

日本標準商品分類番号 873119

角化症治療剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

薬価基準収載

**チガソン<sup>®</sup>カプセル<sup>10/25</sup>**  
TIGASON<sup>®</sup>

エトレチナートカプセル

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

## 角化症治療剤チガソン<sup>®</sup>適正使用のお願い — 催奇形性について —

角化症治療剤チガソンには催奇形性が認められているため、1985年の販売開始より定期的に妊娠に関しご留意いただく事項について情報提供を行ってまいりましたが、国内2例目となるチガソン服用後の妊娠による先天異常症例が報告されました。

**チガソンカプセルには催奇形性があるため、服用時及び服用中止後（女性2年間、男性6ヵ月間）の避妊をお願いします。**

- ・チガソンカプセルには重大な催奇形性があり、副作用の発現頻度が高いため、他の治療が無効な重症例の場合のみ使用してください。
- ・特に妊娠する可能性のある婦人には原則投与しないてください。
- ・患者に催奇形性について説明し、理解させた後、処方の際に書面で同意を得てください。

本剤服用時・服用中止後の注意事項は下表の通りです。

	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：正常な生理周期の2～3日目まで服用を開始しない。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、出生児に先天異常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。

また、患者さんのライフスタイルにあった避妊法を用いるよう、ご指導ください。

なお、患者さんへのインフォームドコンセントに使用できる資料をご用意しております。是非、ご活用ください。

## 新たに国内で2例目となるチガソン服用後の先天異常が報告されました。

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

## 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)
飲酒：なし	喫煙：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)

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。  <b>先天性食道閉鎖症、総肺静脈還流異常症を確認。</b>
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、マキサカルシトール、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.

## 販売開始から、国内におけるチガソン服用中または服用中止後<sup>※</sup>の妊娠例 (1985年1月31日～2013年12月31日現在)

調査対象	症例数	出産		人工流産			自然流産	追跡不能	追跡中
		奇形児	正常児	正常胎児	胎児死亡	確認不能			
男性服用患者の配偶者	46		14			9	2	19	2
服用中	31		12			8	2	9	
服用中止後	9		1					6	2
不明	6		1			1		4	
女性服用患者	47	2	12	6	1	19		7	
服用中	19	1	5	2	1	7		3	
服用中止後	26	1	6	4		11		4	
不明	2		1			1			
総計	93	2	26	6	1	28	2	26	2

※男性：中止後6ヵ月以内、女性：中止後2年以内

## 海外におけるチガソン服用中または服用中止後の妊娠例<sup>1)</sup>

結果		チガソン服用中の妊娠例	チガソン服用中止後の妊娠例 <sup>a)</sup>	計
新生児	正常児	20	70	90
	レチノイド特有の奇形 <sup>b)</sup>	6	5	11
	その他の奇形 <sup>c)</sup>	3	13	16
自然流産		5	10	15
死産		-	4	4
人工流産	胎児の情報不明	27	55	82
	正常胎児	7	9	16
	レチノイド特有の奇形 <sup>b)</sup>	5	3	8
	その他の奇形 <sup>c)</sup>	2	1	3
流産(人工/自然 特定できず)		-	3	3
計		75	173	248

a) チガソンの服用期間：1週間～10年(中央値15ヵ月)

b) レチノイド特有の奇形：脳顔面頭蓋・心臓・神経・胸腺の欠損、四肢欠損等の脳顔面頭蓋以外の骨奇形

c) その他の奇形：遺伝子・染色体異常、先天性鼠径部ヘルニア、異所性睾丸、一過性新生児筋緊張低下、新生児黄疸

海外におけるチガソン服用中の妊娠例に認められたレチノイド特有の奇形<sup>1)</sup>

結果	母親の年齢 使用理由	用量 妊娠中の推定服用時期	奇形の種類
新生児 (n=6)	27歳 乾癬	50mg/日 0～6週	顔異形、合指症、指趾の欠損、股関節部・足首・前腕の奇形
	24歳 魚鱗癬様紅皮症	60mg/日 0～3週	頭蓋の奇形
	28歳 魚鱗癬、 変異性紅斑角皮症	25mg/日 0～3週	合指症、母指短小、低位耳介、高アーチ型口蓋
	40歳 乾癬	75mg/日 4～5週	母指短小
	40歳 乾癬	30mg/日 0～18週	顔異形、低位耳介、指趾短小、陰茎・尿道の欠損、 肛門閉塞、2日後死亡
	36歳 乾癬	30mg/日 0～16週	未熟児(5ヵ月)、髄膜脊髄瘤、数時間で死亡
人工流産 (n=5)	不明 不明	25～50mg/日 0～6週	脳発育障害
	42歳 乾癬	不明 0～18週	重篤な脳損傷、無眼球症
	不明 乾癬	不明 0～22週	両側内反足、母指短小
	20歳 乾癬	25～50mg/日 0～22週	髄膜脊髄瘤、低位耳介、小耳症、顔異形、指趾短小
	41歳 乾癬	25～50mg/日 0～17週	クモ指症、低位耳介

海外におけるチガソン服用中止後の妊娠例に認められたレチノイド特有の奇形<sup>1)</sup>

結果	母親の年齢 使用理由	用量 最終服用時期	奇形の種類
新生児 (n=5)	28歳 乾癬	10mg/日 3週間前	両側内反足
	25歳 乾癬	10mg/日 12ヵ月前	小頭症、ファロー四徴症、小顎症、外耳奇形、 片側顔面神経麻痺、CHARGE 症候群 <sup>d)</sup> の所見あり
	35歳 手掌乾癬	12.5mg/日 15ヵ月前	二分脊椎(脊椎破裂)、両側内反足、6日後死亡
	31歳 乾癬	75mg/日 22ヵ月前	ファロー四徴症、心臓手術中に死亡
	35歳 乾癬、紅斑性狼瘡	不明 45ヵ月前	両前腕欠損
人工流産 (n=3)	22歳 ダリエー病	30mg/日 4ヵ月前	脛骨・腓骨・足趾の片側欠損、大腿骨低形成
	17歳 乾癬	不明 6ヵ月前	心房中隔の大きな欠損、左心房への大静脈排管、馬蹄鉄腎
	不明 不明	不明 不明	心室中隔欠損症

d) CHARGE 症候群：欠損症、先天性心疾患、後鼻腔の閉鎖、知能障害、性器異常、耳介異常等の臨床症状を示す疾患

1) Geiger, J.M., et al.: Dermatology 189:109, 1994



**警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。**

薬効分類	角化症治療剤	日本標準商品分類番号	873119	販売名	カプセル10	カプセル25
承認番号	60AM0020		60AM0021		60AM0021	
製造販売会社	中外製薬株式会社					
薬価基準収載年月	1985年12月		1985年12月		1985年12月	
販売開始年月	1985年12月		1985年12月		1985年12月	
再審査結果公表年月	1992年6月		1992年6月		1992年6月	
規制区分	劇薬、処方せん医薬品注1)					

**販売名**

**警告**

**【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**

**【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**

**【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ので、諸治療が無効な重症の場合のみ、使用上の注意を考慮して使用すること。  
なお、使用に際しては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に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)を十分にし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る。

(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%)、痒痒(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、瘡癩、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※		尿頻、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、痒痒)、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※	ぼてり、倦怠感(脱力感)	寒寒、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。

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68件(24.8%)、皮膚菲薄化380件(13.7%)、痒痒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。

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こすことがある。]

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シートの誤認により、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) トレチノールとの併用により、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)

取扱い上の注意	貯法：遮光、室温保存、吸湿注意	包装	チガソンカプセル10：100カプセル(PTP)
	使用期限：4年(外箱に表示の使用期限内に使用すること)		チガソンカプセル25：100カプセル(PTP)

●その他の使用上の注意等詳細につきましては、添付文書をご参照ください。また、添付文書の改訂に十分ご注意ください。 2012年6月作成(第8版)