

2026年8月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号 874291

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

抗悪性腫瘍剤

イソトレチノインカプセル

イントレックス®カプセル 8mg 16mg
ISOTREX® capsules 8mg・16mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	イントレックス®カプセル8mg：1カプセル中イソトレチノイン8mg含有 イントレックス®カプセル16mg：1カプセル中イソトレチノイン16mg含有
一般名	和名：イソトレチノイン（JAN） 洋名：Isotretinoin（JAN） isotretinoin（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026年6月19日 薬価基準収載年月日：2026年8月13日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：サンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンファーマ株式会社 くすり相談センター 受付時間：9時～17時（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） TEL：0120-22-6880 ホームページ： https://jp.sunpharma.com/

本IFは2026年6月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

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 ―日本病院薬剤師会―

(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 P D F 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、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://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に審査・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、P M D A 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 P M D A 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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	39
2. 製品の治療学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	39
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	40
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	41
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	42
1. 販売名	4	8. 副作用	44
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	47
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	47
5. 化学名（命名法）又は本質	4	12. その他の注意	48
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	49
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	49
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	52
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	52
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	52
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	52
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	52
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	52
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	52
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	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	52
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	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	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	53
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	53
10. 容器・包装	9	12. 投薬期間制限に関する情報	53
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	53
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	53
V. 治療に関する項目	10	X I. 文献	54
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	54
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	55
3. 用法及び用量	11	X II. 参考資料	56
4. 用法及び用量に関連する注意	13	1. 主な外国での発売状況	56
5. 臨床成績	16	2. 海外における臨床支援情報	58
VI. 薬効薬理に関する項目	27	X III. 備考	63
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	63
2. 薬理作用	27	2. その他の関連資料	64
VII. 薬物動態に関する項目	30		
1. 血中濃度の推移	30		
2. 薬物速度論的パラメータ	31		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	31		
4. 吸収	32		
5. 分布	33		
6. 代謝	36		
7. 排泄	37		
8. トランスポーターに関する情報	38		
9. 透析等による除去率	38		
10. 特定の背景を有する患者	38		
11. その他	38		

略語表

ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANF	α -naphthoflavone	α -ナフトフラボン
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₂	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 ₀₋₂₄	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose	投与後0～24時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	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
BSA	Body Surface Area	体表面積
BrdU	5-Bromo-2'-deoxyuridine	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CCG	Children's Cancer Group	小児腫瘍学グループ
CDX	Cell line-derived xenograft	細胞株由来異種移植
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL _{ss}	Clearance at steady state	定常状態でのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
COG	Children's Oncology Group	米国小児がん研究グループ
CR	Complete response	完全奏効
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
DAPI	4',6-Diamidino-2-phenylindole	4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
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
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過値
γ -GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HEPM	Human embryonic palatal mesenchymal	ヒト胎芽口蓋間葉
HVA	Homovanillic acid	ホモバニール酸
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INRC	International Neuroblastoma Response Criteria	改訂版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
LD ₅₀	50% lethal dose	50%致死量
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	軽微な奏功
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸
NCA	Non Compartmental Analysis	ノンコンパートメンタル解析

PD	Progressive disease	病態の進行
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
RARE	Retinoic acid-response element	レチノイン酸応答配列
RAR $\alpha / \beta / \gamma$	Retinoid acid receptor alpha/beta/gamma	レチノイン酸受容体 $\alpha / \beta / \gamma$
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
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
SCE	Sister chromatid exchange	姉妹染色分体交換
SD	Stable disease	安定
SOC	System organ class	器官別大分類
UDPGA	Uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VMA	Vanillylmandelic acid	バニルルマンデル酸
V_z	Volume of distribution during terminal phase	終末相での分布容積
WT	Weight	体重
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 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、重症難治性結節性乾癬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、アポトーシスに参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。

2. 製品の治療学的特性

- (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。[「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照]
- (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。[「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照]
- (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。[「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照]
- (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、肺炎、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）[「VIII. 8. 副作用」の項参照]

注) International Neuroblastoma Risk Group (INRG) によるリスク分類（2009 年版）に基づく。

3. 製品の製剤学的特性

イソトレックス®カプセルは、褐色～暗褐色の帯状のシールを施した、淡緑色（8mg）又は濃青色（16mg）の不透明の硬カプセル剤である。

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	タイトル、参照先
RMP	有	[「I. 6. RMP の概要」の項参照]
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド [「XIII. 備考」の項参照] ・患者向け資料：患者向医薬品ガイド、冊子「イソトレックス®カプセルハンドブック」 [「X. 5. 患者向け資料」「XIII. 備考」の項参照]
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	

本剤は「神経芽腫」を予定される効能又は効果として 2023 年 12 月 22 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号（R5 薬）第 591 号、医薬薬審発 1222 第 3 号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。[「I. 6. RMP の概要」の項参照]

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・脂質異常症 ・精神障害 ・皮膚障害 ・電解質異常 ・骨端早期閉鎖 ・横紋筋融解症 ・眼障害 ・頭蓋内圧亢進症 ・膀胱炎 ・聴覚障害 ・重度の下痢 ・過敏症 ・肝機能障害 ・催奇形性	・なし	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動 医薬品安全性監視計画の概要 通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報、及び外国措置報告等の収集、確認、及び分析に基づく安全対策の検討及び実行 追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 有効性に関する調査・試験の計画の概要 ・なし ↓上記に基づくリスク最小化のための活動 リスク最小化計画の概要 通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（患者向け冊子「イソトレックス®カプセル ハンドブック」）の作成と提供		

※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。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イソトレックス®カプセル 8mg

イソトレックス®カプセル 16mg

(2) 洋名

ISOTREX® capsules 8mg

ISOTREX® capsules 16mg

(3) 名称の由来

イソトレチノイン (Isotretinoin) に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イソトレチノイン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

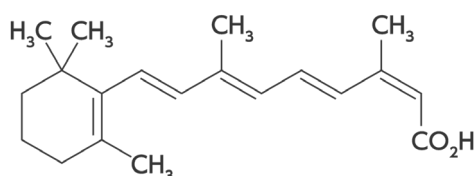
Isotretinoin (JAN)

isotretinoin (INN)

(3) ステム

レチノール誘導体：retin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₈O₂

分子量：300.44

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2Z,4E,6E,8E)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl) nona-2,4,6,8-tetraenoic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SPJ-101CA

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は黄色～橙色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

また、25℃における各溶媒に対する溶解度は以下のとおりであった。

表 各溶媒に対する溶解度（25℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）
0.01N HCl	0.0001
pH 4.5 Acetate buffer	0.0002
pH 6.8 Phosphate buffer	0.0263
pH 7.5 Phosphate buffer	0.0004
pH 8.0 Borate Buffer containing 0.5% cetrimide	0.5461
50mM monobasic potassium phosphate at pH 7.4 containing 4.5% (v/v) of lauryl dimethyl amine oxide as 30% solution.	6.730
pH 7.7 phosphate buffer containing 1.5% N, N-dimethyldodecylamine N-oxide	5.037

(3) 吸湿性

本品は非吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：173～178℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：5

(6) 分配係数

Log P：4.2

(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

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30°C/70%RH	60 カ月	ポリエチレン袋＋アルミラミネート袋＋金属缶	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 カ月	ポリエチレン袋＋アルミラミネート袋＋金属缶	規格内
光安定性試験	光源： 可視光/紫外照射 照射条件： 300－800nm/250W/m ²	22 時間	白色ガラス容器	類縁物質の増加、その他分解物の生成を認めた。

測定項目：性状、純度試験、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定 量 法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

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
識別コード	RL29	RL30
表示部位	カプセル、ブリスターシート	カプセル、ブリスターシート

(4) 製剤の物性

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
内容物の性状	黄色の懸濁液	黄色の懸濁液

(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

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

表 イソトレチノイン 8mg 及び 32mg^{a)} 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°C±2°C/60%±5%RH	24 カ月	ブリスターシート ^{b)}	規格内
加速試験	40°C±2°C/75%±5%RH	6 カ月		規格内
苛 酷	熱	50°C±2°C		規格内
試験	湿度	25°C±2°C/80%±5%RH		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、微生物限度試験

a) 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トティング法により評価を実施している。

b) ポリ塩化ビニルラミネート、アルミニウムラミネート

表 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/m ² 以上	ガラス容器	外観で規格外の変化 ^{b)}
		ブリスターシート ^{a)}	類縁物質の増加
		ブリスターシート ^{a)} +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

a) ポリ塩化ビニルラミネート、アルミニウムラミネート

b) 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。

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

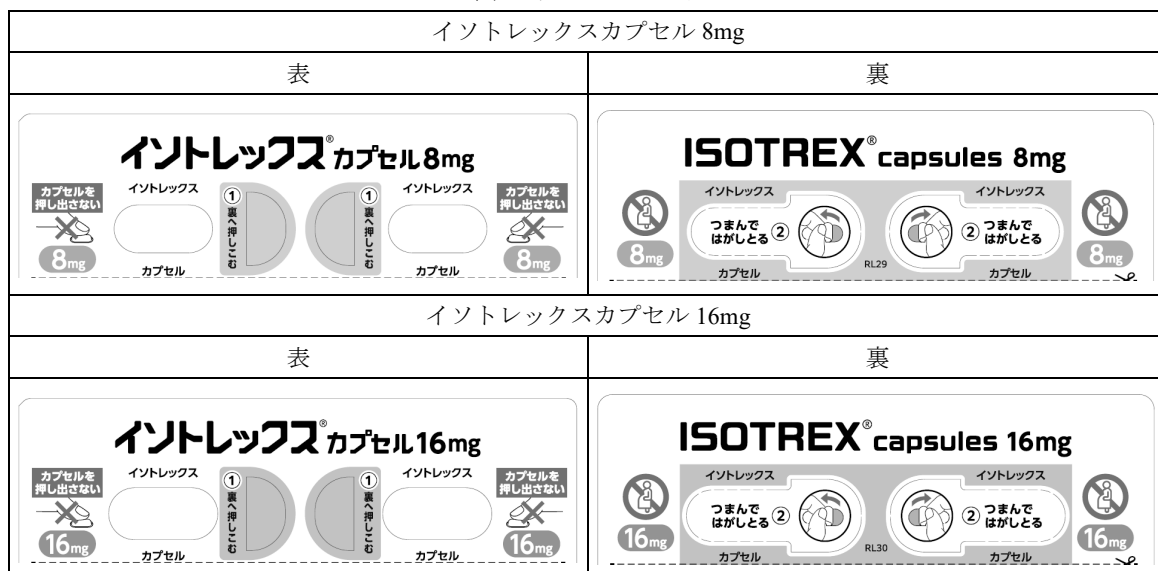
日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

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

誤服用防止の観点から、ブリスターシートには催奇形性への注意喚起及び取り出し方法の説明を印刷している。

図 ブリスターシート



(2) 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]

患者向けしおりを同梱 [「X. 5. 患者向け資材」「X III. 2. その他の関連資料」の項参照]

〈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]

患者向けしおりを同梱 [「X. 5. 患者向け資材」「X III. 2. その他の関連資料」の項参照]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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

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

大量化学療法後の神経芽腫

〔解説〕

本剤は、日本人における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高リスク群^{注)} 神経芽腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（医師主導治験）である「新規発症高リスク神経芽腫の維持療法としての本剤の安全性・有効性及び薬物動態試験」（SPJ-101CA-NB 試験）により検討された。主要評価項目は「本剤投与との因果関係が否定できない重症有害事象の発現割合」であり、副次評価項目は「無イベント生存割合」、「全生存割合」、「有害事象の発現割合」及び「血中薬物動態」であった。その結果、症例登録 1 年後において、本剤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）内であった。また、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。〔「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照〕このことから本剤の効能又は効果を「大量化学療法後の神経芽腫」とした。

注) INRG によるリスク分類（2009 年版）に基づく。

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

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〕

〔解説〕

高リスク群以外に分類される神経芽腫患者における本剤の投与は推奨されない。また、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た神経芽腫患者における本剤の臨床的有用性は限定的である。これらを踏まえ、本剤を使用するにあたっては、電子化された添付文書「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、患者の選択を適切に行う必要あるため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 12 kg 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

注 1) 体重は小数点以下 1 桁に四捨五入する。

体重 12 kg 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 2) 体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

〔解説〕

本剤は、食事の有無にかかわらず投与可能である。[「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照]

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅱ相試験 (SPJ-101CA-NB 試験) の実施根拠となった CCG-3891 試験⁶⁾ において、体重 12kg 以上の患者に対するイソトレチノインの投与量及び投与スケジュールは、「160mg/m²/日 (1 日 2 回に分割) 投与による維持療法 (14 日連続で経口投与、28 日周期を 1 コースとして 6 コース)」であった。[「V. 1. 効能又は効果」の項参照] 本剤は、CCG-3891 試験に用いられた製剤と比較し、原薬の微粒子化により有効成分の含量が 20%減量されているにもかかわらず同等の全身暴露が得られることから、SPJ-101CA-NB 試験における 1 日量は、CCG-3891 試験における 1 日量 (160mg/m²) の 80%である 128mg/m²とされた。

米国で実施された COG-ANBL0032 試験⁷⁾ 及び COG-ANBL0931 試験⁸⁾ において、体重 12kg 未満の患者に対する 1 日投与量は、体重換算でそれぞれ 5.33 又は 5.34mg/kg であった。SPJ-101CA-NB 試験では、これらの試験における用量の 80%に相当する 4.26mg/kg が 1 日投与量として設定された。

【SPJ-101CA-NB 試験の治験実施計画書におけるイソトレチノインの投与量及び投与スケジュール】

＜イソトレチノイン投与量の計算方法＞

最小単位が 8mg の硬カプセル剤のため、1 回投与量を体重又は体表面積にもとづき計算して最も近い 8mg 単位まで切り上げたものを 1 回投与量とする。1 日 2 回の内服投与で同じ 1 回投与量を投与する。

- ・登録時体重 12kg 以上：1 日用量 128mg/m²（1 回投与量 64mg/m²）
- ・登録時体重 12kg 未満：1 日用量 4.26mg/kg（1 回投与量 2.13mg/kg）

＜治療期間＞

1 コースを 28 日間とし、前半の 14 日間連日で 1 日 2 回内服し、後半の 14 日間を休薬する。これを合計 6 コース繰り返す。

投与量は SPJ-101CA-NB 試験において、最小単位が 8mg カプセル剤であったため、患者の体重又は体表面積から計算される用量に最も近い 8mg 単位まで切り上げた用量を 1 回投与量と設定した。しかし、各患者における 1 回投与量の算出及び用量の切り上げは煩雑で誤計算の可能性もあることから、用法及び用量において、体重又は体表面積に応じた本剤の 1 回投与量を示すこととした。体表面積 2.00m² は、男子 18 歳の「標準身長・体重曲線」⁹⁾ における+2.0SD 値（95 パーセンタイル値）である身長 183cm 及び体重 90kg から推定される体表面積約 2.14m² を考慮して設定した。

治療期間については、SPJ-101CA-NB 試験においては 6 サイクル投与を採用し、本剤の有効性及び安全性を評価した。また、7 サイクル以上の使用経験は国内外で極めて限られている。一方で、大量化学療法後の神経芽腫に対する治療選択肢が限られる中、ガイドライン等における推奨はないものの、実臨床においては、本剤を 7 サイクル以上投与することが想定される。

上記を踏まえ、本剤の用法及び用量を設定した。

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 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12 kg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	

注1) 体重は小数点以下1桁に四捨五入する。

減量する場合の投与量（体重12 kg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

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

注 2) 体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

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	Grade4	1 段階減量する。
その他の副作用	Grade3 以上	1 段階減量する。

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も基準を満たさない場合、1 段階減量する。
eGFR $\geq$ 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 $\leq$ Grade1	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。

[解説]

- 7.1 大量化学療法後の神経芽腫に対する治療選択肢が限られる中、ガイドライン等における推奨はないものの、実臨床においては、本剤を 7 サイクル以上投与することが想定される。しかし、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ため、適切な注意喚起が必要であると判断し設定した。
- 7.2 SPJ-101CA-NB 試験において設定された本剤の用量調節基準の下で本剤の一定の有効性及び安全性が示されたこと、Grade3 以上の高カルシウム血症、高トリグリセリド血症等が発現した際に、本剤を減量せずに投与した場合の安全性は確認されていないことから SPJ-101CA-NB 試験の設定に基づき、本剤の用量調節基準を設定する必要があると考え設定した。
- また、実臨床において、減量する場合の患者ごとに体重や体表面積をもとに投与量を算出する手間を省くために、早見表の形式で体重又は体表面積と 1 回投与量を示すことにした。
- 7.3 SPJ-101CA-NB 試験において、2 コース目以降の治療コース開始基準が設定されていた。次サイクルの投与開始にあたっては判断基準となる投与開始基準を設定する必要があると判断し、SPJ-101CA-NB 試験で設定された基準に基づいて、次サイクルの投与開始基準を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験	対象	例数	試験デザイン	試験の目的	資料区分
第Ⅱ相 日本	国内第Ⅱ相試験 SPJ-101CA-NB (jRCT2031220687)	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)} 神経芽腫患者	16	非盲検非対照、多施設共同試験	安全性、有効性、薬物動態	評価

注) INRG によるリスク分類 (2009 年版) に基づく。

(2) 臨床薬理試験

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相試験：SPJ-101CA-NB 試験¹⁰⁾ (医師主導治験) (jRCT2031220687)

目的	新規発症高リスク神経芽腫を対象として、イソトレチノイン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 ^{注)} 神経芽腫患者 16例 注) INRG によるリスク分類 (2009 年版) に基づく。
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。) - 本治験の治療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 - 本試験の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

試験方法

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。1コースを28日間（14日間連続投与＋14日間休薬）とし、合計6コースを実施した。

体表面積の確認：

1コース目の投与に先立ち、算出した体表面積を確認し、投与量を決定した。

- 体表面積（m²）＝（[身長（cm）×体重（kg）] / 3600）^{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/m²（1回投与量64mg/m²）
- 登録時体重12kg未満：1日用量4.26mg/kg（1回投与量2.13mg/kg）

2コース目以降の治療コース開始基準

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（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/1.73m²以上
（換算式：eGFR [mL/min/1.73m²] ＝ [k×身長（cm）] / [血清Cr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

毒性の出現など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）	128mg/m ²	64mg/m ²	4.26mg/kg	2.13mg/kg
レベルー1	96mg/m ²	48mg/m ²	3.2mg/kg	1.6mg/kg
レベルー2	80mg/m ²	40mg/m ²	2.6mg/kg	1.3mg/kg
レベルー3	休薬			

治療コース開始基準を満たさない場合：

- 2回目以降のコース開始日に「2コース目以降の治療コース開始基準」を満たさない場合、当該コース開始を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、当該コースはレベル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コース開始を延期し、用量はレベルー1で実施することとした。
- 同様に、レベルー1で治療した後の3回目以降のコース開始日に「2コース目以降の治療コース開始基準」を満たさない場合、当該コース開始を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、当該コースはレベルー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コース開始を延期し、当該コース以降はレベルー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（コース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、治療コース開始前に「2 コース目以降の治療コース開始基準」を満たす Grade3 の肝毒性〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（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 Cr 値から推算される eGFR： 各治療コース開始前の血清 Cr 値から推算される eGFR が 30mL/min/1.73m² 以上かつ 50mL/min/1.73m² 未満の場合は、当該コース及びその後のコースは 1 レベル下で実施することとした。 「2 コース目以降の治療コース開始基準」の「血清 Cr 値から推算される eGFR が 30mL/min/1.73m² 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、その後のコースはさらに 1 レベル下で実施した。 血清中性脂肪値： 「2 コース目以降の治療コース開始基準」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。その上で次のコース開始日になお上記の基準を満たさない場合には、その後のコースは 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	<u>主要評価項目：</u> イソトレチノインとの因果関係が否定できない重症有害事象の発現割合 <u>副次評価項目：</u> 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、有害事象の発現割合、血中薬物動態 <u>その他の評価項目：</u> 抗腫瘍効果												
解析計画	<解析対象集団> <table><tr><th></th><th>定義</th><th>解析項目</th></tr><tr><td>安全性の解析対象集団 (SAS)</td><td>イソトレチノイン投与例のうち、安全性の観察が 1 回以上なされた全例を含む集団</td><td>安全性</td></tr><tr><td>最大の解析対象集団 (FAS)</td><td>イソトレチノイン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</td><td>有効性</td></tr><tr><td>薬物動態解析対象集団</td><td>イソトレチノインが投与され、評価可能な血中濃度データを有する症例の集団</td><td>薬物動態</td></tr></table> <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、イソトレチノインとの因果関係が「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 の器官別大分類の基		定義	解析項目	安全性の解析対象集団 (SAS)	イソトレチノイン投与例のうち、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)	イソトレチノイン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	薬物動態解析対象集団	イソトレチノインが投与され、評価可能な血中濃度データを有する症例の集団	薬物動態
	定義	解析項目											
安全性の解析対象集団 (SAS)	イソトレチノイン投与例のうち、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)	イソトレチノイン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											
薬物動態解析対象集団	イソトレチノインが投与され、評価可能な血中濃度データを有する症例の集団	薬物動態											

	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な有害事象に含めた。 - 「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。次回治療コース前（当該治療コースの第 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、アルカリホスファターゼ増加、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態の進行（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 International Neuroblastoma Response Criteria (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。 <薬物動態> 血漿中のイソトレチノイン及び 4-オキソ-イソトレチノインについて、各種薬物動態パラメータを算出した。
結果	症例の登録 1 年後の結果 <患者の内訳> イソトレチノインを投与された 16 例全例が SAS、FAS に含まれた。 <患者背景> 年齢は 3～13 歳で、平均値 6.0 歳（標準偏差：2.83）、性別は男児 9 例（56.3%）、女児 7 例（43.8%）であった。原発巣の病変部位は、副腎（右）3 例（18.8%）、副腎（左）5 例（31.3%）、後腹膜 5 例（31.3%）、縦隔 2 例（12.5%）、その他 1 例（6.3%）であった。16 例中 2 例（12.5%）で MYCN 増幅を認めた。原疾患に対する前治療歴については、16 例全てに寛解導入化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植併用大量化学療法による治療歴があった。また、14 例（87.5%）がジヌツキシマブ併用免疫療法（抗 GD2 抗体治療）、10 例（62.5%）が腫瘍摘出術による治療歴を有していた。その他の前治療歴として、1 例が大量メタヨードベンジルグアニジン（MIBG）内照射療法による治療歴を有していた。

表 患者の人口統計学的特性及びベースライン特性 (SAS)		
項目	区分	総数 (N=16) ^{a)}
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	6.0 (2.83)
	中央値	5.0
	最小値－最大値	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	108.60
	最小値－最大値	93.4－155.3
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	20.37 (9.826)
	中央値	17.20
	最小値－最大値	13.5－52.0
体重グループ (kg)、n (%)	12kg 未満	0 (0.0)
	12kg 以上	16 (100.0)
BMI	平均値 (標準偏差)	15.378 (1.9939)
	中央値	14.710
	最小値－最大値	13.50－21.56
体表面積 (m ²)	平均値 (標準偏差)	0.79 (0.238)
	中央値	0.73
	最小値－最大値	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/1.73m ²)	平均値 (標準偏差)	121.239 (20.9985)
	中央値	124.185
	最小値－最大値	81.01－146.91
eGFR (カテゴリー) (mL/min/1.73m 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	18.40
	最小値－最大値	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	10.655
	最小値－最大値	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	5.935
	最小値－最大値	4.15－9.95

(続き)		
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 (%) ^{a)}	Poorly differentiated	14 (93.3)
	Undifferentiated	1 (6.7)
病理診断：MYCN 増幅、n (%)	あり	2 (12.5)
	なし	14 (87.5)
INRG 病期分類 ^{b)} 、n (%)	L1	1 (6.3)
	L2	1 (6.3)
	M	14 (87.5)
	MS	0 (0.0)
INRG リスク分類 ^{b)} 、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)

(続き)

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)

HVA：ホモバニール酸、VMA：バニルルマンデル酸、PS：パフォーマンスステータス、INRG：International Neuroblastoma Risk Group、CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病態の進行（骨転移巣では増悪）、MD：微小病変、MR：軽微な奏功

a) 「病理診断：腫瘍分化度」のみ n=15（該当する区分がなかった 1 例を除く）。

b) 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、本試験の適格条件を満たすことが確認された。

<安全性の結果>

主要評価項目：イソトレチノインとの因果関係が否定できない重症有害事象の発現割合

イソトレチノインとの因果関係が否定できない重症有害事象は、イソトレチノイン投与を受けた全 16 例中 3 例に計 3 件認められ、全コースを通じた発現割合は 18.8% (90%信頼区間：5.3, 41.7) であった。発現したイソトレチノイン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 コース目に発現し、2 コース目以降に発現したものはなかった。

イソトレチノイン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。

表 イソトレチノイン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	
全コース	3	18.8	5.3, 41.7	4.0, 45.6	3
1 コース	3	18.8	5.3, 41.7	4.0, 45.6	3
2 コース	0	0.0	—	—	0
3 コース	0	0.0	—	—	0
4 コース	0	0.0	—	—	0
5 コース	0	0.0	—	—	0
6 コース	0	0.0	—	—	0

副次評価項目：有害事象の発現割合

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、イソトレチノイン投与を受けた16例全例に計339件認められた。副作用も16例全例に認められた。

表 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)
イソトレチノインの投与中止に至った有害事象が認められた患者	0 (0.0)
イソトレチノインの用量変更／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、高アルカリホスファターゼ血症、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。
- ・副作用のうち発現割合が25%以上の事象は、高カルシウム血症、皮膚乾燥（各10例、62.5%）、高トリグリセリド血症（9例、56.3%）、湿疹、口唇炎（各6例、37.5%）、そう痒症（5例、31.3%）、鼻出血（4例、25.0%）であった。
- ・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。
- ・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チノインと関連ありと判断された。本事象はGrade4で、イソトレチノインの減量に至った（転帰：回復）。
- ・イソトレチノイン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チノイン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。

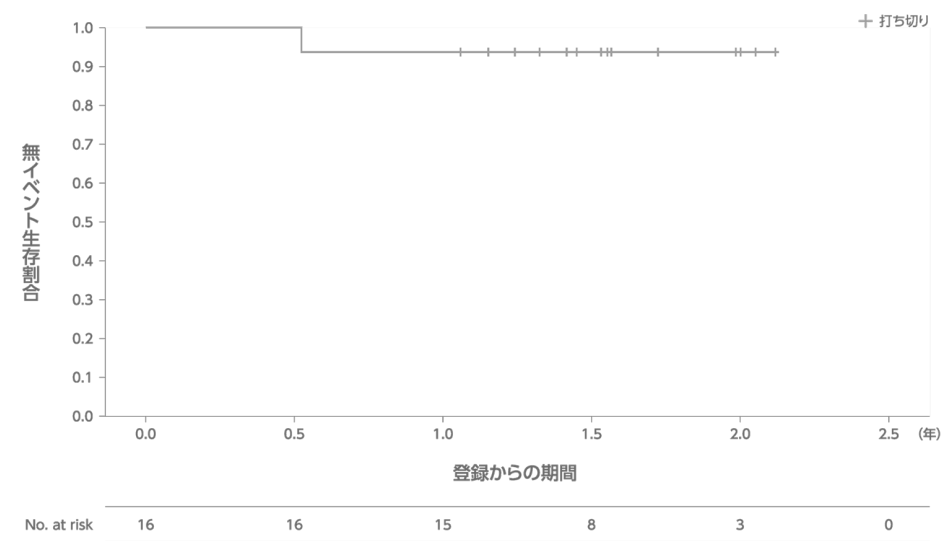
- ・本試験期間中、死亡は認められなかった。

<有効性の結果>

副次評価項目：登録日から1年時点の無イベント生存割合

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。

図 無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

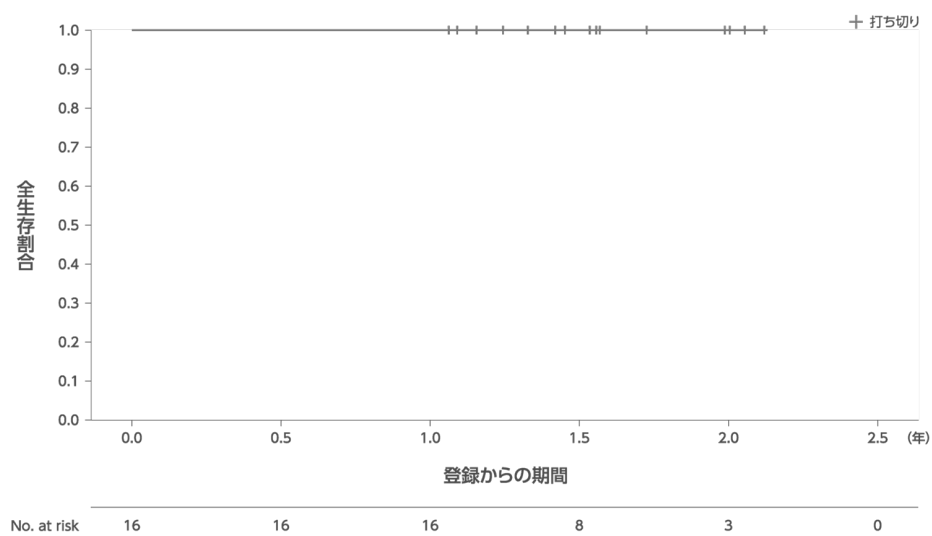


最終登録症例の登録1年後に実施した転帰調査日（最終転帰確認日）まで追跡した結果を図示した。

副次評価項目：登録日から1年時点の全生存割合

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。

図 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



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。

その他の評価項目：抗腫瘍効果

・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／心機能評価> 12誘導心電図所見の結果では、4コース投与前、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コース投与前、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。 <薬物動態の結果> 「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
--	--

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

レチノイド（ビタミン A、ビタミン A 酸等）（一般名）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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)}。

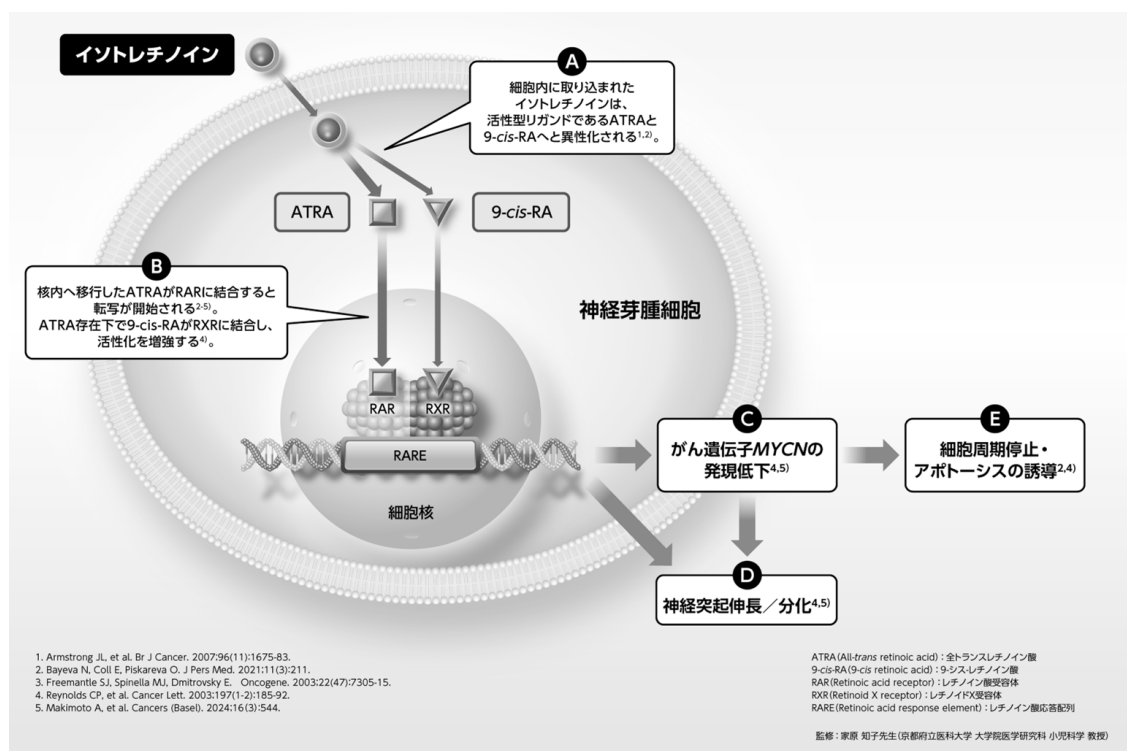


図 作用機序^{1, 11, 12, 13, 14)}

* 本図中の引用文献番号は当該図の出典文献内で示されたものであり、本インタビューフォーム上の引用文献番号とは一致しない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト RAR α 、RAR β 及び RAR γ に対する結合親和性及び転写活性化能 (*in vitro*)¹⁵⁾

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 50%阻害濃度 (IC₅₀) を算出し評価した。その結果、イソトレチノイン (1~1000nmol/L) の RAR α 、RAR β 及び RAR γ に対する IC₅₀ 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、50%効果濃度 (EC₅₀) 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、RAR α 、RAR β 及び RAR γ を介した転写活性化能の EC₅₀ 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) 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 (0.001~10 μ mol/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 (10 μ mol/L) での阻害率が 90%以上であった¹⁶⁾。

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 5 μ mol/L で細胞増殖阻害作用を示すことが報告されている¹⁷⁾。

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) ヒト神経芽腫細胞株の細胞周期に対する作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

ヒト神経芽腫細胞株 (SMS-KCNR) を用いて、イソトレチノイン (5 μ mol/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 $\pm$ 0.91% 及びイソトレチノイン処理群: 5.34 $\pm$ 1.47%、 $p<0.0001$ 、スチューデントの t 検定)。

4) ヒト神経芽腫細胞株に対する分化誘導作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

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 (5 μ mol/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。

5) ヒト神経芽腫細胞株の MYCN 及び MYCN タンパク質発現に対する作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

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 (5 μ mol/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。

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*)¹⁸⁾

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)。

(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

イソトレチノインの薬力学的指標は検討されていないが、有効性（薬理的には細胞分化促進）及び安全性を確保するには、*in vitro* 薬理試験の結果や臨床試験の成績に基づき、 C_{max} を $2\mu\text{M}$ 以上、 $10\mu\text{M}$ 以下に調整することが重要とされている⁸⁾。

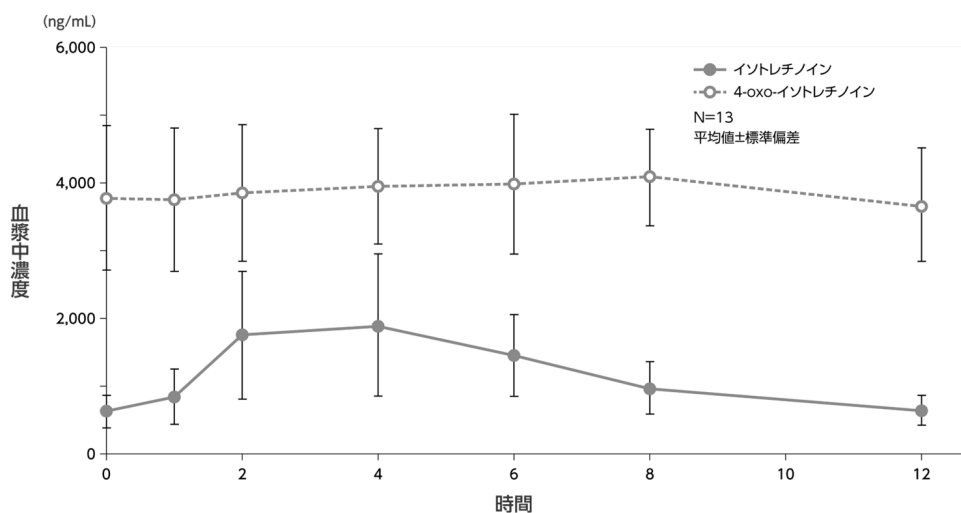
国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、全患者 15 例の C_{max} は $3.0\text{--}14.92\mu\text{M}$ （AUC として $21.69\text{--}78.93\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ）の範囲にあり、本剤の有効性と安全性が確認されている。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）¹⁹⁾

高リスク神経芽腫患者 13 例に、本剤 $64\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

図 本剤 $64\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回 14 日間経口投与後の血漿中濃度推移
(SPJ-101CA-NB 試験、平均値±標準偏差；N=13)



グラフの横軸の単位：hr

注) 14 日間投与の最終投与時点を 0 時とした。

表 本剤 $64\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回 14 日間経口投与後の薬物動態パラメータ
(SPJ-101CA-NB 試験)

測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} 注 1) (h)	AUC_{0-12h} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
イソトレチノイン	2482 ± 915	3.83 (2.00, 5.98)	13753 ± 4564	5.00 ± 1.13
4-オキソ-イソトレチノイン	4710 ± 833	5.87 (0, 11.1)	44210 ± 7656	15.7 ± 4.27 注 2)

平均値±標準偏差、N=13、注 1) 中央値（最小値、最大値）、注 2) N=4

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響（外国人データ）

外国人健康成人 71 例を対象とした非盲検クロスオーバー試験において、Absorica LD®32mg を空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与した場合の薬物動態を比較した結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与のパラメータ比は $AUC_{0-\infty}$ で 123.24%、 C_{max} で 108.25% であり、吸収速度及び吸収量に大きな影響は認められなかった²⁰⁾。これにより、Absorica LD®は食事の有無にかかわらず投与可能であると判断された。[「VII. 4. 吸収」の項参照]

＊本剤は、米国で承認された Absorica LD®と同一の製法である。

注) イソトレチノインの承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、高リスク神経芽腫患者 15 例に、本剤 128mg/m²/日（基本用量）を 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与後のイソトレチノイン及びその主代謝物である 4-オキソ-イソトレチノインの血漿中濃度測定データを収集し、ノンコンパートメンタル解析（NCA 解析）により定常状態を仮定した薬物動態パラメータを算出した。また、コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析法 [「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照] からも薬物速度論的パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

母集団解析 [「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照] の最終モデルにて吸収速度定数（標準誤差）は、0.77/h (0.12) が推定されている。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

NCA 解析では、消失半減期として 4.95 ± 1.16 h（平均値±標準偏差）が得られている。

(4) クリアランス

NCA 解析により推定された見かけの全身クリアランス（平均値±標準偏差）は、 CL_{ss}/F が 4.34 ± 1.94 L/h、体重あたりの $CL_{ss}/F/WT$ は 0.223 ± 0.090 L/h/kg、体表面積あたりの $CL_{ss}/F/BSA$ は 5.49 ± 2.06 L/h/m²であった。

(5) 分布容積

NCA 解析により推定された見かけの分布容積（平均値±標準偏差）は、 V_z/F は 31.8 ± 18.1 L、体重あたりの $V_z/F/WT$ は 1.64 ± 0.93 L/kg、体表面積あたりの $V_z/F/BSA$ は 40.3 ± 21.4 L/m²であった。

(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

国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）より得られた高リスク神経芽腫患者 15 例の全ての測定値を対象に、ラグタイムのある一次吸収を伴う線形の 1-コンパートメント及び 2-コンパートメントモデルにて解析を行い、パラメータに関する共変量を探索し、統計学的により意義のある 1-コンパートメントモデルを最終モデルとした。

(2) パラメータ変動要因

本剤の薬物動態パラメータに、身長、年齢、体表面積、体重、Body Mass Index (BMI) が共変量として与える影響を検討した結果、体重が CL/F に、体表面積が V/F に、それぞれ共変量として影響するモデルが最終モデルとされた。

・ CL/F = $3.568 \times (\text{各患者の体重} \div \text{患者全体の中央値})^{0.7380}$ L/h (体重中央値 = 46.875)

・ V/F = $22.01 \times (\text{各患者の体表面積} \div \text{患者全体の中央値})^{0.7257}$ L (体表面積中央値 = 1.435)

検討された共変量のうち、体重及び体表面積以外の因子(身長、年齢、BMI)は、モデル構築段階にて個別評価では統計学的に有意な影響がみられたものの、最終モデルには採用されなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ (外国人データ) ²⁰⁾

外国人健康成人を対象とした2つの非盲検クロスオーバー試験において、Absorica LD[®] 32mg と Absorica[®] 40mg の相対的バイオアベイラビリティが検討された。その結果、両剤は生物学的同等性を示した。

＊本剤は、米国で承認された Absorica LD[®] と同一の製法である。なお、Absorica[®] は、従来より使用されているイソトレチノイン製剤と生物薬剤学的に同等であることは別途示されている ²¹⁾。[「X II. 1. 主な外国での発売状況」の項参照]

空腹時での比較試験

外国人健康成人 18 例を対象に Absorica[®] 40mg 及び Absorica LD[®] 32mg をそれぞれ空腹時に単回投与し、薬物動態パラメータを評価した。その結果、Absorica LD[®] 32mg の曝露パラメータは、Absorica[®] 40mg と比較して、いずれも約 2 倍 (最小二乗幾何平均比: 196.33 ~ 219.63%) であり、空腹時においても Absorica LD[®] は高いバイオアベイラビリティを示すことが示された。

高脂肪食後の生物学的同等性を検討した試験

外国人健康成人 71 例を対象に高脂肪食後に Absorica LD[®] 32mg 及び Absorica[®] 40mg を単回投与し、イソトレチノインの曝露量を投与前 (ベースライン) から 96 時間後まで測定した。薬物動態パラメータは、AUC 及び C_{max} の自然対数によって評価され、いずれもベースライン調整後の値を用いて解析された。その結果、高脂肪食後投与の Absorica[®] 40mg と Absorica LD[®] 32mg の間で、各パラメータの最小二乗幾何平均比の 90% 信頼区間は全て 80 ~ 125% の範囲内にあり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

< 参考 >

(ラット) ²²⁾

妊娠 10 日目の雌 Wistar ラット (5 匹/群) にイソトレチノイン (500 又は 1000mg/kg) を単回経口投与し、イソトレチノイン及び代謝物の血漿中曝露量を評価した。イソトレチノインの曝露量は用量に応じて増加し、t_{max} は 2 ~ 4 時間であった。代謝物である 4-オキソ-イソトレチノインの t_{max} は 8 ~ 10 時間であり、イソトレチノインに比べて遅く、これは 4-オキソ-イソトレチノインがイソトレチノインから代謝されて生成されるためと考えられた。

(ラット) ²³⁾

雌雄 Sprague-Dawley ラット (3 匹/群) にイソトレチノイン (7.5 又は 15mg/kg/日) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、イソトレチノイン及び代謝物の血清中曝露量を評価した。血清中のイソトレチノインの t_{max} は 1.5 ~ 2 時間であり、t_{1/2} は 1 ~ 2 時間であった。イソトレチノイン及び代謝物 (4-オキソ-イソトレチノイン、トレチノイン) の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は概して用量の増加に伴って増加した。また、イソトレチノイン及び代謝物の曝露量に一貫した性差は認められなかった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

(マウス) ²⁴⁾

雄 BDF1 マウス (3 匹/時点) にイソトレチノイン (10mg/kg) を単回経口投与し、組織中イソトレチノイン濃度を測定して薬物動態パラメータを算出した結果、脳の t_{max} は 15～30 分、 C_{max} は $0.97 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$ 、 $t_{1/2}$ は 16 分であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

マウス、ラット及びサルにイソトレチノインを反復経口投与し、胎盤通過性を評価した結果、いずれの動物種でも胎中でイソトレチノイン及び代謝物が検出され、これらが胎盤を通過することが示唆された。

(マウス) ²⁵⁾

妊娠 11 日目の雌 NMRI マウス (4 匹/時点) にイソトレチノイン (100mg/kg) を単回又は 4 時間間隔で 3 回反復経口投与し、イソトレチノイン及び代謝物の曝露量を評価した。その結果、イソトレチノイン単回経口投与後の血漿中イソトレチノイン濃度は投与 1 時間後で $11.28 \mu\text{g/mL}$ に達し、投与 2 時間後でその濃度は約 1/4 ($2.84 \mu\text{g/mL}$) に低下した。血漿中の主要代謝物であるイソトレチノイングルクロナイド濃度 (投与 1 時間後で $17.36 \mu\text{g/mL}$) はイソトレチノイン濃度より高かった一方、4-オキソ-イソトレチノイン濃度は低く、投与 1 時間後で $0.07 \mu\text{g/mL}$ であった。また、3 回の反復投与によってイソトレチノインに明確な蓄積性は認められなかった。胎盤及び胎中에서도イソトレチノイン及び代謝物が検出された。

(ラット) ²⁶⁾

妊娠雌 Wistar ラット (4～6 匹/時点) にイソトレチノイン (75mg/kg/日) を妊娠 7～12 日に 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、イソトレチノイン及び代謝物の曝露量を評価した。その結果、血漿中代謝物の AUC_{0-24} はイソトレチノイングルクロナイドが最も高く、次いで 4-オキソ-イソトレチノインであり、それぞれイソトレチノインの AUC_{0-24} の 1.9 及び 1.2 倍であった。また、胎中에서도イソトレチノイン及び代謝物が検出された。

表 妊娠雌ラットにイソトレチノインを反復経口投与した時のイソトレチノイン及び代謝物の曝露量

化合物	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	AUC_{0-24} (ng・hr/g wet weight)
	血漿	胎
イソトレチノイン	9226	789
4-オキソ-イソトレチノイン	10907	259
イソトレチノイングルクロナイド	17071	N.D.
トレチノイン	373	403
4-オキソ-トレチノイン	697	58
トレチノイングルクロナイド	889	N.D.
レチノール	718	2233

N.D. : 未検出

(平均値)

(サル) ²⁷⁾

妊娠雌カニクイザル (21 匹) にイソトレチノイン (2.5 mg/kg/日) を妊娠 16～26 日に 1 日 1 回 (2.5 mg/kg)、

妊娠 27～31 日に 1 日 2 回 (2×2.5mg/kg)、約 8 時間間隔で反復経鼻胃管投与し、イソトレチノイン及び代謝物の曝露量を評価した。その結果、血漿中代謝物の AUC₀₋₂₄ は 4-オキソ-イソトレチノインが最も高く、次いでイソトレチノイングルクロナイドであり、それぞれイソトレチノインの AUC₀₋₂₄ の 0.7～0.8 及び 0.1 倍であった。また、胚中에서도イソトレチノイン及び代謝物が検出された。

表 妊娠雌カニクイザルにイソトレチノインを反復経鼻胃管投与した時の
イソトレチノイン及び代謝物の曝露量

化合物	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/g wet weight)
	血漿		胚 ^{a)}
	妊娠 26 日	妊娠 31 日 ^{b)}	妊娠 31 日 ^{b)}
イソトレチノイン	1755±972	2325±1099	956
4-オキソ-イソトレチノイン	1173±732	1784±1039	590
イソトレチノイングルクロナイド	233±134	265±135	N.C.
トレチノイン	58.2±23.4	55.9±20.4	316 ^{c)}
4-オキソ-トレチノイン	N.C.	N.C.	N.C.
トレチノイングルクロナイド	86.9±24.1	190±85.8	N.C.

N.C.：計算されていない

(血漿：平均値±標準偏差、胚：平均値)

a) 各時点：n=3～5

b) 妊娠 31 日目の 2 回目投与より算出した値

c) 内因性トレチノイン 225 ng・hr/g wet weight が含まれる。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

イソトレチノインの乳汁排泄、母乳を介した乳児への影響、又は母乳産生への影響に関するデータはない。

(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>

(マウス)²⁴⁾

雄 BDF1 マウス (3 匹/時点) にイソトレチノイン (10mg/kg) を単回経口投与し、組織内分布を評価した。血清及び組織中イソトレチノイン濃度を測定して薬物動態パラメータを算出した結果、血清中イソトレチノインの t_{max} は投与後 15 分以内、t_{1/2} は 19 分であった。肝臓及び小腸の t_{max} は投与後 5 分以内、肺、脂肪組織、腎臓、脳、心臓、脾臓、大腸、筋肉、精巣及び膀胱の t_{max} は 15～30 分であった。t_{1/2} は膀胱では 51 分、それ以外の組織では 11～19 分であった。

表 雄マウスにイソトレチノインを単回経口投与した時の
血清及び組織中イソトレチノインの薬物動態パラメータ

組織	C _{max} (µg/g)	t _{1/2} (min)
血清	8.33±2.21 ^{a)}	19
肝臓	5.96±1.37	19
肺	1.99±0.37	15
小腸	19.3±4.0	11
腎臓	1.10±0.19	15
脾臓	1.74±1.08	17
大腸	0.44±0.12	14
脂肪	3.83±1.36	15
心臓	2.14±0.50	16
脳	0.97±0.22	16
筋肉	0.67±0.27	17
精巣	0.26±0.10	11
膀胱	0.92 ^{b)}	51

a) µg/mL

(平均値±標準偏差)

b) プールされたサンプルのデータ

(6) 血漿蛋白結合率

イソトレチノインのヒト血漿タンパク結合率は 99.9%であり、主にアルブミンに結合することが報告されている²⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

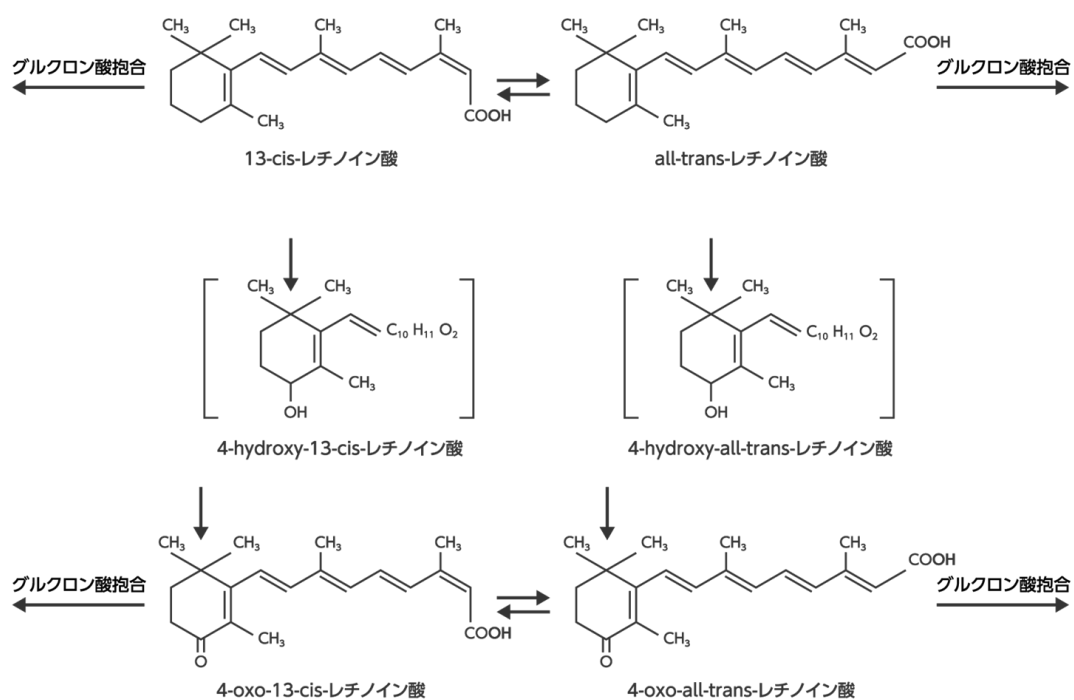
該当資料なし

<参考>

(*in vitro*)^{29, 30)}

イソトレチノインは主に肝臓の CYP3A 及び 2C8 によって 4-オキソ-イソトレチノインに酸化的代謝される。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ことが考えられる。[「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照]

図 イソトレチノインの推定代謝経路図²⁸⁾



(2) 代謝に関する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

1) CYPによる代謝

該当資料なし

<参考>

(*in vitro*)²⁹⁾

ヒト肝ミクロソーム中でイソトレチノイン（10 μ mol/L）をニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸（NADPH）存在下でインキュベーションしたとき、4-オキシ-イソトレチノイン及び 4-ヒドロキシ-イソトレチノインの生成にチトクローム P450（CYP）が関与していると考えられた。

次に、ヒト肝ミクロソームでの 4-オキシ-イソトレチノイン及び 4-ヒドロキシ-イソトレチノインの生成率（総レチノイン関連物質に対する割合）と様々な CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4/5 及び 4A9/11）の指標活性との相関を評価した。その結果、両代謝物ともに生成率と CYP2B6、2C8、3A4/5 及び 2A6 の指標活性との間に相関が認められた。また、CYP 発現系ヒトリンパ芽球ミクロソームによる 4-ヒドロキシ-イソトレチノインの生成は、主に CYP3A7 及び 2C8 が関与していた。さらに、ヒト肝ミクロソームでの 4-ヒドロキシ-イソトレチノインの生成は、CYP2C8 及び 3A 特異的阻害剤により阻害された。以上の結果と、CYP3A7 はヒト胎児及び新生児の肝臓での主要な分子種であり、出生後 2 週間以降は急激に減少すること³¹⁾も踏まえ、肝臓におけるイソトレチノインの代謝には主に CYP3A4 及び 2C8 が関与すると考えられた。

2) UGTによる代謝

該当資料なし

<参考>

(*in vitro*)³⁰⁾

ヒト肝及び小腸ミクロソーム中でイソトレチノイン（100 μ mol/L）及び 4-オキシ-イソトレチノイン（100 μ mol/L）をウリジン二リン酸グルクロン酸（UDPGA）存在下でインキュベーションしたとき、ヒト肝及び小腸ミクロソームともに両化合物のグルクロン酸抱合体の生成が確認され、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）が関与していると考えられた。

また、ヒト組換え UGT 発現系（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17）を用いて、グルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種について詳細に検討した結果、複数の UGT 発現系（UGT1A1、1A3、1A7、1A8 及び 1A9）が関与することが示唆されたが、このうち UGT1A9 が両化合物のグルクロン酸抱合に最も重要な役割を果たしていると考えられた。

(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比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

外国人健康成人 4 例に ¹⁴C 標識した本剤 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 ¹⁴C 標識した本剤 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³²⁾。

外国人健康成人 3 例に本剤 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³³⁾。

注) イソトレチノインの承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

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。

[解説]

- 1.1 本剤は、他のビタミン A 誘導体と同様に、非臨床試験のデータから催奇形性が認められており、催奇形性と胎・胎児毒性が示されている。また、本剤の有効成分であるイソトレチノインは、ヒトにおいて重篤な頭蓋顔面、心血管系、胸腺及び中枢神経系の奇形など、重度の催奇形性を示す海外の報告がある。このことから、本剤の医薬品リスク管理計画には「催奇形性」を「重要な特定されたリスク」に設定しており、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者への投与を禁忌とし、胎児への曝露を避けなければならないため設定した。
- 1.2 本剤の使用に際し、適正使用のための注意喚起として他の抗癌剤に準じて設定した。

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 [1.1、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。]

[解説]

- 2.1 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性があるため設定した。
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症のある患者には、安全性確保の観点から本剤を投与すべきではないと考え設定した。
- 2.3 本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、重症結節性ざ瘡に対する Reference Safety Information として作成された企業中核データシート（CCDS）及び重症結節性ざ瘡を効能又は効果とした米国添付文書（USPI）を参考に設定した。
- 2.4 本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、CCDS 及び USPI を参考に設定した。

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」を参照すること。

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」を参照すること。

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、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]

[解説]

- 8.1 患者の安全性確保には、医師・薬剤師に加え、患者自身の理解と積極的な対応が重要であり、使用に際し徹底した説明が必要と考え設定した。
- 8.2 本剤の有効成分であるイソトレチノインの投与を受けた患者でうつ病、自殺念慮及び不安等の精神障害が報告されており、本剤の医薬品リスク管理計画には「精神障害」を「重要な特定されたリスク」に設定している。これらのことから注意喚起が必要な事項として設定した。
- 8.3 海外の臨床試験において、本剤の有効成分であるイソトレチノインの投与を受けた患者で血清トリグリセリドの上昇、コレステロールの上昇が報告されており、国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）においても高トリグリセリド血症が認められた。多くの症例では投与期間中又は投与終了後に脂質異常症が改善する傾向にあることから、早期発見には定期的な血液検査が必要であるため設定した。
- 8.4 海外において本剤の有効成分であるイソトレチノインの投与に伴う肝機能障害が報告されている。早期発見には定期的な血液検査が必要であるため設定した。
- 8.5 骨異常の早期発見・重篤化防止のためには定期的な問診をはじめ各種臨床検査の実施が必要であり、本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に準拠して設定した。
- 8.6 横紋筋融解症の早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中は定期的に検査を実施する等、患者の状態を観察することが重要であるため設定した。
- 8.7 SPJ-101CA-NB 試験及び海外の製造販売後において、本剤と因果関係を否定できない重篤な高カルシウム血症が認められたことから、本剤の投与に際して電解質異常の早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中は定期的に検査を実施する等適切に対処する必要があることから設定した。

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

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]

[解説]

9.1.1 「精神障害」を医薬品リスク管理計画において「重要な特定されたリスク」として設定していることから、設定した。

9.1.2 本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に準拠して設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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。

[解説]

9.3 海外の製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現したとの副作用報告があり、肝機能障害のある患者に対する注意喚起が必要であるため設定した。

(4) 生殖能を有する者

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]

[解説]

9.4 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性があるため、本剤の胎児への曝露を避けなければならない。CCDSやUSPIを参考に、避妊について患者に十分理解させる必要があると考え設定した。なお、避妊期間については、令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」を参考に設定した。

(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。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]

[解説]

9.5 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性があるため設定した。

(6) 授乳婦

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。

[解説]

9.6 本剤の乳汁中への移行は検討されていないが、本剤は脂溶性が高いことから乳汁中に排泄される可能性が示唆される。また、ヒトでのデータはないが、本剤と類似の化合物であるエトレチナートではラットにおいて乳汁中への移行が認められている。以上のことから「薬理作用等から小児への影響が懸念され、ヒトでの児の血漿中濃度又は推定曝露量から、ヒトで哺乳中の児における影響が想定されるもの」に該当すると考え、設定した。

(7) 小児等

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]

[解説]

9.7 海外の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な筋骨格障害として骨端早期閉鎖が認められていることから、注意喚起が必要であるため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

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]

(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 の活性代謝物である。

[解説]

10.1 ビタミン A 製剤：

本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、CCDS 及び USPI を参考に設定した。

(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
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。
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		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。

【解説】

10.2 テトラサイクリン系抗生物質：

本剤とテトラサイクリン系抗生物質を併用したとき、頭蓋内圧亢進症を発現したとの報告があることから、CCDS 及び USPI を参考に設定した。

CYP3A 阻害剤及び誘導剤、CYP2C8 阻害剤及び誘導剤、並びに UGT1A9 阻害剤：

本剤は主に CYP3A、CYP2C8 及び UGT1A9 により代謝される旨が報告されている。本剤の PK に及ぼす影響は現時点で明らかではないこと等を考慮し設定した。

フェニトイン：

本剤の CCDS に記載があり、また本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に記載があることから、これらに準拠して設定した。

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 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]

[解説]

11.1 海外の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない副作用の報告があり、重篤例の報告もあることから設定した。

脂質異常症及び電解質異常については、国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）で認められた副作用に基づき算出した発現頻度を記載し、それ以外については、海外市販後より入手した情報のため「頻度不明」とした。

(2) その他の副作用

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

[解説]

11.2 国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験、症例数：16）で認められた副作用の発現状況及び頻度に基づき設定した。

◆副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）の安全性解析対象集団 16 例における副作用について、器官別大分類及び基本語別に集計した。

表 器官別大分類及び基本語別の副作用発現割合
（SPJ-101CA-NB 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	総数（N=16）
基本語（PT）	副作用 n（%）
合計	16（100.0）
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）
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）
斑状丘疹状皮疹	1（6.3）
皮脂欠乏性湿疹	1（6.3）
乾皮症	1（6.3）
皮膚粘膜障害	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）
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）
低リン血症	1（6.3）
低アルブミン血症	1（6.3）
低ナトリウム血症	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）
胃腸障害	7（43.8）
口唇炎	6（37.5）
嘔吐	2（12.5）
悪心	2（12.5）

器官別大分類 (SOC)	総数 (N=16)
基本語 (PT)	副作用 n (%)
腹痛	1 (6.3)
口角口唇炎	1 (6.3)
口腔内出血	1 (6.3)
肛門出血	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)
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)
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)
肝胆道系障害	1 (6.3)
肝機能異常	1 (6.3)

MedDRA/J version 28.0

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

- 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。

[解説]

- 14.1.1 切り離した 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ことから、一般的な注意として設定した。

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

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>

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。[「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照] 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）³⁴⁾ 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^{35、36、37)}、QT 間隔延長を示さなかったことが報告されている^{38、39、40)}。

(3) その他の薬理試験

1) 抗角化作用（参考情報）

(*in vitro*)

イソトレチノインは、*in vitro* で上皮細胞の分化阻害によりケラチン産生を阻害することが報告されている⁴¹⁾。（マウス）

ライノマウスで用量依存的な抗角化作用を示すことが報告されている⁴²⁾。

2) 脂腺細胞に対する作用（参考情報）

(*in vitro*)

イソトレチノインは、ヒト脂腺細胞の増殖を阻害し^{43、44、45)}、トリグリセリド、ワックス/ステリルエステル及び遊離脂肪酸の合成を減少させる⁴⁵⁾ことが報告されている。

3) 抗炎症作用（参考情報）

(*in vitro*)

イソトレチノインは、*in vitro* で好中球による炎症性メディエーターの放出⁴⁶⁾、単球の走化性⁴⁷⁾及びマイトジェン刺激による T 細胞増殖を阻害する⁴⁸⁾ことが報告されている。

(ラット)

自己免疫性脳脊髄炎ラットモデル⁴⁸⁾及びアジュバント関節炎ラットモデル⁴⁹⁾において、イソトレチノインが抗炎症作用を示すことが報告されている。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

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が、マウス反復経口投与毒性試験において、300mg/kg までの用量で良好な忍容性が示されている。[「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照]

また、イソトレチノインのマウス及びラットを用いた単回経口投与後の毒性が報告されており、50%致死量 (LD₅₀) はマウス及びラットでそれぞれ 3389 及び 4000mg/kg 超であった³⁴⁾。

(2) 反復投与毒性試験^{50、51)}

マウス及びラットにイソトレチノインを反復投与した結果は下記のとおりであった。

動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス (雌雄各 10 匹/群)	21 日間	経口	0、60、100、 300、400	60 未満	死亡 (400mg/kg/日 : 2 匹、100mg/kg/日 : 1 匹) アルカリホスファターゼ高値 (60、100、300mg/kg/日) 体重低値、脱毛、落屑、骨折、真皮・表皮炎症、表皮角化亢進、精巢変性・壊死 (100mg/kg/日以上)
ラット (雌雄各 15 匹/群)	4、8、 12 週間	経口	0、4、15、 40	15	骨折 (40mg/kg/日)

(3) 遺伝毒性試験

1) ヒト胎芽口蓋間葉 (HEPM) 細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)⁵²⁾

HEPM 細胞をイソトレチノインで処理して染色体異常の有無を検討した。その結果、イソトレチノイン処理群では代謝活性化系 (S-9mix) 非存在下で分裂指数の減少が認められた。S-9mix 存在下及び非存在下のいずれについても、染色体の構造異常又は数的異常の増加は観察されず、本試験条件下の結果は陰性であった。

2) HEPM 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験 (*in vitro*)⁵²⁾

HEPM 細胞をイソトレチノインで処理して SCE の出現頻度を検討した。その結果、S-9mix 存在下及び非存在下のいずれについても、SCE の増加は観察されなかった。陽性対照としたシクロフォスファミド処理群では S-9mix 存在下で SCE の約 6 倍の増加が観察され、試験系の反応性が示された。本試験条件下の結果は陰性であった。

3) ヒト線維芽細胞を用いた SCE 試験 (*in vitro*)⁵³⁾

ヒト線維芽細胞をイソトレチノイン (最高 32.0µg/mL) で処理して SCE の出現頻度を検討した。その結果、トリパンブルー染色による死細胞の染色で陽性は認められず、分裂指数の評価において増殖阻害は認められなかった。対照群とした処理なし又は溶媒 (エタノール) 処理群 (12.87~13.73 個/分裂中期細胞) と比較してイソトレチノイン処理群で用量依存的な SCE 出現頻度の増加 (最大約 50%) が観察された。

また、ヒト線維芽細胞においてイソトレチノイン (32µg/mL) を単独又は α -ナフトフラボン (ANF、チトクローム P448 依存的モノオキシゲナーゼ阻害薬、5µg/mL) と併用処理して同様に SCE の出現頻度を検討した。その結果、単独群では SCE の出現頻度が増加したが、ANF 併用群では増加は認められなかった。

さらに、モノオキシゲナーゼ活性を欠くチャイニーズハムスターの線維芽細胞をイソトレチノイン (8µg/mL) で同様に処理した。その結果、SCE の増加は認められなかった。

これらの結果から、ヒト線維芽細胞で認められた SCE の増加は、モノオキシゲナーゼ活性によって生成したイソトレチノインの代謝物に起因する変化の可能性が考えられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

神経芽腫は進行がんであるため、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」(ICH S9) に基づき、

がん原性試験は必要とされない。

(5) 生殖発生毒性試験

神経芽腫は進行がんであるため、ICH S9 に基づき、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、さらには出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は必須とされない。また、ICH S9 では、発生毒性を誘発することが既に知られている系統の医薬品の製造販売承認申請において胚・胎児に関する毒性試験は必要でないとされている。

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³⁴⁾。さらに、その後の研究においてもマウス²⁵⁾、ラット⁵⁴⁾、ハムスター⁵⁵⁾ 及びウサギ⁵⁶⁾ 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。

(6) 局所刺激性試験

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。[「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照]

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：イソトレックス®カプセル 8mg、イソトレックス®カプセル 16mg

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

有効成分：イソトレチノイン 劇薬

2. 有効期間

24 カ月

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

外箱開封後は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：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：冊子「イソトレックス®カプセル ハンドブック」（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）、患者向けしおり（製品同梱資材）[「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「IV. 10. (2) 包装」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照]

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

1982 年 5 月 7 日（米国）

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
イソトレックス® カプセル 8mg	2026 年 6 月 19 日	30800AMX00150000	2026 年 8 月 13 日	
イソトレックス® カプセル 16mg	2026 年 6 月 19 日	30800AMX00151000	2026 年 8 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

該当しない

11. 再審査期間

10 年：2026 年 6 月 19 日～2036 年 6 月 18 日

12. 投薬期間制限に関する情報

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（13 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
イソトレックス® カプセル 8mg	4291101M1021	4291101M1021	1301137010101	623011301
イソトレックス® カプセル 16mg	4291101M2028	4291101M2028	1301144010101	623011401

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Makimoto A, et al.: Cancers (Basel) . 2024; 16 (3) : 544. (PMID: 38339295)
- 2) Idres N, et al.: J Biol Chem. 2002; 277 (35) : 31491-31498. (PMID: 12070176)
- 3) Sonawane P, et al.: Br J Pharmacol. 2014; 171 (23) : 5330-5344. (PMID: 25039756)
- 4) Neuroblastoma Treatment (PDQ®) - Health Professional Version. (2025 Apr 28) (National Cancer Institute) (PMID: 26389190) <<https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq>> (2026/6/11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>> (2026/6/11アクセス)
- 6) Matthey KK, et al.: N Engl J Med. 1999; 341 (16) : 1165-1173. (PMID: 10519894)
- 7) Yu AL, et al.: N Engl J Med. 2010; 363 (14) : 1324-1334. (PMID: 20879881)
- 8) Veal GJ, et al.: Clin Cancer Res. 2013; 19 (2) : 469-479. (PMID: 23087409)
- 9) 日本小児内分泌学会：成長評価用チャート・体格指数計算ファイル ダウンロードサイト, 日本小児内分泌学会公式サイト, https://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html (2026/6/11アクセス)
- 10) 社内資料：国内第Ⅱ相試験 (SPJ-101CA-NB試験) (2026年6月承認, CTD2.7.6)
- 11) Armstrong JL, et al.: Br J Cancer. 2007; 96 (11) : 1675-1683. (PMID: 17486130)
- 12) Bayeva N, et al.: J Pers Med. 2021; 11 (3) : 211. (PMID: 33809565)
- 13) Freemantle SJ, et al.: Oncogene. 2003; 22 (47) : 7305-7315. (PMID: 14576840)
- 14) Reynolds CP, et al.: Cancer Lett. 2003; 197 (1-2) : 185-192. (PMID: 12880980)
- 15) Idres N, et al.: J Biol Chem. 2002; 277 (35) : 31491-31498. (PMID: 12070176)
- 16) Sonawane P, et al.: Br J Pharmacol. 2014; 171 (23) : 5330-5344. (PMID: 25039756)
- 17) Reynolds CP, et al.: Prog Clin Biol Res. 1994; 385: 237-244. (PMID: 7972215)
- 18) Ponthan F, et al.: Int J Cancer. 2003; 104 (4) : 418-424. (PMID: 12584737)
- 19) 社内資料：国内第Ⅱ相試験 (SPJ-101CA-NB試験) (2026年6月承認、審査報告書)
- 20) Madan S, et al.: Acta Derm Venereol. 2020; 100 (4) : adv00049. (PMID: 31774544)
- 21) Webster GF, et al.: J Am Acad Dermatol. 2013; 69 (5) : 762-767. (PMID: 23953888)
- 22) Tembe EA, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1996; 141 (2) : 456-472. (PMID: 8975771)
- 23) Ferguson SA, et al.: Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006; 98 (6) : 582-587. (PMID: 16700821)
- 24) Kalin JR, et al.: Drug Metab Dispos. 1982; 10 (4) : 391-398. (PMID: 6126340)
- 25) Creech Kraft J, et al.: Teratog Carcinog Mutagenr. 1991; 11 (1) : 21-30. (PMID: 1677495)
- 26) Collins MD, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 127 (1) : 132-144. (PMID: 8048045)
- 27) Hummler H, et al.: Teratology. 1994; 50 (3) : 184-193. (PMID: 7871482)
- 28) Brazzell RK, et al.: J Am Acad Dermatol. 1982; 6 (4 Pt 2 Suppl) : 643-651. (PMID: 6461675)
- 29) Marill J, et al.: Biochem Pharmacol. 2002; 63 (5) : 933-943 (PMID: 11911845)
- 30) Rowbotham SE, et al.: Drug Metab Dispos. 2010; 38 (7) : 1211-1217 (PMID: 20308471)
- 31) 松永民秀 他：信州医誌, 2008, 56, 7-16
- 32) Colburn WA, et al.: Drug Metab Dispos. 1985; 13 (3) : 327-332. (PMID: 2861992)
- 33) Khoo KC, et al.: J Clin Pharmacol. 1982; 22 (8-9) : 395-402. (PMID: 6957421)
- 34) Kamm JJ.: J Am Acad Dermatol. 1982; 6 (4 Pt 2 Suppl) : 652-659. (PMID: 7040511)
- 35) Ghanshani S, et al.: Am J Clin Dermatol. 2021; 22 (2) : 267-274. (PMID: 33180242)
- 36) Gorpelioglu C, et al.: Int J Dermatol. 2010; 49 (1) : 87-90. (PMID: 20465621)
- 37) Shalita AR, et al.: J Am Acad Dermatol. 1983; 9 (4) : 629-638. (PMID: 6226726)
- 38) Selcoki Y, et al.: Int J Dermatol. 2008; 47 (2) : 195-197. (PMID: 18211498)
- 39) Dursun R, et al.: J Drugs Dermatol. 2011; 10 (7) : 710-714. (PMID: 21720652)
- 40) Karadag AS, et al.: J Dermatolog Treat. 2012; 23 (3) : 168-171. (PMID: 21254889)
- 41) Wilkoff LJ, et al.: Cancer Res. 1976; 36 (3) : 964-972. (PMID: 1253183)
- 42) Mezick JA, et al.: J Invest Dermatol. 1984; 83 (2) : 110-113. (PMID: 6206163)
- 43) Shapiro SS, et al.: Karger. 1989; 3: 104-112.
- 44) Nelson AM, et al.: J Invest Dermatol. 2006; 126 (10) : 2178-2189. (PMID: 16575387)
- 45) Zouboulis CC, et al.: J Invest Dermatol. 1991; 96 (5) : 792-797. (PMID: 1708801)
- 46) Camisa C, et al.: J Am Acad Dermatol. 1982; 6 (4 Pt 2 Suppl) : 620-629. (PMID: 6279712)
- 47) Falcon RH, et al.: J Invest Dermatol. 1986; 86 (5) : 550-552. (PMID: 3462263)
- 48) Vergelli M, et al.: Immunopharmacology. 1997; 37 (2-3) : 191-197. (PMID: 9403338)
- 49) Brinckerhoff CE, et al.: Science. 1983; 221 (4612) : 756-758. (PMID: 6308759)
- 50) Hixson EJ, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1978; 44 (1) : 29-40. (PMID: 675692)
- 51) Hixson EJ, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1979; 47 (2) : 359-365. (PMID: 452027)

- 52) Watanabe T, et al.: Teratog Carcinog Mutagen. 1991; 11 (6) : 297-304. (PMID: 1687838)
- 53) Tetzner C, et al.: Mutat Res. 1980; 79 (2) : 163-167. (PMID: 6933309)
- 54) Turton JA, et al.: Int J Exp Pathol. 1992; 73 (5) : 551-563. (PMID: 1419774)
- 55) Eckhoff C, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1997; 146 (1) : 79-87. (PMID: 9299599)
- 56) Eckhoff C, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 125 (1) : 34-41. (PMID: 8128493)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イソトレチノインは、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 Accutane®として初めて承認され、2012 年には消化管における吸収性を向上させることにより食後投与の制限をなくした Absorica®が承認、販売された。本剤は微粉化技術で Absorica®より薬物含量を 20%減量させたハードカプセル製剤（米国及びカナダにおける Absorica LD®に相当）である。Absorica LD®は、米国において 2019 年 11 月、カナダにおいて 2023 年 6 月に承認されている。

2026 年 6 月現在、欧州において本剤は承認を得ておらず販売されていない。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は下記の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

大量化学療法後の神経芽腫

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 12 kg 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

注 1) 体重は小数点以下 1 桁に四捨五入する。

体重 12 kg 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 2) 体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

米国における承認状況（2026年6月時点）

会社名	Sun Pharmaceutical Industries, Inc.																																			
販売名	ABSORICA® (isotretinoin) capsules, for oral use ABSORICA LD® (isotretinoin) capsules, for oral use																																			
剤形・規格	ABSORICA Capsules: 10mg, 20mg, 25mg, 30mg, 35 mg and 40 mg ABSORICA LD Capsules: 8 mg, 16 mg, 20 mg, 24 mg, 28 mg and 32 mg																																			
承認日	ABSORICA : 2012 年 5 月 25 日 ABSORICA LD : 2019 年 11 月 5 日																																			
効能又は効果	ABSORICA and ABSORICA LD are indicated for the treatment of severe recalcitrant nodular acne in non-pregnant patients 12 years of age and older with multiple inflammatory nodules with a diameter of 5 mm or greater. Because of significant adverse reactions associated with its use, ABSORICA and ABSORICA LD are reserved for patients with severe nodular acne who are unresponsive to conventional therapy, including systemic antibiotics.																																			
用法及び用量	ABSORICA is not substitutable with ABSORICA LD. The recommended dosage of: ・ ABSORICA is 0.5 to 1 mg/kg/day given in two divided doses with or without meals for 15 to 20 weeks (see Table 1). ・ ABSORICA LD is 0.4 to 0.8 mg/kg/day given in two divided doses with or without meals for 15 to 20 weeks (see Table 2). To decrease the risk of esophageal irritation, instruct patients to swallow the capsules with a full glass of liquid. During treatment, the dosage may be adjusted according to response of the disease and/or adverse reactions, some of which may be dose-related. Adult patients whose disease is very severe with scarring or is primarily manifested on the trunk may require dosage adjustments up to 2 mg/kg/day for ABSORICA (1.6 mg/kg/day for ABSORICA LD) in divided doses, as tolerated. The safety and effectiveness of once daily dosing with ABSORICA/ABSORICA LD has not been established and is <u>not</u> recommended. If a dose of ABSORICA/ABSORICA LD is missed, just skip that dose. Do not take two doses of ABSORICA/ABSORICA LD at the same time. Table 1: ABSORICA Daily Dosage by Body Weight¹ <table><tr><th rowspan="2">Body Weight</th><th colspan="3">Total Daily Dosage (mg)¹</th></tr><tr><th>0.5 mg/kg</th><th>1 mg/kg</th><th>2 mg/kg</th></tr><tr><td>40 kg</td><td>20</td><td>40</td><td>80</td></tr><tr><td>50 kg</td><td>25</td><td>50</td><td>100</td></tr><tr><td>60 kg</td><td>30</td><td>60</td><td>120</td></tr><tr><td>70 kg</td><td>35</td><td>70</td><td>140</td></tr><tr><td>80 kg</td><td>40</td><td>80</td><td>160</td></tr><tr><td>90 kg</td><td>45</td><td>90</td><td>180</td></tr><tr><td>100 kg</td><td>50</td><td>100</td><td>200</td></tr></table> ¹ Administer in two divided doses with or without meals	Body Weight	Total Daily Dosage (mg) ¹			0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	40 kg	20	40	80	50 kg	25	50	100	60 kg	30	60	120	70 kg	35	70	140	80 kg	40	80	160	90 kg	45	90	180	100 kg	50	100	200
Body Weight	Total Daily Dosage (mg) ¹																																			
	0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg																																	
40 kg	20	40	80																																	
50 kg	25	50	100																																	
60 kg	30	60	120																																	
70 kg	35	70	140																																	
80 kg	40	80	160																																	
90 kg	45	90	180																																	
100 kg	50	100	200																																	

Table 2: ABSORICA LD Daily Dosage by Body Weight ¹			
Body Weight	Total Daily Dosage (mg) ¹		
	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg
40 kg	16	32	64
50 kg	20	40	80
60 kg	24	48	96
70 kg	28	56	112
80 kg	32	64	128
90 kg	36	72	144
100 kg	40	80	160
¹ Administer in two divided doses with or without meals			

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する情報＞

本邦の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年7月)	8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in patients exposed to isotretinoin during pregnancy. Report any suspected fetal exposure during or 1 month after ABSORICA/ABSORICA LD therapy immediately to the FDA via the MedWatch telephone number 1-800-FDA-1088 and also to the iPLEDGE pregnancy registry at 1-866-495-0654 or via the internet (www.ipledgeprogram.com). <u>Risk Summary</u> ABSORICA/ABSORICA LD are contraindicated during pregnancy because isotretinoin can cause

fetal harm when administered to a pregnant patient. There is an increased risk of major congenital malformations, spontaneous abortions, and premature births following isotretinoin exposure during pregnancy in humans. If ABSORICA/ABSORICA LD is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking ABSORICA/ABSORICA LD, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus. If pregnancy occurs during treatment of a patient who is taking ABSORICA/ABSORICA LD, ABSORICA/ABSORICA LD must be discontinued immediately and the patient should be referred to an Obstetrician-Gynecologist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling.

Data

Human Data

Major congenital malformations that have been documented following isotretinoin exposure include malformations of the face, eyes, ears, skull, central nervous system, cardiovascular system, and thymus and parathyroid glands. External malformations include: skull; ear (including anotia, micropinna, small or absent external auditory canals); eye (including microphthalmia); facial dysmorphism and cleft palate. Internal abnormalities include: CNS (including cerebral and cerebellar malformations, hydrocephalus, microcephaly, cranial nerve deficit); cardiovascular; thymus gland; parathyroid hormone deficiency. In some cases, death has occurred as a result of the malformations. Cases of IQ scores less than 85 with or without other abnormalities have been reported in children exposed in utero to isotretinoin. An increased risk of spontaneous abortion and premature births have been reported with isotretinoin exposure during pregnancy.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of isotretinoin in either animal or human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from isotretinoin, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with ABSORICA/ABSORICA LD, and for at least 8 days after the last dose of ABSORICA/ABSORICA LD.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

All patients who can become pregnant must comply with the iPLEDGE program requirements [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Pregnancy Testing

ABSORICA/ABSORICA LD must only be prescribed to patients who are known not to be pregnant as confirmed by a negative CLIA-certified laboratory conducted pregnancy test. Patients who can become pregnant must have had two negative urine or serum pregnancy tests with a sensitivity of at least 25 mIU/mL before receiving the initial ABSORICA/ABSORICA LD prescription (the interval between the two tests must be at least 19 days).

- The first test (a screening test) is obtained by the prescriber when the decision is made to prescribe ABSORICA/ABSORICA LD therapy.
- The second pregnancy test (a confirmation test) is performed after the patient has used 2 forms of contraception for 1 month and during the first 5 days of the menstrual period immediately preceding the beginning of ABSORICA/ABSORICA LD therapy (for patients with regular menstrual cycles) or immediately preceding the beginning of ABSORICA/ABSORICA LD therapy (for patients with amenorrhea, irregular cycles, or using a contraceptive method that precludes withdrawal bleeding).

A pregnancy test must be repeated each month, in a CLIA-certified laboratory prior to the patient receiving each prescription. A pregnancy test must also be completed at the end of the entire course of ABSORICA/ABSORICA LD therapy and 1 month after the discontinuation of ABSORICA/ABSORICA LD.

Contraception

Patients who can become pregnant must use 2 forms of contraception simultaneously, at least 1 of which must be a primary form, for at least 1 month prior to initiation of ABSORICA/ABSORICA LD therapy, during ABSORICA/ABSORICA LD therapy, and for 1 month after discontinuing ABSORICA/ABSORICA LD therapy. However, 2 forms of contraception is not required if the patient commits to continuous abstinence from not having any sexual contact with a partner which may result in pregnancy, has undergone a hysterectomy or bilateral oophorectomy, or has been medically confirmed to be post-menopausal. Micro-dosed progesterone preparations (“minipills” that do not contain an estrogen) are an inadequate method of contraception during ABSORICA/ABSORICA LD therapy.

Primary forms	Secondary forms
· Tubal sterilization · Male vasectomy · Intrauterine device · Hormonal (combination oral contraceptives, vaginal systems, vaginal inserts, transdermal systems, injections, or implants)	Barrier: · male latex condom with or without spermicide · diaphragm with spermicide · cervical cap with spermicide Other: · Vaginal sponge (contains spermicide)

Any birth control method can fail. There have been reports of pregnancy from patients who have used combination oral contraceptives, as well as contraceptive vaginal systems, vaginal inserts, transdermal systems, and injections; these pregnancies occurred while taking isotretinoin. These reports are more frequent for patients who use only a single method of contraception. Therefore, it is critically important that patients who can become pregnant use 2 methods of contraception simultaneously.

A clinical drug interaction study did not show any clinically significant interaction between isotretinoin and norethindrone and ethinyl estradiol; however, it is not known if there is an interaction between isotretinoin with other progestins [see *Drug Interactions (7.5)*]. Prescribers are advised to consult the prescribing information of any medication administered concomitantly with hormonal contraceptives, since some medications may decrease the effectiveness of these birth control products.

Patients who can become pregnant should be prospectively cautioned not to self-medicate with the herbal supplement St. John’s Wort because of a possible interaction with hormonal contraceptives based on reports of breakthrough bleeding on oral contraceptives shortly after starting St. John’s Wort. Pregnancies have been reported by users of combined hormonal contraceptives who also used some form of St. John’s Wort.

If the patient has unprotected sexual contact with a partner that could result in pregnancy at any time 1 month before, during, or 1 month after therapy, the patient must:

- a. Stop taking ABSORICA/ABSORICA LD immediately, if on therapy
- b. Have a pregnancy test at least 19 days after the last act of unprotected sexual contact with a partner that could result in pregnancy
- c. Start using 2 forms of contraception simultaneously again for 1 month before resuming ABSORICA/ABSORICA LD therapy
- d. Have a second pregnancy test after using 2 forms of contraception for 1 month.

	<u>Infertility</u> In a trial of female acne patients (n=79) receiving another isotretinoin capsule product, the mean total ovarian volume, the total antral follicle count and mean anti-Mullerian hormone decreased at the end of the treatment (sixth month). However, the values returned to normal at the 18th month (12 months after the end of treatment). There were no statistically significant changes in terms of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, both at the end of the treatment and 12 months after the end of treatment. Although the results suggest that possible deteriorative effects of isotretinoin on ovarian reserve may be reversible, the study has important methodological limitations, including a small sample size, lack of a control group, and lack of generalizability. <u>Sperm Study</u> In trials of 66 men, 30 of whom were patients with nodular acne under treatment with oral isotretinoin, no significant changes were noted in the count or motility of spermatozoa in the ejaculate. In a study of 50 men (ages 17 to 32 years) receiving isotretinoin therapy for nodular acne, no significant effects were seen on ejaculate volume, sperm count, total sperm motility, morphology or seminal plasma fructose.
--	--

<小児等への投与に関する情報>

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 7 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ABSORICA/ABSORICA LD for the treatment of severe recalcitrant nodular acne have been established in pediatric subjects ages 12 to 17 years. Use of ABSORICA/ABSORICA LD in this age group for this indication is supported by evidence from a clinical trial (Study 1) that compared the use ABSORICA to another isotretinoin capsule product in 397 pediatric subjects (12 to 17 years) [see <i>Clinical Studies</i> (14)] and pharmacokinetic data in pediatric subjects [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]. The safety and effectiveness of ABSORICA/ABSORICA LD in pediatric patients less than 12 years of age have not been established. <u>Adverse Reactions in Pediatric Subjects</u> In trials with isotretinoin capsules, adverse reactions reported in pediatric subjects aged 12 to 17 years old were similar to those described in adults except for the increased incidence of back pain and arthralgia (both of which were sometimes severe) and myalgia in pediatric subjects. In a trial of pediatric subjects aged 12 to 17 years old treated with isotretinoin capsules, approximately 29% (104/358) developed back pain. Back pain was severe in 14% (14/104) of the cases and occurred at a higher frequency in female subjects than male subjects. Arthralgias were experienced in 22% (79/358) of pediatric subjects including severe arthralgias in 8% (6/79) of subjects. Appropriate evaluation of the musculoskeletal system should be done in adolescents who present with these symptoms during or after a course of ABSORICA/ABSORICA LD. Consider discontinuing

	ABSORICA/ABSORICA LD if any significant abnormality is found. <u>Effects on Bone Mineral Density in Pediatric Subjects</u> The effect on bone mineral density (BMD) of a 20-week course of therapy with ABSORICA or another isotretinoin capsule product was evaluated in a double-blind, randomized clinical trial involving 396 adolescents with severe recalcitrant nodular acne (mean age 15.4 years old, range 12 to 17 years old, 80% males). Given that there were no statistically significant differences between the two isotretinoin capsule groups following 20 weeks of treatment, the results are presented for the pooled treatment groups. The mean changes in BMD from baseline for the overall trial population were 1.8% for lumbar spine, -0.1% for total hip and -0.3% for femoral neck. Mean BMD Z-scores declined from baseline at each of these sites (-0.053, -0.109 and -0.104 respectively). Out of 306 adolescents, 27 (9%) had clinically significant BMD declines defined as $\geq 4\%$ lumbar spine or total hip, or $\geq 5\%$ femoral neck, including 2 subjects for lumbar spine, 17 for total hip and 20 for femoral neck. Repeat DXA scans within 2 to 3 months after the post treatment scan showed no recovery of BMD. Long-term follow-up at 4 to 11 months showed that 3 out of 7 subjects had total hip and femoral neck BMD below pre-treatment baseline, and 2 others did not show the increase in BMD above baseline expected in this adolescent population. The significance of these changes in regard to long-term bone health and future fracture risk is unknown [see <i>Warnings and Precautions (5.12)</i>]. In an open-label clinical trial (N=217) of a single course of therapy with isotretinoin capsules for adolescents with severe recalcitrant nodular acne, BMD at several skeletal sites were not significantly decreased (lumbar spine change $> -4\%$ and total hip change $> -5\%$) or were increased in the majority of subjects. One patient had a decrease in lumbar spine BMD $> 4\%$ based on unadjusted data. Sixteen (8%) subjects had decreases in lumbar spine BMD $> 4\%$, and all the other subjects (92%) did not have significant decreases or had increases (adjusted for body mass index). Nine subjects (5%) had a decrease in total hip BMD $> 5\%$ based on unadjusted data. Twenty-one (11%) subjects had decreases in total hip BMD $> 5\%$, and all the other subjects (89%) did not have significant decreases or had increases (adjusted for body mass index). Follow-up trials performed in 8 of the subjects with decreased BMD for up to 11 months thereafter demonstrated increasing BMD in 5 subjects at the lumbar spine, while the other 3 subjects had lumbar spine BMD measurements below baseline values. Total hip BMD remained below baseline (range -1.6% to -7.6%) in 5 of 8 subjects (63%). In a separate open-label extension trial of 10 subjects including those ages 13 to 17 years, who started a second course of isotretinoin capsules 4 months after the first course, two subjects showed a decrease in mean lumbar spine BMD up to 3.3%. <u>Epiphyseal Closure</u> There are reports of premature epiphyseal closure in acne patients who used isotretinoin at recommended doses. The effect of multiple courses of isotretinoin on epiphyseal closure is unknown. In a 20-week clinical trial that included 289 adolescents who had hand radiographs taken to assess bone age, a total of 9 subjects had bone age changes that were clinically significant and for which an isotretinoin-related effect cannot be excluded [see <i>Warnings and Precautions (5.12)</i>].
--	--

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

該当資料なし

＜参考＞

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）では、乳幼児においてカプセルの嚥下が困難な場合、カプセルを咀嚼^{注）}して内容物とともに嚥下する方法や、脂溶性食品（ヨーグルト、チョコレートペースト等）と併用する方法が採用された。

注）イソトレチノインの承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：冊子「イソトレックス®カプセル ハンドブック」
- ・製品同梱資料：患者向けしおり

図 患者向けしおり（製品同梱）

**イソトレックス®
カプセルを
服用される方へ**

× 禁止 注意喚起
カプセルを
表側から絶対に
押し出さない



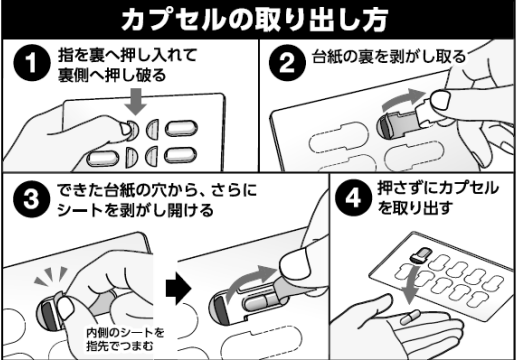
カプセルの取り出し方

① 指を裏へ押し入れて
裏側へ押し破る

② 台紙の裏を剥がし取る

③ できた台紙の穴から、さらに
シートを剥がし開ける

④ 押さずにカプセル
を取り出す



内側のシートを
指先でつまむ

【注意事項】 カプセルから液漏れがあった場合には
手で触れず、そのカプセルについては服用を避けてください
漏れた液に触れた場合には、直ちに石鹸で手洗いしてください

イソトレックス® カプセルの服用方法

カプセルを水または白湯で服用してください。
カプセルが大きく飲み込めない場合は、カプセルを口の中で噛み
砕いて服用してください。
カプセルが固く飲み込めない場合にはヨーグルトやチョコレート
ペーストあるいはスープ（常温）などと一緒に飲み込み、その後
に水または白湯を飲み確実に服用してください。

※カプセル内の薬剤を全て確実に服用いただくため、中身だけ
を取り出し服用することはしないでください。

お薬が余った場合

薬が余った場合は、たとえ同じ症状や病気であっても、他の方に
渡したり使用させたりは絶対にしないでください。

その他の重要な注意事項



この薬には催奇形性（胎児に奇形が生じる可能性）が
あるので、妊婦や妊娠している可能性がある人が使用
することはできません。
また、妊娠が可能な人は性交渉を控えるか適切な避妊
を実施してください。

サンファーマ株式会社

B51021A04 5500195

〔「Ⅰ．4. 適正使用に関して周知すべき特性」「Ⅳ．10. (2) 包装」「Ⅹ．5. 患者向け資料」の項参照〕

製造販売元
サンファーマ株式会社
東京都港区芝公園 1 - 7 - 6

IST012EP68
2026 年 8 月改訂