

チガソン 適正使用のお願い

～催奇形性について～

日本標準商品分類番号 873119

角化症治療剤
エトレチナートカプセル

薬価基準収載

チガソン[®]カプセル10
チガソン[®]カプセル25
TIGASON[®] Capsules

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）

1. 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女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。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。
[2.1、8.2、9.4、9.5参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.、8.2、9.5参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 肝障害のある患者 [8.4、9.3.1参照]
- 2.4 腎障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.5 ビタミンA製剤を投与中の患者 [10.1参照]
- 2.6 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。]

チガソンには催奇形性があり、また副作用の発生頻度が高いことが知られています。使用に際しては患者さんに以下の点について十分ご理解いただいた後、処方の際に書面で同意を得てからご処方ください。

● 避妊について

	女 性	男 性
服用開始時 服用再開時	妊娠していないことを確認の上、服用を開始すること。 確認方法：次の月経が始まってから2、3日経過 服用開始前2週間以内に妊娠検査を行う 等	特になし
服用中	避妊すること	
服用終了後	2年間は避妊すること	6ヵ月間は避妊すること
理 由	チガソンの服用により胎児、出生児に奇形を生じたとの報告があります。	チガソン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ます。

国内におけるチガソン服用中または服用中止後*の妊娠例(1985年1月31日～2019年6月30日現在)

調査対象	症例数								
		出 産		中 絶			自然流産	追跡不能	追跡中
		先天性異常	正常児	正常胎児	胎児死亡	確認不能	確認不能		
男性服用患者の配偶者	50	0	14	0	0	9	2	25	0
服用中	34		12			8	2	12	
服用中止後	9		1					8	
不明	7		1			1		5	
女性服用患者	50	2	12	6	1	20	0	9	0
服用中	21	1	5	2	1	7		5	
服用中止後	27	1	6	4		12		4	
不明	2		1			1			
総計	100	2	26	6	1	29	2	34	0

※男性：中止後6ヵ月以内、女性：中止後2年以内

● 避妊法について

各避妊法には長所・短所があるため、患者さんのライフスタイルに合った避妊法を用いるようにご指導ください。避妊法の一例として、以下のものが挙げられます。

経口避妊薬、子宮内避妊器具、コンドーム、女性用コンドーム。

● 献血について

チガソンには**催奇形性**があり、また副作用の発生頻度が高いので、投与中および投与中止後少なくとも**2年間は献血を行わない**ようご指導ください。

その他 気をつけるべき副作用

● 定期的な検査について

○肝障害について

チガソンは、**肝障害**を起こすことがあります。**肝機能検査(AST、ALT、Al-P、γ-GTP等)**を服用開始前、服用開始**1ヵ月後及び服用中は3ヵ月毎**に行い、肝障害が疑われるときは直ちに中止してください。

○脂質代謝障害について

中性脂肪が高い患者さんでは**脂質代謝障害**を起こしやすいため、**血中トリグリセライドの検査**も併せて行ってください。

○骨障害について

本剤を長期に服用された方に、**過骨症**や**骨端の早期閉鎖**があらわれる場合があります。関節痛・骨痛・運動障害等の症状があらわれた場合は、処方医へ連絡するように患者さんにご指導ください。また、**定期的に問診、X線検査、臨床生化学的検査**を行うことを推奨します。特に骨の成長が終了していない25歳以下の患者さんには、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、定期的なX線検査、Al-P、Ca、P、Mg等の検査を行いながら、慎重に投与してください。

● 発現頻度の高い副作用について

承認時までの調査および使用成績調査2,779例において、**口唇炎1,430件(51.5%)**、**落屑771件(27.7%)**などが認められています。これらの副作用は治療開始初期に多く、高用量投与時に生じやすいため、十分な経過観察を行い、投与量の増減や投与の継続を慎重にご判断ください。なお、口唇炎の対症療法にはワセリンや副腎皮質ステロイド外用剤が用いられています。

● 食事に関する注意

○ビタミンAについて(併用禁忌)

ビタミンAを含む医薬品やサプリメントを併用した際に、ビタミンAの血中濃度に影響は与えませんが、**ビタミンA過剰症状**と類似した症状があらわれることがあるため、併用は避けてください。

急性症状	頭蓋内圧亢進(うっ血乳頭、頭痛、嘔吐、目のかすみ)、皮膚落屑 等
慢性症状	肝肥大、四肢の骨痛、頭蓋内圧亢進、皮膚症状、(小児で)骨端線早期閉鎖 等

また、頭蓋内圧亢進に伴うと考えられる症状があらわれた場合、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

○牛乳や高脂肪食について

チガソンは脂溶性の薬剤のため、牛乳で服用したり、高脂肪食とともに服用したりすることで、チガソンの吸収量が増加します。チガソンの吸収量を一定にするため、食事の質を大幅に変えないことが望ましいですが、ダイエットや糖尿病食への変更等で食生活が変わる場合には、処方医へ連絡するようご指導ください。

用法・用量に関して

チガソンの用法及び用量は、以下のとおりです。

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。

効能・効果のうち「膿疱性乾癬」、「先天性魚鱗癬様紅皮症」については、難病情報センター<<https://www.nanbyou.or.jp/>>や日本皮膚科学会<<https://www.dermatol.or.jp/>>のホームページに情報が掲載されております。また、難病情報センター「先天性魚鱗癬様紅皮症」に、副作用を避けるため、少量から投与を開始し、徐々に増量する投与法も紹介されていますので、ご参照ください。

国内先天異常症例 1 例目(服用中止後2年以内の妊娠)

患者：母親 20 歳代 出生児：女性

服薬理由：膿疱性乾癬	既往歴・合併症：なし	妊娠歴：出産1回(異常なし) 人工流産3回(内1回本剤自己中止後、 外表奇形認められず)
飲酒：なし	喫煙：なし	

症例経過 および 副作用	
投与開始日	母、膿疱性乾癬の治療のため、本剤10mg/日投与開始。 (142日間)
投与143日目	本剤20mg/日に増量。(28日間)
投与約171日目 (投与中止日)	自己判断にて、以降本剤内服中止。
中止約210日後	妊娠判明のため、人工流産。外表奇形認められず。
中止約532日後 (妊娠21週2日)	皮膚科にて腹部膨満を指摘され、同院産婦人科受診。 妊娠判明。以後、外来にて妊娠管理。 妊娠中より羊水過多を認め、先天性食道閉鎖症が疑われていた。
中止約544日後 (妊娠23週0日)	リトドリン塩酸塩 内服開始。
中止約612日後 (妊娠32週5日)	子宮頸管長短縮、腹緊あり。切迫早産にて入院となる。 リトドリン塩酸塩100mg/日投与開始(6日間)。
児出生 中止約618日後 (妊娠33週4日)	切迫早産入院中に突然、児の心音の低下を認め、緊急帝王切開術となる。児出生。 出生時体重：1606g、Apgar Score：1/5、 酸塩基平衡：6.917、動脈血酸素分圧：24.3mmHg、 動脈血二酸化炭素分圧：111.0mmHg、酸素飽和度：31.5% 出生時、呼吸認めず。また、心拍も認めなかったため、マスクバック換気施行。酸素投与、 胸骨圧迫施行。 出生3分で啼泣、出生4分で気管挿管施行。 入院後レントゲンで先天性食道閉鎖症疑われ、同日他院転院。 先天性食道閉鎖症、総肺静脈還流異常症を確認。
中止約619日後	先天性食道閉鎖症 手術。
中止約624日後	(母)術後経過良好にて退院となる。
中止約651日後	総肺静脈還流異常症 手術。

併用薬：ジフルコルトロン吉草酸エステル、マキシカルシトール、白色ワセリン、クロベタゾン酪酸エステル、
ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、シクロスポリン、リトドリン塩酸塩

小野田亮, 永田直紀, 佐野敬則, 田村圭浩, 成島正昭, 石塚隆夫. エトレチナート内服後2年以内に妊娠し、先天性奇形を有する児を出生した膿疱性乾癬合併の一例. 静岡産科婦人科学会雑誌. 2013, 2巻, 1号, 32～36頁.

国内先天異常症例 2 例目(服用中の妊娠)

患者：母親 20 歳代 出生児：男性

服薬理由：先天性魚鱗癬	既往歴・合併症：なし	妊娠歴：なし
飲酒：あり	喫煙：妊娠 30 週まで 20 本/日	

症例経過 および 副作用

本剤(20mg/日)をA院 皮膚科にて約半年間、B院 皮膚科にて約6年間投与されていた。

出産 235 日前 (妊娠 6 週 5 日)	B 院 皮膚科にて本剤最終処方。28 日間処方(20mg/日)。
出産 202 日前 (妊娠 11 週 3 日)	市販の検査薬にて妊娠反応陽性を確認。本剤の服用中止。
出産 201 日前 (妊娠 11 週 4 日)	C 院 産婦人科 受診。出産を望んだが中絶を勧められたため、本人の意思により病院変更。
出産 173 日前 (妊娠 15 週 4 日)	B 院 皮膚科を訪れ本剤の処方を求めたが、妊娠していたため、処方されず。 本剤の服用中止と対応できる産婦人科で出産又は中絶を行うように患者を指導。
不明日	本人希望により妊娠継続となる。
出産 139 日前 (妊娠 20 週 3 日)	D 院 受診するも、高リスク出産のため対応不可能とされた。
出産 111 日前 (妊娠 24 週 3 日)	C 院から NICU がある E 院 産婦人科 を紹介受診。
出産前日 (妊娠 40 週 1 日)	予定日超過、羊水過少のため、緊急帝王切開となる可能性があり、A 院 産婦人科へ転院。
児出生 (妊娠 40 週 2 日)	誘導分娩を行ったが、モニター上、胎児機能不全の診断にて、緊急帝王切開術を行い、出生した。 出生時、陥没呼吸があり、呼吸状態が安定せず、挿管。その後、状態が安定したため抜管(約 1 時間後)。 出生時から、以下を確認 小顎、耳介低位、耳介変形、両肩関節拘縮、肘伸展拘縮、 両母指低形成→母指末節骨欠損、 両第 1 趾 低形成→母趾基節骨以遠の欠損、 両母指爪・両足第 1 趾爪の低形成、 右足関節異常、右足部の外反足、左足部の内反足。

併用薬：ヘパリン類似物質

角化症治療剤

エトレチナートカプセル

チガソン[®]カプセル10・25
TIGASON[®] Capsules

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）

薬価基準収載

警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。

日本標準商品分類番号873119

承認番号	カプセル10	カプセル25
	16000AMZ00020	16000AMZ00021
承認年月	1985年1月	
薬価収載年月	1985年12月	
販売開始年月	1985年12月	

貯法：室温保存、有効期間：3年

1. 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女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。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。[2.1、8.2、9.4、9.5参照]
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[1.、8.2、9.5参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 肝障害のある患者[8.4、9.3.1参照]
- 2.4 腎障害のある患者[9.2.1参照]
- 2.5 ビタミンA製剤を投与中の患者[10.1参照]
- 2.6 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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	チガソン カプセル10	チガソン カプセル25
有効成分	1カプセル中 エトレチナート 10mg	1カプセル中 エトレチナート 25mg
添加剤	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

3.2 製剤の性状

販売名	チガソン カプセル10	チガソン カプセル25
色	キャップ	淡赤褐色
	ボディー	淡赤白色
剤形	硬カプセル（4号）	硬カプセル（2号）
外形		
質量	約103.0mg	約209.0mg
識別コード	TIGASON10	TIGASON25

*4 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、乾癬性関節炎）、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）、掌跖角化症、タリエー病、掌跖膿疱症、毛孔性紅色秕糠疹及び紅斑性角化症

口腔白斑症、口腔乳頭腫及び口腔扁平苔癬

6. 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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.、2.1参照]

8.2.1 妊娠する可能性のある女性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。[9.4.1参照]

8.2.2 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある女性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。[9.4.1参照]

8.2.3 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。

8.2.4 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。

8.3 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。[9.1.1、9.7.2参照]

8.4 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。[2.3、9.3.1参照]

8.5 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。[9.1.2参照]

8.6 本剤の投与により脱毛が起こることがある。

8.7 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 25歳以下の患者、特に幼児、小児

[8.3、9.7.2参照]

9.1.2 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。[8.5参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者

投与しないこと。本剤の作用が増強するおそれがある。[2.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害が悪化するおそれがある。[2.3、8.4参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[1.、8.2.1、8.2.2、9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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催奇形性の症例報告がある。[1.、2.1、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

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。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。[8.3、9.1.1参照]

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.1 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。

10.2 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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分行い、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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、多形紅斑、血管炎(いずれも頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	落屑(63.5%)、皮膚菲薄化(28.7%)、癢痒(33.4%)、脱毛(14.4%)、爪囲炎、発汗	爪脆弱化、皮下出血、発疹、紅斑、色素沈着、亀裂	痤瘡、水疱、皮膚乾燥	毛髪異常(縮れ、変色等)
粘膜	口唇炎(80.7%)、口内乾燥(61.5%)、鼻腔乾燥(6.3%)、口角炎	口腔内びらん	口内炎、咽頭痛、舌痛	
肝臓		AST、ALT、Al-P、LDHの上昇		黄疸
骨・関節			関節痛	骨異常(過骨症、骨端の早期閉鎖、骨痛等)
脂質代謝		トリグリセライド値の上昇	血清コレステロール値の上昇	
腎臓			頻尿、BUN上昇	クレアチニン値上昇
血液			貧血、白血球減少、白血球増多	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
眼	結膜炎	眼瞼腫脹(乾燥、癢痒)	眼脂、眼痛、眼精疲労、目のかすみ	夜間視力低下
消化器		嘔気、嘔吐	腹痛、下痢、食欲不振	
精神神経系	頭痛・頭重		めまい、しびれ感、不眠	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)
その他		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	肉芽腫、筋肉痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意
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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 メ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。

15.1.2 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。[16.2.1参照]

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は遮光し、吸湿に注意すること。

22. 包装

〈チガソンカプセル10〉
100カプセル[10カプセル(PTP)×10]

〈チガソンカプセル25〉
100カプセル[10カプセル(PTP)×10]

製造販売元

太陽ファルマ株式会社
東京都千代田区丸の内 1-6-5

〔文献請求先及び問い合わせ先〕お客様相談室
TEL.0120-533-030