

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail info@tokyo-clinic.jp



* * 2004年2月改訂 (第5版)
* 2002年10月改訂

日本標準商品分類番号
873119

	カプセル10	カプセル25
承認番号	60AM0020	60AM0021
薬価収載	1985年12月	1985年12月
販売開始	1985年12月	1985年12月

再審査結果：1992年6月



角化症治療剤

チガソン[®]カプセル10

チガソン[®]カプセル25

Tigason[®]

エトレチナート製剤

規制区分：劇薬
指定医薬品
要指示医薬品^{注1)}
貯法：遮光、室温保存
吸湿注意
使用期限：4年（外箱に表示の
使用期限内に使用する
こと）

【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）

【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）

*** * 【組成・性状】**

販売名		チガソンカプセル10	チガソンカプセル25
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	エトレチナート 10mg	エトレチナート 25mg
	添加物	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	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
色	キャップ	淡赤かつ色	淡赤かつ色
	ボディ	淡赤白色	淡赤かつ色
剤形		硬カプセル(4号)	硬カプセル(2号)
外形			
平均重量		約103.0mg	約209.0mg

【効能・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

【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。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。

【使用上の注意】

1. 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）

2. 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ため、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。

注1) 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

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ため、**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ため、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ため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。

3.相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA製剤 (チョコラA等)	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(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。

4.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%)、掻痒344件(12.4%)等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用(頻度不明)

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。

(2)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%)、掻痒(12.4%)、脱毛(6.6%)、爪囲炎(5.5%)、毛髪異常(縮れ、変色等)*	爪脆弱、皮下出血、紅斑、色素沈着、発汗、皮膚乾燥	亀裂、瘡瘍、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、掻痒)、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、倦怠感(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。

5.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ため減量するなど注意すること。

6.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。]

7.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すことがある。]

8.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。]

9.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)

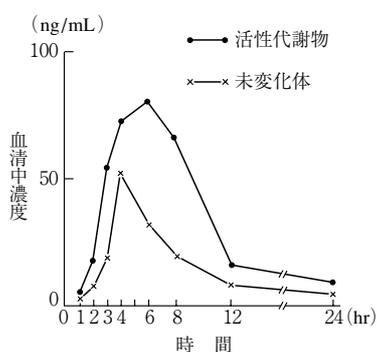
【薬物動態】

<日本人における成績>

1.血中濃度¹⁾

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)の血清中濃度は図1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。

図1 単回投与後の血清中濃度



薬物動態パラメータ

成分	パラメータ	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
エトレチナート		50 ± 25	4 ± 1	2 ± 1
活性代謝物 (脱エチル体)		85 ± 25	6 ± 2	4 ± 1

(mean ± SD)

2.排泄¹⁾

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。

<外国人における成績(参考)>

1.血中濃度²⁾

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。

2.食事の影響

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。³⁾ また、健康成人男子8例において、本剤100mg*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。⁴⁾

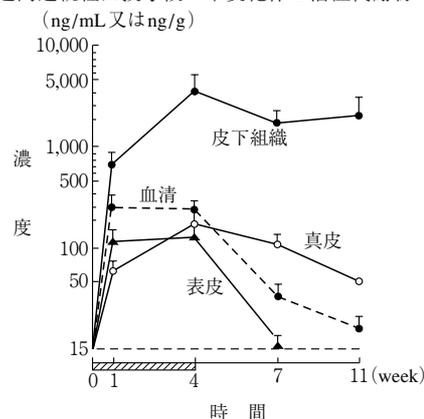
(エトレチナートは脂溶性のため、吸収の程度を一定にするためには、食事の質を均一化させる必要がある。)

*承認された用量は1日最高75mgまでである

3.分布⁵⁾

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日目までの皮下組織、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図2のとおりであった。

図2 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



【臨床成績】

承認時までに実施された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において本剤の有効性が認められた。⁶⁾

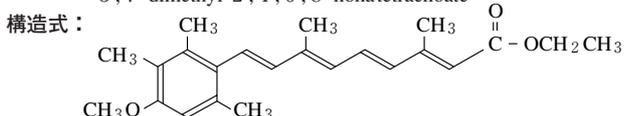
【薬効薬理】⁷⁾

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。

**【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エトレチナート (Etretinate) (JAN)

化学名：Ethyl (2E, 4E, 6E, 8E)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate



分子式：C₂₃H₃₀O₃

分子量：354.49

性状：黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。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。本品は光によって変化する。

融点：104~108℃



【包装】

チガソнкаプセル10：100カプセル(PTP)

チガソнкаプセル25：100カプセル(PTP)

【主要文献】

- 1) 安原 一, 他：臨床薬理 13：243, 1982
- 2) Paravicini, U., et al. : Retinoid Therapy, MTP Press Limited, Lancaster, 1984, P.11
- 3) Digiovanna, J. J., et al. : J. Invest. Dermatol. 82 : 636, 1984
- 4) Colburn, W. A., et al. : J. Clin. Pharmacol. 25 : 583, 1985
- 5) Rollman, O., et al. : Br. J. Dermatol. 109 : 439, 1983
- 6) Etretinate臨床研究班：臨床評価 11 : 489, 1983
- 7) 北島康雄：日本皮膚科学会雑誌 91 : 1415, 1981

*【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒104-8301 東京都中央区京橋 2-1-9

電話：0120-189706

Fax : 0120-189705

* 製造発売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社 |
東京都北区浮間5-5-1

® 登録商標
35002168