

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

電子添文改訂のお知らせ

2024年6月



抗悪性腫瘍剤

タルグレチン[®] カプセル75mg

Targretin[®] capsules 75mg

このたび、標記製品の電子化された添付文書（以下、電子添文）につきまして、記載内容を改訂しましたのでお知らせいたします。

ご使用に際しては、最新の電子添文をご参照くださいますようお願い申し上げます。

今後も弊社製品のご使用に当たって、副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

《改訂概要》

| 改訂項目 | 改訂内容 |
|--|---|
| 4. 効能又は効果 | 「皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫」の適応追加に伴い記載を追加・整備しました。 |
| 5. 効能又は効果に関連する注意 | |
| 11. 副作用 | |
| 17. 臨床成績 | |
| 18. 薬効薬理 | |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性 | 男性の避妊期間について「投与期間中及び投与終了後少なくとも3カ月以上」から「本剤投与中及び最終投与後3カ月間」に変更、また避妊方法「バリア法（コンドーム）」について追記しました。 ¹⁾ |

1) 令和5年2月16日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡 医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスに係る「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）」の一部改正等について

- ・改訂後の電子添文全文は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/>）ならびに弊社ホームページ（<https://www.minophagen.co.jp>）に掲載しております。
- ・添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、PMDAホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。



《改訂内容》

| 改訂後 | ← | 改訂前 |
|--|---|---|
| 2024年6月改訂（第2版、効能変更） 2022年9月改訂（第1版） | | 2022年9月改訂（第1版） |
| 4. 効能又は効果 略（変更なし） ○ <u>皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫</u> | | 4. 効能又は効果 略 ←追記 |
| 5. 効能又は効果に関連する注意 <u>〈効能共通〉</u> 5.1 略（変更なし） 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。 <u>〈皮膚T細胞性リンパ腫〉</u> 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] <u>〈皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫〉</u> 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] | | 5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 略 5.2 未治療の皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 5.3 皮膚以外の病変（内臓等）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 5.4 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1 参照] ←追記 |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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（略） 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 <u>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</u> 。本剤はマウス及びイヌを用いた動物実験において、精子形成能に異常を起こすことが報告されている。 | | 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.4 生殖能を有する者 9.4.1 <u>妊娠する可能性のある女性</u> 妊娠する可能性がある女性には（略） 9.4.2 <u>パートナーが妊娠する可能性のある男性</u> 男性に投与する場合には、投与期間中及び投与終了後少なくとも3カ月以上は避妊させること。本剤はマウス及びイヌを用いた動物実験において、精子形成能に異常を起こすことが報告されている。 |
| 11. 副作用 略（変更なし） 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 略（変更なし） 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] 11.1.6～11.1.9 略（変更なし） 11.1.10 <u>重度の皮膚障害</u> <u>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。</u> | | 11. 副作用 略 11.1 重大な副作用 11.1.1 脂質異常症 高トリグリセリド血症（75.0%）、高コレステロール血症（81.3%）があらわれることがある。[8.2 参照] 11.1.2 略 11.1.3 下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖 下垂体性甲状腺機能低下症（93.8%）、低血糖（頻度不明）等の内分泌障害があらわれることがある。内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。[8.4、8.5 参照] 11.1.4 白血球減少症（31.3%）、好中球減少症（31.3%）、貧血（18.8%） [8.6 参照] 11.1.5 肝不全、肝機能障害 肝不全（頻度不明）、AST、ALT、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（25.0%）があらわれることがある。[8.7 参照] 11.1.6～11.1.9 略 ←追記 |

（ 印：改訂箇所、 印：削除箇所）

改訂後

改訂前

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、さ瘡、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]

11.2 その他の副作用

| | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 |
|------|--------|-----------------------------------|---|
| 代謝 | | 高尿酸血症、食欲減退 | 食欲不振、低蛋白血症 |
| 血液 | 血小板数増加 | 血小板増加症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 末梢性浮腫、骨髄機能不全、リンパ節症、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 ^{注1)} | そう痒症、発疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱 |
| 腎臓 | | 腎機能障害、血中クレアチニン増加 | 血中尿素窒素増加 |
| その他 | 頭痛、倦怠感 | 無感情、耳管開放、片耳難聴、発声障害、浮腫 | 無力症、ホルモン値変動／ホルモン値異常、疼痛、感染、感寒、背部痛、白内障 ^{注2)} |

注1) [8.8 参照]

注2) [8.9 参照]

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⁾。

略（変更なし）

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]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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。

略

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）

（ 印：改訂箇所、 印：削除箇所）

〈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、筋痙攣、血中コレステロール増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びリンパ球数減少が各2例（6.3%）であった⁹⁾。

[5.5 参照]

←追記

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)}。

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^{8)~11)}。

18.2 抗腫瘍効果18.2.1 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)}。

18.2.2 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⁾。

(印：改訂箇所、 印：削除箇所)

《改訂理由》

4. 効能又は効果、5. 効能又は効果に関連する注意、11. 副作用、17. 臨床成績、18. 薬効薬理、23. 主要文献「皮膚病変を有する成人T細胞白血病リンパ腫」の適応追加に伴い、記載を追加・整備しました。なお、前項《改訂内容》の5. 効能又は効果に関連する注意、11. 副作用、17. 臨床成績では、本適応追加に基づく主な変更箇所のみを記載し、23. 主要文献は記載を省略しています。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (9.4 生殖能を有する者)

令和5年2月16日付け「厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡 医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスに係る「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)」の一部改正等について」に基づき記載を変更しました。

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
<https://www.minophagen.co.jp>

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