

*2024年6月改訂（第2版、効能変更）
2022年9月改訂（第1版）

貯 法：室温保存
有効期間：24箇月

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

抗悪性腫瘍剤
ベキサロテンカプセル
タルグレチン[®]カプセル75mg
Targretin[®] capsules 75mg

日本標準商品分類番号
874291

承認番号 22800AMX00025000
販売開始 2016年6月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。[2.1、8.1、9.4.1、9.5 参照]
- 1.2 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、9.5 参照]
- 2.2 重度の肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 ビタミンA製剤を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.5 ビタミンA過剰症の患者 [ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タルグレチンカプセル75mg
有効成分の名称	ベキサロテン
有効成分の含量 (1カプセル中)	ベキサロテンとして 75mg
添加剤	ポリエチレングリコール400、ポリソルベート20、ポビドン、ブチルヒドロキシアニソール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン

3.2 製剤の性状

販売名	タルグレチンカプセル75mg
外観・性状	白色楕円形の軟カプセル剤

*4. 効能又は効果

- 皮膚T細胞性リンパ腫
- 皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 5.2 皮膚以外の病変（内臓等）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈皮膚T細胞性リンパ腫〉

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

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

〈皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫〉

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはベキサロテンとして1日1回300mg/m²（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 体表面積から換算した本剤（1カプセルあたりベキサロテンとして75mgを含有する）の服用量は、以下の表のとおりである。

300mg/m²（初回投与量）投与時における
体表面積換算によるカプセル数

体表面積（m ² ）	カプセル数
0.88-1.12	4
1.13-1.37	5
1.38-1.62	6
1.63-1.87	7
1.88-2.12	8
2.13-2.37	9
2.38-2.62	10

200mg/m²（減量時用量）投与時における
体表面積換算によるカプセル数

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

100mg/m²（減量時用量）投与時における
体表面積換算によるカプセル数

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

- 7.3 Grade3以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本剤を休薬、減量又は中止すること。

用量調節の目安

Grade3以上の副作用が発現した場合（高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の〈高トリグリセリド血症への対応〉に従うこと。）	発現時の1日投与量が300mg/m ² （体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、200mg/m ² （体表面積）で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が200mg/m ² （体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、100mg/m ² （体表面積）で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が100mg/m ² （体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、100mg/m ² （体表面積）で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
<p>〈高トリグリセリド血症への対応〉</p> <p>血清トリグリセリド値が200mg/dLを超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方を変更する。脂質異常症治療薬による治療を行っても血清トリグリセリド値が400mg/dLを超えている場合には、脂質異常症治療薬の処方を調整する。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。</p>	

GradeはNCI-CTCAE version 4.0による。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用すること。[1.1、9.4.1 参照]
- 8.2 脂質異常症（高トリグリセリド血症、高コレステロール血症等）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を実施すること。[11.1.1 参照]
- 8.3 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。また、定期的に膵酵素を含む検査を実施すること。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.4 下垂体性甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン等の測定）を実施し、遊離サイロキシンが基準値から25%以上低下した場合には、レボチロキシンナトリウムの投与を行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.5 低血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]
- 8.6 白血球減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査（白血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
- 8.7 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]
- 8.8 光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスク

リーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導すること。[11.2、15.2.1 参照]

- 8.9 白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には眼科を受診するよう患者に指導すること。[11.2、15.2.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵炎の既往歴又は危険因子を有する患者

膵炎が発現するおそれがある。また、本剤投与による高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。[8.3、11.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.2 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重度の肝障害のある患者を除く）

本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

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

- ・本剤の投与は次の正常な生理周期の2日又は3日目まで開始しないこと。

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

- ・本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットの胚・胎児発生に関する試験で、外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出）、内臓異常（小眼球）、骨格異常・変異（頭蓋骨、椎骨及び胸骨）並びに骨化遅延が認められている。また、ベキサロテンは合成レチノイドであることから、ビタミンA過剰誘発催奇形性のおそれがある。[1.1、2.1、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中に移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はCYP3Aを誘導することが示されている。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA製剤 チョコラA等 [2.4 参照]	ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を発現するおそれがある。	本剤はビタミンAと同じレチノイドである。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8阻害剤 ゲムフィプロジル (国内未承認) 等	ゲムフィプ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 <i>in vitro</i> 試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 脂質異常症

高トリグリセリド血症（60.4%）、高コレステロール血症（47.9%）、脂質異常症（12.5%）があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.2 膵炎（頻度不明）

膵炎があらわれることがあり、高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。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。[8.3、9.1.1 参照]

* 11.1.3 下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖

下垂体性甲状腺機能低下症（83.3%）、低血糖（頻度不明）等の内分泌障害があらわれることがある。内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。[8.4、8.5 参照]

* 11.1.4 白血球減少症（16.7%）、好中球減少症（22.9%）、貧血（10.4%）

[8.6 参照]

* 11.1.5 肝不全、肝機能障害

肝不全（頻度不明）、AST、ALT、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（20.8%）があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.6 感染症

肺炎（頻度不明）、敗血症（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.8 血栓塞栓症

肺塞栓症（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、脳血管発作（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

* 11.1.10 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（2.1%）、薬疹（2.1%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

注1) [8.8 参照]

注2) [8.9 参照]

13. 過量投与

海外臨床試験において、1日300mg/m²（体表面積）を超える用量を反復投与した際に、高コレステロール血症、白血球減少症、下痢等の発現率が高くなったとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

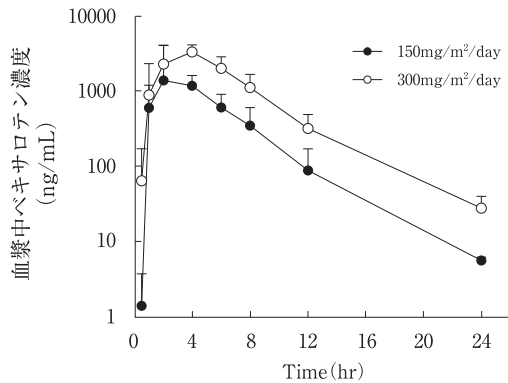
15.2.1 *In vitro*試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。[8.8 参照]

15.2.2 ラット26週間反復投与試験において3mg/kg以上、イヌ39週間反復投与試験において10mg/kg以上の用量で、不可逆性の白内障が認められている。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与¹⁾



単回経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度

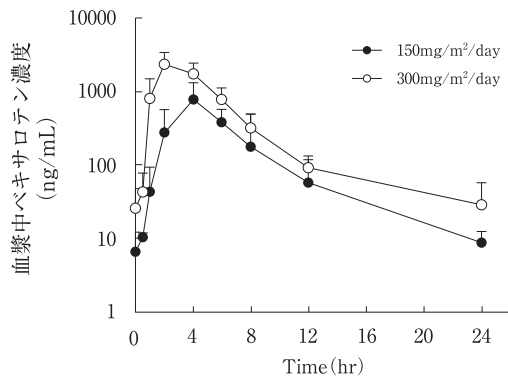
CTCL患者におけるベキサロテン食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m ² /day)	150	300
例数	3	6
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	7767±3071	20476±7603
C _{max} (ng/mL)	1512±547	3628±1370
T _{max} (h)	3.3±1.1	3.7±0.8
t _{1/2} (h)	2.7±0.2	3.2±0.7

平均値±標準偏差

16.1.2 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、AUC₀₋₂₄に基づく累積係数は開始用量に係らず0.5であった。



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反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m ² /day)	150	300
例数	3	4
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	3831±2105	10815±3541
C _{max} (ng/mL)	777±545	2475±799
T _{max} (h)	4.1±0.1	2.5±0.9
t _{1/2} (h)	3.7±0.9	4.2±1.1

平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 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薬物動態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。

各食事条件下で投与した薬物動態パラメータ

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

16.3 分布

0.005~5 µg/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⁾ (In vitro)。

16.4 代謝

16.4.1 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⁾。

16.4.2 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。

16.7 薬物相互作用

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及び用量は、1日1回300mg/m²を食後経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈皮膚T細胞性リンパ腫〉

17.1.1 国内第I/II相試験

未治療を含む病期II B期以上 (II B~IV B期)、並びに病期I B及びII A期で標準的初回治療に対して難治性のCTCL患者 (ただし、成人T細胞白血病リンパ腫は組み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¹⁾。

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

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

CTCL患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、300mg/m²群13例中13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12例（92.3%）、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症各10例（76.9%）、好中球減少症及び白血球数減少各5例（38.5%）、白血球減少症4例（30.8%）、貧血及び好中球数減少各3例（23.1%）、頭痛、悪心、嘔吐及び倦怠感各2例（15.4%）であった。（承認時）[5.4 参照]

（皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫）

*17.1.2 国内第Ⅱ相試験

皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）患者^{注1)}を対象とした国内第Ⅱ相試験において、17例に本剤300mg/m²を1日1回、最大24週間、食後に経口投与した。また、本剤300mg/m²を24週間投与した後に一定の有効性が認められ^{注2)}、かつ被験者が投与継続を希望した場合には24週以降も投与を継続した。主要評価項目であるmSWATによる奏効（完全寛解+部分寛解）率（総合最良効果）は70.6%（12/17例）であり、効果判定の内訳は下表の通りであった⁸⁾。

注1) 以下の患者が対象とされた。

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

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

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

注) mSWATによる評価で完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）であった患者

ATL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、安全性評価対象32例中31例（96.9%）に副作用（臨床検査値の変動含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症24例（75.0%）、高トリグリセリド血症17例（53.1%）、高コレステロール血症10例（31.3%）、好中球減少症6例（18.8%）、脂質異常症及び肝機能異常5例（15.6%）、低HDLコレステロール血症及び白血球数減少4例（12.5%）、白血球減少症、倦怠感及び好中球数減少3例（9.4%）、貧血、高カリウム血症、頭痛、味覚障害、咳嗽、腹痛、便秘、そう痒症、筋痙縮、血中コレステロール増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びリンパ球数減少が各2例（6.3%）であった⁹⁾。[5.5 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベキサロテンは、レチノイドX受容体（RXR α 、RXR β 及びRXR γ ）に結合し、転写を活性化することにより、アポトーシス誘導及び細胞周期停止作用を示し、腫瘍増殖を抑制すると推測されている^{10)~14)}。

18.2 抗腫瘍効果

*18.2.1 *In vitro*

ベキサロテンは、ヒトCTCL由来HH及びHuT78細胞株、並びにヒトATL由来ATN-1細胞株の増殖を抑制した^{12)~14)}。

*18.2.2 *In vivo*

ベキサロテンは、HH細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウス及びATN-1細胞株を皮下移植した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した^{15), 16)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベキサロテン（Bexarotene）（JAN）

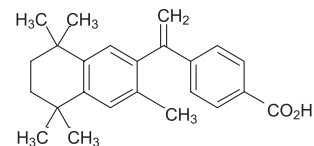
化学名：4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethenyl]benzoic acid

分子式：C₂₄H₂₈O₂

分子量：348.48

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。

化学構造式：



融点：約225~227℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14カプセル [14カプセル（PTP）×1]

*23. 主要文献

- 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B-1101試験）（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.6）
- 社内資料：海外第Ⅰ相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）
- 社内資料：薬物動態試験（L1069-61試験）（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.5）
- 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.4.4.2）
- 社内資料：ヒト肝ミクロソームCYP同定試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.4.5.3）
- 社内資料：海外第Ⅱ相試験（L1069DM-01試験）（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.1）
- 社内資料：ヒト肝ミクロソームCYP阻害試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.4.5.4）
- 社内資料：国内第Ⅱ相試験（B-1801試験）（2024年6月24日承認、CTD 2.7.6.1）
- 社内資料：国内第Ⅱ相試験（B-1901試験）（2024年6月24日承認、CTD 2.7.6.2）
- 社内資料：RXR結合性試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1）
- Qin, S., et al. : J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008 ; 112 : 25-31.
- 社内資料：*In vitro*抗腫瘍試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.3）
- 社内資料：*In vitro*抗腫瘍試験（2024年6月24日承認、CTD 2.6.2.2.1）
- Zhang, C., et al. : Clin. Cancer Res. 2002 ; 8 : 1234-1240.
- 社内資料：*In vivo*抗腫瘍試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.3）
- 社内資料：*In vivo*抗腫瘍試験（2024年6月24日承認、CTD 2.6.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ミノファーゲン製薬 くすり相談窓口

TEL 03(5909)2322 FAX 03(5909)2324

26. 製造販売業者等

26.1 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