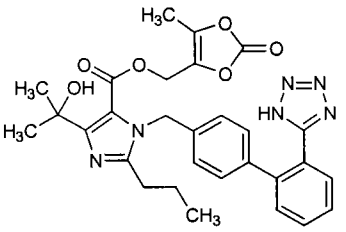
olmésartan

4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-[4-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)phényl]benzyl]-1*H*-imidazole-5-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyle

olmesartán

4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 5(metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo

$C_{29}H_{30}N_6O_6$



oseltamivirum

oseltamivir

ethyl (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexene-1-carboxylate

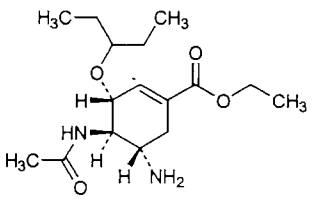
oséltamivir

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acétylamino)-5-amino-3-(1-éthylpropoxy)cyclohex-1-ène-1-carboxylate d'éthyle

oseltamivir

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo

$C_{16}H_{28}N_2O_4$



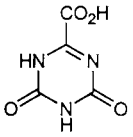
oteracilum

oteracil 1,4,5,6-tetrahydro-4,6-dioxo-*s*-triazine-2-carboxylic acid

otéracil acide 4,6-dioxo-1,4,5,6-tétrahydro-1,3,5-triazine-2-carboxylique

oteracilo ácido 1,4,5,6-tetrahidro-4,6-dioxo-*s*-triazina-2-carboxílico

$C_4H_3N_3O_4$



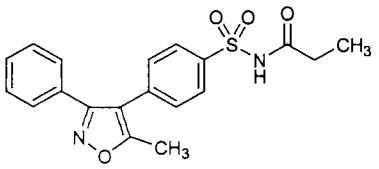
parecoxibum

parecoxib *N*-[[*p*-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl]propionamide

parécoxib *N*-[[4-(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)phényl]sulfonyl]propanamide

parecoxib *N*-[[*p*-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)fenil]sulfonil]propionamida

$C_{19}H_{18}N_2O_4S$

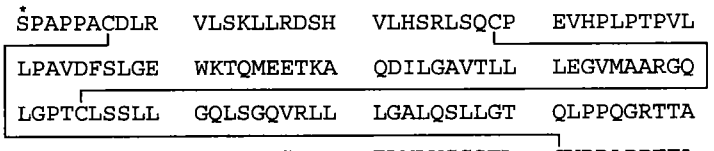


pegacaristimum

pegacaristim *N*-(3-hydroxypropyl)-1-163-megakaryocyte growth and development factor (human), monoether with polyethylene glycol monomethyl ether

pégacaristim *N*-[3-[[méthylpoly(oxyéthylène)]oxy]propyl]-1-163-facteur de croissance et de développement de mégakaryocyte (humain)

pegacaristim *N*-(3-hidroxipropil)-1-163-factor de desarrollo y crecimiento de megacariocitos (humano), monoéter con el éter monometílico de polietilenglicol



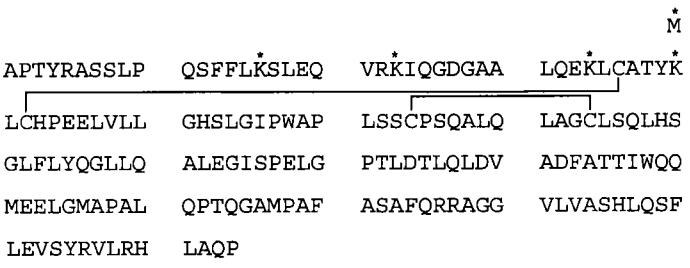
* pegylation site
* site de pégylation
* posición de pegilación

pegnartograstimum

pegnartograstim — *N*-L-methionyl-1-L-alanine-3-L-threonine-4-L-tyrosine-5-L-arginine-17-L-serine colony-stimulating factor (human clone 1034), reaction product with succinic anhydride, esters with polyethylene glycol monomethyl ether

pégnartograstim — esters entre le produit de réaction du *N*-L-méthionyl-[1-L-alanine-3-L-thréonine-4-L-tyrosine-5-L-arginine-17-L-sérine] facteur de stimulation de colonie (clone humain 1034) avec l'anhydride succinique et le α-méthyl-ω-hydroxypoly(oxyéthylène)

pegnartograstim — ésteres con el éter monometilico de polietilenglicol del producto de reacción con anhidrido succinico del *N*-L-metionil-1-L-alanina-3-L-treonina-4-L-tirosina-5-L-arginina-17-L-serina-factor-estimulante de colonias (clon humano 1034)



* pegylation site
* site de pégylation
* posición de pegilación

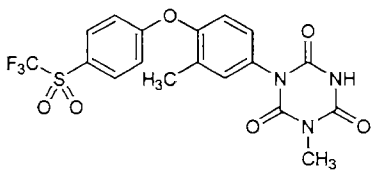
ponazurilum

ponazuril — 1-methyl-3-[4-[*p*-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenoxy]-*m*-tolyl]-*s*-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

ponazuril — 1-méthyl-3-[3-méthyl-4-[4-[(triflorométhyl)sulfonyl]phénoxy]phényl]-1,3,5-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

ponazurilo — 1-metil-3-[4-[*p*-[(trifluorometil)sulfonil]fenoxi]-*m*-tolil]-*s*-triazina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona

$C_{18}H_{14}F_3N_3O_6S$



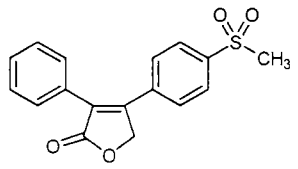
rofecoxibum

rofecoxib 4-[*p*-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5*H*)-furanone

rofécoxib 4-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-3-phénylfuran-2(5*H*)-one

rofecoxib 4-[*p*-(metilsulfonil)fenil]-3-fenil-2(5*H*)-furanona

$C_{17}H_{14}O_4S$



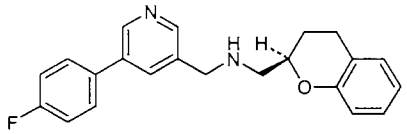
sarizotanum

sarizotan (-)-3-[[[(*R*)-2-chromanylmethyl]amino]methyl]-5-(*p*-fluorophenyl)pyridine

sarizotan (-)-*N*-[[(2*R*)-3,4-dihydro-2*H*-chromén-2-yl]méthyl][5-(4-fluorophényl)pyridin-3-yl]méthanamine

sarizotán (-)-3-[[[(*R*)-2-cromanilmetil]amino]metil]-5-(*p*-fluorofenil)piridina

$C_{22}H_{21}FN_2O$



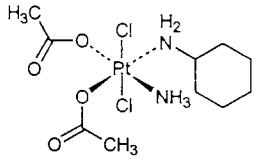
satraplatinum

satraplatin (*OC*-6-43)-bis(acetato)amminedichloro(cyclohexylamine)platinum

satraplatine (*OC*-6-43)-bis(acétato)amminedichloro(cyclohexanamine)platine

satraplatino (*OC*-6-43)-bis(acetato)aminadicloro(ciclohexilamina)platino

$C_{10}H_{22}Cl_2N_2O_4Pt$



semparatidum

semparatide — L-alanyl-L-valyl-L-seryl-L-α-glutamyl-L-histidyl-L-glutaminyl-L-leucyl-L-leucyl-L-histidyl-L-α-aspartyl-L-lysylglycyl-L-lysyl-L-seryl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-α-aspartyl-L-leucyl-L-arginyl-L-arginyl-L-arginyl-L-α-glutamyl-L-leucyl-L-leucyl-L-α-glutamyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-α-glutamyl-L-lysyl-L-leucyl-L-histidyl-L-threonyl-L-alaninamide

semparatide — L-alanyl-L-valyl-L-seryl-L-glutamyl-L-histidyl-L-glutaminy-L-leucyl-L-leucyl-L-histidyl-L-aspartyl-L-lysyl-glycyl-L-lysyl-L-seryl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-aspartyl-L-leucyl-L-arginyl-L-arginyl-L-arginyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamyl-L-lysyl-L-leucyl-L-histidyl-L-thréonyl-L-alaninamide

semparatida — L-alanil-L-valil-L-seril-L-α-glutamil-L-histidil-L-glutaminil-L-leucil-L-leucil-L-histidil-L-α-aspartil-L-lisilglicil-L-lisil-L-seril-L-isoleucil-L-glutaminil-L-α-aspartil-L-leucil-L-arginil-L-arginil-L-arginil-L-α-glutamil-L-leucil-L-leucil-L-α-glutamil-L-lisil-L-leucil-L-leucil-L-α-glutamil-L-lisil-L-leucil-L-histidil-L-treonil-L-alaninamida

$C_{175}H_{300}N_{56}O_{51}$

Ala—Val—Ser—Glu—His—Gln—Leu—Leu—His—Asp—
10
Lys—Gly—Lys—Ser—Ile—Gln—Asp—Leu—Arg—Arg—
20
Arg—Glu—Leu—Leu—Glu—Lys—Leu—Leu—Glu—Lys—
30
Leu—His—Thr—Ala—NH_2

simeticonum

simeticone — α-(trimethylsilyl)-ω-methylpoly[oxy(dimethylsilylene)], mixture with silicon dioxide

siméticone — mélange de α-(triméthylsilyl)-ω-méthylpoly[oxy(diméthylsilylène)] et de dioxyde de silicium

simeticona — α-(trimetilsilil)-ω-metilpoli[oxi(dimetilsilileno)], mezcla con dióxido de silicio

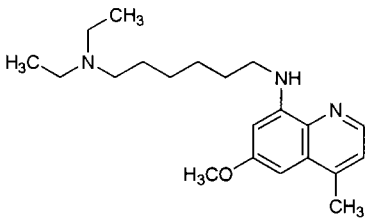
sitamaquinum

sitamaquine — 8-[[6-(diethylamino)hexyl]amino]-6-methoxy-4-methylquinoline

sitamaquine — *N,N*-diéthyl-*N'*-(6-méthoxy-4-méthylquinoléin-8-yl)hexane-1,6-diamine

sitamaquina — 8-[[6-(dietilamino)hexil]amino]-6-metoxi-4-metilquinolina

$C_{21}H_{33}N_3O$



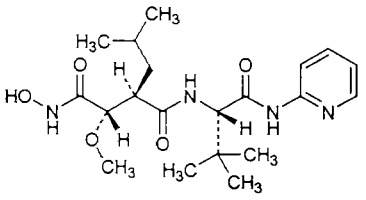
solimastatum

solimastat (2*S*,3*R*)-3-[[(1*S*)-2,2-dimethyl-1-(2-pyridylcarbamoyl)propyl]carbamoyl]-2-methoxy-5-methylhexanohydroxamic acid

solimastat (2*R*,3*S*)-*N*^{1}-[(1*S*)-2,2-diméthyl-1-[(pyridin-2-yl)carbamoyl]propyl]-*N*^{4}-hydroxy-3-méthoxy-2-(2-méthylpropyl)butanediamide

solimastat ácido (2*S*,3*R*)-3-[[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-piridilcarbamoil)propil]carbamoil]-2-metoxi-5-metilhexanohidroxámico

$C_{20}H_{32}N_4O_5$



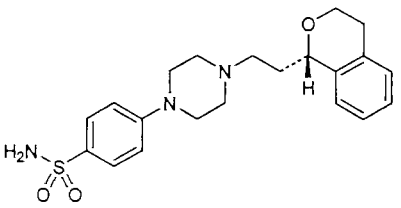
sonepiprazolum

sonepiprazole (-)-*p*-[4-[2-[(*S*)-1-isochromanyl]ethyl]-1-piperazinyl]benzenesulfonamide

sonépiprazole (-)-4-[4-[2-[(1*S*)-3,4-dihydro-1*H*-isochromén-1-yl]éthyl]pipérazin-1-yl]benzènesulfonamide

sonepiprazol (-)-*p*-[4-[2-[(*S*)-1-isocromanil]etil]-1-piperazinil]bencenosulfonamida

$C_{21}H_{27}N_3O_3S$



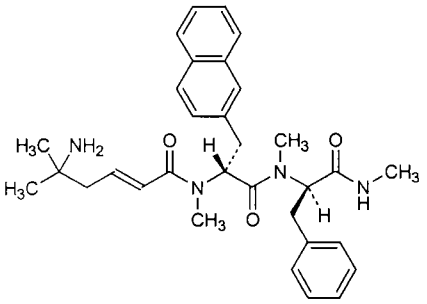
tabimorelinum

tabimorelin (*R*)-α-[(*E*)-5-amino-*N*,5-dimethyl-2-hexenamido]-*N*-methyl-*N*-[(*R*)-α-(methylcarbamoyl)phenethyl]-2-naphthalenepropionamide

tabimoréline (*E*)-5-amino-*N*-[(1*R*)-2-[[(1*R*)-1-benzyl-2-(méthylamino)-2-oxoéthyl]=éthylamino]-1-(naphtalén-2-ylméthyl)-2-oxoéthyl]-*N*,5-diméthylhex-2-énamide

tabimorelina (*R*)-α-[(*E*)-5-amino-*N*,5-dimetil-2-hexenamido]-*N*-metil-*N*-[(*R*)-α-(metilcarbamoil)fenetil]-2-naftalenopropionamid

$C_{32}H_{40}N_4O_3$



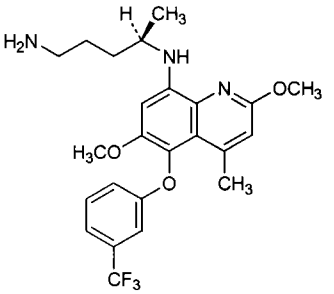
tafenoquinum

tafenoquine (±)-8-[(4-amino-1-methylbutyl)amino]-2,6-dimethoxy-4-methyl-5-[(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl)oxy]quinoline

tafénoquine (4*RS*)-N^4-[2,6-diméthoxy-4-méthyl-5-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]quinoléin-8-yl]pentane-1,4-diamine

tafenoquina (±)-8-[(4-amino-1-metilbutil)amino]-2,6-dimetoxi-4-metil-5-[(α,α,α-trifluoro-*m*-tolil)oxi]quinolina

$C_{24}H_{28}F_3N_3O_3$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

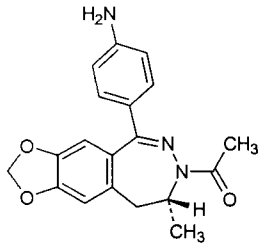
talampanelum

talampanel (*R*)-7-acetyl-5-(*p*-aminophenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7*H*-1,3-dioxolo=[4,5-*h*][2,3]benzodiazepine

talampanel (8*R*)-7-acétyl-5-(4-aminophényl)-8-méthyl-8,9-dihydro-7*H*-1,3-dioxolo=[4,5-*h*][2,3]benzodiazépine

talampanel (*R*)-7-acetil-5-(*p*-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7*H*-1,3-dioxolo=[4,5-*h*][2,3]benzodiazepina

$C_{19}H_{19}N_3O_3$



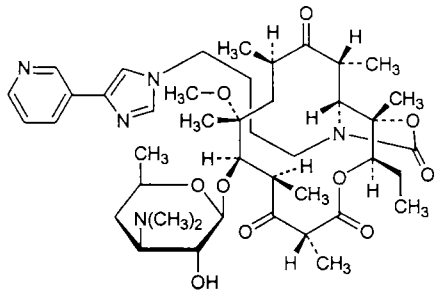
telithromycinum

telithromycin (3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15a*R*)-4-ethyloctahydro-11-methoxy-3a,7,9,11,13,15-hexamethyl-1-[4-[4-(3-pyridyl)imidazol-1-yl]butyl]-10-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-2*H*-oxacyclotetradecino[4,3-*d*]oxazole-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tetrone

télithromycine (3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15a*R*)-10-[[3-(diméthylamino)-3,4,6-tridésoxy-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-4-éthyl-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-1-[4-[4-(pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]butyl]= octahydro-2*H*-oxacyclotétradécino[4,3-*d*]oxazole-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tétrone

telitromicina (3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15a*R*)-4-etiloctahidro-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-1-[4-[4-(3-piridil)imidazol-1-il]butil]-10-[[3,4,6-tridesoxy-3-(dimetilamino)-β-D-*xilo*-hexopiranosil]oxi]-2*H*-oxaciclotetradecino[4,3-*d*]oxazol-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tetrona

$C_{43}H_{65}N_5O_{10}$



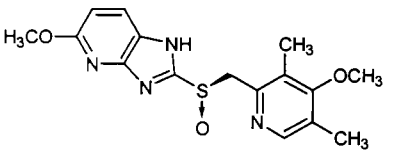
tenatoprazolum

tenatoprazole (±)-5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

ténatoprazole 5-méthoxy-2-[(*RS*)-[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

tenatoprazol (±)-5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

$C_{16}H_{18}N_4O_3S$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

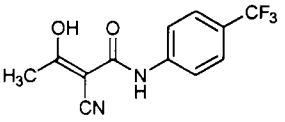
teriflunomidum

teriflunomide (*Z*)-2-cyano-α,α,α-trifluoro-3-hydroxy-*p*-crotonotoluidide

tériflunomide (*Z*)-2-cyano-3-hydroxy-*N*-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-2-énamide

teriflunomida (*Z*)-2-ciano-α,α,α-trifluoro-3-hidroxi-*p*-crotonotoluidida

$C_{12}H_9F_3N_2O_2$



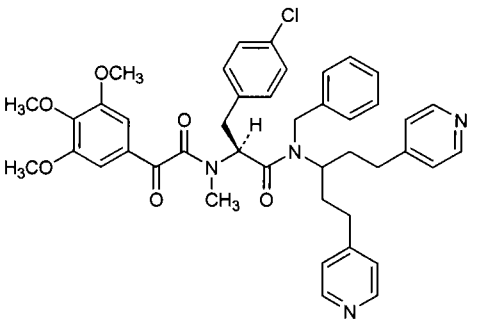
timcodarum

timcodar (*S*)-*N*-benzyl-*p*-chloro-α-[*N*-methyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)glyoxylamido]-*N*-[3-(4-pyridyl)-1-[2-(4-pyridyl)ethyl]propyl]hydrocinnamamide

timcodar (2*S*)-*N*-benzyl-3-(4-chlorophényl)-2-[méthyl[2-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)acétyl]amino]-*N*-[3-(pyridin-4-yl)-1-[2-(pyridin-4-yl)éthyl]propyl]propanamide

timcodar (*S*)-*N*-bencil-p-cloro-α-[*N*-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)glioxilamido]=*N*-[3-(4-piridil)-1-[2-(4-piridil)etil]propil]hidrocinamamida

$C_{43}H_{45}ClN_4O_6$



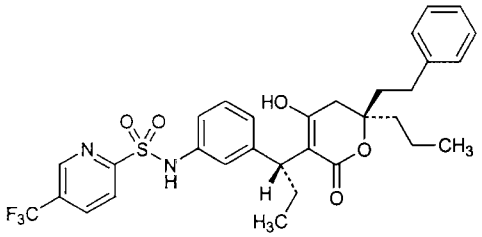
tipranavirum

tipranavir — 3'-[(1*R*)-1-[(6*R*)-5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-2*H*-pyran-3-yl]propyl]-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonanilide

tipranavir — *N*-[3-[(1*R*)-1-[(6*R*)-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-phényléthyl)-6-propyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl]propyl]phényl]-5-(trifluorométhyl)pyridine-2-sulfonamide

tipranavir — 3'-[(1*R*)-1-[(6*R*)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-fenetil-6-propil-2*H*-piran-3-il]propil]-5-(trifluorometil)-2-piridinasulfonanilida

$C_{31}H_{33}F_3N_2O_5S$



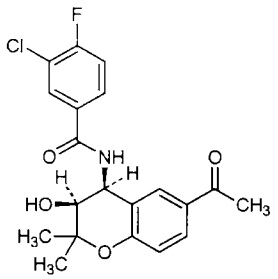
tonabersatum

tonabersat — *N*-[(3*S*,4*S*)-6-acetyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-chromanyl]-3-chloro-4-fluorobenzamide

tonabersate — *N*-[(3*S*,4*S*)-6-acétyl-3-hydroxy-2,2-diméthyl-3,4-dihydro-2*H*-chromén-4-yl]-3-chloro-4-fluorobenzamide

tonabersato — *N*-[(3*S*,4*S*)-6-acetil-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-cromanil]-3-cloro-4-fluorobenzamida

$C_{20}H_{19}ClFNO_4$



tositumomabum

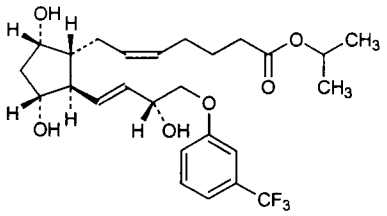
tositumomab — immunoglobulin G2a anti-(human antigen CD 20) (mouse monoclonal clone B1R1 γ2a-chain), disulfide with mouse monoclonal clone B1R1 λ_x-chain, dimer

tositumomab — immunoglobuline G2a anti-(antigène CD 20 humain) (chaîne γ2a de l'anticorps monoclonal de souris B1R1), dimère du disulfure avec la chaîne λ_x de l'anticorps monoclonal de souris B1R1

tositumomab — Inmunoglobulina G2a anti-(antígeno CD 20 humano) (cadena γ2a del anticuerpo monoclonal de ratón B1R1),dímero del disulfuro con la cadena λ_x del anticuerpo monoclonal de ratón B1R1

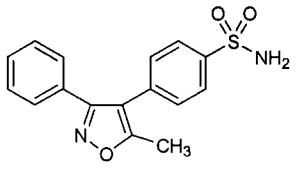
travoprostum

travoprost	isopropyl (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(1*E*,3*R*)-3-hydroxy-4-[(α,α,α–trifluoro-*m*-tolyl)oxy]-1-butenyl]cyclopentyl]-5-heptenoate
travoprost	(5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(1*E*)-(3*R*)-3-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]but-1-ényl]cyclopentyl]hept-5-énoate de 1-méthyléthyle
travoprost	(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxi-2-[(1*E*,3*R*)-3-hidroxi-4-[(α,α,α-trifluoro-*m*-tolil)oxi]-1-butenil]ciclopentil]-5-heptenoato de isopropilo
	$C_{26}H_{35}F_3O_6$



valdecoxibum

valdecoxib	*p*-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)benzenesulfonamide
valdécoxib	4-(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)benzènesulfonamide
valdecoxib	*p*-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)bencenosulfonamida
	$C_{16}H_{14}N_2O_3S$



vangatalcitum

vangatalcite	dialuminum tetramagnesium carbonate dodecahydroxide trihydrate
vangatalcite	carbonate et dodécahydroxyde de dialuminium et de tétramagnésium trihydraté
vangatalcita	dodecahidróxido carbonato de dialuminio y tetramagnesio trihidrato
	$Al_2Mg_4(OH)_{12}CO_3$, 3 H_2O

vepalimomabum

vepalimomab — immunoglobulin M (mouse monoclonal 1B2 μ-chain anti-human vascular adhesion protein VAP-1), disulfide with mouse monoclonal 1B2 light chain, dimer

vépalimomab — immunoglobuline M anti-(protéine d'adhésion vasculaire humaine VAP-1) (chaîne μ de l'anticorps monoclonal de souris 1B2), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris 1B2

vepalimomab — inmunoglobulina M (cadena μ del anticuerpo monoclonal de ratón 1B2 dirigido contra la proteína humana de adhesión vascular VAP-1), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón 1B2

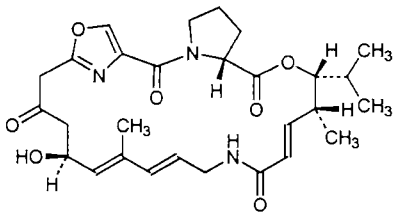
volpristinum

volpristin — (3*R*,4*R*,5*E*,10*E*,12*E*,14*S*,26a*R*)-8,9,14,15,24,25,26,26a-octahydro-14-hydroxy-3-isopropyl-4,12-dimethyl-3*H*-21,18-nitrilo-1*H*,22*H*-pyrrolo=[2,1-c][1,8,4,19]dioxadiazacyclotetracosine-1,7,16,22(4*H*,17*H*)-tetrone

volpristine — (5*E*,10*E*,12*E*)-(3*R*,4*R*,14*S*,26a*R*)-14-hydroxy-4,12-diméthyl-3-(1-méthyléthyl)-3,4,8,9,14,15,24,25,26,26a-décahydro-7*H*-21,18-nitrilo-1*H*,22*H*-pyrrolo=[2,1-c][1,8,4,19]dioxadiazacyclotétracosène-1,7,16,22(17*H*)-tétrone

volpristina — (3*R*,4*R*,5*E*,10*E*,12*E*,14*S*,26a*R*)-8,9,14,15,24,25,26,26a-octahidro-14-hidroxi-3-isopropil-4,12-dimetil-3*H*-21,18-nitrilo-1*H*,22*H*-pirrolo=[2,1-c][1,8,4,19]dioxadiazaciclotetracosina-1,7,16,22(4*H*,17*H*)-tetrona

$C_{28}H_{37}N_3O_7$

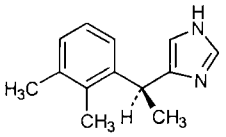


AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 29
(WHO Drug Information, Vol. 3, No. 3, 1989)

p. 4 **dexmedetomidinum**
dexmedetomidine

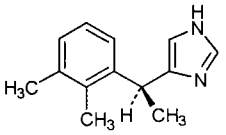
replace the chemical name and the graphic formula by the following:
(+)-(*S*)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1*H*-imidazole



Dénominations communes internationales recommendées (DCI Rec.): Liste 29
(Informations Pharmaceutiques OMS, *Vol. 3, No. 3, 1989)*

p. 4 **dexmedetomidinum**
dexmédétomidine

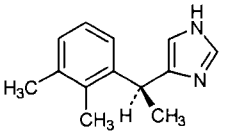
remplacer le nom chimique et la formule developpée par:
(+)-(*S*)-4-[1-(2,3-diméthylphényl)éthyl]-1*H*-imidazole



Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 29
(Información Farmacéutica OMS, *Vol. 3, No. 3, 1989)*

p. 4 **dexmedetomidinum**
dexmedetomidina

sustitúyanse el nombre quimico y la fórmula desarrollada por:
(+)-(*S*)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol



Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 36
Dénominations communes internationales recommedées (DCI Rec.): Liste 36
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 36
(WHO Drug Information, Vol. 10, No. 3, 1996)

p. 153 **odulimomabum**

odulimomab	*replace the description by the following:* immunoglobulin G1, anti-(human CD11 (antigen) α-chain) (mouse monoclonal 25.3 γ1-chain), disulfide with mouse monoclonal 25.3 light chain, dimer
odulimomab	*remplacer la description par la suivante:* immunoglobuline G1, anti-(chaîne α de l'antigène CD11 humain) (chaîne γ1 de l'anticorps monoclonal de souris 25.3), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris 25.3
odulimomab	*sustitúyase la descripción por la siguiente:* inmunoglobulina G1, anti-(cadena α del antígeno CD11 humano) (cadena γ1 del anticuerpo monoclonal de ratón 25.3), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón 25.3

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 37
Dénominations communes internationales recommedées (DCI Rec.): Liste 37
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 37
(WHO Drug Information, Vol. 11, No. 1, 1997)

p. 35 **bectumomabum**

bectumomab	*replace the description by the following:* immunoglobulin G2a, anti-(human CD22 (antigen)) Fab' fragment (mouse monoclonal IMMU-LL23 γ2a-chain), disulfide with mouse monoclonal IMMU-LL2 light chain
bectumomab	*remplacer la description par la suivante:* immunoglobuline G2a, anti-(antigène CD22 humain) fragment Fab' (chaîne γ2a de l'anticorps monoclonal de souris IMMU-LL2), disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris IMMU-LL2
bectumomab	*sustitúyase la descripción por la siguiente:* inmunoglobulina G2a, anti-(antígeno CD22 humano) fragmento Fab' (cadena γ2a del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU-LL2), disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU-LL2

p. 48 **sulesomabum**

sulesomab	*replace the description by the following:* immunoglobulin G1, anti-(human NCA-90 granulocyte cell antigen) Fab' fragment (mouse monoclonal IMMU-MN3 γ1-chain), disulfide with mouse monoclonal IMMU-MN3 light chain
sulésomab	*remplacer la description par la suivante:* immunoglobuline G1, anti-(antigène cellulaire NCA-90 de granulocyte humain) fragment Fab' (chaîne γ1 de l'anticorps monoclonal de souris IMMU-MN3), disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris IMMU-MN3
sulesomab	*sustitúyase la descripción por la siguiente:* inmunoglobulina G1, anti-(antígeno NCA-90 de células de granulocito humano) fragmento Fab' (cadena γ1 del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU-MN3), disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU-MN3

p. 49 **technetium (^{99m}Tc) pintumomabum**

technetium (^{99m}Tc) pintumomab	*replace the description by the following:* immunoglobulin G1, anti-(human adenocarcinoma antigen) (mouse monoclonal 170 γ1-chain), disulfide with mouse monoclonal 170 κ-chain, dimer, technetium [^{99m}Tc] salt
technétium (^{99m}Tc) pintumomab	*remplacer la description par la suivante:* sel de [^{99m}Tc]technétium de l'immunoglobuline G1, anti-(antigène associé aux adénocarcinomes humains) (chaîne γ1 de l'anticorps monoclonal de souris 170), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris 170
tecnecio (^{99m}Tc) pintumomab	*sustitúyase la descripción por la siguiente:* sal de [^{99m}Tc]tecnecio del inmunoglobulina G1, anti-(antígeno asociado a los adenocarcinomas humanos) fragmento Fab' (cadena γ1 del anticuerpo monoclonal de ratón 170), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón 170

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 38
Dénominations communes internationales recommedées (DCI Rec.): Liste 38
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 38
(WHO Drug Information, Vol. 11, No. 3, 1997)

p. 161 **basiliximabum**

basiliximab	*replace the description by the following:* immunoglobulin G1, anti-(human interleukin 2 receptor) (human-mouse monoclonal CHI621 γ1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal CHI621 light chain, dimer

basiliximab	*remplacer la description par la suivante:* immunoglobuline G1, anti-(récepteur de l'interleukine 2 humain) (chaîne γ1 de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris CHI621), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris CHI621
basiliximab	*sustitúyase la descripción por la siguiente:* inmunoglobulina G1, anti-(receptor de interleukina 2 humano) (cadena γ1 del anticuerpo monoclonal hombre-ratón CHI621), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal quimérico hombre-ratón CHI621

p. 174 **nerelimomabum**

nerelimomab	*replace the description by the following:* immunoglobulin G1, anti-(human tumor necrosis factor α) (mouse monoclonal BAYX1351 γ1-chain), disulfide with mouse monoclonal BAYX1351 light chain, dimer
nérélimomab	*remplacer la description par la suivante:* immunoglobuline G1, anti-(facteur de nécrose tumorale α humain) (chaîne γ1 de l'anticorps monoclonal de souris BAYX1351), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris BAYX1351
nerelimomab	*sustitúyase el nombre químico por:* inmunoglobulina G1, anti-(factor de necrosis tumoral α humano) (cadena γ1 del anticuerpo monoclonal de ratón BAYX1351), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón BAYX1351

p. 178 **technetium (^{99m}Tc) nofetumomabum merpentanum**

technetium (^{99m}Tc) nofetumomab merpentan	*replace the description by the following:* immunoglobulin G2b, anti-(human tumor) Fab fragment (mouse monoclonal NR-LU-10 γ2b-chain), disulfide with mouse monoclonal NR-LU-10 κ-chain, oxo[[*N,N'*-[1-(3-oxopropyl)-1,2-ethanediyl]bis[2-mercaptoacetamidato]]= (4-)-*N,N',S,S'*]technetate(1-)-[^{99m}Tc] conjugate
technétium (^{99m}Tc) nofétumomab merpentan	*remplacer la description par la suivante:* immunoglobuline G2b, anti-(tumeur humaine) fragment Fab (chaîne γ2b de l'anticorps monoclonal de souris NR-LU-10), disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris NR-LU-10, conjuguée avec l'oxo= [[*N,N'*-[1-(3-oxopropyl)éthylène]bis[2-sulfanylacétamidato]]= (4-)-*N,N',S,S'*][^{99m}Tc]technétate(1-)
tecnecio (^{99m}Tc) nofetumomab merpentán	*sustitúyase el nombre químico por:* inmunoglobulina G2b, anti-(tumor humano) fragmento Fab (cadena γ2b del anticuerpo monoclonal de ratón NR-LU-10), disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón NR-LU-10, conjugado con el oxo[[*N,N'*-[1-(3-oxopropil)etano-1,2-diil]bis[2-sulfanilacetamidato]]= (4-)-*N,N',S,S'*][^{99m}Tc]tecnetato(1-)

Proposed International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 39
Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 39
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 39
(WHO Drug Information, Vol. 12, No. 1, 1998)

p. 43 **cedelizumabum**

cedelizumab	*replace the description by the following:* immunoglobulin G4, anti-(human CD4 (antigen)) (human-mouse monoclonal OKTcdr4a complementary determining region-grafted γ4-chain), disulfide with human-mouse monoclonal OKTcdr4a complementary determining region-grafted κ-chain, dimer
cédélizumab	*remplacer la description par la suivante:* immunoglobuline G4, anti-(antigène CD4 humain) (chaîne γ4 de l'anticorps monoclonal de souris OKTcdr4a humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris OKTcdr4a humanisé
cedelizumab	*sustitúyase la descripción por la siguiente:* inmunoglobulina G4, anti-(antígeno CD4 humano) (cadena γ4 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón OKTcdr4a), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón OKTcdr4a

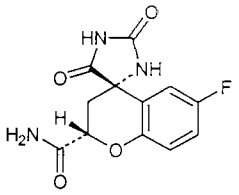
p. 148 **igovomabum**

igovomab	*replace the description by the following:* immunoglobulin G1, anti-(human CA 125 (carbohydrate antigen)) $F(ab')_2$ fragment (mouse monoclonal $OC125F(AB')_2$ γ1-chain), disulfide with mouse monoclonal $OC125F(AB')_2$ light chain, dimer
igovomab	*remplacer la description par la suivante:* immunoglobuline G1, anti-(antigène osidique CA 125 humain) fragment $F(ab')_2$ (chaîne γ1 de l'anticorps monoclonal de souris $OC125F(AB')_2$), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris $OC125F(AB')_2$
igovomab	*sustitúyase la descripción por la siguiente:* inmunoglobulina G1, anti-[(antígeno hidrato de carbono) CA 125 humano] (fragmento $F(ab')_2$ (cadena γ1 del anticuerpo monoclonal de ratón $OC125F(AB')_2$), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón $OC125F(AB')_2$

Proposed International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 40
Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 40
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 40
(WHO Drug Information, Vol. 12, No. 2, 1998)

p. 181 **fidarestatum**

fidarestat	*replace the graphic formula by the following:*
fidarestat	*remplacer la formule developpée par:*
fidarestat	*sustitúyase la fórmula desarrollada por:*



Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in uneven numbers of proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue de choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internatio-nales applicables aux substances pharmaceutiques* ont été publiés avec la liste 81 des DCI proposées et seront, à nouveau, publiés avec la prochaine liste des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sus-tancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacio-nales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en los números impares de las listas de DCI propuestas.

タルグレチンカプセル 75mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

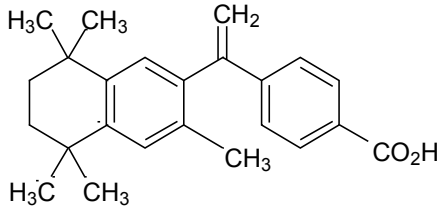
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

株式会社ミノファーゲン製薬

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エテニル]安息香酸（別名　ベキサロテン）
構造式	
効能・効果	皮膚T細胞性リンパ腫
用法・用量	通常、成人にはベキサロテンとして1日1回300 mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ベキサロテン 製剤：タルグレチン®カプセル75 mg（1カプセル中ベキサロテン 75 mg）
毒性	単回　LD_{50} (mg/kg)　経口 ラット　♂♀　>1500 イヌ　♂♀　>720 反復 動物種／投与期間／投与経路／投与量 (mg/kg)／無毒性量 (mg/kg)／主な所見 ラット／26週間／経口／3, 30, 100／＜ 3／血液凝固障害、肝臓腫大、水晶体混濁・白内障、副腎腫大、前胃扁平上皮肥厚、下垂体中間葉肥大、表皮肥厚、脱毛、胸腺重量減少、腎尿細管上皮の褐色色素沈着、大腿骨及び胸骨の軟骨肥大 イヌ／39週間／経口／1, 3, 10／≤1／肝細胞のグリコーゲン増加、副腎束状帯皮質細胞の脂肪滴増加、精細管上皮変性、セルトリ細胞空胞化、血液凝固障害、水晶体混濁・白内障
副作用	副作用発現率　16例/16例 = 100% 副作用の種類／件数：甲状腺機能低下症 22、高コレステロール血症 20、高トリグリセリド血症 23、白血球減少症 11、好中球減少症 11、等 臨床検査値異常発現率　13例/16例 = 81.25% 臨床検査値異常の種類／件数：白血球数減少 13、好中球数減少 4、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3、血小板数増加 2
会社	株式会社ミノファーゲン製薬　製剤：輸入

1.12.1　添付資料一覧表

第3部（モジュール3）品質に関する文書　添付資料一覧

3.2　データ又は報告書
- 3.2.S　原薬（ベキサロテン）
  - 3.2.S.1　一般情報（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.1.1　名称（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.1.2　構造（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.1.3　一般特性（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.2　製造（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.2.1　製造業者（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.2.3　原材料の管理（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.3　特性（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.3.2　不純物（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.4　原薬の管理（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.4.1　規格及び試験方法（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.4.4　ロット分析（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.5　標準品又は標準物質（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.6　容器及び施栓系（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.7　安定性（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ベキサロテン, [redacted]）
  - 3.2.S.7.3　安定性データ（ベキサロテン, [redacted]）
- 3.2.P　製剤（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.1　製剤及び処方（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.2　製剤開発の経緯（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.2.1　製剤成分（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.2.2　製剤（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.2.4　容器及び施栓系（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.3　製造（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.3.1　製造者（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.3.2　製造処方（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.4　添加剤の管理（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.4.1　規格及び試験方法（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.4.6　新規添加剤（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.5　製剤の管理（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.5.1　規格及び試験方法（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.5.4　ロット分析（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.5.5　不純物の特性（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.6　標準品又は標準物質（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.7　容器及び施栓系（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
  - 3.2.P.8　安定性（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）

1.12.1　添付資料一覧表

第3部（モジュール3）品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
3.2.P.8.3　安定性データ（タルグレチンカプセル75mg，軟カプセル剤）
3.2.A　その他
3.2.A.1　製造施設及び設備（タルグレチン，[redacted]）
3.2.A.2　外来感染性物質の安全性評価（タルグレチン，[redacted]）
3.2.A.3　新規添加剤

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

該当なし

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-1	RR-750-93-004	LG100069 Receptor Binding Profile	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	RR-750-93-013	Transcriptional Activation Assay for LG100069	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	RR-750-98-011	RXR-Selective Ligand-Dependent Activation of RXR:Nuclear Receptor Heterodimers by LGD1069	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	RR-750-93-007	Inhibition of AIDS-Kaposi's Sarcoma Derived Cells With LG100069	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	RR-750-98-009	Growth Inhibitory Effects of LGD1069 on Primary Human Tumor Samples	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	RR-750-98-012	Modulation of Cell Proliferation by LG100069	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	RR-750-93-008	Regulation of Cellular Proliferation, Differentiation and Apoptosis by LG 100069 in Human Leukemia Cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-8	—	Receptor-selective retinoids inhibit the growth of normal and malignant breast cells by inducing G1 cell cycle blockade	Kendall Wu, Elizabeth DuPre´, Heetae Kim, Caesar K. Tin-U, Reid P. Bissonnette, William W. Lamph, Powel H. Brown	—	Baylor College of Medicine, Houston	—	Breast Cancer Research and Treatment 2006: 96(2): 145	参考
4.2.1.1-9	P120544	Bexaroteneのヒト皮膚T細胞性リンパ腫細胞株を用いるin vitro抗腫瘍試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1-10	P120547	(P120547):Antitumor Effect of Bexarotene in Human Cutaneous T-cell Lymphoma Cell Line (HH)-bearing Immunodeficient Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-11	—	Beyond Tamoxifen: The Retinoid X Receptor-selective Ligand LGD1069 (TARGRETIN) Causes Complete Regression of Mammary Carcinoma1	Eric D. Bischoff, Marco M. Gottardis, Thomas E. Moon, et al.	—	Ligand Pharmaceuticals Inc.	—	Cancer Res 1998;58:479-484.	参考
4.2.1.1-12	RR-750-98-001	The RXR-Selective Ligand LGD1069 Causes Complete Regression of Mammary Carcinoma in the NMU-Induced Rat Mammary Tumor Model	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-13	RR-750-98-004	LGD1069 Causes Complete Regression of Tamoxifen-Resistant Mammary Carcinoma in the NMU-Induced Rat Tumor Model	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-14	RR-750-98-010	Chemoprevention of Mammary Carcinoma by LGD1069	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-15	RR-750-98-014	LGD1069 Induces Growth Inhibition of Human and Rodent Breast Cancer Cells in Culture	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-16	RR-740-94-008a	Effects of LG100069 (4-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl)-1-ethenyl] benzoic acid) on Papilloma Formation in the Sencar Mouse Two-Stage Model of Carcinogenesis	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-17	RR-740-94-007a	Effects of LG100069 (4-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl)-1-ethenyl] benzoic acid) on Growth of a Human Head and Neck Squamous Cancer Cell Line (line 1483) in an Athymic Nude Mouse Xenograft Model	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-18	RR-740-93-014.a	Effects of LG100069 on the Growth of Human Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Xenografts in Nude Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-19	RR-740-93-013	Effect of LG 100069 on the Proliferation and/or Clonogenicity of Human Head and Neck/Squamous Carcinoma and Breast Carcinoma Cell Lines	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1-20	RR-750-98-005	Effect of LGD1069 on Squamous Cell Carcinoma Xenografts in Nude Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-21	RR-750-98-006	Effects of LGD1069 on Animal Models of Prostate Cancer	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-22	RR-750-98-012	Induction of CD38 mRNA Expression in Acute Promyelocytic Leukemia Cells (Cell Line NB4) and Human Peripheral Blood Mononuclear Cells by LGD1069 orTargretin® Capsules	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2　副次的薬理作用								
4.2.1.2-1	RR-740-93-016	Effects of LG 100069 on Plasma Lipids in Rabbits	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	RR-740-93-017.a	Effects of LG100069 on Plasma High Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol and Apolipoprotein A1 (ApoA1)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	RR-750-98-013	LGD1069 Activates PPARa-lnducible Genes and Modulates Triglycerides in Hypertriglyceridemic db/db Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-4	—	RXR Agonists Activate PPARa-Inducible Genes, Lower Triglycerides, and Raise HDL Levels In Vivo	Mukherjee R, Strasser J, Jow L, Hoener P, Paterniti JR, Heyman RA	—	Ligand Pharmaceuticals Inc.	—	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18:272-276.	参考
4.2.1.2-5	RR-750-98-016	Effect of Anti-Lipidemic Agents on Reducing LGD1069-lnduced Hypertriglyceridemia in Normal Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-6	RR-740-94-002	Effect of LG100069 and Vitamin K on Blood Anticoagulant Properties in Male Sprague-Dawley Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-1	B120666	Safety Pharmacology Study of Bexarotene: Effects of Bexarotene on Central Nervous System in Rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-2	RR-740-93-007 (PH 200A-LG-002-93)	Neuropharmacological Profile of LG100069 in Rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	B120664	Safety Pharmacology Study of Bexarotene: Effects of Bexarotene on hERG Current	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-4	B120662	Safety Pharmacology Study of Bexarotene: Effects of Bexarotene on Cardiovascular System in Dogs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-5	RR-740-93-006 (PH 207-LG-002-93)	Cardiovascular Assay of LG100069 in Normotensive Rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-6	B121250	Safety Pharmacology Study of Bexarotene: Effects of Bexarotene on Respiratory System in Rats.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1-1	B120059	Bioanalytical Method Validation for Determination of Bexarotene in Mouse, Rat and Dog Plasma.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2-1	RR-845-93-018.a	Absolute Bioavailability of LG100069 in Rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-2	RR-845-94-010.a (P-369.3)	Two-Way Crossover Oral Bioavailability Study of LGD1069 in Dogs Analyzing Micronized and Recrystallized Formulations	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.2-3	RR-845-93-022.a (832-LGD-002-93)	Bioavailability and Metabolism of LG100069 in Dogs (PharmacoJcinetics and Bioavailability of LG100069 Following Single Dose Intravenous and Oral Administration in Beagle Dogs)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-4	RR-845-98-007	Pharmacokinetics After Single and Repeat Oral Administration of 10, 30 and 100 mg/kg/day Doses of LGD1069 to Male and Female Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-5	B120787	Determination of Bexarotene in Rat Plasma in "A 26-Week Repeated Dose Oral Gavage Toxicity Study of Bexarotene in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period (Study Number: P120487)"	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted] 年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-6	B120764	Determination of Bexarotene in Dog Plasma in "A 39-Week Repeated Dose Oral Gavage Toxicity Study of Bexarotene in Dogs Followed by a 4-Week Recovery Period (Study Number: P120485)"	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted] 年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-7	RR-845-93-019.b	Dose Proportionality of LG100069 In Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-8	RR-845-93-024.a (P-369)	Relative Bioavailability of LG 100069 in Babassu Oil and Clinical Formulations in Dogs	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年 [redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-9	RR-845-94-011	Three Way Crossover Oral Bioequivalence Study of LGD1069, Two Clinical Formulations (Micronized and Non-Micronized) in the Canine	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年 [redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.3　分布								
4.2.2.3-1	RR-845-97-002.b	Tissue Distribution of [14C]LGD1069 in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-2	RR-845-93-025	Plasma Protein Binding of LG100069	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-3	RR-845-99-002 (E909)	In Vitro Protein Binding of [3H] Bexarotene in Human Plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-4	RR-845-95-003	Pharmacokinetics of LGD1069 in Athymic Mouse Plasma and HN6N Xenografts	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4　代謝								
4.2.2.4-1	RR-845-98-001	Metabolic Fate of LGD1069 in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-2	RR-845-98-002 (P503.1)	In Vivo Occurrence and In Vitro Activity at Retinoid Receptors of LGD1069 Metabolites in Rat, Dog and Human	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.4-3	—	Bexarotene metabolism in rat, dog, and human, synthesis of oxidative metabolites, and in vitro activity at retinoid receptors	Howell SR, Shirley MA, Grese TA, Neel DA, Wells KE, Ulm EH	—	Ligand Pharmaceuticals Inc.	—	Drug Metabolism and Disposition 2001;29(7):990–998	参考
4.2.2.4-4	RR-845-93-017.a	Tissue Distribution and Hepatic Metabolism of LG100069 in Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-5	RR-845-98-003	Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Isozymes Involved in the In Vitro Metabolism of LGD1069	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.2.4-6	RR-826-02-001 (01702d)	Inhibition of Cytochrome P4501A2, Cytochrome P4502A6, Cytochrome P4502C8, Cytochrome P4502C9, Cytochrome P4502C19, Cytochrome P4502D6, Cytochrome P4502E1, and Cytochrome P4503A4 Catalytic Activities by the Test Substance Bexarotene in Human Liver Microsome Preparations	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.2.4-7	RR-826-02-002 (011221a)	Inhibition of Cytochrome P4502C8 and Cytochrome P4502C9 by the Test Substance Bexarotene: Determination of Ki Values in Human Liver Microsome Preparations	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-8	RR-826-02-003 (010702e)	Potential for Induction of Cytochrome P450 Isoforms CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 by Bexarotene in Primary Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-9	RR-845-98-009	Effects of In Vivo Treatment of Rats with LGD1069 on Hepatic Microsomal Cytochromes P450 and In Vitro LGD1069 Metabolism	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1-1	RR-815-93-020 (2-N71)	Acute Oral Range-Finding Study of LG100069 Administered Via Gavage to Sprague-Dawley Rats (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-2	RR-815-93-021 (2-P96)	Acute Oral Toxicity Study of LG 100069 Administered Via Gavage to Sprague-Dawley Rats (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-3	RR-815-93-015	Acute Oral Toxicity Study of LG 100069 Administered Via Capsule to Dogs (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-4	RR-845-93-023.a	Toxicokinetics of LG 100069 in Dogs	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-1	RR-815-93-022.a (2-P02)	Twenty-Eight Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of LG100069 Administered via Gavage to Sprague-Dawley Rats (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	RR-845-93-021.a	Toxicokinetics of LG100069 in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-3	RR-815-94-013 (2-Q94)	Twenty-eight day repeated dose oral toxicity study of LG100069 administered via gavage to Sprague-Dawley male rats (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-4	RR-815-93-019.a	Five-Week Repeated Dose of LG100069 Administered Via Gavage to Female Sprague-Dawley Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-5	RR-815-93-018.a	Effects of LG100069 in Male Rats Administered Via Feed for 37 Days	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-6	RR-815-97-002.a	Ninety-Two Day Repeated Dose Oral Safety Study of LGD1069 Administered Via Gavage to Sprague Dawley Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	RR-815-97-016 (97-2520)	Three-Month Interim Report for Targretin™ Drug Substance: A 6-Month Oral Toxicity Study in the Rat With a 3-Month Interim Sacrifice With Recovery Periods (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日)	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.2-8	P120487	Bexaroteneのラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-9	RR-815-98-004 (97-2520)	Targretin Drug Substance:A 6-Month Oral Toxicity Study in the Rat With a 3-Month lnterim Sacrifice With Recovery Periods(GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-10	RR-815-93-016 (2-P03)	Twenty-Eight Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of LG100069 Administered Via Capsule to Dogs	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-11	RR-815-93-017 (2-P35)	Thirty-Day Repeated Dose Oral Range-Finding Study of LG100069 Administered Via Capsule to Dogs	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-12	RR-815-95-003 (2-R73)	Ninety-One Day Repeated Dose Oral Toxicity Study Of LGD1069 Administered Via Capsules To Dogs (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-13	RR-815-98-003.a (97-3346)	Targretin® Drug Substance: A 26-Week Oral Toxicity Study in the Dog with Recovery Period (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～年7月21日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-14	P120485	Bexaroteneのイヌを用いた39週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験								
4.2.3.3.1-1	RR-815-95-005 (4868-A01-93) (TP-LPA-0067)	Salmonella/Microsome Plate Incorporation Assay of LDG1069 (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	RR-815-95-004 (4868-T01-93) (TP-LPA-0067)	Escherichia coli/Microsome Plate Incorporation Assay of LGD1069 (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	RR-815-97-008 (G010-97) (421, 432, 444)	Evaluation of TARGRETIN™ Drug Substance in the CHO Chromosome Aberration Assay (GLP)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）[redacted]）	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.3.1-4	RR-815-97-009 (G009-97) (432, 449)	Evaluation of TARGRETIN™ Drug Substance in the L5178Y Mouse Lymphoma Cell $tk^{+/-}$ $tk^{-/-}$ Gene Mutation Assay (GLP)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験								
4.2.3.3.2-1	RR-815-97-010 (G011-97) (432)	Evaluation of TARGRETIN™ Drug Substance in the Bone Marrow Micronucleus Assay in Swiss-Webster Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
4.2.3.4.2-1	B120625	Bexarotene のマウスを用いた4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性予備試験）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.4.2-2	B120626	BexaroteneのCB6F1-Tg rasH2マウスを用いた26週間経口投与がん原性試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2-1	RR-815-97-004.a (1412-001P)	Oral (Gavage) Dosage-range Developmental Toxicity Study of LGD1069 in Rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	RR-815-97-003.b (1412-001)	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study of LGD1069 in Rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
4.2.3.7.6-1	B130973	ベキサロテン不純物([redacted])のマウスを用いた1週間反復経口投与毒性予備試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-2	B130937	ベキサロテン不純物([redacted])のマウスを用いた4週間反復経口投与毒性試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-3	B130975	ベキサロテン不純物([redacted] impurity)のマウスを用いた1週間反復経口投与毒性予備試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.7.6-4	B130939	ベキサロテン不純物([redacted] impurity)のマウスを用いた4週間反復経口投与毒性試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-5	B130977	ベキサロテン不純物([redacted] impurity)のマウスを用いた1週間反復経口投与毒性予備試験	[redacted]	[redacted]～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-6	B130941	ベキサロテン不純物([redacted] impurity)のマウスを用いた4週間反復経口投与毒性試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-7	B150252	ベキサロテン不純物（[redacted]）の細菌を用いる復帰突然変異試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-8	B150250	ベキサロテン不純物（[redacted] impurity）の細菌を用いる復帰突然変異試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-9	B150254	ベキサロテン不純物([redacted] impurity)の細菌を用いる復帰突然変異試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-10	B150253	ベキサロテン不純物([redacted])のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-11	B150251	ベキサロテン不純物([redacted] impurity)のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-12	B150255	ベキサロテン不純物([redacted] impurity)のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7　その他の試験								
4.2.3.7.7-1	RR-815-98-006 (L98-D069) (898)	In Vitro Phototoxicity of LGD1069. Summary of Non-GLP and GLP Studies (Phototoxicity Combination Study) (Analysis of Phototoxicity Study Samples of LGD1069 Drug Substance)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]～[redacted]）	[redacted]	海外	社内資料	参考

4.3　参考文献

CTD No. - 資料番号	表 題	著者	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	In vivo activation of PPAR target genes by RXR homodimers	IJpenberg A, Tan NS, Gelman L et al	The EMBO Journal. 2004;23(10):2083–91.	2.6.2.1.1
4.3-2	Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors.	Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ et al	Nature, 1997; 358(6389):771-4.	2.6.2.1.1
4.3-3	The role of nuclear receptors in pharmacokinetic drug–drug interactions in oncology	Harmsen S, Meijerman I, Beijnen JH et al	Cancer Treatment Reviews.2007;33(4):369-80.	2.6.2.1.1
4.3-4	Integrities of A/B and C domains of RXR are required for rexinoid-induced caspase activations and apoptosis	Qin S, Okawa Y, Atangan LI et al	J Steroid Biochem Mol Biol.2008;112(1-3):25-31.	2.6.2.1.1
4.3-5	Activation of Retinoid X Receptors Induces Apoptosis in HL-60 Cell Lines	Nagy L, Thomázy VA, Shipley GL et al	Molecular and Cellular Biology.1995;15(7):3540.	2.6.2.1.2
4.3-6	Possible Involvement of Bcl-2 Pathway in Retinoid X Receptor Alpha-Induced Apoptosis of HL-60 Cells	Agarwal N1, Mehta K.	Biochemical and Biophysical Research Communications. 1997;230(2):251-3.	2.6.2.1.2
4.3-7	Combination Therapy of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 and Retinoid X Receptor Ligands Synergize on Prostate Cancer Cell Apoptosis In vitro and In vivo	Liu B, Lee KW, Li H et al	Clinical Cancer Research. 2005;11(13):4851-6.	2.6.2.1.2
4.3-8	p21WAF1/CIP1 is a common transcriptional target of retinoid receptors: pleiotropic regulatory mechanism through retinoic acid receptor (RAR)/retinoid X receptor (RXR) heterodimer and RXR/RXR homodimer.	Tanaka T, Suh KS, Lo AM et al	Journal of Biological Chemistry. 2007;282(41):29987-97.	2.6.2.1.2
4.3-9	Induction of Apoptosis by Bexarotene in Cutaneous T-Cell Lymphoma Cells: Relevance to Mechanism of Therapeutic Action	Zhang C, Hazarika P, Ni X et al	Clinical Cancer Research. 2002;8(5):1234-40.	2.6.2.1.3
4.3-10	Chemopreventive efficacy of Targretin in rodent models of urinary bladder, colon/intestine, head and neck and mammary cancers	Lubet RA, Clapper ML, McCormick DL et al	Oncology Reports. 2012;27(5):1400-6.	2.6.2.1.4
4.3-11	Clinical and in vitro resistance to bexarotene in adult T cell leukemia: loss of RXR-alpha receptor	Lin JH, Kim EJ, Bansal A et al	Blood, 2008;112(6):2484-8.	2.6.2.1.7
4.3-12	Molecular Markers Associated with Clinical Response to Bexarotene Therapy in Cutaneous T-cell Lymphoma	Ranki A, Väkevä L, Sipilä L et al	Acta Derma Venereol.2011;91(5):568-73	2.6.2.1.7
4.3-13	Sorbitol	Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME(eds)	In:Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME(eds) 2012, Handbook of Pharmaceutical Excipients 7th edition pp776-779, Pharmaceutical Press, London.	2.6.6.8.7.1

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No. - 資料番号	表　題	著者	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-14	Laxative threshold of sugar alcohol erythritol in human subjects.	Oku T and Okazaki M.	Nutr Res. 1996;16(4):577-89.	2.6.6.8.7.1
4.3-15	Acute oral toxicity of 1-4 sorbitan in mice.	[redacted]	[redacted]	2.6.6.8.7.1
4.3-16	Acute intravenous toxicity of 1-4 sorbitan in rats.	[redacted]	[redacted]	2.6.6.8.7.1
4.3-17	The Safety of 1,4-D-sorbitan, a thirteen-week feeding study in rats.		[redacted]	2.6.6.8.7.1
4.3-18	Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat. LD_{50} of ethanol, diethylacetamide, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, glycerine, N-methylpyrrolidone, polyethylene glycol 400, 1,2-propanediol and Tween 20	Bartsch W, Sponer G, Dietmann K et al	Arzneimittelforschung. (Drug Res) 1976;26(8):1581-3	2.6.6.8.7.2
4.3-19	Some toxicological properties of surface-active agents.	Hopper SS, Hulpieu HR, Cole VV et al	J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 1949;38(8):428-32.	2.6.6.8.7.2
4.3-20	The oral toxicity and pathology of polyoxyethylene derivatives in rats and hamsters.	Eagle E and Poling CE	Food Res. 1956;21:348-61.	2.6.6.8.7.2
4.3-21	Hematologic picture of mice during chronic ingestion of high levels of polyoxyethylene sorbitan derivatives.	Ewing KL and Tauber OE	Toxico Appl Pharmacol.1965;7:320-8.	2.6.6.8.7.2
4.3-22	Sugar alcohols XXVI. Pharmacodynamic studies of polyoxyalkylene derivatives of hexitol anhydride partial fatty acid esters.	Krantz JC Jr, Carr CJ, Bird JG et al	J Pharmac exp Ther. 1948;93(2):188-95.	2.6.6.8.7.2
4.3-23	Testing of surfactants for mutagenic potential in the L5178Y TK+/- mouse lymphoma assay.	Coppinger WJ, Brennan SA and Thompson ED	Environ Mutagen. 1981;3(3):320 (Abstract P46).	2.6.6.8.7.2
4.3-24	The chernoff-kavlock assay: its validation and application in rats.	Wickramaratne GA	Teratogen Carcinogen Mutagen. 1987(1);7:73-83.	2.6.6.8.7.2
4.3-25	Preclinical and clinical toxicology of selected retinoids	Kamm JJ, Ashenfelter KO, Ehmann CW	In: sporn MB, Roberts AB and Goodman DS eds, The retinoids. 1984. Orlando, Academic Press. pp.287-326	2.6.6.9
4.3-26	Retinoid-induced hemorrhaging and bone toxicity in rats fed diets deficient in vitamin K.	McCarthy DJ, Lindamood C 3rd, Gundberg CM et al	Toxicol Appl Pharmacol.1989; 97(2):300-10.	2.6.6.9

4.3　参考文献

CTD No. - 資料番号	表 題	著者	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-27	Estrogen Receptors and Endothelium	Arnal JF, Fontaine C, Billon-Galés A et al	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(8): 1506-12.	2.6.6.9
4.3-28	Estrogen and prothrombin synthesis: effect of estrogen on absorption of vitamin K1	Jolly DW, Craig C and Nelson TE Jr.	Am J Physiol. 1977; 232(1): H12-7.	2.6.6.9
4.3-29	Subacute toxicity of all-trans- and 13-cis-isomers of N-ethyl retinamide, N-2-hydroxyethyl retinamide, and N-4-hydroxyphenyl retinamide.	Sani BP and Meeks RG	Toxicol Appl Pharmacol. 1983; 70(2):228-35.	2.6.6.9
4.3-30	Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids.	Kamm JJ	J Am Acad Dermatol. 1982;6(4 Pt 2 Suppl):652-9.	2.6.6.9
4.3-31	The RXR agonist LG100268 causes hepatomegaly, improves glycaemic control and decreases cardiovascular risk and cachexia in diabetic mice suffering from pancreatic beta-cell dysfunction	Lenhard JM, Lancaster ME, Paulik MA et al	Diabetologia. 1999;42(5): 545-54	2.6.6.9
4.3-32	Subchronic toxicity and toxicogenomic evaluation of tamoxifen citrate + bexarotene in female rats.	Horn TL, Torres KE, Naylor JM et al	Toxicol Sci.2007; 99(2):612-27.	2.6.6.9
4.3-33	Early effects of feeding excess vitamin A: hepatic glycogen, blood lactic acid, plasma NEFA and glucose tolerance in rats.	Singh M, Singh VN, Venkitasubramanian TA.	Life Sci. 1968; 7(5):239-47.	2.6.6.9
4.3-34	Comparative effects of all-trans and 13-cis retinoic acid administration on serum and liver lipids in rats.	Gerber LE and Erdman JW Jr.	J Nutr. 1980;110(2):343-51.	2.6.6.9
4.3-35	Comparative toxicity of oral all-trans-retinoic acid and the aromatic retinoids Ro 10-9359 and Ro 12-7554 in rats: Hematologic and biochemical studies.	Teelmann K	Drug Dev Res. 1983;3(1):49-57.	2.6.6.9
4.3-36	Retinoid-induced hypertriglyceridemia in rats is mediated by retinoic acid receptors.	Standeven AM, Beard RL, Johnson AT et al	Fundam Appl Toxicol. 1996;33(2):264-71.	2.6.6.9
4.3-37	Retinoids.	Zouboulis CC and Orfanos CE	In: Millikan LE ed., Drug therapy in dermatology. 2000 New York Marcel Dekker, Inc., pp.171-233.	2.6.6.9
4.3-38	ベサノイドカプセル10 mg添付文書		http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045_4291006M1034_1_06.pdf	2.6.6.9
4.3-39	アムノレイク錠2 mg申請資料概要：		http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045_4291006M1034_1_06.pdf	2.6.6.9

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.1 臨床試験報告書								
5.3.1.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1-01	L1069-DM-01	Phase 2 Evaluation of Targretin™ Oral Capsules (LGD1069) in Patients with Non-Insulin-Dependent (Type II) Diabetes Mellitus	[redacted]	1997年5月6日～1998年1月20日	5施設, 2ヵ国（ベルギー, オランダ）	海外	社内資料	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
5.3.1.2	RR-845-99-003	Relative Bioavailability of Targretin® Capsules and a Bexarotene Suspension in Normal Volunteers	[redacted]	1999年6月7日（1999年5月20日～1999年5月27日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-01	B110761	ヒト血漿中Bexaroteneの安定性試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	参考
5.3.1.4-02	B110760	ベキサロテンのヒト血漿中濃度測定の為のLC-MS/MSバリデーション	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2-01	L1069-93-01	Phase 1 Evaluation of Oral LGD1069 in Patients with Advanced Cancer	[redacted]	1994年3月30日～1996年7月10日	米国1施設	海外	社内資料	参考
5.3.3.2-02	L1069-93-02	Phase 1-2a Evaluation of Oral LGD1069 Capsules in Patients with Advanced Cancer	[redacted]	1994年3月18日～1998年5月1日	米国1施設	海外	社内資料	参考
5.3.3.2-03	L1069-94-02	Phase 1/2 Evaluation of Targretin™ (LGD1069) in Patients with Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer	[redacted]	1994年7月25日～1997年10月26日	米国4施設	海外	社内資料	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4-01	L1069-61	Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics following oral administration of Targretin capsules in healthy subjects	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5	RA003052	POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF TARGRETIN® (BEXAROTENE) CAPSULES	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. - 資料番号		表 題	著者	試験実施期間	実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-01	B-1101	皮膚T細胞リンパ腫日本人患者におけるベキサロテンカプセル（BSC-1）24週間投与の忍容性、安全性、有効性及び薬物動態の評価—臨床第I/II相試験—	株式会社ミノファーゲン製薬	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本10施設	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-02	L1069-23	Phase 2-3 Evaluation of Targretin™ Capsules in Patients with Refractory or Persistent Early Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma	Ligand Pharmaceuticals Incorporated	1997年2月10日～1998年11月20日	39施設, 7ヵ国 (米国, カナダ, フランス, スペイン, ポーランド, スイス, オーストラリア)	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-03	L1069-24	Phase 2-3 Evaluation of Targretin™ Capsules in Patients with Refractory Advanced Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma	Ligand Pharmaceuticals Incorporated	1996年11月8日～1998年11月20日	43施設, 7ヵ国 (米国, カナダ, フランス, ポーランド, スペイン, スイス, オーストラリア)	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-04	E7273-G000-401	Phase IV Randomized Study of Two Dose Levels of Targretin® Capsules in Subjects with Refractory Cutaneous T-cell Lymphoma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国16施設	海外	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No. - 資料番号	表 題	著者	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	Induction of Apoptosis by Bexarotene in Cutaneous T-Cell Lymphoma Cells: Relevance to Mechanism of Therapeutic Action.	Zhang C, Hazarika P, Ni X et al	Clin Cancer Res. 2002;8:1234–40.	2.2
5.4-2	Biological Effects of Bexarotene in Cutaneous T-Cell Lymphoma.	Budgin JB, Richardson SK, Newton SB et al	Arch Dermatol. 2005;141:315-321	2.2
5.4-3	Bexarotene activates the p53/p73 pathway in human cutaneous T-cell lymphoma.	Nieto-Rementería N, Pérez-Yarza G, Boyano MD et al	Br J Dermatol. 2009;160:519-26	2.2
5.4-4	Cutaneous lymphoma in Japan: A nationwide study of 1733 patients.	Hamada T and Iwatsuki K.	J Dermatol. 2014;41:3-10.	2.5.1.2
5.4-5	皮膚悪性腫瘍取扱い規約第2版.	日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編.	金原出版; 2010.	2.5.1.3
5.4-6	皮膚リンパ腫全国症例数調査の結果2008.	濱田利久.	Skin Cancer.2009;24(2):192-8	2.5.4.1.3
5.4-7	Bexarotene Is Effective and Safe for Treatment of Refractory Advanced-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma: Multinational Phase II-III Trial Results.	Duvic M, Hymes K, Heald P et al	J Clin Oncol. 2001;19(9): 2456-71.	2.5.4.5
5.4-8	Phase 2 and 3 Clinical Trial of Oral Bexarotene (Targretin Capsules) for the Treatment of Refractory or Persistent Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma.	Duvic M, Martin AG, Kim Y et al	Arch Dermatol. 2001;137:581-93.	2.5.4.5

提出すべき資料がない項目リスト

3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

4.2 非臨床試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用(非臨床)
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3 毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

5.3 臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4 臨床薬力学(PK)試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4 その他の試験報告書