

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

再発・難治性
急性前骨髄球性白血病治療剤
アムノレイク錠[®] 2mg
Amnolake[®] Tablets 2mg

剤 形	錠剤（素錠）
製 剤 の 規 制 区 分	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。）
規 格 ・ 含 量	1 錠中 タミバロテン 2mg を含有
一 般 名	和名：タミバロテン（JAN） 洋名：Tamibarotene（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2005年 4月11日
薬価基準収載・ 発売年月日	薬価基準収載年月日：2005年 6月 3日 発売年月日：2005年 6月13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販 売：日本新薬株式会社 製造販売元：東光薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本新薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/medicine_conts/

本 IF は 2009 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、
医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I Fの様式】

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【I Fの作成】

- ① I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「I F記載要領2008」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I Fの発行】

- ① 「I F記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また、製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	9
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸 収	12
4. 分子式及び分子量	2	4. 分 布	12
5. 化学名(命名法)	2	5. 代 謝	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排 泄	14
7. CAS 登録番号	2	7. 透析等による除去率	14
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15
3. 有効成分の確認試験法	4	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	15
4. 有効成分の定量法	4	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	15
IV. 製剤に関する項目	5	5. 慎重投与内容とその理由	15
1. 剤 形	5	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	16
2. 製剤の組成	5	7. 相互作用	17
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	8. 副作用	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	9. 高齢者への投与	21
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	11. 小児等への投与	21
7. 溶出性	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
8. 生物学的試験法	6	13. 過量投与	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	21
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	15. その他の注意	22
11. 力価	6	16. その他	22
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	IX. 非臨床試験に関する項目	23
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6	1. 薬理試験	23
14. その他	6	2. 毒性試験	23
V. 治療に関する項目	7		
1. 効能又は効果	7		
2. 用法及び用量	7		
3. 臨床成績	7		

X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	26
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27
XI. 文献	28
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
XII. 参考資料	29
1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29
XIII. 備考	30
その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

急性前骨髄球性白血病（APL）に対する第一選択の治療法は化学療法剤による寛解導入法からトレチノインによる分化誘導療法に変わった。トレチノインによる分化誘導療法は化学療法難反応例に有効であること、化学療法に比して致死的な副作用の軽減、高い寛解率の達成など優れた治療法である。しかし、トレチノイン分化誘導療法を受け完全寛解に達した後に再発した症例は極めて難治性であり、しかも、耐性を発現することもあり寛解率が低下する問題があった。

タミバロテンは、新規に合成されたレチノ安息香酸（レチノイド）であり、その化学構造上の特徴は、窒素原子や酸素原子などヘテロ原子および二つのベンゼン環を有することである。分子内にある極性のヘテロ原子のために、従来のレチノイドに比べるとより親水性である。また、レチノイン酸より強い活性を示す。

そこで浜松医科大学(現 愛知県がんセンター名誉総長)の大野らは、タミバロテンの作用に着目し、厚生省がん助成金による「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究(研究代表者:大野竜三)」において、トレチノイン治療後の再発 APL 患者 24 名に対するタミバロテン錠の臨床効果を検討し、58%の完全寛解率を得たと報告している^{参考文献-1)}。

本剤は 1998 年に希少疾病用医薬品に指定され、臨床試験を 1999 年に開始し、その結果、再発又は難治性 APL に対する優れた有用性が認められ 2005 年 4 月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

アムノレイク錠 2mg は急性前骨髄球性白血病の再発例に対して優れた分化誘導能をもつ薬剤である。

1. 急性前骨髄球性白血病の治療剤で国内で初めて合成されたレチノイドである。

2. ATRA 寛解後の再発 APL に対して優れた有効性を示し、難反応例に対しても有効性が期待できる。

臨床第Ⅱ相試験において完全寛解率は 61.5% (24/39 例) であり、ATRA 治療後の初回再発例においては、完全寛解率 81.0% (17/21 例) と優れた臨床試験成績が認められた。

3. 副作用は 97.6% (40/41 例) に認められた。

臨床第Ⅱ相試験における主な副作用は、血中トリグリセリド増加 29 件 (70.7%)、発疹 21 件 (51.2%)、血中コレステロール増加 19 件 (46.3%)、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加 15 件 (36.6%)、骨痛 11 件 (26.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 9 件 (22.0%)、血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加 (22.0%)、発熱 8 件 (19.5%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 6 件 (14.6%)、ヘモグロビン減少 5 件 (12.2%)、白血球数増加 5 件 (12.2%)、皮膚乾燥 4 件 (9.8%) 等であった。重大な副作用として、レチノイン酸症候群、感染症、白血球増加症、間質性肺疾患、縦隔炎および横紋筋融解症が認められた (承認時)。

レチノイン酸症候群：発熱、呼吸困難、胸水貯留、肺浸潤、間質性肺疾患、心嚢液貯留、肺うっ血、低酸素症、低血圧、肝不全、腎機能不全、多臓器不全等の諸症状を伴う

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アムノレイク錠 2mg

(2) 洋名

Amnolake Tablets 2mg

(3) 名称の由来

旧開発コード Am80 と Leukemia (白血病) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

タミバロテン (JAN)

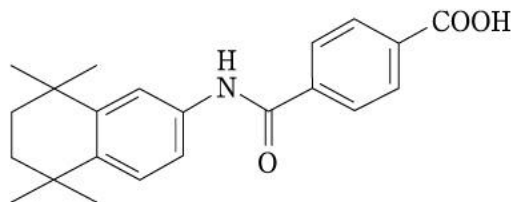
(2) 洋名 (命名法)

Tamibarotene (JAN)

(3) ステム

アロチノイド誘導体: -arotene

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{22}H_{25}NO_3$

分子量: 351.45

5. 化学名 (命名法)

4-[(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)carbamoyl] benzoic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: TOS-80T

別名: Am80 (旧開発コード)

7. CAS登録番号

94497-51-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末

(2) 溶解性

溶 媒	溶媒の量*	日局の表現
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	3.36	溶けやすい
メタノール	24.9	やや溶けやすい
エタノール (95)	13.2	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	54.5	やや溶けにくい
アセトニトリル	126.0	溶けにくい
水	134,000	ほとんど溶けない

*：試料 1g を溶かすのに要する溶媒の量 (mL)

(3) 吸湿性

25°C、40～90%RH で 10 日間保存したところ、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 232°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=2.80 (分光光度計法)

(6) 分配係数

>63900 [1-オクタノール/緩衝液 (pH4.23、25°C)]

854 [1-オクタノール/緩衝液 (pH7.07、25°C)]

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

タミバロテンは温度、湿度並びに光等の影響を受け難く、安定であった。

試 験	保存条件及び期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25°C, 60%RH, 24 箇月	ポリエチレン, アルミ缶 (密閉)	変化なし	
苛酷試験	温 度	50°C, 3 箇月	褐色ガラス瓶 (密閉)	変化なし
		60°C, 3 箇月		
	温湿度	50°C, 96%RH, 3 箇月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化なし
		60°C, 96%RH, 3 箇月		
光	25°C, 2500 lux, 20 日	ガラスシャーレ (被覆) *	変化なし	
加速試験	40°C, 75%RH, 6 箇月	ポリエチレン, アルミ缶 (密閉)	変化なし	

*：ポリ塩化ビニレンフィルムで被覆

強制分解生成物

固体状態では熱、湿度及び光に、溶液状態では中性で安定であったが、酸性では徐々に、アルカリでは急速に分解して、アミン体とテレフタル酸が生成した。

3. 有効成分の確認試験法

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

日局 一般試験法「滴定終点検出法」(指示薬法)により行う。


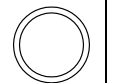
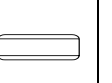
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：錠（素錠）

性状：

表	裏	側面	直径	厚さ	重量
			7mm	3mm	150mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード：

④ 402（錠剤およびPTPシートに表示）

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の有無及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にタミバロテン 2mg を含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁液、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件及び期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25℃, 60%RH, 24 箇月	PTP, 紙箱入り	変化なし	
		PTP, アルミ袋, 紙箱入り		
苛酷試験	温度	60℃, 3 箇月	褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし
		50℃, 3 箇月	褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし
	温湿度	50℃, 96%RH, 3 箇月	褐色ガラス瓶（開栓）	吸湿, 凝集・付着
			PTP, アルミ袋, 紙箱入り	変化なし
	25℃, 97%RH, 3 箇月	褐色ガラス瓶（開栓）	吸湿, 凝集・付着	
		PTP, アルミ袋, 紙箱入り	変化なし	
光	25℃, 2500Lux, 20 日 昼光色蛍光灯下	シャール（ポリ塩化ビニルフィルムで被覆）	変化なし	
加速試験	40℃, 75%RH, 6 箇月	PTP, アルミ袋, 紙箱入り	変化なし	

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

日局一般試験法の溶出試験第2法（パドル法）により試験を行う。

試験液：pH6.8 の緩衝液、900mL

回転数：50 回転/分

定量法：液体クロマトグラフィー

規格：60 分の溶出率 75%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局 一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 一般試験法「液体クロマトグラフィー」による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤の純度試験規格を逸脱する不純物は含まない。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ① 染色体検査 [t(15; 17) 転座] 又は遺伝子検査 (PML-RARA遺伝子) によりAPLと診断された患者に使用すること。
- ② 初発例のAPL患者での本剤の有効性・安全性は確立していない (「臨床成績」の項参照)。
- ③ 本剤により完全寛解を得た後に再発したAPLに対して、本剤の有効性・安全性は確立していない。

2. 用法及び用量

寛解導入療法：1日 6mg/m² を2回にわけて朝、夕食後経口投与し、骨髄寛解が得られるまで投与する。投与期間は本剤の投与開始日から8週間を越えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ① 1日6mg/m² を超える用法・用量での有効性及び安全性は明らかではない。1日12mg/m² を超えて投与した経験はない。
- ② 本剤の寛解後療法の有効性及び安全性は確立していない (投与経験がない)。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{引用文献-1)}

APL患者にタミパロテンとして1日3～12mg/m²を2回にわけて11日～57日間経口投与したときの治療効果を検討した臨床試験において、有効性解析対象例39例の寛解率は以下のとおりであった。

	計	完全寛解	部分寛解	無効	完全寛解率
初 発	5	3		2	60.0%
再 発	34 (9)	21 (2)	2 (0)	11 (7)	61.8%
内 訳					
初回	21 (1)	17 (0)	1 (0)	3 (1)	
2回以上	13 (8)	4 (2)	1 (0)	8 (6)	
総 計	39	24	2	13	61.5%

表中の数字は例数を示す。

括弧内はトレチノイン難反応例と扱った患者 (トレチノインによる寛解後療法 (維持療法) の施行中にAPLが再発した患者が3例、再発後にトレチノインを含む治療が施行されたが、完全寛解を得ることができなかった患者が6例) を示す。

注：初発時にトレチノインを含む導入療法で完全寛解を得た治療歴を有する患者。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査を実施中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、有効性及び安全性について調査するとともに、レチノイン酸症候群、播種性血管内凝固症候群、総コレステロール値、トリグリセリド値、クレアチンキナーゼ値、アミラーゼ値、皮膚症状、肝機能障害、視覚障害、骨痛、高脂血症用剤と本剤との相互作用について、重点的に調査すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

トレチノイン、三酸化ヒ素

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

急性前骨髄球性白血病 (APL) では、第 15 染色体と第 17 染色体の間で相互転座が生じている。転座の結果 *PML-RARA* キメラ遺伝子が形成される。この *PML-RARA* はレチノイドレセプター (RAR) の機能を抑制することで骨髄球系細胞の分化を前骨髄球の段階で阻止する。更に *PML* の機能を阻害することで細胞の増殖能が高まる結果、白血病が発症するものと考えられている。ここに、薬理濃度の薬物が作用すると *PML-RARA* の変異性質が解除され、*PML* 及び *RAR α* の機能が正常化することにより骨髄球系の分化誘導が起こるものと考えられている^{参考文献^{2),3)}}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 細胞増殖試験

NB4 細胞の細胞増殖試験では、タミバロテン及び ATRA の 10^{-8} 及び 10^{-7} M 濃度において細胞数の増殖抑制効果が認められた。代謝物については M-3 及び M-5 は高濃度域に細胞増殖抑制効果が認められたが、ATRA に比べその程度は軽微であった。M-4 では細胞増殖抑制効果は認められなかった。

HL-60 細胞では、タミバロテン及び ATRA とともに濃度依存的に細胞数が減少する傾向が認められたが、M-3、M-4 及び M-5 には明らかな細胞増殖抑制効果は認められなかった^{引用文献²⁾}。

2) 細胞形態学的試験

NB4 細胞の細胞形態学的試験では、タミバロテン及び ATRA いずれにも濃度に依存して細胞分化誘導能が認められた。代謝物については M-5 の 10^{-7} M において細胞分化誘導能が認められた。

HL-60 細胞では、タミバロテン、ATRA 及び M-5 の 10^{-7} M において細胞分化誘導能が認められ、その活性はタミバロテンが最も強かった^{引用文献²⁾}。

3) NBT 還元能試験

NB4 細胞の NBT 還元能試験では、タミバロテン及び ATRA いずれも濃度に依存して NBT 陽性細胞の比率が高まる傾向が認められた。その活性はタミバロテンが最も強く、タミバロテン及び ATRA の EC_{50} 値はそれぞれ 3.5×10^{-9} 及び 1.7×10^{-8} であった。代謝物では、M-3 の 10^{-7} M に弱い効果が認められ、M-5 では 10^{-8} 及び 10^{-7} M において効果が認められた。タミバロテンと ATRA の EC_{50} 値を比較すると、タミバロテンの ATRA に対する相対活性は 495.0 で、ATRA の約 5 倍の活性であった。

HL-60 細胞の NBT 還元能試験では、タミバロテン及び ATRA いずれも濃度に依存して NBT 陽性細胞の比率が高まる傾向が認められ、その活性はタミバロテンが最も強く、タミバロテン及び ATRA の EC_{50} 値はそれぞれ 6.6×10^{-8} 及び 1.8×10^{-7} であった。代謝物では、M-3 の 10^{-7} M 及び M-5 の 10^{-8} M に NBT 陽性率上昇が認められた。M-4 では陽性率の上昇は認められなかった。タミバロテンと ATRA の EC_{50} 値を比較すると、タミバロテンの ATRA に対する相対活性は 266.0 で、ATRA の約 3 倍の活性であった^{引用文献²⁾}。

以上の試験結果より、タミバロテンは NB4 細胞及び HL-60 細胞に対し分化誘導能の活性が認められた。また、M-5 にも NB4 細胞及び HL-60 細胞に対する活性が認められたが、ATRA に比べるとそれぞれ 2/5、1/20 であった。そして M-3 は M-5 に比べて弱く、M-4 は両細胞に対して 10^{-7} ~ 10^{-11} M では分化誘導能は示さなかった^{引用文献²⁾}。

4) 細胞質内レチノイン酸結合蛋白 (CRABP) に対する親和性

CRABP に対する親和性についてタミバロテン及び ATRA を検討したところ、タミバロテンの CRABP に対する親和性は ATRA の約 1/20 であったとの報告がある。CRABP の作用は不明な点が多いが、レチノイン酸の代謝に係わっていると考えられることから、タミバロテンは ATRA に比べ CRABP による代謝の影響は受けにくいものと考えられる^{参考文献-4), 5)}。

5) レチノイド受容体 retinoic acid receptor (RAR) に対する結合能

タミバロテンは RAR α 及び RAR β に選択的に結合し、この RAR に対する結合能について ATRA と比較検討した報告がある。タミバロテンの RAR α 及び RAR β に対する結合能は ATRA に比し大きな違いは認められなかった。一方、RAR γ に対する結合能はタミバロテンには認められなかったが、ATRA は高い親和性を示した^{参考文献-4), 5)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間^{引用文献-1)}

投与後 2~4 時間

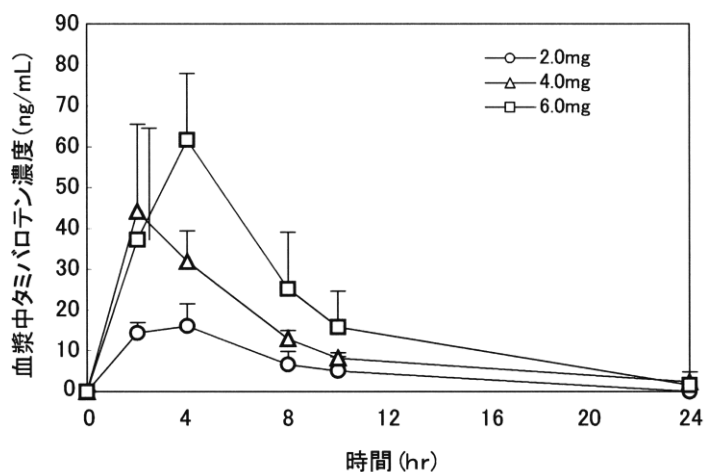
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

APL 患者 10 名に本剤 2.0mg、4.0mg、又は 6.0mg を単回投与した。血漿中未変化体濃度は、投与 2~4 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、用量相関性の吸収が認められた^{引用文献-1)}。

単回経口投与におけるタミバロテンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/body)	2.0 *1	4.0 *2	6.0 *2
T_{max} (hr)	2 ~ 4		
C_{max} (ng/mL)	18.02	44.87	65.22
AUC (hr·ng/mL)	128.37	320.41	430.26
$t_{1/2}$ (hr)	3.4	4.5	4.0

*1 : n=4, *2 : n=3



単回投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

[参考]

本薬のバイオアベイラビリティは、ラット及びイヌでそれぞれ 59.3%及び 95.0%であった。引用文献-29)、30)。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は *in vitro* 試験において約 99%と高く、主にアルブミンと結合する引用文献-3)。

3. 吸収

該当資料なし

[参考]

本薬を単回経口投与すると、投与量の大部分が消化管から速やかに吸収されることが示唆された。雄性ラットに ¹⁴C 標識した本薬を 0.4mg/kg の用量で単回経口投与したとき、24 時間後における放射能の尿中排泄率は 9.6%、糞中排泄率は 66.7%と高かった引用文献-4)。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

[参考]

妊娠中のラットに ¹⁴C 標識した本薬を 0.4mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射能の胎盤通過性は器官形成期では低く、かつ胎児へ移行した放射能の消失も速やかであった。周産期でも同様に放射能の胎盤通過性は低いことが確認されたが、胎児へ移行した放射能の消失は器官形成期に比べ緩慢であった引用文献-7)。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参考]

分娩後 10～11 日目の哺育ラットに ^{14}C 標識した本薬を 0.4mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射能は乳汁中に高く移行するものの、その消失も速やかであり、移行した放射能が長期にわたって残留する可能性は低いことが示唆された^{引用文献-7)}。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

[参考]

雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬を 0.4mg/kg 単回経口投与したとき、放射能の各組織への移行は速やかであった。肝臓、副腎、腎臓、褐色脂肪等の放射能濃度は、血漿中放射能濃度よりも高かった。投与後 24 時間以降は、いずれの組織においても放射能濃度は経時的に減少したが、白色脂肪、皮膚、精巣上体および褐色脂肪からの消失がやや緩慢である傾向が認められた。本薬を 7 日間反復経口投与したとき、その分布は単回経口投与時とほぼ同じ傾向が認められ、その消失は単回経口投与時に比べ緩慢ではあったが、ほぼ同様な推移を示した^{引用文献-4), 5)}。

5. 代謝

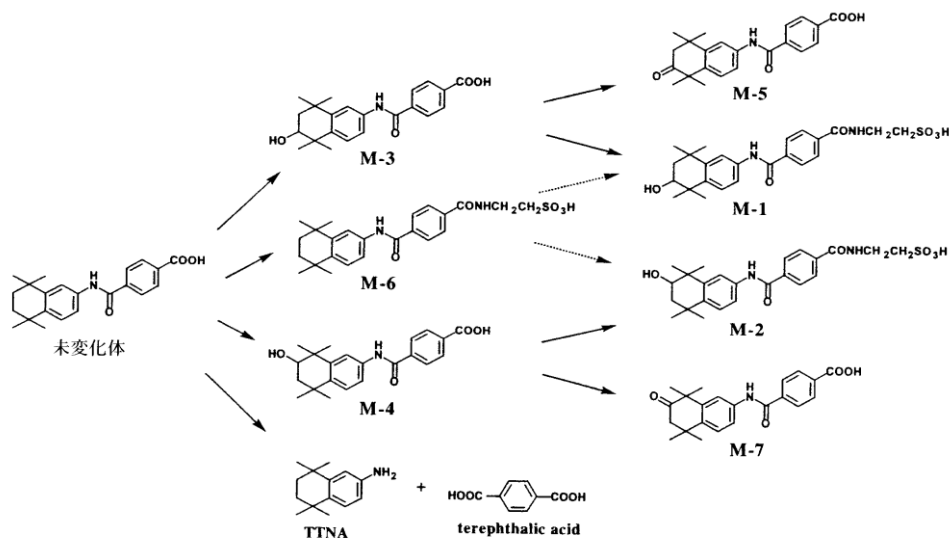
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参考]

本薬の代謝についてラットを用いて検討したところ、本薬の主な代謝部位は肝臓と推察された^{引用文献-4)}。

本薬の代謝経路は以下のように推定された^{引用文献-9)～11)}



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ヒト P450 発現系チトクローム (CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9*1、CYP2C9*2、CYP2C19、CYP2D6*1、CYP2E1 及び CYP3A4) 及び各 P450 分子種特異的阻害剤を用いて、本剤の代謝に関与する分子種の推定を行った。その結果、本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与していることが示唆された。また、本剤は高濃度 (100 µ mol/L) で CYP2C8/9、CYP2C19 および CYP3A4 に対して阻害作用を示した^{引用文献-8)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

[参考]

本薬の排泄についてラット及びイヌを用いて検討したところ、本薬の主排泄経路は糞であった。また、糞中に排泄される放射能の約 60% は胆汁経路であると推察された。さらに ¹⁴C 標識した本薬を 0.4mg/kg の用量で単回経口投与した雄性ラットから採取した胆汁の一部を別の雄性ラットの十二指腸に注入したところ、胆汁中及び尿中に注入量の 43.3% 及び 6.9% の放射能が排泄されたことから、その約 50% が再吸収されるものと考えられた^{引用文献-4), 6)}。

(2) 排泄率

該当資料なし

[参考]

雄性ラットに ¹⁴C 標識した本薬を 0.4mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中には投与した放射能の 11.9%、糞中には 86.4% が排泄された。雄性イヌに ¹⁴C 標識した本薬を 0.4mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中には投与した放射能の 1.7%、糞中には 99.7% が排泄された^{引用文献-4), 6)}

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

警告

1. 本剤による治療は危険性を伴うため、原則として、投与期間中は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、白血病〔特に急性前骨髄球性白血病（APL）〕のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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すること。
2. 本剤はレチノイン酸症候群が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。このような症状があらわれた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な措置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
3. 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」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 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。〕
4. 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。〕

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

妊娠する可能性のある婦人（「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高脂血症の素因がある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) フィブラート系薬剤を使用している患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 肝機能障害のある患者〔類薬（エトレチナート）で、肝障害が悪化するおそれがあることが報告されている。〕
- (4) 腎機能障害のある患者〔類薬（トレチノイン）で、重篤な腎障害を起こすおそれがあることが報告されている。〕
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

- (6) 骨の成長が終了していない可能性がある患者 (25 歳以下の患者) (「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤には催奇形性があり、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 カ月間、投与中及び投与中止後少なくとも 2 年間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 2 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) 本剤の投与中は 1 カ月毎に追加の妊娠検査を実施することが望ましい。
- (3) 本剤はラット、イヌを用いた動物実験で、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、投与中及び投与終了後 6 カ月間は避妊させること。
- (4) 末梢血中の「芽球及び前骨髄球」の和が $1,000/\text{mm}^3$ を超える場合には、化学療法により「芽球及び前骨髄球」の和を $1,000/\text{mm}^3$ 以下にしてから本剤を投与すること。
- (5) 高度の白血球増加症を起こすことがあるので、末梢白血球数が $30,000/\text{mm}^3$ を超えた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (6) APLに併発する播種性血管内凝固症候群 (DIC) では、致命的な出血傾向 (脳出血、肺出血等) が報告されている。本剤投与中にこのような症状があらわれた場合には、出血傾向に対する適切な処置を行うこと。
- (7) 本剤により脂質代謝異常が引き起こされることがあるので、定期的に血中の総コレステロール及びトリグリセリドの検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (8) 本剤により肝機能異常が引き起こされることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (9) フィブラート系薬剤を服用している脂質代謝異常の患者に本剤を投与し、本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が発現し、死亡した症例が報告されているので、異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。
- (10) タミバロテンはラット、イヌを用いた動物実験で過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすことが報告されている。したがって本剤投与中に関節痛・骨痛の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。25 歳以下の患者は、骨の成長が終了していない可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ観察及び定期的な検査を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (11) 本剤は中性付近において溶解度、溶出性等が増加する性質をもつため、無酸症等著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の吸収が増加し、作用が増強されるおそれがある (「相互作用」の項参照)。また、類薬 (エトレチナート) で牛乳または高脂肪食と服用すると吸収が増加することが報告されている。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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起こすおそれがある。	本剤はビタミンAと同じレチノイドである。

(2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)		
<p><i>in vitro</i> 試験において、本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) により代謝されることが示されている。</p>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を誘導する薬剤： フェニトイン、カルバマゼピン (抗てんかん剤)、リファンピシン、デキサメタゾン (副腎皮質ホルモン剤)、バルビツール酸系薬物、セイヨウオトギリソウ [St. John's Wort (セント・ジョーンズ・ワート)] 含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 阻害剤： アズール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、カルシウム拮抗剤、高脂血症用剤 (シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム) 等の薬剤及びグレープフルーツジュース等	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
制酸剤 H₂-受容体拮抗剤： シメチジン等 プロトンポンプ阻害剤： オメプラゾール等	本剤の吸収が増加するおそれがある。	これらの薬剤により胃内の pH が上昇し、本剤の溶解度が上昇し、吸収が増加する可能性がある。

類薬では以下のような相互作用が知られている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇し、フェニトインの作用が増強するおそれがある。	類薬 (エトレチナート) でフェニトインとの併用により、フェニトインの蛋白結合能を低下させるとの報告がある。
抗線溶剤 (トラネキサム酸等)、アプロチニン製剤	類薬 (トレチノイン) において、これらの薬剤を併用した患者で血栓症を発現し、重大な転帰をたどったとの報告があるので、併用に際しては慎重に行うこと。	類薬 (トレチノイン) 投与により、凝固線溶系のバランスが変化するためと考えられている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

臨床試験における安全性評価症例 41 例において、副作用は 40 例 (97.6%) に認められた。主な副作用は、血中トリグリセリド増加 29 件 (70.7%)、発疹 21 件 (51.2%)、血中コレステロール増加 19 件 (46.3%)、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加 15 件 (36.6%)、骨痛 11 件 (26.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 9 件 (22.0%)、血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加 9 件 (22.0%)、発熱 8 件 (19.5%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 6 件 (14.6%)、ヘモグロビン減少 5 件 (12.2%)、白血球数増加 5 件 (12.2%)、皮膚乾燥 4 件 (9.8%) 等であった (承認時)。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **レチノイン酸症候群 (頻度5%以上)** : レチノイン酸症候群 (諸症状 : 発熱、呼吸困難、胸水貯留、肺浸潤、間質性肺疾患、肺うっ血、心嚢液貯留、低酸素症、低血圧、肝不全、腎機能不全、多臓器不全等)が発現し、重篤な転帰をたどることがあるので、観察を十分に行うこと。なお、このような症状が認められた場合には、本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行うこと。
- 2) **感染症 (頻度5%以上)** : 感染症 (肺炎、敗血症等) があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) **白血球増加症 (頻度5%以上)** : 白血球増加症があらわれることがあるので観察を十分に行い、末梢白血球数が $30,000/\text{mm}^3$ を超えた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。また、類薬 (トレチノイン) において、主に好塩基球性分化能を有する APL 患者において、好塩基球増加症が発現し、高ヒスタミン血症に至った例も報告されている。
- 4) **間質性肺疾患 (頻度 5%未満)** : 間質性肺疾患があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) **縦隔炎 (頻度 5%未満)** : 縦隔炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) **横紋筋融解症 (頻度 5%未満)** : フィブラート系薬剤を服用している脂質代謝異常の患者に本剤を投与し、本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が発現し、死亡した症例が報告されているので、異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。

重大な副作用 (類薬) (頻度不明)

類薬で下記の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。

- 1) 類薬 (トレチノイン) で血栓症 (脳梗塞、肺梗塞、その他の動脈又は静脈血栓症等) を起こすことが報告されている。
- 2) 類薬 (トレチノイン) で血管炎を起こすことが報告されている。
- 3) 類薬 (トレチノイン) で錯乱を起こすことが報告されている。
- 4) 類薬 (エトレチナート) で中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、多形紅斑が報告されている。

(3) その他の副作用

その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上	5%未満
精神神経系	頭痛	感覚減退、臭覚錯誤
呼吸器		呼吸困難、喀血、しゃっくり、低酸素症
胃腸障害		口内乾燥、口内炎、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、痔核
皮膚	発疹、皮膚乾燥、湿疹、剥脱性皮膚炎	皮膚炎、そう痒症、水疱性皮膚炎、皮膚刺激
筋・骨格	骨痛、関節痛	筋痛、背部痛
全身状態	発熱	粘膜疹、胸痛、倦怠感、腫脹
血液	白血球数増加、ヘモグロビン減少	血小板数減少、血小板数増加
肝臓	AST 増加、ALT 増加、LDH 増加、ALP 増加	
脂質代謝	TG 増加、TC 増加	
その他	毛包炎、CRP 増加	咽頭炎、耳痛、血中尿素減少、血中ナトリウム減少、血中塩化物減少、尿蛋白、血中アルブミン減少、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、尿潜血

その他の副作用（類薬）（頻度不明）

類薬（トレチノイン）で頭蓋内圧上昇症状を起こすことが報告されている（「小児等への投与」の項参照）。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例数					41 例						
副作用発現例数 (発現率%)					40 例 (97.6%)						
副作用発現件数					213						
		件数	重度	中等度	軽度		件数	重度	中等度	軽度	
精神神経系	頭痛	3		1	2	血液	白血球数増加	5	2	2	1
	感覚減退	1			1		ヘモグロビン減少	5	4		1
	臭覚錯誤	1			1		血小板数減少	2	2		
							血小板数増加	1			1
呼吸器	低酸素症	2		1	1	肝臓	LDH 増加	15		5	10
	呼吸困難	1			1		AST 増加	9			9
	喀血	1		1			ALP 増加	9			9
しゃっくり	1			1	ALT 増加		6		1	5	
胃腸障害	口内乾燥	2			2	脂質代謝	TG 増加	29	1	15	13
	口内炎	2			2		TC 増加	19		1	18
	悪心	2			2	その他	チリ酸症候群	3		1	2
	嘔吐	2		2			毛包炎	3			3
	下痢	1			1		CRP 増加	3	2	1	
	腹痛	1			1		尿潜血	2			2
	消化不良	1			1		咽頭炎	1			1
	便秘	1			1		耳痛	1			1
痔核	1			1	血中尿素減少		1			1	
					血中ナトリウム減少		1		1		
					血中塩化物減少		1			1	
					尿蛋白		1			1	
皮膚	発疹	21		9	12	血中アルブミン減少	1			1	
	皮膚乾燥	4			4	血中アミラーゼ増加	1		1		
	湿疹	3		1	2	総蛋白増加	1			1	
	剥脱性皮膚炎	3		2	1	縦隔炎	1	1			
	皮膚刺激	2			2	間質性肺疾患	1	1			
	そう痒症	2		2		感染症	1		1		
	皮膚炎	1			1						
	水疱性皮疹	1		1							
筋・骨格	骨痛	11	2	3	6	グレードの基準判定は WHO toxicity scale を用いた。但し、WHO に記載のない場合は、JCOG の toxicity criteria 1997 を用いた。					
	関節痛	3		2	1						
	背部痛	2		2							
全身状態	筋痛	1			1						
	発熱	8	2	6							
	胸痛	2			2						
	粘膜疹	1			1						
	倦怠感	1			1						
腫脹	1			1							

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、用量に留意して定期的に血漿アルブミン検査を行い慎重に投与すること [本剤は血漿蛋白との結合性が強いので、血漿アルブミンが減少していると遊離の薬物血漿中濃度が高くなるおそれがある。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験で催奇形性が報告されている^{引用文献-12) ~14)}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0.3mg/kg/dayで、後期死亡胎児数の増加、胎児の外形及び内臓異常として口蓋裂、顔面裂、無眼球、小眼球、眼瞼開存、口角部の裂、外脳、髄膜瘤、耳介形態異常、骨格変異である頸肋、胸椎体ダンベル状骨化が、ウサギの0.1mg/kg/dayで、流産頻発、死亡胎児数の増加、胎児の外表、内臓及び骨格異常などの催奇形性が報告されている。

(2) 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。患者には胎児への毒性の可能性について十分に説明し理解させ、避妊を徹底するよう指導すること（「重要な基本的注意」の項参照）。

(3) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること [動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている^{引用文献-7)}。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

(1) 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。

(2) 幼児又は小児へ投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること [タミバロテンはイヌを用いた動物実験で過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすことが報告されている^{引用文献-15), 16)}。]

(3) 類薬（トレチノイン）において、長期投与した場合に頭蓋内圧上昇症状が報告されている。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

その他の注意

- (1) ラット及びイヌで精巣毒性が報告されている^{引用文献-15) ~18)}。これらの所見は臨床投与条件下における AUC と同程度で認められていることから、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。
- (2) イヌにおいて 39 週間反復投与試験で 0.08mg/kg/day 以上の投与群に角膜混濁及び角膜びらんが報告されている^{引用文献-16)} ので、これらに基づく視覚障害が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (3) イヌにおいて消化管からの出血が報告されている^{引用文献-15), 19)} ことから、消化器障害が疑われる場合には便の性状に注意し、必要に応じて潜血反応等の検査を行うこと。
- (4) イヌにおいて胸骨及び大腿骨骨幹部に骨梁の菲薄化が報告されている^{引用文献-16)}。骨折を起こす可能性があるので観察を十分に行うこと。
- (5) イヌにおいて皮下投与したとき 10mg/kg 以上の投与群の心電図に P 波の振幅縮小や R 波の振幅拡大を発現させることが報告されている^{引用文献-20)}。また、イヌにおいて 4 週間反復投与試験で 0.27mg/kg/day の投与群の心電図に S 波の増高を発現させ、0.08mg/kg/day 以上の投与群に血栓形成及び弁膜血液嚢腫等を発現させることが報告されている^{引用文献-15)}。
- (6) ラットにおいて子宮頸部粘膜上皮及び膈粘膜上皮の角化不全並びに黄体数の減少が報告されている^{引用文献-17), 18), 21)}。
- (7) ラット及びイヌにおいて血球中に移行した本剤の消失は、血漿中の消失より緩慢であることが報告されている^{引用文献-4), 6)}。

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験（一般薬理試験として実施）

マウスの一般症状に対してタミバロテン 0.1～50mg/kg では影響は認められなかった。中枢神経系に対する作用として、10mg/kg 以上で麻酔増強作用、50mg/kg で酢酸 writhing 法における弱い鎮痛作用が認められたが、tail clip 法では鎮痛作用は認められなかった。またマウスの抗痙攣作用及び痙攣誘発作用はなく、ラットの体温にも影響は認められなかった。麻酔下のイヌにタミバロテン（1、10 及び 50mg/kg）を投与した時、血圧、心拍数には影響がみられなかったが、大量投与時には呼吸量（呼吸量/min）は増加し、血流量は減少した。また、中用量以上の投与時には心電図の変化が認められ、P 波振幅縮小及び R 波振幅拡大等が観察された。マウスの小腸内炭末輸送能には影響が認められなかったが、モルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対してそれぞれ 25、200、50 μg/mL 以上で拮抗作用を示した。ラットの尿量には影響がなかったが、50mg/kg で尿中 Na 排泄量は減少した^{引用文献-20}。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{引用文献-22), 23)}

投与経路	経 口	
ラット	LD ₅₀ 値	♂：485mg/kg、♀：342mg/kg
イヌ	概略の致死量	♂：100mg/kg を超える量

[症状]

ラット：死亡例では呼吸緩徐、自発運動抑制、腹臥及び体温低下等が、剖検では前胃・腺胃粘膜の出血及び充血、胸腺、脾臓及び腸間膜リンパ節に萎縮が観察された。生存例では紅涙、肛門周囲の汚れ、呼吸緩徐、脱毛及び痂皮等が、剖検では関節部位における変化として組織学的に骨端閉鎖、骨吸収、関節軟骨の消失、破骨細胞の活性化、骨形成増加、軟骨増生等であった。

イヌ：100mg/kg では全身性の急性症状が発現し、10mg/kg 以上では肋骨・肋軟骨結合部の硬固な白色肥厚が認められ、骨及び軟骨への影響が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験

0、0.016、0.08 及び 0.4mg/kg/day のいずれの投与群においても死亡動物は観察されなかった。血液生化学的検査においては 0.08mg/kg/day 以上の投与群では AST の高値が認められた。病理学的検査においては雄動物の 0.4mg/kg/day 投与群で精巣の小型化（精細管萎縮）が、雌動物では 0.016mg/kg/day 投与群で膈粘膜上皮の角化不全が認められ、0.08mg/kg/day 以上の投与群では膈及び子宮頸部上皮のアポトーシス及び角化不全が認められた^{引用文献-17}。

2) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

0.016、0.08 及び 0.4mg/kg/day のいずれの投与群においても死亡動物は観察されなかったが、0.4mg/kg/day の投与群では雄動物で体重増加抑制傾向が認められた。病理学的検査において雄動物の 0.4mg/kg/day の投与群で精巣の小型化(高度な萎縮)が、雌動物では、0.016mg/kg/day 以上の投与群で膣及び子宮頸部粘膜上皮のアポトーシス及び角化不全が認められた。また、0.4mg/kg/day 群の雄動物では多数例に大腿骨の骨梁の増殖性変化が認められた。この変化のうち、精巣と骨の変化については 4 週間の回復期間中に回復が認められなかった^{引用文献-18)}。

3) イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験並びに 9 週間回復性試験

0、0.08、0.27 及び 0.8mg/kg/day の全ての投与群で顎関節痛、胸腹部の圧痛、起立不能等の一般状態が観察され、0.27mg/kg/day 以上の投与群では体重の減少も認められ、0.8mg/kg/day 投与群では雄 2 例、雌 1 例が一般状態の悪化により切迫屠殺された。0.27mg/kg/day の投与群の心電図に S 波の増高が観察された。また、0.08mg/kg/day 以上の投与群に血栓形成及び弁膜血液囊腫等が認められた。病理学的検査においては下顎関節突起の関節軟骨の化骨化及び骨端板周囲類骨形成、肋骨の骨端板周囲類骨形成及び骨端閉鎖、大腿骨の骨端閉鎖等と精子形成の抑制所見が全ての投与群で認められた。また、皮膚の菲薄化、粘膜のびらんや潰瘍、腸管粘膜の充血・出血等の所見が中及び高用量群で認められた。血液学的検査においては赤芽球系の減少と顆粒球系の増加、血清蛋白分画においてはアルブミンの減少と α_3 及び β_1 グロブリンの増加が全ての投与群で認められた。これらの変化は休薬により概ね回復性を示したが、下顎骨関節突起と大腿骨では休薬後においても骨端閉鎖が認められた^{引用文献-15)}。

4) イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復試験

0.4mg/kg/day の投与群で雄 2 例、雌 1 例の死亡/切迫屠殺が認められた。一般状態では、0.08mg/kg/day 以上で摂餌量減少、自発運動抑制、眼脂、跛行、皮膚の発赤、脱毛等が観察された。更に 0.4mg/kg/day の投与群では血性便、削瘦、顎関節の結節等が観察された。体重は 0.08mg/kg/day 投与群の雌及び 0.4mg/kg/day 投与群の雌雄で減少が認められた。血液学的検査では 0.08mg/kg/day 以上で赤血球系パラメーターの低値と白血球系パラメーターの高値が認められた。血液生化学的検査では 0.08mg/kg/day 以上で ALP の高値、アルブミンの低値、Ca の低値等が認められた。心電図では 0.4mg/kg/day の投与群に QT の延長が認められ、眼科学的検査において結膜の充血、角膜混濁及び角膜びらんが認められた。病理学的検査では精母細胞及び精子細胞の減少を伴う精細管萎縮、精巣上体萎縮、顎関節の関節軟骨消失及び骨新生、上腕骨の骨新生、軟骨新生、胸骨及び大腿骨骨幹部の骨梁の菲薄化、毛包萎縮、消化管粘膜の萎縮等が認められた^{引用文献-16)}。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚の発生への影響に関する試験 (雄投与試験)

0、0.016、0.08 及び 0.4mg/kg/day では、0.4mg/kg/day 投与群で精巣の軟化及び小型化、精巣上体の小型化、明らかな精子形成阻害のほか精子の運動性低下等も認められ、受胎率も明らかな低値 (5.6%) が認められた。これらの変化については、18 週間の休薬期間後も回復性は認められなかった。初期胚発生については、0.4mg/kg/day 投与群で着床前死亡率の高値傾向が認められた^{引用文献-24)}。

- 2) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚の発生への影響に関する試験（雌投与試験）
0、0.06、0.3 及び 1.5mg/kg/day では、1.5 mg/kg/day 投与群で投与 10 日以降に軽度の体重増加抑制と妊娠初期に有意な体重減少が認められた。また、同群では性周期観察において発情前期像又は発情後期像の持続が認められた。黄体数は 1.5mg/kg/day 投与群で低値を示した。胎児においては 1.5mg/kg/day 投与群で生存胚数の低値と着床後死亡率の高値傾向が認められた。これらの変化は 10 週間の休薬により、回復性が認められた^{引用文献-21}。
- 3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験
0、0.08、0.3 及び 1.2mg/kg/day では、1.2mg/kg/day 投与群の母動物において妊娠は認められたものの、胎児の大部分は妊娠初期に死亡し、出産率は 0%であった。出生児においては 0.08 及び 0.3mg/kg/day 投与群で用量依存的に成長阻害所見が認められ、0.3mg/kg/day 投与群では、口蓋裂、耳介欠損等の催奇形性を示唆する所見や 4 日生存率の低値が観察された。また、F₁ 出生児の交尾率の減少傾向及び受胎率の低値は、本薬投与による雄動物への生殖機能障害に起因するものと推察された^{引用文献-12}。
- 4) ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験
0、0.02、0.08 及び 0.3mg/kg/day では、母動物において本薬投与に関連した所見は認められなかったが、胎児では 0.3mg/kg/day 投与群において胎児体重の低値、後期死亡胎児数の増加が認められ、催奇形性を示唆する所見として口蓋裂、顔面裂、無眼球、小眼球、眼瞼開存、口角部の裂、外脳、髄膜瘤、耳介形態異常や種々の骨格変異、骨化遅延等が認められた。なお、口蓋裂については 0.02mg/kg/day 投与群でも観察された^{引用文献-13}。
- 5) ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験
0、0.01、0.03 及び 0.1mg/kg/day では、母動物で 0.1mg/kg/day 投与群において体重増加量の減少や流産が認められた。胎児では 0.1mg/kg/day 投与群において着床後死亡率の増加が認められ、生存胎児数にも低値が認められた。また、催奇形性を示唆する所見として顔面の疣贅、口角や鼻の形態異常、水頭等が観察された^{引用文献-14}。

（4）その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

マウス-ラット系 PCA 反応、モルモット-モルモット系 PCA 反応及びモルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー反応（ASA）を検討したところ、本薬の抗原性は認められなかった^{引用文献-25}。

2) 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウス骨髄細胞及びチャイニーズハムスター（CHL）由来の培養細胞を用いた染色体異常試験から、本薬は遺伝毒性を示さないものと判断された^{引用文献-26}（～28）。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 劇薬、処方箋医薬品 (注意一医師等の処方箋により使用すること)
有効成分 : 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 2年 (外箱に表示の使用期限内に使用すること)

3. 貯法・保存条件

遮光・気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ.安全性 (使用上の注意等) に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、有効性及び安全性について調査するとともに、レチノイン酸症候群、播種性血管内凝固症候群、総コレステロール値、トリグリセリド値、クレアチンキナーゼ値、アミラーゼ値、皮膚症状、肝機能障害、視覚障害、骨痛、高脂血症用剤と本剤との相互作用について、重点的に調査すること。

6. 包装

アムノレイク錠 2mg : PTP 10錠

7. 容器の材質

PTP包装 (ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)
内袋 (アルミニウムラミネート)、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし

同効薬 : トレチノイン、三酸化ヒ素

9. 国際誕生年月日

2005年4月11日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日 : 2005年4月11日

承認番号 : 21700AMZ00597000

11. 薬価基準収載年月日

2005年6月3日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

2005年4月11日～2015年4月10日

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アムノレイク錠 2mg	116657601	4291014F1021	620002491

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-TOS-80T-003
- 2) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-01017
- 3) Mizojiri, K. et al., *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, **47**(1), 259, 1997
- 4) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-2G
- 5) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-4G
- 6) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-5G
- 7) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-3G
- 8) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-6G
- 9) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-8G
- 10) Mizojiri, K. et al. *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, **47**(1), 1, 59, 1997
- 11) Mizojiri, K. et al. *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, **47**(1), 2, 201, 1997
- 12) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-00203
- 13) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-00180
- 14) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-01046
- 15) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-99005
- 16) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-4046
- 17) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-2044
- 18) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-2045
- 19) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-4043
- 20) Algate, D. R. et al., *Ôyô Yakuri / Pharmacometrics* **47**(5), 451, 1994
- 21) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-99007
- 22) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-2038
- 23) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-4041
- 24) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-99006
- 25) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AG-1071-1
- 26) 三宅 幸雄 他, *Progress in Medicine*, **14**(9), 2438, 1994
- 27) 高瀬 史朗 他, *Progress in Medicine*, **14**(9), 2442, 1994
- 28) 高瀬 史朗 他, *Progress in Medicine*, **14**(9), 2447, 1994
- 29) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-11092
- 30) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-11093

2. 参考文献

- 1) Tobita, T. et al., *Blood*, **90**(3), 967, 1997
- 2) 斉藤 英彦, 編集, *カレント内科*, **7**, 93, 1996 (金原出版株式会社)
- 3) 木崎 昌弘, *医学のあゆみ*, **190** (5), 335, 1999
- 4) Hashimoto, Y., *Cell Biol. Rev.*, **25**, 209, 1991
- 5) Hashimoto, Y., *Cell struct. Funct.*, **16**, 113, 1991

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XⅢ. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし