

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 2013 に準拠して作成

急性前骨髄球性白血病治療剤

ベサノイド[®]カプセル10mg

VESANOID[®] Capsule 10mg
トレチノインカプセル

剤形	軟カプセル剤
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カプセル中、トレチノイン 10mg 含有
一般名	和名：トレチノイン（JAN） 洋名：Tretinoin（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年2月28日 薬価基準収載年月日：2007年6月15日 発売年月日：1995年3月22日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者連絡先	担当者氏名： 所 属： 連 絡 先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL:076-478-0032、FAX:076-478-0336（電話受付時間 8:30～17:00、 土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujipharma.jp/

本 IF は、2018年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

[IF 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 IF 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「IF 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。

[IF の作成]

- ① IF 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 IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 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、「IF 記載要領 2013」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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、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 IF 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、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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、IF 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、IF 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、IF 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があり、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

IF 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。IF 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、IF 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。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	16
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	17
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	18
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	26
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	27
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	27
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	27
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	27
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	27
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	28
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	28
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	2. 毒性試験	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	30
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	1. 規制区分	30
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	2. 有効期間又は使用期限	30
7. 溶出性	5	3. 貯法・保存条件	30
8. 生物学的試験法	5	4. 薬剤取扱い上の注意点	30
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	5. 承認条件等	30
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	6. 包装	30
11. 力価	6	7. 容器の材質	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	8. 同一成分・同効薬	30
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6	9. 国際誕生年月日	30
14. その他	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
V. 治療に関する項目	7	11. 薬価基準収載年月日	31
1. 効能又は効果	7	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	31
2. 用法及び用量	7	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
3. 臨床成績	7	14. 再審査期間	31
VI. 薬効薬理に関する項目	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	16. 各種コード	31
2. 薬理作用	10	17. 保険給付上の注意	31
VII. 薬物動態に関する項目	12	XI. 文献	32
1. 血中濃度の推移・測定法	12	1. 引用文献	32
2. 薬物速度論的パラメータ	13	2. その他の参考文献	32
3. 吸収	14	XII. 参考資料	33
4. 分布	14	1. 主な外国での発売状況	33
5. 代謝	14	2. 海外における臨床支援情報	33
6. 排泄	15	XIII. 備考	33
7. トランスポーターに関する情報	15	その他の関連資料	33
8. 透析等による除去率	15		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビタミンAの活性代謝物であるトレチノインは、1955年Robesonらによって合成された。腫瘍領域では1980年にBreitmanらが、ヒト急性骨髄性白血病細胞(HL-60細胞)ならびに、急性前骨髄球性白血病(APL)患者の白血球芽細胞が、トレチノインにより成熟顆粒球へ分化誘導されると報告して以来、トレチノインの分化誘導作用ならびに、臨床試験成績に関する多くの報告がされた。

国内では1992年にAPLに対する臨床試験が開始され、1993年に希少疾病用医薬品に指定された。1995年APLに対する優れた有用性が認められ、承認された。

2008年12月には、薬事法第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果が通知され、安全性及び有効性について再確認された。

2016年11月には、中外製薬株式会社より富士製薬工業株式会社へ製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 経口投与による急性前骨髄球性白血病(APL)治療を可能にした薬剤である。

(2) APLに対して、高い寛解率を示す。

ベサノイド初回投与例において完全寛解率81.5%(22/27例)と高い臨床成績が認められている。化学療法再発・難反応例、化学療法に耐容不能と考えられる症例に対しても、優れた臨床成績が認められている。

(3) APL特有の染色体異常が消失する。

投与前に染色体異常〔(15;17)転座〕を認めた症例の80%で、完全寛解到達後〔(15;17)転座〕の消失が認められている。

(4) 承認時及び市販後の使用成績調査における安全性評価対象例851例中521例(61.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、トリグリセライド上昇119件(14.0%)、レチノイン酸症候群105件(12.3%)、ALT(GPT)上昇78件(9.2%)、AST(GOT)上昇77件(9.0%)、発熱49件(5.8%)等であった。(再審査終了時)

なお、重大な副作用としてレチノイン酸症候群、白血球増多症、血栓症(脳梗塞、肺梗塞、その他の動脈又は静脈血栓症等)、血管炎、感染症(肺炎、敗血症等)、錯乱が、また類薬(エトレチナート)の重大な副作用として、過骨症及び骨端の早期閉鎖、肝障害、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

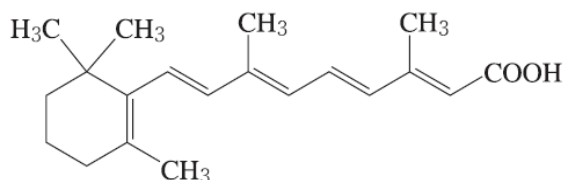
1. 販売名

- (1) 和名 : ベサノイド[®] カプセル 10mg
- (2) 洋名 : VESANOID[®] Capsule 10mg
- (3) 名称の由来 : VESANOID (Vitamin、Retinoid)

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : トレチノイン (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) : Tretinoin (JAN, INN)
- (3) ステム : レチノール誘導体 retin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₀H₂₈O₂
分子量 : 300.44

5. 化学名 (命名法)

(2*E*, 4*E*, 6*E*, 8*E*)-3, 7-Dimethyl-9-(2, 6, 6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl) -2, 4, 6, 8-nonatetraenoic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名 : All-Trans Retinoic Acid
略名 : ATRA
記号番号 : Ro01-5488

7. CAS 登録番号

302-79-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：黄色～淡橙色の結晶又は結晶性の粉末である。
- (2) 溶解性：アセトン、ジクロロメタン及びジエチルエーテルにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性：25℃相対湿度 51～93%で1～7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：該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数：pKa=4.6
- (6) 分配係数：本品のオクタノール・水系の分配係数は、下記に示すとおりで各pH領域で高い脂溶性を示した。

緩衝液	日局第1液 (pH=1.2)	pH4.0 酢酸塩緩衝液	pH7.2 リン酸塩緩衝液
分配係数	10000以上	10000以上	10000以上

- (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

(1) 各種条件下における安定性

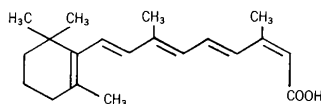
		包装	期間	結果
長期	25℃、60%RH	褐色バイアル	12 ヶ月	変化なし
加速	40℃、75%RH	褐色バイアル	6 ヶ月	変化なし
加温	60℃	褐色ガラス瓶 気密	3 ヶ月	黄色の結晶又は結晶性の粉末で一部に塊及び含量の極わずかな低下が認められた。
曝光	室温、室内散乱光*	**	1200 時間	変化なし
	室温、近紫外線蛍光灯	**	24 時間	変化なし

*白色蛍光灯で約 1,000 ルクスに調整したケース中に保存。

**ガラス製のシャーレに試料の厚さが 3mm になるように入れ、ポリ塩化ビニリデン製のフィルムで覆う。

(2) 強制分解による生成物

固体状態では熱及び湿度に、溶液状態では酸性及び中性で安定であった。固体状態及び懸濁状態では光に対し安定であったが、溶液状態では光により 13 位の二重結合が異性化したイソトレチノインが主に生成した。



[分解物] イソトレチノイン

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

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名		ベサノイドカプセル 10mg
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	トレチノイン 10mg
	添加物	内容物：ミツロウ、硬化油、ダイズ油 カプセル：ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン、D-ソルビトール、D-マンニトール、水素添加オリゴ糖
色	片側半分	黄色～帯赤黄色
	片側半分	赤褐色
剤形		軟カプセル
外形		
長径		約 10.0mm
短径		約 7.0mm
平均重量		約 275mg

(2) 製剤の物性：

日本薬局方一般試験法 崩壊試験法により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード：なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照

(2) 添加物：上記表参照

(3) その他：なし

3. 懸濁剤、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

ベサノイドカプセル 10mg について、最終包装形態、温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $75 \pm 5\% \text{RH}$ の条件下で 6 箇月間保存し、加速試験による安定性試験を実施した。

その結果、全ての試験において規格を満たすものでありベサノイドカプセル 10mg は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

表. ベサノイドカプセル 10mg の安定性試験結果

	0 箇月	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状	片側半分は帯赤黄色，片側半分は赤褐色の楕円形の軟カプセル剤であった。 内容物は帯緑黄色粘稠な懸濁液であった。			
確認試験 (1)	適合	—	—	適合
確認試験 (2)	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量値 (%)	100.33	99.72	99.95	99.93

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 (物理化学的変化)

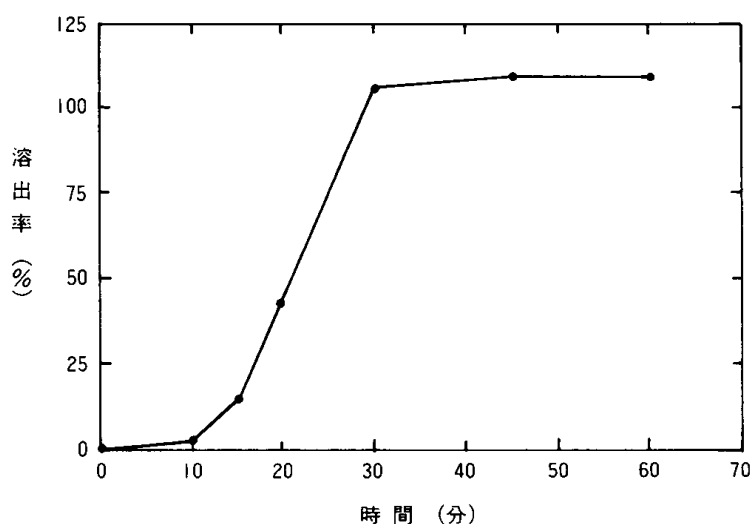
該当資料なし

7. 溶出性

方法：日局一般試験法「溶出試験法 (回転バスケット法)」

条件：回転数 100rpm

試験液：日局崩壊試験法第 1 液



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

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

急性前骨髄球性白血病

2. 用法及び用量

通常、成人には寛解導入療法としてトレチノイン 1 日 60～80mg (45mg/m²) を 3 回に分けて食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)

該当資料なし

(2) 臨床効果¹⁾

急性前骨髄球性白血病 (APL) 患者にトレチノインとして 45mg/m² を 1 日 3 回に分けて 7 日～16 週間、食後に経口投与したときの治療効果を検討した国内臨床試験 (39 施設) において、有効性評価対象症例 38 例の寛解率 (部分寛解以上) は以下のとおりであった。

① 寛解導入効果

	症例数	完全寛解	部分寛解	無効	寛解率 (%)
初回化学療法難反応例	5	5			100
再発後化学療法難反応例	1	1			100
化学療法再発例	15	11		4	73.3
未治療例	6	5		1	83.3
トレチノイン初回治療例 小計	27	22		5	81.5
トレチノイン寛解後再発例	11	3	1	7	36.4
総 計	38	25	1	12	68.4

② APL に伴う播種性血管内凝固症 (DIC) に対する影響

ベサノイド投与前に DIC を合併していた 21 例中、ベサノイド投与後 DIC が消失した症例は 15 例 (71.4%) で、消失までの期間は 7～63 日 (中央値 15 日) であった。また、これら 15 例は全例完全寛解に到達した。

No.	寛解導入効果	投与前の DIC の程度	DIC 消失までの日数	No.	寛解導入効果	投与前の DIC の程度	DIC 消失までの日数
1	完全寛解	軽度	8	12	完全寛解	中等度	15
2	無効	軽度	—	13	無効	中等度	—
3	完全寛解	軽度	15	14	完全寛解	中等度	8
4	完全寛解	軽度	8	15	無効	中等度	—
5	完全寛解	軽度	42	16	無効	中等度	—
6	完全寛解	軽度	63	17	完全寛解	中等度	28
7	完全寛解	軽度	14	18	完全寛解	中等度	15
8	完全寛解	軽度	9	19	完全寛解	中等度	48
9	完全寛解	軽度	7	20	無効	重症	—
10	無効	中等度	—	21	完全寛解	重症	7
11	完全寛解	中等度	22	DIC 消失までの期間 (中央値)			7～63 (15)

③ 異常染色体に対する影響

完全寛解ならびに部分寛解に到達した症例中、ベサノイド投与前に染色体（15；17）転座を認めた10例中8例（80.0％）で完全寛解到達後に染色体（15；17）転座の消失が認められた。

No.	寛解導入効果	染色体	
		投与前	投与後
1	完全寛解	(15；17) 転座	正常核型
2	完全寛解	(15；17) 転座	正常核型
3	完全寛解	(15；17) 転座	正常核型
4	完全寛解	(15；17) 転座	正常核型
5	完全寛解	(15；17) 転座・その他の付加的異常*	正常核型
6	完全寛解	(15；17) 転座・その他の付加的異常*	正常核型
7	完全寛解	(15；17) 転座・その他の付加的異常*	正常核型
8	完全寛解	(15；17) 転座・その他の付加的異常*	正常核型
9	完全寛解	(15；17) 転座	(15；17) 転座
10	部分寛解	(15；17) 転座	(15；17) 転座

*その他の付加的異常：(15；17) 転座以外の染色体異常

④ RAR- α 遺伝子及びPML 遺伝子の再構成に対する影響

ベサノイド投与前及び寛解到達後に RAR- α 遺伝子及び PML 遺伝子解析が可能であった寛解症例中、投与前に RAR- α 遺伝子及び PML 遺伝子の両方あるいはいずれかに再構成が認められた5例全例で、完全寛解到達後、再構成が消失した。

No.	寛解導入効果	投与前		投与後	
		RAR- α 再構成	PML再構成	RAR- α 再構成	PML再構成
1	完全寛解	有	有	無	無
2	完全寛解	有	有	無	無
3	完全寛解	有	有	無	無
4	完全寛解	無	有	無	無
5	完全寛解	無	有	無	無

(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

(6) 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）
1995年4月から2005年1月まで使用成績調査を実施した。
有効性解析対象症例640例における有効症例率は88.91%（569/640例）であり、承認時の有効症例率68.42%（26/38例）を下回ることにはなかった。
安全性解析対象症例810例における副作用発現症例率は59.88%（485/810例）であり、承認時の副作用発現症例率87.80%（36/41例）を上回ることはなかった。なお、安全性の詳細については、「Ⅷ-8. 副作用」参照のこと。
- 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
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

レチノイド（ビタミンA、ビタミンA酸等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{2,3)}

第17染色体上のレチノイン酸受容体(retinoic acid receptor- α : RAR- α)遺伝子と第15染色体上のPML遺伝子*はともに、好中球系細胞を前骨髄球から分葉好中球へと分化させる機能を持つと推定されているが、急性前骨髄球性白血病においては染色体相互転座により形成されたPML-RAR- α キメラ遺伝子が両者のもつ分化誘導作用をブロックすることにより、APL細胞が前骨髄球以降に分化するのを阻止しているものと推定される。ここに、大量のトレチノインが作用すると、キメラ遺伝子の抑制機構が崩れ、前骨髄球からの分化がおこるものと考えられる。

※PML遺伝子：第15染色体に存在する転写関連遺伝子

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 分化誘導作用

① HL-60細胞に対する分化誘導作用^{4,5)} (*in vitro*)

トレチノインによる急性骨髄性白血病株HL-60細胞に対する分化誘導作用を、分化成熟した顆粒球に特異的な機能的マーカーを指標にして、NBT法*¹により検討した。トレチノイン 10^{-10} ~ 10^{-6} mol/Lと共にHL-60細胞を4日間培養した結果、用量依存的にHL-60細胞を成熟顆粒球へ分化誘導することが示された。

また、トレチノインのHL-60細胞に対する分化誘導作用を形態的な変化を指標に検討した。トレチノイン 4×10^{-6} mol/Lと共にHL-60細胞を4~7日間培養し、メイグリュンワルト-ギムザ染色により成熟顆粒球の割合を算出した結果、トレチノインによりHL-60細胞は形態的に成熟顆粒球へ分化成熟したことが示された。

*1 NBT法：顆粒球の分化成熟に伴って急激に活性酸素が生産されることを利用した方法。ニトロブルーテトラゾリウム(NBT)を還元する活性能として評価される。

② NB4細胞に対する分化誘導作用⁶⁾ (*in vitro*)

トレチノイン 10^{-6} mol/Lと共にNB4細胞*²を5日間培養し、48時間及び110時間後の形態、機能、細胞表面抗原、酵素マーカー等の変化を検討した。

その結果、110時間後には明らかな成熟顆粒球の形態的な変化が観察されるとともに、NBT還元能やチトクロームc還元能の亢進*³がみられた。また、顆粒球系の分化抗原であるCD11の急激な発現が認められた。

*2 NB4細胞：(15;17)転座を有し、HL-60細胞よりもAPLに近い*in vitro*細胞株モデルと考えられている。

*3 NBT還元能やチトクロームc還元能の亢進は、トレチノインによって分化誘導されたNB4細胞が、単に形態的な変化のみならず殺菌能といった本来の機能面においても成熟顆粒球へ分化誘導されたことを示していると考えられる。

③ APL 細胞に対する分化誘導作用⁷⁾ (*in vitro*)

・分化誘導作用

35 例の APL 患者の細胞を用いて、トレチノインの分化誘導作用を NBT 法を用いて検討した。

その結果、35 例中 34 例において分化の誘導作用がみられ培養 5 日目では、 $82.6 \pm 18.9\%$ の高い割合で分化誘導作用が示された。

・分化誘導された APL 細胞の形態

トレチノインにより分化誘導された APL 細胞の形態変化を検討した。トレチノイン 10^{-6} mol/L と共に APL 細胞を 5 日間培養し、メイ-グリュンワルト-ギムザ染色により形態的变化を調べた。

その結果、トレチノインにより APL 細胞の形態は成熟顆粒球へ分化成熟したことが示された。これら分化成熟した細胞組織像にはアウエル小体が確認されており、分化成熟した顆粒球が APL 細胞由来であることを強く示唆している。

2) 増殖抑制作用

・HL-60 細胞に対する増殖抑制作用⁸⁾ (*in vitro*)

トレチノインの HL-60 細胞に対する増殖抑制作用を MTT 法^{*4}により検討した。トレチノイン $3 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-5}$ mol/L と共に HL-60 細胞を 7 日間培養した。

その結果、トレチノインは HL-60 細胞に対して用量依存的に増殖抑制作用を示した。

*4 MTT 法：代謝の活発な生細胞にのみ存在する還元酵素が黒褐色のフォルマザン生成物へ還元することを利用して、その量で生細胞数を評価する方法。

(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

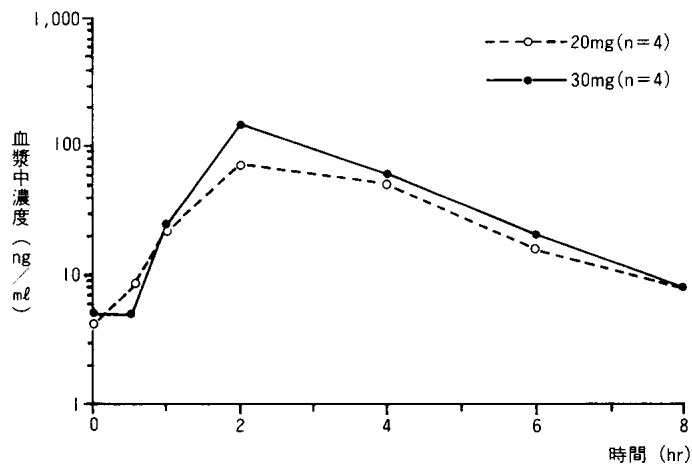
1. 血中濃度の推移・測定法

- (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：2～4 時間⁹⁾
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回経口投与⁹⁾

急性前骨髄球性白血病 (APL) 患者 8 例にトレチノインとして 20mg、30mg を食後単回経口投与したときの血漿中濃度は以下のとおりであった。20mg 投与群と 30mg 投与群間でほぼ用量相関性の吸収が認められた。

単回投与後の血漿中濃度



単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量	症例数	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng · hr/mL)
20mg	4	2.5 ± 0.5	95.8 ± 34.1	1.55 ± 0.27	278.4 ± 92.0
30mg	4	3.5 ± 1.0	155.2 ± 81.3	1.25 ± 0.18	422.0 ± 194.6

mean ± SE

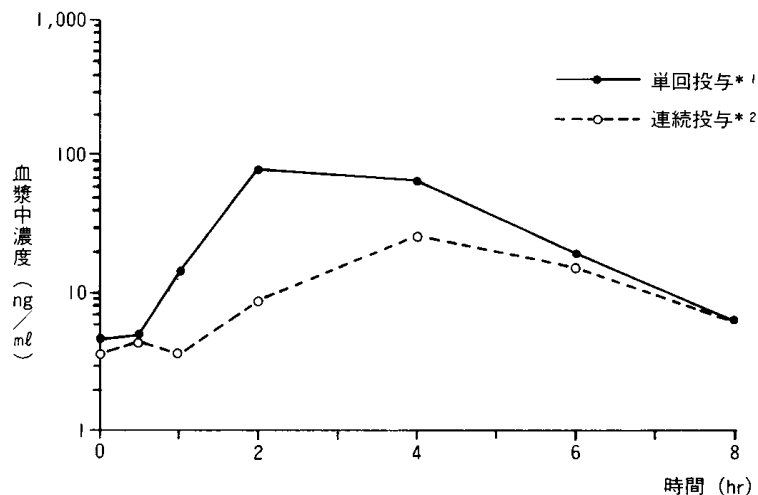
注) 承認用法・用量：トレチノインとして 1 日 60～80mg (45mg/m²) を 3 回に分けて食後経口投与

2) 連続経口投与⁹⁾

APL 患者 3 例にトレチノインとして 20mg を単回投与した後、45mg/m²/日を 32～85 日間連続経口投与し、寛解導入療法を行い、寛解導入後トレチノインとして 20mg を 1 回投与した。

血漿中濃度を単回投与時と比較すると、 C_{max} 及び血中濃度－時間曲線下面積 (AUC) が、それぞれ約 1/4 及び 1/3 まで低下した。 $t_{1/2}$ は単回投与時と比較して若干延長するものの、血漿中濃度は連続投与において蓄積性を示さず、投与中止後速やかに生理的濃度まで低下した。

単回及び連続投与後の血漿中濃度 (n=3)



*1 単回投与：寛解導入療法前の血漿中濃度
*2 連続投与：寛解導入療法後の血漿中濃度

単回及び連続投与後の薬物動態パラメータ

投与時期	化合物 パラメータ	未変化体				イトレチニン	4-オキソ トレチニン	4-オキソ イトレチニン
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)
単回投与		103.7 ±47.0	2.7 ±0.7	297.1 ±127.3	1.33 ±0.22	7.46 ±4.78	2.38 ±0.34	2.57 ±0.53
連続投与		27.3 ±7.2	3.3 ±0.7	108.3 ±18.9	1.96 ±0.14	4.43 ±1.05	2.37 ±0.37	12.0 ±5.02

mean±SE, n=3

注) 承認用法・用量：トレチニンとして1日60~80mg(45mg/m²)を3回に分けて食後経口投与

<参考：海外データ>¹⁰⁾

APL患者7例にトレチニンとして1日45mg/m²を2~6週間経口投与した。最高血漿中濃度及びAUCは初回投与後それぞれ294±89ng/mL、537±191ng·hr/mLであったが、2~6週間後は138±139ng/mL、248±185ng·hr/mLと低下した。これは、トレチニンを連続投与したことにより薬物代謝酵素P-450による代謝が促進されたためと考えられた。

注) 承認用法・用量：トレチニンとして1日60~80mg(45mg/m²)を3回に分けて食後経口投与

- (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変動要因：該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法：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
- (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：95%以上¹⁰⁾

3. 吸収

該当資料なし

<参考：マウス、ラット>^{11,12)}

トレチノイン単回経口投与後の血漿又は血清中未変化体濃度の最高値 (C_{max}) は、マウス (10mg/kg) では投与後 30 分、ラット (5 あるいは 10mg) では 2.5~3 時間に認められた。 C_{max} 到達後ラットでは 0.65 (懸濁液) ~1.02 (マイクロカプセル) 時間の半減期 ($t_{1/2}$) で減少したが、マウスでは 3~4 時間のプラトーを経た後 0.5 時間の $t_{1/2}$ で減少した。ラットにおける絶対バイオアベイラビリティは、13% (マイクロカプセル) ~40% (溶液) 程度であった。

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：マウス>¹³⁾

妊娠 11 日目のマウスにトレチノインを単回経口投与 (10mg/kg) すると、投与後 2 時間以降の胎児中未変化体濃度は母獣血漿中未変化体濃度と同等か上回っていた。胎児中には未変化体以外に 4-オキソ-トレチノイン、イソトレチノインが検出され、4-オキソ-トレチノインが主代謝物であった。

- (3) 乳汁への移行性 : 該当資料なし
- (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：マウス>¹⁴⁾

マウスにトレチノインを単回経口投与 (10mg/kg) したとき、組織中未変化体濃度は投与後 30~120 分までに C_{max} に達した。組織中未変化体濃度の C_{max} は、血清 C_{max} より低い精巣、筋肉、膀胱を除けば、血清での C_{max} の 1.5~8 倍であり、吸収部位である小腸を除けば、特に肝臓、脂肪、脳、腎臓に高い値が認められた。組織中トレチノイン濃度は C_{max} 到達後、約 3 時間プラトーを維持した後、 $t_{1/2}$ 25 分 (脂肪) ~68 分 (脳) で速やかに消失した。

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路⁹⁾

寛解導入療法を行った APL 患者 4 例に、トレチノインとして 20mg を食後単回経口投与したとき、投与後 8 時間までの血漿中代謝物及び 24 時間までの尿中代謝物を測定した。

トレチノインは生体内で一部異性化されイソトレチノインとなり、それぞれが肝臓で 4 位が酸化され 4-オキソ-トレチノイン及び 4-オキソ-イソトレチノインとなるが、これら代謝物は血漿中及び尿中ともわずかししか認められなかった。

尿中代謝物は、グルクロン酸抱合体として 4-オキソ-トレチノイングルクロニド及び 4-オキソ-イソトレチノイングルクロニドが、また、非抱合体としてわずかに 4-オキソ-イソトレチノインが認められた。

注) 承認用法・用量：トレチノインとして 1 日 60~80mg (45mg/m²) を 3 回に分けて食後経口投与

- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 : 該当資料なし
- (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

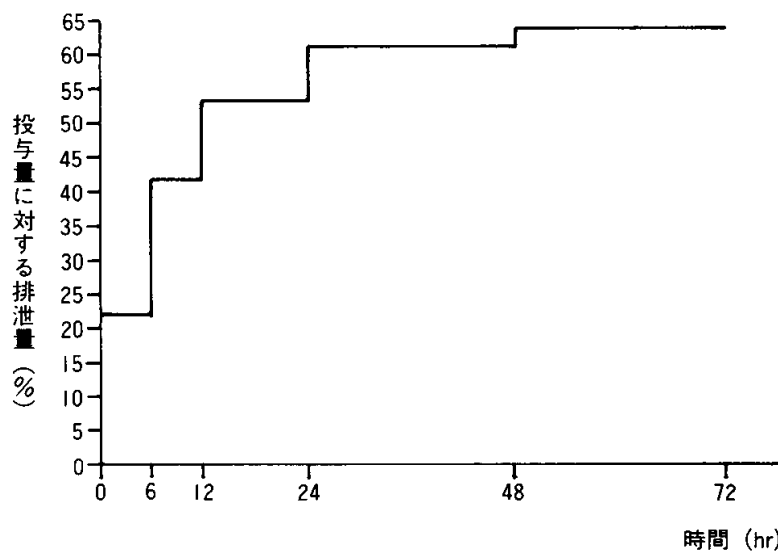
6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路 : 主に尿中及び糞中
- (2) 排泄率 :

<参考 : 海外データ>¹⁵⁾

APL 患者 6 例に [10, 11-³H] トレチノイン 0.14~2.75mg を単回経口投与したとき、投与後 7 日間の尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ平均 63.1% 及び 31.2% であり、尿中への排泄は投与後 72 時間でほぼ終了した。

APL 患者における単回投与後の尿中排泄 (平均値、n = 6)



注) 承認用法・用量 : トレチノインとして 1 日 60~80mg (45mg/m²) を 3 回に分けて食後経口投与

- (3) 排泄速度 : 「6. (2) 排泄率」 参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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。（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
2. 本剤はレチノイン酸症候群等の副作用が起こることがあるので、緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ使用すること。

〔解説〕

1. 本剤のマウス、ウサギ、サルにおける生殖毒性試験において催奇形性が認められたこと、本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に準拠して設定した。
2. APLは症例数が少なく、特異な疾患であり、本剤の使用に関しては十分な知識と経験が必要であると考え、設定した。

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（「Ⅷ-10. 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. 肝障害のある患者 [類似化合物（エトレチナート）で、重篤な肝障害を起こすことが報告されている。]
4. 腎障害のある患者 [重篤な腎障害を起こすおそれがある。]
5. 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。]
6. 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ある。]

〔解説〕

1. 【警告】の解説参照
2. ～6. 本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書、国際標準添付文書 ISPI に準拠して設定した。

【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（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

〔解説〕

【禁忌】の解説参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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) 25歳以下の患者、特に幼児、小児（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ-11. 小児等への投与」の項参照）
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児（「Ⅷ-11. 小児等への投与」の項参照）
- (3) 糖尿病の患者、肥満の患者、アルコール中毒症の患者、脂質代謝異常患者など高トリグリセライド血症の素因がある患者〔脂質代謝異常を起こすおそれがある。〕
- (4) 高齢者（「Ⅷ-9. 高齢者への投与」の項参照）

〔解説〕

- (1)～(4) 本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に準拠して設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 急性前骨髄球性白血病以外には使用しないこと。
- (2) 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。
- (3) 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ヵ月間、投与中及び投与中止後少なくとも1ヵ月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ヵ月毎に追加の妊娠検査を実施することが望ましい。
- (4) **発熱、呼吸困難、胸水貯留、肺浸潤、間質性肺炎、肺うっ血、心嚢液貯留、低酸素血症、低血圧、肝不全、腎不全及び多臓器不全等によって特徴づけられるレチノイン酸症候群が発現し、重篤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。**なお、このような症状があらわれた場合には、**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。**
- (5) 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。
- (6) 高度の白血球増多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、減量又は休薬すること。**
- (7) 急性前骨髄球性白血病に併発する播種性血管内凝固症候群（DIC）では、線溶活性亢進を伴う致命的な出血傾向（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、血小板輸血を含め、出血傾向に対する適切な処置を行うこと。
- (8) 高トリグリセライド血症の患者への投与は脂質代謝障害の危険性が高いので、その素因のある患者には血中トリグリセライドの検査を行うこと。
- (9) 類似化合物（エトレチナート）で肝障害を起こすことが報告されているので、肝機能検査を投与前、投与開始1ヵ月後及び投与中は3ヵ月毎に行い肝障害が疑われる場合には直ちに投与を中止すること。
- (10) 類似化合物（エトレチナート）の長期投与を受けた患者で過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすとの報告がある。従って本剤投与中に関節痛・骨痛の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示すること。また、本剤の長期投与に際しては、定期的な問診（骨・筋等の痛みや運動障害）、X線検査、Al-P、Ca、P、Mg等の臨床生化学的検査を行うことが望ましい。なお、骨の成長が終了していない25歳以下の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ観察

を十分に行いながら（定期的な X 線検査、Al-P、Ca、P、Mg 等の臨床生化学的検査）慎重に投与すること。

- (11) 本剤を 16 週間投与して寛解に到達しない場合は、投与を中止すること。

〔解説〕

- (1) APL 以外の疾患に使用されることを防止するために設定した。
- (2) 本剤の Maus、ウサギ、サルにおける生殖毒性試験において催奇形性が認められたこと、本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に準拠して設定した。
- (3) イソトレチノインは、ヒトにおける未変化体の消失半減期が 10~20 時間と比較的長いことから、海外では 1 ヶ月の避妊期間が設定されている。トレチノインの場合、ヒトにおける未変化体の半減期は投与後 1~2 時間程度と短く、連続投与後も速やかに生理的濃度へ低下する。従って、イソトレチノイン同様の避妊期間、即ち妊娠する可能性のある女性に対して投与後 1 ヶ月間の避妊期間を設定することで、催奇形性発現の危険性を回避できるものと推察される。
- (4) 本剤の臨床試験成績から設定した。
- (5) 厚生省がん研究助成金「治癒と再発防止を目的とする白血病の集学的治療に関する研究」班の第一次研究結果を参考に、「芽球及び前骨髄球」の和が $1,000/\text{mm}^3$ 以上の病勢が進行した症例に対して本剤を単独投与することは、有効性・安全性の面から問題があると判断したため設定した。なお、本剤の臨床試験においても「芽球及び前骨髄球」の和が $1,000/\text{mm}^3$ 以上の症例では、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の単独投与を開始することと規定した。
- (6) 本剤の臨床試験成績において、高度の白血球増多症の報告があるため設定した。なお、末梢白血球数が $30,000/\text{mm}^3$ を超えた 4 例では投与量の減量又は休薬により速やかに回復した。
- (7) 急性前骨髄球性白血病における出血傾向について注意事項として設定した。
厚生省医薬安全局安全対策課長通知（医薬安第 16 号 H13 年 2 月 14 日付）
- (8) 本剤の臨床試験成績から設定した。
- (9) 本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に準拠して設定した。
- (10) 本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に準拠して設定した。
- (11) 本剤を長期投与した場合での安全性及び有効性については十分な報告が得られていないが、中国の M. E. Huang らのトレチノイン投与後、最長 119 日目に完全寛解に到達した症例の報告を参考に、本剤の臨床試験では「16 週間投与して寛解に到達しない場合は投与を中止し、他の治療法を適用する」と規定して試験を進めたことより設定した。

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 の活性代謝物である。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
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。	類似化合物（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	本剤と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。	本剤投与により、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。
アゾール系抗真菌薬 フルコナゾール イトラコナゾール ボリコナゾール 等	本剤の作用を増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素である肝チトクロームP-450が阻害され、本剤の血中濃度及びAUCが上昇する可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び市販後の使用成績調査における安全性評価対象例 851 例中 521 例（61.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、トリグリセライド上昇 119 件（14.0%）、レチノイン酸症候群 105 件（12.3%）、ALT (GPT) 上昇 78 件（9.2%）、AST (GOT) 上昇 77 件（9.0%）、発熱 49 件（5.8%）等であった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

(1) 重大な副作用

- 1) **レチノイン酸症候群**（12.3%）：**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、間質性肺炎、肺うっ血、心嚢液貯留、低酸素血症、低血圧、肝不全、腎不全、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) **白血球増多症**（5.1%）：**白血球増多症**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/mm³を超えた場合には、減量又は休薬すること。また、主に好塩基球性分化能を有する急性前骨髄球性白血病患者において、好塩基球増多症が発現し、高ヒスタミン血症に至った例も報告されている。
- 3) **血栓症**（0.4%）：**血栓症（脳梗塞、肺梗塞、その他の動脈又は静脈血栓症等）**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。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を継続すること。
- 4) **血管炎**（頻度不明）：**血管炎**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、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) **感染症**（頻度不明）：**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、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) **錯乱**（頻度不明）：**錯乱**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、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）（頻度不明）

- 1) 類似化合物（エトレチナート）の長期投与を受けた患者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。
- 2) 類似化合物（エトレチナート）で、肝障害を起こすことが報告されている。
- 3) 類似化合物（エトレチナート）で、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、多形紅斑が報告されている。

(3) 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。

（頻度不明は※）

	5%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満
呼吸器	鼻充血※、ラ音※		喘鳴、咳嗽、咽頭炎
皮膚	発汗※、皮膚出血※	皮膚剥離、皮膚乾燥 ^{注1)} 、発疹、紅斑、性器潰瘍、皮膚炎	ペニス背面乾燥、皮膚発赤、掻痒、湿疹、脱毛、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群等）、結節性紅斑
粘膜	口唇乾燥 ^{注1)} （5.3%）	口内炎（アフタ性、潰瘍性を含む）	粘膜乾燥、口腔粘膜糜爛
脂質代謝	トリグリセライド上昇（14.0%）	総コレステロール上昇	β-リポ蛋白上昇
肝臓	ALT (GPT)（9.2%）、AST (GOT)（9.0%）、LDH(5.6%)、Al-P(5.4%)の上昇		
精神神経系	うつ症状※、視覚障害※、聴覚障害※	頭痛	頭蓋内圧亢進（初期症状：うつ血乳頭、頭痛、悪心、嘔吐、視覚異常）、めまい、不安、眠気、末梢知覚異常
消化器	便秘※、口内水疱※、胃不調※、膵炎※	嘔吐、悪心	食欲不振、下痢、腹痛
骨・筋肉 ^{注2)}	筋骨格痛※、筋炎※	筋肉痛	骨痛、関節痛、背部痛
眼	目の乾燥※		目のかゆみ
腎臓		BUN 上昇	クレアチニン上昇
電解質異常		K 上昇	Na 低下、Cl 低下、高カルシウム血症
その他	発熱(5.8%)、悪寒※、疲労感※、体重変動※、全身脱力感※、不整脈※、蜂巣炎※	アルブミン減少	血小板増多、尿蛋白、尿沈渣、浮腫、胸痛

注1) 観察を十分に行い、症状が認められた場合には、減量又は休業し、副腎皮質ホルモン外用剤等の適切な処置を行うこと。

注2) 速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 1995.4～2005.1	合計
調査施設数 ^{注1)}	24	284	300
調査症例数	41	810	851
副作用等の発現症例数(発現症例率%)	36(87.80%)	485(59.88%)	521(61.22%)
副作用等の発現件数	137	1115	1252

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 1995.4～2005.1	合計
感染症および寄生虫症		21(2.59)	
感染		1(0.12)	1(0.12)
壊死性筋膜炎		2(0.25)	2(0.24)
口腔カンジダ症		1(0.12)	1(0.12)
骨髄炎		1(0.12)	1(0.12)
咽頭炎		1(0.12)	1(0.12)
肺炎		4(0.49)	4(0.47)
鼻炎		1(0.12)	1(0.12)
敗血症		7(0.86)	7(0.82)
敗血症性ショック		1(0.12)	1(0.12)
扁桃炎		1(0.12)	1(0.12)
熱性感染症		1(0.12)	1(0.12)
ブドウ球菌感染		1(0.12)	1(0.12)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		3(0.37)	
皮膚転移		1(0.12)	1(0.12)
骨髄線維症		2(0.25)	2(0.24)
血液およびリンパ系障害		23(2.84)	
貧血		5(0.62)	5(0.59)
骨髄抑制		1(0.12)	1(0.12)
播種性血管内凝固		5(0.62)	5(0.59)
好酸球増加症		1(0.12)	1(0.12)
凝固亢進		1(0.12)	1(0.12)
白血球増加症	4(9.76)	8(0.99)	12(1.41)
汎血球減少症		1(0.12)	1(0.12)
血小板血症		1(0.12)	1(0.12)
貪食細胞性組織球症		1(0.12)	1(0.12)
代謝および栄養障害		76(9.38)	
食欲不振	4(9.76)	3(0.37)	7(0.82)
高カルシウム血症		5(0.62)	5(0.59)
高クロール血症		1(0.12)	1(0.12)
高コレステロール血症	1(2.44)	9(1.11)	10(1.18)
高カリウム血症		5(0.62)	5(0.59)
高トリグリセリド血症		27(3.33)	27(3.17)
高尿酸血症		1(0.12)	1(0.12)
低アルブミン血症		4(0.49)	4(0.47)
低クロール血症		1(0.12)	1(0.12)
低コレステロール血症		1(0.12)	1(0.12)
低カリウム血症		1(0.12)	1(0.12)
低ナトリウム血症		3(0.37)	3(0.35)
低蛋白血症		2(0.25)	2(0.24)
食欲減退		1(0.12)	1(0.12)
高脂血症		22(2.72)	22(2.59)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 1995.4～2005.1	合計
精神障害		1 (0.12)	
不安		1 (0.12)	1 (0.12)
錯覚	1 (2.44)		1 (0.12)
神経系障害		41 (5.06)	
脳幹出血		1 (0.12)	1 (0.12)
脳出血		1 (0.12)	1 (0.12)
肝性昏睡		1 (0.12)	1 (0.12)
痙攣		1 (0.12)	1 (0.12)
意識レベルの低下		4 (0.49)	4 (0.47)
浮動性めまい		3 (0.37)	3 (0.35)
頭蓋内出血		1 (0.12)	1 (0.12)
出血性脳梗塞		1 (0.12)	1 (0.12)
頭痛	12 (29.27)	23 (2.84)	35 (4.11)
感覚減退		1 (0.12)	1 (0.12)
頭蓋内圧上昇		3 (0.37)	3 (0.35)
傾眠		3 (0.37)	3 (0.35)
ウェルニッケ脳症		1 (0.12)	1 (0.12)
非感染性髄膜炎		1 (0.12)	1 (0.12)
眼障害		4 (0.49)	
眼瞼炎		1 (0.12)	1 (0.12)
光視症		1 (0.12)	1 (0.12)
霧視		1 (0.12)	1 (0.12)
アレルギー性強膜炎		1 (0.12)	1 (0.12)
眼そう痒症	1 (2.44)		1 (0.12)
視神経乳頭浮腫		1 (0.12)	1 (0.12)
耳および迷路障害		2 (0.25)	
耳管開放		1 (0.12)	1 (0.12)
耳鳴		1 (0.12)	1 (0.12)
心臓障害		6 (0.74)	
心不全		1 (0.12)	1 (0.12)
急性心不全		1 (0.12)	1 (0.12)
うっ血性心不全		1 (0.12)	1 (0.12)
心嚢液貯留		2 (0.25)	2 (0.24)
心室細動		1 (0.12)	1 (0.12)
血管障害		4 (0.49)	
四肢動脈血栓症		1 (0.12)	1 (0.12)
高血圧		1 (0.12)	1 (0.12)
出血性ショック		1 (0.12)	1 (0.12)
深部静脈血栓症		1 (0.12)	1 (0.12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		127 (15.68)	
咳嗽		7 (0.86)	7 (0.82)
呼吸困難	3 (7.32)	4 (0.49)	7 (0.82)
咯血		1 (0.12)	1 (0.12)
低酸素症	1 (2.44)		1 (0.12)
間質性肺疾患	1 (2.44)	3 (0.37)	4 (0.47)
胸水	2 (4.88)	4 (0.49)	6 (0.71)
胸膜炎		1 (0.12)	1 (0.12)
肺うっ血	1 (2.44)	1 (0.12)	2 (0.24)
肺塞栓症		1 (0.12)	1 (0.12)
肺出血		4 (0.49)	4 (0.47)
肺水腫		1 (0.12)	1 (0.12)
呼吸不全		2 (0.25)	2 (0.24)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 1995.4～2005.1	合計
レチン酸症候群 ^{注2)} 喘鳴	1(2.44)	105(12.96) 1(0.12)	105(12.34) 2(0.24)
胃腸障害		73(9.01)	
腹痛		2(0.25)	2(0.24)
肛門潰瘍		1(0.12)	1(0.12)
口唇炎		6(0.74)	6(0.71)
下痢	1(2.44)	4(0.49)	5(0.59)
口内乾燥		3(0.37)	3(0.35)
胃腸出血		2(0.25)	2(0.24)
消化管壊死		1(0.12)	1(0.12)
歯肉腫脹		1(0.12)	1(0.12)
イレウス		1(0.12)	1(0.12)
麻痺性イレウス		2(0.25)	2(0.24)
口唇乾燥	19(46.34)	26(3.21)	45(5.29)
口唇潰瘍		1(0.12)	1(0.12)
悪心		16(1.98)	16(1.88)
口内炎	2(4.88)	9(1.11)	11(1.29)
舌潰瘍		1(0.12)	1(0.12)
嘔吐	2(4.88)	11(1.36)	13(1.53)
口唇のひび割れ		2(0.25)	2(0.24)
口唇びらん		3(0.37)	3(0.35)
心窩部不快感		1(0.12)	1(0.12)
口腔粘膜障害	1(2.44)	1(0.12)	2(0.24)
消化管びらん		1(0.12)	1(0.12)
肝胆道系障害		57(7.04)	
肝機能異常		38(4.69)	38(4.47)
黄疸		3(0.37)	3(0.35)
肝障害		17(2.10)	17(2.00)
皮膚および皮下組織障害		62(7.65)	
ざ瘡		1(0.12)	1(0.12)
急性熱性好中球性皮膚症		1(0.12)	1(0.12)
脱毛症		1(0.12)	1(0.12)
面皰		1(0.12)	1(0.12)
剥脱性皮膚炎		8(0.99)	8(0.94)
薬疹		5(0.62)	5(0.59)
皮膚乾燥	10(24.39)	15(1.85)	25(2.94)
湿疹	1(2.44)		1(0.12)
紅斑	1(2.44)	7(0.86)	8(0.94)
多形紅斑		1(0.12)	1(0.12)
結節性紅斑		1(0.12)	1(0.12)
間擦疹		1(0.12)	1(0.12)
脂肪織炎		1(0.12)	1(0.12)
陰茎潰瘍形成		1(0.12)	1(0.12)
痒疹		1(0.12)	1(0.12)
そう痒症		5(0.62)	5(0.59)
発疹	1(2.44)	15(1.85)	16(1.88)
紅斑性皮膚疹		1(0.12)	1(0.12)
皮膚落屑		1(0.12)	1(0.12)
皮膚変色		3(0.37)	3(0.35)
皮膚肥厚		1(0.12)	1(0.12)
蕁麻疹		1(0.12)	1(0.12)
全身紅斑		2(0.25)	2(0.24)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 1995.4～2005.1	合計
皮膚硬結		1 (0.12)	1 (0.12)
爪甲縦裂症		1 (0.12)	1 (0.12)
手皮膚炎		1 (0.12)	1 (0.12)
筋骨格系および結合組織障害		23 (2.84)	
関節痛		6 (0.74)	6 (0.71)
関節炎		3 (0.37)	3 (0.35)
背部痛		2 (0.25)	2 (0.24)
骨痛	2 (4.88)	5 (0.62)	7 (0.82)
関節滲出液		1 (0.12)	1 (0.12)
単関節炎		1 (0.12)	1 (0.12)
筋痛	2 (4.88)	7 (0.86)	9 (1.06)
頸部痛		1 (0.12)	1 (0.12)
四肢痛		1 (0.12)	1 (0.12)
筋腫瘍		1 (0.12)	1 (0.12)
腎および尿路障害		17 (2.10)	
蛋白尿		4 (0.49)	4 (0.47)
腎障害		1 (0.12)	1 (0.12)
腎不全		2 (0.25)	2 (0.24)
急性腎不全		7 (0.86)	7 (0.82)
腎機能障害		4 (0.49)	4 (0.47)
妊娠、産褥および周産期の状態		1 (0.12)	
稽留流産		1 (0.12)	1 (0.12)
生殖系および乳房障害	1 (2.44)	9 (1.11)	
陰茎障害	1 (2.44)		1 (0.12)
包皮灸		1 (0.12)	1 (0.12)
陰囊潰瘍		6 (0.74)	6 (0.71)
びらん性亀頭炎		2 (0.25)	2 (0.24)
全身障害および投与局所様態		55 (6.79)	
無力症		1 (0.12)	1 (0.12)
胸部不快感		1 (0.12)	1 (0.12)
胸痛		1 (0.12)	1 (0.12)
粘膜疹		1 (0.12)	1 (0.12)
粘膜乾燥		1 (0.12)	1 (0.12)
多臓器不全		3 (0.37)	3 (0.35)
末梢性浮腫		1 (0.12)	1 (0.12)
疼痛		1 (0.12)	1 (0.12)
発熱	5 (12.20)	44 (5.43)	49 (5.76)
乾燥症		1 (0.12)	1 (0.12)
粘膜びらん		1 (0.12)	1 (0.12)
臨床検査		227 (28.02)	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長		1 (0.12)	1 (0.12)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.32)	75 (9.26)	78 (9.17)
アンモニア増加		1 (0.12)	1 (0.12)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.32)	74 (9.14)	77 (9.05)
血中アルブミン減少	1 (2.44)	4 (0.49)	5 (0.59)
血中アミラーゼ増加		1 (0.12)	1 (0.12)
血中ビリルビン増加		5 (0.62)	5 (0.59)
血中クロール減少	1 (2.44)	5 (0.62)	6 (0.71)
血中コレステロール増加		16 (1.98)	16 (1.88)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 1995.4～2005.1	合計
血中クレアチニン増加		5(0.62)	5(0.59)
血中フィブリノゲン増加		3(0.37)	3(0.35)
血中乳酸脱水素酵素減少		1(0.12)	1(0.12)
血中乳酸脱水素酵素増加	10(24.39)	38(4.69)	48(5.64)
血中カリウム減少		1(0.12)	1(0.12)
血中カリウム増加	1(2.44)	9(1.11)	10(1.18)
血中ナトリウム減少		5(0.62)	5(0.59)
血中ナトリウム増加	1(2.44)		1(0.12)
血中トリグリセリド増加	21(51.22)	71(8.77)	92(10.81)
血中尿素増加	2(4.88)	12(1.48)	14(1.65)
血中尿酸増加		1(0.12)	1(0.12)
C-反応性蛋白増加		4(0.49)	4(0.47)
胸部X線異常		1(0.12)	1(0.12)
好酸球数増加		1(0.12)	1(0.12)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		3(0.37)	3(0.35)
ヘモグロビン減少		2(0.25)	2(0.24)
高比重リポ蛋白減少		1(0.12)	1(0.12)
低比重リポ蛋白増加	5(12.20)		5(0.59)
単球数増加		1(0.12)	1(0.12)
好中球数減少		1(0.12)	1(0.12)
酸素飽和度低下		1(0.12)	1(0.12)
血小板数減少		1(0.12)	1(0.12)
総蛋白減少		6(0.74)	6(0.71)
尿蛋白		1(0.12)	1(0.12)
赤血球数減少		2(0.25)	2(0.24)
体重増加		1(0.12)	1(0.12)
白血球数減少		4(0.49)	4(0.47)
白血球数増加		31(3.83)	31(3.64)
尿沈渣陽性	1(2.44)		1(0.12)
血中ビリルビン減少		1(0.12)	1(0.12)
血中リン増加		1(0.12)	1(0.12)
前骨髄球数増加		2(0.25)	2(0.24)
血小板数増加		3(0.37)	3(0.35)
尿中蛋白陽性	2(4.88)	1(0.12)	3(0.35)
血中アルカリホスファターゼ増加	6(14.63)	40(4.94)	46(5.41)
芽球細胞数増加		2(0.25)	2(0.24)
傷害、中毒および処置合併症		2(0.25)	
水疱		2(0.25)	2(0.24)

副作用名は MedDRA/J ver. 7.1 を使用

注 1) 重複している施設を含む

注 2) レチノイン酸症候群であり、MedDRA ver. 7.1 ではレチン酸症候群となる。レチノイン酸症候群の諸症状として記載されている副作用・感染症はレチノイン酸症候群として集計した。

(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

患者背景	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
安全性解析対象症例	810	485	59.88
【性別】			
男	409	240	58.68
女	401	245	61.10
【年齢】			
<15 歳	17	9	52.94
15 歳 ≤ <65 歳	604	367	60.76
65 歳 ≤	189	109	57.67
【使用理由】			
効能・効果	790	482	61.01
効能・効果外	20	3	15.00
【病期】			
未治療例	616	388	62.99
既治療例	174	94	54.02
地固め療法もしくは維持・強化療法例	20	3	15.00
【合併症の有無】			
無	117	52	44.44
有	692	433	62.57
不明	1	0	0.00
【肝疾患の有無】			
無	774	472	60.98
有	33	13	39.39
不明	3	0	0.00
【腎疾患の有無】			
無	792	476	60.10
有	15	9	60.00
不明	3	0	0.00
【特異体質の有無】			
有	756	454	60.05
無	38	23	60.53
不明	16	8	50.00
【一日平均投与量】			
≤50mg	56	31	55.36
50mg < ≤60mg	302	169	55.96
60mg < ≤70mg	272	173	63.60
70mg < ≤80mg	143	94	65.73
80mg <	37	18	48.65
【併用薬の有無】			
無	69	28	40.58
有	741	457	61.67

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2」の項参照。

9. 高齢者への投与

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いため、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

- (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。
 - 1) ラットで、胎児の化骨遅延、骨格変異 (2mg/kg/日以上) が、マウスで、胎児の内臓異常 (0.7mg/kg/日以上)、外形異常 (2mg/kg/日以上)、外脳症、眼欠損、口蓋裂、骨格異常 (中軸骨格及び長骨等) のビタミンA過剰誘発催奇形性 (6mg/kg/日) が、ウサギで、胎児の無尾、臍帯ヘルニア、内臓異所、両後肢ねじれ (6mg/kg/日) が報告されている。
 - 2) カニクイザルで、胎児死亡 (胚致死、5mg/kg/日以上で用量相関的) が、また、胎児では、外耳欠損、下顎形成不全、口蓋裂等の頭蓋顔面の奇形 (10mg/kg/日)、骨格変異 (5、10mg/kg/日) 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。(「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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。[類似化合物 (エトレチナート) の動物実験 (ラット) で、乳汁中への移行が報告されている。]

11. 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。[類似化合物 (エトレチナート) において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。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特に定められていない

13. 過量投与

特に定められていない

<参考>

ビタミンAの急性中毒症状は重度の頭痛、嘔気、眠気、焦燥感、搔痒感である。ベサノイドの過剰投与例は報告されていないが、発現する症状は同様なものと思われる。それらは可逆的であり何ら処置の必要なく回復すると思われるが、投与2~3時間以内での胃洗浄は有用な処置と考えられる。(拮抗剤：なし。治療法：投与中止及び肝障害では肝保護剤投与)

14. 適用上の注意

該当資料なし

15. その他の注意

なし

16. その他

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 : 該当資料なし
- (2) 副次的薬理試験 : 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験¹⁶⁾

トレチノインの一般薬理作用を検討するため、マウス又はラットを使用し、経口投与による中枢神経系、循環器系、消化器系及び腎機能に及ぼす影響を *in vivo* の試験系で検討した。

一般行動・症状観察において、トレチノインはラット及びマウスの一般行動症状に影響を与えなかった。さらに、マウス、ラットの骨格筋統御能・マウスの正常体温に対する影響も認めなかった。

循環器系に対しては無麻酔拘束ラットで本薬による血圧及び心拍数への影響は認められなかった。

消化器系に対して、本薬はマウスの胃排出能及び腸管輸送能に影響しなかった。

腎機能に対しては無麻酔ラットへの本薬の投与で投与初期に尿量と尿中電解質排泄の増加、投与後期に抑制傾向が認められた。

- (4) その他の薬理試験 : 該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験¹⁷⁾

動物	マウス	ラット
LD ₅₀ 値	経口 : >500 静脈内 : 154 (147~162) 腹腔内 : 208 (201~216)	経口 : >200 静脈内 : 75 (68~82) 腹腔内 : 158 (152~163)
症状	経口 : 鎮静、呼吸抑制 静脈内及び腹腔内 : 鎮静、呼吸抑制、痙攣	

- (2) 反復投与毒性試験¹⁷⁾

ラット (Fü-Albino) に 2、6、20mg/kg/日を 13 週間連日経口投与したとき、20mg/kg 群に体重増加抑制がみられ 2~3 週間で状態が悪化し、四肢の骨折、死亡が発現した。6mg/kg 群では耐薬性はよく、体重増加抑制も軽度で、Al-P の著増、血清蛋白量の減少、骨髄及び脾臓に貧血像、及び皮膚の変化等がみられた。2mg/kg 群では赤血球数の軽度減少、Al-P の軽度増加がみられた以外に特に変化は認めなかった。

イヌ (ビーグル) に 3、10、30mg/kg/日を 13 週間連日経口投与したとき、30mg/kg 群に血液沈降率増加、アルブミン減少、 γ グロブリン増加、皮膚の炎症、精子形成不全及び骨髄の造血過形成等が認められた。10mg/kg 群でも血液沈降率増加、アルブミン減少、 γ グロブリン増加、軽度の皮膚の炎症が低頻度でみられた。

(3) 生殖発生毒性試験¹⁷⁾

① 妊娠前・妊娠初期投与試験

ラット (Fü-Albino) に 0.5、2、5mg/kg/日を経口投与したとき、5mg/kg 群の出生児 (F1) 生存率の軽度低下が認められた。

② 器官形成期投与試験

ラットに 0.7、2、6mg/kg/日を経口投与したとき、2mg/kg 以上群の胎児に化骨遅延及び骨格変異が、6mg/kg 群の出生児の生存率の著しい低下が認められた。

マウス (Fü-Albino) に 0.7、2、6mg/kg/日を経口投与したとき、吸収率の増加及び胎児体重の減少が 6mg/kg 群で、胎児の外形異常が 2mg/kg 以上群で、内臓異常が 0.7mg/kg 以上群で、骨格異常が 6mg/kg 群で認められた。6mg/kg 群でみられた奇形は、外脳症、眼欠損、口蓋裂、中軸骨格及び長骨などを含むビタミンA過剰誘発催奇形性として既知のものであった。出生児の吸収率の増加、生存率の低下が 0.7mg/kg 以上群でみられ、6mg/kg 群では出生後 4 日までに全出生児が死亡し、哺育率の低下が 2mg/kg 以上群で認められた。

ウサギ (スイスヘア) に 0.7、2、6mg/kg/日を経口投与したとき、6mg/kg 群で吸収率の増加、胎児の外形・内臓検査において無尾、臍帯ヘルニア、内臓異所、両後肢ねじれなどの異常がみられ、催奇形性が観察された。

サル (カニクイザル) に 5、10、20mg/kg/日を経口投与したとき、胎児死亡 (胚致死率) は 5、10、20mg/kg 群で各 22%、50%、100%と用量に相関し、主に妊娠 16 日と 20 日の間にみられた。5mg/kg 群の生存胎児の 1/7 例で奇形を伴わない発育遅延がみられた。10mg/kg 群の生存胎児 3/3 例には頭蓋顔面の奇形がみられた。骨格変異は 5、10mg/kg 群とも生存胎児の約 70%にみられ、過去の対照に比較して増加した。

③ 周産期・授乳期投与試験

ラット (Fü-Albino) に 2、5、10mg/kg/日を経口投与したとき、分娩時の生存児数減少及び出生児の生存率 (哺育率) の軽度低下が 5mg/kg 以上群で認められた。

(4) その他の特殊毒性

・変異原性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰変異原性試験 (Ames 試験) を実施した。本試験では、1) トレチノイン自体 (紫外線照射等の前処理を行わない) の変異原性、2) 紫外線を照射したトレチノインの変異原性、及び 3) 紫外線照射により DNA 損傷をおこした菌に対するトレチノインの影響が検討された。その結果、トレチノイン及び紫外線を照射したトレチノインに変異原性は認められなかった。また、トレチノインは、紫外線照射により DNA 損傷をおこした菌の生存率及び変異誘発率に影響を与えなかった。

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－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 3 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、室温保存、吸湿注意

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（2）及び（3）」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ベサノイドカプセル 10mg：100 カプセル（バラ）

7. 容器の材質

外箱 ：紙

瓶 ：褐色のガラス瓶

8. 同一成分・同効薬

<同一成分薬> なし

<同 効 薬> タミバロテン、三酸化ヒ素

9. 国際誕生年月日

1994 年 3 月 31 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2007年2月28日（旧販売名 ベサノイドカプセル：1995年1月20日）
承認番号：21900AMX00157（旧販売名 ベサノイドカプセル：07AMY0010）

11. 薬価基準収載年月日

2007年6月15日（旧販売名 ベサノイドカプセル：1995年3月17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

再審査結果通知年月日：2008年12月19日
薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間

10年間 1995年1月20日～2005年1月19日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）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
ベサノイドカプセル 10mg	109223303	4291006M1034	620005101

17. 保険給付上の注意

特に定められていない。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 山田治 他, 癌と化学療法, 1994; 21(12): 1981-1989.
- 2) 大野竜三, 癌と化学療法, 1993; 20(2): 189-193.
- 3) Kakizuka A. *et. al.*, Cell, 1991; 66(4): 663-674.
- 4) 富士製薬工業株式会社 社内資料 HL-60 細胞株に対する分化誘導作用
- 5) Honma Y. *et. al.*, Biochem Biophys Res Commun, 1980; 95(2): 507-512.
- 6) Lanotte M. *et. al.*, Blood, 1991; 77(5): 1080-1086.
- 7) Chomienne C. *et. al.*, Blood, 1990; 76(9): 1710-1717.
- 8) 富士製薬工業株式会社 社内資料 HL-60 細胞株に対する増殖抑制作用
- 9) 富士製薬工業株式会社 社内資料 単回経口投与後の血漿中濃度推移 (国内)
- 10) Muindi JR. *et. al.*, Cancer Res, 1992; 52(8): 2138-2142.
- 11) McPhillips DM. *et. al.*, Drug Metab Dispos, 1987; 15(2): 207-211.
- 12) Shelley RS. *et. al.*, J Pharm Sci, 1982; 71(8): 904-907.
- 13) Kraft JC. *et. al.*, Drug Metab Dispos, 1991; 19(2): 317-324.
- 14) Kalin JR. *et. al.*, Drug Metab Dispos, 1981; 9(3): 196-201.
- 15) 富士製薬工業株式会社 社内資料 単回経口投与後の尿・糞中濃度 (国外)
- 16) 富士製薬工業株式会社 社内資料 一般薬理試験
- 17) 富士製薬工業株式会社 社内資料 毒性試験

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、スイスをはじめ 30 カ国以上で発売されている。(2006 年 3 月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

(2) 小児への投与に関する情報

X III. 備考

その他の関連資料