

審議結果報告書

令和 8 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] イソトレックスカプセル 8 mg、同カプセル16mg
[一 般 名] イソトレチノイン
[申 請 者 名] サンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 29 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] イソトレックスカプセル 8 mg、同カプセル 16 mg
[一 般 名] イソトレチノイン
[申 請 者] サンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 29 日

令和 8 年 5 月 12 日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
19	19～20	6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : SPJ-101CA- NB 試験<2023 年 <u>3</u> 月～ <u>2025 年 4 月</u> >)	6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : SPJ-101CA- NB 試験<2023 年 <u>1</u> 月～ <u>実</u> <u>施中</u> [データカットオフ日: <u>2024 年 10 月 3 日</u>] <u>></u>)

(下線部変更)

以上

審査報告書

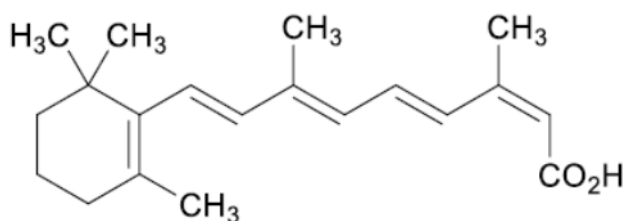
令和 8 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] イソトレックスカプセル 8 mg、同カプセル 16 mg
[一 般 名] イソトレチノイン
[申 請 者] サンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 7 年 9 月 29 日
[剤 形・含 量] 1 カプセル中にイソトレチノイン 8 又は 16 mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{20}H_{28}O_2$

分子量: 300.44

化学名:

(日 本 名) (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-ジメチル-9-(2,6,6-トリメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ノナ-2,4,6,8-テトラエン酸

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

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R5 薬) 第 591 号、令和 5 年 12 月 22 日付け医薬薬審発 1222 第 3 号)

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の大量化学療法後の神経芽腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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*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

*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*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

*2：体表面積は小数点以下2桁に四捨五入する。

[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。

審査報告 (1)

令和 8 年 4 月 6 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] イソトレックスカプセル 8 mg、同カプセル 16 mg
[一 般 名] イソトレチノイン
[申 請 者] サンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にイソトレチノイン 8 又は 16 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

大量化学療法後の神経芽腫

[申請時の用法・用量]

通常、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 14 日間経口投与した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、6 サイクルまで繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

対象	1 日量
体重 12 kg 未満	体重 (kg) $\times$ 4.26 mg
体重 12 kg 以上	体表面積 (m ²) $\times$ 128 mg

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	18
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	22
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	45
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	45

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

RAR は、主に核内で機能し、RXR とヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子のプロモーター領域にある RARE と結合し、NCoR 等の転写抑制因子と結合し、HDAC と複合体を形成することで標的遺伝子の転写を抑制し、細胞の分化、増殖等に関与することが報告されている (Cancers (Basel) 2024; 16: 544 等)。

神経芽腫において、RAR は恒常的に発現することが報告されている (Oncogene 1998; 17: 751-9 等)。また、MYCN 遺伝子の増幅が、細胞分化の阻害、アポトーシス抵抗性の付与等による神経芽腫の増殖に関与することが報告されている (Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a014415)。本薬は、スイス Roche 社により創製された、合成レチノイド化合物であり、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 遺伝子の遺伝子発現を抑制し、CDK4、MDM2 遺伝子等の遺伝子発現を抑制することで (Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a014415)、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 開発の経緯等

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神経芽腫患者を対象に、本薬と経過観察の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第Ⅲ相試験 (CCG-3891 試験) において、経過観察群と比較して本薬群で 3 年 EFS 率が有意に改善した旨が報告された (N Engl J Med 1999; 341: 1165-73)。海外では、当該結果等に基づき、海外の診療ガイドラインにおいて、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高リスク群神経芽腫患者に対する本薬投与は標準的治療の一つとして推奨されている。

なお、2026 年 2 月時点において、大量化学療法後の神経芽腫に係る効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、海外での使用状況等を踏まえ、2019 年 2 月に日本小児血液・がん学会から「高リスク神経芽腫の維持療法」に係る本薬の開発要望が医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議に提出された¹⁾。2020 年 9 月に開催された第 42 回医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年 10 月に「高リスク神経芽腫の維持療法」に対する本薬の開発企業の募集が行われた。当該募集に応じたサンファーマ株式会社との共同研究として、東京都立小児総合医療センター等により、医師主導治験として、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高リスク群神経芽腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (SPJ-101CA-NB 試験) が 2023 年 1 月より実施された。

今般、SPJ-101CA-NB 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は、2023 年 12 月に「神経芽腫」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R5 薬) 第 591 号)。

¹⁾ 2019 年 2 月以前にも、第Ⅰ回～第Ⅲ回要望において複数回開発要望が提出されていたものの、検討対象外と評価されていた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のイソトレチノインは、XXXXXXXXXXにより MF (MF 登録番号 XXXXXXXXXX) に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は黄色～橙色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、融点、吸湿性、酸解離定数及び分配係数について検討された。原薬には、5 種類の幾何異性体 (XXXXXX 体、XXXXXX 体、XXXXXX 体、XXXXXX 体及び XXXXXX 体) が存在するが、原薬の規格及び試験方法 (純度試験) により管理される。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトルにより確認された。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、HPLC)、純度試験 (類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC))、乾燥減量、強熱残分、XXXXXX 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	30℃	70%RH	低密度ポリエチレン袋＋金属缶	60 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
長期保存試験	実生産スケール 2 ロット	30℃	70%RH	低密度ポリエチレン袋＋アルミ ラミネート袋＋金属缶	60 カ月
	実生産スケール 3 ロット				36 カ月
加速試験	実生産スケール 5 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

長期保存試験及び加速試験において、いずれの包装形態でも明確な変化は認められず、酸素への保護を目的として二次包装に追加されたアルミラミネート袋の有無に関わらず、安定性に差異は認められなかった。以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋、アルミラミネート袋に入れ、これを金属缶に入れて遮光し、室温保存するとき、XXXXXX カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 8 又は 16 mg 含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤のカプセル内容物には、ブチルヒドロキシアニソール、ポリソルベート 80、ダイズ油が、カプセルのシーリングバンドにはゼラチン、ポリソルベート 80 及び黄色 5 号が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は受入試験、XXXXXXXXXX混合、カプセル充填・バンドシーリング、ブリスター包装、包装・表示、保管・試験からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CQA に影響を及ぼす CPP の特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	XXXXXXXXXX 、規格及び試験方法
性状（外観）	XXXXXXXXXX 、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	XXXXXXXXXX 、規格及び試験方法
製剤均一性	XXXXXXXXXX 、規格及び試験方法
溶出性	XXXXXXXXXX 、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	—*
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX

*：XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX

重要工程はXXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程とされ、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX工程及びブリスター包装工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。長期保存試験では、8、16 mg 製剤並びに 32 mg 製剤（本邦未申請製剤）はXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXであることから、8 及び 32 mg 製剤を安定性の面からみた両極端の製剤として、ブラケットティング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

	試験名	基準ロット*1	温度	湿度	保存形態	保存期間
8 mg	長期保存試験	実生産スケール 4 ロット	25℃	60%RH	ブリスターシート（ポリ塩化ビニルラミネート/アルミラミネート）	24 カ月*2
	加速試験	実生産スケール 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
32 mg	長期保存試験	実生産スケール 4 ロット	25℃	60%RH		24 カ月*2
	加速試験	実生産スケール 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

*1：日本向け市販予定製剤と[]が異なるロット、*2：2 ロットは

[] カ月まで、1 ロットは [] カ月まで実施

以上より、製剤の有効期間は、ブリスターシート（ポリ塩化ビニルラミネート/アルミラミネート）に包装して、遮光して室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるダイズ油が含有されている。

2.R.3.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に使用するダイズ油は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.3.2 安全性について

機構は、ダイズ油について、提出された資料から、申請された製剤の使用量及び投与経路において安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験に関する資料として評価資料は提出されず、参考資料として公表論文が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 RAR とリガンドの結合に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1）

サル腎臓由来 COS-7 細胞株を用いて、各種ヒト RAR アイソフォーム（RAR α 、RAR β 及び RAR γ ）（組換えタンパク）とリガンド（トレチノイン）との結合に対する本薬及びトレチノインの阻害作用が、 ^3H 標識したトレチノインを用いた競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬及びトレチノインの IC₅₀ 値は表 4 のとおりであった。

表 4 RAR アイソフォームとトレチノインとの結合に対する
本薬及びトレチノインの阻害作用

RAR アイソフォーム	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	トレチノイン
RAR α	115	9
RAR β	51	3
RAR γ	365	10

平均値

3.1.2 RAR の下流遺伝子の転写活性に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

RARE を含むプロモーターにより発現調節されるルシフェラーゼ遺伝子を導入し、各種ヒト RAR アイソフォーム (RAR α 、RAR β 及び RAR γ) を発現させた COS-7 細胞株を用いて、各種ヒト RAR アイソフォーム (RAR α 、RAR β 及び RAR γ) を介した転写の活性化に対する本薬及びトレチノインの作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬及びトレチノインの EC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 RAR アイソフォームを介した転写の活性化に対する本薬の作用

RAR アイソフォーム	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	トレチノイン
RAR α	124	169
RAR β	47	9
RAR γ	36	2

n=2、平均値

3.1.3 MYCN 遺伝子及び MYCN タンパクの発現に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2)

MYCN 遺伝子²⁾ 増幅を有するヒト神経芽腫由来 SK-N-BE2、SMS-KANR、SMS-KCN 及び SMS-KCNR 細胞株を用いて、①MYCN mRNA 及び②MYCN タンパクの発現に対する本薬の影響が、①RT-PCR 法及び②ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬による MYCN mRNA 及び MYCN タンパクの発現量の低下が認められた。

3.1.4 細胞周期停止作用 (CTD 4.2.1.1-2)

SMS-KCNR 細胞株を用いて、本薬の細胞周期停止作用が、PI 染色を指標としてフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬による G₀/G₁ 期での細胞周期停止作用が認められた。

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する分化誘導作用 (CTD 4.2.1.1-2)

ヒト神経芽腫由来 SMS-KCNR 細胞株及び SMS-LHN 細胞株に対する本薬の分化誘導作用が、①ファロイジン染色及び DAPI 染色した細胞の神経突起伸長の定量化、並びに②NeuN 及び MAP-2c (神経細胞マーカー) の発現量を指標としたウエスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの細胞株に対しても、本薬による①神経突起伸長、並びに②NeuN 及び MAP-2c の発現量の増加が認められた。

²⁾ 神経芽腫で増幅する遺伝子として同定されたがん原遺伝子であり、細胞分化の阻害、細胞増殖及び転移の促進、アポトーシス抵抗性の付与等、神経芽腫の発生及び進行に関与すると考えられている (Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a014415)。また、神経芽腫患者の予後との相関が報告されており、リスク分類にも用いられている (J Clin Oncol 2009; 27: 289-97 等)。

3.1.6 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.6.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-2、4.3-21; Prog Clin Biol Res 1994; 385: 237-44)

ヒト神経芽腫由来 SK-N-BE2、SMS-KANR、SMS-KCNR、CHLA-79、CHLA-20 及び SMS-LHN 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、フルオレセイン二酢酸染色による生細胞数を計測することにより検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬による増殖抑制作用が認められた。

ヒト神経芽腫由来 SMS-KAN 及び SMS-LHN 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、ヘキスト染色による生細胞数を計測することにより検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬による増殖抑制作用が認められた。

3.1.6.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-3)

ヒト神経芽腫由来 SH-SY5Y 細胞株を皮下移植したヌードラット (6 又は 7 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された³⁾。腫瘍体積が 0.3 mL に達した日を試験開始日 (第 0 日) とし、第 0～11 日目に本薬 4 mg が QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (ピーナッツ油) 群と比較して、本薬群で第 8 及び第 10 日目において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

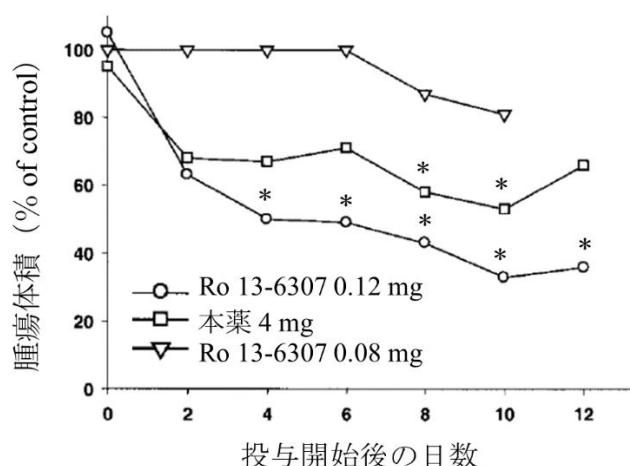


図 1 SH-SY5Y 細胞株を皮下移植したヌードラットにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=6 又は 7、平均値、対照群に対して*: p<0.05 (Mann-Whitney U 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 皮膚に対する作用 (CTD 4.3-18; J Invest Dermatol 1984; 83: 110-3、4.3-19; J Invest Dermatol 2006; 126: 2178-89、4.3-24; Pharmacology of retinoids in the skin. Basel: Karger 1989; 3: 104-12、4.3-28; Cancer Res 1976; 36: 964-72、4.3-29; J Invest Dermatol 1991; 96: 792-7)

皮膚に対する作用について、抗角化作用及び脂腺細胞に対する作用として、以下の内容が検討された。

- 抗角化作用 :
 - ニワトリ胎児由来の前脛部の皮膚細胞を用いて、角化等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 2.2 $\mu\text{mol/L}$ による角化の阻害が認められた。

³⁾ 当該検討において、本薬と同時に合成レチノイドである Ro 13-6307 の腫瘍増殖抑制作用が検討され、第 0～11 日目に Ro 13-6307 0.12 mg、又は第 0～9 日目に Ro 13-6307 0.08 mg が QD 経口投与された。

- ライノマウス⁴⁾に本薬 1、5 及び 10 mg/kg が 15 日間⁵⁾ QD 経口投与され、角質卵形囊の大きさに対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による角質卵形囊の縮小が認められた。
- 脂腺細胞に対する作用：
 - ヒト由来皮脂腺組織片を用いて、脂腺細胞に対する本薬 0.001、0.01、0.1 及び 1.0 $\mu\text{mol/L}$ の増殖抑制作用が、生細胞数を計測することにより検討された。その結果、本薬投与により増殖抑制作用が認められた。
 - ヒト皮脂腺由来 SEB-1 細胞株を用いて、本薬 0.1、0.5 及び 1.0 $\mu\text{mol/L}$ の投与 48 及び 72 時間後における増殖抑制作用が、トリパンブルー染色を指標に生細胞数を計測することにより検討された。その結果、いずれの濃度においても、本薬投与 48 及び 72 時間後における増殖抑制作用が認められた。
 - 健康成人由来皮脂腺組織片を用いて、脂腺細胞に対する本薬 0.01、0.1、1.0 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の増殖抑制作用が、³H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、いずれの濃度においても、本薬投与により増殖抑制作用が認められた。
 - 健康成人由来皮脂腺組織片を用いて、脂腺細胞における脂質合成に対する本薬の影響が、³H 標識した酢酸ナトリウムの取込み量を指標に検討された。その結果、本薬 0.1 $\mu\text{mol/L}$ による脂質合成の阻害率（平均値、n=3）は 48.2%であり、合成が阻害された脂質の内訳はワックス、ステアリルエステル、遊離脂肪酸及びトリグリセリドであった。

申請者は、上記の結果について、ヒトの臨床推奨用量における本薬の C_{max} (8.26 $\mu\text{mol/L}$)⁶⁾ より低い濃度で角化の阻害、脂腺細胞に対する増殖抑制阻害作用等が認められたこと、臨床試験において皮膚及び皮下組織障害に関する有害事象（皮膚乾燥、湿疹、そう痒症等）が認められたこと（7.R.2.1 参照）等を踏まえ、当該有害事象について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する旨を説明している。

なお、本薬による皮膚障害に関する注意喚起の必要性について、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、「7.R.2.4 皮膚障害」の項において議論する。

3.2.2 抗炎症作用（CTD 4.3-4; Science 1983; 221: 756-8、4.3-5; J Am Acad Dermatol 1982; 6: 620-9、4.3-10; J Invest Dermatol 1986; 86: 550-2、4.3-27; Immunopharmacology 1997; 37: 191-7）

ヒト PMN を用いて、リソソーム酵素（ β -グルクロニダーゼ）産生に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により用量依存的なリソソーム酵素（ β -グルクロニダーゼ）の産生阻害作用が認められ、 IC_{50} 値は 15 $\mu\text{mol/L}$ であった。

健康成人由来 PBMC を用いて、ザイモサン刺激による単球の走化性に対する本薬の影響が、細胞の遊走距離及び遊走した細胞数を計測することにより検討された。その結果、本薬 0.5 及び 1.0 mmol/L により単球の走化性に対する阻害作用が認められた。

⁴⁾ 表皮の毛包上部にヒトの面皰と組織学的に類似する卵形囊（毛包脂腺構造内に角質が異常に充填されて形成された囊状の構造）を形成することから、面皰モデルとして用いられている（Arch Dermatol Res 1991; 283: 100-7）。

⁵⁾ 5 日間投与後 2 日間休薬を 3 週間繰り返すこととされた。

⁶⁾ SPJ-101CA-NB 試験において、本薬 64 mg/m² を BID 経口投与した際の第 14 日目における本薬の C_{max} （6.2.1.1 参照）

ラット脾臓由来 T 細胞を用いて、コンカナバリン A 刺激による T 細胞の増殖に対する本薬の影響が、 ^3H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、本薬投与により用量依存的な T 細胞増殖抑制作用が認められた。

モルモット由来ミエリン塩基性タンパクを投与し自己免疫性脳脊髄炎を発症させたラット（5 例/群）に本薬 37.5 mg/kg が BID 経口投与され、コンカナバリン A 刺激による脾臓細胞の増殖に対する本薬の影響が、 ^3H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、本薬投与 1、2、4、8 及び 12 時間後において、対照群（コーン油）と比較して、本薬群で統計学的に有意な脾臓細胞の増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.05$ 、Student's t 検定）。

右後肢足蹠にフロイント完全アジュバント⁷⁾を皮下注射することにより関節炎を発症したラット（11 例/群）に本薬 100 mg/kg が 8 日間 QD 経口投与され、血漿中フィブリノゲン濃度に対する本薬の影響が検討された。その結果、対照⁸⁾群と比較して、本薬群で統計学的に有意な血漿中フィブリノゲン濃度の減少が認められた（ $p < 0.05$ 、Student's t 検定）。

申請者は、上記の結果について、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の $C_{\max}$ (8.26 $\mu\text{mol/L}$)⁶⁾より低い濃度で単球の走化性に対する阻害作用が認められたこと、臨床試験において感染症及び寄生虫症に関する事象（インフルエンザ、肺炎等）が認められていること（7.R.2.1 参照）等を踏まえ、当該有害事象について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する旨を説明している。

なお、本薬による感染症に関する注意喚起の必要性について、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、「7.R.2.14 感染症」の項において議論する。

3.3 安全性薬理試験

本薬を用いた安全性薬理試験は実施されていないものの、申請者は、以下の点を踏まえると、本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響のリスクは低いと考える旨を説明している。

- 本薬の重症ざ瘡患者を対象とした海外の臨床使用経験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対するリスクは報告されていないこと（Am J Clin Dermatol 2021; 22: 267-74、J Am Acad Dermatol 1983; 9: 629-38、J Drugs Dermatol 2011; 10: 710-4 等）
- 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）において、本薬を含むレチノイド投与により中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を示唆する所見は認められていないこと（J Am Acad Dermatol 1982; 6: 652-9）

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び神経芽腫に対する有効性について、それぞれ以下のように説明している。

⁷⁾ 結核死菌 *Mycobacterium butyricum* をミネラルオイルに懸濁したものが用いられた。

⁸⁾ 0.5%カルボキシメチルセルロース、0.9%塩化トリウム、0.39%ポリソルベート 80 及び 0.86%ベンジルアルコール

RAR は、主に核内で機能し、RXR とヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子のプロモーター領域にある RARE、及び転写抑制因子である NCoR 等と結合し、HDAC と複合体を形成することで標的遺伝子の転写を抑制し、細胞の分化、増殖等に関与することが報告されている (Cancers (Basel) 2024; 16: 544 等)。

神経芽腫において、RAR が恒常的に発現することが報告されている (Oncogene 1998; 17: 751-9 等)。また、MYCN 遺伝子の増幅が、細胞分化の阻害、アポトーシス抵抗性の付与等による神経芽腫の増殖に関与することが報告されている (Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a014415)。神経提細胞を起源とする神経芽腫細胞は、未分化の状態では増殖能及び悪性度が高い一方、分化が誘導されると細胞の分裂能が失われ、自然退縮やアポトーシスが誘導されるため、腫瘍増殖が抑制されると考えられている (Oncogene 1998; 17: 751-9、Nature 1985; 313: 404-6 等)。

本薬は、合成レチノイド化合物であり、RAR に結合し (3.1.1 参照)、RAR を介した転写を活性化すること (3.1.2 参照) 等により、MYCN 遺伝子の発現を抑制し (3.1.3 参照)、CDK4、MDM2 遺伝子等の発現を抑制することで (Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a014415)、細胞周期停止を誘導すること (3.1.4 参照)、神経芽腫細胞の分化を誘導すること (3.1.5 参照) 等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。なお、本薬による MYCN 遺伝子の発現抑制について、RAR を介さない分子メカニズムも寄与している可能性がある旨が報告されており (Nature 1985; 313: 404-6 : 4.3-25)、本薬による MYCN 遺伝子発現の制御に関わる分子メカニズムについては、現時点では不明である。

上記の作用機序に加えて、本薬はヒト神経芽腫由来 SH-SY5Y 細胞株を皮下移植したヌードラットにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.6.2 参照) 等を考慮すると、神経芽腫に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、神経芽腫において、本薬が MYCN 遺伝子の遺伝子発現を制御するメカニズム、本薬の RAR を介した転写活性化によって影響を受ける因子等については未解明な部分が多く、本薬の RAR を介した転写活性化作用と腫瘍増殖抑制作用との直接的な関連は不明である。神経芽腫に対する本薬の有効性に影響を及ぼす因子に関する情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬物動態試験に関する資料として、評価資料は提出されておらず、参考資料として本薬をラット等に投与した際の PK、本薬の血漿タンパク結合、代謝酵素等に関する公表論文が提出された。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与

雌雄ラットに本薬 7.5 又は 15 mg/kg を 7 日間 QD 反復経口投与し、第 7 日目における本薬、4-オキシソイトレチノイン及びトレチノインの血清中濃度が検討された (表 6)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった (Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 98: 582-7)。

表 6 本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、7 日間反復経口投与)

投与量 (mg/kg)	測定対象	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (min)	AUC _{0-inf} (μg・min/mL)	t _{1/2} (min)
7.5	本薬	雄	563	90	113	90
		雌	590	120	135	89
	4-オキソ-イソトレチノイン	雄	250	180	130	256
		雌	387	240	134	211
	トレチノイン	雄	64	60	9.9	81
		雌	41	120	8.3	88
15	本薬	雄	1,640	90	233	64
		雌	883	90	202	120
	4-オキソ-イソトレチノイン	雄	330	240	118	156
		雌	477	240	275	285
	トレチノイン	雄	77	90	11	56
		雌	78	120	14	100

平均値、n=3

4.1.2 *in vitro* における膜透過性

本薬の膜透過性は高い旨が報告されている (Xenobiotica 2007; 37: 1015-51)。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性マウスに本薬 10 mg/kg を単回経口投与し、血清及び組織中本薬濃度が検討された。血清及び検討されたすべての組織 (肝臓、肺、小腸、腎臓、脾臓、大腸、脂肪、心臓、脳、筋肉、精巣及び膀胱) において、本薬濃度は投与 30 分後までに最高値に達した。血清中本薬の C_{max} (8.33 μg/mL) と比較して組織中本薬の C_{max} が高値を示した組織は小腸 (19.3 μg/g) であった。膀胱における本薬の t_{1/2} は 51 分であり、検討された他の組織における本薬の t_{1/2} は 11~19 分であった (Drug Metab Dispos 1982; 10: 391-8)。

4.2.2 血漿タンパク結合

ヒトにおける本薬の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旨が報告されている (J Am Acad Dermatol 1982; 6: 643-51)。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠マウスに本薬 100 mg/kg を単回経口投与し、胎盤及び胎中本薬濃度が検討された。投与 1 時間後における胎盤及び胎中本薬濃度は、それぞれ 4.23 及び 0.67 μg/mL であった (Teratog Carcinog Mutagen 1991; 11: 21-30)。申請者は、以上の結果等から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

ヒト肝ミクロソームと本薬 (10 μmol/L) を、NADPH 存在下又は非存在下において 37°C で 45 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。本薬の代謝物として、NADPH 存在下では 4-オキソ-イソトレチノイン、4-ヒドロキシ-イソトレチノイン及びトレチノインが検出され、NADPH 非存在下ではトレチノインが検出された (Biochem Pharmacol 2002; 63: 933-43)。

申請者は、公表論文 (Biochem Pharmacol 2002; 63: 933-43 及び Drug Metab Dispos 2010; 38: 1211-7) における以下の結果に基づき、ヒトにおける本薬の酸化的代謝には主に CYP3A 及び 2C8 が関与し、本薬

及び 4-オキシ-イソトレチノインのグルクロン酸抱合には主に UGT1A9 が関与すると考える旨を説明している。

- ヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5、3A7 及び 4A11) を発現させたヒトリンパ芽球から調製したミクロソームと本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 45 分間インキュベートした。主に CYP3A7 及び 2C8 存在下において 4-ヒドロキシ-イソトレチノインの生成が認められた。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) を、CYP 分子種 (2C8 及び 3A) の阻害剤⁹⁾ 及び NADPH 存在下においてインキュベートした。4-ヒドロキシ-イソトレチノインの生成は、CYP3A 及び 2C8 阻害剤存在下でそれぞれ 54¹⁰⁾ 及び 14%阻害された。
- 遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) と本薬又は 4-オキシ-イソトレチノイン (いずれも 100 $\mu\text{mol/L}$) を、UDPGA 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートした。UGT1A1、1A3、1A7、1A8 及び 1A9 存在下において本薬及び 4-オキシ-イソトレチノインのグルクロン酸抱合体が検出された。
- 遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A7、1A8 及び 1A9) と本薬 (0~250 $\mu\text{mol/L}$) 又は 4-オキシ-イソトレチノイン (0~100 $\mu\text{mol/L}$) を、UDPGA 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートした。UGT1A9 存在下における本薬及び 4-オキシ-イソトレチノインの K_m 値は、それぞれ 14 及び 18 $\mu\text{mol/L}$ であり、検討された他の UGT 分子種存在下における本薬及び 4-オキシ-イソトレチノインの K_m 値は、それぞれ 49 $\mu\text{mol/L}$ 以上及び 36 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄

雄性マウスに ³H 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、尿及び糞中排泄率が検討された。投与 72 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 22 及び 83%であった (Drug Metab Dispos 1982; 10: 391-8)。以上より、申請者は、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

申請者は、本薬の物理化学的性質 (分子量 : 300.44、logP 値 : 4.2) を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

ヒト肝細胞と本薬 (30 $\mu\text{mol/L}$) を 48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C9 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。本薬 (30 $\mu\text{mol/L}$) による CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ溶媒対照の約 2 及び 1.5 倍であった。一方、CYP1A2 及び 2C9 の mRNA 発現量に明確な増加は認められなかった (Drug Metab Dispos 2022; 50: 1042-52)。

⁹⁾ CYP2C8 の阻害剤としてケルセチン、CYP3A の阻害剤としてトロレアンドマイシン及びケトコナゾールがそれぞれ用いられた。

¹⁰⁾ CYP3A の阻害剤としてトロレアンドマイシンを用いた際の値。ケトコナゾールを用いた際は 46%阻害された。

申請者は、上記の報告に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の $C_{\max}$ ($8.26 \mu\text{mol/L}^{(6)}$) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro において、本薬は主に CYP3A、CYP2C8 及び UGT1A9 により代謝される旨が報告されている (4.3 参照)。しかしながら、下記の点を考慮すると、CYP3A 阻害剤及び誘導剤、CYP2C8 阻害剤及び誘導剤、並びに UGT1A9 阻害剤との併用により本薬の曝露量が大きく変動し、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- 本薬の代謝には複数の代謝酵素 (CYP3A、CYP2C8 及び UGT1A9) が関与すること
- 海外の製造販売後の使用経験及び公表論文において、CYP3A 阻害剤及び誘導剤、CYP2C8 阻害剤及び誘導剤、並びに UGT1A9 阻害剤が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす旨は報告されていないこと

なお、現時点において、本薬がトランスポーターの基質となる旨、並びに本薬が代謝酵素及びトランスポーターの阻害作用を示す旨は報告されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP3A 阻害剤及び誘導剤、CYP2C8 阻害剤及び誘導剤、並びに UGT1A9 阻害剤が本薬の 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すると、当該阻害剤及び誘導剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起することが適切と判断した。また、CYP3A、CYP2C8、UGT1A9 及びトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用、並びに本薬による代謝酵素及びトランスポーターの阻害を介した薬物動態学的相互作用に関する情報は、本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集するとともに、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験に関する資料として評価資料は提出されておらず、参考資料として公表論文が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、本薬の急性毒性が公表論文に基づき評価された。マウス、ラット及びウサギにおける本薬の経口投与における LD_{50} は、それぞれ $3,389 \text{ mg/kg}$ 、 $4,000 \text{ mg/kg}$ 超及び約 $1,960 \text{ mg/kg}$ であった (J Am Acad Dermatol 1982; 6: 652-9)。

5.2 反復投与毒性試験

表 7 に示す公表論文により、本薬の反復投与毒性が評価された。本薬を投与されたげっ歯類では ALP 高値、骨折、皮膚及び精巣の異常所見並びにイヌでは体重低値、一般状態・皮膚・精巣・眼の異常所見が報告されているが、申請者は、これらの所見はレチノイドの既知の毒性であり本薬に特有の毒性は想定されない旨を説明している。マウス及びイヌで認められた精巣の異常所見について、申請者は、高用量又は長期間の本薬反復投与により認められた所見であり、これまでに収集した国内外の本薬の安全性情報及び本薬の臨床試験（SPJ-101CA-NB 試験）において関連する有害事象は認められていないことから、ヒトでのリスクは低いと判断した旨を説明している。

皮膚、骨、眼及び肝臓への影響に関するヒトでのリスク及び注意喚起の必要性については、「7.R.2.4 皮膚障害」、「7.R.2.6 筋骨格障害」、「7.R.2.7 眼障害」及び「7.R.2.13 肝機能障害」の項で引き続き議論する。

表 7 反復投与毒性に関する文献情報

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
マウス (Swiss)	経口	21 日間	本薬	0 ^{*1} 、60、100、 300、400	死亡例 400 : 2/20 例 100 : 1/20 例 生存例 ≥ 60 : 血中 ALP 高値 ^{*3} ≥ 100 : 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	< 60	4.2.3.2-1
ラット (Sprague Dawley)	経口	4、8 又は 12 週間		0 ^{*1} 、4、15、40	40 : 骨折	15	4.2.3.2-2
イヌ	経口	55 週間		0、3、20、120 (60) ^{*2}	死亡例 120 : 2/9 例 生存例 ≥ 3 : リンパ節浮腫・赤血球貪食、精巢 萎縮 ≥ 20 : 肝臓小葉中心性脂肪蓄積 120 (60) : 心血管系弾性線維変性・線 維化・石灰化、流涙、角膜混濁 上記の他、体重低値、食欲不振、歩行 硬直、脱毛及び紅斑が用量依存的に認 められた。	—	J Am Acad Dermatol. 1982; 6: 652-9

— : 未算出、*1 : 8%クレモフォール EL、10%プロピレングリコール水溶液、*2 : 120 mg/kg/日投与において重度の毒性発現により 60 mg/kg/日に減量された、*3 : 400 mg/kg/日群を除く

5.3 遺伝毒性試験

表 8 に示す公表論文により本薬の遺伝毒性が評価された。ヒト線維芽細胞を用いた *in vitro* SCE 試験において代謝物に起因すると考えられる SCE 出現頻度の増加が認められたとの報告があるが、申請者は、以下の点を踏まえると、本薬の遺伝毒性リスクは低いと判断している。

- SCE 出現頻度の増加が認められた *in vitro* 試験を除き、いずれの試験も結果は陰性であったこと
- 本薬のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験の結果は陰性であったこと (ABSORICA/ABSORICA LD, United States prescribing information, 2023)
- これまでの本薬の臨床使用経験において遺伝毒性に関連する有害事象は報告されていないこと

表 8 遺伝毒性に関する文献情報

試験の種類	試験系	被験物質	代謝活性化 (処置)	濃度	試験成績	添付資料 CTD
細菌を用いる 復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、TA1538	本薬	S9－/+	最大 2 mg/plate	陰性	J Am Acad Dermatol. 1982; 6: 652-9
in vitro 染色体異常試験	HEPM 細胞		S9－ (44 時間)	0*1、25、100 μmol/L	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9+ (5 時間)	0*1、25、100、200 μmol/L		
in vitro SCE 試験	HEPM 細胞		S9－ (44 時間)	0*1、25、50、100、200 μmol/L	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9+ (5 時間)	0*1、50、100、200 μmol/L		
in vitro SCE 試験	ヒト線維芽細胞	本薬	/	最大 32 μg/mL	SCE 出現 頻度増加*3	4.2.3.3.1-2
		本薬＋ANF*2		本薬：最大 32 μg/mL ANF*2：5 μg/mL	陰性	
	チャイニーズハム スター線維芽細胞	本薬		8 μg/mL	陰性	

*1：DMSO、*2： α -ナトフラボン（チトクロム P448 依存的モノオキシダーゼ阻害薬）、*3：ANF との併用処理により SCE 出現頻度の増加は認められなかったことから、モノオキシダーゼ活性によって生成した代謝物に起因するものと判断された

5.4 がん原性

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性に関する情報は提出されていない。

5.5 生殖発生毒性

本薬の受胎能に及ぼす影響について、申請者は以下の点を踏まえ、懸念は低い旨を説明している。

- 結節性ざ瘡等の男性患者を対象とした本薬の臨床試験において、射精量、精子数、総精子運動性、精子形態等に有意な変化は認められなかったこと（ABSORICA/ABSORICA LD, United States prescribing information, 2023）
- ざ瘡の女性患者を対象とした本薬の臨床試験において、投与終了後に平均総卵巣容積、胞状卵胞総数及び平均抗ミュラー管ホルモン値が減少したものの、投与終了 12 カ月後には正常値に回復し、卵巣刺激ホルモン及び黄体形成ホルモン値に影響は認められなかったこと（Cutan Ocul Toxicol 2017; 36: 132-4）
- 本薬 2、8 及び 32 mg/kg/日の用量で、雄ラットには交配前 63 日目から交配まで、雌ラットには交配前 14 日目から妊娠 13 日目まで経口投与した際に、雌雄受胎能への影響は認められなかったこと（J Am Acad Dermatol 1982; 6: 652-9）

申請者は、以下の点を踏まえ、本薬は他の合成レチノイド化合物と同様に胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性があることから、以下の試験成績について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供を行うとともに、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には本薬を投与しない旨並びに妊娠可能な女性には

本薬投与中及び最終投与後 1 カ月間¹¹⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨の注意喚起を行う旨を説明している。

- マウス、ラット、ハムスター及びウサギにおいて器官形成期の本薬の経口投与により内臓（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を誘発することが報告されていること（J Am Acad Dermatol 1982; 6: 652-9、Teratog Carcinog Mutagen 1991; 11: 21-30、Toxicol Appl Pharmacol 1996; 141: 456-72、Toxicol Appl Pharmacol 1997; 146: 79-87 及び Toxicol Appl Pharmacol 1994; 125: 34-41）
- 海外において、本薬はヒトに重篤な頭蓋顔面、心血管系・胸腺及び中枢神経系の奇形等、重篤な胚・胎児発生毒性を誘発した旨の報告があること（ABSORICA/ABSORICA LD, United States prescribing information, 2023）
- 海外において重症難治性嚢胞性ざ瘡の治療のために本薬を投与された妊娠患者 154 例のうち 21 例に新生児奇形が認められた旨の報告があるが（N Engl J Med. 1985; 313(14): 837-41）、本薬の臨床最大投与量（256 mg/日）は、当該妊娠患者における本薬の投与量（30～60 mg/日）を約 2～4 倍上回ること

5.6 その他の毒性評価

5.6.1 不純物の安全性評価

原薬及び製剤に含まれるトレチノイン及び 5,6-Epoxy-13-cis-retinoic acid について、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定されているものの、申請者は、いずれの不純物も海外で製造販売されている本薬（Absorica 及び Absorica LD）における約 700 万人以上の臨床使用経験で安全性上の問題は認められていない旨を説明している。本承認申請に係るトレチノイン及び 5,6-Epoxy-13-cis-retinoic acid の最大用量は海外製造販売後で使用された用量をわずかに上回るが、申請者は、以下の点を踏まえると、当該不純物に関する安全性上の懸念は低い旨を説明している。

- トレチノインの一般毒性は本薬と類似しており、遺伝毒性は陰性であること（J Am Acad Dermatol 1982; 6: 652-9）
- トレチノインはヒトにおいてビタミン A の代謝過程で生じる内因性物質であり、イソトレチノイン投与後に異性化により生成され血漿中で検出されること（J Clin Pharmacol 1982; 22: 395-402）
- *in silico* (Q) SAR の結果、5,6-Epoxy-13-cis-retinoic acid は遺伝毒性を有する可能性は低いと判断されたこと
- 5,6-Epoxy-13-cis-retinoic acid は本薬の代謝物であること（J Biol Chem 1987; 15: 262: 14119-33）

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

¹¹⁾ 「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」（令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号）を踏まえ、健康成人における本薬の半減期（24時間）（Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00049）の5倍を超える期間に基づき設定された。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤としてカプセル剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された。国内第Ⅱ相試験 (SPJ-101CA-NB 試験) では 8 及び 16 mg カプセル (海外後発品 (Absorica LD)) が用いられ、本薬の PK に及ぼす食事の影響の検討では 32 mg カプセル (Absorica LD)¹²⁾ が用いられた。市販予定製剤は 8 及び 16 mg カプセルであり、SPJ-101CA-NB 試験で用いられた 8 及び 16 mg カプセル (Absorica LD) の [] が変更されている。なお、市販予定製剤の 8 mg カプセルと 16 mg カプセルは [] であり、溶出試験において両製剤の溶出挙動に明確な差異は認められなかった。

ヒト血漿中における本薬及び 4-オキソ-イソトレチノインの定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: それぞれ 0.952 及び 0.903 ng/mL)。

6.1.1 海外先発品 (Accutane) 及び海外後発品 (Absorica 及び Absorica LD) の PK に関する検討

海外先発品 (Accutane) 及び海外後発品 (Absorica 及び Absorica LD¹³⁾) の PK に関する試験成績として、以下の公表論文が提出された。

- 健康成人 60 例を対象に、製剤間の相対的 BA を検討することを目的とした 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 (Accutane 又は Absorica) 40 mg を空腹時¹⁴⁾ 又は高脂肪食¹⁵⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 21 日間とされた。結果は下記のとおりであった (J Am Acad Dermatol 2013; 69: 762-7)。
 - 本薬 (Accutane) 高脂肪食後投与に対する本薬 (Absorica) 高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%CI は、いずれも 0.8~1.25 の範囲内であった。
 - 本薬 (Accutane) 空腹時投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、本薬 (Accutane) 高脂肪食後投与のそれぞれ 37 及び 39.6%であった一方、本薬 (Absorica) 空腹時投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、本薬 (Absorica) 高脂肪食後投与のそれぞれ 74 及び 66.8%であった。
- 健康成人 71 例を対象に、高脂肪食後投与における製剤間の相対的 BA 及び食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 (Absorica) 40 mg を空腹時¹⁴⁾ 若しくは高脂肪食¹⁶⁾ の摂取後に単回経口投与、又は本薬 (Absorica LD) 32 mg を空腹時¹⁴⁾ 若しくは高脂肪食¹⁶⁾ の摂取後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 21 日間とされた。また、健康成人 18 例を対象に、空腹時投与における製剤間の相対的 BA を検討することを目的とした 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 (Absorica) 40 mg 又は本薬 (Absorica LD) 32 mg を空腹時¹⁴⁾ に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 21 日間とされた。結果は下記のとおりであった (Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00049)。
 - 本薬 (Absorica) 40 mg 高脂肪食後投与に対する本薬 (Absorica LD) 32 mg 高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.04 [0.963, 1.13] 及び 0.947 [0.915, 0.980] であった。

¹²⁾ Absorica LD の 8 mg カプセル、16 mg カプセル及び 32 mg カプセルは [] である。なお、市販予定製剤と Absorica LD の 32 mg カプセルとの間で、溶出挙動に明確な差異は認められなかった。

¹³⁾ [] することで吸収性を改善し、Absorica より低用量での投与を可能とした製剤

¹⁴⁾ 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与する。

¹⁵⁾ 総カロリー 1,005 kcal のうち脂質 50.1 g

¹⁶⁾ 総カロリー 約 900 kcal のうち脂質 約 500 kcal

- 本薬（Absorica）40 mg 空腹時投与に対する本薬（Absorica LD）32 mg 空腹時投与における本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 2.20 [1.87, 2.58] 及び 1.96 [1.73, 2.23] であった。
- 本薬（Absorica LD）32 mg 空腹時投与に対する本薬（Absorica LD）32 mg 高脂肪食後投与における本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.08 [0.944, 1.24] 及び 1.23 [1.16, 1.31] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、Absorica LD を用いた場合に食事は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったこと等から、市販予定製剤は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能である旨を説明している。

6.1.2 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、pH 1.2～6.8 の範囲において製剤中からの本薬の溶出挙動に差異は認められなかったこと等から、プロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2-1：SPJ-101CA-NB 試験＜2023年3月～2025年4月＞）

神経芽腫患者 16 例（PK 解析対象は 15 例¹⁷⁾）を対象に、本薬及び 4-オキソ-イソトレチノインの PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1～14 日目に本薬 64 mg/m² を BID 経口投与することとされた。

第 1 サイクル第 14 日目に本薬 64 mg/m² を投与¹⁸⁾ した際の、本薬及び 4-オキソ-イソトレチノインの PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9 本薬及び 4-オキソ-イソトレチノインの PK パラメータ

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

平均値±標準偏差、13 例、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：4 例

6.2.2 外国人患者における本薬の PK に関する検討

外国人患者における本薬の PK に関する試験成績として、以下の公表論文等が提出された。

- 2～12 歳の神経芽腫患者 51 例（PK 解析対象は 31 例）を対象に、28 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1～14 日目に本薬（Accutane）50～100 mg/m² を BID 経口投与した。検討された用量範囲において、本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は概ね用量に比例して増加した（Cancer Chemother Pharmacol 1996; 39: 34-41）。
- 1～13 歳の神経芽腫患者 36 例（PK 解析対象は 33 例）を対象に、28 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1～14 日目に本薬 80 mg/m² を BID で経口投与した。本薬の PK パラメータは表 10 のと

¹⁷⁾ PK 解析対象とされた患者の年齢は 3～13 歳であった。

¹⁸⁾ PK 解析対象 15 例のうち 2 例には、第 1 サイクル第 14 日目に本薬 48 mg/m² が投与された。

おりであった (Cancer Chemother Pharmacol 2016; 78: 763-8)。

表 10 本薬の PK パラメータ

サイクル	投与日 (日)	例数	C _{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t _{max} (h)	AUC _{0-6h} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)
1	1	33	4.6 $\pm$ 5.1	3.4 $\pm$ 2.0	14.9 $\pm$ 18.1
	14	28	3.6 $\pm$ 4.4	3.1 $\pm$ 2.2	10.3 $\pm$ 12.2
4	1	19	5.9 $\pm$ 5.4	3.7 $\pm$ 1.6	19.7 $\pm$ 18.8
	14	18	4.2 $\pm$ 4.5	3.2 $\pm$ 1.6	13.8 $\pm$ 13.6

平均値 $\pm$ 標準偏差

6.2.3 本薬及び代謝物の排泄に関する検討

本薬及び本薬の代謝物の排泄に関する試験成績として、以下の公表論文が提出された。

- 健康成人 4 例 (PK 解析対象は 4 例) を対象に、¹⁴C 標識体 80 mg を単回経口投与した。放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) は、それぞれ 33.8 及び 42.0% であった。また、胆管チューブを挿入した患者 2 例 (PK 解析対象は 2 例) を対象に、¹⁴C 標識体 80 mg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中放射能濃度が検討された。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。胆汁中には未変化体及びグルクロン酸抱合体が検出され、グルスラーゼ処理した胆汁中には未変化体及び 4-オキソ-イソトレチノインが検出された (Drug Metab Dispos 1985; 13: 327-32)。
- 健康成人 12 例 (PK 解析対象は 3 例¹⁹⁾) を対象に、本薬 100 mg を単回経口投与した。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 (J Clin Pharmacol 1982; 22: 395-402)。

6.2.4 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

申請者は、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいこと (6.2.3 参照) から、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えることに加え、海外の製造販売後の使用経験²⁰⁾ において、腎機能障害を有する患者に特段の安全性上の懸念は認められていないことを考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

6.2.5 PPK 解析

国内第 II 相試験 (SPJ-101CA-NB 試験) で得られた本薬の PK データ (15 例、105 測定時点)²¹⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: Phoenix NLME)。なお、本薬の PK は、ラグタイムを伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL/F 及び V/F に対する共変量として、年齢、身長、体重、体表面積及び BMI が検討された。その結果、CL/F 及び V/F に対する共変量として、それぞれ体重及び体表面積が選択された。

上記の結果について、申請者は、以下のように説明している。

- 最終モデルにおいて本薬の CL/F は体重の変動比の 0.738 乗に比例しており、当該結果は、小児にお

¹⁹⁾ 尿中濃度の解析対象例数

²⁰⁾ 申請者の安全性データベース (データカットオフ日: 2025 年 9 月 25 日) において、腎機能障害の既往歴を有する患者が 9 例確認され、うち 2 例は末期腎不全 (eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満) の既往歴を有していた。なお、他の 7 例の患者における腎機能障害の重症度は、情報が不十分のため評価できなかった。

²¹⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) は以下のとおりであった。
年齢: 5 (3, 13) 歳、身長: 108 (93.4, 155) cm、体重: 16.9 (13.5, 52.0) kg、体表面積: 0.72 (0.59, 1.5) m²、BMI: 14.7 (13.5, 21.6) kg/m²

ける CL は多くの薬物で体重の 0.75 乗に比例する代謝活性の成長曲線に近似する旨の報告 (Drug Metab Pharmacokinet 2009; 24: 25-36) と概ね一致すると考える。

- 最終モデルにより推定された本薬の AUC は体表面積区分間で明確な差異は認められなかった²²⁾ことから、体表面積が本薬の PK に有効性及び安全性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

6.2.6 PK の国内外差

申請者は、国内第Ⅱ相試験 (SPJ-101CA-NB 試験) において日本人患者に本薬 (Absorica LD) 64 mg/m² を BID 経口投与した際の本薬の C_{max} 及び C_{trough} は、外国人患者に本薬 (Accutane) 80 mg/m² を BID 経口投与した際の本薬の C_{max} 及び C_{trough} (Cancer Chemother Pharmacol 1996; 39: 34-41) の概ね範囲内であったこと (表 11) から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

表 11 本薬の PK パラメータ

対象	サイクル	測定日 (日)	例数	C _{max} (μmol/L)	C _{trough} (μmol/L)
日本人	1	14	13	8.3±3.0	2.1±0.79
外国人	45	1 又は 14	16	7.2±5.3	4.1±2.7

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬は主に肝代謝により消失すること (6.2.3 参照) から、肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性はあると考える。しかしながら、海外の製造販売後の使用経験²³⁾において、肝機能障害を有する患者に特段の安全性上の懸念は認められていないことを考慮すると、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は主に肝代謝により消失すること (6.2.3 参照)、及び肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることを考慮すると、肝機能障害を有する患者に対しては、肝機能障害の重症度によらず本薬の投与に注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、肝機能障害を有する患者における本薬の PK に関する情報は、本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供が必要であると判断した。

²²⁾ SPJ-101CA-NB 試験において、体表面積 (m²) が①0.51 以上 0.62 以下 (2 例)、②0.63 以上 0.75 以下 (7 例)、③0.76 以上 0.87 以下 (2 例)、④0.88 以上 1.00 以下 (2 例)、⑤1.13 以上 1.25 以下 (1 例) 及び⑥1.38 以上 1.50 以下 (1 例) の患者における本薬の AUC (ng・h/mL) (1 又は 2 例の場合は個別値、3 例以上の場合は中央値 (最小値, 最大値)) は、それぞれ①10,911 及び 11,696、②15,043 (12,423, 19,815)、③11,053 及び 14,247、④14,392 及び 15,061、⑤13,551 並びに⑥11,575 と推定された。

²³⁾ 申請者の安全性データベース (データカットオフ日: 2025 年 9 月 25 日) において、肝機能障害の既往歴を有する患者が 10 例確認された。なお、当該患者における肝機能障害の重症度は、情報が不十分のため評価できなかった。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 12 に示す試験が提出された。

表 12 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	SPJ-101CA-NB 試験 (jRCT2031220687)	II	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神経芽腫患者	16	体重 12 kg 以上： 28 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1～14 日目に本薬 64 mg/m ² (体表面積) を BID 経口投与 (最大 6 サイクル) 体重 12 kg 未満： 28 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1～14 日目に本薬 2.13 mg/kg (体重) を BID 経口投与 (最大 6 サイクル)	安全性 有効性 PK

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.R.2 安全性について」の項に、PK に関する試験成績は「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : SPJ-101CA-NB 試験<2023 年 3 月～2025 年 4 月>)

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²⁴⁾、1 歳以上 18 歳未満の高リスク群²⁵⁾ 神経芽腫患者 (目標症例数 16 例²⁶⁾) を対象に、本薬の安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

用法・用量は表 13 のとおりであり、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル投与することとされた。

表 13 本薬の用法・用量

体重区分	用法・用量
12 kg 以上	28 日間を 1 サイクルとして、第 1～14 日目に本薬 64 mg/m ² (体表面積) を BID 経口投与
12 kg 未満	28 日間を 1 サイクルとして、第 1～14 日目に本薬 2.13 mg/kg (体重) を BID 経口投与

本試験に登録された 16 例全例に本薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。

²⁴⁾ 一次治療としての寛解導入化学療法、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が完了し、疾患進行が認められない患者が対象とされた。なお、ジヌツキシマブを含む免疫療法及び外科的切除術の治療歴の有無は問わなかった。

²⁵⁾ INRG によるリスク分類 (2009 年版) に基づき高リスク群に分類された患者が対象とされた。

²⁶⁾ 本邦における高リスク群神経芽腫の年間罹患数、高リスク群神経芽腫患者を対象とした大量化学療法を含む集学的治療の国内第 II 相試験における患者登録実績 (Int J Clin Oncol 2018; 23: 965-73) 及び本試験の参加施設数を考慮し、実施可能性の観点から目標症例数を 16 例と設定した。

主要評価項目は、安全性の解析対象における本薬との因果関係が否定できない重症有害事象²⁷⁾の発現割合とされ、重症有害事象の発現割合の90%CIの上限値が50%²⁸⁾を超えない場合に、本薬の安全性は許容可能と判断することとされた。

安全性について、主要評価項目とされた本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[90%CI²⁹⁾](%)は18.8 [5.3, 41.7] (3/16例)であり、重症有害事象の発現割合の90%CIは事前に設定された上限値(50%)を超えなかった。なお、認められた本薬との因果関係が否定できない重症有害事象は、Grade 3の高TG血症2例及びGrade 4の高カルシウム血症1例であった。また、本薬投与期間中及び最終の患者登録から1年後までに死亡は認められなかった。

有効性について、副次評価項目の一つとされた(i)改訂版INRC(J Clin Oncol 2017; 35: 2580-7)に基づく治験担当医師判定による1年EFS率³⁰⁾[95%CI³¹⁾](%)及び(ii)1年OS率[95%CI³¹⁾](%)は、それぞれ(i)93.8 [63.2, 99.1]及び(ii)100 [100, 100]であり、EFS及びOSのKaplan-Meier曲線は図2のとおりであった。

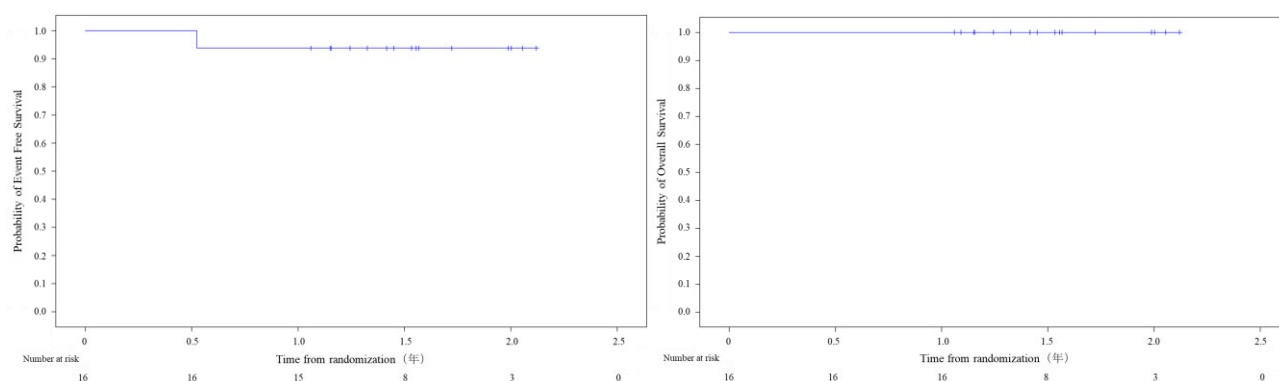


図2 EFS(治験担当医師判定)及びOSのKaplan-Meier曲線
(有効性の解析対象、2025年4月24日データカットオフ)
(左図:EFS、右図:OS)

²⁷⁾ CTCAE v5.0に基づく以下の事象と定義された。

- Grade 4以上の血液毒性
- 輸血を要する貧血又は血小板減少症
- 下記を除くGrade 3以上の非血液毒性

➤ 次サイクルの投与開始前にGrade 1以下に改善したGrade 3の電解質異常、高TG血症又は肝機能障害

²⁸⁾ 神経芽腫患者を対象とした海外第I相試験における本薬投与によるGrade 3又は4の有害事象の発現割合、及び高リスク群神経芽腫患者を対象とした海外第III相試験における本薬投与によるGrade 3又は4の有害事象の発現割合は、それぞれ26及び17%であったこと(J Clin Oncol 1995; 13: 894-901及びN Engl J Med 1999; 341: 1165-73)から、本試験における重症有害事象の発現割合を15~30%と仮定し、実際の有害事象の発生割合が25%(4/16例)であった場合の90%CIの上限値は48.4%であることを参考に設定された。

²⁹⁾ Clopper-Pearson法

³⁰⁾ EFSは登録日から、改訂版INRCに基づく疾患進行、臨床診断による再発若しくは再燃、又は死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。再発等の評価は、各サイクルの第1日目、最終投与日の28日後、及び登録から1年後に実施し、観察期間は登録日から1年とされ、最終症例の登録の1年後に転帰調査を実施することとされた。なお、疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最終評価日で打ち切りとすることとされた。また、登録日と本薬の投与開始日との差の中央値(最小値、最大値)(日)は1.0(1.0、13.0)であった。

³¹⁾ Greenwoodの公式による分散推定を用いたlog-log変換法

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、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神経芽腫患者に対して、本薬の有効性は期待でき、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.1.1 本薬の臨床的位置付け及び有効性について

国内外の代表的な診療ガイドライン³²⁾及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における本薬に係る記載内容は、下記のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 国内診療ガイドライン（2016年版）
 - 大量化学療法後に疾患進行が認められない進行神経芽腫に対して、本薬投与の有効性が示唆されている。
- NCCN ガイドライン（神経芽腫）（v.1.2025）
 - 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神経芽腫患者に対して、抗 GD2 抗体、GM-CSF 及び本薬の併用投与が推奨されている（Category 1³³⁾）。
- NCI-PDQ（神経芽腫）（2025年4月28日版）
 - 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神経芽腫患者に対して、ジヌツキシマブ、GM-CSF 及び本薬の併用投与が推奨されている。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第7版、南江堂、2024年）
 - 大量化学療法を含む集学的治療施行後の維持療法として、本薬による分化誘導療法及び抗 GD2 抗体による免疫療法が標準的治療として確立しつつある。
- Pizzo & Poplack's Principles and Practice of Pediatric Oncology, 9th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2025, USA）
 - 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神経芽腫患者に対する維持療法において、本薬は標準的な薬剤の一つである。

申請者は、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神経芽腫患者における本薬の臨床的位置付け及び有効性について、以下のように説明している。

海外で実施された、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ない高リスク群神経芽腫患者を対象に、本薬と経過観察の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第Ⅲ相試験（CCG-3891 試験）において、経過観察群と比較して本薬群で3年EFS率が改善した³⁴⁾ 旨が報告され（N Engl J Med 1999; 341: 1165-73）、当該結果等に基づき、海外の診療ガイドライン等において、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高リスク群神経芽腫患者に対する本薬投与は標準的治療の一つとして推奨されている。

³²⁾ 国内診療ガイドライン、NCCN ガイドライン及び NCI-PDQ

³³⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

³⁴⁾ 本薬群及び経過観察群の3年EFS率±標準誤差（%）は、それぞれ 46±6 及び 29±5 であった。

以上の状況に加え、下記の点を踏まえると、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神経芽腫患者に対して、本薬の有効性は期待でき、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

- SPJ-101CA-NB 試験において、副次評価項目とされた 1 年 EFS 率及び 1 年 OS 率は、それぞれ 93.8% 及び 100% であり (7.1.1.1 参照)、試験間の比較には限界があるものの、CCG-3891 試験の結果 (J Clin Oncol 2009; 27: 1007-13) と明確に異なる傾向は認められなかったこと
- 高リスク群神経芽腫の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められないこと
- SPJ-101CA-NB 試験及び海外の臨床試験の結果から、本薬の PK に明確な国内外差は認められなかったこと (6.2.6 参照)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験は有効性評価を主たる目的とした試験ではなかったこと、組み入れられた患者数は限られていたこと等から、当該試験の結果に基づき、本薬の有効性を評価することには限界があると考ええる。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、CCG-3891 試験において本薬投与により EFS 率の改善が示されたことに基づき、国内外の教科書等において、SPJ-101CA-NB 試験の対象患者に対する本薬投与について記載されていること等を考慮すると、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神経芽腫患者に対して、本薬投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、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、肺炎、聴覚障害、重度の下痢、過敏症、肝機能障害であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、SPJ-101CA-NB 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における安全性の概要は表 14 のとおりであった。

表 14 安全性の概要 (SPJ-101CA-NB 試験、2025 年 4 月 24 日データカットオフ)

	例数 (%)
	16 例
全有害事象	16 (100)
Grade 3 以上の有害事象	11 (68.8)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	5 (31.3)
投与中止に至った有害事象	0
休薬に至った有害事象	0
減量に至った有害事象	8 (50.0)

SPJ-101CA-NB 試験において、一定以上の発現が認められた有害事象は表 15 のとおりであった。なお、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 15 一定以上の発現が認められた有害事象*
(SPJ-101CA-NB 試験、2025 年 4 月 24 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)
16 例	
全有害事象	
上気道の炎症	12 (75.0)
皮膚乾燥	10 (62.5)
高カルシウム血症	10 (62.5)
高 TG 血症	9 (56.3)
湿疹	8 (50.0)
口唇炎	6 (37.5)
そう痒症	5 (31.3)
好中球数減少	5 (31.3)
咳嗽	4 (25.0)
鼻出血	4 (25.0)
嘔吐	4 (25.0)
発熱	4 (25.0)
関節痛	4 (25.0)
結膜炎	3 (18.8)
胃腸炎	3 (18.8)
インフルエンザ	3 (18.8)
外耳炎	3 (18.8)
皮膚感染	3 (18.8)
低マグネシウム血症	3 (18.8)
低リン血症	3 (18.8)
AST 増加	3 (18.8)
腹痛	3 (18.8)
Grade 3 以上の有害事象	
高カルシウム血症	6 (37.5)
上気道の炎症	3 (18.8)
好中球減少症	2 (12.5)
好中球数減少	2 (12.5)
高 ALP 血症	2 (12.5)
高 TG 血症	2 (12.5)
肺炎	2 (12.5)
肺炎球菌感染	1 (6.3)
敗血症	1 (6.3)
RS ウイルス感染	1 (6.3)
重篤な有害事象	
上気道の炎症	3 (18.8)
敗血症	1 (6.3)
RS ウイルス感染	1 (6.3)
肺炎球菌感染	1 (6.3)
肺炎	1 (6.3)
高カルシウム血症	1 (6.3)
減量に至った有害事象	
高カルシウム血症	6 (37.5)
高 TG 血症	2 (12.5)

*：全有害事象は発現割合が 15%以上の事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験において一定以上の発現が認められた有害事象については、本薬投与にあたり注意する必要があるものの、死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は認め

られなかったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

以下の項では、用法・用量等は異なるものの、海外における本薬の添付文書において注意喚起されている有害事象（脂質異常症、精神障害、皮膚障害、電解質異常、筋骨格障害、眼障害、頭蓋内圧亢進症、膵炎、聴覚障害、下痢（炎症性腸疾患を含む）、過敏症、肝機能障害、感染症）に加えて、SPJ-101CA-NB 試験において発現割合が高かった有害事象（電解質異常、感染症）に着目して検討を行った。

7.R.2.2 脂質異常症

申請者は、本薬投与による脂質異常症³⁵⁾について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における脂質異常症の発現状況は、表 16 及び表 17 のとおりであった。また、脂質異常症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、14（6、69）であった。

表 16 脂質異常症の発現状況（SPJ-101CA-NB 試験）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
脂質異常症*	9 (56.3)	2 (12.5)
高 TG 血症	9 (56.3)	2 (12.5)

*：集計対象とされた事象の合計

表 17 重篤な脂質異常症の発現状況（SPJ-101CA-NB 試験）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)
	16 例
死亡に至った脂質異常症	0
重篤な脂質異常症	0
投与中止に至った脂質異常症	0
休薬に至った脂質異常症	0
減量に至った脂質異常症	2 (12.5)
高 TG 血症	2 (12.5)

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な脂質異常症が発現した患者は認められなかった。また、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重篤な脂質異常症は 79 例（うち、5 例以上に認められた事象は、血中 TG 増加 57 例、血中コレステロール増加 16 例、高 TG 血症 5 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験において、全 Grade 及び Grade 3 以上の高 TG 血症の発現割合はそれぞれ 56.3% (9/16 例) 及び 12.5% (2/16 例) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかったこと、海外の製造販売後において、血中 TG 増加を含む本薬との因果関係が否定できない重篤な脂質異常症が複数例認められ、海外の添付文書において注意喚起されていること等を踏まえると、本薬の投与に際して脂質異常症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における脂質異常症の発現状況、対処法等について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬の投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、

³⁵⁾ MedDRA SMQ の「脂質異常症（狭域）」に該当する事象を集計した。

異常が認められた場合には適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.3 精神障害

申請者は、本薬投与による精神障害³⁶⁾について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における精神障害の発現状況は、表 18 のとおりであった。1 例に認められた不眠症の初回発現時期は本薬投与開始後 72 日目であった。

表 18 精神障害の発現状況 (SPJ-101CA-NB 試験)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%) 16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
精神障害*	1 (6.3)	0
不眠症	1 (6.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な精神障害は認められなかった。また、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重篤な精神障害は 804 例（うち、10 例以上に認められた事象は、うつ病 329 例、自殺念慮 192 例、不安 76 例、自殺企図 58 例、気分変化 47 例、抑うつ気分 37 例、攻撃性 32 例、気分動揺 31 例、リビドー消失 25 例、幻覚 21 例、怒り 20 例、易刺激性 19 例、パニック発作 18 例、不眠症 17 例、精神病性障害 15 例、自傷念慮 14 例、リビドー減退及び大うつ病各 13 例、故意の自傷行為 11 例、幻覚及び幻聴各 10 例）に認められ、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は 33 例（自殺既遂 32 例、うつ病 5 例、自殺念慮 3 例、攻撃性、自殺企図、人格変化、精神症状、統合失調症各 1 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、重篤な精神障害は認められていないものの、海外の製造販売後において、本薬と因果関係が否定できない重篤な精神障害が複数例認められており、海外の添付文書において注意喚起されていることを踏まえると、本薬の投与に際して精神障害の発現に注意が必要である。また、本薬の投与前及び投与中は患者の精神神経症状について慎重に観察する必要があると考える。したがって、臨床試験における精神障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.4 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害³⁷⁾について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における皮膚障害の発現状況は、表 19 のとおりであった。また、皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、4（1、19）であった。

³⁶⁾ MedDRA SOC の「精神障害」に該当する事象を集計した。

³⁷⁾ MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

表 19 皮膚障害の発現状況 (SPJ-101CA-NB 試験)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害*	15 (93.8)	0
皮膚乾燥	10 (62.5)	0
湿疹	8 (50.0)	0
そう痒症	5 (31.3)	0
皮膚炎	2 (12.5)	0
発疹	2 (12.5)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (12.5)	0
薬疹	1 (6.3)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (6.3)	0
陥入爪	1 (6.3)	0
乾皮症	1 (6.3)	0
皮膚粘膜障害	1 (6.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害は認められなかった。また、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重篤な皮膚障害は 302 例（うち、5 例以上に認められた事象は、電撃性ざ瘡 54 例、皮膚乾燥 50 例、脱毛症 26 例、ざ瘡及び発疹各 16 例、蕁麻疹 14 例、そう痒症 12 例、紅斑及び汗腺炎各 9 例、壊疽性膿皮症、血管性浮腫及び湿疹各 8 例、多汗症、光線過敏性反応及び皮膚剥脱各 7 例、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 6 例、脂漏性皮膚炎及び多形紅斑各 5 例）に認められ、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った皮膚障害は 1 例（紅斑、陥入爪及び皮膚乾燥）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験において、重篤な皮膚障害は認められていないものの、海外の製造販売後において本薬と因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が複数例認められ、海外の添付文書において注意喚起されていること等を踏まえると、本薬の投与に際して皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.5 電解質異常

申請者は、本薬投与による電解質異常³⁸⁾について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における電解質異常の発現状況は、表 20 及び表 21 のとおりであった。また、電解質異常の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、13.5（13、98）であった。

³⁸⁾ MedDRA PT の「血中マグネシウム減少」、「血中カリウム減少」、「血中クロール増加」、「血中リン減少」、「血中カルシウム減少」、「血中ナトリウム減少」、「電解質失調」、「高カルシウム血症」、「高カリウム血症」、「高マグネシウム血症」、「高ナトリウム血症」、「低カルシウム血症」、「低カリウム血症」、「低マグネシウム血症」、「低ナトリウム血症」、「低リン血症」、「低クロール血症」、「血中リン増加」、「高リン血症」、「血中カルシウム増加」、「血中カリウム増加」、「血中マグネシウム増加」、「血中ナトリウム増加」に該当する事象を集計した。

表 20 電解質異常の発現状況 (SPJ-101CA-NB 試験)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
電解質異常*	10 (62.5)	6 (37.5)
高カルシウム血症	10 (62.5)	6 (37.5)
低マグネシウム血症	3 (18.8)	0
低リン血症	3 (18.8)	0
高リン血症	1 (6.3)	0
低ナトリウム血症	1 (6.3)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 21 重篤な電解質異常の発現状況 (SPJ-101CA-NB 試験)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)
	16 例
死亡に至った電解質異常	0
重篤な電解質異常	1 (6.3)
高カルシウム血症	1 (6.3)
投与中止に至った電解質異常	0
休薬に至った電解質異常	0
減量に至った電解質異常	1 (6.3)
高カルシウム血症	1 (6.3)

SPJ-101CA-NB 試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な電解質異常を発現した患者の詳細は、表 22 のとおりであった。SPJ-101CA-NB 試験以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な電解質異常が発現した患者は認められなかった。また、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重篤な電解質異常は 9 例（高カルシウム血症 6 例、低カリウム血症 2 例、低ナトリウム血症 1 例）に認められた。

表 22 本薬との因果関係が否定できない重篤な電解質異常が発現した患者一覧 (SPJ-101CA-NB 試験)

年齢	性別	体表面積 (m ²)	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
■	女	0.69	48 mg QD	高カルシウム血症	4	13	6	減量	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験及び海外の製造販売後において、本薬と因果関係を否定できない重篤な高カルシウム血症が発現した患者が認められたことから、本薬の投与に際して高カルシウム血症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高カルシウム血症の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.6 筋骨格障害

申請者は、本薬投与による筋骨格障害³⁹⁾について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における筋骨格障害の発現状況は、表 23 のとおりであった。また、筋骨格障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、67（13、154）であった。

³⁹⁾ MedDRA SOC の「筋骨格系および結合組織障害」に該当する事象を集計した。

表 23 筋骨格障害の発現状況 (SPJ-101CA-NB 試験)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格障害*	5 (31.3)	0
関節痛	4 (25.0)	0
筋肉痛	1 (6.3)	0
四肢痛	1 (6.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な筋骨格障害は認められなかった。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重篤な筋骨格障害は 350 例（うち、5 例以上に認められた事象は、関節痛 67 例、仙腸骨炎 64 例、骨端早期閉鎖 57 例、筋肉痛 35 例、横紋筋融解症 32 例、背部痛 22 例、筋痙縮 17 例、成長遅延 12 例、SAPHO 症候群 11 例、関節炎 10 例、骨痛及び四肢痛各 7 例、関節腫脹、関節硬直及び筋力低下各 5 例）に認められ、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った筋骨格障害は 2 例（横紋筋融解症及び四肢痛⁴⁰⁾ 各 1 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験において、重篤な筋骨格障害は認められていないものの、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重篤な筋骨格障害として骨端早期閉鎖及び横紋筋融解症が認められ、海外の添付文書において注意喚起されていること等を踏まえると、本薬の投与に際しては骨端早期閉鎖及び横紋筋融解症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況、定期的なモニタリングの実施等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、骨端早期閉鎖及び横紋筋融解症以外の筋骨格障害について、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四肢痛が認められているものの、他の有害事象の影響が考えられる事象であること、海外の製造販売後において一定数認められた重篤な関節痛、筋肉痛、背部痛等について、いずれも詳細は不明であること等を踏まえると、現時点で特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.2.7 眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害⁴¹⁾ について、以下のよう説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における眼障害の発現状況は、表 24 のとおりであった。また、眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、151（111、175）であった。

⁴⁰⁾ 四肢痛の他、自殺企図、口唇乾燥、紅斑、胃感染、限局性感染、嵌入爪、人格変化、癍痕、皮膚乾燥、口腔咽頭痛、自殺念慮、攻撃性、うつ病及び精神症状を発現し、いずれも死亡に至った事象として報告された。死因は自殺既遂と報告された。

⁴¹⁾ MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

表 24 眼障害の発現状況 (SPJ-101CA-NB 試験)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害*	3 (18.8)	0
アレルギー性結膜炎	2 (12.5)	0
霰粒腫	1 (6.3)	0
眼脂	1 (6.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害は認められなかった。また、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重篤な眼障害は 164 例（うち、5 例以上に認められた事象は、ドライアイ 37 例、霧視 34 例、視力障害 23 例、眼痛及び失明各 13 例、複視 9 例、羞明 8 例、夜盲 7 例、マイボーム腺機能不全 6 例、近視、結膜充血及び硝子体浮遊物各 5 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験において、重篤な眼障害は認められていないものの、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前眼部、後眼部⁴²⁾ 及び眼付属器に関する重篤な眼障害が複数例認められ、海外の添付文書において注意喚起されていること等を踏まえると、本薬の投与に際しては眼障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における眼障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.8 頭蓋内圧亢進症

申請者は、本薬投与による頭蓋内圧亢進症⁴³⁾ について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において頭蓋内圧亢進症は認められなかった。また、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重篤な頭蓋内圧亢進症は 28 例（特発性頭蓋内圧亢進症 17 例、頭蓋内圧上昇 10 例、乳頭浮腫 2 例、脳浮腫 1 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において頭蓋内圧亢進症は認められていないものの、本薬投与によりビタミン A が過剰になると、髄液産生亢進や再吸収障害を引き起こし、頭蓋内圧が上昇する可能性が示唆されている (Ophthalmology 2004; 111: 1248-50) こと、及び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重篤な頭蓋内圧亢進症が複数例認められ、海外の添付文書において注意喚起されていることを踏まえると、本薬の投与に際して頭蓋内圧亢進症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験及び海外の製造販売後における頭蓋内圧亢進症の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.9 脾炎

申請者は、本薬投与による脾炎⁴⁴⁾ について、以下のように説明している。

⁴²⁾ 海外の製造販売後において、網膜剥離、網脈絡膜症等が報告されている。

⁴³⁾ MedDRA HLT の「頭蓋内圧亢進性障害」に該当する事象を集計した。

⁴⁴⁾ MedDRA SMQ の「急性脾炎（広域）」に該当する事象を集計した。

SPJ-101CA-NB 試験における膵炎の発現状況は、表 25 のとおりであった。また、膵炎の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、27（2、125）であった。

表 25 膵炎の発現状況（SPJ-101CA-NB 試験）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎*	7 (43.8)	0
嘔吐	4 (25.0)	0
腹痛	3 (18.8)	0
悪心	2 (12.5)	0
アミラーゼ増加	1 (6.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎は認められなかった。また、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重篤な膵炎は 334 例（うち、5 例以上に発現した事象は、腹痛 254 例、嘔吐 25 例、悪心 24 例、上腹部痛 13 例、膵炎 12 例、急性膵炎 9 例、血中ビリルビン増加 8 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験において認められた膵炎 7 例のうち 4 例は、膵炎が発現する前又は同時期に高 TG 血症が認められておらず、高 TG 血症と無関係に膵炎が発現した可能性が考えられる。また、海外の製造販売後においても、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎が複数例認められ、海外の添付文書において注意喚起されている。

以上より、本薬の投与に際して膵炎の発現に注意が必要であり、臨床試験における膵炎の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.10 聴覚障害

申請者は、本薬投与による聴覚障害⁴⁵⁾について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における聴覚障害の発現状況は、表 26 のとおりであった。1 例に認められた感音性難聴の初回発現時期は本薬投与開始後 37 日目であった。

表 26 聴覚障害の発現状況（SPJ-101CA-NB 試験）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
聴覚障害*	1 (6.3)	0
感音性難聴	1 (6.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な聴覚障害が発現した患者は認められなかった。また、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重篤な聴覚障害は 34 例（うち、5 例以上に認められた事象は、難聴 15 例、耳鳴 13 例、聴力低下 8 例）に認められた。

⁴⁵⁾ MedDRA SMQ の「聴覚障害（狭域）」に該当する事象を集計した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において重篤な聴覚障害は認められていないものの、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重篤な聴覚障害が複数例認められ、海外の添付文書において注意喚起されていることを踏まえると、本薬の投与に際して聴覚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験及び海外の製造販売後における聴覚障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.11 下痢（炎症性腸疾患を含む）

申請者は、本薬投与による下痢⁴⁶⁾について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における下痢の発現状況は、表 27 のとおりであった。また、下痢の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、77.5（35、167）であった。

表 27 下痢の発現状況（SPJ-101CA-NB 試験）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
下痢*	4 (25.0)	0
胃腸炎	3 (18.8)	0
下痢	1 (6.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が発現した患者は認められなかった。また、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重篤な下痢は 271 例（うち、5 例以上に認められた事象は、下痢 237 例、排便回数増加 178 例、過敏性腸症候群 50 例、大腸炎 43 例、血性下痢 9 例）認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において重篤な下痢（炎症性腸疾患を含む）は認められていないものの、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重篤な下痢等が複数例認められ、海外の添付文書において注意喚起されていることを踏まえると、本薬の投与に際して重度の下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験及び海外の製造販売後における下痢の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.12 過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症⁴⁷⁾について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において過敏症は認められなかった。また、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重篤な過敏症は 37 例（うち、5 例以上に認められた事象は、蕁麻疹 14 例、過敏症 10 例、アナフィラキシー反応及び血管性浮腫各 8 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁴⁶⁾ MedDRA SMQ の「非感染性下痢（広域）」に該当する事象を集計した。

⁴⁷⁾ MedDRA PT の「蕁麻疹」、「血管浮腫」、「過敏症」、「薬物過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」に該当する事象を集計した。

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において過敏症は認められていないものの、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重篤な過敏症が認められ、海外の添付文書において注意喚起されていることを踏まえると、本薬の投与に際して過敏症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験及び海外の製造販売後における過敏症の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.13 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害⁴⁸⁾について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における肝機能障害の発現状況は、表 28 のとおりであった。また、肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、83（5、140）であった。

表 28 肝機能障害の発現状況（SPJ-101CA-NB 試験）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	7 (43.8)	0
AST 増加	3 (18.8)	0
低アルブミン血症	2 (12.5)	0
ALT 増加	1 (6.3)	0
血中 ALP 増加	1 (6.3)	0
肝機能異常	1 (6.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害は認められなかった。また、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重篤な肝機能障害は 133 例（うち、5 例以上に認められた事象は、ALT 増加 30 例、AST 増加 27 例、肝酵素上昇 17 例、肝機能検査値上昇 10 例、トランスアミナーゼ上昇及び肝機能検査異常各 9 例、血中ビリルビン増加 8 例、血中アルカリホスファターゼ増加 7 例、肝炎及び高トランスアミナーゼ血症各 6 例）認められた。なお、SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬投与により Hy's law に基づく薬物性肝障害を発現した患者の報告はなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験において肝機能障害が複数例で認められたこと、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重篤な肝機能障害が複数例認められ、海外の添付文書において注意喚起されていること等を踏まえると、本薬の投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況及び対処法について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.14 感染症

申請者は、本薬投与による感染症⁴⁹⁾について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験における感染症の発現状況は、表 29 及び表 30 のとおりであった。また、感染症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、29.5（1、312）であった。

⁴⁸⁾ MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害（広域）」に該当する事象を集計した。

⁴⁹⁾ MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計した。

表 29 感染症の発現状況 (SPJ-101CA-NB 試験)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症*	14 (87.5)	3 (18.8)
結膜炎	3 (18.8)	0
胃腸炎	3 (18.8)	0
インフルエンザ	3 (18.8)	0
外耳炎	3 (18.8)	0
皮膚感染	3 (18.8)	0
上咽頭炎	2 (12.5)	0
急性中耳炎	2 (12.5)	0
肺炎	2 (12.5)	2 (12.5)
RS ウイルス感染	2 (12.5)	1 (6.3)
COVID-19	2 (12.5)	0
急性副鼻腔炎	1 (6.3)	0
麦粒腫	1 (6.3)	0
敗血症	1 (6.3)	1 (6.3)
ウイルス感染	1 (6.3)	0
アデノウイルス感染	1 (6.3)	0
肺炎球菌感染	1 (6.3)	1 (6.3)
ウイルス性腸炎	1 (6.3)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 30 重篤な感染症の発現状況 (SPJ-101CA-NB 試験)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)
	16 例
死亡に至った感染症	0
重篤な感染症	4 (25.0)
敗血症	1 (6.3)
RS ウイルス感染	1 (6.3)
肺炎球菌感染	1 (6.3)
肺炎	1 (6.3)
投与中止に至った感染症	0
休薬に至った感染症	0
減量に至った感染症	0

SPJ-101CA-NB 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が発現した患者は認められなかった。また、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重篤な感染症は 199 例（うち、5 例以上に認められた事象は、ブドウ球菌感染 39 例、鼻前庭炎 30 例、尿路感染 15 例、伝染性単核症 14 例、副鼻腔炎及びインフルエンザ各 11 例、爪囲炎 10 例、上咽頭炎 8 例、COVID-19 及び肺炎各 7 例、感染、口腔ヘルペス及び虫垂炎各 6 例、気管支炎、真菌感染及び単核細胞症症候群各 5 例）に認められ、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症は 4 例（単核細胞症症候群、進行性多巣性白質脳症、JC ウイルス感染、敗血症性ショック、胃感染及び限局性感染各 1 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験において、感染症が複数例で認められているものの、発現した重篤な感染症はいずれも流行感染や前治療の影響も考えられる事象であること、及び海外の製造販売後において重篤な感

感染症が一定数認められているものの、いずれも詳細は不明であるため、本薬との因果関係が明確ではないことを踏まえると、感染症に関して現時点で特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3 効能・効果について

本薬の効能・効果及び効能・効果に関する注意について、申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
大量化学療法後の神経芽腫	低リスク群又は中間リスク群あるいは疾患進行が認められた神経芽腫患者に対する使用経験は限られているため、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
大量化学療法後の神経芽腫	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「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.3.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドライン等における推奨状況並びに SPJ-101CA-NB 試験において確認された本薬の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）を考慮すると、本薬は、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神経芽腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える（7.R.1.1 参照）。また、SPJ-101CA-NB 試験の対象とされなかった、高リスク群以外に分類される神経芽腫患者又は大量化学療法後に疾患進行が認められた患者について、いずれも本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は限定的であることから、いずれの患者に対しても本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、本薬の効能・効果を「大量化学療法後の神経芽腫」と設定し、添付文書の臨床成績の項において SPJ-101CA-NB 試験の対象は大量化学療法を含む集学的治療後に疾患進行が認められない、高リスク群に分類される患者であったことを情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起する。

- 低リスク群又は中間リスク群あるいは疾患進行が認められた神経芽腫患者に対する使用経験は限られているため、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意を以下のように整備した上で、効能・効果を申請どおり「大量化学療法後の神経芽腫」と設定することが適切と判断した。

- 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「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.4 用法・用量について

本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意																																												
通常、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14日間経口投与した後、14日間休薬する。これを1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>対象</th><th>1日量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体重12 kg未満</td><td>体重(kg) × 4.26 mg</td></tr> <tr> <td>体重12 kg以上</td><td>体表面積(m²) × 128 mg</td></tr> </tbody> </table>	対象	1日量	体重12 kg未満	体重(kg) × 4.26 mg	体重12 kg以上	体表面積(m ²) × 128 mg	- 本薬の最小単位は8 mgであるため、1日量を計算し、最も近い16の倍数に切り上げた値を1日量とする。1日量を1日2回に等量で分けて1回量とする。 - 体重又は体表面積から換算した本薬の1回量(1日量)は以下のとおりとする。 ＜体重12 kg未満の患者＞ <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重(kg) *1</th><th>1回量(1日量)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3.7以下</td><td>8 mg/回 (16 mg/日)</td></tr> <tr> <td>3.8以上～7.5以下</td><td>16 mg/回 (32 mg/日)</td></tr> <tr> <td>7.6以上～11.2以下</td><td>24 mg/回 (48 mg/日)</td></tr> <tr> <td>11.3以上～11.9以下</td><td>32 mg/回 (64 mg/日)</td></tr> </tbody> </table> *1：体重は小数点以下1桁に四捨五入する。 ＜体重12 kg以上の患者＞ <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積(m²) *2</th><th>1回量(1日量)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.38以上～0.50以下</td><td>32 mg/回 (64 mg/日)</td></tr> <tr> <td>0.51以上～0.62以下</td><td>40 mg/回 (80 mg/日)</td></tr> <tr> <td>0.63以上～0.75以下</td><td>48 mg/回 (96 mg/日)</td></tr> <tr> <td>0.76以上～0.87以下</td><td>56 mg/回 (112 mg/日)</td></tr> <tr> <td>0.88以上～1.00以下</td><td>64 mg/回 (128 mg/日)</td></tr> <tr> <td>1.01以上～1.12以下</td><td>72 mg/回 (144 mg/日)</td></tr> <tr> <td>1.13以上～1.25以下</td><td>80 mg/回 (160 mg/日)</td></tr> <tr> <td>1.26以上～1.37以下</td><td>88 mg/回 (176 mg/日)</td></tr> <tr> <td>1.38以上～1.50以下</td><td>96 mg/回 (192 mg/日)</td></tr> <tr> <td>1.51以上～1.62以下</td><td>104 mg/回 (208 mg/日)</td></tr> <tr> <td>1.63以上～1.75以下</td><td>112 mg/回 (224 mg/日)</td></tr> <tr> <td>1.76以上～1.87以下</td><td>120 mg/回 (240 mg/日)</td></tr> <tr> <td>1.88以上～2.00以下</td><td>128 mg/回 (256 mg/日)</td></tr> </tbody> </table> *2：体表面積は小数点以下2桁に四捨五入する。 - 本薬を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。	体重(kg) *1	1回量(1日量)	3.7以下	8 mg/回 (16 mg/日)	3.8以上～7.5以下	16 mg/回 (32 mg/日)	7.6以上～11.2以下	24 mg/回 (48 mg/日)	11.3以上～11.9以下	32 mg/回 (64 mg/日)	体表面積(m ²) *2	1回量(1日量)	0.38以上～0.50以下	32 mg/回 (64 mg/日)	0.51以上～0.62以下	40 mg/回 (80 mg/日)	0.63以上～0.75以下	48 mg/回 (96 mg/日)	0.76以上～0.87以下	56 mg/回 (112 mg/日)	0.88以上～1.00以下	64 mg/回 (128 mg/日)	1.01以上～1.12以下	72 mg/回 (144 mg/日)	1.13以上～1.25以下	80 mg/回 (160 mg/日)	1.26以上～1.37以下	88 mg/回 (176 mg/日)	1.38以上～1.50以下	96 mg/回 (192 mg/日)	1.51以上～1.62以下	104 mg/回 (208 mg/日)	1.63以上～1.75以下	112 mg/回 (224 mg/日)	1.76以上～1.87以下	120 mg/回 (240 mg/日)	1.88以上～2.00以下	128 mg/回 (256 mg/日)
対象	1日量																																												
体重12 kg未満	体重(kg) × 4.26 mg																																												
体重12 kg以上	体表面積(m ²) × 128 mg																																												
体重(kg) *1	1回量(1日量)																																												
3.7以下	8 mg/回 (16 mg/日)																																												
3.8以上～7.5以下	16 mg/回 (32 mg/日)																																												
7.6以上～11.2以下	24 mg/回 (48 mg/日)																																												
11.3以上～11.9以下	32 mg/回 (64 mg/日)																																												
体表面積(m ²) *2	1回量(1日量)																																												
0.38以上～0.50以下	32 mg/回 (64 mg/日)																																												
0.51以上～0.62以下	40 mg/回 (80 mg/日)																																												
0.63以上～0.75以下	48 mg/回 (96 mg/日)																																												
0.76以上～0.87以下	56 mg/回 (112 mg/日)																																												
0.88以上～1.00以下	64 mg/回 (128 mg/日)																																												
1.01以上～1.12以下	72 mg/回 (144 mg/日)																																												
1.13以上～1.25以下	80 mg/回 (160 mg/日)																																												
1.26以上～1.37以下	88 mg/回 (176 mg/日)																																												
1.38以上～1.50以下	96 mg/回 (192 mg/日)																																												
1.51以上～1.62以下	104 mg/回 (208 mg/日)																																												
1.63以上～1.75以下	112 mg/回 (224 mg/日)																																												
1.76以上～1.87以下	120 mg/回 (240 mg/日)																																												
1.88以上～2.00以下	128 mg/回 (256 mg/日)																																												

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意																																						
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 <table border="1" data-bbox="183 378 785 542"> <thead> <tr> <th>体重*1</th><th>1回投与量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3.7 kg 以下</td><td>8 mg</td></tr> <tr> <td>3.8 kg 以上 7.5 kg 以下</td><td>16 mg</td></tr> <tr> <td>7.6 kg 以上 11.2 kg 以下</td><td>24 mg</td></tr> <tr> <td>11.3 kg 以上 11.9 kg 以下</td><td>32 mg</td></tr> </tbody> </table> *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 <table border="1" data-bbox="177 631 790 1086"> <thead> <tr> <th>体表面積*2</th><th>1回投与量</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.38 m² 以上 0.50 m² 以下</td><td>32 mg</td></tr> <tr><td>0.51 m² 以上 0.62 m² 以下</td><td>40 mg</td></tr> <tr><td>0.63 m² 以上 0.75 m² 以下</td><td>48 mg</td></tr> <tr><td>0.76 m² 以上 0.87 m² 以下</td><td>56 mg</td></tr> <tr><td>0.88 m² 以上 1.00 m² 以下</td><td>64 mg</td></tr> <tr><td>1.01 m² 以上 1.12 m² 以下</td><td>72 mg</td></tr> <tr><td>1.13 m² 以上 1.25 m² 以下</td><td>80 mg</td></tr> <tr><td>1.26 m² 以上 1.37 m² 以下</td><td>88 mg</td></tr> <tr><td>1.38 m² 以上 1.50 m² 以下</td><td>96 mg</td></tr> <tr><td>1.51 m² 以上 1.62 m² 以下</td><td>104 mg</td></tr> <tr><td>1.63 m² 以上 1.75 m² 以下</td><td>112 mg</td></tr> <tr><td>1.76 m² 以上 1.87 m² 以下</td><td>120 mg</td></tr> <tr><td>1.88 m² 以上 2.00 m² 以下</td><td>128 mg</td></tr> </tbody> </table> *2：体表面積は小数点以下2桁に四捨五入する。	体重*1	1回投与量	3.7 kg 以下	8 mg	3.8 kg 以上 7.5 kg 以下	16 mg	7.6 kg 以上 11.2 kg 以下	24 mg	11.3 kg 以上 11.9 kg 以下	32 mg	体表面積*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	- 本薬を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。 - 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.4.2 参照）
体重*1	1回投与量																																						
3.7 kg 以下	8 mg																																						
3.8 kg 以上 7.5 kg 以下	16 mg																																						
7.6 kg 以上 11.2 kg 以下	24 mg																																						
11.3 kg 以上 11.9 kg 以下	32 mg																																						
体表面積*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																																						

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の①体重 12 kg 以上の患者及び②体重 12 kg 未満の患者における本薬の用法・用量に関する検討を踏まえ、本薬の申請用法・用量を設定した。

① 体重 12 kg 以上の患者における本薬の用法・用量

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神経芽腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CCG-3891 試験）（7.R.2.1 参照）において、体重 12 kg 以上の患者に対する本薬の用法・用量は、「160 mg/m²（体表面積）を1日2回に分けて14日間経口投与した後、14日間休薬する。これを1サイクルとし、6サイクルまで繰り返す。」と設定されていた。SPJ-101CA-NB 試験で使用された製剤及び市販予定製剤は、CCG-3891 試験で使用された製剤（海外先発品）と比較して有効成分の含量が20%減量されているものの、全身曝露量は同等であったこと（6.1.1 及び 6.1.2 参照）から、SPJ-101CA-NB 試験における本薬の1日量は CCG-3891 試験における1日量の80%に相当する 128 mg/m²（体表面積）とし、本薬の用法は CCG-3891 試験と同一の設定とした。SPJ-101CA-NB 試験に組み入れられた患者は16例全例が体重 12 kg 以上であり、当該患者に対する本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、SPJ-101CA-NB 試験における設定どおり体重 12 kg 以上の患者における本薬の申請用法・用量を設定した。

② 体重 12 kg 未満の患者における本薬の用法・用量

高リスク群神経芽腫患者を対象とした 2 つの海外臨床試験 (COG-ANBL0032 試験⁵⁰⁾ 及び COG-ANBL0931 試験⁵¹⁾) において、体重 12 kg 未満の患者に対する本薬の 1 日量は、それぞれ 5.33 mg/kg (体重) 及び 5.34 mg/kg (体重) と設定されていたことから、SPJ-101CA-NB 試験では、当該臨床試験における用量の 80%に相当する 4.26 mg/kg (体重) を 1 日量とし、本薬の用法は体重 12 kg 以上の患者と同一の設定とした。SPJ-101CA-NB 試験に体重 12 kg 未満の患者は組み入れられなかったものの、上記の海外臨床試験と同一の製剤 (海外先発品) が用いられ、同一の用法・用量が設定された国内の特定臨床研究⁵²⁾ において、体重 12 kg 未満の患者 3 例に対する投与経験がある。当該 3 例において、いずれも大量化学療法後の維持療法として登録後 6 カ月以上再発が認められず、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上を踏まえ、SPJ-101CA-NB 試験における設定どおり体重 12 kg 未満の患者における本薬の申請用法・用量を設定した。

なお、SPJ-101CA-NB 試験では本薬 8 又は 16 mg を含むカプセル剤が用いられたことから、患者の体重又は体表面積に基づいて算出した本薬の 1 回投与量に最も近い 8 mg 単位まで切り上げた用量をカプセル剤の 1 回投与量と設定していた。実臨床においては、1 回投与量ではなく 1 日量を算出してから 1 回投与量を決定する方が容易であると考えことから、用法・用量には 1 日量の算出方法を記載した上で、用法・用量に関連する注意の項において、算出した 1 日量を 1 日 2 回に等量で分ける旨を注意喚起し、さらに体重又は体表面積に基づくカプセル剤の用量の早見表を記載することとした。

また、本薬の投与期間について、SPJ-101CA-NB 試験では 6 サイクルまでと設定されていたものの、下記の点等を踏まえると、用法・用量において本薬の投与期間を限定する必要はなく、用法・用量に関連する注意の項において、6 サイクルを超えて本薬を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

- SPJ-101CA-NB 試験において、各サイクルの有害事象の発現割合は第 1 サイクル目で高い傾向が認められたものの、第 2～6 サイクルで明確な差異は認められなかったこと⁵³⁾
- 骨髄移植後の神経芽腫患者を対象に、本薬を 6 サイクル以上投与した海外臨床試験 (J Clin Oncol 1995; 13: 894-901 及び Am J Pediatr Hematol Oncol 1993; 15: 410-5) において、安全性上の特段の懸念は認められていないこと

さらに、海外の診療ガイドラインにおいて、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高リスク群神経芽腫患者に対しては、本薬とジヌツキシマブとの併用投与が推奨されており

⁵⁰⁾ 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神経芽腫患者を対象に本薬単独投与と本薬、ジヌツキシマブ、サルグラモスチム (本邦未承認) 及び IL-2 の併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (N Engl J Med 2010; 363:1324-34)

⁵¹⁾ 大量化学療法を含む集学的治療施行後の高リスク群神経芽腫患者を対象に、本薬、ジヌツキシマブ、サルグラモスチム (本邦未承認) 及び IL-2 の併用投与の安全性等を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (Front. Immunol 2018; 9: 1355)

⁵²⁾ 特定臨床研究「新規発症高リスク神経芽腫に対するイソトレチノイン単独維持療法の安全性・有効性試験 (jRCTs031200107)」

⁵³⁾ SPJ-101CA-NB 試験におけるサイクルごとの有害事象の発現割合 (%) は、第 1～6 サイクルでそれぞれ 100、68.8、62.5、62.5、75.0 及び 75.0 であった。

(7.R.1.1 参照)、実臨床においては、患者の状態に応じて、本薬単独投与又は本薬とジヌツキシマブとの併用投与が選択されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明のうち、本薬の投与期間に関する説明以外は概ね了承した。ただし、患者ごとの1日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・用量において、体重又は体表面積に応じた本薬の投与量を示すことが適切と考える。

また、本薬の投与期間について、上記の申請者の説明に加え、高リスク群神経芽腫が再発すると治癒は困難であり、安全性上のリスクを考慮の上、本薬の投与継続の可否は患者の状態に応じて判断されるものであることを考慮すると、申請者の予定する注意喚起は受入れ可能と判断した。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、下記のように設定することが適切と判断した。なお、カプセル剤の服用が困難な小児患者に対する異なる剤形の製剤のニーズについては、引き続き情報収集を行い、必要に応じて適切な対応を講じることが適切と考える。

<用法・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 ^{*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

*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 ^{*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

*2：体表面積は小数点以下2桁に四捨五入する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬を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。
- 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.4.2 参照）

7.R.4.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

SPJ-101CA-NB 試験では、Grade 3 以上の有害事象が発現した 8 例（高カルシウム血症 6 例及び高 TG 血症 2 例）において、事前に設定された本薬の休薬・減量・中止基準に基づき、本薬が 1 段階又は 2 段階減量された。いずれの患者においても、当該有害事象は回復し、減量した用量で本薬の投与継続が可能であった。なお、本薬の中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった（7.R.3.1 参照）。

SPJ-101CA-NB 試験では、有害事象が発現した際の本薬の休薬・減量・中止基準が設定されていたものの、当該試験で認められた高カルシウム血症及び高 TG 血症は、用法・用量で規定された本薬の 14 日間連日投与後の休薬の期間中に正常化する場合があること、及び次サイクル開始の延期又は対症治療により本薬の減量が不要となる場合があることから、実臨床においては、画一的な休薬・減量・中止基準を規定しなくとも、個々の有害事象に対して柔軟に対応されることが想定される。したがって、用法・用量において、患者の状態により適宜減量する旨を記載し、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、本薬の具体的な用量調節基準を設定する必要はないと判断した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPJ-101CA-NB 試験において設定された本薬の用量調節基準の下で本薬の一定の有効性及び安全性が示されたこと、Grade 3 以上の高カルシウム血症、高 TG 血症等が発現した際に、本薬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、当該試験の設定に基づき、本薬の用量調節基準を設定する必要があると考える。また、減量する場合の投与量は、用法・用量の設定と同様に、実際のカプセル剤の用量を設定すべきと考える。以上より、用法・用量に関連する注意の項において、下記のように本薬の用量調節基準を設定することが適切と判断した。

- 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本薬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*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	

*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		1 段階減量		2 段階減量		3 段階減量	
体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)	体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)	体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)	体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)
0.38 m ² 以上 0.50 m ² 以下	32 mg	0.38 m ² 以上 0.50 m ² 以下	24 mg	0.38 m ² 以上 0.50 m ² 以下	16 mg	0.38 m ² 以上 2.00 m ² 以下	休薬
0.51 m ² 以上 0.62 m ² 以下	40 mg	0.51 m ² 以上 0.66 m ² 以下	32 mg	0.51 m ² 以上 0.66 m ² 以下	24 mg		
0.63 m ² 以上 0.75 m ² 以下	48 mg	0.67 m ² 以上 0.83 m ² 以下	40 mg	0.67 m ² 以上 0.83 m ² 以下	32 mg		
0.76 m ² 以上 0.87 m ² 以下	56 mg	0.84 m ² 以上 1.00 m ² 以下	48 mg	0.84 m ² 以上 1.00 m ² 以下	40 mg		
0.88 m ² 以上 1.00 m ² 以下	64 mg	1.01 m ² 以上 1.16 m ² 以下	56 mg	1.01 m ² 以上 1.20 m ² 以下	48 mg		
1.01 m ² 以上 1.12 m ² 以下	72 mg	1.17 m ² 以上 1.33 m ² 以下	64 mg	1.21 m ² 以上 1.40 m ² 以下	56 mg		
1.13 m ² 以上 1.25 m ² 以下	80 mg	1.34 m ² 以上 1.50 m ² 以下	72 mg	1.41 m ² 以上 1.60 m ² 以下	64 mg		
1.26 m ² 以上 1.37 m ² 以下	88 mg	1.51 m ² 以上 1.66 m ² 以下	80 mg	1.61 m ² 以上 1.80 m ² 以下	72 mg		
1.38 m ² 以上 1.50 m ² 以下	96 mg	1.67 m ² 以上 1.83 m ² 以下	88 mg	1.81 m ² 以上 2.00 m ² 以下	80 mg		
1.51 m ² 以上 1.62 m ² 以下	104 mg	1.84 m ² 以上 2.00 m ² 以下	96 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						

*2：体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

本薬の用量調節基準

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

注) 副作用の Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

- 次サイクルの投与は、以下の基準を参考に、投与延期又は減量すること。

次サイクルの投与開始基準

基準	処置
ALT<300 IU/L	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与を延期する。1 週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1 週間を超えて基準を満たす場合、1 段階減量して開始する。
TG<300 mg/dL	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与を延期する。1 週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1 週間を超えても基準を満たさない場合、高脂血症に対する治療を実施し、同量で開始する。さらに次のサイクルの投与開始日にも基準を満たさない場合、1 段階減量する。
eGFR $\geq$ 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 $\leq$ Grade 1	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与開始を延期する。1 週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1 週間を超えて基準を満たす場合、1 段階減量して開始する。

7.R.5 RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 31 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 31 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 - 腭炎 - 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		

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、SPJ-101CA-NB 試験及び海外臨床試験における有害事象の発現

状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象である精神障害を設定した。

目標症例数及び観察期間については、国内外臨床試験における発現割合及び発現時期を考慮し、それぞれ 160 例及び本剤最終投与後 26 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、神経芽腫を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- 本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.2 参照）について、本薬の臨床試験及び海外製造販売後の情報から、一定程度リスクが明らかにされており、当該事象に関して、現時点で製造販売後調査を実施することにより、積極的に情報収集する必要がある事項はないと考えること

ただし、本薬の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の大量化学療法後の神経芽腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は、RAR に結合し、RAR を介した転写を活性化することにより、MYCN 遺伝子の遺伝子発現を抑制し、CDK4、MDM2 遺伝子等の発現を抑制することで、細胞周期停止を誘導し、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新有効成分含有医薬品であり、大量化学療法後の神経芽腫における治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 11 日

申請品目

[販 売 名] イソトレックスカプセル 8 mg、同カプセル 16 mg
[一 般 名] イソトレチノイン
[申 請 者] サンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 29 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、以下の点等を踏まえると、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神経芽腫患者に対して、本薬の有効性は期待でき、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 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ない高リスク群神経芽腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (SPJ-101CA-NB 試験) において、副次評価項目の一つとされた改訂版 INRC に基づく治験担当医師判定による 1 年 EFS 率及び 1 年 OS 率は、それぞれ 93.8 及び 100%であったこと
- 国内外の教科書等において、SPJ-101CA-NB 試験の対象患者に対する本薬投与について記載されていること

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、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、肺炎、聴覚障害、重度の下痢、過敏症及び肝機能障害であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- 海外の製造販売後において、本薬投与により、うつ病、自殺既遂等を含む精神障害が認められたこと（7.R.2.3 参照）について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。
- 本薬とテトラサイクリン系抗生物質との併用時に頭蓋内圧亢進症を発現した旨の報告があること（Diagnostics 2025; 15: 2547 等）を踏まえ、当該併用に関する注意喚起の要否について、検討する必要がある。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、以下のように判断した。

- 本薬投与による精神障害の発現には特に注意が必要であり、添付文書の重要な基本的注意の項等で注意喚起することが適切である。
- 本薬及びテトラサイクリン系抗生物質はいずれも頭蓋内圧の上昇を起こす可能性があることから、これらの薬剤の併用については、添付文書の相互作用の項で注意喚起した上で、当該リスクについては医療従事者向け及び患者向け資材で情報提供することが適切である。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
大量化学療法後の神経芽腫	• 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「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

＜用法・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*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

*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*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

*2：体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬を 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。
- 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本薬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*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	

*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		1 段階減量		2 段階減量		3 段階減量	
体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)	体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)	体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)	体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)
0.38 m ² 以上 0.50 m ² 以下	32 mg	0.38 m ² 以上 0.50 m ² 以下	24 mg	0.38 m ² 以上 0.50 m ² 以下	16 mg	0.38 m ² 以上 2.00 m ² 以下	休薬
0.51 m ² 以上 0.62 m ² 以下	40 mg	0.51 m ² 以上 0.66 m ² 以下	32 mg	0.51 m ² 以上 0.66 m ² 以下	24 mg		
0.63 m ² 以上 0.75 m ² 以下	48 mg	0.67 m ² 以上 0.83 m ² 以下	40 mg	0.67 m ² 以上 0.83 m ² 以下	32 mg		
0.76 m ² 以上 0.87 m ² 以下	56 mg	0.84 m ² 以上 1.00 m ² 以下	48 mg	0.84 m ² 以上 1.00 m ² 以下	40 mg		
0.88 m ² 以上 1.00 m ² 以下	64 mg	1.01 m ² 以上 1.16 m ² 以下	56 mg	1.01 m ² 以上 1.20 m ² 以下	48 mg		
1.01 m ² 以上 1.12 m ² 以下	72 mg	1.17 m ² 以上 1.33 m ² 以下	64 mg	1.21 m ² 以上 1.40 m ² 以下	56 mg		
1.13 m ² 以上 1.25 m ² 以下	80 mg	1.34 m ² 以上 1.50 m ² 以下	72 mg	1.41 m ² 以上 1.60 m ² 以下	64 mg		
1.26 m ² 以上 1.37 m ² 以下	88 mg	1.51 m ² 以上 1.66 m ² 以下	80 mg	1.61 m ² 以上 1.80 m ² 以下	72 mg		
1.38 m ² 以上 1.50 m ² 以下	96 mg	1.67 m ² 以上 1.83 m ² 以下	88 mg	1.81 m ² 以上 2.00 m ² 以下	80 mg		
1.51 m ² 以上 1.62 m ² 以下	104 mg	1.84 m ² 以上 2.00 m ² 以下	96 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						

*2：体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

本薬の用量調節基準

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

注) 副作用の Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

- 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 $\leq$ Grade 1	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与開始を延期する。1週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1週間を超えて基準を満たす場合、1段階減量して開始する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 乳幼児がカプセル剤の服用が困難であることは明らかなため、当該患者が服用可能な剤形の製剤の開発について、より早い対応を講じてほしい。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するとともに、カプセル剤の服用が困難な小児患者に対する異なる剤形の製剤の開発について、必要に応じて適切な対応を講じるよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 RMP (案)について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP (案)について、表 32 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 32 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 - 肺炎 - 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		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査の計画について、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることを前提に、神経芽腫を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 33 追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
市販直後調査	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

大量化学療法後の神経芽腫

[用法・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*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

*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*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

*2：体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

[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。

[警告]

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. 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。

[禁忌]

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. ビタミン A 製剤を投与中の患者
4. ビタミン A 過剰症の患者

[効能・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「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。

[用法・用量に関連する注意]

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。
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*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	

*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		1 段階減量		2 段階減量		3 段階減量	
体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)	体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)	体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)	体表面積*2	1 回投与量 (1 日 2 回)
0.38 m ² 以上 0.50 m ² 以下	32 mg	0.38 m ² 以上 0.50 m ² 以下	24 mg	0.38 m ² 以上 0.50 m ² 以下	16 mg	0.38 m ² 以上 2.00 m ² 以下	休薬
0.51 m ² 以上 0.62 m ² 以下	40 mg	0.51 m ² 以上 0.66 m ² 以下	32 mg	0.51 m ² 以上 0.66 m ² 以下	24 mg		
0.63 m ² 以上 0.75 m ² 以下	48 mg	0.67 m ² 以上 0.83 m ² 以下	40 mg	0.67 m ² 以上 0.83 m ² 以下	32 mg		
0.76 m ² 以上 0.87 m ² 以下	56 mg	0.84 m ² 以上 1.00 m ² 以下	48 mg	0.84 m ² 以上 1.00 m ² 以下	40 mg		
0.88 m ² 以上 1.00 m ² 以下	64 mg	1.01 m ² 以上 1.16 m ² 以下	56 mg	1.01 m ² 以上 1.20 m ² 以下	48 mg		
1.01 m ² 以上 1.12 m ² 以下	72 mg	1.17 m ² 以上 1.33 m ² 以下	64 mg	1.21 m ² 以上 1.40 m ² 以下	56 mg		
1.13 m ² 以上 1.25 m ² 以下	80 mg	1.34 m ² 以上 1.50 m ² 以下	72 mg	1.41 m ² 以上 1.60 m ² 以下	64 mg		
1.26 m ² 以上 1.37 m ² 以下	88 mg	1.51 m ² 以上 1.66 m ² 以下	80 mg	1.61 m ² 以上 1.80 m ² 以下	72 mg		
1.38 m ² 以上 1.50 m ² 以下	96 mg	1.67 m ² 以上 1.83 m ² 以下	88 mg	1.81 m ² 以上 2.00 m ² 以下	80 mg		
1.51 m ² 以上 1.62 m ² 以下	104 mg	1.84 m ² 以上 2.00 m ² 以下	96 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						

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

注) 副作用の Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

3. 次サイクルの投与は、以下の基準を参考に、投与延期又は減量すること。

次サイクルの投与開始基準

基準	処置
ALT<300 IU/L	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与を延期する。1 週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1 週間を超えて基準を満たす場合、1 段階減量して開始する。
TG<300 mg/dL	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与を延期する。1 週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1 週間を超えても基準を満たさない場合、高脂血症に対する治療を実施し、同量で開始する。さらに次のサイクルの投与開始日にも基準を満たさない場合、1 段階減量する。
eGFR $\geq$ 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 $\leq$ Grade 1	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与開始を延期する。1 週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1 週間を超えて基準を満たす場合、1 段階減量して開始する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-6h}	AUC from time zero to 6 hours	投与 0 時間後から 6 時間後までの AUC
AUC _{0-12h}	AUC from time zero to 12 hours	投与 0 時間後から 12 時間後までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
CDK4	cyclin dependent kinase 4	サイクリン依存性キナーゼ 4
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したイソトレチノイン
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole	4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	half maximal effective concentration	50%効果濃度
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GD2	disialoganglioside 2	ジシアロガングリオシド 2
GM-CSF	granulocyte macrophage colony stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HDAC	histone deacetylase	ヒストン脱アセチル化酵素
HEPM	human embryonic palatal mesenchymal	ヒト胎芽口蓋間葉
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
³ H 標識体		³ H 標識したイソトレチノイン
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度

略語	英語	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
INRC	International Neuroblastoma Response Criteria	国際神経芽細胞腫応答基準
INRG	International Neuroblastoma Risk Group	
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _m	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LD ₅₀	50% lethal dose	半数致死量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MAP-2c	microtubule-associated protein-2c	
MDM2	mouse double minute 2	
MF	master file	原薬等登録原簿
MYCN	MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor	
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroblastoma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準
NCI-PDQ	National Cancer Institute - Physician Data Query, Neuroblastoma Treatment-Health Professional Version	
NCoR	nuclear receptor co-repressor	
NeuN	neuronal nuclei	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PMN	polymorphonuclear neutrophil	多形核好中球
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
(Q) SAR	(quantitative) structure-activity relationship	(定量的) 構造活性相関

略語	英語	日本語
RAR	retinoic 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
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RXR	retinoid X receptor	レチノイン X 受容体
SCE	sister chromatid exchange	姉妹染色分体交換
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TG	triglyceride	トリグリセリド
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		小児がん診療ガイドライン 2016 年版、日本小児血液・がん学会編
ジヌツキシマブ		ジヌツキシマブ (遺伝子組換え)
承認申請		製造販売承認申請
本薬		イソトレチノイン