

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

### 角化症治療剤

# チガソン<sup>®</sup>カプセル10

# チガソン<sup>®</sup>カプセル25

# TIGASON<sup>®</sup>

## エトレチナートカプセル

剤形	硬カプセル剤
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	チガソンカプセル 10：1カプセル中に エトレチナート 10mg チガソンカプセル 25：1カプセル中に エトレチナート 25mg
一般名	和名：エトレチナート（JAN） 洋名：Etretinate（JAN）
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：1985年1月31日 薬価基準収載年月日：1985年12月10日 発売年月日：1985年12月10日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：太陽ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	太陽ファルマ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-533-030 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.taiyo-pharma.co.jp/">https://www.taiyo-pharma.co.jp/</a>

本 I F は 2014 年 7 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

最新 の 添付 文書 情報 は、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 ホーム ページ <http://www.pmda.go.jp/> にて ご 確認 ください。

## I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 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、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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.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-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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。

2008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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

### 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、添付文書で赤字・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の 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 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」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 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、「I F 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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 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ある。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構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総合機構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、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

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

14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	24
16. その他	24

#### **IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25

#### **X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	28
17. 保険給付上の注意	28

#### **X I. 文献**

1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29

#### **X II. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30

#### **X III. 備考**

その他の関連資料	30
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビタミン A が皮膚・粘膜の正常保持作用を有することは以前から知られていたが、角化症の治療には大量投与を必要とし、肝における過剰蓄積をはじめ、神経毒性や全身の高度の副作用発現などのため、臨床応用には限界があった。F.Hoffmann-La Roche 社は、かねてよりビタミン A の有する抗角化作用に注目し、毒性が少なく治療効果の大きいレチノイド（ビタミン A と類似の構造を有する化合物の総称）として、1500 におよぶ合成レチノイドのスクリーニングにより薬剤を開発した。この薬剤が、エトレチナートカプセル・チガソンである。

本邦においては 1985 年 1 月に承認され、同年 12 月に日本ロシュ株式会社より発売された。2002 年 10 月、日本ロシュ株式会社と中外製薬株式会社との統合により、中外製薬株式会社の製造・発売となった。

2019 年 1 月、太陽ファルマ株式会社は中外製薬株式会社から製造販売を承継した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 諸治療が無効かつ重症の皮膚角化異常症に優れた効果を発揮する。  
従来より適切な治療法がなく、肉体的、精神的苦痛の極めて大きい重症乾癬患者や魚鱗癬患者などに効果を発揮する。  
「V-3 (2) 臨床効果」参照
2. 諸治療が無効かつ重症の口腔粘膜角化性病変に優れた効果を発揮する。  
癌化の可能性の高い白板症、並びに外科的切除の困難な多発性角化病巣にも奏効する。  
「V-3 (2) 臨床効果」参照
3. 経口の難治性角化症治療剤である。  
経口剤のため外用療法や光線療法に比べ煩雑な手間が省ける。
4. 承認時迄の調査及び使用成績調査 2,779 例において、副作用は 1,974 例 (71.0%) に認められた。主な副作用は口唇炎 1,430 件 (51.5%)、落屑 771 件 (27.7%)、口内乾燥 688 件 (24.8%)、皮膚菲薄化 380 件 (13.7%)、そう痒 344 件 (12.4%) 等であった。(再審査終了時)  
なお重大な副作用としては中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、多形紅斑、血管炎があらわれることがある。

使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等については、「X-5. 承認条件等」を参照すること。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

チガソン®カプセル 10

チガソン®カプセル 25

#### (2) 洋名

TIGASON® Capsule 10

TIGASON® Capsule 25

#### (3) 名称の由来

不明

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

エトレチナート (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

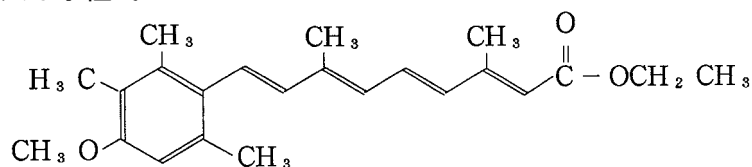
Etretinate (JAN)

etretinate (INN)

#### (3) ステム

retin : retinol derivatives

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>

分子量 : 354.48

### 5. 化学名 (命名法)

Ethyl(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : Ro10-9359

### 7. CAS登録番号

54350-48-0

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄色の粉末である。

##### (2) 溶解性

酢酸エチル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルムに溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、ヘキサンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶 媒	エトレチナート 1g を溶かすに 要する溶媒量 (mL)
クロロホルム	1.91
ジクロロメタン	1.94
1,4-ジオキサン	4.47
酢酸エチル	7.56
アセトン	10.2
ジエチルエーテル	15.8
ヘキサン	85.9
エタノール (99.5)	199
メタノール	381
水	$1.64 \times 10^7$

測定温度：20℃

##### (3) 吸湿性

30℃/90%RH (RH：相対湿度) 及び 40℃/80%RH で 3 箇月保存したところ、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：104～108 ℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

P=671.9 (1-オクタノール/pH7.4 緩衝液)

##### (7) その他の主な示性値

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (363nm) : 1313 (0.1g、1,4-ジオキサン、25000mL)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

温度及び湿度には安定であるが、室内散乱光及び太陽光線による曝光保存では含量低下等の変化

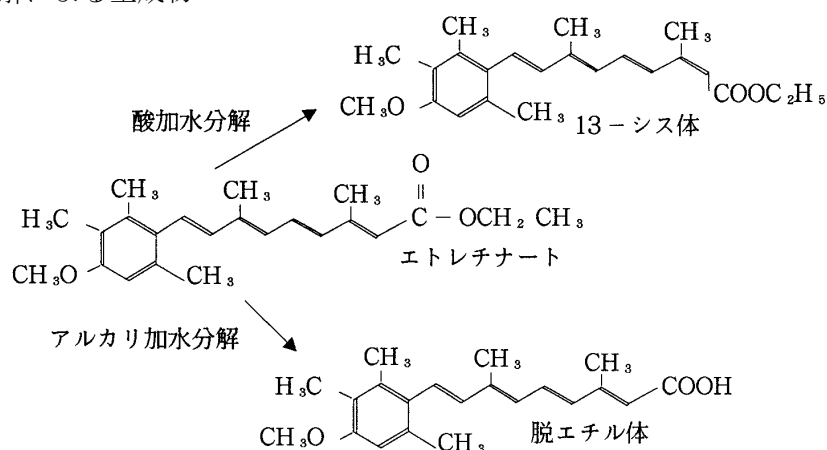


が認められた。しかし室内散乱光下褐色瓶気密では安定であった。

	保存条件 (温度、湿度、光)	包装	期間	変化
長期	25°C/75%RH、遮光	褐色瓶気密	24 箇月	なし
加温	40°C、遮光	褐色瓶気密	3 箇月	なし
	50°C、遮光	褐色瓶気密	3 箇月	なし
加湿	30°C/90%RH、遮光	褐色瓶開放	3 箇月	なし
	40°C/80%RH、遮光	褐色瓶開放	3 箇月	なし
曝光	室内散乱光 (1000lx、1日10時間照射)	無色瓶気密	3 箇月	1 箇月から薄層クロマトグラム上に異種スポットを認め、3 箇月後に含量が約 7%低下した
		褐色瓶気密	3 箇月	なし
	太陽光線 (室内南側窓際)	無色瓶気密	14 日	1 日から含量低下、薄層クロマトグラム上に異種スポットを認め、14 日後に含量が約 18%低下した

注) 加温条件はなりゆき湿度。曝光条件はなりゆき温湿度。

強制分解による生成物



### 3. 有効成分の確認試験法

- ① 硫酸による呈色反応
- ② 塩化アンチモン (III) 試液による呈色反応
- ③ 日局「紫外可視吸光度測定法」による
- ④ 日局「赤外吸収スペクトル測定法」による


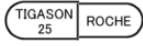
### 4. 有効成分の定量法

日局「紫外可視吸光度測定法」による

## 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	色		剤形	外形	質量
	キャップ	ボディ			
チガソン カプセル 10	淡赤 褐色	淡赤 白色	硬カプセル (4号)		約 103.0mg
チガソン カプセル 25	淡赤 褐色	淡赤 褐色	硬カプセル (2号)		約 209.0mg

#### (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

販売名	チガソンカプセル 10	チガソンカプセル 25
識別コード	TIGASON 10	TIGASON 25

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な 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

チガソンカプセル 10 1カプセル中：エトレチナート 10mg

チガソンカプセル 25 1カプセル中：エトレチナート 25mg

#### (2) 添加物

チガソンカプセル 10

内容物：結晶セルロース、トコフェロール、ゼラチン、デキストリン

カプセル：ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

チガソンカプセル 25

内容物：結晶セルロース、ポビドン、トコフェロール、ゼラチン、デキストリン

カプセル：ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

#### (3) その他

該当しない

### 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

本剤は加温、曝光の各条件下で分解物等の生成が、加湿条件下で固化が認められたが、室温・遮光・気密条件下では 4 年間安定であった。なお、変化が認められた条件では、変化が生じた時点

の成績を示した。

チガソソカプセル 10

	室温	40℃	50℃	25℃	30℃	室 温		室 温	
	遮光	遮光	遮光	75%RH	90%RH	室内散乱光		太陽光線	
				最終製品	最終製品	無色気密容器	最終製品	無色気密容器	最終製品
				48 箇月	6 箇月	2 箇月	1 箇月	3 箇月	2 箇月
性状	—	—	—	固化 +	—	—	—	—	—
薄層クロマトグラフ	—	異種 スポット +	異種 スポット ±	—	—	異種 スポット +	—	—	—
定量	—	—	—	—	—	低下 ±	—	低下 ±	—

—：変化なし、±：わずかな変化、+：変化あり

チガソソカプセル 25

	室温	40℃	50℃	25℃	30℃	室 温		室 温	
	遮光	遮光	遮光	75%RH	90%RH	室内散乱光		太陽光線	
				最終製品	最終製品	無色気密容器	最終製品	無色気密容器	最終製品
				48 箇月	6 箇月	2 箇月	1 箇月	3 箇月	3 箇月
性状	—	—	—	固化 +	—	—	—	—	—
薄層クロマトグラフ	—	異種 スポット ±	異種 スポット ±	—	—	異種 スポット +	—	異種 スポット +	—
定量	—	—	—	—	低下 ±	—	—	低下 +	—

—：変化なし、±：わずかな変化、+：変化あり

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）

該当しない

7. 溶出性

該当資料なし

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日局「紫外可視吸光度測定法」による
- ②日局「薄層クロマトグラフィー」による
- ③塩化アンチモン（Ⅲ）試液による呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法  
日局「紫外可視吸光度測定法」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  
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  
該当しない
  
14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

諸治療が無効かつ重症な下記疾患

乾癬群（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬）、  
魚鱗癬群（尋常性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、  
掌蹠角化症、ダリエー病、掌蹠膿疱症、毛孔性紅色秕糠疹及び紅斑性角化症、  
口腔白板症、口腔乳頭腫及び口腔扁平苔癬

### 2. 用法及び用量

通常成人は寛解導入量エトレチナートとして1日40～50mgを2～3回に分けて2～4週間経口投与する。1日最高用量は75mgまでとする。その後、症状に応じて寛解維持量エトレチナートとして1日10～30mgを1～3回に分けて経口投与する。

幼・小児では寛解導入量エトレチナートとして1日体重1kgあたり1.0mgを1～3回に分けて2～4週間経口投与する。その後、症状に応じて寛解維持量エトレチナートとして1日体重1kgあたり0.6～0.8mgを1～3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、体重、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3月以前の承認であるため該当しない。

#### (2) 臨床効果

承認時まで実施された683例を対象とした一般臨床試験における有効率は以下のとおりであった。

##### ①皮膚科領域

疾患名		例数	有効率 (%) (有効以上)
乾癬群	尋常性乾癬	186	73.1
	膿疱性乾癬	28	92.9
	乾癬性紅皮症	27	96.3
	関節症性乾癬	6	100.0
魚鱗癬群	尋常性魚鱗癬	16	75.0
	水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	16	75.0
	非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	26	96.2
掌蹠角化症	28	82.1	
ダリエー病	35	88.6	
掌蹠膿疱症	46	67.4	
毛孔性紅色秕糠疹	37	70.3	
紅斑性角化症	10	70.0	

##### ②口腔外科領域

疾患名	例数	有効率 (%) (有効以上)
口腔白板症	60	60.0
口腔乳頭腫	10	80.0
口腔扁平苔癬	74	71.6

また、重症の乾癬を対象とした二重盲検比較試験<sup>1)</sup>において本剤の有用性が認められた。

### (3) 臨床薬理試験<sup>2)</sup>

#### 単回投与

健康成人 5 名に対しエトレチナートとして 25、50mg を単回経口投与した結果、血液及び尿の臨床検査において異常は認められなかった。また、一般症状として、50mg 投与において皮膚そう痒感 5 例中 3 例、頭痛 5 例中 2 例、乾燥感 5 例中 1 例が認められた。

#### 反復投与

健康成人 5 名に対しエトレチナートとして 25mg/日 1 日 1 回を 4 日間経口投与した結果、血液及び尿の臨床検査において異常は認められなかった。また、一般症状として、投与 2～3 日目（総投与量 50～75mg）より皮膚及び粘膜の乾燥感 5 例中 4 例、皮膚そう痒感 5 例中 4 例、落屑 5 例中 2 例が認められた。

注) 承認用法・用量：

通常成人は寛解導入量エトレチナートとして 1 日 40～50mg を 2～3 回に分けて 2～4 週間経口投与する。

1 日最高用量は 75mg までとする。その後、症状に応じて寛解維持量エトレチナートとして 1 日 10～30mg を 1～3 回に分けて経口投与する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

「V-2. 用法及び用量」参照

2) 安原一，他：臨床薬理 13：243，1982

### (4) 探索的試験

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

##### プラセボとの二重盲検比較試験<sup>1)</sup>

広範囲に皮疹を有する尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬の患者に、クロスオーバー法にて本剤（1 週目：エトレチナートとして朝 30mg+夜 20mg/日、2 週目～4 週目：症状に応じて増減）またはプラセボ（微結晶セルロース）を投与し、本剤の治療効果を検討したところ、本剤の有用性が認められた（解析対象症例 61 例）。

1) Etretinate 臨床研究班：臨床評価 11：489，1983

#### 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）

1985 年 1 月 31 日から 1991 年 1 月 30 日まで使用成績調査を実施した。

有効性解析対象症例 1,329 例中、皮膚疾患症例 1,247 例における改善率（改善以上）は 81.26%（1,010/1,243 例）、口腔疾患症例 82 例における改善率（改善以上）は 61.73%（50/81 例）であった。また、安全性については「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<sup>3)</sup>

本剤は皮膚角化異常症及び口腔粘膜の過角化病変に対し、対症療法として奏効する。その詳細な作用機序は明らかではないが、落屑（角層細胞の接着力の低下）とともに正常な上皮の再形成（増殖及び分化）に関与するものと考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ①角層細胞接着力の低下<sup>4)</sup>

尋常性乾癬患者 5 例に本剤 50mg/日を 4 週間投与し、投与前後の皮疹部細胞膜超微細構造をフリーズ・フラクチャー電顕的に観察したところ、本剤投与によるデスモゾーム（表皮細胞間接着装置）の縮小が認められた。

デスモゾームの直径の変化

		チガソン投与前	チガソン投与後
デスモゾーム	有棘細胞	0.43±0.07	0.23±0.08
直径 (μm)	角層細胞	0.35±0.03	0.14±0.03

##### ②正常上皮の再形成<sup>5)</sup>

尋常性乾癬患者 2 例に本剤の臨床用量を投与して皮疹の組織学的変化を光顕、電顕的に観察したところ、本剤投与により表皮形態の正常化が認められた。

#### (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

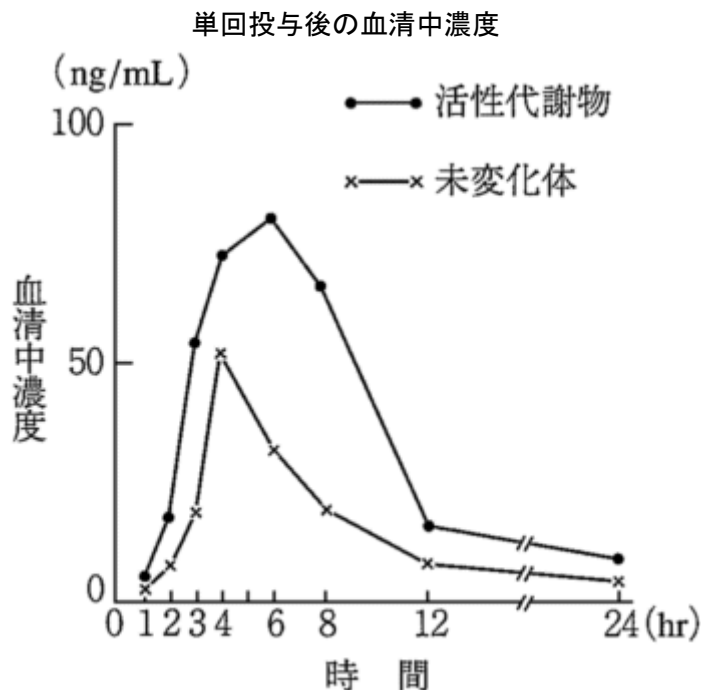
(1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子 5 例にエトレチナートとして 25mg を単回経口投与したとき、未変化体及び活性代謝物（脱エチル体）の血清中濃度は下図のとおりであった。また、薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。<sup>2)</sup>



薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エトレチナート	$50 \pm 25$	$4 \pm 1$	$2 \pm 1$
活性代謝物 (脱エチル体)	$85 \pm 25$	$6 \pm 2$	$4 \pm 1$

Mean  $\pm$  SD

#### <海外データ>

チガソンの長期投与（4～234 週）を受けた 197 例の患者におけるエトレチナートの排泄半減期は約 100 日と考えられた。単回経口投与時に比べ、このような長い排泄半減期を示す理由としては、長期投与中に脂肪組織（主に皮下脂肪）に取り込まれたエトレチナートが徐々に血中へ流出してくることが考えられた。<sup>6)</sup>

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。



### 食事の影響（海外データ）

角化症患者 10 例において、本剤 1mg/kg を牛乳 480mL で服用したとき、本剤の血清中濃度は水で服用した場合の約 260%に増加した<sup>7)</sup>。また、健康成人男子 8 例において、本剤 100mg<sup>\*</sup>を高脂肪食（脂肪 111g）と服用したとき、本剤の血漿中濃度は絶食時服用の約 450%に増加した<sup>8)</sup>。

（エトレチナートは脂溶性のため、吸収の程度を一定にするためには、食事の質を均一化させる必要がある。）

食事中または食直後の投与により吸収率が増加するとの報告<sup>9)</sup>がある。

※承認された用量は、1 日最高 75mg までである。

- (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) 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

<海外データ><sup>6)</sup>

30～70%（健康人空腹時）

### (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

未変化体、活性代謝物とも 99%以上（ヒト血漿）。

## 3. 吸収

<海外データ><sup>6)10)</sup>

吸収部位：腸管            経路：門脈

吸収率：約 40%（乾癬患者）

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

<海外データ><sup>11)</sup>

脳内濃度：2  $\mu$  g/g 以下（チガソン 0.5mg/kg/日を 3 年間経口投与した患者）

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉<sup>12)</sup>

<sup>3</sup>H-エトレチナート 2mg/kg 単回経口投与後の胎盤等への総放射活性分布 (ラット、 $\mu\text{g}$  当量 /g)

組 織	投与後時間	妊娠 14 日目投与 4 時間後
母 獣 血 液		0.47
胎 盤		0.42
羊 水		0.06
胎 児		0.21

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉<sup>12)</sup>

分娩 6 日後の授乳ラットに <sup>3</sup>H-エトレチナート 2mg/kg を単回経口投与して総放射活性を測定したところ、投与 4、6、8 時間後の乳汁中の値は血中の値の約 3 倍であった。乳汁最高値は 0.74  $\mu\text{g/mL}$  (8 時間後) であった。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

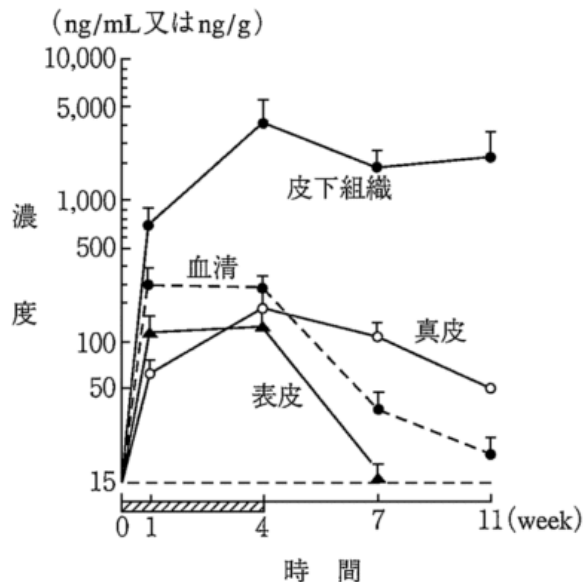
### (5) その他の組織への移行性

<海外データ>

チガソン 0.5mg/kg/日を 3 年間経口投与した患者の剖検にてエトレチナートの体内分布を調べたところ、体脂肪に特異的貯留性 (8  $\mu\text{g/g}$ ) が認められた。その他の組織 (肝・腎・脾、表皮) はいずれも 2  $\mu\text{g/g}$  以下であった。<sup>11)</sup>

患者 8 例にエトレチナートとして 1 日 50mg を 4 週間連続経口投与したとき、投与中及び投与中止後 7 週目までの皮下組織、血清、真皮、表皮における未変化体と活性代謝物の合計濃度は下図のとおりであった。<sup>13)</sup>

4 週間連続経口投与後の未変化体と活性代謝物の合計濃度



## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

〈海外データ〉

主に腸管及び肝臓にて活性代謝物 (脱エチル体) に代謝される。

- (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  
〈海外データ〉<sup>14)</sup>  
有：脱エチル体
- (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<sup>2)</sup>  
健康成人男子 5 例にエトレチナートとして 1 日 25mg を 4 日間連続経口投与したとき、投与開始後 7 日目までに糞便中に未変化体は投与量の約 49%、活性代謝物は数%が認められたが、尿中にはいずれも認められなかった。
- (2) 排泄率  
「VII-6 (1) 排泄部位及び経路」参照
- (3) 排泄速度  
「VII-6 (1) 排泄部位及び経路」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

- (1) 腹膜透析  
該当資料なし
- (2) 血液透析  
該当資料なし
- (3) 直接血液灌流  
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】

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）

（解説）

本剤は、動物実験はもとより、外国での臨床成績において、催奇形性が報告<sup>15)16)</sup>されており、特に警告表示することにした。

### 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（「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 [肝障害が悪化するおそれがある。]
4. 腎障害のある患者 [本剤の作用が増強するおそれがある。]
5. ビタミンA製剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
6. ビタミンA過剰症の患者 [ビタミンA過剰症状が悪化するおそれがある。]

【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）

（解説）

1. 本剤には催奇形性がある。
2. 再投与により、前回よりも更に強く過敏症があらわれる可能性がある。
3. 本剤投与後に肝障害が発現したとの副作用報告がある。そのため、既に肝障害のある患者では、本剤投与により肝障害が悪化するおそれがある。
4. 本剤は一部が腎臓で代謝され尿中に排泄される。そのため、腎障害のある患者では本剤の代謝・排泄が遅れ、副作用が増強するおそれがある。
5. ビタミンA製剤との併用により、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. 本剤の副作用はビタミンA過剰投与時の副作用と類似している。そのため、既にビタミンA過剰症のある患者では、本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。

### 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（「小児等への投与」の項参照）
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照）
- (3) 糖尿病患者、肥満者、アルコール中毒症患者、脂質代謝異常患者など高中性脂肪血症の素因がある患者〔脂質代謝異常が起こるおそれがある。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

（解説）

- (1) 過骨症及び骨端の早期閉鎖があらわれることがある。
- (2) 安全性が確立していない。
- (3) 重要な基本的注意（5）参照。
- (4) 一般に高齢者では生理機能が低下している。

## 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、また副作用の発現頻度が高いので、諸治療が無効な重症の場合にのみ、使用上の注意を考慮して使用すること。  
なお、使用に際して患者に以下の副作用についてよく説明すること。
- (2) 本剤の使用に際しては、**患者**又はそれに代わり得る適切な者に次の注意事項についてよく説明し、理解させた後、**同意を書面で得てから使用**すること。
  - 1) 妊娠する可能性のある婦人への投与に際しては、次の正常な生理周期の2日又は3日目まで投与を開始しないこと。また、本剤の投与開始前2週間以内の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを確認すること。
  - 2) 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、**投与中及び投与中止後少なくとも2年間は避妊**させること。
  - 3) 本剤はモルモット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、**投与中及び投与中止後少なくとも6ヵ月間は避妊**させること。
  - 4) 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、**投与中及び投与中止後少なくとも2年間は献血を行わないよう**指導すること。
- (3) 本剤の長期投与を受けた患者で**過骨症及び骨端の早期閉鎖**を起こすことがある。したがって投与中に**関節痛・骨痛等の症状**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（定期的なX線検査、Al-P、Ca、P、Mg等の臨床生化学的検査）を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (4) 本剤は**肝障害**を起こすことがあるので肝機能検査は投与前、投与開始1ヵ月後及び投与中は3ヵ月ごとに行うべきであり、肝障害が疑われるときは直ちに投与を中止すること。
- (5) 本剤の高中性脂肪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。
- (6) 本剤の投与により**脱毛**が起こることがある。
- (7) 本剤は臨床試験で落屑、口唇炎の副作用発現率が高いので十分な経過観察を行い、投与量の増減又は投与の継続を慎重に判断すること。口唇炎の対症療法には、ワセリンやコルチコイド外用剤が用いられている。

（解説）

- (2) 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必要であるため、使用に際し同意書を交わすよう設定された。
  - 1) 妊娠する可能性のある婦人への投与に際し、妊娠していないことの確認を徹底するため、具

体的な確認方法を明記した。

- 2、4) 本剤は体内残留時間が長く投与中止後 1 年以上においても血中から未変化体が微量に検出されたとの報告<sup>9)</sup>があり、安全性を考慮してこの期間が設定された。
- 3) 臨床はもとより、動物実験でも本剤を投与されたオスでの催奇形性の報告はない。しかし、ヒトで精子形成能への影響（乏精子症）の報告<sup>17)</sup>がある。また、動物実験で精子形成能への影響が認められ、投与中止後 6 週間で回復したとの報告<sup>18)</sup>がある。そのため、ヒトでは精原細胞から精子までの分裂・成熟に 74 日要することから安全性を考慮してこの期間が設定された。
- (3) 骨異常は不可逆的であるため、早期発見・重篤化防止のためにも定期的な問診をはじめ各種臨床検査の実施が設定された。また一般にヒトでの骨の成長は 25 歳位で終了するとされているので、25 歳以下の患者への投与は慎重投与と設定された。
- (5) 本剤投与後に、脂質代謝異常が発現したとの副作用報告がある。

## 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 の正常血中濃度には影響を及ぼさないが、ビタミン A 過剰症と類似した副作用症状があらわれることがある。	本剤はビタミン A 様作用を示すため、ビタミン A 様作用が増強される。

### (2) 併用注意とその理由

相互注意（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。	フェニトインの蛋白結合能を低下させることがある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

副作用
承認時迄の調査及び使用成績調査 2,779 例において、副作用は 1,974 例（71.0%）に認められた。主な副作用は口唇炎 1,430 件（51.5%）、落屑 771 件（27.7%）、口内乾燥 688 件（24.8%）、皮膚菲薄化 380 件（13.7%）、そう痒 344 件（12.4%）等であった。（再審査終了時）

### (2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）
中毒性表皮壊死症（LyeII 症候群）、多形紅斑、血管炎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。

(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。

(頻度不明は※)

	5%以上又は 頻度不明	1～5%未満	1%未満
皮膚	落屑 (27.7%)、皮膚菲薄化 (13.7%)、そう痒 (2.4%)、脱毛 (6.6%)、爪囲炎 (5.5%)、毛髪異常 (縮れ、変色等) ※	爪脆弱化、皮下出血、紅斑、色素沈着、発汗、皮膚乾燥	亀裂、ざ瘡、水疱、発疹
粘膜	口唇炎 (51.5%)、口内乾燥 (24.8%)、鼻腔乾燥 (6.3%)、口角炎 (7.9%)	口内炎	口腔内びらん、舌痛、咽頭痛
肝臓	黄疸※	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH の上昇	
骨・関節	骨異常 (過骨症、骨端の早期閉鎖、骨痛等) ※		関節痛
脂質代謝		トリグリセライド値、血清コレステロール値の上昇	
腎臓	クレアチニン値上昇※		頻尿、BUN 上昇
血液			貧血、白血球減少、白血球増多
眼	夜間視力低下※	結膜炎	眼脂、眼痛、眼精疲労、眼瞼腫脹 (乾燥、そう痒)、目のかすみ
消化器		食欲不振、嘔気、嘔吐	腹痛、下痢
精神神経系	頭蓋内圧亢進 (初期症状: うっ血乳頭、頭痛、悪心、嘔吐、視覚異常) ※注2)	頭痛、頭重	めまい、しびれ感、不眠
その他	肉芽腫※、筋肉痛※	ほてり、けん怠感 (脱力感)	悪寒、発熱、体重減少、浮腫、中耳炎 (耳漏)、耳鳴、味覚異常、耐糖能異常

注2) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 1985.1.31~1991.1.30	合計
調査施設数①		108	495	603
調査症例数②		773	2006	2779
副作用発現症例数③		721	1253	1974
副作用発現件数④		3211	3068	6279
副作用発現症例率 (③/②×100)		93.27%	62.46%	71.03%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)			
皮膚・皮膚附属器障害		595(76.97)	562(28.02)	1157(41.63)
落屑		491(63.52)	280(13.96)	771(27.74)
皮膚菲薄化		222(28.72)	158(7.88)	380(13.67)
そう痒		258(33.38)	86(4.29)	344(12.38)
脱毛(症)		111(14.36)	74(3.69)	185(6.66)
爪囲炎		94(12.16)	60(2.99)	154(5.54)
毛囊炎・丘疹		35(4.53)	25(1.25)	60(2.16)
発汗		47(6.08)	4(0.20)	51(0.84)
紅斑		15(1.94)	32(1.60)	47(1.69)
爪脆弱化		13(1.68)	33(1.65)	46(1.66)
皮下出血		20(2.59)	22(1.10)	42(1.51)
色素沈着		19(2.46)	20(1.00)	39(1.40)
皮膚乾燥		4(0.52)	34(1.69)	38(1.37)
皮膚亀裂		8(1.03)	18(0.90)	26(0.94)
皮膚ピリピリ感		13(1.68)	2(0.10)	15(0.54)
ざ瘡		2(0.26)	6(0.30)	8(0.29)
水疱		5(0.65)	3(0.15)	8(0.29)
皮膚びらん		1(0.13)	4(0.20)	5(0.18)
発疹			4(0.20)	4(0.14)
爪変形		1(0.13)	2(0.10)	3(0.11)
丘疹			3(0.15)	3(0.11)
光線過敏症		1(0.13)	1(0.05)	2(0.07)
紅皮症			2(0.10)	2(0.07)
皮膚異和感		2(0.26)	1(0.00)	2(0.07)
肝斑		1(0.13)		1(0.04)
鱗屑			1(0.05)	1(0.04)
脂漏性皮膚			1(0.05)	1(0.04)
爪炎			1(0.05)	1(0.04)
爪(甲)剥離症		1(0.13)		1(0.04)
皮膚萎縮			1(0.05)	1(0.04)
皮膚炎			1(0.05)	1(0.04)
皮膚の粘着感			1(0.05)	1(0.04)
爪甲下膿瘍		1(0.13)		1(0.04)
筋・骨格系障害		16(2.07)	68(3.39)	84(3.02)
関節痛・骨痛			53(2.64)	53(1.91)
関節痛・疼痛・四肢痛・手足痛		16(2.07)		16(0.58)
関節痛			8(0.40)	8(0.29)
骨(部)痛			5(0.25)	5(0.18)
過骨症			4(0.20)	4(0.14)
筋肉痛			2(0.10)	2(0.07)
骨折			1(0.05)	1(0.04)
腰椎・股関節の屈曲運動制限			1(0.05)	1(0.04)
中枢・末梢神経系障害		60(7.76)	39(1.94)	99(3.56)
頭痛・頭重		55(7.12)		55(1.98)
頭痛			26(1.30)	26(0.94)
頭重(感)			11(0.55)	11(0.40)
めまい			5(0.25)	5(0.18)



副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
しびれ (感)	1(0.13)	1(0.05)	2(0.07)
肩こり	1(0.13)		1(0.04)
振戦		1(0.05)	1(0.04)
知覚過敏	1(0.13)		1(0.04)
視覚障害	58(7.50)	52(2.59)	110(3.96)
結膜炎	46(5.95)	16(0.80)	62(2.23)
眼瞼腫脹	8(1.03)	12(0.60)	20(0.72)
眼脂	1(0.13)	11(0.55)	12(0.43)
眼痛	3(0.39)	7(0.35)	10(0.36)
目がかすむ	3(0.39)	7(0.35)	10(0.36)
眼精疲労	3(0.39)	6(0.30)	9(0.32)
流涙異常	1(0.13)	1(0.05)	2(0.07)
聴覚・前庭障害	1(0.13)	4(0.20)	5(0.18)
耳鳴	1(0.13)	4(0.20)	5(0.18)
その他の特殊感覚障害	4(0.52)	8(0.40)	12(0.43)
味覚異常	4(0.52)	8(0.40)	12(0.43)
精神障害	1(0.13)	7(0.35)	8(0.29)
不眠 (症)	1(0.13)	4(0.20)	5(0.18)
いらいら感		1(0.05)	1(0.04)
精力減退		1(0.05)	1(0.04)
性欲減退		1(0.05)	1(0.04)
性欲への影響		1(0.05)	1(0.04)
精神分裂病の悪化		1(0.05)	1(0.04)
消化管障害	677(87.58)	1012(50.45)	1689(60.78)
口唇炎	624(80.72)	806(40.18)	1430(51.46)
口内乾燥	475(61.45)	213(10.62)	688(24.76)
口角炎	72(9.31)	147(7.33)	219(7.88)
食欲不振	53(6.86)	31(1.55)	84(3.02)
胃不快感	7(0.91)	50(2.49)	57(2.05)
口腔粘膜発赤	38(4.92)		38(1.37)
口内炎	2(0.26)	32(1.60)	34(1.22)
嘔気・嘔吐	30(3.88)		30(1.08)
口唇乾燥	12(1.55)	17(0.85)	29(1.04)
嘔気		27(1.35)	27(0.97)
口腔内びらん	15(1.94)	7(0.35)	22(0.79)
下痢	4(0.52)	11(0.55)	15(0.54)
舌炎	3(0.39)	12(0.60)	15(0.54)
口内異常感	7(0.91)	2(0.10)	9(0.32)
嘔吐		5(0.25)	5(0.18)
腹痛		3(0.15)	3(0.11)
便秘	1(0.13)	1(0.05)	2(0.07)
肛門不快感		1(0.05)	1(0.04)
胸やけ		1(0.05)	1(0.04)
胃痛		1(0.05)	1(0.04)
頬粘膜肥厚	1(0.13)		1(0.04)
肝臓・胆管系障害	30(3.88)	160(7.98)	190(6.84)
ALT(GPT)上昇	13(1.68)	108(5.38)	121(4.35)
AST(GOT)上昇	15(1.94)	86(4.29)	101(3.63)
Al-P上昇	11(1.42)	36(1.79)	47(1.69)
LDH上昇	8(1.03)	39(1.94)	47(1.69)
血清ビリルビン上昇	1(0.13)	6(0.30)	7(0.25)
γ-GTP上昇		4(0.20)	4(0.14)
AG比異常	2(0.26)		2(0.07)
チモール混濁反応異常	2(0.26)		2(0.07)
ZTT上昇	1(0.13)		1(0.04)
代謝・栄養障害	20(2.59)	144(7.18)	164(5.90)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
高トリグリセライド血症	17( 2.20)	117( 5.83)	134( 4.82)
血清コレステロール上昇	2( 0.26)	27( 1.35)	29( 1.04)
β-リポ蛋白上昇	1( 0.13)	6( 0.30)	7( 0.25)
高リン酸塩血症		4( 0.20)	4( 0.14)
血糖値上昇	2( 0.26)	2( 0.10)	4( 0.14)
血清遊離脂肪酸上昇	4( 0.52)		4( 0.14)
血清カリウム低下		2( 0.10)	2( 0.07)
血中コレステロール減少		2( 0.10)	2( 0.07)
コリンエステラーゼ上昇		2( 0.10)	2( 0.07)
血清カリウム上昇		1( 0.05)	1( 0.04)
高脂血症		1( 0.05)	1( 0.04)
血中カルシウム低下	1( 0.13)		1( 0.04)
血清総蛋白減少		1( 0.05)	1( 0.04)
血清マグネシウム低下		1( 0.05)	1( 0.04)
尿糖		1( 0.05)	1( 0.04)
血清アルブミン低下		1( 0.05)	1( 0.04)
中性脂肪増加		1( 0.05)	1( 0.04)
VLDL上昇		1( 0.05)	1( 0.04)
リン脂質上昇		1( 0.05)	1( 0.04)
呼吸器系障害	141(18.24)	45( 2.24)	186( 6.69)
鼻乾燥	138(17.85)	36( 1.79)	174( 6.26)
咽頭痛	2( 0.26)	6( 0.30)	8( 0.29)
嗄声	1( 0.13)		1( 0.04)
喘息発作		1( 0.05)	1( 0.04)
去痰困難		1( 0.05)	1( 0.04)
鼻粘膜充血・疼痛		1( 0.05)	1( 0.04)
鼻粘膜刺激感	1( 0.13)		1( 0.04)
赤血球障害	2( 0.26)	9( 0.45)	11( 0.40)
赤血球減少	2( 0.26)	6( 0.30)	8( 0.29)
ヘマトクリット値減少	2( 0.26)	4( 0.20)	6( 0.22)
ヘモグロビン減少	2( 0.26)	4( 0.20)	6( 0.22)
貧血		1( 0.05)	1( 0.04)
白血球・網内系障害	5( 0.65)	25( 1.25)	30( 1.08)
白血球増多(症)		21( 1.05)	21( 0.76)
好中球減少	2( 0.26)		2( 0.07)
好酸球増多(症)		2( 0.10)	2( 0.07)
白血球減少(症)	1( 0.13)	1( 0.05)	2( 0.07)
リンパ球増多(症)	2( 0.26)		2( 0.07)
単球減少	2( 0.26)		2( 0.07)
白血球分画左方移動		1( 0.05)	1( 0.04)
血小板・出血凝血障害	1( 0.13)	7( 0.35)	8( 0.29)
血小板増加		5( 0.25)	5( 0.18)
血小板減少(症)	1( 0.13)	2( 0.10)	3( 0.11)
泌尿器系障害	3( 0.39)	11( 0.55)	14( 0.50)
BUN上昇	1( 0.13)	9( 0.45)	10( 0.36)
頻尿	2( 0.26)	2( 0.10)	4( 0.14)
尿蛋白陽性	1( 0.13)		1( 0.04)
女性生殖(器)障害		1( 0.05)	1( 0.04)
不正性器出血		1( 0.05)	1( 0.04)
一般的全身障害	107(13.84)	60( 2.99)	167( 6.01)
潮紅(フラッシング)	77( 9.96)	21( 1.05)	98( 3.53)
けん怠(感)	27( 3.49)	20( 1.00)	47( 1.69)
悪寒	4( 0.52)	7( 0.35)	11( 0.40)
発熱	3( 0.39)	7( 0.35)	10( 0.36)
体重減少	3( 0.39)	2( 0.10)	5( 0.18)
浮腫		5( 0.25)	5( 0.18)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
顔面浮腫		3(0.15)	3(0.11)
腹水		2(0.10)	2(0.07)
赤血球沈降速度亢進	1(0.13)		1(0.04)
発育障害		1(0.05)	1(0.04)
抵抗機構障害	2(0.26)	1(0.05)	3(0.11)
中耳炎	2(0.26)	1(0.05)	3(0.11)

(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

要因		症例数	副作用発現 例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)	
性別	男	1,314	814	1,982	61.95	
	女	687	435	1,164	63.32	
	記載なし	5	4	13	80.00	
患者年齢	≤15歳	45	18	36	40.00	
	15歳< ≤25歳	73	38	91	52.05	
	25歳< ≤65歳	1,504	947	2,358	62.97	
	65歳<	383	250	673	65.27	
	不明	1	0	0	—	
使用理由	尋常性乾癬	1,175	754	1,738	64.17	
	膿疱性乾癬	84	63	209	75.00	
	乾癬性紅皮症	46	36	101	78.26	
	関節症性乾癬	28	18	35	64.29	
	尋常性魚鱗癬	26	12	28	46.15	
	水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	15	6	18	40.00	
	非水疱型先天魚鱗癬様紅皮症	24	13	48	54.17	
	掌蹠角化症	65	29	59	44.62	
	ダリエー病	47	29	81	61.70	
	掌蹠膿疱症	226	112	250	49.56	
	毛孔性紅色粗糠疹	49	31	73	63.27	
	紅斑性角化症	17	7	14	41.18	
	口腔白板症	36	28	100	77.78	
	口腔乳頭腫	8	5	16	62.50	
	口腔扁平苔癬	75	51	163	68.00	
	その他	58	38	102	65.52	
	複数疾患	27	21	77	77.78	
一日平均投与量	≤10mg	153	47	74	30.72	
	10mg< ≤20mg	565	297	722	52.57	
	20mg< ≤30mg	709	454	1,119	64.03	
	30mg< ≤40mg	273	213	582	78.02	
	40mg< ≤50mg	110	93	245	84.55	
	50mg<	21	15	54	71.43	
	不明	175	134	361	76.57	
使用期間	≤1ヵ月	1,882	844	1,791	44.85	
	1ヵ月< ≤3ヵ月	1,671	203	641	12.15	
	3ヵ月< ≤6ヵ月	1,198	47	309	3.92	
	6ヵ月< ≤1年	840	29	194	3.45	
	1年<	450	18	117	4.00	
合併症の有無	有	455	328	972	72.09	
	無	1,505	901	2,115	59.87	
	疾患分類	肝疾患	91	72	220	79.12
		脂質代謝異常	96	80	232	83.33
		精神神経疾患	33	27	87	81.82
		骨疾患	32	25	68	78.13
	腎疾患	25	20	48	80.00	

要因		症例数	副作用発現 例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)
	血液疾患	21	17	62	80.95
	その他の疾患	268	187	590	69.78
	不明	46	24	70	52.17
特異 体質	無	1,958	1,223	3,061	62.46
	有	29	21	79	72.41
	記載なし	1	0	0	—
	不明	18	9	19	50.00

(使用成績調査の集計より)

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

##### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 9. 高齢者への投与

##### 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減量するなど注意すること。

#### 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) 催奇形性の症例報告があるので、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。[本剤投与中又は投与中止後2年以内に妊娠した患者で、胎児、新生児の頭蓋顔面欠損、脊椎欠損、四肢欠損、骨格異常等があらわれたとの報告がある。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。]

(解説)

警告、禁忌1、重要な基本的注意(1)(2)参照

#### 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、乳児に対する安全性は確立していない。
- (2) 幼児、小児に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。[過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすことがある。]

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

#### 13. 過量投与

該当しない

#### 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。]

15. その他の注意

その他の注意

- (1) メトトレキサートとの併用により、肝炎の危険性を上昇させたとの報告がある。
- (2) 牛乳又は高脂肪食により、本剤の吸収が増加するとの報告がある。(【薬物動態】の項参照)

16. その他

## 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<sup>19)</sup>

ICR-SLC 系マウス、SD 系ラット、ネコ、雑種成犬を用いてエトレチナートの中樞神経、自律神経、呼吸器、循環器、腎、内分泌系等への影響を調べたところ、特記すべき薬理作用を示さなかった。

(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<sup>20)</sup>

急性毒性試験における LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

動物	性	経口	腹腔内	皮下
マウス (ICR系)	♂	>4,000	>1,000	>1,000
	♀	>4,000	>1,000	>1,000
ラット (SD系)	♂	>4,000	>1,000	>1,000
	♀	>4,000	>1,000	>1,000

中毒症状：自発運動低下、脱毛、削瘦

死因：削瘦による衰弱死

(2) 反復投与毒性試験<sup>21)22)</sup>

ラット (SD 系) に 2.5、5、10、20mg/kg/日を 5 週間連続経口投与したとき、10mg/kg 以上で体重増加抑制、総蛋白、A/G 比、P の有意な低下、副腎の絶対・相対重量の増加、精巣及び精巣上体重量の減少が、また、5mg/kg 以上の群で骨折が認められた。

回復試験：5 週間の回復試験にて、上記異常所見は回復または回復傾向を示した。

ラット (SD 系) に 0.5、1、3mg/kg/日を 18 カ月間連続経口投与したとき、3mg/kg で骨折の他、赤血球数及びヘモグロビン値の軽度減少、Al-P の上昇、脾臓及び腸間膜リンパ節における髄外造血機能のわずかな亢進が認められた。

最大無作用量：0.5mg/kg (1mg/kg でわずかな諸変化が認められたため。)

イヌ (ビーグル) に 2.5、5、15mg/kg/日を 12 カ月間連続経口投与したとき、15mg/kg で体重増加抑制、脱毛、ヘモグロビン値とヘマトクリット値の減少、赤血球沈降速度の上昇、GPT の軽度上昇、精巣・前立腺重量の減少、及び副腎のアミロイド沈着などが認められたが骨折例は認められなかった。

最大無作用量：2.5mg/kg 以下 (2.5mg/kg で極めて軽度の脱毛が認められたため。)

(3) 生殖発生毒性試験

①妊娠前・妊娠初期投与試験<sup>23)</sup>

ラット (Albino) に 1、2.5、5mg/kg/日を連続経口投与したとき、5mg/kg で生存児数の減少、死産児数の増加が、新生児で体重増加抑制、交配率の低下が認められた。

②器官形成期投与試験<sup>23)24)</sup>

ラット (Albino) に 1、2、4、8mg/kg/日を連続経口投与したとき、8mg/kg で吸収胚数の増加、生存胎児数の減少が、4mg/kg 以上で胎児の外形・骨格・内臓異常が、2mg/kg 以上で新

生児の骨異常が認められた。

ウサギ (Yellow-Silver) に 0.5、1、2mg/kg/日を連続経口投与したとき、2mg/kg で吸収胚数の増加、胎児の骨格異常が認められた。

③周産期・授乳期投与試験<sup>23)</sup>

ラット (Albino) に 2、4、8mg/kg/日を連続経口投与したとき、8mg/kg で死産児数の増加、新生児の生存率及び体重増加の抑制が認められた。

<海外データ (参考) >

ヒトへの影響<sup>15)16)</sup> :

本剤の投与により、胎児、出産児に奇形を生じたとの報告がある。

精子形成能への影響<sup>18)</sup> :

モルモットに 25mg/kg/日を 6 週間連続経口投与したとき、精細管直径の縮小、精子小皮の粗化、組織破壊ならびに剥離、精子形成細胞数の減少が認められた。精祖細胞量は一定であったが成熟精子は認められなかった。しかし、これら所見は、回復試験ではいずれも正常に復した。

遺伝子変異性 :

微生物を用いた復帰突然変異試験、宿主経路試験及びマウスの小核試験を実施したが、復帰突然変異試験の *Salmonella typhimurium* TA100 についてのみ陽性反応が認められた。

(4) その他の特殊毒性

溶血性<sup>25)</sup> :

ラットにおいて、溶血作用、血液凝固及び血小板凝集に及ぼす影響は認められなかった。

抗原性<sup>26)</sup> :

能動感作試験 (モルモット)、IgE 型抗体産生能誘発試験 (ラット)、受身赤血球凝集反応試験 (*in vitro*) にてエトレチナートは陰性であったが、主代謝物では受身赤血球凝集反応試験 (*in vitro*) で疑陽性例が散見された。

依存性<sup>20)22)</sup> :

慢性毒性試験、一般薬理試験等で中枢作用は認められず、依存性はないと考えられた。

癌原性、光癌原性 :

ともに認められなかった。

ヒトにおける光過敏性<sup>27)</sup> :

認められなかった。

毒性における動物差、性差、系統差<sup>22)</sup> :

慢性毒性試験においてラット (SD 系) と異なり、イヌ (ビーグル) では骨折例を認めなかった。その他は特に種差、性差は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：チガソンカプセル 10 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
チガソンカプセル 25 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エトレチナート 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4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

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（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」「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」「Ⅷ－14. 適用上の注意」参照

「チガソンを服用される方へ」

「チガソン交付の際の注意事項」「薬剤師の先生方から患者さんへの確認事項」

：太陽ファルマ株式会社ホームページ (<https://www.taiyo-pharma.co.jp/>) 参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調、デザイン等に注意し、取り違えないこと。

### 5. 承認条件等

〈使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等について〉

製品の納品に先立ち、安全対策に関する説明を実施する。

### 6. 包装

チガソンカプセル 10：100 カプセル (PTP)

チガソンカプセル 25：100 カプセル (PTP)

### 7. 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル、金属

袋：ポリエチレン、金属

### 8. 同一成分・同効薬

なし



9. 国際誕生年月日

1981年4月2日（アイルランド）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
チガソソカプセル 10	1985年1月31日	60AM0020
チガソソカプセル 25	1985年1月31日	60AM0021

11. 薬価基準収載年月日

1985年12月10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：1992年6月3日

薬事法第14条第2項各号（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

1985年1月31日～1991年1月30日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬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（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
チガソソカプセル 10	106792703	3119001M1020	613990072
チガソソカプセル 25	106793403	3119001M2027	613990073

17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Etretinate 臨床研究班 : 臨床評価 11 : 489, 1983
- 2) 安原 一, 他 : 臨床薬理 13 : 243, 1982
- 3) 北島康雄 : 日本皮膚科学会雑誌, 91 : 1415, 1981
- 4) Kitajima Y., et al. : J. Invest. Dermatol. 80 : 174, 1983
- 5) 上田恵一, 他 : 京都府立医科大学雑誌 89 : 751, 1980
- 6) Paravicini U., et al. : Retinoid therapy, MTP Press Limited, P.11, 1984
- 7) Digiovanna J. J., et al. : The Journal of Investigative Dermatology. 82 : 636, 1984
- 8) Colburn W. A., et al. : J. Clin. Pharmacol. 25 : 583, 1985
- 9) Orfanos C. E., et al. : Curr. Probl. Dermatol. 13 : 33, 1985
- 10) Paravicini U., et al. : Ann. N.Y. Acad. Sci. 359 : 54, 1981
- 11) Vahlquist A., et al. : Retinoid therapy, MTP Press Limited, P.135, 1984
- 12) 立石 満, 他 : 応用薬理 24 : 489, 1982
- 13) Rollman O., et al. : Br. J. Dermatol. 109 : 439, 1983
- 14) Sporn M. B., et al. : Nature 263 : 110, 1976
- 15) Happle R., et al. : Dtsch. Med. Wochenschr. 109 : 1472, 1984
- 16) Kietzmann H., et al., : Dtsch. Med. Wocheuschr. 111 : 57, 1986
- 17) 高橋泰英, 他 : 西日皮膚 49 : 812, 1987
- 18) Tsambaos D., et al. : Arch. Dermatol. Res. 267 : 153, 1980
- 19) 矢島 孝, 他 : 応用薬理 24 : 267, 1982
- 20) 相川万律子, 他 : 薬理と治療 10 : 5033, 1982
- 21) 堀井郁夫, 他 : 薬理と治療 10 : 5045, 1982
- 22) Teelmann K., et al. : Retinoids, Springer-Verlag, P.41, 1981
- 23) Hummler H., et al. : Retinoids, Springer-Verlag, P.49, 1981
- 24) 相川万律子, 他 : 薬理と治療 10 : 5095, 1982
- 25) 磯部竹雄, 他 : 薬理と治療 10 : 5183, 1982
- 26) 小田島寿子, 他 : 薬理と治療 10 : 5177, 1982
- 27) 川島 真, 他 : 薬理と治療 10 : 3759, 1982

### 2. その他の参考文献

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

世界 24 カ国以上で発売されていたが、現在は大半が acitretin（商品名：Neotigason または Soriatane）に置き換わっている。

### 2. 海外における臨床支援情報

## X III. 備考

その他の関連資料

