製造販売元［文献請求先］
サンファーマ株式会社
東京都港区芝公園 1-7-6

お問い合わせ先
くすり相談センター
TEL:0120-22-6880

2026年10月改訂
IST063HH6X

日本標準商品分類番号	874291

医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査
2026年10月～2027年4月

総合製品情報概要

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

イソトレックス®カプセル 8mg 16mg

新発売

ISOTREX® capsules 8mg・16mg

イソトレチノインカプセル　劇薬、処方箋医薬品注）　注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。[2.1、8.1、9.5参照]

1.2 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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説明し、同意を得てから投与すること。

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[1.1、8.1、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 ビタミンA製剤を投与中の患者[10.1参照]

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。]

サンファーマ株式会社

本資材で使用している略語

略語	英語表記	日本語表記
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}12h}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours post-dose	投与後0～12時間までの濃度−時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後0～無限大時間までの濃度−時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディ・マス・インデックス
CDX	cell line-derived xenograft	細胞株由来異種移植
C_{max}	maximum blood concentration	最高血中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
ECOG	eastern cooperative oncology group	東部地域臨床腫瘍学グループ
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%効果濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施基準
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
INRC	international neuroblastoma response criteria	国際神経芽細胞腫応答基準
INRG	international neuroblastoma risk group	国際神経芽腫リスク分類
JCOG	Japan clinical oncology group	日本臨床腫瘍研究グループ
MD	minimal disease	微小病変
MIBG	metaiodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MR	minor response	軽微な奏効
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
PD	progressive disease	病勢の進行（骨転移巣では増悪）
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
RAR	retinoid acid receptor	レチノイン酸受容体
RARα/β/γ	retinoid acid receptor alpha/beta/gamma	レチノイン酸受容体α/β/γ
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SAS	safety analysis set	安全性の解析対象集団
SD	stable disease	安定
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジンニリン酸グルクロン酸転移酵素
VMA	vanillylmandelic acid	バニリルマンデル酸

目　次

Ⅰ.　開発の経緯 …… 1

Ⅱ.　特徴 …… 2

Ⅲ.　製品情報（ドラッグインフォメーション） …… 3

1. 警告 …… 3
2. 禁忌 …… 3
3. 組成・性状 …… 3
4. 効能又は効果 …… 4
5. 効能又は効果に関連する注意 …… 4
6. 用法及び用量 …… 4
7. 用法及び用量に関連する注意 …… 5
8. 重要な基本的注意 …… 7
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 8
10. 相互作用 …… 8
11. 副作用 …… 9
14. 適用上の注意 …… 10

Ⅳ.　臨床成績 …… 11

1. 国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB試験、jRCT2031220687） …… 11

Ⅴ.　薬物動態 …… 21

1. 血中濃度 …… 21
2. 吸収 …… 21
3. 分布 …… 21
4. 代謝 …… 22
5. 排泄 …… 22

Ⅵ.　薬効薬理 …… 23

Ⅶ.　安全性薬理試験及び毒性試験 …… 25

Ⅷ.　有効成分に関する理化学的知見 …… 25

Ⅸ.　製剤学的事項 …… 26

Ⅹ.　取扱い上の注意 …… 26

Ⅺ.　包装 …… 27

Ⅻ.　関連情報 …… 28

XIII.　主要文献 …… 29

XIV.　製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む） …… 30

Ⅰ. 開発の経緯

イソトレチノイン製剤は、13-cis-レチノイン酸で、レチノール（ビタミンA）及びその代謝産物であるall-trans-レチノイン酸（トレチノイン）の立体異性体であり、1982年に米国において、重症難治性結節性ざ瘡患者に対する経口治療薬として初めて承認され、2012年に消化管における吸収性を向上させた製剤（Absorica®）が承認、販売された。その後、2019年に有効成分の含量が20%減量されているにもかかわらず、従来製剤と同等の全身曝露が得られる製剤（Absorica LD®）が承認され、イソトレックス®カプセル［一般名:イソトレチノイン］も同一の製法による経口硬カプセル製剤である。

イソトレチノインはレチノイド類に分類され、核内受容体で細胞分化や増殖、アポトーシスに関与するレチノイン酸受容体（RAR）及びレチノイドX受容体（RXR）を介して作用する。神経芽腫に対する薬理作用としては、RARを介した転写を活性化すること等により、*MYCN*遺伝子の発現を抑制し、細胞周期停止を誘導すること、神経芽腫細胞の分化を誘導すること等により[1),2),3)]、神経芽腫における残存腫瘍細胞の増殖抑制及び再発リスクの低減が期待される。

神経芽腫は、交感神経系に由来する神経堤細胞から発生する小児固形悪性腫瘍であり、主に体幹の交感神経節や副腎髄質に発生する。高リスク神経芽腫は、寛解導入療法（多剤併用化学療法）、強化療法（造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法）、外科切除術、放射線治療及び免疫療法を組み合わせた集学的治療法を行っても、再発後の治療は困難であり、根治が難しい症例が多く存在する。そのため、再発リスクを低減するための維持療法の開発は、重要な課題となっている。

イソトレチノインは国内外において神経芽腫に対して未承認であるにもかかわらず、海外では米国国立がん研究所（NCI）及び欧州神経芽腫研究グループ（SIOPEN）のガイドライン[4),5)]において標準治療とされ、広く臨床使用されている。

このような背景を踏まえ、2020年9月16日に開催された厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、イソトレチノインは高リスク神経芽腫の維持療法に対して医療上の必要性が高いと判断され、2020年10月12日に「医療上の必要性の高い未承認薬」として厚生労働省から開発の検討を依頼されたことからサンファーマ株式会社は国内開発に着手した。新規発症高リスク神経芽腫を対象とした医師主導治験として国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB試験）が実施され、本剤の安全性、有効性及び薬物動態が確認された。これまでに得られているイソトレチノイン製剤及び本剤の品質に関する試験成績、非臨床に関する試験成績、並びに安全性及び有効性に関する試験成績に基づき、本邦では2026年6月に「大量化学療法後の神経芽腫」を効能又は効果として、製造販売承認を取得した。

Ⅱ. 特徴

1 イソトレチノインは、RARに結合し、RARを介した転写を活性化すること等により、*MYCN*遺伝子の発現を抑制し、細胞周期停止を誘導すること、神経芽腫細胞の分化を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。（23頁）

2 イソトレックス®カプセルは、1日2回経口投与の硬カプセル剤で、14日間連日投与し、その後14日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。（3～5頁）

3 非盲検非対照国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB試験）において、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない、1歳以上18歳未満の高リスク群[注)]神経芽腫に対するイソトレックス®カプセル維持療法の投与薬との因果関係が否定できない重症有害事象の発現割合は18.8%（3/16例、90%信頼区間:5.3，41.7）に認められ、登録日から1年時点の無イベント生存割合及び全生存割合はそれぞれ93.8%（95%信頼区間:63.2，99.1）及び100%（95%信頼区間:100.0，100.0）であった。（11、15、19頁）

注）INRGによるリスク分類（2009年版）に基づく。

4 重大な副作用として、精神障害、頭蓋内圧亢進、重度の皮膚障害、膵炎、聴覚障害、肝機能障害、重度の下痢、横紋筋融解症、骨端早期閉鎖、眼障害、過敏症、脂質異常症（高トリグリセリド血症等）、電解質異常（高カルシウム血症等）が報告されている。また、その他の副作用（25%以上）として、皮膚乾燥、湿疹、そう痒症、口唇炎、鼻出血が報告されている。（承認時）

詳細については電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

Ⅲ. 製品情報（ドラッグインフォメーション）

電子添文［2026年10月改訂（第2版）］に基づき作成

1. 警告

1. 警告
1.1 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。［2.1、8.1、9.5参照］
1.2 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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［1.1、8.1、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 ビタミンA製剤を投与中の患者［10.1参照］
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。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イソトレックス カプセル8mg	イソトレックス カプセル16mg
有効成分	1カプセル中 イソトレチノイン8mg含有	1カプセル中 イソトレチノイン16mg含有
添加剤	ブチルヒドロキシアニソール、 ポリソルベート80、ダイズ油 カプセル本体：ゼラチン、ポリソルベート80、 酸化チタン、青色1号、 黄色4号、黄色5号	ブチルヒドロキシアニソール、 ポリソルベート80、ダイズ油 カプセル本体：ゼラチン、ポリソルベート80、 酸化チタン、黒酸化鉄、 青色2号、赤色3号、黄色5号

3.2 製剤の性状

販売名	イソトレックス カプセル8mg	イソトレックス カプセル16mg
色・剤形	褐色～暗褐色の帯状のシールを施した、 淡緑色の不透明の硬カプセル剤（3号）で、 内容物は黄色の懸濁液である。	褐色～暗褐色の帯状のシールを施した、 濃青色の不透明の硬カプセル剤（2号）で、 内容物は黄色の懸濁液である。
外形		
大きさ（約mm）	長径：15.9 短径：5.82	長径：18.0 短径：6.35
識別コード	RL29	RL30

4. 効能又は効果

大量化学療法後の神経芽腫

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者のリスク群、腫瘍の状況等について「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］

6. 用法及び用量

通常、イソトレチノインとして以下の用量を1日2回、14日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重12kg未満の場合

体重[注1)]	1回投与量
3.7 kg以下	8 mg
3.8 kg以上7.5 kg以下	16 mg
7.6 kg以上11.2 kg以下	24 mg
11.3 kg以上11.9 kg以下	32 mg

体重12kg以上の場合

体表面積[注2)]	1回投与量
0.38 m^2以上0.50 m^2以下	32 mg
0.51 m^2以上0.62 m^2以下	40 mg
0.63 m^2以上0.75 m^2以下	48 mg
0.76 m^2以上0.87 m^2以下	56 mg
0.88 m^2以上1.00 m^2以下	64 mg
1.01 m^2以上1.12 m^2以下	72 mg
1.13 m^2以上1.25 m^2以下	80 mg
1.26 m^2以上1.37 m^2以下	88 mg
1.38 m^2以上1.50 m^2以下	96 mg
1.51 m^2以上1.62 m^2以下	104 mg
1.63 m^2以上1.75 m^2以下	112 mg
1.76 m^2以上1.87 m^2以下	120 mg
1.88 m^2以上2.00 m^2以下	128 mg

注1）体重は小数点以下1桁に四捨五入する。 注2）体表面積は小数点以下2桁に四捨五入する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を6サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
7.2 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬又は減量すること。

減量する場合の投与量（体重12kg未満の場合）

体重[注1)]	1回投与量（1日2回）			
	通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
3.7 kg以下	8 mg	休薬	休薬	休薬
3.8 kg以上7.5 kg以下	16 mg	8 mg	休薬	
7.6 kg以上11.2 kg以下	24 mg	16 mg	8 mg	
11.3 kg以上11.9 kg以下	32 mg	24 mg	16 mg	

減量する場合の投与量（体重12kg以上の場合）

通常投与量	
体表面積[注2)]	1回投与量（1日2回）
0.38 m^2以上0.50 m^2以下	32 mg
0.51 m^2以上0.62 m^2以下	40 mg
0.63 m^2以上0.75 m^2以下	48 mg
0.76 m^2以上0.87 m^2以下	56 mg
0.88 m^2以上1.00 m^2以下	64 mg
1.01 m^2以上1.12 m^2以下	72 mg
1.13 m^2以上1.25 m^2以下	80 mg
1.26 m^2以上1.37 m^2以下	88 mg
1.38 m^2以上1.50 m^2以下	96 mg
1.51 m^2以上1.62 m^2以下	104 mg
1.63 m^2以上1.75 m^2以下	112 mg
1.76 m^2以上1.87 m^2以下	120 mg
1.88 m^2以上2.00 m^2以下	128 mg

（つづく）

（つづき）

1段階減量	
体表面積[注2)]	1回投与量（1日2回）
0.38 m^2以上0.50 m^2以下	24 mg
0.51 m^2以上0.66 m^2以下	32 mg
0.67 m^2以上0.83 m^2以下	40 mg
0.84 m^2以上1.00 m^2以下	48 mg
1.01 m^2以上1.16 m^2以下	56 mg
1.17 m^2以上1.33 m^2以下	64 mg
1.34 m^2以上1.50 m^2以下	72 mg
1.51 m^2以上1.66 m^2以下	80 mg
1.67 m^2以上1.83 m^2以下	88 mg
1.84 m^2以上2.00 m^2以下	96 mg

2段階減量	
体表面積[注2)]	1回投与量（1日2回）
0.38 m^2以上0.50 m^2以下	16 mg
0.51 m^2以上0.66 m^2以下	24 mg
0.67 m^2以上0.83 m^2以下	32 mg
0.84 m^2以上1.00 m^2以下	40 mg
1.01 m^2以上1.20 m^2以下	48 mg
1.21 m^2以上1.40 m^2以下	56 mg
1.41 m^2以上1.60 m^2以下	64 mg
1.61 m^2以上1.80 m^2以下	72 mg
1.81 m^2以上2.00 m^2以下	80 mg

3段階減量	
体表面積[注2)]	1回投与量（1日2回）
0.38 m^2以上2.00 m^2以下	休薬

本剤の用量調節基準

副作用	程度[注3)]	処置
悪心・嘔吐 感染症 発熱 肝機能障害	Grade 4	1段階減量する。
その他の副作用	Grade 3以上	1段階減量する。

注1）体重は小数点以下1桁に四捨五入する。 注2）体表面積は小数点以下2桁に四捨五入する。 注3）副作用のGradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

7.3 次サイクルの投与は、以下の基準を参考に、投与延期又は減量すること。

次サイクルの投与開始基準

基準	処置
ALT<300 IU/L	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与を延期する。 1週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。 1週間を超えて基準を満たす場合、1段階減量して開始する。
TG<300 mg/dL	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与を延期する。 1週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。 1週間を超えても基準を満たさない場合、高脂血症に対する治療を実施し、同量で開始する。 さらに次のサイクルの投与開始日にも基準を満たさない場合、1段階減量する。
eGFR≧30 mL/min/1.73 m^2	● 次サイクルの投与開始日にeGFR値が30以上50未満の場合、投与延期せず1段階減量して開始する。 ● さらに次以降のサイクルの投与開始日にeGFR値が30未満の場合、投与を延期する。 投与延期後に基準を満たす場合、基準を満たすまでの期間にかかわらずさらに1段階減量して開始する。
皮膚障害≦Grade 1	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与開始を延期する。 1週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。 1週間を超えて基準を満たす場合、1段階減量して開始する。

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ので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれ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使用すること。[1.1、2.1、9.4、9.5参照]

8.2 うつ病、自殺念慮、不安等の精神障害があらわれることがあるので、患者及びその家族等に、これらの症状があらわれた場合には直ちに医師に相談するよう指導すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.3 脂質異常症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は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、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.12参照]

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.5 骨端早期閉鎖があらわれることがあるので、本剤投与中に関節痛・骨痛の症状があらわれた場合には速やかに医師に相談するよう指導すること。また、骨密度の変化により骨粗鬆症、骨折があらわれることがあるので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。[9.1.2、9.7、11.1.9参照]

8.6 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.8参照]

8.7 電解質異常があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血清中電解質検査（カルシウム、カリウム、ナトリウム等）を行うこと。[11.1.13参照]

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 精神障害又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.1参照]

9.1.2 骨の成長が終了していない25歳以下の患者

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を十分に行いながら慎重に投与すること。[8.5、9.7、11.1.9参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝代謝により消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し、投与開始予定1カ月前から、投与中及び最終投与後1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[8.1、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。動物実験で催奇形作用が報告されている。また、本剤投与中に妊娠した患者で、頭蓋顔面、心血管系、胸腺、中枢神経系等の奇形があらわれたとの報告がある。[1.1、2.1、8.1、9.4参照]

9.6 授乳婦

投与後1カ月間は授乳を避けさせること。乳汁排泄又は母乳を介した乳児への影響に関する本剤のデータはないが、類似化合物（エトレチナート）の動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

幼児又は小児へ投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。骨端早期閉鎖があらわれることが報告されている。[8.5、9.1.2、11.1.9参照]

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A、CYP2C8及びUGT1A9によって代謝される。[16.4参照]

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の活性代謝物である。

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
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩 ドキシサイクリン塩酸塩水和物 ミノサイクリン塩酸塩 等	本剤とこれらの薬剤を併用した患者で頭蓋内圧亢進症を発現したとの報告がある。	本剤及びこれらの薬剤はそれぞれ頭蓋内圧の上昇を起こすことがある。
CYP3A阻害剤 クラリスロマイシン フルコナゾール ボリコナゾール 等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

（つづく）

（つづき）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8阻害剤 トリメトプリム テコビリマト水和物 デフェラシロクス 等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP2C8を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
UGT1A9阻害剤 イサブコナゾニウム硫酸塩 等		これらの薬剤がUGT1A9を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン 等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8誘導剤 リファンピシン 等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP2C8誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP2C8を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
フェニトイン	フェニトインの作用が増強するおそれがある。	類似化合物（エトレチナート）でフェニトインとの併用により、フェニトインのタンパク結合能を低下させるとの報告があり、フェニトインの血中濃度が上昇する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 精神障害
うつ病（頻度不明）、自殺念慮（頻度不明）、不安（頻度不明）等の精神障害があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 頭蓋内圧亢進（頻度不明）

11.1.3 重度の皮膚障害
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.4 膵炎
急性膵炎（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.5 聴覚障害
難聴（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.6 肝機能障害（頻度不明）
[8.4参照]

11.1.7 重度の下痢（頻度不明）

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）
[8.6参照]

11.1.9 骨端早期閉鎖（頻度不明）
[8.5、9.1.2、9.7参照]

11.1.10 眼障害
失明（頻度不明）、視力障害（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.11 過敏症
アナフィラキシー（頻度不明）等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.12 脂質異常症
高トリグリセリド血症（56.3%）等があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.13 電解質異常
高カルシウム血症（62.5%）等があらわれることがある。[8.7参照]

11.2 その他の副作用

	50%以上	25～50%未満	25%未満
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥（62.5%）	湿疹、そう痒症	皮膚炎、発疹、 皮脂欠乏性湿疹、 斑状丘疹状皮疹、乾皮症、 皮膚粘膜障害
代謝および栄養障害			低マグネシウム血症、 低アルブミン血症、 低ナトリウム血症、 低リン血症
胃腸障害		口唇炎	悪心、嘔吐、腹痛、 口角口唇炎、口腔内出血、 肛門出血
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻出血	鼻閉
感染症および寄生虫症			結膜炎、外耳炎、皮膚感染
臨床検査			AST増加、ALT増加、 血中尿素増加、CRP増加、 血中ビリルビン減少
筋骨格系および 結合組織障害			関節痛
血液およびリンパ系障害			好中球減少症
一般・全身障害および 投与部位の状態			倦怠感
神経系障害			頭痛
腎および尿路障害			尿道出血

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。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。

Ⅳ. 臨床成績

1. 国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB試験、jRCT2031220687）[6)]

6）社内資料：国内第Ⅱ相試験（2026年6月承認、CTD2.7.6.）

試験の概要

目　的

新規発症高リスク神経芽腫を対象として、イソトレックス®カプセル内服による維持療法の安全性と有効性を評価するとともに、血中薬物動態について検討する。

試験デザイン

非盲検非対照、多施設共同、第Ⅱ相試験

対　象

大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない、1歳以上18歳未満の高リスク群*1神経芽腫患者16例

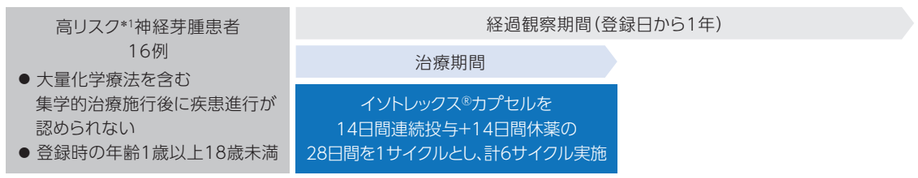
主な選択基準

- 同意取得日の年齢が1歳以上18歳未満である患者
- 病理組織学的に神経芽腫又は神経節芽腫と診断された患者
- INRGリスク分類で高リスクに分類される患者
- 高リスク神経芽腫に対する一次療法として、寛解導入化学療法、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法、及び必要な放射線治療を完了し、臨床的及び画像的に明らかな増悪を認めていない患者（ジヌツキシマブを含む免疫療法、外科的切除術について、一次療法としての実施の有無は選択基準に影響しない。）
- 直近の抗腫瘍治療終了日（薬物療法の場合は最終投与日）から100日以内の患者（抗腫瘍治療とは、寛解導入化学療法、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法、ジヌツキシマブを含む免疫療法、放射線治療、外科的切除術を包含するものとする。）
- 本治験の妨げとなる重篤な臓器障害がない患者
- 活動性感染症がない患者
- 本治験参加について、代諾者から文書による同意が得られている症例。なお、患者の年齢に応じ、本人からも可能な限りアセント又は同意を取得する。

主な除外基準

- 積極的な抗がん治療を継続している患者
- 活動性の重複がんを有する患者
- ゼラチンに対するアレルギーがある患者
- 妊娠中の女性・妊娠している可能性がある女性・授乳中の女性
- 精神病又は精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者
- 本治験の治療に耐えられないことが予想される疾患を合併している患者
- その他、治験責任医師／治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

方　法



イソトレチノインとして以下の1日量を1日2回に分けて経口投与した。

体表面積の確認：

1サイクル目の投与に先立ち、算出した体表面積を確認し、投与量を決定した。

- 体表面積（m^2）＝（[身長（cm）×体重（kg）]/3,600）$^{1/2}$（小数第3位を四捨五入）

投与量及び投与スケジュール：

最小単位が8mgのカプセル剤のため、1回投与量を計算して最も近い8mg単位まで切り上げたものを1回投与用量とした。1日2回の内服投与で同じ1回投与量を投与した。

- 登録時体重12kg以上:1日用量128mg/m^2（1回投与量64mg/m^2）
- 登録時体重12kg未満:1日用量4.26mg/kg（1回投与量2.13mg/kg）

2サイクル目以降の治療サイクル開始基準：

- ALT< 300IU/L
- 血清中性脂肪値< 300mg/dL
- 血清クレアチニン値から推算されるeGFR値が30mL/min/1.73m^2以上
  （換算式:eGFR[mL/min/1.73m^2]＝[k×身長（cm）]／[血清クレアチニン値+0.2]）
  なお、係数kの値（2歳未満:0.45、2～12歳:0.55、13～17歳:男子0.70、女子0.55）を用い、年齢は検査日のものを使用する。
- 皮膚の毒性がGrade1を上回らない。

治療変更基準と変更内容：

毒性の出現等によって投与量の変更が必要な場合には、以下の用量レベルの定義に従い投与量を変更することとした。

	登録時体重12kg以上		登録時体重12kg未満	
	1日用量	1回投与量	1日用量	1回投与量
レベル0（開始用量）	128 mg/m^2	64 mg/m^2	4.26 mg/kg	2.13 mg/kg
レベル−1	96 mg/m^2	48 mg/m^2	3.2 mg/kg	1.6 mg/kg
レベル−2	80 mg/m^2	40 mg/m^2	2.6 mg/kg	1.3 mg/kg
レベル−3	休薬			

治療サイクル開始基準を満たさない場合：

- 2回目以降のサイクル開始日に「2サイクル目以降の治療サイクル開始基準」を満たさない場合、当該サイクル開始を1週間延期して再評価することとした。1週間以内にこの開始基準を満たす場合、当該サイクルはレベル0で継続した。1週間以内にこの開始基準を満たさない場合は、基準を満たすまで当該サイクル開始を延期し、用量はレベル−1で実施することとした。
- 同様に、レベル−1で治療した後の3回目以降のサイクル開始日に「2サイクル目以降の治療サイクル開始基準」を満たさない場合、当該サイクル開始を1週間延期して再評価することとした。1週間以内にこの開始基準を満たす場合、当該サイクルはレベル−1で継続した。1週間以内にこの開始基準を満たさない場合は、基準を満たすまで当該サイクル開始を延期し、当該サイクル以降はレベル−2で実施することとした。

Grade3及び4の非血液毒性：

以下の例外を除くGrade3及び4の非血液毒性が観察された場合、その後の治療は（サイクル途中で観察された場合は次の投与から）1レベル下で実施することとした。

【例外】Grade3の悪心・嘔吐、Grade3の感染と発熱、治療サイクル開始前に「2サイクル目以降の治療サイクル開始基準」を満たすGrade3の肝毒性（AST、ALT、ビリルビンなどの「代謝／臨床検査値」の有害事象項目を含む）

血清クレアチニン値から推算されるeGFR：

各治療サイクル開始前の血清クレアチニン値から推算されるeGFRが30mL/min/1.73m^2以上かつ50mL/min/1.73m^2未満の場合は、当該サイクル及びその後のサイクルは1レベル下で実施することとした。

「2サイクル目以降の治療サイクル開始基準」の「血清クレアチニン値から推算されるeGFRが30mL/min/1.73m^2以上」を満たさずに延期がなされた場合、eGFRの回復と延期の期間にかかわらず、その後のサイクルはさらに1レベル下で実施した。

*1 INRGによるリスク分類（2009年版）に基づく。

方　法

血清中性脂肪値：
「2サイクル目以降の治療サイクル開始基準」の「血清中性脂肪値<300mg/dL」を満たさず、かつ1週間の延期後にもこの基準を満たさない場合には、高脂血症治療薬の併用にて、減量は行わずに治療を再開することとした。その上で次のサイクル開始日になお上記の基準を満たさない場合には、その後のサイクルは1レベル下で実施することとした。なお、血清中性脂肪値が異常高値となった際には、300mg/dL未満でも予防的に高脂血症治療薬を開始することを許容した。

評価項目

主要評価項目：
イソトレックス®カプセルとの因果関係が否定できない重症有害事象の発現割合
副次評価項目：
有害事象の発現割合、登録日から1年時点の無イベント生存割合、登録日から1年時点の全生存割合、等
その他の評価項目：
抗腫瘍効果、安全性（心電図、心エコー、等）

解析計画

<解析対象集団>

	定義	解析項目
安全性の解析対象集団（SAS）	イソトレックス®カプセル投与例のうち、安全性の観察が1回以上なされた全例を含む集団	安全性
最大の解析対象集団（FAS）	イソトレックス®カプセル投与例から不適格例及び重大なGCP違反があった症例を除いた集団	有効性

<安全性>
有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版（CTCAE v5.0-JCOG）に基づいて評価し、発現割合については、点推定とともに二項分布を用いた正確な両側95%及び90%信頼区間を算出した。有害事象のうち、イソトレックス®カプセルとの因果関係が「関連あり」と判定されたものを副作用と定義した。重症有害事象は、以下のCTCAE v5.0-JCOGの器官別大分類（SOC）の基準に基づいて定義した。

- 血液毒性:以下に示す「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」でGrade4以上の事象。なお、血液毒性がGrade4と判定されない場合でも、貧血又は血小板減少症で輸血を要した場合には重症有害事象に含めた。
  - 「血液およびリンパ系障害」に該当する、貧血、骨髄細胞減少、発熱性好中球減少
  - 「臨床検査」に該当する、白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、リンパ球数減少及び増加
- 非血液毒性:Grade3以上の非血液毒性の事象。次回治療サイクル前（当該治療サイクルの第29日）までにGrade1以下に改善した下記事象は除く。
  - 電解質異常
  - 高トリグリセリド血症（「代謝および栄養障害」の諸項目）、及びGrade3の肝機能障害［「臨床検査」のALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、ALP増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加］

<有効性>
無イベント生存割合及び全生存割合は、Kaplan-Meier法を用いて、症例登録日を起算日として算出し、Greenwoodの公式を用いて正確な両側95%信頼区間を算出した。無イベント生存割合は、イベント発生日（再発／再燃と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方）までの期間を評価対象とし、イベントには画像診断検査に基づく病勢の進行（PD）及び自他覚症状と理学所見に基づき臨床的に判断された再発／再燃の両者を含めた。なお、二次性悪性腫瘍の発生はイベントには含めなかった。全生存割合は、あらゆる原因による死亡日までの期間を評価対象とした。主解析はFASを用いて実施した。
抗腫瘍効果は改訂版INRCに基づき、原発巣、骨・軟部組織転移巣及び骨髄転移巣の3つの部位で評価し、総合効果判定を行った。画像診断検査に基づくPD及び自他覚症状と理学所見から判断した臨床的な再発／再燃の両者をイベントと定義した。

患者背景

		イソトレックス®カプセル投与群（N=16）
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	6.0(2.83)
	中央値（範囲:最小値-最大値）	5.0（3 - 13）
年齢グループ、n (%)	2歳未満	0(0.0)
	2～11歳	15(93.8)
	12～17歳	1(6.3)
性別、n (%)	女性	7(43.8)
	男性	9(56.3)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	112.58(17.747)
	中央値（範囲:最小値-最大値）	108.60（93.4 - 155.3）
体重（kg）	平均値（標準偏差）	20.37(9.826)
	中央値（範囲:最小値-最大値）	17.20（13.5 - 52.0）
体重グループ、n (%)	12 kg未満	0(0.0)
	12 kg以上	16(100.0)
BMI	平均値（標準偏差）	15.378(1.9939)
	中央値（範囲:最小値-最大値）	14.710（13.50 - 21.56）
体表面積（m^2）	平均値（標準偏差）	0.79(0.238)
	中央値（範囲:最小値-最大値）	0.73（0.6 - 1.5）
薬剤アレルギー、n (%)	あり	4(25.0)
	なし	12(75.0)
既往歴、n (%)	あり	4(25.0)
	なし	12(75.0)
合併症に対する治療・処置、n (%)	あり	14(87.5)
	なし	2(12.5)
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	平均値（標準偏差）	121.239(20.9985)
	中央値（範囲:最小値-最大値）	124.185（81.01 - 146.91）
eGFR（カテゴリ）（mL/min/1.73 m^2）、n (%)	70未満	0(0.0)
	70以上	16(100.0)
神経特異エノラーゼ（ng/mL）	平均値（標準偏差）	19.11(5.159)
	中央値（範囲:最小値-最大値）	18.40（13.5 - 36.9）
HVA（クレアチニン補正）（μg/mg Cr）	平均値（標準偏差）	10.930(3.7398)
	中央値（範囲:最小値-最大値）	10.655（5.56 - 18.80）
VMA（クレアチニン補正）（μg/mg Cr）	平均値（標準偏差）	6.351(1.6826)
	中央値（範囲:最小値-最大値）	5.935（4.15 - 9.95）
PS（ECOG）、n（%）	0	15（93.8）
	1	1（6.3）
	2以上	0（0.0）
腫瘍の特性		
原発巣の病変部位、n（%）	副腎（右）	3(18.8)
	副腎（左）	5(31.3)
	後腹膜	5(31.3)
	縦隔	2(12.5)
	その他	1(6.3)
病理診断:病理組織型、n（%）	Ganglioneuroblastoma	4(25.0)
	Neuroblastoma	12(75.0)
病理診断:腫瘍分化度、n（%）[注1)]	Poorly differentiated	14(93.3)
	Undifferentiated	1(6.7)

（つづく）

（つづき）

		イソトレックス®カプセル投与群（N=16）
病理診断:*MYCN*増幅、n(%)	あり	2(12.5)
	なし	14(87.5)
INRG病期分類[注2)]、n(%)	L1	1(6.3)
	L2	1(6.3)
	M	14(87.5)
	MS	0(0.0)
INRGリスク分類[注2)]、n(%)	超低	1(6.3)
	低	0(0.0)
	中	0(0.0)
	高	15(93.8)
前治療		
ジヌツキシマブ併用免疫療法、n(%)	あり	14(87.5)
	なし	2(12.5)
造血幹細胞移植の回数、n(%)	1回	9(56.3)
	2回以上	7(43.8)
同種造血幹細胞移植、n(%)	あり	4(25.0)
	なし	12(75.0)
前治療の期間、n(%)	1年未満	2(12.5)
	1年以上	14(87.5)
前治療後の腫瘍の状態（観察時の治療効果判定）		
原発巣、n(%)	CR	11(68.8)
	PR	5(31.3)
	SD	0(0.0)
	PD	0(0.0)
骨・軟部組織の転移巣、n(%)	CR	12(75.0)
	PR	4(25.0)
	SD	0(0.0)
	PD	0(0.0)
骨髄転移巣、n(%)	CR	16(100.0)
	MD	0(0.0)
	SD	0(0.0)
	PD	0(0.0)
総合効果判定、n(%)	CR	10(62.5)
	CR/PD以外（PR/MR/SD）	6(37.5)
	PD	0(0.0)

注1）N=15。該当する区分がなかった1例を除く。 注2）INRG病期分類が「L1」でINRGリスク分類が「超低」の患者は、治療開始前の評価にて、本治験の適格条件を満たすことが確認された。

安全性

イソトレックス®カプセルとの因果関係が否定できない重症有害事象の発現割合（主要評価項目）

イソトレックス®カプセルとの因果関係が否定できない重症有害事象は、イソトレックス®カプセル投与を受けた全16例中3例に計3件認められ、全サイクルを通した発現割合は18.8%（90%信頼区間:5.3，41.7）であった。発現したイソトレックス®カプセルとの因果関係が否定できない重症有害事象は、Grade3の高トリグリセリド血症2例及びGrade4の高カルシウム血症1例であり、いずれも1サイクル目に発現し、2サイクル目以降に発現したものはなかった。
イソトレックス®カプセルとの因果関係が否定できない重症有害事象の発現割合は、事前に設定された許容範囲（重症有害事象の発現患者数が4例以下）内であり、本試験における主要評価項目は達成された。

イソトレックス®カプセルとの因果関係が否定できない重症有害事象の発現割合及び発現件数（SAS）

	総数（N=16）				
	発現例数（n）	発現割合			発現件数
		発現割合（%）	90%信頼区間	95%信頼区間	
全サイクル	3	18.8	5.3，41.7	4.0，45.6	3
1サイクル	3	18.8	5.3，41.7	4.0，45.6	3
2サイクル	0	0.0	–	–	0
3サイクル	0	0.0	–	–	0
4サイクル	0	0.0	–	–	0
5サイクル	0	0.0	–	–	0
6サイクル	0	0.0	–	–	0

有害事象の発現割合（副次評価項目）

有害事象の発現割合は下表のとおりであった。有害事象は、イソトレックス®カプセル投与を受けた16例全例に計339件認められた。

有害事象の要約（SAS）

	総数（N=16）
	n(%)又は件数
有害事象が認められた患者	16(100.0)
有害事象の発現件数	339
重症有害事象が認められた患者	3(18.8)
重症有害事象の発現件数	3
各患者における有害事象の最悪Grade	
Grade1	0(0.0)
Grade2	5(31.3)
Grade3	9(56.3)
Grade4	2(12.5)
Grade5（致死的転帰）	0(0.0)
イソトレックス®カプセルの投与中止に至った有害事象が認められた患者	0(0.0)
イソトレックス®カプセルの用量変更／投与中断に至った有害事象が認められた患者	8(50.0)
有害事象により治療を要した患者	16(100.0)
重篤な有害事象が認められた患者	5(31.3)
副作用が認められた患者	16(100.0)

- 有害事象のうち発現割合が30%以上の事象は、上気道の炎症（12例、75.0%）、皮膚乾燥、高カルシウム血症（各10例、62.5%）、高トリグリセリド血症（9例、56.3%）、湿疹（8例、50.0%）、口唇炎（6例、37.5%）、そう痒症、好中球数減少（各5例、31.3%）であった。
- 有害事象のうち、Grade3で2例以上に認められた事象は、高カルシウム血症（5例、31.3%）、上気道の炎症（3例、18.8%）、肺炎、高トリグリセリド血症、高ALP血症、好中球減少症（各2例、12.5%）、Grade4の事象は、高カルシウム血症、好中球数減少（各1例、6.3%）であった。
- 重篤な有害事象は、5例（31.3%）に計9件認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は上気道の炎症であり、3例（18.8%）に計4件認められた。その他の重篤な有害事象としては、敗血症、RSウイルス感染、肺炎球菌感染、肺炎、高カルシウム血症が各1例（6.3%）に1件認められた。このうち、高カルシウム血症はイソトレックス®カプセルと関連ありと判断された。本事象はGrade4で、イソトレックス®カプセルの減量に至った（転帰:回復）。
- イソトレックス®カプセルの減量に至った有害事象は8例（50.0%）に各1件認められ、事象は高カルシウム血症（6例、37.5%）、高トリグリセリド血症（2例、12.5%）であった。このうち、1件の高カルシウム血症はイソトレックス®カプセルと関連ありと判断されたGrade4の重篤な有害事象であり、その他の事象は全てGrade3で非重篤と判断された事象であった。
- 本試験期間中、死亡は認められなかった。

副作用の発現割合（SAS）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	総数（N=16） 副作用 n(%)
合計	16(100.0)
皮膚および皮下組織障害	**15(93.8)**
皮膚乾燥	10(62.5)
湿疹	6(37.5)
そう痒症	5(31.3)
皮膚炎	2(12.5)
発疹	2(12.5)
皮脂欠乏性湿疹	1(6.3)
斑状丘疹状皮疹	1(6.3)
乾皮症	1(6.3)
皮膚粘膜障害	1(6.3)
代謝および栄養障害	**13(81.3)**
高カルシウム血症	10(62.5)
高トリグリセリド血症	9(56.3)
低マグネシウム血症	3(18.8)
低アルブミン血症	1(6.3)
低ナトリウム血症	1(6.3)
低リン血症	1(6.3)
胃腸障害	**7(43.8)**
口唇炎	6(37.5)
悪心	2(12.5)
嘔吐	2(12.5)
腹痛	1(6.3)

（つづく）

（つづき）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	総数（N=16） 副作用 n(%)
口角口唇炎	1(6.3)
口腔内出血	1(6.3)
肛門出血	1(6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5(31.3)**
鼻出血	4(25.0)
鼻閉	1(6.3)
感染症および寄生虫症	**4(25.0)**
結膜炎	2(12.5)
外耳炎	1(6.3)
皮膚感染	1(6.3)
臨床検査	**4(25.0)**
AST増加	2(12.5)
ALT増加	1(6.3)
血中尿素増加	1(6.3)
C−反応性蛋白増加	1(6.3)
血中ビリルビン減少	1(6.3)
筋骨格系および結合組織障害	**2(12.5)**
関節痛	2(12.5)
血液およびリンパ系障害	**1(6.3)**
好中球減少症	1(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1(6.3)**
倦怠感	1(6.3)
肝胆道系障害	**1(6.3)**
肝機能異常	1(6.3)
神経系障害	**1(6.3)**
頭痛	1(6.3)
腎および尿路障害	**1(6.3)**
尿道出血	1(6.3)

MedDRA/J version 28.0

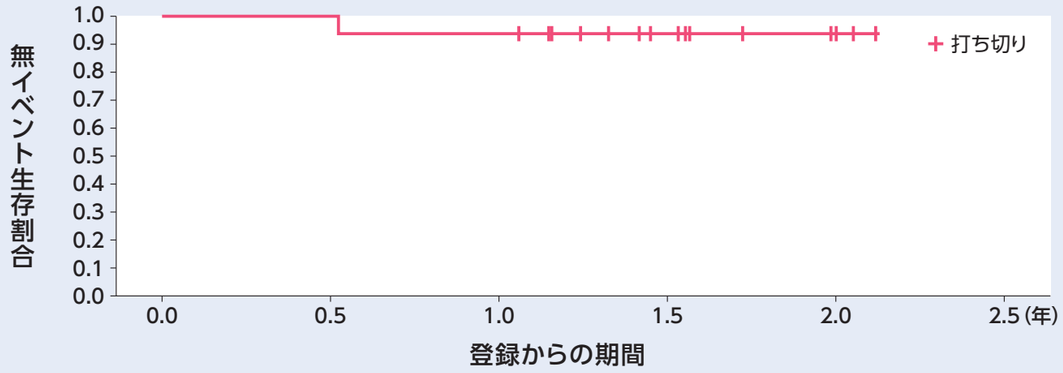
- 副作用のうち、Grade3の事象は、高カルシウム血症（5例、31.3%）、高トリグリセリド血症（2例、12.5%）、好中球減少症（1例、6.3%）、Grade4の事象は、高カルシウム血症（1例、6.3%）であった。

有効性

登録日から1年時点の無イベント生存割合（副次評価項目）

最終登録症例の登録1年後までの追跡期間中にイベントが認められたのは16例中1例であり、本症例では治療完了時の画像評価で骨に新規病変が認められた。結果として、登録日から1年時点の無イベント生存割合は93.8%（95%信頼区間: 63.2, 99.1）であった。

無イベント生存期間のKaplan-Meier曲線（FAS）



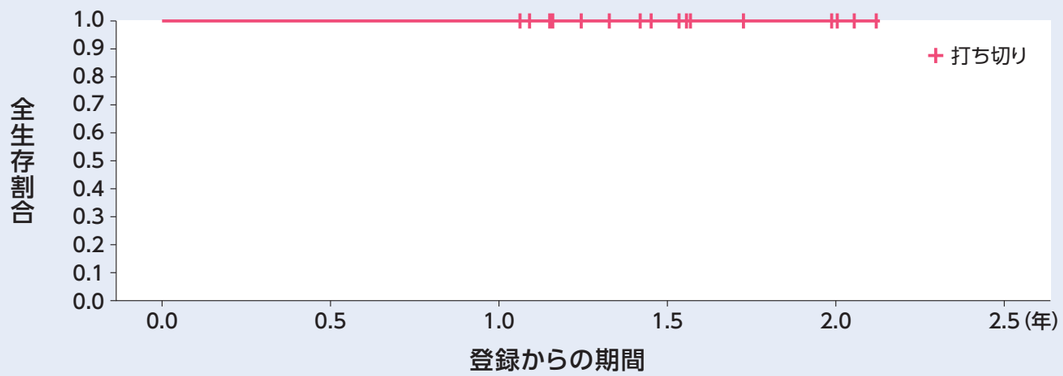
No. at risk	16	16	15	8	3	0

最終登録症例の登録1年後に実施した転帰調査日（最終転帰確認日）まで追跡した結果を図示した。

登録日から1年時点の全生存割合（副次評価項目）

最終登録症例の登録1年後までの追跡期間中に死亡例はなく、登録日から1年時点の全生存割合は100.0%（95%信頼区間: 100.0, 100.0）であった。

全生存期間のKaplan-Meier曲線（FAS）



No. at risk	16	16	16	8	3	0

最終登録症例の登録1年後に実施した転帰調査日（最終転帰確認日）まで追跡した結果を図示した。

抗腫瘍効果（その他の評価項目）

- **原発巣**

  ベースラインの評価が完全奏効（CR）であった11例（68.8%）では、いずれも治療完了／中止時の評価でCRが維持され、このうち10例（62.5%）では症例登録1年後の評価もCRであった。残りの1例は、治療完了時の評価でPDが確定し、登録1年後の腫瘍評価が未実施のため、評価不明とした。

  ベースラインの評価が部分奏効（PR）であった5例では、治療完了／中止時の評価で4例（25.0%）がPR、1例（6.3%）が安定（SD）と判定された。登録1年後の評価では、1例（6.3%）がCRと判定された。残りの4例は治療完了／中止時と同じ判定結果（PR 3例、SD 1例）であった。

- **骨・軟部組織転移巣**

  ベースラインの評価がCRであった12例（75.0%）は、いずれも治療完了／中止時の評価でCRが維持され、症例登録1年後の評価もCRであった。

  ベースラインの評価がPRであった4例のうち、3例（18.8%）では治療完了／中止時の評価でPRが認められたが、1例（6.3%）では骨にMIBGの集積を認め、PDと判定された。本症例はこの評価でPDが確定したため、登録1年後の腫瘍評価が未実施となり評価不明とした。登録1年後の評価では、治療完了／中止時の評価でPRが維持された3例のうち1例（6.3%）がCRと判定された。残りの2例（12.5%）は、治療完了／中止時と同じくPRと判定された。

- **骨髄転移巣**

  ベースラインでは骨髄転移巣の評価は16例ともCRであり、このうち15例（93.8%）は治療完了／中止時の評価でもCRを維持していた。1例は、骨・軟部組織転移巣の評価でPDが確定し、骨髄転移巣の評価は未実施となったため、評価不明と判定された。また、15例とも、症例登録1年後の評価でもCRであった。

- **総合効果判定**

  ベースラインの総合効果判定結果がCRであった10例（62.5%）は、いずれも治療完了／中止時の評価でもCRが維持され、症例登録1年後の評価もCRであった。

  ベースラインの判定がCR・PD以外であった6例のうち、5例（31.3%）は治療完了／中止時の評価でも同じ評価（CR・PD以外）であったが、治療完了時の評価で骨に新規病変が認められた1例（6.3%）はPDと判定された。治療完了／中止時の評価で「CR・PD以外」の判定結果であった5例のうち、1例（6.3%）は登録1年後の評価でCRと判定された。残りの4例（25.0%）は治療完了／中止時と同じく「CR・PD以外」の判定結果であった。なお、治療完了時の評価でPDが確定した1例は登録1年後の腫瘍評価が未実施のため、評価不明とした。

安全性に関連する他の観察項目:心電図、心エコー（その他の評価項目）

12誘導心電図所見の結果では、4サイクル投与前、治療完了／中止時のいずれの検査においても異常所見は認められず、16例全例が正常であった。症例登録1年後の検査では、評価日が許容範囲外であったため1例（6.3%）が不採用となったが、残りの15例（93.8%）では正常であった。

左室駆出率及び心エコー検査所見の結果では、4サイクル投与前、治療完了／中止時のいずれの検査においても異常所見は認められず、16例全例が正常であった。症例登録1年後の評価では、1例（6.3%）に左室駆出率の正常範囲内での低下を認めたが、臨床的に重要ではない異常と判定された。残りの15例（93.8%）は正常であった。

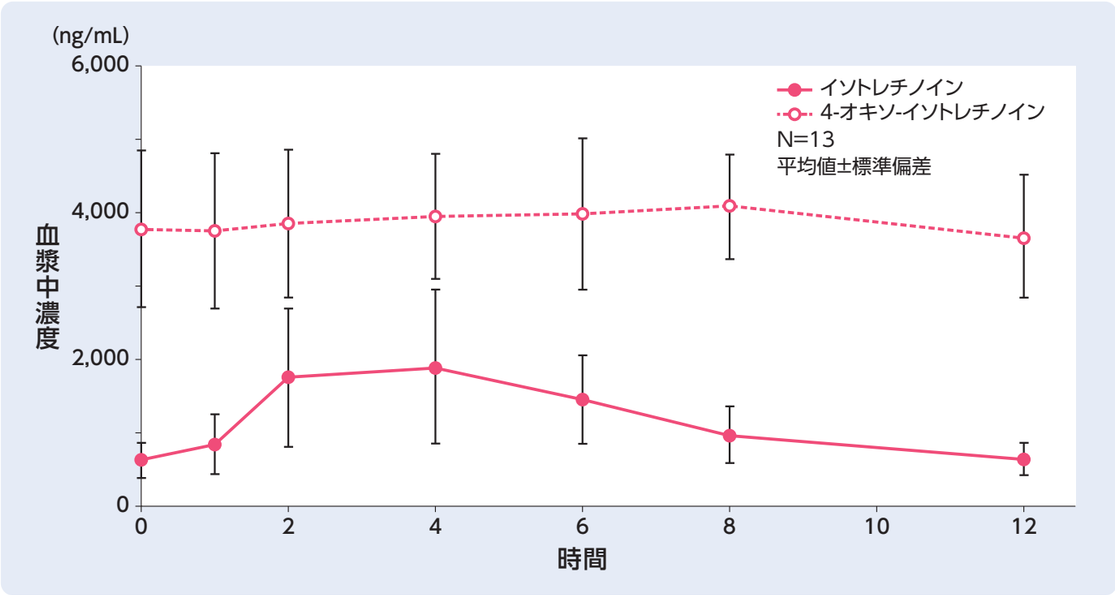
Ⅴ. 薬物動態

1. 血中濃度[7)]

(1) 反復投与

小児高リスク神経芽腫患者13例に、本剤64mg/m²を1日2回14日間経口投与したときの、14日目におけるイソトレチノイン及び主代謝物である4-オキソ-イソトレチノインの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりであった。

血漿中濃度の推移



注) 14日間投与の最終投与時点を0時とした。

薬物動態パラメータ

測定対象	C_{max}(ng/mL)	t_{max}[注1)](h)	$AUC_{0\text{-}12h}$(ng·h/mL)	$t_{1/2}$(h)
イソトレチノイン	2,482±915	3.83(2.00, 5.98)	13,753±4,564	5.00±1.13
4-オキソ-イソトレチノイン	4,710±833	5.87(0, 11.1)	44,210±7,656	15.7±4.27[注2)]

注1) 中央値(最小値, 最大値)　注2) N=4

平均値±標準偏差、N=13

7) 社内資料:国内第Ⅱ相試験(2026年6月承認、審査報告書)

2. 吸収[8)]

(1) 食事の影響(外国人データ)

健康成人71例に本剤32mgを空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるイソトレチノインのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.08及び1.23であったとの報告がある。

8) Madan S. et al. : Acta Derm Venereol. 2020; 100: adv00049.　COI: 本論文の著者の全員は、Sun Pharmaceutical Industriesの社員である。

3. 分布[9)]

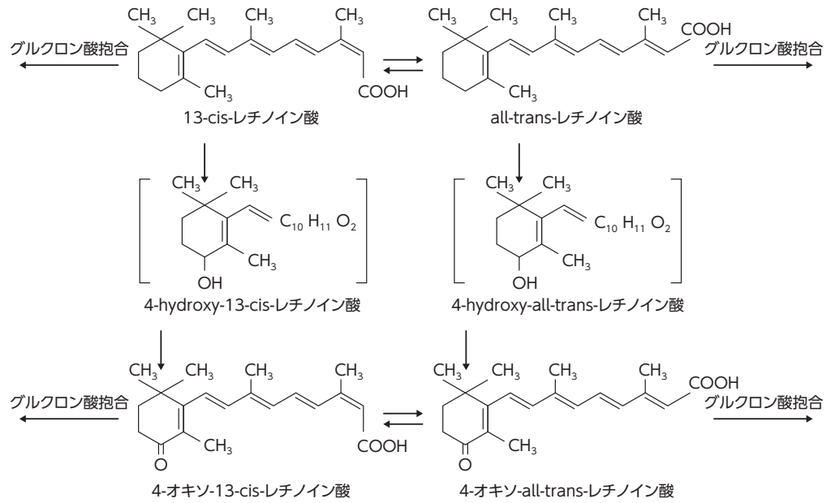
イソトレチノインのヒト血漿タンパク結合率は99.9%であったとの報告がある。

9) Brazzell RK, et al.: J Am Acad Dermatol. 1982; 6(4 Pt 2) : 643-51.

4. 代謝[9),10),11)]

イソトレチノインは主に肝臓のCYP2C8及び3A4によって4-オキソ-イソトレチノインに酸化代謝される。また、イソトレチノイン及び4-オキソ-イソトレチノインは主に肝臓及び小腸のUGT1A9によってグルクロン酸抱合される。さらに、イソトレチノイン及び4-オキソ-イソトレチノインは異性化によってそれぞれトレチノイン及び4-オキソ-トレチノインとなり、同様に酸化的代謝又はグルクロン酸抱合されると考えられる。

イソトレチノインの推定代謝経路図[9)]



9) Brazzell RK, et al.: J Am Acad Dermatol. 1982; 6(4 Pt 2) : 643-51.　10) Marill J, et al.: Biochem Pharmacol. 2002; 63(5): 933-43.
11) Rowbotham SE, et al.: Drug Metab Dispos. 2010; 38(7): 1211-7.

5. 排泄(外国人データ)

健康成人4例に^{14}C標識したイソトレチノイン80mgを単回経口投与したとき、放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ33.8及び42.0%であったとの報告がある。また、胆管チューブを挿入した患者2例に^{14}C標識したイソトレチノイン80mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までの放射能の尿中排泄率は25.8%であり、投与96時間後までの放射能の糞及び胆汁中排泄率はそれぞれ22.5及び19.9%であったとの報告がある[12)]。

健康成人3例にイソトレチノイン100mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までの尿中に未変化体は検出されなかったとの報告がある[13)]。

12) Colburn WA, et al.: Drug Metab Dispos. 1985; 13(3): 327-32.　13) Khoo KC, et al.: J Clin Pharmacol. 1985; 22: 395-402.

6. 用法及び用量

通常、イソトレチノインとして以下の用量を1日2回、14日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重12kg未満の場合

体重[注1)]	1回投与量
3.7 kg以下	8 mg
3.8 kg以上7.5 kg以下	16 mg
7.6 kg以上11.2 kg以下	24 mg
11.3 kg以上11.9 kg以下	32 mg

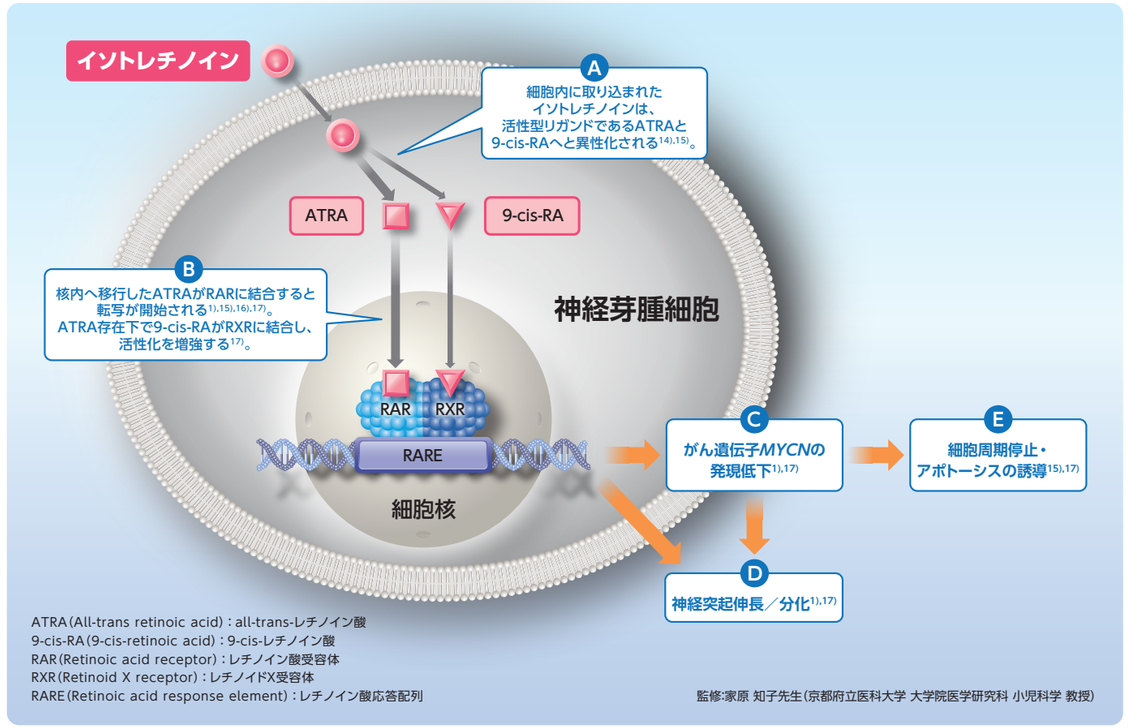
体重12kg以上の場合

体表面積[注2)]	1回投与量
0.38 m²以上0.50 m²以下	32 mg
0.51 m²以上0.62 m²以下	40 mg
0.63 m²以上0.75 m²以下	48 mg
0.76 m²以上0.87 m²以下	56 mg
0.88 m²以上1.00 m²以下	64 mg
1.01 m²以上1.12 m²以下	72 mg
1.13 m²以上1.25 m²以下	80 mg
1.26 m²以上1.37 m²以下	88 mg
1.38 m²以上1.50 m²以下	96 mg
1.51 m²以上1.62 m²以下	104 mg
1.63 m²以上1.75 m²以下	112 mg
1.76 m²以上1.87 m²以下	120 mg
1.88 m²以上2.00 m²以下	128 mg

注1) 体重は小数点以下1桁に四捨五入する。
注2) 体表面積は小数点以下2桁に四捨五入する。

1. 作用機序

イソトレックス®カプセルは、レチノイドの一種であるイソトレチノインを有効成分とする抗悪性腫瘍剤である。イソトレチノインは、RARに結合し、RARを介した転写を活性化すること等により、*MYCN*遺伝子の発現を抑制し、細胞周期停止を誘導すること、神経芽腫細胞の分化を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[1),2),3)]。



1) Makimoto A, et al.: Cancers (Basel). 2024; 16(3): 544. COI: 本論文で紹介する進行中の研究及び本論文の掲載料はSun Pharma Japanの資金提供を受けた。
2) Idres N, et al. : J Biol Chem. 2002; 277 (35): 31491-8.
3) Sonawane P, et al.: Br J Pharmacol. 2014; 171(23): 5330-44.
14) Armstrong JL, et al.: Br J Cancer. 2007; 96(11): 1675-83.
15) Bayeva N, et al.: J Pers Med. 2021; 11(3): 211.
16) Freemantle SJ, et al.: Oncogene. 2003; 22(47): 7305-15.
17) Reynolds CP, et al.: Cancer Lett. 2003; 197(1-2): 185-92.

2. 非臨床試験

(1) ヒトRARα、RARβ及びRARγに対する結合親和性及び転写活性化能(*in vitro*)[2)]

イソトレチノインのRARに対する結合親和性を、イソトレチノインによる[3H]-トレチノインの特異的結合に対するIC_{50}を算出し評価した。その結果、イソトレチノイン(1～1000nmol/L)のRARα、RARβ及びRARγに対するIC_{50}はそれぞれ115、51及び365nmol/Lであった。
次に、イソトレチノインのRARを介した標的遺伝子の転写活性化能を、レチノイン酸応答配列(RARE)に結合したルシフェラーゼ遺伝子を用いたレポーター遺伝子アッセイにより、EC_{50}を算出し評価した。その結果、いずれのRARサブタイプでも、イソトレチノイン(0.01～50000nmol/L)による濃度依存的なルシフェラーゼ活性の増加が認められ、RARα、RARβ及びRARγを介した転写活性化能のEC_{50}はそれぞれ124、47及び36nmol/Lであった。
以上より、イソトレチノインは、いずれのRARサブタイプに対しても濃度依存的に結合親和性を示し、レポーター遺伝子アッセイにおいてこれらの受容体を介した標的遺伝子の転写活性化を促進することが示された。

2) Idres N, et al. : J Biol Chem. 2002; 277 (35): 31491-8.

(2) ヒト神経芽腫細胞株の細胞増殖に対する作用(*in vitro*)

ヒト神経芽腫細胞株の細胞増殖に対するイソトレチノインの作用を、ヒト神経芽腫細胞株6種[SMS-KCNR、SMS-KANR、SK-N-BE2、CHLA-79、CHLA-20及びSMS-LHN]を用いて評価した。その結果、評価に用いた細胞株全てで、イソトレチノイン(0.001～10μmol/L)による濃度依存的な増殖阻害作用が認められ、SMS-KANR、CHLA-20及びSMS-LHNでは、評価した最高濃度(10μmol/L)での阻害率が90%以上であった[3)]。
上記とは異なる複数のヒト神経芽腫細胞株を用いた5-ブロモデオキシウリジン(BrdU)取り込みアッセイ及び生細胞数を指標とした細胞増殖アッセイで、イソトレチノインは、臨床的に達成可能な濃度である5μmol/Lで細胞増殖阻害作用を示すことが報告されている[18)]。
これらの結果から、イソトレチノインは、複数のヒト神経芽腫細胞株に対して治療濃度域で細胞増殖阻害作用を示すことが示唆された。

3) Sonawane P, et al.: Br J Pharmacol. 2014; 171(23): 5330-44. 18) Reynolds CP, et al.: Prog Clin Biol Res. 1994; 385: 237-44.

(3) ヒト神経芽腫細胞株の細胞周期に対する作用(*in vitro*)[3)]

ヒト神経芽腫細胞株(SMS-KCNR)を用いて、イソトレチノイン(5μmol/L)の細胞周期に対する作用を、各期の細胞割合を算出し評価した。その結果、イソトレチノイン処理群では薬剤非添加群に比べてS期(DNA合成期)の細胞割合が有意に減少し、G1期停止作用を示した(薬剤非添加群:22.57±0.91%及びイソトレチノイン処理群:5.34±1.47%、$p<0.0001$、スチューデントのt検定)。

3) Sonawane P, et al.: Br J Pharmacol. 2014; 171(23): 5330-44.

(4) ヒト神経芽腫細胞株に対する分化誘導作用(*in vitro*)[3)]

ヒト神経芽腫細胞株2種(SMS-KCNR及びSMS-LHN)に対するイソトレチノインの分化誘導作用を、細胞形態学的及び生化学的手法を用いて評価した。
イソトレチノイン(5μmol/L)又は溶媒(エタノール)で処理した細胞に、蛍光ファロイジン及び4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール(DAPI)を用いてそれぞれアクチン及び核染色を行い、共焦点顕微鏡により細胞形態を解析した。また、画像解析ソフトウェア(MetaMorph)を用いて神経突起伸長を定量化した。さらに、神経細胞マーカーであるNeuN及びMAP-2cの発現を、ウェスタンブロット法により評価した。ファロイジン染色及び画像解析の結果、いずれの細胞株でもイソトレチノイン処理による神経突起伸長が認められ、その作用は溶媒処理群と比較して有意であった($p<0.001$、スチューデントのt検定)。また、いずれの細胞株でも、イソトレチノイン処理によりNeuN及びMAP-2c発現量が増加し、生化学的手法を用いた評価においても分化誘導作用が確認された。

3) Sonawane P, et al.: Br J Pharmacol. 2014; 171(23): 5330-44.

(5) ヒト神経芽腫細胞株の*MYCN*遺伝子及びMYCNタンパク質発現に対する作用(*in vitro*)[3)]

*MYCN*増幅型4種(SK-N-BE2、SMS-KANR、SMS-KCN及びSMS-KCNR)を含むヒト神経芽腫細胞株パネルを用いて、イソトレチノインの*MYCN*及びMYCNタンパク質発現に対する作用を評価した。
イソトレチノイン(5μmol/L)又は溶媒(エタノール)で処理した細胞からリボ核酸(RNA)を抽出して相補的デオキシリボ核酸(cDNA)を合成し、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法を用いて*MYCN*メッセンジャーRNA(mRNA)の発現を定量的に解析した。また、MYCNタンパク質発現は抗MYCN抗体を用いたウェスタンブロット法により評価した。リアルタイムRT-PCR解析の結果、*MYCN*増幅型の細胞株4種では、イソトレチノイン処理で、溶媒処理に比べて*MYCN* mRNA発現量が有意に減少した($p<0.05$、スチューデントのt検定)。同様に、ウェスタンブロット法を用いた評価では、イソトレチノイン処理によって、*MYCN*増幅型の細胞株4種全てでMYCNタンパク質発現の減少が認められた。

3) Sonawane P, et al.: Br J Pharmacol. 2014; 171(23): 5330-44.

(6) 神経芽腫細胞株由来異種移植(CDX)ラットモデルにおける抗腫瘍効果(*in vivo*)[19)]

ヒト神経芽腫細胞株(SH-SY5Y)を用いたCDXラットモデルでイソトレチノインの抗腫瘍効果を評価した。
5～6週齢の雄性ヌードラットの両後肢にSH-SY5Yを皮下投与後、腫瘍体積が0.3mLに達した時点(0日目)で動物を無作為に2群(n=6～7)に割付けた。各群に溶媒(ピーナッツ油)又はイソトレチノイン(4mg/mL/日)を1日1回12日間反復経口投与し、2日目から12日目まで2日に1回腫瘍体積を測定した。その結果、イソトレチノイン投与群では溶媒投与群と比較して2日目から腫瘍体積の減少傾向が認められ、8及び10日目では腫瘍体積が有意に減少した(8日目:$p<0.025$、10日目:$p<0.05$、マンホイットニーのU検定)。

19) Ponthan F, et al.: Int J Cancer. 2003; 104(4): 418-24.

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験
Ⅷ. 有効成分に関する理化学的知見

安全性薬理試験

イソトレチノインを用いた安全性薬理試験は実施していない。マウスを用いた21日間反復経口投与毒性試験及びラットを用いた12週間反復経口投与毒性試験では、一般状態観察を含め中枢神経系、心血管系及び呼吸系に関するパラメータは評価されておらず、これらの器官系に対するイソトレチノインの影響は確認できなかった。一方、2～13週間の反復経口投与毒性試験（マウス、ラット又はイヌ）[20]でイソトレチノインを含むレチノイド投与により観察された主な所見は、摂餌量低下、体重増加抑制、紅斑、脱毛、粘膜変化及び長骨骨折、並びにそれに伴う跛行及び異常歩行と記載されており、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対するイソトレチノインの影響を示唆する所見は認められていない。また、重症ざ瘡患者での臨床研究において、イソトレチノインは中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する重大な懸念はなく[21, 22, 23]、QT間隔延長を示さなかったことが報告されている[24, 25, 26]。

毒性試験

（1）単回投与毒性試験

イソトレチノインの単回投与毒性試験は実施していない。

（2）反復投与毒性試験（マウス、ラット）

イソトレチノインのマウスを用いた反復経口投与毒性試験（60～400mg/kg/日、21日間）における主な毒性所見として、ALPの高値、体重低値、脱毛、落屑、骨折、真皮及び表皮の炎症、表皮角化亢進、精巣変性及び壊死が認められた[27]。イソトレチノインのラットを用いた反復経口投与毒性試験（4～40mg/kg/日、4、8、12週間）では、40mg/kg/日群で骨折が認められた[28]。

（3）遺伝毒性試験（*in vitro*）

ヒト胎芽口蓋間葉（HEPM）細胞又はヒト線維芽細胞において、イソトレチノインによる染色体異常又は姉妹染色分体交換（SCE）の増加は観察されなかった[29,30]。

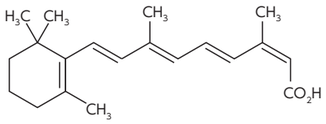
（4）生殖発生毒性試験

イソトレチノインは海外の既承認品目のラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験において胎児奇形を増加させ、発生毒性を誘発することが知られている[20]。さらに、その後の研究においてもマウス[31]、ラット[32]、ハムスター[33]及びウサギ[34]で器官形成期の経口投与において内臓（中枢神経系、心血管系及び泌尿生殖器系）及び骨格奇形を含む胎児奇形が認められることが報告されている。

（5）局所刺激性試験（マウス、ラット）

イソトレチノインの反復投与毒性試験では、ラット及びマウスへの経口投与後に消化管への刺激性を示唆する所見は報告されていない[27,28]。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称	イソトレチノイン（Isotretinoin）
化学名	(2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl) nona-2,4,6,8-tetraenoic acid
分子式	$C_{20}H_{28}O_2$
分子量	300.44
性　状	本品は黄色～橙色の結晶性の粉末である。ジクロロメタン又はクロロホルムにやや溶けやすく、エタノール(95)又は2-プロパノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
化学構造式	

Ⅸ. 製剤学的事項
Ⅹ. 取扱い上の注意

製剤学的事項

イソトレチノイン8mg及び32mg[注1)]配合製剤の安定性試験結果

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃±2℃/60%±5% RH	24カ月	ブリスターシート（ポリ塩化ビニルラミネート、アルミニウムラミネート）	規格内
加速試験	40℃±2℃/75%±5% RH	6カ月		規格内
苛酷試験	50℃±2℃	3カ月		規格内
	25℃±2℃/80%±5% RH			

測定項目：性状、ブチルヒドロキシアニソール含有量、溶出性、純度試験、定量法、微生物限度試験

注1）本剤は、米国及びカナダにおいて、イソトレチノインを8mg、16mg、24mg及び32mg配合する製剤が上市されているため、8mg及び32mgカプセルを両極端の製剤としたブラケッティング法により評価を実施している。

イソトレチノイン8mg及び16mg配合製剤の光安定性試験結果

試験	保存条件	保存形態	結果
光安定性試験	総照度120万lux・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²以上	ガラス容器	外観で規格外の変化[注3)]
		ブリスターシート[注2)]	類縁物質の増加
		ブリスターシート[注2)]＋紙箱	規格内

測定項目：性状、ブチルヒドロキシアニソール含有量、溶出性、純度試験、定量法

注2）ポリ塩化ビニルラミネート、アルミニウムラミネート
注3）外観が不適となったことからその他の試験は実施しなかった。

取扱い上の注意

取扱い上の注意	外箱開封後は遮光して保存すること。
規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)]　注）注意:医師等の処方箋により使用すること
貯　法	室温保存
有効期間	24カ月

Ⅺ. 包装

イソトレックス®カプセル8mg
50カプセル [10カプセル(ブリスター)×5]

イソトレックス®カプセル16mg
50カプセル [10カプセル(ブリスター)×5]

8mgカプセル

16mgカプセル

Ⅻ. 関連情報

承認番号	8mg:30800AMX00150000 16mg:30800AMX00151000
承認年月	2026年6月
薬価基準収載年月	2026年8月
販売開始年月	2026年10月
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
保険給付上の注意	本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2027年8月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。
再審査期間満了年月	2036年6月(10年)

XIII. 主要文献

1) Makimoto A, et al.: Cancers(Basel). 2024; 16(3): 544.
2) Idres N, et al.: J Biol Chem. 2002; 277(35): 31491-8.
3) Sonawane P, et al.: Br J Pharmacol. 2014; 171(23): 5330-44.
4) Neuroblastoma Treatment(PDQ®)- Health Professional Version.(2025 Apr 28)(National Cancer Institute)<https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq>(2026年6月アクセス)
5) High risk Neuroblastoma - Standard Clinical Practice Recommendations, Version 1.0(2020)(SIOP Europe / ERN PaedCan公開)<https://www.siope.eu/media/documents/escp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>(2026年6月アクセス)
6) 社内資料:国内第Ⅱ相試験(2026年6月承認、CTD2.7.6.)
7) 社内資料:国内第Ⅱ相試験(2026年6月承認、審査報告書)
8) Madan S, et al.: Acta Derm Venereol. 2020; 100: adv00049.
9) Brazzell RK, et al.: J Am Acad Dermatol. 1982; 6(4 Pt 2): 643-51.
10) Marill J, et al.: Biochem Pharmacol. 2002; 63(5): 933-43.
11) Rowbotham SE, et al.: Drug Metab Dispos. 2010; 38(7): 1211-7.
12) Colburn WA, et al.: Drug Metab Dispos. 1985; 13(3): 327-32.
13) Khoo KC, et al.: J Clin Pharmacol. 1982; 22: 395-402.
14) Armstrong JL, et al.: Br J Cancer. 2007; 96(11): 1675-83.
15) Bayeva N, et al.: J Pers Med. 2021; 11(3): 211.
16) Freemantle SJ, et al.: Oncogene. 2003; 22(47): 7305-15.
17) Reynolds CP, et al.: Cancer Lett. 2003; 197(1-2): 185-92.
18) Reynolds CP, et al.: Prog Clin Biol Res. 1994; 385: 237-44.
19) Ponthan F, et al.: Int J Cancer. 2003; 104(4): 418-24.
20) Kamm JJ.: J Am Acad Dermatol. 1982; 6: 652-9.
21) Ghanshani S, et al.: Am J Clin Dermatol. 2021; 22(2): 267-74.
22) Gorpelioglu C, et al.: Int J Dermatol. 2010; 49(1): 87-90.
23) Shalita AR, et al.: J Am Acad Dermatol. 1983; 9(4): 629-38.
24) Selcoki Y, et al.: Int J Dermatol. 2008; 47(2): 195-7.
25) Dursun R, et al.: J Drugs Dermatol. 2011; 10(7): 710-4.
26) Karadag AS, et al.: J Dermatolog Treat. 2012; 23(3): 168-71.
27) Hixson EJ, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1978; 44(1): 29-40.
28) Hixson EJ, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1979; 47(2): 359-65.
29) Watanabe T, et al.: Teratog Carcinog Mutagen. 1991; 11(6): 297-304.
30) Tetzner C, et al.: Mutat Res. 1980; 79(2): 163-7.
31) Creech Kraft J, et al.: Teratog Carcinog Mutagenr. 1991; 11(1): 21-30.
32) Turton JA, et al.: Int J Exp Pathol. 1992; 73(5): 551-63.
33) Eckhoff C, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1997; 146(1): 79-87.
34) Eckhoff C, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 125(1): 34-41.

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

製造販売元

サンファーマ株式会社
〒105-0011 東京都港区芝公園1-7-6

文献請求先及び問い合わせ先

サンファーマ株式会社 くすり相談センター
〒105-0011 東京都港区芝公園1-7-6
受付時間:9時～17時(土、日、祝日、その他当社の休業日を除く)
T　E　L：0120-22-6880
ホームページ：https://jp.sunpharma.com/