

## 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

再発・難治性急性前骨髄球性白血病治療剤  
**アムノレイク<sup>®</sup>錠 2mg**  
Amnolake<sup>®</sup> Tablets 2mg  
＜タミバロテン錠＞

剤形	錠剤（素錠）
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錠中 タミバロテン 2mg を含有
一般名	和名：タミバロテン（JAN） 洋名：Tamibarotene（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2005年 4月11日
薬価基準収載・ 発売年月日	薬価基準収載年月日：2005年 6月 3日 発売年月日：2005年 6月13日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	販売：日本新薬株式会社 製造販売元：東光薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.nippon-shinyaku.co.jp/">https://med.nippon-shinyaku.co.jp/</a>

本 IF は 2022 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関す

る情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	5. 臨床成績 .....	8
1. 開発の経緯 .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	10
2. 製品の治療学的特性 .....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	10
3. 製品の製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2	1. 血中濃度の推移 .....	12
6. RMP の概要 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	13
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析 .....	13
1. 販売名 .....	3	4. 吸 収 .....	13
2. 一般名 .....	3	5. 分 布 .....	14
3. 構造式又は示性式 .....	3	6. 代 謝 .....	14
4. 分子式及び分子量 .....	3	7. 排 泄 .....	15
5. 化学名(命名法)又は本質 .....	3	8. トランスポーターに関する情報 .....	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3	9. 透析等による除去率 .....	16
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	10. 特定の背景を有する患者 .....	16
1. 物理化学的性質 .....	4	11. その他 .....	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	5	1. 警告内容とその理由 .....	17
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	2. 禁忌内容とその理由 .....	17
1. 剤 形 .....	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	17
2. 製剤の組成 .....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	17
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	6	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	17
4. 力価 .....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	18
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	7. 相互作用 .....	19
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	6	8. 副作用 .....	20
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	22
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	7	10. 過量投与 .....	22
9. 溶出性 .....	7	11. 適用上の注意 .....	22
10. 容器・包装 .....	7	12. その他の注意 .....	23
11. 別途提供される資材類 .....	7	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	24
12. その他 .....	7	1. 薬理試験 .....	24
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	8	2. 毒性試験 .....	24
1. 効能又は効果 .....	8	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	27
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	8	1. 規制区分 .....	27
3. 用法及び用量 .....	8	2. 有効期間 .....	27
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	8		

3. 包装状態での貯法 .....	27
4. 取扱い上の注意 .....	27
5. 患者向け資材 .....	27
6. 同一成分・同効薬 .....	27
7. 国際誕生年月日 .....	27
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 .....	27
9. 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 .....	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	27
11. 再審査期間 .....	27
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	27
13. 各種コード .....	28
14. 保険給付上の注意 .....	28
<b>XI. 文 献</b> .....	29
1. 引用文献 .....	29
2. その他の参考文献 .....	29
<b>XII. 参考資料</b> .....	30
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
<b>XIII. 備 考</b> .....	31
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたったの参考情報 .....	31
2. その他の関連資料 .....	31

## 略語集

略語	略語内容
ATRA	All Trans Retinoic Acid 全トランス型レチノイン酸
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals 日本医薬品一般的名称
EC <sub>50</sub>	Half Maximal (50%) Effective Concentration 50%効果濃度
LD <sub>50</sub>	Lethal Dose 50 50%致死量

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

急性前骨髄球性白血病（APL）に対する第一選択の治療法は化学療法剤による寛解導入法からトレチノインによる分化誘導療法に変わった。トレチノインによる分化誘導療法は化学療法難反応例に有効であること、化学療法に比して致死的な副作用の軽減、高い寛解率の達成など優れた治療法である。しかし、トレチノイン分化誘導療法を受け完全寛解に達した後に再発した症例は極めて難治性であり、しかも、耐性を発現することもあり寛解率が低下する問題があった。

タミバロテンは、新規に合成されたレチノ安息香酸（レチノイド）であり、その化学構造上の特徴は、窒素原子や酸素原子などヘテロ原子および二つのベンゼン環を有することである。分子内にある極性のヘテロ原子のために、従来のレチノイドに比べるとより親水性である。また、レチノイン酸より強い活性を示す。

そこで浜松医科大学の大野らは、タミバロテンの作用に着目し、厚生省がん助成金による「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究（研究代表者：大野竜三）」において、トレチノイン治療後の再発 APL 患者 24 名に対するタミバロテン錠の臨床効果を検討し、58%の完全寛解率を得たと報告している<sup>参考文献-1</sup>。

本剤は 1998 年に希少疾病用医薬品に指定され、臨床試験を 1999 年に開始し、その結果、再発又は難治性 APL に対する優れた有用性が認められたため、東光薬品工業株式会社が製造販売承認申請し、2005 年 4 月に承認された。

また、2019 年 11 月に再審査が終了し、医薬品医療機器等法第 14 条の第 2 項第 3 号の承認拒否事由のいずれにも該当しないと判断された。

## 2. 製品の治療学的特性

アムノレイク錠 2mg は急性前骨髄球性白血病の再発例に対して優れた分化誘導能をもつ薬剤である。

- 急性前骨髄球性白血病の治療剤で国内で初めて合成されたレチノイドである。
- ATRA 寛解後の再発 APL に対して優れた有効性を示し、難反応例に対しても有効性が期待できる。臨床第 II 相試験において完全寛解率は 61.5%（24/39 例）であり、ATRA 治療後の初回再発例においては、完全寛解率 81.0%（17/21 例）と優れた臨床試験成績が認められた。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）
- 重大な副作用として、分化症候群、感染症、白血球増加症、間質性肺疾患、縦隔炎、横紋筋融解症および血栓症が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用」の項参照）

分化症候群：発熱、呼吸困難、胸水貯留、肺浸潤、間質性肺疾患、心嚢液貯留、肺うっ血、低酸素症、低血圧、肝不全、腎機能不全、多臓器不全等の諸症状を伴う

## 3. 製品の製剤学的特性

本品は直径 7mm の白色の素錠で、光に安定である。（「IV. 製剤に関する項目」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

**5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

**6. RMPの概要**

該当しない

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アムノレイク錠 2mg

#### (2) 洋名

Amnolake Tablets 2mg

#### (3) 名称の由来

旧開発コード Am80 と Leukemia (白血病) に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

タミバロテン (JAN)

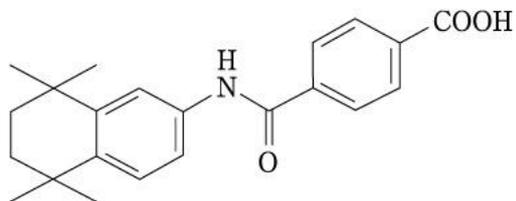
#### (2) 洋名 (命名法)

Tamibarotene (JAN)

#### (3) ステム

アロチノイド誘導体: -arotene

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{22}H_{25}NO_3$

分子量: 351.45

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-[(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)carbamoyl] benzoic acid (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: TOS-80T

別 名: Am80 (旧開発コード)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末

##### (2) 溶解性

溶 媒	溶媒の量*	日局の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	3.36	溶けやすい
メタノール	24.9	やや溶けやすい
エタノール (95)	13.2	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	54.5	やや溶けにくい
アセトニトリル	126.0	溶けにくい
水	134,000	ほとんど溶けない

\*：試料 1g を溶かすのに要する溶媒の量 (mL)

##### (3) 吸湿性

25℃、40～90%RH で 10 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

融点：約 232℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=2.80 (分光光度計法)

##### (6) 分配係数

>63900 [1-オクタノール/緩衝液 (pH4.23、25℃)]

854 [1-オクタノール/緩衝液 (pH7.07、25℃)]

##### (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

タミバロテンは、性状、確認試験、純度試験 (類縁物質)、乾燥減量及び含量の各試験項目において、いずれも規格内であり、温度、湿度並びに光等の影響を受け難く、安定であった。

試 験	保存条件及び期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25℃, 60%RH, 24 箇月	ポリエチレン, アルマイト缶 (密閉)	規格内	
苛酷試験	温 度	50℃, 3 箇月	褐色ガラス瓶 (密閉)	規格内
		60℃, 3 箇月		
	温湿度	50℃, 96%RH, 3 箇月	褐色ガラス瓶 (開栓)	規格内
		60℃, 96%RH, 3 箇月		
光	25℃, 2500 lux, 20 日	ガラスシャーレ (被覆) *	規格内	
加速試験	40℃, 75%RH, 6 箇月	ポリエチレン, アルマイト缶 (密閉)	規格内	

\*：ポリ塩化ビニリデンフィルムで被覆

強制分解生成物

固体状態では熱、湿度及び光に、溶液状態では中性で安定であったが、酸性では徐々に、アルカリでは急速に分解して、アミン体とテレフタル酸が生成した。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法

日局 一般試験法「滴定終点検出法」(指示薬法)により行う。

## IV. 製剤に関する項目

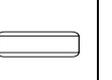
---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠 (素錠)

#### (2) 製剤の外観及び性状

表	裏	側面	直径	厚さ	重量
			7mm	3mm	150mg

白色の素錠

#### (3) 識別コード

Ⓢ 402 (錠剤および PTP シートに表示)

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

有効成分：1 錠中にタミパロテン 2mg を含有する。

添加剤：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤の純度試験規格を逸脱する不純物は含まない。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状 (外観)、確認試験、純度試験 (類縁物質)、溶出試験、含量均一性試験、含量

試験名		保存条件及び期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃, 60%RH, 24 箇月	PTP, 紙箱入り	規格内
			PTP, アルミ袋, 紙箱入り	
苛酷試験	温度	60℃, 3 箇月	褐色ガラス瓶 (密栓)	規格内
		50℃, 3 箇月	褐色ガラス瓶 (密栓)	規格内
	温湿度	50℃, 96%RH, 3 箇月	褐色ガラス瓶(開栓)	吸湿, 凝集・付着
			PTP, アルミ袋, 紙箱入り	規格内
	25℃, 97%RH, 3 箇月	褐色ガラス瓶(開栓)	吸湿, 凝集・付着	
		PTP, アルミ袋, 紙箱入り	規格内	
光	25℃, 2500lux, 20 日 昼光色蛍光ランプ	シヤレ (ポリ塩化ビニレンフィルムで被覆)	規格内	
加速試験		40℃, 75%RH, 6 箇月	PTP, アルミ袋, 紙箱入り	規格内

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

日局一般試験法の溶出試験第2法 (パドル法) により試験を行う。

試験液: pH6.8 の緩衝液、900mL

回転数: 50 回転/分

定量法: 液体クロマトグラフィー

規格: 60 分の溶出率 75%以上

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

PTP: 10 錠 (10 錠×1)

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP 包装 (ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)

内袋 (アルミニウムラミネート)、紙箱

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 染色体検査 [ t(15 ; 17) 転座 ] 又は遺伝子検査 ( *PML-RARA* 遺伝子 ) により APL と診断された患者に投与すること。

5.2 初発例の APL 患者での本剤の有効性・安全性は確立していない。 [17.1.1 参照]

5.3 本剤により完全寛解を得た後に再発した APL に対して、本剤の有効性・安全性は確立していない。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

寛解導入療法：1日 6mg/m<sup>2</sup> を 2 回にわけて朝、夕食後経口投与し、骨髄寛解が得られるまで投与する。投与期間は本剤の投与開始日から 8 週間を越えないこと。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1日 6 mg/m<sup>2</sup> を超える用法・用量での有効性及び安全性は明らかではない。1日 12 mg/m<sup>2</sup> を超えて投与した経験はない。

7.2 本剤の寛解後療法の有効性及び安全性は確立していない。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

APL 患者にタミバロテンとして 1日 3～12mg/m<sup>2</sup> を 2 回にわけて 11日～57日間経口投与したときの治療効果を検討した臨床試験において、有効性解析対象例 39 例の寛解率は以下のとおりであった<sup>引用文献-1)</sup>。

	計	完全寛解	部分寛解	無効	完全寛解率
初 発	5	3		2	60.0%
再 発	34 (9)	21 (2)	2 (0)	11 (7)	61.8%
内訳					
初回	21 (1)	17 (0)	1 (0)	3 (1)	
2 回以上	13 (8)	4 (2)	1 (0)	8 (6)	

総計	39	24	2	13	61.5%
----	----	----	---	----	-------

表中の数字は例数を示す。

括弧内はトレチノイン難反応例と扱った患者（トレチノインによる寛解後療法（維持療法）の施行中にAPLが再発した患者が3例、再発後にトレチノインを含む治療が施行されたが、完全寛解を得ることができなかった患者が6例）を示す。

注：初発時にトレチノインを含む導入療法で完全寛解を得た治療歴を有する患者。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

発売から2010年3月まで製造販売後の使用成績調査を実施し、安全性解析対象症例724例、有効性解析対象症例171例について解析した。また、製造販売後臨床試験として、薬物動態学的試験を中国にて実施した。

### 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

市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、有効性及び安全性について調査するとともに、レチノイン酸症候群、播種性血管内凝固症候群、総コレステロール値、トリグリセリド値、クレアチンキナーゼ値、アミラーゼ値、皮膚症状、肝機能障害、視覚障害、骨痛、高脂血症用剤と本剤との相互作用について、重点的に調査すること。（承認条件は2019年11月再審査終了に伴い解除された。）

## (7) その他

該当資料なし

## 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

トレチノイン、三酸化ヒ素

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

急性前骨髄球性白血病 (APL) では、第 15 染色体と第 17 染色体の間で相互転座が生じている。転座の結果 *PML-RARA* キメラ遺伝子が形成される。この *PML-RARA* はレチノイドレセプター (RAR) の機能を抑制することで骨髄球系細胞の分化を前骨髄球の段階で阻止する。更に *PML* の機能を阻害することで細胞の増殖能が高まる結果、白血病が発症するものと考えられている。ここに、薬理濃度の薬物が作用すると *PML-RARA* の変異性質が解除され、*PML* 及び *RAR $\alpha$*  の機能が正常化することにより骨髄球系の分化誘導が起こるものと考えられている<sup>参考文献-2), 3)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 細胞増殖試験

NB4 細胞の細胞増殖試験では、タミバロテン及び ATRA の  $10^{-8}$  及び  $10^{-7}$  M 濃度において細胞数の増殖抑制効果が認められた。代謝物については M-3 及び M-5 は高濃度域に細胞増殖抑制効果が認められたが、ATRA に比べその程度は軽微であった。M-4 では細胞増殖抑制効果は認められなかった。

HL-60 細胞では、タミバロテン及び ATRA とともに濃度依存的に細胞数が減少する傾向が認められたが、M-3、M-4 及び M-5 には明らかな細胞増殖抑制効果は認められなかった<sup>引用文献-2)</sup>。

##### 2) 細胞形態学的試験

NB4 細胞の細胞形態学的試験では、タミバロテン及び ATRA いずれにも濃度に依存して細胞分化誘導能が認められた。代謝物については M-5 の  $10^{-7}$  M において細胞分化誘導能が認められた。

HL-60 細胞では、タミバロテン、ATRA 及び M-5 の  $10^{-7}$  M において細胞分化誘導能が認められ、その活性はタミバロテンが最も強かった<sup>引用文献-2)</sup>。

##### 3) NBT 還元能試験

NB4 細胞の NBT 還元能試験では、タミバロテン及び ATRA いずれも濃度に依存して NBT 陽性細胞の比率が高まる傾向が認められた。その活性はタミバロテンが最も強く、タミバロテン及び ATRA の  $EC_{50}$  値はそれぞれ  $3.5 \times 10^{-9}$  及び  $1.7 \times 10^{-8}$  であった。代謝物では、M-3 の  $10^{-7}$  M に弱い効果が認められ、M-5 では  $10^{-8}$  及び  $10^{-7}$  M において効果が認められた。タミバロテンと ATRA の  $EC_{50}$  値を比較すると、タミバロテンの ATRA に対する相対活性は 495.0 で、ATRA の約 5 倍の活性であった。

HL-60 細胞の NBT 還元能試験では、タミバロテン及び ATRA いずれも濃度に依存して NBT 陽性細胞の比率が高まる傾向が認められ、その活性はタミバロテンが最も強く、タミバロテン及び ATRA の  $EC_{50}$  値はそれぞれ  $6.6 \times 10^{-8}$  及び  $1.8 \times 10^{-7}$  であった。代謝物では、M-3 の  $10^{-7}$  M 及び M-5 の  $10^{-8}$  M に NBT 陽性率上昇が認められた。M-4 では陽性率の上昇は認められなかった。タミバロテンと ATRA の  $EC_{50}$  値を比較すると、タミバロテンの ATRA に対する相対活性は 266.0 で、ATRA の約 3 倍の活性であった<sup>引用文献-2)</sup>。

以上の試験結果より、タミバロテンは NB4 細胞及び HL-60 細胞に対し分化誘導能の活性が認められた。また、M-5 にも NB4 細胞及び HL-60 細胞に対する活性が認められたが、ATRA に比べるとそれぞれ 2/5、1/20 であった。そして M-3 は M-5 に比べて弱く、M-4 は両細胞に対して  $10^{-7} \sim 10^{-11}$  M では分化誘導能は示さなかった<sup>引用文献-2)</sup>。

#### 4) 細胞質内レチノイン酸結合蛋白 (CRABP) に対する親和性

CRABP に対する親和性についてタミバロテン及び ATRA を検討したところ、タミバロテンの CRABP に対する親和性は ATRA の約 1/20 であったとの報告がある。CRABP の作用は不明な点が多いが、レチノイン酸の代謝に係わっていると考えられることから、タミバロテンは ATRA に比べ CRABP による代謝の影響は受けにくいものと考えられる<sup>参考文献-4), 5)</sup>。

#### 5) レチノイド受容体 retinoic acid receptor (RAR) に対する結合能

タミバロテンは RAR $\alpha$  及び RAR $\beta$  に選択的に結合し、この RAR に対する結合能について ATRA と比較検討した報告がある。タミバロテンの RAR $\alpha$  及び RAR $\beta$  に対する結合能は ATRA に比し大きな違いは認められなかった。一方、RAR $\gamma$  に対する結合能はタミバロテンには認められなかったが、ATRA は高い親和性を示した<sup>参考文献-4), 5)</sup>。

#### 6) 薬物作用時間と分化誘導効果に関する検討試験

タミバロテンの薬物濃度と薬剤作用時間が細胞の分化誘導効果に及ぼす影響について、ヒト急性前骨髄球性白血病由来の NB-4 細胞を用いて *in vitro* 試験 (NBT 還元能試験、細胞増殖試験、形態学的試験) により検討した。その結果、NBT 還元能試験、細胞増殖試験及び形態学的試験のいずれにおいても、作用時間が分化誘導効果に及ぼす影響は、12 時間 (最終濃度  $8 \times 10^{-7}$  mol/L)  $\approx$  or  $\leq$  24 時間 (最終濃度  $4 \times 10^{-7}$  mol/L)  $<$  96 時間 (最終濃度  $1 \times 10^{-7}$  mol/L) であった。このことは、一過性に高濃度の薬剤を作用させるのではなく、効果を持ちうる濃度を持続的に作用させることが、良好な治療効果を生むことを示唆していると考えられた<sup>引用文献-3)</sup>。

#### 7) 形質転換試験

マウス全胎児細胞由来の BALB/3T3 A31-1-1 (BALB/3T3) 細胞を用いた二段階形質転換試験を実施し、タミバロテンの *in vitro* での発癌プロモーション作用を評価した。細胞を播種後、イニシエーターとして 3-methylcholanthrene (MCA, 0.5 $\mu$ g/mL) を 72 時間処理し、その後プロモーション作用を検証するためタミバロテン (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 $\mu$ g/mL) または比較対照物質である  $\beta$ -カロテン (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 200 $\mu$ g/mL) を 2 週間作用させた。播種後 6 週目に細胞を固定、染色して、形成された形質転換巣を計数し、形質転換率 (形質転換巣数/ディッシュ) を求めた。その結果、MCA 単独処理群では形質転換の誘発が認められた。しかし、MCA 処理後、タミバロテンで処理すると形質転換は抑制され、形質転換率はいずれの濃度においても陰性対照群 (溶媒処理群) の形質転換率とほぼ同等になるまで低下した。これに対し  $\beta$ -カロテンで処理した場合には、0.1 $\mu$ g/mL の最小濃度で形質転換率の上昇が見られたが、0.3~100 $\mu$ g/mL の濃度域では形質転換率が濃度依存的に減少し 100 $\mu$ g/mL では陰性対照群の形質転換率と同等になった。一方、MCA 処理を行わず、タミバロテンまたは  $\beta$ -カロテンを単独で添加した群では形質転換巣の増加は認められなかった。以上の結果よりタミバロテンのプロモーション作用は 0.1~30 $\mu$ g/mL においては認められず、タミバロテンは発癌を抑制することが示唆された<sup>引用文献-4)</sup>。

### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

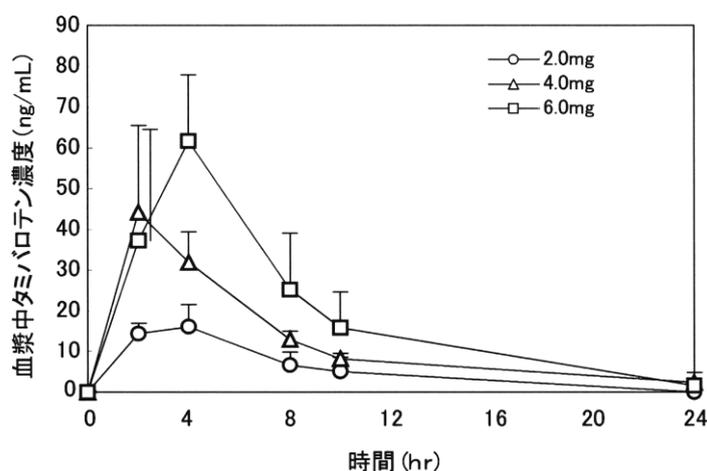
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

APL 患者 10 名に本剤 2.0mg、4.0mg、又は 6.0mg を単回投与した。血漿中未変化体濃度は、投与 2～4 時間後に最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) に達し、用量相関性の吸収が認められた<sup>引用文献-1)</sup>。

単回経口投与におけるタミバロテンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/body)	2.0 <sup>*1</sup>	4.0 <sup>*2</sup>	6.0 <sup>*2</sup>
$T_{max}$ (hr)	2 ~ 4		
$C_{max}$ (ng/mL)	18.02	44.87	65.22
AUC (hr・ng/mL)	128.37	320.41	430.26
$t_{1/2}$ (hr)	3.4	4.5	4.0

\*1 : n=4, \*2 : n=3



単回投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

[参考]

##### 1) 食事の影響

胃内容液 pH を調整したビーグル犬を用いて本剤の吸収性を検討したところ、胃内溶液 pH を低く調整した場合の吸収性は、胃内溶液 pH を高く調整した場合に比べ低下する傾向が認められた。また、ビーグル犬の胃内 pH を絶食下と非絶食下で比較したところ、絶食下では非絶食下に比べ、胃内の pH が高いことが確認された。ビーグル犬の胃内 pH は食事の内容にかかわらず、摂餌前に比べ摂餌後では低下することが確認された。また、ビーグル犬における絶食時、普通食摂食時並びに高脂肪食摂食時のタミバロテン血中薬物濃度を比較検討した結果、普通食摂食時の血漿中

薬物濃度が最も低く、ついで高脂肪食摂食時であり、絶食時は最も高い血漿中濃度推移を示した。ビーグル犬では絶食下では、摂食下に比べ胃内 pH が高いため、本剤の溶解性が高くなった結果、本剤の吸収性が高まったと推察された。一方、ヒトの胃内 pH は食事の摂取によって顕著に上昇することが知られている。したがって、ヒトにおける胃内 pH の挙動とビーグル犬での試験結果をもとに考察すると、イヌとは反対にヒトでは絶食下で本剤を服用した場合には、胃内 pH が低いため吸収も摂食下に比べ低くなることが推察された<sup>引用文献-5)</sup>。

## 2) 併用薬の影響

ビーグル犬にタミバロテン及びベザフィブラートを経口投与した際の血漿中薬物濃度を指標として薬物動態学的に検証を行った。さらにベザフィブラート及びタミバロテン併用時における筋肉組織への影響について、血液生化学的検査・尿検査を実施して筋原性酵素（AST、ALT、LDH、CPK、アルドラーゼ及びミオグロビン）を指標に評価した。その結果、ベザフィブラート併用によるタミバロテンの、タミバロテン併用によるベザフィブラートの血中薬物動態への影響はいずれも認められなかった。また、タミバロテン及びベザフィブラート併用時において筋肉組織への影響は認められなかった<sup>引用文献-6)</sup>。

## 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) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

[参考]

本薬のバイオアベイラビリティは、ラット及びイヌでそれぞれ 59.3%及び 95.0%であった<sup>引用文献-7), 8)</sup>。

本薬を単回経口投与すると、投与量の大部分が消化管から速やかに吸収されることが示唆された。雄性ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬を 0.4mg/kg の用量で単回経口投与したとき、24 時間後における放射能の尿中排泄率は 9.6%、糞中排泄率は 66.7%と高かった<sup>引用文献-9)</sup>。

## 5. 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]

妊娠中のラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬を 0.4mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射能の胎盤通過性は器官形成期では低く、かつ胎児へ移行した放射能の消失も速やかであった。周産期でも同様に放射能の胎盤通過性は低いことが確認されたが、胎児へ移行した放射能の消失は器官形成期に比べ緩慢であった<sup>引用文献-10)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参考]

分娩後 10~11 日目の哺育ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬を 0.4mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射能は乳汁中に高く移行するものの、その消失も速やかであり、移行した放射能が長期にわたって残留する可能性は低いことが示唆された<sup>引用文献-10)</sup>。

### (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]

雄性ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬を 0.4mg/kg 単回経口投与したとき、放射能の各組織への移行は速やかであった。肝臓、副腎、腎臓、褐色脂肪等の放射能濃度は、血漿中放射能濃度よりも高かった。投与後 24 時間以降は、いずれの組織においても放射能濃度は経時的に減少したが、白色脂肪、皮膚、精巣上体および褐色脂肪からの消失がやや緩慢である傾向が認められた。本薬を 7 日間反復経口投与したとき、その分布は単回経口投与時とほぼ同じ傾向が認められ、その消失は単回経口投与時に比べ緩慢ではあったが、ほぼ同様な推移を示した<sup>引用文献-9), 11)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は *in vitro* 試験において約 99%と高く、主にアルブミンと結合する<sup>引用文献-12)</sup>。

## 6. 代謝

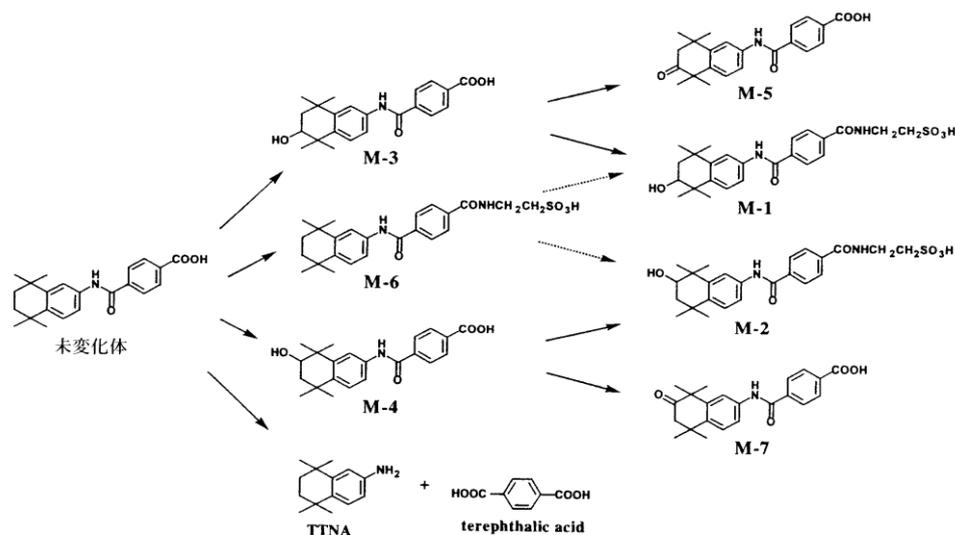
### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参考]

本薬の代謝についてラットを用いて検討したところ、本薬の主な代謝部位は肝臓と推察された<sup>引用文献-9)</sup>。

本薬の代謝経路は以下のように推定された<sup>引用文献-13)~15)</sup>



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト P450 発現系チトクローム (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9\*1, CYP2C9\*2, CYP2C19, CYP2D6\*1, CYP2E1 及び CYP3A4) 及び各 P450 分子種特異的阻害剤を用いて、本剤の代謝に関与する分子種の推定を行った。その結果、本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与していることが示唆された。また、本剤は高濃度 (100 $\mu$ mol/L) で CYP2C8/9、CYP2C19 および CYP3A4 に対して阻害作用を示した<sup>引用文献-16)</sup>。

(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活性化、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位及び経路

該当資料なし

[参考]

本薬の排泄についてラット及びイヌを用いて検討したところ、本薬の主排泄経路は糞であった。また、糞中に排泄される放射能の約 60%は胆汁経路であると推察された。さらに <sup>14</sup>C 標識した本薬を 0.4mg/kg の用量で単回経口投与した雄性ラットから採取した胆汁の一部を別の雄性ラットの十二指腸に注入したところ、胆汁中及び尿中に注入量の 43.3%及び 6.9%の放射能が排泄されたことから、その約 50%が再吸収されるものと考えられた<sup>引用文献-9), 17)</sup>。

排泄率

該当資料なし

[参考]

雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識した本薬を  $0.4\text{mg/kg}$  の用量で単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中には投与した放射能の 11.9%、糞中には 86.4%が排泄された。雄性イヌに  $^{14}\text{C}$  標識した本薬を  $0.4\text{mg/kg}$  の用量で単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中には投与した放射能の 1.7%、糞中には 99.7%が排泄された<sup>引用文献-9), 17)</sup>。

**8. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**9. 透析等による除去率**

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**11. その他**

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

#### 1. 警告

- 1.1 本剤による治療は危険性を伴うため、投与期間中は入院又はそれに準ずる管理のもとで適切な処置を行うこと。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、白血病[特に急性前骨髄球性白血病(APL)]のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤は分化症候群が発現し、致死的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。このような症状があらわれた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な措置を行うこと。[11.1.1参照]
- 1.3 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。[2.1、8.1、9.4.1、9.5参照]

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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 [1.3、9.5参照]

(解説)

動物実験で催奇形性が報告されており、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とした。

- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- 2.3 ビタミンA製剤を投与中の患者 [10.1参照]

(解説)

ビタミンA製剤と併用することにより、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。

- 2.4 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がある。]

(解説)

本剤はビタミンAと同じレチノイドであることから、ビタミンA過剰症の患者に投与すると症状が増悪するおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤には催奇形性があり、副作用の発現頻度が高いため、使用上の注意を厳守し、患者又はそれ

<p>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投与すること。 [1.3、9.4.1参照]</p> <p>8.2 末梢血中の「芽球及び前骨髄球」の和が 1,000/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 以下にしてから本剤を投与すること。</p> <p>8.3 APLに併発する播種性血管内凝固 (DIC) では、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、出血傾向に対する適切な処置を行うこと。</p> <p>8.4 脂質代謝異常が引き起こされることがあるので、定期的に血中の総コレステロール及びトリグリセリドの検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 [9.1.1 参照]</p> <p>8.5 肝機能異常が引き起こされることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 [9.3 参照]</p> <p>8.6 本剤投与中に関節痛・骨痛の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。 [9.1.3 参照]</p> <p>8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行うこと。 [11.1.4参照]</p>
--

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 脂質異常症の素因がある患者 [8.4参照]</p> <p>9.1.2 無酸症等著しい低胃酸状態が持続している患者 本剤は中性付近において溶解度、溶出性等が増加する性質をもつため、本剤の吸収が増加し、作用が増強されるおそれがある。また、類薬 (エトレチナート) で牛乳又は高脂肪食と服用すると吸収が増加することが報告されている。</p> <p>9.1.3 25歳以下の患者 骨の成長が終了していない可能性があるため、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及び定期的な検査を十分に行いながら慎重に投与すること。ラット、イヌを用いた動物実験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<sup>引用文献-18), 19)</sup>。 [8.6参照]</p>
--

### (2) 腎機能障害患者

<p>9.2 腎機能障害患者 類薬 (トレチノイン) で重篤な腎障害を起こすおそれがあることが報告されている。</p>
---

### (3) 肝機能障害患者

<p>9.3 肝機能障害患者 類薬 (エトレチナート) で肝障害が悪化するおそれがあることが報告されている。 [8.5参照]</p>
--

### (4) 生殖能を有する者

<p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、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。疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者には胎児への毒性の可能性及び次の注意事項についてよく説明し理解させた後、投与すること。 [1.3、8.1、9.5参照]</p> <p>(1) 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、投与開始前の少なくとも1カ月間、投与中及び投与中止後少なくとも2年間は必ず避妊させること。</p> <p>(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。</p>
--

(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カ月毎に追加の妊娠検査を実施することが望ましい。

9.4.2 男性に投与する場合には、投与中及び投与終了後6カ月間は避妊させること。ラット、イヌ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。

9.4.3 男性に投与する場合には、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。ラット及びイヌにおいて、精巣毒性の所見が報告されており<sup>引用文献-20)~23)</sup>、これらの所見は臨床投与条件下におけるAUCと同程度で認められている。

## (5) 妊婦

### 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。ラットの0.3mg/kg/dayで、後期死亡胎児数の増加、胎児の外形及び内臓異常として口蓋裂、顔面裂、無眼球、小眼球、眼瞼開存、口角部の裂、外脳、髄膜瘤、耳介形態異常、骨格変異である頸肋、胸椎体ダンベル状骨化が、ウサギの0.1mg/kg/dayで、流産頻発、死亡胎児数の増加、胎児の外表、内臓及び骨格異常などの催奇形性が報告されている<sup>引用文献-24)~26)</sup>。 [1.3、2.1、9.4.1参照]

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている<sup>引用文献-10)</sup>。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 類薬（トレチノイン）において、長期投与した場合に頭蓋内圧上昇症状が報告されている。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

用量に留意して定期的に血漿アルブミン検査を行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。血漿アルブミンが減少していることが多く、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。また、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

## 7. 相互作用

本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) により代謝されることが示されている。 [16.4 参照]

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 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) [2.3参照]	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と同じレチノイドである。

(2) 併用注意とその理由

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
CYP3A4 誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン デキサメタゾン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ〔St. John's Wort (セント・ジョーンズ・ワート)〕 含有食品	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 マクロライド系抗生物質 カルシウム拮抗剤等 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
制酸剤 H <sub>2</sub> -受容体拮抗剤 シメチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤の吸収が増加するおそれがある。	これらの薬剤により胃内の pH が上昇し、本剤の溶解度が上昇し、吸収が増加する可能性がある。
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。	類薬 (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	類薬 (トレチノイン) において、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。	類薬 (トレチノイン) 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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 分化症候群 (5%以上)

発熱、呼吸困難、胸水貯留、肺浸潤、間質性肺疾患、肺うっ血、心嚢液貯留、低酸素症、低血圧、肝不全、腎機能不全、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、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。 [1.2参照]

11.1.2 感染症 (5%以上)

肺炎、敗血症等があらわれることがある。

11.1.3 白血球増加症 (5%以上)

末梢白血球数が 30,000/mm<sup>3</sup> を超えた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺疾患 (5%未満)

異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

11.1.5 縦隔炎（5%未満）

11.1.6 横紋筋融解症（5%未満）

フィブラー系薬剤を服用している脂質代謝異常の患者に本剤を投与し、本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が発現し、死亡した症例が報告されている。

11.1.7 血栓症（頻度不明）

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
頻度 種類	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	感覚減退、嗅覚錯誤	
呼吸器		呼吸困難、喀血、しゃっくり、低酸素症	
胃腸障害		口内乾燥、口内炎、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、痔核	
皮膚	発疹、皮膚乾燥、湿疹、剥脱性皮膚炎	皮膚炎、そう痒症、水疱性皮膚炎、皮膚刺激	紅斑
筋・骨格	骨痛、関節痛	筋肉痛、背部痛	
全身状態	発熱	粘膜疹、胸痛、倦怠感、腫脹	
血液	白血球数増加、ヘモグロビン減少	血小板数減少、血小板数増加	
肝臓	AST 増加、ALT 増加、LDH 増加、ALP 増加		γ-GT(GTP) 増加
脂質代謝	TG 増加、TC 増加		
その他	毛包炎、CRP 増加	咽頭炎、耳痛、血中尿素減少、血中ナトリウム減少、血中クロール減少、尿蛋白、血中アルブミン減少、アミラーゼ増加、総蛋白増加、尿潜血	CPK 増加

[参考] 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例数					41 例						
副作用発現例数（発現率%）					40 例（97.6%）						
副作用発現件数					213						
		件数	重度	中等度	軽度		件数	重度	中等度	軽度	
精神神経系	頭痛	3		1	2	血液	白血球数増加	5	2	2	1
	感覚減退	1			1		ヘモグロビン減少	5	4		1
	臭覚錯誤	1			1		血小板数減少	2	2		
							血小板数増加	1			1
呼吸器	低酸素症	2		1	1	肝臓	LDH 増加	15		5	10
	呼吸困難	1			1		AST 増加	9			9
	喀血	1		1			ALP 増加	9			9
しゃっくり	1			1	ALT 増加		6		1	5	
胃腸障害	口内乾燥	2			2	脂質代謝	TG 増加	29	1	15	13
	口内炎	2			2		TC 増加	19		1	18
	悪心	2			2	その他	レニン酸症候群	3		1	2
	嘔吐	2		2			毛包炎	3			3
	下痢	1			1		CRP 増加	3	2	1	
	腹痛	1			1		尿潜血	2			2
	消化不良	1			1		咽頭炎	1			1
	便秘	1			1		耳痛	1			1
痔核	1			1	血中尿素減少		1			1	
					血中ナトリウム減少		1		1		
皮膚	発疹	21		9	12	血中塩化物減少	1			1	
	皮膚乾燥	4			4	尿蛋白	1			1	
	湿疹	3		1	2	血中アルブミン減少	1			1	
	剥脱性皮膚炎	3		2	1	血中アミラーゼ増加	1		1		
	皮膚刺激	2			2	総蛋白増加	1			1	
	そう痒症	2		2		縦隔炎	1	1			
	皮膚炎	1			1	間質性肺疾患	1	1			
	水疱性皮膚疹	1		1		感染症	1		1		
筋・骨格	骨痛	11	2	3	6	グレードの基準判定は WHO toxicity scale を用いた。 但し、WHO に記載のない場合は、JCOG の toxicity criteria 1997 を用いた。					
	関節痛	3		2	1						
	背部痛	2		2							
	筋痛	1			1						
全身状態	発熱	8	2	6							
	胸痛	2			2						
	粘膜疹	1			1						
	倦怠感	1			1						
	腫脹	1			1						

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

## 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、更には穿孔を起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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌにおいて 39 週間反復投与試験で 0.08mg/kg/day 以上の投与群に角膜混濁及び角膜びらんが報告されている<sup>引用文献-19)</sup> ので、これらに基づく視覚障害が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。

15.2.2 イヌにおいて消化管からの出血が報告されている<sup>引用文献-18), 27)</sup> ことから、消化器障害が疑われる場合には便の性状に注意し、必要に応じて潜血反応等の検査を行うこと。

15.2.3 イヌにおいて胸骨及び大腿骨骨幹部に骨梁の菲薄化が報告されている<sup>引用文献-19)</sup>。骨折を起こす可能性があるので観察を十分に行うこと。

15.2.4 イヌにおいて皮下投与したとき 10mg/kg 以上の投与群の心電図に P 波の振幅縮小や R 波の振幅拡大を発現させることが報告されている<sup>引用文献-28)</sup>。また、イヌにおいて 4 週間反復投与試験で 0.27mg/kg/day の投与群の心電図に S 波の増高を発現させ、0.08mg/kg/day 以上の投与群に血栓形成及び弁膜血液嚢腫等を発現させることが報告されている<sup>引用文献-18)</sup>。

15.2.5 ラットにおいて子宮頸部粘膜上皮及び膣粘膜上皮の角化不全並びに黄体数の減少が報告されている<sup>引用文献-22), 23), 29)</sup>。

15.2.6 ラット及びイヌにおいて血球中に移行した本剤の消失は、血漿中の消失より緩慢であることが報告されている<sup>引用文献-9), 17)</sup>。

## 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) 安全性薬理試験（一般薬理試験として実施）

マウスの一般症状に対してタミバロテン 0.1～50mg/kg では影響は認められなかった。中枢神経系に対する作用として、10mg/kg 以上で麻酔増強作用、50mg/kg で酢酸 writhing 法における弱い鎮痛作用が認められたが、tail clip 法では鎮痛作用は認められなかった。またマウスの抗痙攣作用及び痙攣誘発作用はなく、ラットの体温にも影響は認められなかった。麻酔下のイヌにタミバロテン（1、10 及び 50mg/kg）を投与した時、血圧、心拍数には影響がみられなかったが、大量投与時には呼吸量（呼吸量/min）は増加し、血流量は減少した。また、中用量以上の投与時には心電図の変化が認められ、P 波振幅縮小及び R 波振幅拡大等が観察された。マウスの小腸内炭末輸送能には影響が認められなかったが、モルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対してそれぞれ 25、200、50µg/mL 以上で拮抗作用を示した。ラットの尿量には影響がなかったが、50mg/kg で尿中 Na 排泄量は減少した<sup>引用文献-28)</sup>。

#### (3) 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>引用文献-20), 21)</sup>

投与経路	経 口	
ラット	LD <sub>50</sub> 値	♂：485mg/kg、♀：342mg/kg
イヌ	概略の致死量	♂：100mg/kg を超える量

#### [症状]

ラット：死亡例では呼吸緩徐、自発運動抑制、腹臥及び体温低下等が、剖検では前胃・腺胃粘膜の出血及び充血、胸腺、脾臓及び腸間膜リンパ節に萎縮が観察された。生存例では紅涙、肛門周囲の汚れ、呼吸緩徐、脱毛及び痂皮等が、剖検では関節部位における変化として組織学的に骨端閉鎖、骨吸収、関節軟骨の消失、破骨細胞の活性化、骨形成増加、軟骨増生等であった。

イヌ：100mg/kg では全身性の急性症状が発現し、10mg/kg 以上では肋骨・肋軟骨結合部の硬固な白色肥厚が認められ、骨及び軟骨への影響が認められた。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験

0、0.016、0.08 及び 0.4mg/kg/day のいずれの投与群においても死亡動物は観察されなかった。血液生化学的検査においては 0.08mg/kg/day 以上の投与群では AST の高値が認められた。病理学的検査においては雄動物の 0.4mg/kg/day 投与群で精巣の小型化（精細管萎縮）が、雌動物では 0.016mg/kg/day 投与群で膈粘膜上皮の角化不全が認められ、0.08mg/kg/day 以上の投与群では膈及び子宮頸部上皮のアポトーシス及び角化不全が認められた<sup>引用文献-22)</sup>。

2) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

0.016、0.08 及び 0.4mg/kg/day のいずれの投与群においても死亡動物は観察されなかったが、0.4mg/kg/day の投与群では雄動物で体重増加抑制傾向が認められた。病理学的検査において雄動物の 0.4mg/kg/day の投与群で精巣の小型化（高度な萎縮）が、雌動物では、0.016mg/kg/day 以上の投与群で膣及び子宮頸部粘膜上皮のアポトーシス及び角化不全が認められた。また、0.4mg/kg/day 群の雄動物では多数例に大腿骨の骨梁の増殖性変化が認められた。これらの変化のうち、精巣と骨の変化については 4 週間の回復期間中に回復が認められなかった<sup>引用文献-23)</sup>。

3) イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験並びに 9 週間回復性試験

0、0.08、0.27 及び 0.8mg/kg/day の全ての投与群で顎関節痛、胸腹部の圧痛、起立不能等の一般状態が観察され、0.27mg/kg/day 以上の投与群では体重の減少も認められ、0.8mg/kg/day 投与群では雄 2 例、雌 1 例が一般状態の悪化により切迫屠殺された。0.27mg/kg/day の投与群の心電図に S 波の増高が観察された。また、0.08mg/kg/day 以上の投与群に血栓形成及び弁膜血液囊腫等が認められた。病理学的検査においては下顎関節突起の関節軟骨の化骨化及び骨端板周囲類骨形成、肋骨の骨端板周囲類骨形成及び骨端閉鎖、大腿骨の骨端閉鎖等と精子形成の抑制所見が全ての投与群で認められた。また、皮膚の菲薄化、粘膜のびらんや潰瘍、腸管粘膜の充血・出血等の所見が中及び高用量群で認められた。血液学的検査においては赤芽球系の減少と顆粒球系の増加、血清蛋白分画においてはアルブミンの減少と  $\alpha_3$  及び  $\beta_1$  グロブリンの増加が全ての投与群で認められた。これらの変化は休薬により概ね回復性を示したが、下顎骨関節突起と大腿骨では休薬後においても骨端閉鎖が認められた<sup>引用文献-18)</sup>。

4) イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復試験

0.4mg/kg/day の投与群で雄 2 例、雌 1 例の死亡／切迫屠殺が認められた。一般状態では、0.08mg/kg/day 以上で摂餌量減少、自発運動抑制、眼脂、跛行、皮膚の発赤、脱毛等が観察された。更に 0.4mg/kg/day の投与群では血性便、削瘦、顎関節の結節等が観察された。体重は 0.08mg/kg/day 投与群の雌及び 0.4mg/kg/day 投与群の雌雄で減少が認められた。血液学的検査では 0.08mg/kg/day 以上で赤血球系パラメータの低値と白血球系パラメータの高値が認められた。血液生化学的検査では 0.08mg/kg/day 以上で ALP の高値、アルブミンの低値、Ca の低値等が認められた。心電図では 0.4mg/kg/day の投与群に QT の延長が認められ、眼科学的検査において結膜の充血、角膜混濁及び角膜びらんが認められた。病理学的検査では精母細胞及び精子細胞の減少を伴う精細管萎縮、精巣上体萎縮、顎関節の関節軟骨消失及び骨新生、上腕骨の骨新生、軟骨新生、胸骨及び大腿骨骨幹部の骨梁の菲薄化、毛包萎縮、消化管粘膜の萎縮等が認められた<sup>引用文献-19)</sup>。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウス骨髄細胞及びチャイニーズハムスター (CHL) 由来の培養細胞を用いた染色体異常試験から、本薬は遺伝毒性を示さないものと判断された<sup>引用文献-30)~32)</sup>。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚の発生への影響に関する試験（雄投与試験）

0、0.016、0.08 及び 0.4mg/kg/day では、0.4mg/kg/day 投与群で精巣の軟化及び小型化、精

巢上体の小型化、明らかな精子形成阻害のほか精子の運動性低下等も認められ、受胎率も明らかな低値（5.6%）が認められた。これらの変化については、18週間の休薬期間後も回復性は認められなかった。初期胚発生については、0.4mg/kg/day 投与群で着床前死亡率の高値傾向が認められた<sup>引用文献-33</sup>）。

2) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚の発生への影響に関する試験（雌投与試験）

0、0.06、0.3 及び 1.5mg/kg/day では、1.5 mg/kg/day 投与群で投与 10 日以降に軽度の体重増加抑制と妊娠初期に有意な体重減少が認められた。また、同群では性周期観察において発情前期像又は発情後期像の持続が認められた。黄体数は 1.5mg/kg/day 投与群で低値を示した。胎児においては 1.5mg/kg/day 投与群で生存胚数の低値と着床後死亡率の高値傾向が認められた。これらの変化は 10 週間の休薬により、回復性が認められた<sup>引用文献-29</sup>）。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験

0、0.08、0.3 及び 1.2mg/kg/day では、1.2mg/kg/day 投与群の母動物において妊娠は認められたものの、胎児の大部分は妊娠初期に死亡し、出産率は 0%であった。出生児においては 0.08 及び 0.3mg/kg/day 投与群で用量依存的に成長阻害所見が認められ、0.3mg/kg/day 投与群では、口蓋裂、耳介欠損等の催奇形性を示唆する所見や 4 日生存率の低値が観察された。また、F<sub>1</sub> 出生児の交尾率の減少傾向及び受胎率の低値は、本薬投与による雄動物への生殖機能障害に起因するものと推察された<sup>引用文献-24</sup>）。

4) ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験

0、0.02、0.08 及び 0.3mg/kg/day では、母動物において本薬投与に関連した所見は認められなかったが、胎児では 0.3mg/kg/day 投与群において胎児体重の低値、後期死亡胎児数の増加が認められ、催奇形性を示唆する所見として口蓋裂、顔面裂、無眼球、小眼球、眼瞼開存、口角部の裂、外脳、髄膜瘤、耳介形態異常や種々の骨格変異、骨化遅延等が認められた。なお、口蓋裂については 0.02mg/kg/day 投与群でも観察された<sup>引用文献-25</sup>）。

5) ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験

0、0.01、0.03 及び 0.1mg/kg/day では、母動物で 0.1mg/kg/day 投与群において体重増加量の減少や流産が認められた。胎児では 0.1mg/kg/day 投与群において着床後死亡率の増加が認められ、生存胎児数にも低値が認められた。また、催奇形性を示唆する所見として顔面の疣贅、口角や鼻の形態異常、水頭等が観察された<sup>引用文献-26</sup>）。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

マウス-ラット系 PCA 反応、モルモット-モルモット系 PCA 反応及びモルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー反応（ASA）を検討したところ、本薬の抗原性は認められなかった<sup>引用文献-34</sup>）。

## 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

2年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同効薬：トレチノイン、三酸化ヒ素

### 7. 国際誕生年月日

2005年4月11日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アムノレイク錠 2mg	2005年4月11日	21700AMZ00597000	2005年6月3日	2005年6月13日

### 9. 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

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2019年11月22日  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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。

### 11. 再審査期間

2005年4月11日～2015年4月10日

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アムノレイク 錠 2mg	4291014F1021	4291014F1021	116657601	620002491

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-TOS-80T-003
- 2) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-01017
- 3) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-11094
- 4) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-11095
- 5) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-11096
- 6) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-11097
- 7) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-11092
- 8) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-11093
- 9) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-2G
- 10) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-3G
- 11) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-4G
- 12) Mizojiri, K. et al., *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, **47**(1), 259, 1997
- 13) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-8G
- 14) Mizojiri, K. et al. *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, **47**(1), 1, 59, 1997
- 15) Mizojiri, K. et al. *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, **47**(1), 2, 201, 1997
- 16) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-6G
- 17) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AE-2945-5G
- 18) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-99005
- 19) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-4046
- 20) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-2038
- 21) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-4041
- 22) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-2044
- 23) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-2045
- 24) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-00203
- 25) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-00180
- 26) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-01046
- 27) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-FBM00-4043
- 28) Algate, D. R. et al., *Ôyô Yakuri / Pharmacometrics* **47**(5), 451, 1994
- 29) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-99007
- 30) 三宅 幸雄 他, *Progress in Medicine*, **14**(9), 2438, 1994
- 31) 高瀬 史朗 他, *Progress in Medicine*, **14**(9), 2442, 1994
- 32) 高瀬 史朗 他, *Progress in Medicine*, **14**(9), 2447, 1994
- 33) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-99006
- 34) 東光薬品工業(株) 社内資料 : Am-AG-1071-1

### 2. その他の参考文献

- 1) Tobita, T. et al., *Blood*, **90**(3), 967, 1997
- 2) 斉藤 英彦, 編集, *カレント内科*, **7**, 93, 1996 (金原出版株式会社)
- 3) 木崎 昌弘, *医学のあゆみ*, **190** (5), 335, 1999
- 4) Hashimoto, Y., *Cell Biol. Rev.*, **25**, 209, 1991
- 5) Hashimoto, Y., *Cell struct. Funct.*, **16**, 113, 1991

## X II. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況  
該当しない
2. 海外における臨床支援情報  
該当資料なし

### XⅢ. 備 考

---

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報  
該当資料なし
  
2. その他の関連資料  
該当資料なし