

イソトレックス®カプセル 8mg、  
イソトレックス®カプセル 16mg  
に係る医薬品リスク管理計画書

サンファーマ株式会社

イソトレックス®カプセル 8mg、イソトレックス®カプセル 16mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

|        |                                        |          |                |
|--------|----------------------------------------|----------|----------------|
| 販売名    | イソトレックス®カプセル 8mg、<br>イソトレックス®カプセル 16mg | 有効成分     | イソトレチノイン       |
| 製造販売業者 | サンファーマ株式会社                             | 薬効分類     | その他の腫瘍用薬 (429) |
| 提出年月日  |                                        | 令和8年8月4日 |                |

| 1.1. 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            | なし          | なし        |
| 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          |             |           |
| 膵炎               |             |           |
| 聴覚障害             |             |           |
| 重度の下痢            |             |           |
| 過敏症              |             |           |
| 肝機能障害            |             |           |
| 催奇形性             |             |           |
| 1.2. 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

| 2. 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         |
| 追加の医薬品安全性監視活動         |
| 市販直後調査                |
| 3. 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

| 4. リスク最小化計画の概要                              |
|---------------------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動                                 |
| 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 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：サンファーマ株式会社

| 品目の概要  |                                                                                                     |        |                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------|
| 承認年月日  | 2026年6月19日                                                                                          | 薬効分類   | その他の腫瘍用薬（429）                         |
| 再審査期間  | 10年                                                                                                 | 承認番号   | 30800AMX00150000、<br>30800AMX00151000 |
| 国際誕生日  | 1982年5月7日（EURD: European Union Reference Date）                                                      |        |                                       |
| 販売名    | イソトレックス®カプセル 8mg、<br>イソトレックス®カプセル 16mg                                                              |        |                                       |
| 有効成分   | イソトレチノイン                                                                                            |        |                                       |
| 含量及び剤形 | 1カプセル中にイソトレチノインを 8mg 又は 16mg を含有するカプセル剤                                                             |        |                                       |
| 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。<br>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 <sup>注1)</sup>                                                                                   | 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 12kg 以上の場合                                                                                       |        |                                       |
|        | 体表面積 <sup>注2)</sup>                                                                                 | 1 回投与量 |                                       |
|        | 0.38 m <sup>2</sup> 以上 0.50 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 32 mg  |                                       |
|        | 0.51 m <sup>2</sup> 以上 0.62 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 40 mg  |                                       |
|        | 0.63 m <sup>2</sup> 以上 0.75 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 48 mg  |                                       |
|        | 0.76 m <sup>2</sup> 以上 0.87 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 56 mg  |                                       |
|        | 0.88 m <sup>2</sup> 以上 1.00 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 64 mg  |                                       |
|        | 1.01 m <sup>2</sup> 以上 1.12 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 72 mg  |                                       |
|        | 1.13 m <sup>2</sup> 以上 1.25 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 80 mg  |                                       |
|        | 1.26 m <sup>2</sup> 以上 1.37 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 88 mg  |                                       |
|        | 1.38 m <sup>2</sup> 以上 1.50 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 96 mg  |                                       |
|        | 1.51 m <sup>2</sup> 以上 1.62 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 104 mg |                                       |
|        | 1.63 m <sup>2</sup> 以上 1.75 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 112 mg |                                       |
|        | 1.76 m <sup>2</sup> 以上 1.87 m <sup>2</sup> 以下                                                       | 120 mg |                                       |
|        | 1.88 m <sup>2</sup> 以上 2.00 m <sup>2</sup> 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。                                                                         |        |                                       |
| 効能又は効果 | 大量化学療法後の神経芽腫                                                                                        |        |                                       |
| 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。                                                                          |        |                                       |
| 備考     |                                                                                                     |        |                                       |

| 変更の履歴                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 前回提出日：<br>令和 8 年 6 月 19 日                                                                                                |
| 変更内容の概要：<br>1. 「1.1 安全性検討事項」の「皮膚障害」における「重要な特定されたリスクとした理由」の「多形紅斑」の誤記、並びに「催奇形性」における「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」の【内容】の誤記を修正（軽微な変更） |
| 変更理由：<br>1. 誤記があったため。                                                                                                    |

## 1 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 脂質異常症       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|             | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB試験）において、本剤が投与された患者の脂質異常症に関する報告は9例（56.3%）、いずれも高トリグリセリド血症であった。重篤な脂質異常症、死亡、投与中止又は休薬に至った脂質異常症は認められなかった。減量に至った脂質異常症として、高トリグリセリド血症が2例に発現した。</p> <p>海外の製造販売後において、死亡に至った脂質異常症の副作用は認められず、重篤な脂質異常症として血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、高トリグリセリド血症など（うち血中コレステロール増加、高トリグリセリド血症は少数例である）が認められており、本剤が脂質異常症に影響する可能性があると考えられている。</p> <p>上記の理由により、脂質異常症が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|             | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常の医薬品安全性監視活動</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|             | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、脂質異常症に関する注意事項を記載し、注意喚起する。</li><li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li><li>2. 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</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                     |

| 精神障害 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>本剤は非臨床試験でマウスに 1 mg/kg を 6 週間腹腔内投与するとうつ病関連行動が増加することが報告されており、これは縫線核の代謝の変化が一因となっている可能性が示唆されている。</p> <p>国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の精神障害に関する報告は 1 例（6.3%）、不眠症が認められた。重篤な精神障害に関連する事象、死亡、投与中止、休薬又は減量に至った精神障害に関連する事象はいずれも確認されなかった。</p> <p>海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った精神障害が認められ、重篤な精神障害としてうつ病、自殺念慮、不安、自殺企図、気分変化、抑うつ気分、攻撃性、気分動揺、リビドー消失、幻覚、怒り、易刺激性、パニック発作、不眠症、精神病性障害、自傷念慮、リビドー減退、大うつ病、故意の自傷行為、幻覚、幻聴などが認められており、本剤が精神障害に影響する可能性があるとしてされている。</p> <p>上記の理由により、精神障害が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|      | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|      | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、精神障害に関する注意事項を記載し、注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 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</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                                                                 |
| 皮膚障害 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|      | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>SJS／TEN の初期段階では、薬物に関連する抗原または代謝物が、主要組織適合性複合体（MHC）クラスⅠまたは細胞性ペプチドと相互作用・結合し、免疫原性化合物を形成することが考えられる。</p> <p>国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の皮膚障害に関する報告は、15 例（93.8%）に認められた。主な有害事象は、皮膚乾燥（62.5%）、湿疹（50.0%）、そう痒症（31.3%）などが認められた。重篤な皮膚障害に関連する事象、死亡、投与中止、休薬又は減量に至った皮膚障害に関連する事象はいずれも確認されなかった。</p> <p>海外の製造販売後において、死亡に至った皮膚障害が数例に認められ、重篤な皮膚障害として皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、電撃性ざ瘡、皮膚乾燥、脱毛症、ざ瘡、発疹、蕁麻疹、そう痒症などが認められており、本剤が皮膚障害に影響する可能性があるとしてされている。</p> <p>上記の理由により、皮膚障害が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p>                        |
|      | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、皮膚障害に関する注意事項を記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 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</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                           |
| <b>電解質異常</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|              | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の電解質異常に関する報告は 10 例（62.5%）に認められた。主な有害事象として、高カリウム血症（62.5%）、低マグネシウム血症（18.8%）、低リン血症（18.8%）、高リン血症（6.3%）、低ナトリウム血症（6.3%）が認められた。死亡、投与中止又は休薬に至った電解質異常が発現した事象は確認されなかった。重篤かつ減量に至った電解質異常として、高カルシウム血症が 1 例に発現した。</p> <p>海外の製造販売後において、死亡に至った電解質異常の副作用は認められず、重篤な電解質異常の副作用として高カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症などが少数例ではあるが認められており、本剤が電解質異常に影響する可能性があると考えられている。</p> <p>上記の理由により、電解質異常が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|              | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|              | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、電解質異常に関する注意事項を記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 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</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                              |

| 骨端早期閉鎖 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b><br/>           国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の骨端早期閉鎖に関する報告は認められなかった。<br/>           海外の製造販売後において、死亡に至った骨端早期閉鎖の副作用は認められず、重篤な骨端早期閉鎖の副作用が認められており、本剤が骨端早期閉鎖に影響する可能性があるとしてされている。<br/>           上記の理由により、骨端早期閉鎖が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p>                                                                                                    |
|        | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/>           ・通常の医薬品安全性監視活動</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|        | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/>           ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、骨端早期閉鎖に関する注意事項を記載し、注意喚起する。<br/>           ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<br/>           1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供<br/>           2. 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<br/> <b>【選択理由】</b><br/>           医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p> |
| 横紋筋融解症 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|        | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b><br/>           国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の横紋筋融解症に関する報告は認められなかった。<br/>           海外の製造販売後において、死亡に至った横紋筋融解症の副作用が僅かに認められ、重篤な横紋筋融解症の副作用が少数例ではあるが認められており、本剤が横紋筋融解症に影響する可能性があるとしてされている。<br/>           上記の理由により、横紋筋融解症が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p>                                                                                          |
|        | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/>           ・通常の医薬品安全性監視活動</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|        | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/>           ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、横紋筋融解症に関する注意事項を記載し、注意喚起する。<br/>           ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<br/>           1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供<br/>           2. 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<br/> <b>【選択理由】</b><br/>           医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                     |

| 眼障害     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b><br/> 国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の眼障害に関する報告は 3 例（18.8%）に認められた。主な有害事象として、アレルギー性結膜炎（12.5%）、霰粒腫（6.3 %）、眼脂（6.3 %）が認められた。重篤な眼障害に関連する事象、死亡、投与中止、休薬又は減量に至った眼障害に関連する事象はいずれも確認されなかった。<br/> 海外の製造販売後において、死亡に至った眼障害の副作用は認められず、重篤な眼障害の副作用としてドライアイ、霧視、視力障害、眼痛、失明、複視、羞明、夜盲、マイボーム腺機能不全、近視、結膜充血、硝子体浮遊物などが認められており、本剤が眼障害に影響する可能性があるとしてされている。<br/> 上記の理由により、眼障害が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|         | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/> ・通常の医薬品安全性監視活動</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|         | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、眼障害に関する注意事項を記載し、注意喚起する。<br/> ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<br/> 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供<br/> 2. 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<br/> <b>【選択理由】</b><br/> 医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                                                                        |
| 頭蓋内圧亢進症 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|         | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b><br/> 国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の頭蓋内圧亢進症に関する報告は認められなかった。<br/> 海外の製造販売後において、死亡に至った頭蓋内圧亢進症の副作用は認められず、重篤な頭蓋内圧亢進症の副作用として特発性頭蓋内圧亢進症、頭蓋内圧上昇、乳頭浮腫、脳浮腫などが少数例ではあるが認められており、本剤が頭蓋内圧亢進症に影響する可能性があるとしてされている。<br/> 上記の理由により、頭蓋内圧亢進症が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p>                                                                                                                        |
|         | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/> ・通常の医薬品安全性監視活動</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|         | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「併用注意」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、頭蓋内圧亢進症に関する注意事項を記載し、注意喚起する。<br/> ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<br/> 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供<br/> 2. 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<br/> <b>【選択理由】</b><br/> 医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                                                             |

| 膵炎 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の膵炎に関する報告は 7 例（43.8%）に認められた。主な有害事象として、嘔吐（25.0%）、腹痛（18.8%）、悪心（12.5%）、アミラーゼ増加（6.3%）が認められた。重篤な膵炎に関連する事象、死亡、投与中止、休薬又は減量に至った膵炎に関連する事象はいずれも確認されなかった。</p> <p>海外の製造販売後において、死亡に至った膵炎の副作用は認められず、重篤な膵炎の副作用として腹痛、嘔吐、悪心、上腹部痛、膵炎、急性膵炎、血中ビリルビン増加など（うち膵炎、急性膵炎、血中ビリルビン増加は少数例である）が認められており、本剤が膵炎に影響する可能性があると考えられている。</p> <p>上記の理由により、膵炎が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|    | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|    | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、膵炎に関する注意事項を記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 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</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                      |

| 聴覚障害  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b><br/>           国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の聴覚障害に関する報告は 1 例（6.3%）、感音性難聴が認められた。重篤な聴覚障害に関連する事象、死亡、投与中止、休薬又は減量に至った聴覚障害に関連する事象はいずれも確認されなかった。<br/>           海外の製造販売後において、死亡に至った聴覚障害の副作用は認められず、重篤な聴覚障害の副作用として難聴、耳鳴、聴力低下などが少数例ではあるが認められており、本剤が聴覚障害に影響する可能性があると考えられている。<br/>           上記の理由により、聴覚障害が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p>                                             |
|       | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/>           ・通常の医薬品安全性監視活動</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|       | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/>           ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、聴覚障害に関する注意事項を記載し、注意喚起する。<br/>           ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<br/>           1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供<br/>           2. 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<br/> <b>【選択理由】</b><br/>           医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                 |
| 重度の下痢 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|       | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b><br/>           国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の重度の下痢に関する報告は 4 例（25.0%）に認められた。主な有害事象は、胃腸炎（18.8%）、下痢（6.3%）が認められた。重篤な重度の下痢に関連する事象、死亡、投与中止、休薬又は減量に至った重度の下痢に関連する事象はいずれも確認されなかった。<br/>           海外の製造販売後において、死亡に至った重度の下痢の副作用は認められず、重篤な重度の下痢の副作用として下痢、排便回数増加、過敏性腸症候群、大腸炎、血性下痢などが認められており、本剤が重度の下痢に影響する可能性があると考えられている。<br/>           上記の理由により、重度の下痢が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|       | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/>           ・通常の医薬品安全性監視活動</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|       | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b><br/> <b>【内容】</b><br/>           ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、重度の下痢に関する注意事項を記載し、注意喚起する。<br/>           ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<br/>           1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供<br/>           2. 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<br/> <b>【選択理由】</b><br/>           医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                |

| 過敏症 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の過敏症に関する報告は認められなかった。</p> <p>海外の製造販売後において、死亡に至った過敏症の副作用は認められず、重篤な過敏症の副作用として蕁麻疹、過敏症、アナフィラキシー反応、血管性浮腫などが少数例ではあるが認められており、本剤が過敏症に影響する可能性があると考えられている。</p> <p>上記の理由により、過敏症が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p>                                                                                                            |
|     | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|     | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、過敏症に関する注意事項を記載し、注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 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</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

| 肝機能障害 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>国内第Ⅱ相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤が投与された患者の肝機能障害に関する報告は 7 例（43.8%）に認められた。主な有害事象として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（18.8%）、低アルブミン血症（12.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.3%）、血中アルカリホスファターゼ増加（6.3%）、肝機能異常（6.3%）が認められた。重篤な肝機能障害に関連する事象、死亡、投与中止、休薬又は減量に至った肝機能障害に関連する事象はいずれも確認されなかった。</p> <p>海外の製造販売後において、死亡に至った肝機能障害の副作用は認められず、重篤な肝機能障害の副作用としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査値上昇、肝機能検査異常、血中ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、肝炎、高トランスアミナーゼ血症などが認められており、本剤が肝機能障害に影響する可能性があると考えられている。</p> <p>上記の理由により、肝機能障害が発現した場合は本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|       | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|       | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、肝機能障害に関する注意事項を記載し、注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 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</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>催奇形性</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>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、催奇形性及び胚・胎児毒性が示されている。</p> <p>本剤は変異原性を示さないと報告されているが、妊娠 7～15 日のラット及び妊娠 7～18 日のウサギへの本剤の経口投与は、150 mg/kg/日の用量で明らかな催奇形性を示した。</p> <p>本剤をカニクイザルの妊娠 16～25 日に 1 日 1 回（2.5 mg/kg）、妊娠 26～27 日に 1 日 2 回（2×2.5 mg/kg）経口投与したとき、小脳虫部の形成不全が認められた。耳の形成不全も認められたが重度の欠損はなかった。同じ用量をカニクイザルの妊娠 10～20 日に 1 日 1 回、妊娠 21～24 日に 1 日 2 回経口投与したとき、頭蓋顔面骨格、外耳、心臓に対する催奇形作用が認められた。</p> <p>国内第 II 相試験（SPJ-101CA-NB 試験）において、本剤の妊娠曝露に関する報告は認められなかったが、海外において以下の報告が認められており、海外では本剤が妊婦又は授乳婦に禁忌とされている。</p> <p>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等、重度の催奇形性を示す海外の報告がある。ベースラインとしての奇形児の集団リスクは 3～5%であるが、妊娠初期にイソトレチノインに曝露された女性では約 30%に増加する。レチノイド胎芽病にみられる異常には、中枢神経系、耳、心血管系、眼、中軸骨格及び先端骨格の異常、頭蓋顔面及び胸腺の異常等があると報告されている。これらの異常は早産児、自然流産、又は胎児死亡につながる可能性があり、特に妊娠 4 週目の曝露において推定される機序には、神経堤細胞への毒性作用が含まれる。</p> <p>上記の理由により、海外においてご瘡を適応として販売されている本剤は妊婦又は授乳婦に禁忌とされており、催奇形性は本剤のベネフィットリスクバランスに大きな影響を及ぼすことから、重要な特定されたリスクとした。</p> |
| <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、妊産婦への曝露を避けること及び催奇形性に関する注意事項を記載し、注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 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</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>重要な潜在的リスク</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>(なし)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>重要な不足情報</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>(なし)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## 1.2 有効性に関する検討事項

|      |
|------|
| (なし) |
|------|

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

| 通常 of 医薬品安全性監視活動                                                                  |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：<br>自発報告、文献・学会情報、及び外国措置報告等 of 収集、確認、及び分析に基づく安全対策 of 検討及び実行 |                                                   |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動                                                                  |                                                   |
| 市販直後調査                                                                            |                                                   |
|                                                                                   | 実施期間：発売開始から 6 箇月間<br>評価及び報告 of 予定時期：調査終了から 2 箇月以内 |

## 3 有効性に関する調査・試験 of 計画 of 概要

|      |
|------|
| (なし) |
|------|

#### 4 リスク最小化計画の概要

| 通常のリスク最小化活動                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>通常のリスク最小化活動の概要：</b><br>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                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                  | 実施期間：販売開始から 6 箇月間<br>評価及び報告の予定時期：調査期間終了から 2 箇月以内                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                  | <b>【安全性検討事項】</b><br>脂質異常症<br>精神障害<br>皮膚障害<br>電解質異常<br>骨端早期閉鎖<br>横紋筋融解症<br>眼障害<br>頭蓋内圧亢進症<br>腭炎<br>聴覚障害<br>重度の下痢<br>過敏症<br>肝機能障害<br>催奇形性<br><b>【目的】</b><br>本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と治療について情報提供し、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。<br><b>【具体的な方法】</b><br>納入施設に対し医薬情報担当者が配布し説明する。<br>企業ホームページに掲載し、周知する。<br><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b><br>市販直後調査期間終了時、安全性定期報告時、及び使用成績調査終了時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。 |
| 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         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                  | <b>【安全性検討事項】</b><br>脂質異常症<br>精神障害<br>皮膚障害<br>電解質異常<br>骨端早期閉鎖<br>横紋筋融解症<br>眼障害<br>頭蓋内圧亢進症<br>腭炎                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 聴覚障害<br>重度の下痢<br>過敏症<br>肝機能障害<br>催奇形性<br>【目的】<br>本剤の副作用の早期発見につながる症状について情報提供し、患者の確実な理解を促すため。<br>【具体的な方法】<br>・納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して提供・説明を行い資材の活用を依頼する。<br>・企業ホームページに掲載する。<br>・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。<br>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】<br>市販直後調査期間終了時、安全性定期報告時及び使用成績調査終了時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常 of 医薬品安全性監視活動                                       |                    |                   |               |                   |
|--------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|---------------|-------------------|
| 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告 |                    |                   |               |                   |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動                                       |                    |                   |               |                   |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称                                 | 節目となる症例数<br>／目標症例数 | 節目となる<br>予定 of 時期 | 実施状況          | 報告書 of<br>作成予定日   |
| 市販直後調査                                                 | 設定せず               | 販売開始から<br>6 箇月後   | 販売開始時<br>より実施 | 販売開始から 8 箇月<br>以内 |

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する<br>調査・試験 of 名称 | 節目となる症例数<br>／目標症例数 | 節目となる<br>予定 of 時期 | 実施状況 | 報告書 of<br>作成予定日 |
|------------------------|--------------------|-------------------|------|-----------------|
| なし                     |                    |                   |      |                 |

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

| 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                    |                                                  |           |
| 追加のスク最小化活動                                |                                                  |           |
| 追加のリスク最小化活動の名称                            | 節目となる<br>予定の時期                                   | 実施状況      |
| 市販直後調査による情報提供                             | 実施時期：販売開始から 6 箇月間<br>評価及び報告の予定時期：調査期間終了から 2 箇月以内 | 販売開始時より実施 |
| 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供                  | 安全性定期報告書提出時／再審査申請時                               | 販売開始時より実施 |
| 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 | 安全性定期報告書提出時／再審査申請時                               | 販売開始時より実施 |