イソトレックスカプセル 8mg、同 16mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は,
サンファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に
本資料を利用することはできません。

サンファーマ株式会社

イソトレチノイン
イソトレックスカプセル 8mg、同 16mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

サンファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

イソトレチノイン（以下、「本薬」）は、1982 年に米国において、重症難治性結節性ざ瘡患者に対する経口治療薬 Accutane®（Roche 社）として初めて承認された。2012 年には、米国において、消化管における吸収性を向上させることにより食後投与の制限をなくしたイソトレチノイン製剤である Absorica®（以下、「従来製剤」）（Ciphar 社）が承認され、現在は Sun Pharmaceutical Industries Limited（以下、「Sun Pharma 社」）により販売されている。その後、Sun Pharma 社は、原薬の微粒子化により有効成分の含量が 20%減量されているにもかかわらず、従来製剤と同等の全身暴露が得られる Absorica LD®を開発し、2019 年に米国において、505（b）（2）申請にもとづき承認された。

本薬はビタミン A 誘導体であり、神経芽腫細胞株において神経突起の伸長を伴う神経分化が認められたことが報告されている[1)]。高リスク神経芽腫は、寛解導入療法（多剤併用化学療法）、強化療法（造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法）、外科切除術、及び放射線治療を組み合わせた集学的治療法を行ったとしても、3 年無増悪生存割合が 30%前後に過ぎない。1999 年に公表された米国 Children's Cancer Group（CCG）によるランダム化比較試験[2)]（CCG-3891 試験）の結果、本薬による維持治療を実施した場合の 3 年無イベント生存割合の無治療に対する上乗せ効果は約 17%（維持療法群 46.6±6%、無治療群 29.5±5%、p＝0.027）であった。この結果を踏まえ、本薬は国内外において神経芽腫に対して未承認であるにもかかわらず、海外のガイドライン等[3),4)]では推奨治療として記載され、国内がん診療ガイドライン[5)]では推奨グレード 1A と高い評価を得ている。

2020 年 9 月 16 日に開催された「医療上の必要性が高い未承認薬・適用外薬検討会議（第 42 回）」において、本薬は高リスク神経芽腫の維持療法に対して医療上の必要性が高いと判断され、2020 年 10 月 12 日に「医療上の必要性の高い未承認薬」として厚生労働省から申請者に対して開発の検討依頼がなされた。申請者は受諾の意向を示し、本薬の国内開発に着手した。

本薬は、神経芽腫を予定される効能又は効果として、2023 年 12 月 22 日に希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R5 薬）第 591 号、医薬薬審発 1222 第 3 号）された。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

Absorica LD®は、2019 年に米国において、2023 年にカナダにおいて、それぞれ承認されている。SPJ-101CA（以下、「本剤」）が Absorica LD®と異なるのは、カプセルに使用されている色素を変更した点、及びバンドシール液に微量成分を追加した点である。

本剤において国内の承認申請要件を満たすため、米国及びカナダで取得したデータに加えて、長期安定性試験（1 ロット）、加速試験（2 ロット）、及び苛酷試験（熱及び湿度）（1 ロット）を実施した。

1.5.2.2 非臨床試験成績の概略

本薬は長年にわたり研究対象とされ、本薬を含有する医薬品が世界で最初に承認された 1982 年以後、約 40 年以上にわたり実臨床で使用されてきた。したがって、ヒトにおける安全な投与を裏付ける十分なデータは既に得られており、新たな非臨床試験は実施せず、公表された文献にもとづいて評価を行った。

1.5.2.3 臨床試験成績の概略

高リスク神経芽腫の小児を対象に、従来製剤としてイソトレチノイン 100～200 mg/m^2/日を経口投与し暴露量の線形性を検討[6]したところ、当該用量の範囲において、最高血中濃度及び AUC に用量比例性が示された。

従来製剤の神経芽腫に対する有効性について、CCG-3891 試験において、大量化学療法、骨髄移植、及び放射線照射などの集学的治療を実施した後の Stage 3 の神経芽腫の小児を対象に、無治療群及び従来製剤 160 mg/m^2/日を投与した維持療法群を比較検討した結果[2]、維持療法群の無治療群に対する優越性が示された。

日本人を対象に、集学的治療後の高リスク神経芽腫に対する維持療法としての本剤の安全性及び有効性並びに血中薬物動態を評価することを目的として、CCG-3891 試験における臨床有効用量 160 mg/m^2/日の 80%に相当する本剤 128 mg/m^2/日を用いた国内第 II 相試験（SPJ-101CA-NB 試験）が医師主導試験として実施された。その結果、主要評価項目の評価時点である投与開始 6 ヵ月後において、本剤に起因する重症有害事象発生割合は、安全性の許容範囲内と判断された。また、1 年時点までに追加のイベントは認められず、同時期における無イベント生存割合は 93.8%であった。

1.5.2.4 特記事項

申請者は国内において「重症難治性ざ瘡」を目標とする効能又は効果としても本剤を開発しており、第 I 相試験（SPJ-101CA-21-01 試験）及び第 III 相試験（SPJ-101CA-24-01 試験）の実施を終了している。

開発経緯図

試験項目				実施主体
品質	安定性試験	製剤	長期安定性試験（1ロット）	Sun Pharmaceutical Industries Limited
			加速試験（2ロット）	Sun Pharmaceutical Industries Limited
			苛酷試験（熱及び湿度）（1ロット）	Sun Pharmaceutical Industries Limited

治験実施計画書識別番号			実施主体
臨床	国内	SPJ-101CA-21-01試験（第1相）	申請者
		SPJ-101CA-NB試験（第2相）	医師主導治験
		SPJ-101CA-24-01試験（第3相）	申請者

[redacted]

参考文献

1) Ponthan F, Johnsen JI, Klevenvall L, Castro J, Kogner P., The synthetic retinoid RO 13-6307 induces neuroblastoma differentiation *in vitro* and inhibits neuroblastoma tumour growth *in vivo*. Int J Cancer. 2003;104:418.24
2) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP. Children's Cancer Group. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. N Engl J Med 1999; 341:1165-73.
3) Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, National Cancer Institute at the National Institutes of Health, https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq
4) HIGH-RISK NEUROBLASTOMA STANDARD CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS, SIPO Europe
5) 小児がん診療ガイドライン（2016 年版），一般社団法人日本小児血液・がん学会, https://www.jspho.org/journal/guideline.html
6) Khan AA, Judith G, Villablanca C, Patrick Reynolds・Vassilios I. Pharmacokinetic studies of 13-cis -retinoic acid in pediatric patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation. Cancer Chemother Pharmacol 1996; 39:34-41.

イソトレチノイン
イソトレックスカプセル 8mg、同 16mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

サンファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤の外国における承認状況を表 1.6-1 に示した。本剤は微粉化技術により従来製剤（米国及びカナダにおける Absorica®）より薬物含量を 20%減量させたハードカプセル製剤（米国及びカナダにおける Absorica LD®に相当）であるが、欧州において本剤は承認を得ておらず販売されていない。

表 1.6-1 本剤の外国における承認状況

国名	承認年月	Indication
米国	2019 年 11 月	For the treatment of severe recalcitrant nodular acne in non-pregnant patients 12 years of age and older with multiple inflammatory nodules with a diameter of 5 mm or greater（5 ミリメートル以上の複数の炎症性結節を伴う重症難治性結節性ざ瘡）
カナダ	2023 年 6 月	For the treatment of severe nodular and/or inflammatory acne, acne conglobata and recalcitrant acne in patients 12 years of age and older（重症結節性又は炎症性ざ瘡、集簇性ざ瘡、及び難治性ざ瘡）

1.6.2 外国における添付文書

1.6.2.1 企業中核データシート

Absorica LD®及び Absorica®の企業中核データシート及びその和訳を次頁以降に示した。

1.6.2.2 米国添付文書

Absorica LD®及び Absorica®の米国添付文書及びその和訳を次頁以降に示した。

以上

Global Regulatory Affairs

ABSORICA/ ABSORICA LD

(isotretinoin capsule for oral use)

ABSORICA Capsules: 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg and 40 mg

ABSORICA LD Capsules: 8 mg, 16 mg, 20 mg, 24 mg, 28 mg and 32 mg

Core Data Sheet (CDS)



Confidential
Property of Sun Pharmaceutical Industries Limited
May not be used, divulged, published or otherwise disclosed without the consent of Sun Pharmaceutical Industries Limited

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ABSORICA/ABSORICA LD safely and effectively. See full prescribing information for ABSORICA/ABSORICA LD.

ABSORICA® (isotretinoin) capsules, for oral use
ABSORICA LD® (isotretinoin) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 1982

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY - CONTRAINDICATED IN PREGNANCY
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **ABSORICA/ABSORICA LD can cause life-threatening birth defects and is contraindicated in pregnancy. There is an extremely high risk that life-threatening birth defects will result if pregnancy occurs while taking ABSORICA/ABSORICA LD in any amount, even for short periods of time. Potentially any fetus exposed during pregnancy can be affected. There are no accurate means of determining whether an exposed fetus has been affected. (4, 5.1, 8.1)**
- **ABSORICA/ABSORICA LD are available only through a restricted program called the iPLEDGE® REMS. (5.2)**

----------INDICATIONS AND USAGE----------
ABSORICA and ABSORICA LD are retinoids indicated for the treatment of severe recalcitrant nodular acne in non-pregnant patients 12 years of age and older with multiple inflammatory nodules with a diameter of 5 mm or greater. Because of significant adverse reactions associated with its use, ABSORICA and ABSORICA LD are reserved for patients with severe nodular acne who are unresponsive to conventional therapy, including systemic antibiotics. (1)

Limitations of Use:
If a second course of ABSORICA/ABSORICA LD therapy is needed, it is not recommended before a two-month waiting period because the patient's acne may continue to improve following a 15 to 20-week course of therapy. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- ABSORICA is not substitutable with ABSORICA LD because of different bioavailability and recommended dosage. (2.1, 5.3)
- Recommended dosage for:
  - **ABSORICA is 0.5 to 1 mg/kg/day** given in two divided doses without regard to meals for 15 to 20 weeks (2.1)
  - **ABSORICA LD is 0.4 to 0.8 mg/kg/day** given in two divided doses without regard to meals for 15 to 20 weeks (2.1)
- Adult patients with very severe disease (scarring, trunk involvement) may increase dosage to 2 mg/kg/day of ABSORICA (1.6 mg/kg/day of ABSORICA LD) in divided doses. (2.1)
- Once daily dosing is not recommended. (2.1)
- If a dose of ABSORICA/ABSORICA LD is missed, just skip that dose. Do not take two doses of ABSORICA/ABSORICA LD at the same time. (2.1)
- Perform pregnancy tests prior to prescribing, each month during therapy, end of therapy, and one month after discontinuation. (2.3, 8.3)
- Prior to prescribing, perform fasting lipid profile and liver function tests. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
ABSORICA Capsules: 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg and 40 mg (3)
ABSORICA LD Capsules: 8 mg, 16 mg, 20 mg, 24 mg, 28 mg and 32 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Pregnancy (4.1, 8.1)
- Hypersensitivity to this product or any of its components (4.2, 5.14)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Psychiatric Disorders (depression, psychosis, suicidal thoughts and behavior, and aggressive and/or violent behaviors): Prior to and during therapy assess for these conditions; stop if these conditions occur on therapy (5.4)
- Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri): Avoid use with concomitant tetracyclines (5.5)
- Serious Skin Reactions: Monitor for Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and other serious skin reactions (5.6)
- Acute Pancreatitis: If occurs, discontinue treatment (5.7)
- Lipid Abnormalities (hypertriglyceridemia, low HDL, and elevation of cholesterol): Monitor lipid levels at regular intervals; stop if hypertriglyceridemia cannot be controlled (5.8)
- Hearing Impairment: Discontinue and refer to specialized care (5.9)
- Hepatotoxicity: Monitor liver function tests prior to and during therapy (5.10, 5.15)
- Inflammatory Bowel Disease: Discontinue for abdominal pain, rectal bleeding, or severe diarrhea (5.11)
- Musculoskeletal Abnormalities: Arthralgias, back pain, decreases in bone mineral density and premature epiphyseal closure (5.12)
- Ocular Abnormalities e.g., corneal opacities, decreased night vision: If visual symptoms occur, discontinue and refer for an ophthalmological exam (5.13)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (incidence ≥ 5%) are: dry lips, dry skin, back pain, dry eye, arthralgia, epistaxis, headache, nasopharyngitis, chapped lips, dermatitis, increased creatine kinase, cheilitis, musculoskeletal discomfort, upper respiratory tract infection, reduced visual acuity. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sun Pharmaceutical Industries, Inc. at 1-800-818-4555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch or iPLEDGE at (1-866-495-0654).

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Vitamin A: may cause additive adverse reactions (7.1)
- Tetracyclines: avoid concomitant use (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Lactation: Breastfeeding not recommended (8.2).

See Section 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 07/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY – CONTRAINDICATED IN PREGNANCY
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Duration of Use
2.3 Laboratory Testing Prior to Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
4.1 Pregnancy
4.2 Hypersensitivity
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Embryo-fetal Toxicity
5.2 iPLEDGE Program
5.3 ABSORICA and ABSORICA LD are Not Substitutable
5.4 Psychiatric Disorders
5.5 Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri)
5.6 Serious Skin Reactions
5.7 Pancreatitis
5.8 Lipid Abnormalities
5.9 Hearing Impairment
5.10 Hepatotoxicity
5.11 Inflammatory Bowel Disease
5.12 Musculoskeletal Abnormalities
5.13 Ocular Abnormalities
5.14 Hypersensitivity Reactions
5.15 Laboratory Abnormalities and Laboratory Monitoring for Adverse Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Vitamin A
7.2 Tetracyclines
7.3 Phenytoin
7.4 Systemic Corticosteroids
7.5 Norethindrone/ethinyl estradiol
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis and Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

---

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY – CONTRAINDICATED IN PREGNANCY

ABSORICA/ABSORICA LD can cause life-threatening birth defects and is contraindicated in pregnancy. There is an extremely high risk that life-threatening birth defects will result if pregnancy occurs while taking any amount of ABSORICA/ABSORICA LD even for short periods of time. Potentially any fetus exposed during pregnancy can be affected. There are no accurate means of determining prenatally whether an exposed fetus has been affected. If pregnancy occurs, discontinue ABSORICA/ABSORICA LD immediately and refer the patient to an Obstetrician-Gynecologist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Because of the risk of embryo-fetal toxicity, ABSORICA and ABSORICA LD are available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the iPLEDGE REMS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

ABSORICA and ABSORICA LD are indicated for the treatment of severe recalcitrant nodular acne in non-pregnant patients 12 years of age and older with multiple inflammatory nodules with a diameter of 5 mm or greater. Because of significant adverse reactions associated with its use, ABSORICA and ABSORICA LD are reserved for patients with severe nodular acne who are unresponsive to conventional therapy, including systemic antibiotics.

Limitations of Use:
If a second course of ABSORICA/ABSORICA LD therapy is needed, it is not recommended before a two-month waiting period because the patient's acne may continue to improve following a 15 to 20-week course of therapy *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

ABSORICA is not substitutable with ABSORICA LD *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. The recommended dosage of:

- **ABSORICA is 0.5 to 1 mg/kg/day** given in two divided doses with or without meals for 15 to 20 weeks (see Table 1).
- **ABSORICA LD is 0.4 to 0.8 mg/kg/day** given in two divided doses with or without meals for 15 to 20 weeks (see Table 2).

To decrease the risk of esophageal irritation, instruct patients to swallow the capsules with a full glass of liquid. During treatment, the dosage may be adjusted according to response of the disease and/or adverse reactions, some of which may be dose-related. Adult patients whose disease is very severe with scarring or is primarily manifested on the trunk may require dosage adjustments up to **2 mg/kg/day for ABSORICA (1.6 mg/kg/day for ABSORICA LD)** in divided doses, as tolerated.

The safety and effectiveness of once daily dosing with ABSORICA/ABSORICA LD has not been established and is not recommended.

If a dose of ABSORICA/ABSORICA LD is missed, just skip that dose. Do not take two doses of ABSORICA/ABSORICA LD at the same time.

Table 1: ABSORICA Daily Dosage by Body Weight[1]

	Total Daily Dosage (mg)[1]

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Body Weight	0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg
40 kg	20	40	80
50 kg	25	50	100
60 kg	30	60	120
70 kg	35	70	140
80 kg	40	80	160
90 kg	45	90	180
100 kg	50	100	200

[1] Administer in two divided doses with or without meals

Table 2: ABSORICA LD Daily Dosage by Body Weight[1]

Body Weight	Total Daily Dosage (mg)[1]		
	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg
40 kg	16	32	64
50 kg	20	40	80
60 kg	24	48	96
70 kg	28	56	112
80 kg	32	64	128
90 kg	36	72	144
100 kg	40	80	160

[1] Administer in two divided doses with or without meals

2.2 Duration of Use

A normal course of treatment is 15 to 20 weeks. If the total nodule count has been reduced by more than 70% prior to completing 15 to 20 weeks of treatment, may discontinue ABSORICA/ABSORICA LD.

After a period of 2 months or more off therapy, and if warranted by persistent or recurring severe nodular acne, may initiate a second course of ABSORICA/ABSORICA LD in patients who have completed skeletal growth. The use of another course of ABSORICA/ABSORICA LD therapy is not recommended before a two-month waiting period because the patient's acne may continue to improve after a 15 to 20-week course of therapy. The optimal interval before retreatment has not been defined for patients who have not completed skeletal growth.

Long-term use of ABSORICA/ABSORICA LD, even in low dosages, has not been studied, and is not recommended. The effect of long-term use of ABSORICA/ABSORICA LD on bone loss is unknown *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

2.3 Laboratory Testing Prior to Administration

The following laboratory testing **must** be completed prior to ABSORICA/ABSORICA LD use:

- **Pregnancy testing: Ensure patient is not pregnant prior to administering ABSORICA/ABSORICA LD** *[see Contraindications (4) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*
- A fasting lipid profile including triglycerides *[see Warnings and Precautions (5.8, 5.15)]*.
- Liver function tests *[see Warnings and Precautions (5.10, 5.15)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ABSORICA and ABSORICA LD have different dosage regimens *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Although ABSORICA and ABSORICA LD have a 20 mg strength, these strengths have different bioavailability and are not substitutable.

ABSORICA is available in 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg and 40 mg capsules.

- **10 mg:** Dark yellow, opaque, capsule imprinted with black ink "**G240**" on cap and "**10**" on the body
- **20 mg:** Red, opaque, capsule imprinted with black ink "**G241**" on cap and "**20**" on the body
- **25 mg:** Green, opaque, capsule imprinted with white ink "**G342**" on cap and "**25**" on the body
- **30 mg:** Brown, opaque, capsule imprinted with white ink "**G242**" on cap and "**30**" on the body

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

- **35 mg:** Dark blue, opaque, capsule imprinted with white ink "**G343**" on cap and "**35**" on the body
- **40 mg:** Brown and red, capsule imprinted with white ink "**G325**" on cap and "**40**" on the body

ABSORICA LD is available in 8 mg, 16 mg, 20 mg, 24 mg, 28 mg and 32 mg opaque-printed, hard-gelatin capsules.

- **8 mg:** A size 3, light green with a colorless band (the cap is printed in white with "**RL29**" and the body is printed in white with "**RL29**").
- **16 mg:** A size 2, dark blue with a colorless band (the cap is printed in white with "**RL30**" and the body is printed in white with "**RL30**").
- **20 mg**: A size 1, dark pink with a colorless band (the cap is printed in black with "**RL33**"and the body is printed in black with "**RL33**").
- **24 mg:** A size 1, yellow with a colorless band (the cap is printed in white with "**RL31**" and the body is printed in white with "**RL31**").
- **28 mg:** A size 0, light blue, with a colorless band (the cap is printed in black with "**RL34**" and the body is printed in black with "**RL34**").
- **32 mg:** A size 0, caramel with a colorless band (the cap is printed in white with "**RL32**" and the body is printed in white with "**RL32**").

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Pregnancy

ABSORICA/ABSORICA LD is contraindicated in pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

4.2 Hypersensitivity

ABSORICA/ABSORICA LD is contraindicated in patients with hypersensitivity to isotretinoin (or Vitamin A, given the chemical similarity to isotretinoin) or to any of its components (anaphylaxis and other allergic reactions have occurred) *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

ABSORICA/ABSORICA LD is contraindicated in pregnancy *[see Contraindications (4.1)]*. Based on human data, ABSORICA/ABSORICA LD can cause fetal harm when administered to a pregnant patient. There is an extremely high risk that life-threatening birth defects will result if pregnancy occurs while taking any amount of ABSORICA/ABSORICA LD even for short periods of time. Potentially any fetus exposed during pregnancy can be affected. There are no accurate means of determining prenatally whether an exposed fetus has been affected. Major congenital malformations, spontaneous abortions, and premature births have been documented following exposure to isotretinoin during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

If a pregnancy occurs during ABSORICA/ABSORICA LD treatment, discontinue ABSORICA/ABSORICA LD immediately and refer the patient to an obstetrician/gynecologist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling. Any suspected fetal exposure during or 1 month after ABSORICA/ABSORICA LD therapy must be reported immediately to the FDA via the MedWatch telephone number 1-800-FDA-1088, and also to the iPLEDGE pregnancy registry at 1-866-495-0654 or via the internet (www.ipledgeprogram.com).

Patients must be informed not to donate blood during ABSORICA/ABSORICA LD therapy and for 1 month following discontinuation because the blood might be given to a pregnant patient whose fetus must not be exposed to isotretinoin.

ABSORICA/ABSORICA LD is available only through a restricted program under a REMS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5.2 iPLEDGE Program

ABSORICA/ABSORICA LD are available only through a restricted program under a REMS called the iPLEDGE REMS because of the risk of embryo-fetal toxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Notable requirements of the iPLEDGE REMS include the following:

- Prescribers must be certified with the program and comply with the following requirements:

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

  - Determine reproductive status of all patients prior to initiating treatment
  - Provide contraception counseling to patients who can get pregnant prior to and during treatment, or refer patients who can get pregnant to an expert for such counseling
  - Provide scheduled pregnancy testing, and verify and document the negative pregnancy test result prior to writing each prescription, for no more than a 30-day supply
- Patients who can become pregnant must be enrolled by signing an informed consent form and must comply with the following requirements
  - Comply with the pregnancy testing and contraception requirements *[see Use in Specific Populations (8.3)]*
  - Demonstrate comprehension of the safe-use conditions of the program every month
  - Obtain the prescription within 7 days of the pregnancy test collection
- Patients who cannot become pregnant must be enrolled by signing an informed consent form and must obtain the prescription within 30 days of the office visit
- Pharmacies that dispense ABSORICA/ABSORICA LD must be certified by being registered and activated in the program, must only dispense to patients who are authorized to receive ABSORICA/ABSORICA LD, and comply with the following requirements:
  - Only dispense a maximum of a 30-day supply with a Medication Guide.
  - Do not dispense refills. Dispense only with a new prescription and a new authorization from the program.
  - Return ABSORICA/ABSORICA LD to inventory if patients do not obtain the prescription by the *"Do Not Dispense To After"* date
- Wholesalers and distributors must be registered with the program and must only distribute to certified pharmacies.

Further information, including a list of qualified pharmacies and distributors, is available at www.ipledgeprogram.com or 1-866-495-0654.

5.3 ABSORICA and ABSORICA LD are Not Substitutable

Given that the bioavailability and the recommended dosage of ABSORICA and ABSORICA LD are different, ABSORICA and ABSORICA LD are not substitutable. For example, ABSORICA and ABSORICA LD have a 20 mg strength; however, these strengths have different bioavailability and are not substitutable.

5.4 Psychiatric Disorders

ABSORICA/ABSORICA LD may cause depression, psychosis and, rarely, suicidal ideation, suicide attempts, suicide, and aggressive and/or violent behaviors *[see Adverse Reactions (6)]*.

Healthcare providers should be alert to the warning signs of psychiatric disorders to help ensure patients receive the help they need (Prescribers should read the brochure, *Recognizing Psychiatric Disorders in Adolescents and Young Adults: A Guide for Prescribers of Isotretinoin).* Prior to initiation of ABSORICA/ABSORICA LD therapy, patients and family members should be asked about any history of psychiatric disorder, and at each visit during therapy patients should be assessed for symptoms of depression, mood disturbance, psychosis, or aggression to determine if further evaluation is necessary.

Patients should immediately stop ABSORICA/ABSORICA LD and the patient (or caregiver) should promptly contact their prescriber if the patient develops depression, mood disturbance, psychosis, or aggression. Discontinuation of ABSORICA/ABSORICA LD may be insufficient; further evaluation may be necessary such as a referral to a mental healthcare professional.

5.5 Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri)

Isotretinoin use has been associated with cases of intracranial hypertension (pseudotumor cerebri), some of which involved concomitant use of tetracyclines. Concomitant treatment with tetracyclines should therefore be avoided with ABSORICA/ABSORICA LD use. Early signs and symptoms of intracranial hypertension include papilledema, headache, nausea and vomiting, and visual disturbances. Patients with these symptoms should be screened for papilledema and, if present, they should be told to discontinue ABSORICA/ABSORICA LD immediately and be referred to a neurologist for further diagnosis and care *[see Adverse Reactions (6)]*.

5.6 Serious Skin Reactions

There have been postmarketing reports of erythema multiforme and severe skin reactions [e.g., Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN)] associated with isotretinoin use. These reactions may be serious and

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

result in death, life-threatening events, hospitalization, or disability. Patients should be monitored closely for severe skin reactions, and ABSORICA/ABSORICA LD should be discontinued if they occur.

5.7 Pancreatitis

Acute pancreatitis has been reported with isotretinoin use in patients with either elevated or normal serum triglyceride levels. In rare instances, fatal hemorrhagic pancreatitis has been reported. If symptoms of pancreatitis occur, discontinue ABSORICA/ABSORICA LD and seek medical attention.

5.8 Lipid Abnormalities

Elevations of serum triglycerides above 800 mg/dL have been reported with isotretinoin use. In clinical trials, marked elevations of serum triglycerides, decreases in high-density lipoproteins (HDL), and increases in cholesterol levels were reported in 25%, 15%, and 7% of patients treated with isotretinoin capsules, respectively. These lipid changes were reversible upon isotretinoin capsule cessation. Some patients have been able to reverse triglyceride elevation by reduction in weight and restriction of dietary fat and alcohol while continuing isotretinoin or through dosage reduction. The cardiovascular consequences of hypertriglyceridemia associated with isotretinoin are unknown.

Fasting lipid tests should be performed before ABSORICA/ABSORICA LD treatment and then at intervals until the lipid response to ABSORICA/ABSORICA LD is known, which usually occurs within 4 weeks. Careful consideration should be given to risk/benefit of ABSORICA/ABSORICA LD in patients who are at higher risk of hypertriglyceridemia (e.g., patients with diabetes, obesity, increased alcohol intake, lipid metabolism disorder or familial history of lipid metabolism disorder). If ABSORICA/ABSORICA LD therapy is instituted in such patients, more frequent checks of serum values for lipids are recommended *[see Warnings and Precautions (5.15)]*. ABSORICA/ABSORICA LD should be stopped if hypertriglyceridemia cannot be controlled.

5.9 Hearing Impairment

Impaired hearing has been reported in patients taking isotretinoin; in some cases, the hearing impairment has been reported to persist after therapy has been discontinued. Mechanism(s) and causality for this reaction have not been established. Patients who experience tinnitus or hearing impairment should discontinue ABSORICA/ABSORICA LD treatment and be referred for specialized care for further evaluation.

5.10 Hepatotoxicity

Clinical hepatitis has been reported with isotretinoin use. Additionally, mild to moderate elevations of liver enzymes have been observed in approximately 15% of individuals treated during clinical trials with isotretinoin capsules, some of which normalized with dosage reduction or continued administration of the drug. If normalization does not readily occur or if hepatitis is suspected during treatment, ABSORICA/ABSORICA LD should be discontinued.

5.11 Inflammatory Bowel Disease

Isotretinoin has been associated with inflammatory bowel disease (including regional ileitis) in patients without a prior history of intestinal disorders. In some instances, symptoms have been reported to persist after isotretinoin treatment has been stopped. Patients experiencing abdominal pain, rectal bleeding or severe diarrhea should discontinue ABSORICA/ABSORICA LD immediately *[see Adverse Reactions (6)]*.

5.12 Musculoskeletal Abnormalities

Bone Mineral Density Changes, Osteoporosis, and Fractures

Isotretinoin may have a negative effect on bone mineral density (BMD) in some patients. In a clinical trial of ABSORICA and another isotretinoin capsule product, 27/306 (9%) of adolescents had BMD declines, defined as ≥ 4% lumbar spine or total hip, or ≥ 5% femoral neck, during the 20-week treatment period. Repeat scans conducted within 2 to 3 months after the post-treatment scan showed no recovery of BMD. Long-term data at 4 to 11 months showed that 3 out of 7 patients had total hip and femoral neck BMD below pre-treatment baseline, and 2 others did not show the increase in BMD above baseline expected in this adolescent population. Therefore, healthcare providers should use caution when prescribing ABSORICA/ABSORICA LD to patients with a history of childhood osteoporosis conditions, osteomalacia, or other disorders of bone metabolism. This would include patients diagnosed with anorexia nervosa and those who are on chronic drug therapy that causes drug-induced osteoporosis/osteomalacia and/or affects vitamin D metabolism, such as systemic corticosteroids and any anticonvulsant *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

There have been spontaneous reports of osteoporosis, osteopenia, fractures and/or delayed healing of fractures in patients while on therapy with isotretinoin or following cessation of therapy with isotretinoin.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Patients in early and late adolescence who participate in sports with repetitive impact may be at an increased risk of spondylolisthesis with and without pars fractures, and hip growth plate injuries have been reported.

Musculoskeletal Abnormalities

Approximately 16% of patients treated with isotretinoin capsules in a clinical trial developed musculoskeletal symptoms (including arthralgia) during treatment. In general, these symptoms were mild to moderate, but occasionally required discontinuation of isotretinoin.

In a trial of pediatric patients treated with isotretinoin capsules, approximately 29% (104/358) developed back pain. Back pain was severe in 14% (14/104) of the cases and occurred at a higher frequency in female patients than male patients. Arthralgias were experienced in 22% (79/358) of pediatric patients. Arthralgias were severe in 8% (6/79) of patients. Appropriate evaluation of the musculoskeletal system should be done in patients who present with these symptoms during or after a course of ABSORICA/ABSORICA LD. Consider discontinuing ABSORICA/ABSORICA LD if any significant abnormality is found.

Effects of multiple courses of isotretinoin on the developing musculoskeletal system are unknown. There is some evidence that long-term, high-dose, or multiple courses of therapy with isotretinoin have more of an effect than a single course of therapy on the musculoskeletal system. It is important that ABSORICA/ABSORICA LD be given at the recommended dose for no longer than the recommended duration.

Hyperostosis

A high prevalence of skeletal hyperostosis was noted in clinical trials for disorders of keratinization with a mean dose of 2.24 mg/kg/day of isotretinoin capsules (approximately 1.1 times the maximum recommended daily dosage). Additionally, skeletal hyperostosis was noted in 6 of 8 patients in a prospective trial of disorders of keratinization. Minimal skeletal hyperostosis and calcification of ligaments and tendons have also been observed by x-ray in prospective trials of nodular acne patients treated with a single course of therapy at recommended doses. The skeletal effects of multiple isotretinoin treatment courses for acne are unknown.

In a clinical trial of 217 pediatric patients (12 to 17 years) with severe recalcitrant nodular acne, hyperostosis was not observed after 16 to 20 weeks of treatment with approximately 1 mg/kg/day of isotretinoin capsules given in two divided doses. Hyperostosis may require a longer time frame to appear. The clinical course and significance remain unknown.

Premature Epiphyseal Closure

There are spontaneous literature reports of premature epiphyseal closure in acne patients receiving recommended doses of isotretinoin capsules. The effect of multiple courses of isotretinoin on epiphyseal closure is unknown.

In a 20-week clinical trial that included 289 adolescents on ABSORICA or another isotretinoin capsule product who had hand radiographs taken to assess bone age, a total of 9 (3%) patients had bone age changes that were clinically significant and for which a drug-related effect cannot be excluded.

5.13 Ocular Abnormalities

Visual problems should be carefully monitored. If visual difficulties occur, discontinue ABSORICA/ABSORICA LD treatment and obtain an ophthalmological examination *[see Adverse Reactions (6)]*.

Corneal Opacities

Corneal opacities have occurred in patients receiving isotretinoin capsules and more frequently when higher drug dosages were used in patients with disorders of keratinization. The corneal opacities that have been observed in clinical trial patients treated with isotretinoin capsules have either completely resolved or were resolving at follow-up 6 to 7 weeks after discontinuation of isotretinoin *[see Adverse Reactions (6)]*.

Decreased Night Vision

Decreased night vision has been reported during isotretinoin use and in some instances the event has persisted after therapy was discontinued. Because the onset in some patients was sudden, patients should be advised of this potential problem and warned to be cautious when driving or operating any vehicle at night.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Dry Eyes

Dry eyes has been reported in patients during isotretinoin use. Patients who wear contact lenses may have trouble wearing them while on ABSORICA/ABSORICA LD treatment and afterwards.

5.14 Hypersensitivity Reactions

Anaphylactic reactions and other allergic reactions have been reported with isotretinoin use. Cutaneous allergic reactions and serious cases of allergic vasculitis, often with purpura (bruises and red patches) of the extremities and extracutaneous involvement (including renal) have been reported. Severe allergic reaction necessitates discontinuation of therapy and appropriate medical management.

Allergic Reactions Due to the Inactive Ingredient (FD&C Yellow No. 5) in the 25 mg ABSORICA Capsule

The 25 mg ABSORICA capsule contains FD&C Yellow No. 5 (tartrazine) which may cause allergic-type reactions (including bronchial asthma) in certain susceptible persons. Although the overall incidence of tartrazine sensitivity in the general population is low, it is frequently seen in patients who also have aspirin hypersensitivity. The 10 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, and 40 mg ABSORICA capsules do not contain FD&C Yellow No. 5 and all of the ABSORICA LD capsules do not contain FD&C Yellow No. 5. Thus, in patients with allergic reactions to tartrazine, avoid using the 25 mg ABSORICA capsules.

5.15 Laboratory Abnormalities and Laboratory Monitoring for Adverse Reactions

Laboratory Monitoring

Pregnancy Testing

A pregnancy test must be **obtained prior to obtaining a prescription,** repeated each month, at the end of the entire course of ABSORICA/ABSORICA LD therapy and 1 month after the discontinuation of ABSORICA/ABSORICA LD *[see Use in Specific Populations (8.3)].*

Lipid Tests

Pretreatment and follow-up fasting lipid tests should be obtained under fasting conditions. After consumption of alcohol, at least 36 hours should elapse before testing is performed. It is recommended that these tests be performed periodically until the lipid response to ABSORICA/ABSORICA LD is known. The incidence of hypertriglyceridemia is 25% in patients treated with isotretinoin capsules *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Liver Function Tests

As elevations of liver enzymes have been observed during clinical trials, and hepatitis has been reported in patients on isotretinoin capsules, pretreatment and follow-up liver function tests should be performed periodically until the response to ABSORICA/ABSORICA LD is known *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Additional Laboratory Abnormalities

Glucose

With isotretinoin use, some patients have experienced problems in the control of their blood sugar. In addition, new cases of diabetes have been diagnosed during isotretinoin use.

CPK

Some patients undergoing vigorous physical activity while taking isotretinoin have experienced elevated CPK levels; however, the clinical significance is unknown. There have been rare postmarketing reports of rhabdomyolysis with isotretinoin use, some associated with strenuous physical activity. In a clinical trial of 924 patients, marked elevations in CPK (≥350 U/L) were observed in approximately 24% of patients treated with isotretinoin capsules.

In another clinical trial of 217 pediatric patients (12 to 17 years old) elevations in CPK were observed in 12% of patients, including those undergoing strenuous physical activity in association with reported musculoskeletal adverse events such as back pain, arthralgia, limb injury, or muscle sprain. In these patients, approximately half of the CPK elevations returned to normal within 2 weeks and half returned to normal within 4 weeks. No cases of rhabdomyolysis were reported in this clinical trial.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions with ABSORICA/ABSORICA LD or other isotretinoin capsule products are described in more detail in other sections of the labeling:

- Embryo-Fetal Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

- Psychiatric Disorders *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Serious Skin Reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Lipid Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Hearing Impairment *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Inflammatory Bowel Disease *[see Warnings and Precautions (5.11)]*
- Musculoskeletal Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
- Ocular Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.13)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.14)]*

The following adverse reactions associated with the use of isotretinoin capsules were identified in clinical studies or postmarketing reports. Because some of these reactions were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Dose Relationship
Cheilitis and hypertriglyceridemia were dose related.

Body as a Whole
Fatigue, irritability, pain, allergic reactions, systemic hypersensitivity, edema, lymphadenopathy, weight loss.

Cardiovascular
Vascular thrombotic disease, stroke, palpitation, tachycardia.

Endocrine/Metabolism and Nutritional
Decreased appetite, weight fluctuation, alterations in blood sugar.

Gastrointestinal
Dry lips, chapped lips, cheilitis, nausea, constipation, diarrhea, abdominal pain, vomiting, inflammatory bowel disease, hepatitis, pancreatitis, bleeding and inflammation of the gums, colitis, esophagitis, esophageal ulceration, ileitis.

Hematologic
Anemia and decreased RBC parameters, thrombocytopenia, increased platelet counts, decreased WBC counts, severe neutropenia, rare reports of agranulocytosis.

Infections and Infestations
Nasopharyngitis, hordeolum, infections (including disseminated herpes simplex and upper respiratory tract infection).

Laboratory Abnormalities
The following lab tests were increased: creatine phosphokinase (CPK), triglycerides, alanine aminotransferase (SGPT), aspartate aminotransferase (SGOT), gamma-glutamyltransferase (GGTP), cholesterol, low density lipoprotein (LDL), alkaline phosphatase, bilirubin, LDH, fasting blood glucose, uric acid, and sedimentation rate. However, high density lipoprotein (HDL) was decreased. Urine findings included increased white cells, proteinuria, microscopic or gross hematuria.

Musculoskeletal and Connective Tissue
Decreases in bone mineral density, musculoskeletal symptoms (sometimes severe) including back pain, arthralgia, musculoskeletal pain, neck pain, extremity pain, myalgia, musculoskeletal stiffness *[see Warnings and Precautions (5.12)]*, skeletal hyperostosis, calcification of tendons and ligaments, premature epiphyseal closure, tendonitis, arthritis, transient chest pain, and rare reports of rhabdomyolysis.

Neurological
Headache, syncope, intracranial hypertension (pseudotumor cerebri), dizziness, drowsiness, lethargy, malaise, nervousness, paresthesia, seizures, stroke, weakness.

Psychiatric
Suicidal ideation, insomnia, anxiety, depression, irritability, panic attack, anger, euphoria, violent behaviors, emotional instability, suicide attempts, suicide, aggression, psychosis and auditory hallucinations. Of the patients reporting

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

depression, some reported that the depression subsided with discontinuation of therapy and recurred with reinstitution of therapy.

Reproductive System
Abnormal menses and sexual dysfunction, including erectile dysfunction, decreased libido, decreased vaginal lubrication, and vaginal dryness.

Respiratory
Epistaxis, nasal dryness, bronchospasm (with or without a history of asthma), respiratory infection, voice alteration.

Skin and Subcutaneous Tissue
Dry skin, dermatitis, eczema, rash, contact dermatitis, alopecia, pruritus, sunburn, erythema, acne fulminans, alopecia (which in some cases persisted), bruising, dry nose, eruptive xanthomas, erythema multiforme, flushing, skin fragility, hair abnormalities, hirsutism, hyperpigmentation and hypopigmentation, nail dystrophy, paronychia, peeling of palms and soles, photoallergic/photosensitizing reactions, pruritus, pyogenic granuloma, rash (including facial erythema, seborrhea, and eczema), Stevens-Johnson syndrome, increased sunburn susceptibility, sweating, toxic epidermal necrolysis, urticaria, vasculitis (including granulomatosis with polyangiitis), abnormal wound healing (delayed healing or exuberant granulation tissue with crusting).

Senses
Hearing: tinnitus and hearing impairment.

Ocular: dry eyes, reduced visual acuity, blurred vision, eye pruritis, eye irritation, asthenopia, decreased night vision, ocular hyperemia, increased lacrimation, conjunctivitis, corneal opacities, decreased night vision which may persist, cataracts, color vision disorder, conjunctivitis, eyelid inflammation, keratitis, optic neuritis, photobia, visual disturbances.

Renal and Urinary
Glomerulonephritis.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Vitamin A
ABSORICA/ABSORICA LD is closely related to vitamin A. Therefore, the use of both vitamin A and ABSORICA/ABSORICA LD at the same time may lead to vitamin A related adverse reactions. Patients treated with ABSORICA/ABSORICA LD should be advised against taking supplements containing Vitamin A to avoid additive toxic effects.

7.2 Tetracyclines
Concomitant treatment with ABSORICA/ABSORICA LD and tetracyclines should be avoided because isotretinoin use has been associated with a number of cases of intracranial hypertension (pseudotumor cerebri), some of which involved concomitant use of tetracyclines *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

7.3 Phenytoin
Phenytoin is known to cause osteomalacia. No formal clinical trials have been conducted to assess if there is an interactive effect on bone loss between phenytoin and isotretinoin. Therefore, caution should be exercised when using these drugs together.

7.4 Systemic Corticosteroids
Systemic corticosteroids are known to cause osteoporosis. No formal clinical trials have been conducted to assess if there is an interactive effect on bone loss with concomitant use of systemic corticosteroids and isotretinoin. Therefore, caution should be exercised when using these drugs together.

7.5 Norethindrone and Ethinyl Estradiol
In a trial of 31 premenopausal female patients with severe recalcitrant nodular acne receiving norethindrone and ethinyl estradiol as an oral contraceptive agent, isotretinoin capsules within the recommended dosage, did not induce clinically relevant changes in the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and norethindrone and in the serum levels of progesterone, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). Although this study did not show any clinically significant interaction between isotretinoin and norethindrone, it is not known if there is an interaction between isotretinoin with other progestins.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in patients exposed to isotretinoin during pregnancy. Report any suspected fetal exposure during or 1 month after ABSORICA/ABSORICA LD therapy immediately to the FDA via the MedWatch telephone number 1-800-FDA-1088 and also to the iPLEDGE pregnancy registry at 1-866-495-0654 or via the internet (www.ipledgeprogram.com).

Risk Summary

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

Data

Human Data

Major congenital malformations that have been documented following isotretinoin exposure include malformations of the face, eyes, ears, skull, central nervous system, cardiovascular system, and thymus and parathyroid glands. External malformations include: skull; ear (including anotia, micropinna, small or absent external auditory canals); eye (including microphthalmia); facial dysmorphia and cleft palate. Internal abnormalities include: CNS (including cerebral and cerebellar malformations, hydrocephalus, microcephaly, cranial nerve deficit); cardiovascular; thymus gland; parathyroid hormone deficiency. In some cases, death has occurred as a result of the malformations.

Cases of IQ scores less than 85 with or without other abnormalities have been reported in children exposed in utero to isotretinoin. An increased risk of spontaneous abortion and premature births have been reported with isotretinoin exposure during pregnancy.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

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

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

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

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

Contraception

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

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

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

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

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

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

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

Infertility

In a trial of female acne patients (n = 79) receiving another isotretinoin capsule product, the mean total ovarian volume, the total antral follicle count and mean anti-Mullerian hormone decreased at the end of the treatment (sixth month). However, the values returned to normal at the 18th month (12 months after the end of treatment). There were no statistically significant changes in terms of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, both at the end of the treatment and 12 months after the end of treatment. Although the results suggest that possible deteriorative effects of isotretinoin on ovarian reserve may be reversible, the study has important methodological limitations, including a small sample size, lack of a control group, and lack of generalizability.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Sperm Study
In trials of 66 men, 30 of whom were patients with nodular acne under treatment with oral isotretinoin, no significant changes were noted in the count or motility of spermatozoa in the ejaculate. In a study of 50 men (ages 17 to 32 years) receiving isotretinoin therapy for nodular acne, no significant effects were seen on ejaculate volume, sperm count, total sperm motility, morphology or seminal plasma fructose.

8.4 Pediatric Use
The safety and effectiveness of ABSORICA/ABSORICA LD for the treatment of severe recalcitrant nodular acne have been established in pediatric subjects ages 12 to 17 years. Use of ABSORICA/ABSORICA LD in this age group for this indication is supported by evidence from a clinical trial (Study 1) that compared the use ABSORICA to another isotretinoin capsule product in 397 pediatric subjects (12 to 17 years) *[see Clinical Studies (14)]* and pharmacokinetic data in pediatric subjects *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The safety and effectiveness of ABSORICA/ABSORICA LD in pediatric patients less than 12 years of age have not been established.

Adverse Reactions in Pediatric Subjects
In trials with isotretinoin capsules, adverse reactions reported in pediatric subjects aged 12 to 17 years old were similar to those described in adults except for the increased incidence of back pain and arthralgia (both of which were sometimes severe) and myalgia in pediatric subjects. In a trial of pediatric subjects aged 12 to 17 years old treated with isotretinoin capsules, approximately 29% (104/358) developed back pain. Back pain was severe in 14% (14/104) of the cases and occurred at a higher frequency in female subjects than male subjects. Arthralgias were experienced in 22% (79/358) of pediatric subjects including severe arthralgias in 8% (6/79) of subjects. Appropriate evaluation of the musculoskeletal system should be done in adolescents who present with these symptoms during or after a course of ABSORICA/ABSORICA LD. Consider discontinuing ABSORICA/ABSORICA LD if any significant abnormality is found.

Effects on Bone Mineral Density in Pediatric Subjects
The effect on bone mineral density (BMD) of a 20-week course of therapy with ABSORICA or another isotretinoin capsule product was evaluated in a double-blind, randomized clinical trial involving 396 adolescents with severe recalcitrant nodular acne (mean age 15.4 years old, range 12 to 17 years old, 80% males). Given that there were no statistically significant differences between the two isotretinoin capsule groups following 20 weeks of treatment, the results are presented for the pooled treatment groups. The mean changes in BMD from baseline for the overall trial population were 1.8% for lumbar spine, -0.1% for total hip and -0.3% for femoral neck. Mean BMD Z-scores declined from baseline at each of these sites (-0.053, -0.109 and -0.104 respectively). Out of 306 adolescents, 27 (9%) had clinically significant BMD declines defined as ≥4% lumbar spine or total hip, or ≥5% femoral neck, including 2 subjects for lumbar spine, 17 for total hip and 20 for femoral neck. Repeat DXA scans within 2 to 3 months after the post treatment scan showed no recovery of BMD. Long-term follow-up at 4 to 11 months showed that 3 out of 7 subjects had total hip and femoral neck BMD below pre-treatment baseline, and 2 others did not show the increase in BMD above baseline expected in this adolescent population. The significance of these changes in regard to long-term bone health and future fracture risk is unknown *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

In an open-label clinical trial (N=217) of a single course of therapy with isotretinoin capsules for adolescents with severe recalcitrant nodular acne, BMD at several skeletal sites were not significantly decreased (lumbar spine change >-4% and total hip change >-5%) or were increased in the majority of subjects. One patient had a decrease in lumbar spine BMD >4% based on unadjusted data. Sixteen (8%) subjects had decreases in lumbar spine BMD >4%, and all the other subjects (92%) did not have significant decreases or had increases (adjusted for body mass index). Nine subjects (5%) had a decrease in total hip BMD >5% based on unadjusted data. Twenty-one (11%) subjects had decreases in total hip BMD >5%, and all the other subjects (89%) did not have significant decreases or had increases (adjusted for body mass index). Follow-up trials performed in 8 of the subjects with decreased BMD for up to 11 months thereafter demonstrated increasing BMD in 5 subjects at the lumbar spine, while the other 3 subjects had lumbar spine BMD measurements below baseline values. Total hip BMD remained below baseline (range −1.6% to −7.6%) in 5 of 8 subjects (63%).

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

In a separate open-label extension trial of 10 subjects including those ages 13 to 17 years, who started a second course of isotretinoin capsules 4 months after the first course, two subjects showed a decrease in mean lumbar spine BMD up to 3.3%.

Epiphyseal Closure

There are reports of premature epiphyseal closure in acne patients who used isotretinoin at recommended doses. The effect of multiple courses of isotretinoin on epiphyseal closure is unknown. In a 20-week clinical trial that included 289 adolescents who had hand radiographs taken to assess bone age, a total of 9 subjects had bone age changes that were clinically significant and for which an isotretinoin-related effect cannot be excluded *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ABSORICA/ABSORICA LD did not include sufficient numbers of geriatric subjects (subjects aged 65 years of age and older) to determine whether they respond differently from younger adults. Although reported clinical experience has not identified differences in responses between geriatric and younger adults, effects of aging may increase some risks associated with ABSORICA/ABSORICA LD therapy.

10 OVERDOSAGE

In humans, isotretinoin overdosage has been associated with vomiting, facial flushing, cheilosis, abdominal pain, headache, dizziness, and ataxia. These symptoms quickly resolved without apparent residual effects.

Patients who can become pregnant who present with an ABSORICA/ABSORICA LD overdosage should be evaluated for pregnancy. Because an overdosage would be expected to result in higher levels of isotretinoin in semen than found during a normal treatment course, male patients treated with ABSORICA/ABSORICA LD should use a condom, or avoid reproductive sexual activity with a patient who is or might become pregnant, for 1 month after the overdose.

All patients with ABSORICA/ABSORICA LD overdose should not donate blood for at least 1 month.

11 DESCRIPTION

ABSORICA

ABSORICA (isotretinoin) Capsules contain 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg or 40 mg of isotretinoin (a retinoid) in hard gelatin capsules for oral administration. In addition to the active ingredient, isotretinoin, each capsule contains the following inactive ingredients: propyl gallate, sorbitan monooleate, soybean oil and stearoyl polyoxylglycerides. The gelatin capsules contain the following dye systems:

- 10 mg – iron oxide (yellow) and titanium dioxide;
- 20 mg – iron oxide (red), and titanium dioxide;
- 25 mg – FD&C Blue #1, FD&C Yellow #5 *[see Warnings and Precautions (5.14)],* FD&C Yellow #6 and titanium dioxide;
- 30 mg – iron oxide (black, red and yellow) and titanium dioxide;
- 35 mg – FD&C Blue #2, iron oxide (black, red and yellow) and titanium dioxide;
- 40 mg – iron oxide (black, red and yellow) and titanium dioxide.

ABSORICA LD

ABSORICA LD (isotretinoin) Capsules contain 8 mg, 16 mg, 20 mg, 24 mg, 28 mg and 32 mg of micronized isotretinoin (a retinoid) in suspension filled in hard gelatin capsules for oral administration. In addition to the active ingredient, isotretinoin, USP each capsule contains the following inactive ingredients: butylated hydroxy anisole, gelatin, hard gelatin capsule shell, polysorbate 80 and soybean oil. The gelatin capsules contain the following dye systems:

- 8 mg – D&C Yellow #10, FD&C Blue #1, FD&C Red #40 and titanium dioxide
- 16 mg – FD&C Blue #1, FD&C Red #40, and titanium dioxide
- 20 mg – FD&C Blue #1, FD&C Red #40, and titanium dioxide
- 24 mg – D&C Yellow #10, FD&C Yellow #6 and titanium dioxide

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

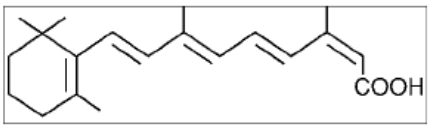
- 28 mg – FD&C Blue #1, FD&C Red #40, and titanium dioxide
- 32 mg – ferrosoferric oxide, ferric oxide (red and yellow) and titanium dioxide

The imprinting ink of 8 mg, 16 mg, 24 mg and 32 mg capsules contain the following ingredients: potassium hydroxide, propylene glycol, shellac and titanium dioxide.

The imprinting ink of 20 mg and 28 mg capsules contain the following ingredients: ferrosoferric oxide, propylene glycol and shellac glaze.

Isotretinoin

Chemically, isotretinoin is 13-*cis*-retinoic acid and is related to both retinoic acid and retinol (vitamin A). It is a yellow to orange crystalline powder with a molecular weight of 300.44. It is practically insoluble in water, soluble in chloroform and sparingly soluble in alcohol and in isopropyl alcohol. The structural formula is:



ABSORICA meets USP Dissolution Test 3.
For ABSORICA LD, FDA approved dissolution test differs from the USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ABSORICA/ABSORICA LD is a retinoid, which when administered at the recommended dosage *[see Dosage and Administration (2.1)],* inhibits sebaceous gland function and keratinization. Clinical improvement in nodular acne patients occurs in association with a reduction in sebum secretion. The decrease in sebum secretion is temporary and is related to the dose and duration of treatment with isotretinoin capsules and reflects a reduction in sebaceous gland size and an inhibition of sebaceous gland differentiation. The exact mechanism of action of ABSORICA/ABSORICA LD in the treatment of severe recalcitrant nodular acne is unknown.

12.2 Pharmacodynamics

The pharmacodynamics of ABSORICA/ABSORICA LD are unknown.

12.3 Pharmacokinetics

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of isotretinoin between patients with nodular acne and healthy subjects without acne were reported in published literature.

Absorption Following ABSORICA Administration

The ABSORICA mean T_{max} was 6.4 hours under fed conditions and 2.9 hours under fasting conditions following administration of a single 40 mg dose.

Effect on Food

No clinically significant differences in ABSORICA pharmacokinetics were observed following administration with a modified high-fat, high-calorie meal (123.2 calories from protein, 265.6 calories from carbohydrates, and 468 calories from fat; total calories 857 calories) with reduced vitamin A content. The mean AUC_{0-t} and C_{max} of isotretinoin were 6095 ng*hr/mL and 369 ng/mL, respectively, following administration of a single 40 mg ABSORICA dose under fed conditions; which were approximately 50% and 26% higher, respectively, compared to fasting conditions. However, ABSORICA may be given with or without meals *[see Dosage and Administration (2.1)].*

Absorption Following ABSORICA LD Administration

The ABSORICA LD median T_{max} was 5 hours under fed conditions and 3.5 hours under fasting conditions following administration of a single 32 mg dose.

Effect on Food

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

No clinically significant differences in ABSORICA LD pharmacokinetics were observed following administration with a high-fat, high-calorie meal (150 calories from protein, 250 calories from carbohydrates, and 500 calories from fat; total calories 900 calories). The mean AUC_{0-t} and C_{max} of isotretinoin were 10209 ng*hr/mL and 646 ng/mL, respectively, following administration of a single 32 mg ABSORICA LD dose under fed conditions; which were approximately 20% and 6% higher, respectively, compared to fasting conditions. However, ABSORICA LD may be given with or without meals *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Distribution

Isotretinoin is more than 99.9% bound to plasma proteins, primarily albumin.

Elimination

The mean elimination half-lives of isotretinoin and its 4-oxo-isotretinoin metabolite were:

- 18 hours and 38 hours, respectively, after a single oral ABSORICA 40 mg dose.
- Approximately 24 hours and 38 hours, respectively, after a single oral ABSORICA LD 32 mg dose.

Metabolism: Isotretinoin is primarily metabolized by CYP2C8, 2C9, 3A4, and 2B6 in vitro. Isotretinoin and its metabolites are further metabolized into conjugates.

Following oral administration of isotretinoin capsules, at least three metabolites (4-oxo-isotretinoin, retinoic acid (tretinoin), and 4-oxo-retinoic acid (4-oxo-tretinoin)) have been identified in human plasma. The extent of formation of all metabolites was higher under fed conditions. All of these metabolites possess retinoid activity in vitro. The clinical significance is unknown.

Excretion: Following oral administration of an 80 mg dose of radiolabeled-isotretinoin as a liquid suspension, the metabolites of isotretinoin were excreted in feces and urine in relatively equal amounts (total of 65% to 83%).

Specific Populations

Pediatric Patients: No clinically significant differences in the pharmacokinetics of isotretinoin were observed based on age (12 to 15 years (n=38), and ≥18 years (n=19)). In both age groups, 4-*oxo*-isotretinoin was the major metabolite; tretinoin and 4-*oxo*-tretinoin were also observed *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Drug Interaction Studies

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of phenytoin (CYP2C9 substrate) were observed when used concomitantly with isotretinoin.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis and Impairment of Fertility

In male and female Fischer 344 rats given oral isotretinoin at dosages of 8 or 32 mg/kg/day (1.3 or 5.3 times the recommended clinical ABSORICA dosage of 1 mg/kg/day or the recommended clinical ABSORICA LD dosage of 0.8 mg/kg/day, respectively, after normalization for total body surface area) for greater than 18 months, there was a dose-related increased incidence of pheochromocytoma relative to controls. The incidence of adrenal medullary hyperplasia was also increased at the higher dosage in both sexes. The relatively high level of spontaneous pheochromocytomas occurring in the male Fischer 344 rat makes it an equivocal model for study of this tumor; therefore, the relevance of this tumor to humans is uncertain.

The Ames test was conducted with isotretinoin in two laboratories. The results of the tests in one laboratory were negative, while in the second laboratory, a weakly positive response (less than 1.6 times background) was noted in *S. typhimurium* TA100 when the assay was conducted with metabolic activation. No dose response effect was seen, and all other strains were negative. Additionally, other tests designed to assess genotoxicity (Chinese hamster cell assay, mouse micronucleus test, *S. cerevisiae* D7 assay, in vitro clastogenesis assay with human-derived lymphocytes, and unscheduled DNA synthesis assay) were all negative.

In rats, no adverse effects on gonadal function, fertility, conception rate, gestation or parturition were observed at oral dosages of isotretinoin of 2, 8, or 32 mg/kg/day (0.3, 1.3, or 5.3 times the recommended clinical ABSORICA dosage of 1

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

mg/kg/day or the recommended clinical ABSORICA LD dosage of 0.8 mg/kg/day, respectively, after normalization for total body surface area).

In dogs, testicular atrophy was noted after treatment with oral isotretinoin for approximately 30 weeks at dosages of 20 or 60 mg/kg/day (10 or 30 times the recommended clinical ABSORICA dosage of 1 mg/kg/day or the recommended clinical ABSORICA LD dosage of 0.8 mg/kg/day, respectively, after normalization for total body surface area). In general, there was microscopic evidence for appreciable depression of spermatogenesis, but some sperm were observed in all testes examined, and in no instance were completely atrophic tubules seen.

13.2 Animal Toxicology

In rats given 8 or 32 mg/kg/day of isotretinoin (1.3 or 5.3 times the recommended clinical ABSORICA dosage of 1 mg/kg/day or the recommended clinical ABSORICA LD dosage of 0.8 mg/kg/day, respectively, after normalization for total body surface area) for 18 months or longer, the incidences of focal calcification, fibrosis and inflammation of the myocardium, calcification of coronary, pulmonary and mesenteric arteries, and metastatic calcification of the gastric mucosa were greater than in control rats of similar age. Focal endocardial and myocardial calcifications associated with calcification of the coronary arteries were observed in two dogs after approximately 6 to 7 months of treatment with isotretinoin at a dosage of 60 to 120 mg/kg/day (30 to 60 times the recommended clinical ABSORICA dosage of 1 mg/kg/day or the recommended clinical ABSORICA LD dosage of 0.8 mg/kg/day, respectively, after normalization for total body surface area).

14 CLINICAL STUDIES

The effectiveness of ABSORICA/ABSORICA LD for the treatment of severe recalcitrant nodular acne in patients 12 years of age and older has been established and is based on a double-blind, randomized, parallel group trial (Study 1) in subjects with severe recalcitrant nodular acne who received ABSORICA or another isotretinoin capsule product under fed conditions. A total of 925 subjects were randomized 1:1 to receive ABSORICA or another isotretinoin capsule product. Study subjects ranged from 12 to 54 years of age (including 397 pediatric subjects 12 to 17 years old); 60% were male, 40% were female; and the racial groups included 87% White, 4% Black, 6% Asian, and 3% Other. Enrolled subjects had a weight of 40 to 110 kg and had at least 10 nodular lesions on the face and/or trunk. Subjects were treated with an initial dose of 0.5 mg/kg/day in two divided doses for the first 4 weeks, followed by 1 mg/kg/day in two divided doses for the following 16 weeks.

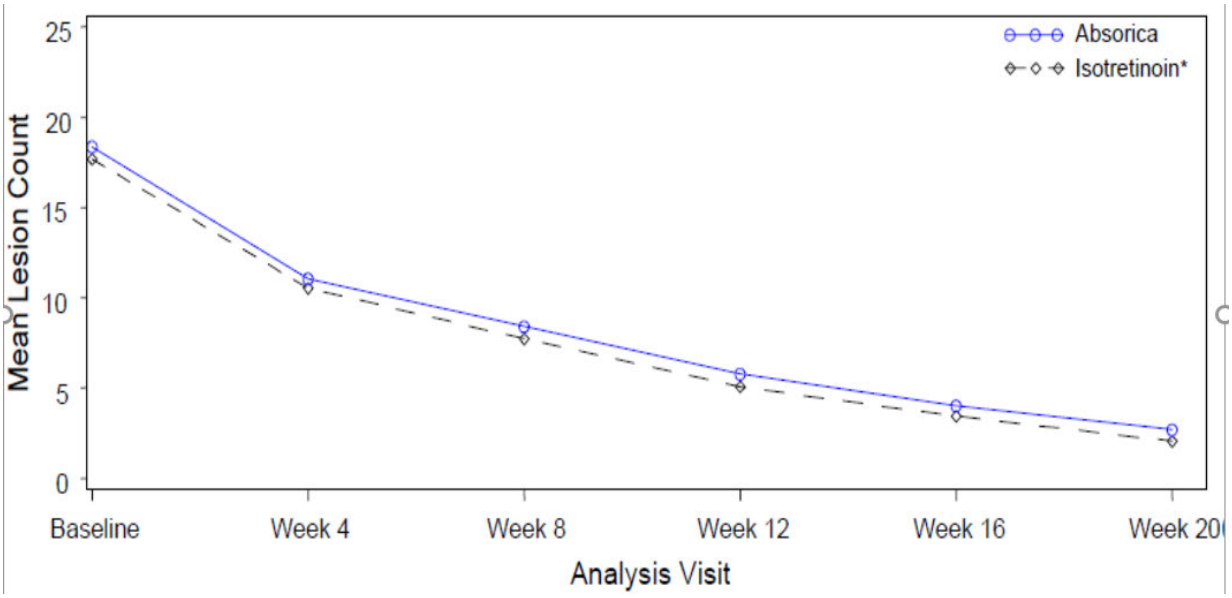
Change from baseline to Week 20 in total nodular lesion count and proportion of subjects with at least a 90% reduction in total nodular lesion count from baseline to Week 20 are presented in Table 3. Total nodular lesion counts by visit are presented in Figure 1. A single course of ABSORICA and another isotretinoin capsule product therapy for 15 to 20 weeks has been shown to result in complete and prolonged remission of acne in many patients.

Table 3: Efficacy Results in Subjects with Severe Recalcitrant Nodular Acne at Week 20 (Study 1)

	ABSORICA N=464	**Another Isotretinoin Capsule Product* N=461**
Nodular Lesions		
Mean Baseline Count	18.4	17.7
Mean Reduction	-15.68	-15.62
Subjects Achieving 90% Reduction, n (%)	324 (70%)	344 (75%)

Figure 1: Total Nodular (Facial and Truncal) Lesion Count in Subjects with Severe Recalcitrant Nodular Acne by Visit in Study 1

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda



* Another isotretinoin capsule product.

15 REFERENCES

1. Cinar SL, Kartal D, Aksoy H, et al. Long-term effect of systemic isotretinoin on female fertility. Cutan Ocul Toxicol. 2017;36(2):132-134.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ABSORICA and ABSORICA LD have different dosage regimens. Although ABSORICA and ABSORICA LD have a 20 mg strength, these strengths have different bioavailability and are not substitutable *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

ABSORICA
ABSORICA (isotretinoin) Capsules (opaque) are supplied as follows:

- 10 mg: Dark yellow, capsule imprinted with black ink “G240” on cap and “10” on the body
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs): NDC 10631-115-31
- 20 mg: Red, capsule imprinted with black ink “G241” on cap and “20” on the body
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs): NDC 10631-116-31
- 25 mg: Green, capsule imprinted with white ink “G342” on cap and “25” on the body
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs): NDC 10631-133-31
- 30 mg: Brown, capsule imprinted with white ink “G242” on cap and “30” on the body
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs): NDC 10631-117-31
- 35 mg: Dark blue, capsule imprinted with white ink “G343” on cap and “35” on the body
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs): NDC 10631-134-31
- 40 mg: Brown and red, capsule imprinted with white ink “G325” on cap and “40” on the body
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs): NDC 10631-118-31

ABSORICA LD
ABSORICA LD (isotretinoin) Capsules (opaque-printed, hard-gelatin) are supplied as follows:

- 8 mg: A size 3, light green, capsules banded with a colorless band. The cap is printed in white with “RL29” and the body is printed in white with “RL29”.
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs) NDC 10631-002-31
- 16 mg: A size 2, dark blue, capsules banded with a colorless band. The cap is printed in white with “RL30” and the body is printed in white with “RL30”.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs) NDC 10631-003-31

- 20 mg: A size 1, dark pink, capsules banded with a colorless band. The cap is printed in black with "RL33"and the body is printed in black with "RL33".
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs) NDC 10631-004-31
- 24 mg: A size 1, yellow, capsules banded with a colorless band. The cap is printed in white with "RL31" and the body is printed in white with "RL31".
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs) NDC 10631-005-31
- 28 mg: A size 0, light blue, capsules banded with a colorless band. The cap is printed in black with "RL34" and the body is printed in black with "RL34".
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs) NDC 10631-006-31
- 32 mg: A size 0, caramel, capsules banded with a colorless band. The cap is printed in white with "RL32" and the body is printed in white with "RL32".
  Box of 30 capsules (3 x 10 Prescription Packs): NDC 10631-007-31

Storage and Handling of ABSORICA and ABSORICA LD

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP controlled room temperature]. Protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Embryo-Fetal Toxicity

There is an extremely high risk of life-threatening birth defects when ABSORICA/ABSORICA LD is used in pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)]*. Instruct patients who can become pregnant that they must not be pregnant during or up to one month after ABSORICA/ABSORICA LD therapy. Instruct patients to not donate blood during ABSORICA/ABSORICA LD therapy and for 1 month following discontinuation to avoid blood donation to a pregnant patient.

iPLEDGE

ABSORICA and ABSORICA LD are available only through a restricted program called iPLEDGE *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Inform patients who can become pregnant of the following notable requirements. These patients must:

- Sign an informed consent form to be enrolled in the program
- Comply with the pregnancy testing and contraception requirements *[see Use in Specific Populations (8.3)]*
- Demonstrate comprehension of the safe-use conditions of the program every month
- Obtain the prescription within 7 days of the pregnancy test collection

Inform patients who cannot become pregnant of the following notable requirements. These patients must sign an informed consent form to enroll in the program and they must obtain the prescription within 30 days of the office visit.

ABSORICA/ABSORICA LD is available only from certified pharmacies participating in the program. Therefore, provide patients with the telephone number and website for information on how to obtain ABSORICA/ABSORICA LD *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Lactation
Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from isotretinoin, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with ABSORICA/ABSORICA LD, and for at least 8 days after the last dose of ABSORICA/ABSORICA LD *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Psychiatric Disorders
Instruct patients and/or their caregivers/families that ABSORICA/ABSORICA LD may cause depression, psychosis, suicidal ideation, suicide attempts, and aggressive or violent behavior. Instruct patients to read the *Recognizing Psychiatric Disorders in Adolescents and Young Adults* brochure prior to taking ABSORICA/ABSORICA LD. Instruct patients to stop ABSORICA/ABSORICA LD and to contact a healthcare provider if they develop any of these signs or symptoms *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Important Administration Instructions
To decrease the risk of esophageal irritation, instruct patients to swallow the capsules with a full glass of liquid *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri)
Advise patients that intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) has occurred with ABSORICA/ABSORICA LD use including concomitant use with tetracyclines. Thus, advise patients to avoid concomitant use with tetracyclines and to discontinue ABSORICA/ABSORICA LD immediately if they have symptoms of intracranial hypertension *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Serious Skin Reactions
Advise patients that severe skin reactions (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) have been reported in patients treated with isotretinoin and to discontinue ABSORICA/ABSORICA LD if clinically significant skin reactions occur *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Inflammatory Bowel Disease
Advise patients that inflammatory bowel disease (including regional ileitis) have occurred with isotretinoin use including those without a prior history of IBD and if they experience IBD symptoms, they should discontinue ABSORICA/ABSORICA LD immediately *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Musculoskeletal Abnormalities
Inform patients that:

- There have been reports of osteoporosis and fractures and that isotretinoin may have a negative effect on bone mineral density *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.
- Isotretinoin use has been associated with musculoskeletal abnormalities (e.g., arthralgia, back pain) *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

Inform adolescents and their families that isotretinoin use in adolescents who participated in sports with repetitive impact increase their risk of spondylolisthesis or hip growth plate injuries *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

Inform pediatric patients and their caregivers that pediatric patients treated with isotretinoin capsules developed back pain including severe back pain, and arthralgias including severe arthralgias *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Ocular Abnormalities
Inform patients that they may experience dry eyes, corneal opacities, and decreased night vision and contact lens wearers may experience decreased tolerance to contact lenses during and after therapy *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.

Rhabdomyolysis
Inform patients there have been rare postmarketing reports of rhabdomyolysis in patients treated with isotretinoin capsules, some associated with strenuous physical activity *[see Warnings and Precautions (5.15)]*.

Hypersensitivity Reactions

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Given that anaphylactic reactions and other allergic reactions have been reported in patients treated with isotretinoin capsules, instruct the patient to discontinue ABSORICA/ABSORICA LD and contact their healthcare provider if they have a severe allergic reaction *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

Lipid Abnormalities

Instruct patients that hypertriglyceridemia, decreased HDL, and increased cholesterol levels were reported in patients treated with isotretinoin capsules *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Additional Instructions

Inform patients:

- To not share ABSORICA/ABSORICA LD with anyone else because of the risk of birth defects and other serious adverse reactions.
- That transient exacerbation (flare) of acne has been seen, generally during the initial period of therapy.
- That wax epilation and skin resurfacing procedures (such as dermabrasion, laser) should be avoided during ABSORICA/ABSORICA LD therapy and for at least 6 months thereafter due to the possibility of scarring.
- To avoid prolonged exposure to UV rays or sunlight.

Manufactured by:
ABSORICA
Galephar Pharmaceutical Research, Inc.
Humacao, PR 00792

ABSORICA LD
Ohm Laboratories Inc.
New Brunswick, NJ 08901

Distributed by:
Sun Pharmaceutical Industries, Inc.
Cranbury, NJ 08512

ABSORICA and ABSORICA LD are registered trademarks of Sun Pharmaceutical Industries, Inc. All other trademarks are property of their respective owners.

ABSORICA LD 8 mg, 16 mg, 20 mg, 24 mg, 28 mg and 32 mg is protected by US Patent No. US 9,700,535 and US 9,750,711.

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

医薬品情報のハイライト
このハイライトには、ABSORICA/ABSORICA LD を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて記載されているわけではない。
ABSORICA/ABSORICA LD の医薬品情報詳細を参照のこと。

ABSORICA®（イソトレチノイン）カプセル、経口
ABSORICA LD®（イソトレチノイン）カプセル、経口
米国での初回承認：1982 年

警告：胚・胎児毒性 – 妊娠中は禁忌
枠付き警告の詳細については、医薬品情報詳細を参照のこと。

- **ABSORICA/ABSORICA LD は生命を脅かす先天異常を引き起こすおそれがあり、妊娠中は禁忌である。ABSORICA/ABSORICA LD を少しでも服用中に患者が妊娠した場合、たとえ短期間の服用であっても、生命を脅かす先天異常が発生する危険性が極めて高い。妊娠中に曝露されたあらゆる胎児が影響を受ける可能性がある。曝露された胎児が影響を受けたかどうかを正確に判定できる手段はない。（4、5.1、8.1）**
- **ABSORICA/ABSORICA LD は、iPLEDGE® REMS と呼ばれる規制プログラムを通してのみ利用できる。（5.2）**

----------効能・効果及び使用法----------
ABSORICA 及び ABSORICA LD は、直径 5 mm 以上の多発性炎症性結節を有する 12 歳以上の非妊娠患者における重度難治性結節性ざ瘡の治療に適応されるレチノイドである。ABSORICA 及び ABSORICA LD は、その使用に伴う重大な副作用のため、抗菌薬の全身投与を含む従来の治療に反応しない重度結節性ざ瘡患者にのみ使用される。（1）

使用の制限：
15～20 週間の治療コース後もざ瘡が改善し続ける可能性があるため、ABSORICA/ABSORICA LD による 2 コース目の治療が必要な場合、2 ヵ月の待機期間をおかずに 2 コース目を開始することは推奨されない。（1）

----------用法及び用量----------
- バイオアベイラビリティや推奨用量が異なるため、ABSORICA と ABSORICA LD は互いに代用不可能である。（2.1、5.3）
- 推奨用量：
  - **ABSORICA の場合、0.5～1 mg/kg/日**を 2 回に分けて、食事に関係なく 15～20 週間投与する（2.1）
  - **ABSORICA LD の場合、0.4～0.8 mg/kg/日**を 2 回に分けて、食事に関係なく 15～20 週間投与する（2.1）
- 非常に重度の疾患（瘢痕化、体幹病変）を有する成人患者では、ABSORICA を 2 mg/kg/日（ABSORICA LD であれば 1.6 mg/kg/日）に増量して分割投与してもよい。（2.1）
- 1 日 1 回の投与は推奨されない。（2.1）
- ABSORICA/ABSORICA LD の服用を忘れた場合は、その回の服用を飛ばすこと。ABSORICA/ABSORICA LD を 2 回分同時に服用しないこと。（2.1）
- 処方前、治療中は毎月、治療終了（中止）時、及び治療終了（中止）から 1 ヵ月後に妊娠検査を行う。（2.3、8.3）
- 処方に先立ち、空腹時脂質プロファイル測定及び肝機能検査を実施する。（2.3）

----------剤形及び含量----------
ABSORICA カプセル錠：10 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg 及び 40 mg（3）
ABSORICA LD カプセル錠：8 mg、16 mg、20 mg、24 mg、28 mg 及び 32 mg（3）

----------禁忌----------
- 妊娠（4.1、8.1）
- 本剤又は本剤に含まれる何らかの成分への過敏症（4.2、5.14）

----------警告及び注意----------
- 精神障害（うつ病、精神病、自殺念慮・行動、攻撃的・暴力的行動）：治療前及び治療中にこれらの病態の評価を行い、治療中にこれらの病態が生じた場合は投与を中止する（5.4）
- 頭蓋内圧亢進症（偽脳腫瘍）：テトラサイクリン系抗菌薬との併用は避ける（5.5）
- 重篤な皮膚反応：Stevens-Johnson 症候群（SJS）、中毒性表皮壊死症（TEN）、その他の重篤な皮膚反応をモニタリングする（5.6）
- 急性膵炎：発生した場合は投与を中止する（5.7）
- 脂質異常（高トリグリセリド血症、高比重リポ蛋白質［HDL］低値、コレステロール上昇）：定期的に脂質の値をモニタリングする。高トリグリセリド血症をコントロールできない場合は投与を中止する（5.8）
- 聴力障害：投与を中止し、専門医に紹介する（5.9）
- 肝毒性：治療前及び治療中の肝機能検査値をモニタリングする（5.10、5.15）
- 炎症性腸疾患：腹痛、直腸出血、又は重度の下痢があれば投与を中止する（5.11）
- 筋骨格系の異常：関節痛、腰背部痛、骨密度減少及び骨端線早期閉鎖（5.12）
- 眼の異常（例：角膜混濁、夜間視力低下）：視覚症状が発現した場合は投与を中止し、眼科で眼科検査を受けさせる（5.13）

----------副作用----------
主な副作用（発現率 5%以上）は、口唇の乾燥、皮膚の乾燥、腰背部痛、ドライアイ、関節痛、鼻出血、頭痛、上咽頭炎、口唇のひび割れ、皮膚炎、クレアチンキナーゼ上昇、口唇炎、筋骨格系の不快感、上気道感染症、視力低下である。（6）

疑われる副作用の報告は、Sun Pharmaceutical Industries, Inc.（1-800-818-4555）又は FDA（1-800-FDA-1088）又は www.fda.gov/medwatch 又は iPLEDGE（1-866-495-0654）まで。

----------薬物相互作用----------
- ビタミン A：相加的な副作用を起こすことがある（7.1）
- テトラサイクリン系抗菌薬：併用を避ける（7.2）

----------特定の集団における使用----------
授乳：授乳は推奨されない（8.2）

17 項「患者カウンセリング情報」及び Medication Guide（服薬の手引）を参照

改訂：2023 年 7 月

医薬品情報詳細：目次*

警告：胚・胎児毒性 – 妊娠中は禁忌
1 効能・効果及び使用法
2 用法及び用量
2.1 推奨用量
2.2 使用期間
2.3 投与前の臨床検査
3 剤形及び含量
4 禁忌
4.1 妊娠
4.2 過敏症
5 警告及び注意
5.1 胚・胎児毒性
5.2 iPLEDGE プログラム
5.3 ABSORICA と ABSORICA LD は互いに代用不可能である。
5.4 精神障害
5.5 頭蓋内圧亢進症（偽脳腫瘍）
5.6 重篤な皮膚反応
5.7 膵炎
5.8 脂質異常
5.9 聴覚障害
5.10 肝毒性
5.11 炎症性腸疾患
5.12 筋骨格系の異常
5.13 眼の異常
5.14 過敏性反応
5.15 臨床検査値異常及び臨床検査による副作用のモニタリング
6 副作用

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

7 薬物相互作用
7.1 ビタミン A
7.2 テトラサイクリン系抗菌薬
7.3 フェニトイン
7.4 コルチコステロイドの全身投与
7.5 ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール
8 特定の集団における使用
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.3 女性及び男性の生殖能
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
10 過量服薬
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 発癌性、変異原性及び妊孕性の低下
13.2 動物毒性試験
14 臨床試験
15 参考文献
16 供給／保管及び取扱い
17 患者カウンセリング情報
* 医薬品情報詳細から割愛した項目又は下位項目は列挙していない

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

医薬品情報詳細

警告：胚・胎児毒性 – 妊娠中は禁忌

ABSORICA/ABSORICA LD は生命を脅かす先天異常を引き起こすおそれがあり、妊娠中は禁忌である。**ABSORICA/ABSORICA LD** を少しでも服用中に妊娠した場合、たとえ短期間の服用であっても、生命を脅かす先天異常が発生する危険性が極めて高くなる。妊娠中に曝露されたあらゆる胎児が影響を受ける可能性がある。曝露された胎児が影響を受けたかどうかを出生前に正確に判定できる手段はない。患者が妊娠した場合は、直ちに **ABSORICA/ABSORICA LD** を中止し、生殖毒性に詳しい産婦人科医に紹介してさらなる評価とカウンセリングを受けさせる *［禁忌（4）、警告及び注意（5.1）、並びに特定の集団における使用（8.1）を参照］*。

胚・胎児毒性のリスクがあるため、**ABSORICA** 及び **ABSORICA LD** は、**iPLEDGE REMS** と呼ばれるリスク評価・緩和戦略（**REMS**）の下、規制プログラムを通してのみ利用できる *［警告及び注意（5.2）を参照］*。

1　効能・効果及び使用法

ABSORICA 及び ABSORICA LD は、直径 5 mm 以上の多発性炎症性結節を有する 12 歳以上の非妊娠患者における重度難治性結節性ざ瘡の治療に適応される。ABSORICA 及び ABSORICA LD は、その使用に伴う重大な副作用のため、抗菌薬の全身投与を含む従来の治療に反応しない重度結節性ざ瘡患者にのみ使用される。

使用の制限：
15～20 週間の治療コース後もざ瘡が改善し続ける可能性があるため、ABSORICA/ABSORICA LD による 2 コース目の治療が必要な場合、2 ヵ月の待機期間をおかずに 2 コース目を開始することは推奨されない *［用法・用量（2.2）を参照］*。

2　用法及び用量

2.1　推奨用量

ABSORICA と ABSORICA LD は互いに代用不可能である *［警告及び注意（5.3）を参照］*。推奨用量は以下のとおりである。

- **ABSORICA の場合、0.5～1 mg/kg/日**を 2 回に分けて、食事に関係なく 15～20 週間投与する（表 1 を参照）。
- **ABSORICA LD の場合、0.4～0.8 mg/kg/日**を 2 回に分けて、食事に関係なく 15～20 週間投与する（表 2 を参照）。

食道刺激のリスクを減らすため、カプセルはコップ一杯の液体で飲み込むよう指導する。服用中の反応や副作用（用量依存性のものもある）に応じて用量を適宜増減することがある。瘢痕化を伴う非常に重度の疾患がある又は病変が主に体幹に現れる成人患者では、忍容性に応じて、**ABSORICA を 2 mg/kg/日（ABSORICA LD では 1.6 mg/kg/日）**まで増量して分割投与することが必要となる場合がある。

ABSORICA/ABSORICA LD の 1 日 1 回投与の安全性及び有効性は確立されておらず、推奨されていない。

ABSORICA/ABSORICA LD の服用を忘れた場合は、その回の服用を飛ばすこと。ABSORICA/ABSORICA LD を 2 回分同時に服用しないこと。

表 1：　ABSORICA の 1 日当たりの体重別用量 [1]

	1 日当たりの総用量（mg）[1]

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

体重	0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg
40 kg	20	40	80
50 kg	25	50	100
60 kg	30	60	120
70 kg	35	70	140
80 kg	40	80	160
90 kg	45	90	180
100 kg	50	100	200

[1] 食事に関係なく 2 回に分けて投与する

表 2： ABSORICA LD の 1 日当たりの体重別用量 [1]

体重	1 日当たりの総用量（mg）[1]		
	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg
40 kg	16	32	64
50 kg	20	40	80
60 kg	24	48	96
70 kg	28	56	112
80 kg	32	64	128
90 kg	36	72	144
100 kg	40	80	160

[1] 食事に関係なく 2 回に分けて投与する

2.2 使用期間

通常の治療コースは 15～20 週間である。15～20 週間の治療を完了する前に結節の総数が 70%超減少した場合は、ABSORICA/ABSORICA LD を中止してもよい。

2 ヵ月以上の休薬期間を設けたのちに、持続性又は再発性の重度結節性ざ瘡がある場合は、骨格の成長が完了した患者に 2 コース目の ABSORICA/ABSORICA LD を開始してもよい。15～20 週間の治療コース後もざ瘡が改善し続ける可能性があるため、2 ヵ月の待機期間をおかずに ABSORICA/ABSORICA LD による次のコースの治療を開始することは推奨されない。骨格の成長が完了していない患者における治療再開までの至適間隔は不明である。

低用量でも ABSORICA/ABSORICA LD の長期間の使用は研究されておらず、推奨されていない。ABSORICA/ABSORICA LD の長期使用による骨量減少への影響は不明である *［警告及び注意（5.12）を参照］*。

2.3 投与前の臨床検査

ABSORICA/ABSORICA LD の使用前に、以下の臨床検査を完了していなければならない。

- **妊娠検査：ABSORICA/ABSORICA LD の投与に先立ち、患者が妊娠していないことを確認する** *［禁忌（4）及び特定の集団における使用（8.1、8.3）を参照］*
- トリグリセリドを含む空腹時脂質プロファイル *［警告及び注意（5.8、5.15）を参照］*。
- 肝機能検査値 *［警告及び注意（5.10、5.15）を参照］*。

3 剤形及び含量

ABSORICA と ABSORICA LD とでは、投与レジメンが異なる *［用法・用量（2.1）を参照］*。ABSORICA にも ABSORICA LD にも 20 mg の含量のカプセルが存在するが、バイオアベイラビリティが異なるため、一方を他方で代用できない。

ABSORICA には、10 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg 及び 40 mg のカプセルがある。

- **10 mg**：暗黄色、不透明、カプセルのキャップに「**G240**」、ボディに「**10**」と黒インクで印字されている
- **20 mg**：赤色、不透明、カプセルのキャップに「**G241**」、ボディに「**20**」と黒インクで印字されている
- **25 mg**：緑色、不透明、カプセルのキャップに「**G342**」、ボディに「**25**」と白インクで印字されている
- **30 mg**：茶色、不透明、カプセルのキャップに「**G242**」、ボディに「**30**」と白インクで印字されている

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

- **35 mg**：紺色、不透明、カプセルのキャップに「**G343**」、ボディに「**35**」と白インクで印字されている
- **40 mg**：赤褐色、カプセルのキャップに「**G325**」、ボディに「**40**」と白インクで印字されている

ABSORICA LD には、8 mg、16 mg、20 mg、24 mg、28 mg、32 mg の硬ゼラチンカプセルがあり、不透明色で印字がされている。

- **8 mg**：サイズ 3、黄緑の本体と無色のバンドシール（キャップとボディにはそれぞれ「**RL29**」と白で印字されている）。
- **16 mg**：サイズ 2、紺色の本体と無色のバンドシール（キャップとボディにはそれぞれ「**RL30**」と白で印字されている）。
- **20 mg**：サイズ 1、濃いピンク色の本体と無色のバンドシール（キャップとボディにはそれぞれ「**RL33**」と黒で印字されている）。
- **24 mg**：サイズ 1、黄色の本体と無色のバンドシール（キャップとボディにはそれぞれ「**RL31**」と白で印字されている）。
- **28 mg**：サイズ 0、水色の本体と無色のバンドシール（キャップとボディにはそれぞれ「**RL34**」と黒で印字されている）。
- **32 mg**：サイズ 0、カラメル色の本体と無色のバンドシール（キャップとボディにはそれぞれ「**RL32**」と白で印字されている）。

4　禁忌

4.1　妊娠

ABSORICA/ABSORICA LD は、妊娠中には禁忌である *［警告及び注意（5.1）並びに特定の集団における使用（8.1）を参照］*。

4.2　過敏症

ABSORICA/ABSORICA LD は、イソトレチノイン（又はビタミン A［イソトレチノインと化学的に類似しているため］）又は本剤に含まれる何らかの成分に過敏症のある（アナフィラキシー及び他のアレルギー反応を起こしたことがある）患者には禁忌である *［警告及び注意（5.14）を参照］*。

5　警告及び注意

5.1　胚・胎児毒性

妊娠中は ABSORICA/ABSORICA LD は禁忌である *［禁忌（4.1）を参照］*。ヒトのデータに基づくと、ABSORICA/ABSORICA LD を妊娠中の患者に投与した場合、胎児に危害が及ぶおそれがある。
ABSORICA/ABSORICA LD を少しでも服用中に妊娠した場合、たとえ短期間の服用であっても、生命を脅かす先天異常が発生する危険性が極めて高くなる。妊娠中に曝露されたあらゆる胎児が影響を受ける可能性がある。曝露された胎児が影響を受けたかどうかを出生前に正確に判定できる手段はない。妊娠中のイソトレチノイン曝露後に、重度の先天奇形、自然流産、及び早産が報告されている *［特定の集団における使用（8.1）参照］*。

ABSORICA/ABSORICA LD を服用中の患者が妊娠した場合は、直ちに ABSORICA/ABSORICA LD を中止し、生殖毒性に詳しい産婦人科医に紹介してさらなる評価とカウンセリングを受けさせる。
ABSORICA/ABSORICA LD 服用中又は服用終了（中止）後 1 ヵ月以内に胎児への曝露が疑われる場合は、直ちに MedWatch（電話番号 1-800-FDA-1088）経由で FDA に報告し、かつ電話（1-866-495-0654）又はインターネット経由（www.ipledgeprogram.com）で iPLEDGE 妊娠レジストリに報告しなければならない。

妊娠中の患者に血液が供与されると、胎児がイソトレチノインに曝露されるおそれがあるため、ABSORICA/ABSORICA LD 服用中又は服用終了（中止）後 1 ヵ月間は、献血を行わないように患者に伝えておかなければならない。

ABSORICA/ABSORICA LD は、REMS の下、規制プログラムを通してのみ利用できる *［警告及び注意（5.2）を参照］*。

5.2　iPLEDGE プログラム

ABSORICA/ABSORICA LD は、胚・胎児毒性のリスクがあるため、iPLEDGE REMS と呼ばれる REMS の

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

下、規制プログラムを通してのみ利用できる*［警告及び注意（5.1）を参照］*。iPLEDGE REMS の特記すべき要件には、以下のものがある。

- 処方者は本プログラムから認定された者でなければならず、以下の要件を遵守しなければならない。
  - 投与開始前に全患者の生殖機能を判定する
  - 服用前及び服用中に妊娠する可能性がある患者には避妊カウンセリングを実施するか、専門家に紹介してそのようなカウンセリングを受けさせる
  - スケジュール通りに妊娠検査を実施し、処方箋（30 日分を超えない範囲で）を発行する前にはその都度、妊娠検査の結果が陰性であることを確認し、記録する
- 妊娠可能な患者は、同意書に署名してプログラムに登録し、以下の要件を遵守しなければならない。
  - 妊娠検査及び避妊に関する要件を遵守する*［特定の集団における使用（8.3）を参照］*
  - 毎月、プログラムの安全使用条件を理解していることを示す
  - 妊娠検査の結果取得後 7 日以内に処方箋を入手する
- 妊娠不可能な患者は、同意書に署名してプログラムに登録し、来院後 30 日以内に処方箋を入手しなければならない。
- ABSORICA/ABSORICA LD を調剤する薬局は、プログラムに登録済みの認定薬局でなければならず、ABSORICA/ABSORICA LD を受領する権限のある患者にのみ調剤し、かつ以下の要件を遵守しなければならない。
  - 調剤は 30 日分を限度とし、Medication Guide（服薬の手引）を交付する。
  - 薬剤のリフィルは行わない。新しい処方箋とプログラムからの新たな承認があって初めて調剤する。
  - 患者が*「所定の日付」*までに処方を入手しなかった場合、ABSORICA/ABSORICA LD を在庫に戻す。
- 卸売業者及び流通業者は、本プログラムに登録し、認定薬局以外に配布してはならない。

認定薬局及び流通業者のリストなどの詳細は、www.ipledgeprogram.com 又は 1-866-495-0654 から入手できる。

5.3 ABSORICA と ABSORICA LD は互いに代用不可能である。

バイオアベイラビリティ及び推奨用量が異なるため、ABSORICA と ABSORICA LD は互いに代用できない。例えば、ABSORICA にも ABSORICA LD にも 20 mg の含量のカプセルが存在するが、バイオアベイラビリティが異なるため、一方を他方で代用できない。

5.4 精神障害

ABSORICA/ABSORICA LD は、うつ病、精神病、まれに自殺念慮、自殺企図、自殺、攻撃的・暴力的行動を引き起こすことがある*［副作用（6）を参照］*。

医療従事者は、患者が必要な援助を確実に受けられるように、精神障害の警告徴候に注意を払うべきである（処方者は冊子*「Recognizing Psychiatric Disorders in Adolescents and Young Adults: A Guide for Prescribers of Isotretinoin［思春期及び若年成人における精神障害の認識：イソトレチノイン処方者用ガイド］」*を読んでおくべきである）。ABSORICA/ABSORICA LD の投与開始に先立ち、患者及び家族に精神障害の病歴を尋ね、投与中は診察の都度、うつ病の症状、気分障害、精神病、又は攻撃性について患者を評価し、さらなる評価が必要かどうかを決定すべきである。

患者がうつ病、気分障害、精神病又は攻撃性を発現した場合、直ちに ABSORICA/ABSORICA LD を中止し、患者（又は介護者）は速やかに処方者に連絡すること。ABSORICA/ABSORICA LD の中止のみでは不十分な場合があり、メンタルヘルス専門家への紹介をはじめ、さらなる評価が必要になることがある。

5.5 頭蓋内圧亢進症（偽脳腫瘍）

イソトレチノインの使用は、頭蓋内圧亢進（偽脳腫瘍）の症例と関連付けられており、症例の一部ではテトラサイクリン系抗菌薬との併用がみられた。したがって、ABSORICA/ABSORICA LD をテトラサイクリン系抗菌薬と併用することは避けるべきである。頭蓋内圧亢進症の初期の徴候及び症状には、視神経乳頭浮腫、頭痛、悪心及び嘔吐、並びに視覚障害等がある。これらの症状を呈する患者には視神経乳頭浮腫のスクリーニングを実施し、陽性であれば、直ちに ABSORICA/ABSORICA LD を中止するよう伝え、さらなる診断及び治療のため神経科医に紹介すべきである*［副作用（6）を参照］*。

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

5.6　重篤な皮膚反応

イソトレチノイン使用に伴う多形滲出性紅斑及び重度の皮膚反応［Stevens-Johnson 症候群（SJS）、中毒性表皮壊死症（TEN）等］が販売後に報告されている。これらの反応は重篤であり、死亡、生命を脅かす事象、入院又は身体障害につながることがある。重度の皮膚反応が現れていないか患者の状態を十分にモニタリングし、発現した場合には ABSORICA/ABSORICA LD を中止すること。

5.7　膵炎

血清トリグリセリドが高値又は正常の患者いずれにおいも、イソトレチノインの使用に伴う急性膵炎が報告されている。まれに、致死的な出血性膵炎が報告されている。膵炎の症状が現れた場合には ABSORICA/ABSORICA LD を中止し、医師の診察を受けること。

5.8　脂質異常

イソトレチノインの使用に伴う 800 mg/dL を超える血清トリグリセリドの上昇が報告されている。臨床試験において、血清トリグリセリドの著明な上昇、高比重リポ蛋白質（HDL）の減少、及びコレステロールの増加が、イソトレチノインカプセルを服用した患者のそれぞれ 25%、15%、及び 7%で報告された。これらの脂質の変化はイソトレチノインカプセルの服用を中止すると回復した。一部の患者は、イソトレチノインを継続しながら、又は用量を減量した上で、体重の減量並びに食事性脂肪及び飲酒の制限により、上昇したトリグリセリド値を逆転させることができている。イソトレチノインに伴う高トリグリセリド血症の心血管系への影響は不明である。

空腹時脂質検査は、ABSORICA/ABSORICA LD 投与前に実施し、その後は ABSORICA/ABSORICA LD に対する脂質の反応が判明するまで（通常は 4 週間以内に判明）定期的に実施すべきである。高トリグリセリド血症のリスクが高い患者（糖尿病、肥満、飲酒量が多い、脂質代謝障害又はその家族歴を有する患者等）では、ABSORICA/ABSORICA LD のリスクとベネフィットを慎重に比較検討すべきである。このような患者に ABSORICA/ABSORICA LD の投与を開始する場合、血清脂質値をより頻繁にチェックすることが推奨される*［警告及び注意（5.15）を参照］*。高トリグリセリド血症がコントロールできない場合は、ABSORICA/ABSORICA LD を中止すべきである。

5.9　聴覚障害

イソトレチノインを服用中の患者における聴力障害が報告されている。一部の症例では、治療を中止しても聴力障害が持続することが報告されている。この反応の機序及び因果関係は確立されていない。耳鳴りや聴覚障害のある患者は、ABSORICA/ABSORICA LD を中止し、専門医のさらなる評価を受ける必要がある。

5.10 肝毒性

イソトレチノインの使用に伴う臨床的な肝炎が報告されている。また、イソトレチノインカプセルの臨床試験において、投与を受けた人の約 15%に軽度から中等度の肝酵素の上昇が認められており、その一部は本剤の減量後又は継続投与中に正常化した。正常化が容易に起こらない場合、又は治療中に肝炎が疑われる場合は、ABSORICA/ABSORICA LD を中止すべきである。

5.11 炎症性腸疾患

イソトレチノインは、腸管疾患の既往のない患者において、炎症性腸疾患（限局性回腸炎を含む）と関連している。一部の症例では、イソトレチノインを中止した後も症状が持続することが報告されている。腹痛、直腸出血又は重度の下痢がみられる患者は、直ちに ABSORICA/ABSORICA LD を中止すべきである*［副作用（6）を参照］*。

5.12 筋骨格系の異常

<u>骨密度の変化、骨粗鬆症、骨折</u>

イソトレチノインは一部の患者において骨密度（BMD）に負の影響を及ぼす可能性がある。ABSORICA と別のイソトレチノインカプセル製剤を検討した臨床試験では、20 週間の投与期間中に、BMD の低下（腰椎若しくは全股関節で 4%以上、又は大腿骨頸部で 5%以上の低下と定義される）が認められた青年は 306 例中 27 例（9%）であった。治療開始から 2～3 ヵ月以内に繰り返し行った骨密度測定において、BMD の回復は認められなかった。4～11 ヵ月後の長期データでは、7 例中 3 例で全股関節及び大腿骨頸部の BMD が治療開始前のベースラインを下回っており、別の 2 例ではこの青年集団で予測されるはずのベースラインを上回る BMD の増加が認められなかった。そのため、医療従事者は小児期の骨粗鬆症、骨軟化症、又はその他の骨代謝障害の病歴がある患者に ABSORICA/ABSORICA LD を処方する際には注意すべ

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

きである。ここには、神経性食欲不振症と診断された患者のほか、薬剤誘発性骨粗鬆症／骨軟化症を引き起こす慢性薬物療法、及び／又はビタミン D 代謝に影響を及ぼす慢性薬物療法（コルチコステロイドの全身投与や抗てんかん薬等）を受けている患者も含まれる*［特定の集団における使用（8.4）を参照］*。

イソトレチノイン服用中又は服用終了（中止）後の患者において、骨粗鬆症、骨減少症、骨折及び／又は骨折の治癒遅延が自発的に報告されている。

繰り返す衝撃を伴うスポーツに参加する青年期の患者は、関節突起間部骨折（pars fracture）の有無にかかわらず、脊椎すべり症のリスクが高い可能性があり、このような患者では大腿骨の成長板損傷が報告されている。

筋骨格系の異常
臨床試験でイソトレチノインカプセルを投与された患者の約 16%が、投与中に筋骨格系症状（関節痛を含む）を発現した。一般に、これらの症状は軽度から中等度であったが、ときにイソトレチノインの中止を必要とした。

イソトレチノインカプセルを投与された小児患者を対象とした試験では、約 29%（358 例中 104 例）に腰背部痛がみられた。腰背部痛は 14%（104 例中 14 例）の症例で重度であり、男児より女児に多くみられた。関節痛が小児患者の 22%（358 例中 79 例）に認められた。関節痛は 8%（79 例中 6 例）の患者で重度であった。ABSORICA/ABSORICA LD の服用中又は服用終了（中止）後にこれらの症状が現れた患者では、筋骨格系の適切な評価を行うべきである。顕著な異常が認められた場合は、ABSORICA/ABSORICA LD の中止を検討する。

イソトレチノインによる複数回の治療コースが、発達中の筋骨格系に及ぼす影響は不明である。ソトレチノインを用いた長期、高用量、又は複数回の治療コースは、単回の治療コースよりも筋骨格系への影響が大きいことを示すエビデンスがいくつかある。ABSORICA/ABSORICA LD は推奨用量で推奨期間を超えない範囲で投与することが重要である。

骨増殖症
角化障害を対象に、平均用量 2.24 mg/kg/日（1 日の最大推奨用量の約 1.1 倍）のイソトレチノインカプセルを用いた臨床試験において、骨増殖症が高い頻度で認められた。さらに、角化障害を対象とした前向き試験において、8 例中 6 例で骨増殖症が認められた。結節性ざ瘡患者を対象に推奨用量で 1 コースの投与を行った前向き試験では、X 線で最小限の骨増殖症及び靭帯・腱の石灰化が認められている。ざ瘡に対してイソトレチノインによる複数回の治療コースが骨格へ与える影響は不明である。

重度難治性結節性ざ瘡の小児患者 217 例（12～17 歳）を対象とした臨床試験では、イソトレチノインカプセル約 1 mg/kg/日を 2 回に分けて 16～20 週間投与したが骨増殖症は認められなかった。骨増殖症は、出現するまでに長い時間を要する可能性がある。臨床経過及び臨床的意義は不明である。

骨端線早期閉鎖
推奨用量のイソトレチノインカプセルを服用したざ瘡患者が骨端線早期閉鎖を自己報告した文献がある。イソトレチノインによる複数回の治療コースが骨端線閉鎖に及ぼす影響は不明である。

289 例の青年を対象に、ABSORICA 又は別のイソトレチノインカプセル製剤を 20 週間投与した臨床試験において、手の X 線写真を撮影して骨年齢を評価したところ、計 9 例（3%）の患者に臨床的に重要な骨年齢の変化が認められ、薬剤関連の影響を除外することはできなかった。

5.13 眼の異常
視覚の異常は注意深くモニタリングすべきである。視力障害が発現した場合は、ABSORICA/ABSORICA LD を中止し、眼科検査を実施する*［副作用（6）を参照］*。

角膜混濁
イソトレチノインカプセルを服用した患者において角膜混濁が発生しており、角化障害に対して高用量を服用した患者ではさらに高い頻度で発生した。イソトレチノインカプセルの投与を受けた臨床試験参加患者に認められた角膜混濁は、イソトレチノインを中止してから 6～7 週間後のフォローアップで消失又は軽快していた*［副作用（6）を参照］*。

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

夜間視力の低下
イソトレチノイン服用中の夜間の視力低下が報告されており、服用中止後も持続している症例がある。一部の患者では発症が突然であったため、こうした問題が起こる可能性を予め患者に伝えておき、夜間の運転や乗り物の操作に際しては慎重を期するよう警告しておくことが重要である。

ドライアイ
イソトレチノイン服用中の患者で眼の乾燥が報告されている。コンタクトレンズを使用している患者では、ABSORICA/ABSORICA LD 服用中及びその後のコンタクトレンズの着用に支障をきたすおそれがある。

5.14 過敏性反応
イソトレチノインの使用に伴うアナフィラキシー反応及びその他のアレルギー反応が報告されている。皮膚アレルギー反応及び重篤なアレルギー性血管炎の症例が報告されており、四肢の紫斑（あざや赤い斑点）及び皮膚以外（腎等）の病変を伴うことが多い。重度のアレルギー反応が発生した場合、投与の中止と適切な医学的管理を必要とする。

ABSORICA カプセル 25 mg 錠中の不活性成分（FD&C Yellow No. 5）によるアレルギー反応
ABSORICA カプセル 25 mg 錠には FD&C Yellow No. 5（タートラジン）が含まれており、感受性のある個体にアレルギー型反応（気管支喘息を含む）を引き起こすおそれがある。タートラジン過敏症の全発生率は一般集団では低いものの、アスピリン過敏症を有する患者では頻繁にみられる。FD&C Yellow No. 5 は、ABSORICA カプセル 10 mg 錠、20 mg 錠、30 mg 錠、35 mg 錠、40 mg 錠には含まれていない。また、FD&C Yellow No. 5 は、ABSORICA LD のいずれのカプセル錠にも含まれていない。したがって、タートラジンへのアレルギー反応を有する患者は、ABSORICA カプセル 25 mg 錠の使用を避けること。

5.15 臨床検査値異常及び臨床検査による副作用のモニタリング

臨床検査によるモニタリング

妊娠検査
妊娠検査は、毎月患者が**処方を受け取る前**、ABSORICA/ABSORICA LD による治療コース終了（中止）時、及び ABSORICA/ABSORICA LD の終了（中止）から 1 ヵ月後に実施しなければならない*［特定の集団における使用（8.3）を参照］*。

脂質検査
投与前及びフォローアップ来院時に、絶食条件下で脂質検査を行うべきである。飲酒後は、少なくとも 36 時間経過してから検査を行う。ABSORICA/ABSORICA LD に対する脂質の反応が判明するまで、脂質検査を定期的に実施することが推奨される。イソトレチノインカプセルを服用した患者における高トリグリセリド血症の発現率は 25%である*［警告及び注意（5.8）を参照］*。

肝機能検査
臨床試験において肝酵素の上昇が認められており、また、イソトレチノインカプセルを服用中の患者で肝炎が報告されていることから、投与前及び（ABSORICA/ABSORICA LD への反応が判明するまでは）フォローアップ来院時に定期的に肝機能検査を行うこと*［警告及び注意（5.10）を参照］*。

その他の臨床検査値異常

血糖値
イソトレチノインの使用に伴い、血糖のコントロールに問題が生じた患者もいる。また、イソトレチノイン服用中に新たな糖尿病が診断された症例もある。

クレアチンホスホキナーゼ（CPK）
イソトレチノイン服用中に激しい身体活動を行った患者において CPK が上昇することがあるが、その臨床的意義は不明である。まれに、イソトレチノインの使用に伴う横紋筋融解症の販売後報告があり、その一

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

部は激しい身体活動と関連している。924 例の患者を対象とした臨床試験では、イソトレチノインカプセルを投与された患者の約 24%で CPK の著明な上昇（350 U/L 以上）が認められた。

217 例の小児患者（12～17 歳）を対象とした別の臨床試験では、12%の患者で CPK の上昇が認められ、その中には激しい身体活動に伴う腰背部痛、関節痛、肢損傷、筋挫傷等の筋骨格系の有害事象を報告した患者もいた。これらの患者で上昇した CPK は、約半数が 2 週間以内に、残り半数が 4 週間以内に正常化した。この臨床試験では横紋筋融解症の症例は報告されなかった。

6　副作用

ABSORICA/ABSORICA LD 又はその他のイソトレチノインカプセル製剤に伴う以下の副作用については、本添付文書の他の項に詳しく記載されている。

- 胚・胎児毒性*［警告及び注意（5.1）を参照］*
- 精神障害*［警告及び注意（5.4）を参照］*
- 頭蓋内圧亢進症（偽脳腫瘍）*［警告及び注意（5.5）を参照］*
- 重篤な皮膚反応*［警告及び注意（5.6）を参照］*
- 膵炎*［警告及び注意（5.7）を参照］*
- 脂質異常*［警告及び注意（5.8）を参照］*
- 聴覚障害*［警告及び注意（5.9）を参照］*
- 肝毒性*［警告及び注意（5.10）を参照］*
- 炎症性腸疾患*［警告及び注意（5.11）を参照］*
- 筋骨格系の異常*［警告及び注意（5.12）を参照］*
- 眼の異常*［警告及び注意（5.13）を参照］*
- 過敏性反応*［警告及び注意（5.14）を参照］*

臨床試験又は販売後報告において、イソトレチノインカプセルの使用に伴う以下の副作用が確認されている。この中には、大きさが不明な集団からの自発的報告も含まれるため、頻度の正確な推定や、薬剤への曝露との因果関係の証明ができるとは限らない。

用量依存性
口唇炎及び高トリグリセリド血症は用量依存性であった。

全身
疲労、易刺激性、疼痛、アレルギー反応、全身性過敏症、浮腫、リンパ節腫脹、体重減少。

心血管
血栓性疾患、脳卒中、動悸、頻脈。

内分泌／代謝及び栄養
食欲減退、体重変動、血糖値の変化。

消化器
口唇乾燥、口唇のひび割れ、口唇炎、悪心、便秘、下痢、腹痛、嘔吐、炎症性腸疾患、肝炎、膵炎、歯肉の出血・炎症、大腸炎、食道炎、食道潰瘍、回腸炎。

血液
貧血及び赤血球パラメータの減少、血小板減少、血小板増加、白血球減少、重度の好中球減少、まれに無顆粒球症。

感染症及び寄生虫症
上咽頭炎、麦粒腫、感染症（播種性単純ヘルペス感染症及び上気道感染症を含む）。

臨床検査値異常
以下の臨床検査値の上昇が認められた：クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、トリグリセリド、アラニンアミノトランスフェラーゼ（SGPT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（SGOT）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGTP）、コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）、アルカリホスファター

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

ゼ、ビリルビン、LDH、空腹時血糖、尿酸、及び赤血球沈降速度。一方、高比重リポ蛋白質（HDL）の値は低下した。尿所見では、白血球増加、蛋白尿、顕微鏡的又は肉眼的血尿が認められた。

筋骨格系及び結合組織
骨密度の低下、筋骨格症状（ときに重度）（例：腰背部痛、関節痛、筋骨格痛、頸部痛、腕や脚の痛み、筋肉痛、筋骨格硬直*［警告及び注意（5.12）を参照］*、骨増殖症、腱・靭帯の石灰化、骨端線早期閉鎖、腱炎、関節炎、一過性の胸痛、まれに横紋筋融解症）。

神経
頭痛、失神、頭蓋内圧亢進（偽脳腫瘍）、めまい、眠気、嗜眠、倦怠感、神経過敏、知覚異常、痙攣、脳卒中、脱力。

精神
自殺念慮、不眠、不安、うつ病、易刺激性、パニック発作、怒り、多幸感、暴力的行動、情緒不安定、自殺企図、自殺、攻撃性、精神病及び幻聴。うつ病を報告した患者の中には、うつ病が服用中止に伴って緩和し、服用再開に伴って再発したと報告する者もいた。

生殖器系
月経異常及び性機能障害（勃起障害、性欲減退、膣の潤滑低下、膣の乾燥等）。

呼吸器
鼻出血、鼻乾燥、気管支攣縮（喘息の既往の有無を問わない）、呼吸器感染症、声の変化。

皮膚及び皮下組織
皮膚乾燥、皮膚炎、湿疹、その他の発疹、接触皮膚炎、脱毛、そう痒、日焼け、紅斑、電撃性ざ瘡、脱毛（一部の症例では持続する）、あざ、鼻の乾燥、発疹性黄色腫、多形滲出性紅斑、紅潮、皮膚脆弱化、毛髪の異常、多毛、色素沈着及び色素脱失、爪異栄養症、爪囲炎、手掌及び足底の剥離、光アレルギー／光線過敏反応、そう痒、化膿性肉芽腫、発疹（顔面紅斑、脂漏症、湿疹を含む）、Stevens-Johnson 症候群、日焼け感受性亢進、発汗、中毒性表皮壊死症、蕁麻疹、血管炎（多発血管炎性肉芽腫症を含む）、創傷治癒の異常（治癒の遅延又は痂皮を伴う過剰な肉芽組織形成）。

感覚
*聴覚：*耳鳴り及び聴力障害。

*眼：*ドライアイ、視力低下、霧視、眼のそう痒、眼の刺激感、眼精疲労、夜間視力低下、眼の充血、流涙増加、結膜炎、角膜混濁、持続する夜間視力低下、白内障、色覚異常、結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、視神経炎、羞明、視覚障害。

腎・尿路
糸球体腎炎

7　薬物相互作用

7.1　ビタミン A
ABSORICA/ABSORICA LD はビタミン A と密接な関係があるため、ビタミン A と ABSORICA/ABSORICA LD を同時に使用すると、ビタミン A 関連の副作用が発現する可能性がある。ABSORICA/ABSORICA LD を服用している患者には、相加毒性を避けるため、ビタミン A を含むサプリメントを摂取しないように指導すべきである。

7.2　テトラサイクリン系抗菌薬
イソトレチノインの使用は頭蓋内圧亢進（偽脳腫瘍）の発生と関連しており、一部の症例では、テトラサイクリン系抗菌薬との併用がみられため、ABSORICA/ABSORICA LD とテトラサイクリン系抗菌薬との併用は避けるべきである［*警告及び注意（5.5）を参照］*。

7.3　フェニトイン
フェニトインは骨軟化症を引き起こすことが知られている。フェニトインとイソトレチノインとの間に骨量減少に対する相互作用があるかどうかを評価した正式な臨床試験はない。したがって、これらの薬剤を

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

併用する場合には注意が必要である。

7.4 コルチコステロイドの全身投与

コルチコステロイドの全身投与は骨粗鬆症を引き起こすことが知られている。コルチコステロイドの全身投与とイソトレチノインを併用すると、骨量減少に対する相互作用があるかどうかを評価する正式な臨床試験は実施されていない。したがって、これらの薬剤を併用する場合には注意が必要である。

7.5 ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール

経口避妊薬としてノルエチステロン及びエチニルエストラジオールを投与されている重度難治性結節性ざ瘡の閉経前女性患者 31 例を対象とした試験では、推奨用量以下のイソトレチノインカプセルは、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの薬物動態、並びにプロゲステロン、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）の血清中濃度に臨床的に重要な変化をもたらさなかった。この試験ではイソトレチノインとノルエチステロンとの間に臨床的に重要な相互作用は認められなかったが、イソトレチノインと他のプロゲスチンとの間に相互作用があるかどうかは不明である。

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

妊娠曝露レジストリ

妊娠中にイソトレチノインに曝露された患者の妊娠転帰をモニタリングする妊娠曝露レジストリ制度がある。ABSORICA/ABSORICA LD 服用中又は服用終了（中止）後 1 ヵ月以内に胎児への曝露が疑われる場合は、直ちに MedWatch（電話番号 1-800-FDA-1088）経由で FDA に報告し、かつ電話（1-866-495-0654）又はインターネット経由（www.ipledgeprogram.com）で iPLEDGE 妊娠レジストリに報告しなければならない。

リスクの概要

イソトレチノインを妊娠中の患者に投与した場合、胎児に危害が及ぶおそれがあるため、妊娠中の ABSORICA/ABSORICA LD の使用は禁忌である。ヒトでは、妊娠中のイソトレチノイン曝露により、重大な先天奇形、自然流産、早産のリスクが増大する。妊娠中に ABSORICA/ABSORICA LD を使用した場合、又は ABSORICA/ABSORICA LD を服用中に患者が妊娠した場合は、胎児に危害が及ぶおそれがあることを患者に伝えておくべきである。ABSORICA/ABSORICA LD を服用中の患者が妊娠した場合は、直ちに ABSORICA/ABSORICA LD を中止し、生殖毒性に詳しい産婦人科医に紹介してさらなる評価とカウンセリングを受けさせるべきである。

データ

ヒトのデータ

イソトレチノイン曝露後に報告されている主な先天奇形には、顔面、眼、耳、頭蓋、中枢神経系、心血管系、胸腺、副甲状腺の奇形等がある。外表奇形には、頭蓋骨、耳（無耳症、小耳症、小さな外耳道又は外耳道の欠如等）、眼（小眼球症等）、顔面異形症、口蓋裂等がある。体内の異常としては、中枢神経系（大脳及び小脳の奇形、水頭症、小頭症、脳神経障害等）、心血管系、胸腺の奇形、副甲状腺ホルモン欠乏症等がある。奇形の結果、死亡した例もある。

子宮内でイソトレチノインに曝露された小児において、他の異常の有無にかかわらず IQ が 85 未満の症例が報告されている。妊娠中のイソトレチノイン曝露により、自然流産や早産のリスクが増大することが報告されている。

8.2 授乳

リスクの概要

動物乳又はヒト乳汁中のイソトレチノインの存在、母乳栄養児への影響、乳汁産生への影響に関するデータはない。母乳栄養児にイソトレチノインによる重篤な副作用が発現する可能性があるため、ABSORICA/ABSORICA LD の服用中及び最終服用後少なくとも 8 日間は授乳しないよう患者に伝えておくこと。

8.3 女性及び男性の生殖能

妊娠可能なすべての患者は、iPLEDGE プログラムの要件を遵守しなければならない *[警告及び注意*

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

（5.2）を参照］。

妊娠検査

ABSORICA/ABSORICA LD は、CLIA 認定機関で実施した妊娠検査が陰性であることにより、妊娠していないことが判明している患者にしか処方してはならない。妊娠可能な患者は、ABSORICA/ABSORICA LD の初回処方を受ける前に、2 回の尿又は血清妊娠検査（25 mIU/mL 以上の感度をもつもの）で陰性でなければならない（2 回の検査は少なくとも 19 日空けて行わなければならない）。

- 最初の検査（スクリーニング検査）は、ABSORICA/ABSORICA LD の処方を決定する際に処方者が実施する。
- 2 回目の妊娠検査（確認検査）は、患者が 2 種類の避妊法を 1 ヵ月使用した後、及び ABSORICA/ABSORICA LD の服用開始直前の月経周期の最初の 5 日間（月経周期が規則的な患者の場合）又は ABSORICA/ABSORICA LD の服用開始直前（無月経、周期が不規則な患者、又は消退出血が起こらない避妊法を使用している場合）に実施する。

妊娠検査は、毎月患者が処方箋を受け取る前に、CLIA 認定機関で実施する必要がある。また、妊娠検査は、ABSORICA/ABSORICA LD による治療コース終了（中止）時及び ABSORICA/ABSORICA LD の終了（中止）から 1 ヵ月後にも行わなければならない。

避妊

妊娠可能な患者は、ABSORICA/ABSORICA LD 服用開始前少なくとも 1 ヵ月間、ABSORICA/ABSORICA LD 服用中、及び ABSORICA/ABSORICA LD 服用終了（中止）後 1 ヵ月間は、2 種類の避妊法を併用しなければならず、そのうちの少なくとも 1 つは主要な避妊法でなければならない。ただし、妊娠に至る可能性のあるパートナーとの性的接触を全くしないか、子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術を受けているか、又は閉経後していることが医学的に確認されている場合には、2 種類の避妊法は必要ない。微量のプロゲステロン製剤（エストロゲンを含まない「ミニピル」）は、ABSORICA/ABSORICA LD を服用する場合の避妊法としては不十分である。

主要な避妊法	**副次的な避妊法**
• 卵管不妊手術 • 男性における精管切除術 • 子宮内避妊具 • ホルモン剤（混合型経口避妊薬、膣内避妊システム、膣内挿入具、経皮的避妊システム、注射、又はインプラント）	バリア： • 殺精子剤を含む又は含まない男性用ラテックスコンドーム • 殺精子剤を含むペッサリー • 殺精子剤を含む子宮頸管キャップ その他： • 膣内に挿入する避妊用スポンジ（殺精子剤含有）

どのような避妊法でも失敗する可能性はある。混合型経口避妊薬のほか、膣内避妊システム、膣内挿入具、経皮的避妊システム、注射を使用した患者からの妊娠の報告がある。これらの妊娠はイソトレチノインを服用中に発生した。報告の多くは、1 種類の避妊法のみを使用している患者にみられる。したがって、妊娠可能な患者は 2 種類の避妊法を併用することが極めて重要である。

臨床薬物相互作用試験では、イソトレチノインとノルエチステロン及びエチニルエストラジオールとの間に臨床的に重要な相互作用は認められなかったが、イソトレチノインと他のプロゲスチンとの間に相互作用があるかどうかは不明である*［薬物相互作用（7.5）を参照］*。一部の薬剤はこれらのホルモン避妊薬の有効性を低下させる可能性があるため、ホルモン避妊薬と他の薬剤を併用する場合、処方者は添付文書を参照すべきである。

薬用ハーブであるセント・ジョーンズ・ワートの服用後まもなく経口避妊薬を使用した患者に、破綻出血が生じたという報告があり、これに基づくとセント・ジョーンズ・ワートはホルモン避妊薬と相互作用する可能性があるため、妊娠可能な患者には、セント・ジョーンズ・ワートを自己判断で服用しないよう予め忠告しておくべきである。セント・ジョーンズ・ワート含有製品とホルモン避妊薬を併用した患者に妊娠が報告されている。

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

服用開始前 1 ヵ月以内、服用中、又は服用終了（中止）後 1 ヵ月以内のいずれかの時点で、妊娠に至る可能性のあるパートナーとの無防備な性的接触があった場合、患者は以下を行わなければならない。

a. 服用中の場合、直ちに ABSORICA/ABSORICA LD の服用を中止する
b. 妊娠に至る可能性のあるパートナーとの無防備な性的接触が最後に行われてから 19 日以上経過後に妊娠検査を受ける
c. ABSORICA/ABSORICA LD の服用を再開する前の 1 ヵ月間、2 種類の避妊法を併用する
d. 2 種類の避妊法を 1 ヵ月間使用した後、2 回目の妊娠検査を受ける

不妊
女性のざ瘡患者 79 例を対象に別のイソトレチノインカプセル製剤を投与した試験では、服用終了時（6 ヵ月目）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ていた。しかし、18 ヵ月目（服用終了後 12 ヵ月）には正常値に戻った。卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンに関しては、服用終了時及び服用終了 12 ヵ月後のいずれにおいても統計学的に有意な変化は認められなかった。この結果から、イソトレチノインの卵巣予備能低下作用は（あるとしても）可逆的であることが示唆されるが、この試験にはサンプルサイズが小さい、対照群がない、一般化可能性に欠ける等の重要な方法論的限界がある。

精子に関する研究
男性患者 66 例（結節性ざ瘡の患者 30 例を含む）を対象にイソトレチノインを経口投与した試験において、射精液中の精子の数又は運動性に有意な変化は認められなかった。結節性ざ瘡の男性 50 例（17～32 歳）を対象にイソトレチノインを投与した試験では、射精量、精子数、総精子運動性、形態又は精漿中フルクトースに有意な影響は認められなかった。

8.4　小児への投与
重度難治性結節性ざ瘡の治療に対する ABSORICA/ABSORICA LD の安全性及び有効性は、12～17 歳の小児において確立されている。この効能・効果に対する、この年齢層における ABSORICA/ABSORICA LD の使用は、小児 397 例（12～17 歳）を対象に ABSORICA と別のイソトレチノインカプセル製剤を比較した臨床試験（試験 1）のエビデンス *［臨床試験（14）を参照］* 及び小児集団における薬物動態データ *［臨床薬理（12.3）を参照］* により裏付けられている。

12 歳未満の小児患者における ABSORICA/ABSORICA LD の安全性及び有効性は確立されていない。

小児患者における副作用
イソトレチノインカプセルを用いた試験において、12～17 歳の小児患者で報告された副作用は成人で報告されている副作用と同様であったが、腰背部痛及び関節痛（いずれもときに重度）並びに筋肉痛の発現率は成人集団より高かった。12～17 歳の小児患者にイソトレチノインカプセルを投与した試験では、約 29%（358 例中 104 例）が腰背部痛を発現した。腰背部痛は 14%（104 例中 14 例）の症例で重度であり、男児より女児に多くみられた。関節痛は、22%（358 例中 79 例）の患者にみられ、うち 8%（79 例中 6 例）が重度であった。ABSORICA/ABSORICA LD の服用中又は服用終了（中止）後にこれらの症状を呈した青年では、筋骨格系の適切な評価を行うべきである。顕著な異常が認められた場合は、ABSORICA/ABSORICA LD の中止を検討する。

小児患者の骨密度に及ぼす影響
重度難治性結節性ざ瘡の青年 396 例（平均年齢 15.4 歳、範囲 12～17 歳、男性 80%）を対象とした二重盲検無作為化臨床試験において、ABSORICA 又は別のイソトレチノインカプセル製剤による 20 週間の治療コースが骨密度（BMD）に与える影響が評価された。20 週間の投与後に 2 つのイソトレチノインカプセル群の間で統計的有意差がなかったことを考慮して、治療群を併合した結果を以下に提示する。全試験対象集団における BMD のベースラインからの平均変化は、腰椎で 1.8%、全股関節で-0.1%、大腿骨頸部で-0.3%であった。平均 BMD Z スコアは、これらの各部位でベースラインから低下した（それぞれ-0.053、-0.109 及び-0.104）。306 例の青年のうち、27 例（9%）は臨床的に有意な BMD の低下（腰椎若しくは全股関節で 4%以上、又は大腿骨頸部で 5%以上の低下と定義される）を示し、その内訳は腰椎が 2 例、全股関節が 17 例、大腿骨頸部が 20 例であった。治療開始から 2～3 ヵ月以内に繰り返し行った DXA 法による骨密度測定では、BMD の回復は認められなかった。4～11 ヵ月後の長期フォローアップでは、7 例中 3 例で全股関節及び大腿骨頸部の BMD が治療前のベースラインを下回っており、他の 2 例ではこの青年集団で

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

予測されるはずのベースラインを上回る BMD の増加が認められなかった。長期的な骨の健康状態及び将来の骨折リスクに対するこれらの変化の意義は不明である*［警告及び注意（5.12）を参照］*。

重度難治性結節性ざ瘡の青年を対象にイソトレチノインカプセルを 1 コース投与した非盲検臨床試験（217 例）では、いくつかの骨格部位における BMD は有意な減少（腰椎で-4%超、全股関節で-5%超）を示さず、患者の大半で増加した。未調整データでは、1 例で腰椎 BMD の 4%超の減少が認められた。ボディマス指数（BMI）で調整したデータでは、16 例（8%）で腰椎 BMD の 4%超の減少が認められたが、他のすべての被験者（92%）では有意な減少は認められなかった、又は増加した。未調整データでは、9 例の被験者（5%）で全股関節 BMD の 5%超の減少が認められた。BMI で調整したデータでは、21 例（11%）で全股関節 BMD の 5%超の減少が認められたが、他のすべての被験者（89%）では有意な減少は認められなかった、又は増加した。BMD が低下した被験者のうち 8 例を最長 11 ヵ月まで追跡した試験では、5 例の被験者で腰椎 BMD の増加が認められたが、残る 3 例では腰椎 BMD の測定値がベースライン値を下回っていた。8 例中 5 例（63%）で全股関節 BMD はベースラインを下回る範囲（-1.6%～-7.6%）で推移していた。

1 コース目の 4 ヵ月後にイソトレチノインカプセルの 2 コース目を開始した 10 例（13～17 歳の患者を含む）が参加した別の非盲検延長試験では、2 例で平均腰椎 BMD が最大 3.3%低下した。

骨端線閉鎖
推奨用量のイソトレチノインを使用したざ瘡患者において、骨端線早期閉鎖の報告がある。イソトレチノインによる複数回の治療コースが骨端線閉鎖に及ぼす影響は不明である。289 例の青年を対象とした 20 週間の臨床試験において、手の X 線写真を撮影して骨年齢を評価したところ、計 9 例の患者に臨床的に重要な骨年齢の変化が認められ、イソトレチノインの影響を除外することはできなかった*［警告及び注意（5.12）を参照］*。

8.5 高齢者への投与
これまでに行われた ABSORICA/ABSORICA LD の臨床試験には、十分な数の高齢患者（65 歳以上）が含まれていなかったため、より若年の成人とは異なる反応を示すかどうかを判定できない。これまでに報告されている臨床経験では、高齢者とより若年の成人との間で反応の差は確認されていないものの、ABSORICA/ABSORICA LD の投与に関連する何らかのリスクが加齢に伴い増加する可能性はある。

10 過量服薬

ヒトにおいて、イソトレチノインの過量服薬は、嘔吐、顔面潮紅、口角炎、腹痛、頭痛、めまい、及び運動失調と関連付けられている。これらの症状は明らかな残存作用なしに速やかに消失した。

ABSORICA/ABSORICA LD を過量に服用した妊娠可能な患者は、妊娠評価を受けるべきである。過量に服薬すると、精液中のイソトレチノイン濃度が通常の治療経過と比べて高くなることが予測されるため、ABSORICA/ABSORICA LD を服用中の男性患者は、過量服薬後 1 ヵ月間はコンドームを使用するか、又は妊娠している若しくは妊娠する可能性のあるパートナーとの生殖のための性行為を避けるべきである。

ABSORICA/ABSORICA LD を過量に服用したすべての患者は、少なくとも 1 ヵ月間は献血を行うべきではない。

11 性状

ABSORICA
ABSORICA（イソトレチノイン）カプセルは、経口投与用の硬ゼラチンカプセル中にイソトレチノイン（レチノイド）10 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg 又は 40 mg を含有する。カプセルには、有効成分であるイソトレチノインの他に、不活性成分である没食子酸プロピル、ソルビタンモノオレエート、大豆油及びステアロイルポリオキシルグリセリドが含まれる。ゼラチンカプセルには以下の顔料が含まれる。

- 10 mg - 酸化鉄（黄色）、二酸化チタン
- 20 mg - 酸化鉄（赤色）、二酸化チタン
- 25 mg - FD&C Blue #1、FD&C Yellow #5*［警告及び注意（5.14）を参照］*、FD&C Yellow #6、二酸

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

化チタン
- 30 mg - 酸化鉄（黒色、赤色及び黄色）、二酸化チタン
- 35 mg - FD&C Blue #2、酸化鉄（黒色、赤色及び黄色）、二酸化チタン
- 40 mg - 酸化鉄（黒色、赤色及び黄色）、二酸化チタン

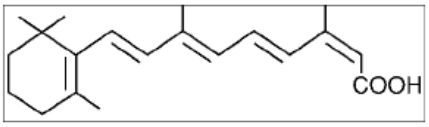
ABSORICA LD
ABSORICA LD（イソトレチノイン）カプセルは、経口投与用の硬ゼラチンカプセルに、微粉化イソトレチノイン（レチノイド）8 mg、16 mg、20 mg、24 mg、28 mg 及び 32 mg の懸濁液を含有したものである。カプセルには、有効成分であるイソトレチノインの他に、不活性成分であるブチルヒドロキシアニソール、ゼラチン、硬ゼラチンカプセル外殻、ポリソルベート 80 及び大豆油が含まれる。ゼラチンカプセルには以下の顔料が含まれる。

- 8 mg - D&C Yellow #10、FD&C Blue #1、FD&C Red #40、二酸化チタン
- 16 mg - FD&C Blue #1、FD&C Red #40、二酸化チタン
- 20 mg - FD&C Blue #1、FD&C Red #40、二酸化チタン
- 24 mg - D&C Yellow #10、FD&C Yellow #6、二酸化チタン
- 28 mg - FD&C Blue #1、FD&C Red #40、二酸化チタン
- 32 mg - 四酸化三鉄、酸化第二鉄（赤色及び黄色）、二酸化チタン

8 mg、16 mg、24 mg 及び 32 mg カプセルの印字用インクには、水酸化カリウム、プロピレングリコール、シェラック及び二酸化チタンが含まれている。

20 mg カプセル及び 28 mg カプセルの印字用インクには、四酸化三鉄、プロピレングリコール、シェラックニスが含まれている。

イソトレチノイン
イソトレチノインは、化学的には 13-*cis*-レチノイン酸であり、レチノイン酸及びレチノール（ビタミン A）の両方に関連している。黄色から橙色の結晶性の粉末で、分子量は 300.44 である。水にほとんど溶けず、クロロホルムに溶けやすく、アルコール又はイソプロピルアルコールに部分的に溶ける。構造式は次のとおりである。



ABSORICA は USP の溶出試験第 3 法に適合する。
ABSORICA LD については、FDA 承認の溶出試験は USP のものとは異なる。

12　臨床薬理

12.1 作用機序
ABSORICA/ABSORICA LD はレチノイドであり、推奨用量*［用法及び用量（2.1）を参照］*で投与した場合、皮脂腺機能及び角化を抑制する。結節性ざ瘡患者における臨床的改善は、皮脂分泌の減少と関連して起こる。皮脂分泌の減少は一時的であり、イソトレチノインカプセルの用量及び投与期間に関係し、その効果は皮脂腺サイズの減少及び皮脂腺分化の阻害を反映する。重度難治性結節性ざ瘡の治療における ABSORICA/ABSORICA LD の正確な作用機序は不明である。

12.2 薬力学
ABSORICA/ABSORICA LD の薬力学は不明である。

12.3 薬物動態
イソトレチノインの薬物動態について、結節性ざ瘡患者とざ瘡のない健康被験者との間で臨床的に重要な

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

差を報告した公表文献はない。

ABSORICA 投与後の吸収
ABSORICA 40 mg 単回投与後の平均 T_{max} は、食後投与では 6.4 時間、空腹時投与では 2.9 時間であった。

食事の影響
ビタミン A 含有量を減らし、高脂肪・高カロリーに調製した食事（総カロリー857 カロリーのうち、123.2 カロリーが蛋白質、265.6 カロリーが炭水化物、468 カロリーが脂肪に由来）後に ABSORICA を投与した場合、ABSORICA の薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。ABSORICA 40 mg を食後に単回投与したときのイソトレチノインの平均 AUC_{0-t} 及び C_{max} は、それぞれ 6095 ng*hr/mL 及び 369 ng/mL であり、空腹時投与に比べてそれぞれ約 50%及び 26%高かった。ただし、ABSORICA は食事に関係なく投与できる*［用法及び用量（2.1）を参照］*。

ABSORICA LD 投与後の吸収
ABSORICA LD 32 mg 単回投与後の T_{max} の中央値は、食後投与では 5 時間、空腹時投与では 3.5 時間であった。

食事の影響
高脂肪・高カロリー食（総カロリー900 カロリーのうち、150 カロリーが蛋白質、250 カロリーが炭水化物、500 カロリーが脂肪に由来）後に ABSORICA LD を投与した場合、ABSORICA LD の薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。ABSORICA LD 32 mg を食後に単回投与したときのイソトレチノインの平均 AUC_{0-t} 及び C_{max} は、それぞれ 10209 ng*hr/mL 及び 646 ng/mL であり、空腹時投与に比べてそれぞれ約 20%及び 6%高かった。ただし、ABSORICA LD は食事に関係なく投与できる*［用法及び用量（2.1）を参照］*。

分布
イソトレチノインは血漿蛋白、主にアルブミンに 99.9%以上結合している。

排泄

イソトレチノイン及びその代謝物である 4-オキソ-イソトレチノインの平均消失半減期は以下のとおりであった。

- ABSORICA 40 mg 単回経口投与後、それぞれ 18 時間及び 38 時間。
- ABSORICA LD 32 mg 単回経口投与後、それぞれ約 24 時間及び 38 時間。

*代謝：*イソトレチノインは、in vitro で主に CYP2C8、2C9、3A4 及び 2B6 により代謝される。イソトレチノインとその代謝物はさらに代謝されて抱合体となる。

イソトレチノインカプセルの経口投与後、ヒト血漿中で少なくとも 3 種類の代謝物（4-オキソ-イソトレチノイン、レチノイン酸［トレチノイン］、及び 4-オキソ-レチノイン酸［4-オキソ-トレチノイン］）が同定されている。いずれの代謝物も食後投与の方がより多く生成された。これらの代謝物はいずれも in vitro でレチノイド活性を有する。臨床的意義は不明である。

*排泄：*放射性標識したイソトレチノイン 80 mg の懸濁液を経口投与したところ、イソトレチノイン代謝物は便中と尿中に比較的等量排泄された（合計 65%～83%）。

特定の集団
*小児患者：*イソトレチノインの薬物動態について、年齢（12～15 歳［38 例］又は 18 歳以上［19 例］）に基づく臨床的に重要な差は認められなかった。いずれの年齢層においても、4-オキソ-イソトレチノインが主な代謝物であったが、トレチノイン及び 4-オキソ-トレチノインも認められた*［特定の集団における使用（8.4）を参照］*。

薬物相互作用試験
フェニトインをイソトレチノインと併用した場合、フェニトイン（CYP2C9 基質）の薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

13　非臨床毒性試験

13.1 発癌性、変異原性及び妊孕性の低下

雌雄の Fischer 344 ラットにイソトレチノイン 8 又は 32 mg/kg/日（ABSORICA の臨床推奨用量である 1 mg/kg/日又は ABSORICA LD の臨床推奨用量である 0.8 mg/kg/日のそれぞれ 1.3 又は 5.3 倍の用量［総体表面積で補正済み］）を 18 ヵ月を超えて経口投与したところ、褐色細胞腫の発生率が対照群と比べて用量依存的に上昇した。副腎髄質過形成の発生率も、高用量群では雌雄ともに高かった。ただし、雄の Fischer 344 ラットでは褐色細胞腫が比較的高頻度に自然発生していることから、この腫瘍の研究モデルとしては問題があり、この腫瘍のヒトとの関連性は不明である。

2 つの検査施設でイソトレチノインを用いて Ames 試験を実施した。1 つの検査施設での結果は陰性であったが、もう 1 つの検査施設では、代謝活性化法を用いたところ、*S. typhimurium* TA100 で弱い陽性反応（バックグラウンドローンの 1.6 倍未満）が認められた。用量反応関係はみられず、他のすべての株は陰性であった。また、遺伝毒性を評価するためにデザインされた他の試験（チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた試験、マウス小核試験、*S. cerevisiae* D7 株を用いた試験、ヒト由来リンパ球を用いた in vitro 染色体異常誘発試験、及び不定期 DNA 合成試験）は、いずれも陰性であった。

ラットでは、イソトレチノイン 2、8、32 mg/kg/日（ABSORICA の臨床推奨用量である 1 mg/kg/日又は ABSORICA LD の臨床推奨用量である 0.8 mg/kg/日のそれぞれ 0.3、1.3、5.3 倍［総体表面積で補正済み］）の経口投与により、性腺機能、妊孕性、妊娠率、妊娠又は分娩に対する有害作用は認められなかった。

イヌでは、イソトレチノインを 20 又は 60 mg/kg/日（ABSORICA の臨床推奨用量である 1 mg/kg/日又は ABSORICA LD の臨床推奨用量である 0.8 mg/kg/日のそれぞれ 10 又は 30 倍［総体表面積で補正済み］）を約 30 週間経口投与したところ、精巣萎縮が認められた。概して顕微鏡下に明らかな精子形成の抑制の所見が認められたが、検査したすべての精巣である程度精子が認められ、精細管が完全に萎縮していた症例はなかった。

13.2 動物毒性試験

ラットにイソトレチノイン 8 又は 32 mg/kg/日（ABSORICA の臨床推奨用量である 1 mg/kg/日又は ABSORICA LD の臨床推奨用量である 0.8 mg/kg/日の 1.3 又は 5.3 倍［総体表面積で補正済み］）を 18 ヵ月以上投与したところ、同齢の対照群のラットと比べて、心筋の限局性石灰化、線維化及び炎症、冠動脈、肺及び腸間膜動脈の石灰化、並びに胃粘膜の転移性石灰化の発生率が高かった。イヌ 2 例にイソトレチノイン 60～120 mg/kg/日（ABSORICA の臨床推奨用量である 1 mg/kg/日又は ABSORICA LD の臨床推奨用量である 0.8 mg/kg/日のそれぞれ 30～60 倍［総体表面積で補正済み］）を約 6～7 ヵ月間投与したところ、冠動脈の石灰化を伴う心内膜及び心筋の限局性石灰化が認められた。

14　臨床試験

12歳以上の重度難治性結節性ざ瘡の治療に対するABSORICA/ABSORICA LDの有効性は確立されており、これは二重盲検無作為化並行群間比較試験（試験1）においてABSORICA又は別のイソトレチノインカプセル製剤を食後に服用した重度難治性結節性ざ瘡患者の結果に基づくものである。この試験では、計925例の患者が、ABSORICA又は別のイソトレチノインカプセル製剤を服用する群に1:1の割合で無作為に割り付けられた。患者の年齢は12～54歳（12～17歳の小児397例を含む）で、男性60%、女性40%、人種別では白人87%、黒人4%、アジア人6%、その他3%であった。登録患者は、顔面及び／又は体幹に少なくとも10個の結節性病変を有する、体重40～110kgの患者であった。最初の4週間は0.5 mg/kg/日を2回に分けて、その後の16週間は1 mg/kg/日を2回に分けて投与した。

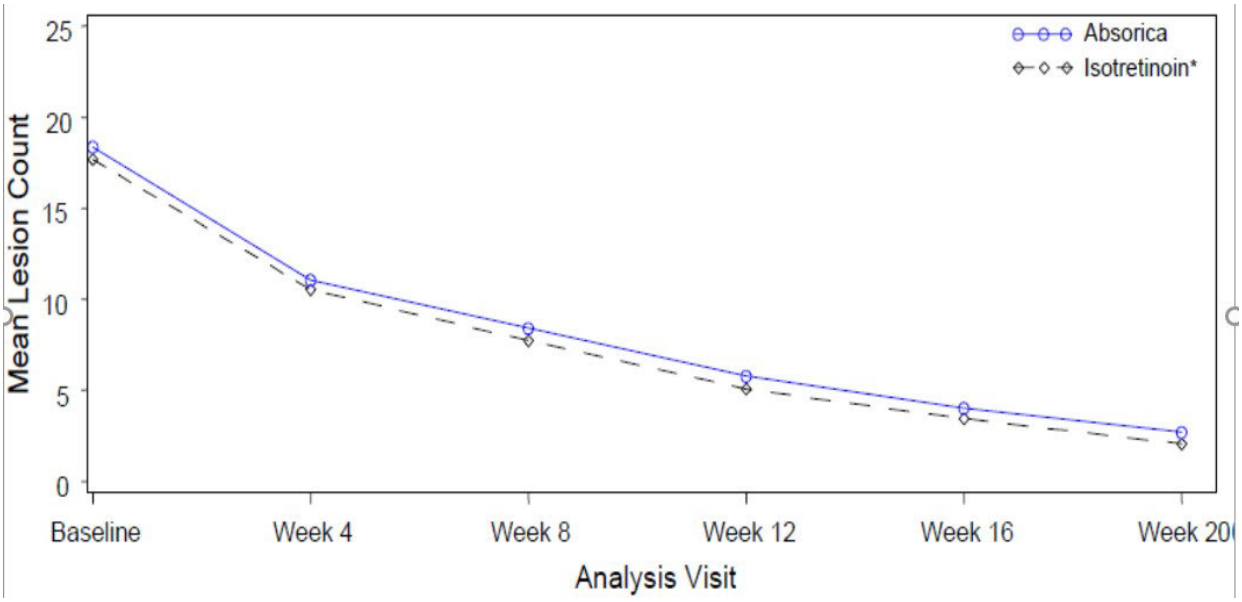
ベースラインから Week 20 までの総結節性病変数の変化量及びベースラインから Week 20 までに総結節性病変数が 90%以上減少した患者の割合を表 3 に示す。来院日ごとの総結節性病変数を図 1 に示す。ABSORICA 及び別のイソトレチノインカプセル製剤による 15～20 週間の単回治療コースを受けた多くの患者で、ざ瘡の完全寛解及び長期寛解が得られることが証明されている。

表 3：　Week 20 の重度難治性結節性ざ瘡患者における有効性の結果（試験 1）

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

	ABSORICA N=464	別のイソトレチノインカプセル製剤* N=461
結節性病変 ベースラインの平均値 平均減少数	 18.4 -15.68	 17.7 -15.62
90%達成例 **減少数（%）**	324 (70%)	344 (75%)

図 1：　試験 1 における重度難治性結節性ざ瘡患者の来院日ごとの総結節性病変数（顔面及び体幹）



* 別のイソトレチノインカプセル製剤。

15　参考文献

1. Cinar SL, Kartal D, Aksoy H, et al. Long-term effect of systemic isotretinoin on female fertility. Cutan Ocul Toxicol. 2017;36(2):132-134.

16　供給／保管及び取扱い

ABSORICA と ABSORICA LD とでは、投与レジメンが異なる。ABSORICA にも ABSORICA LD にも 20 mg の含量のカプセルが存在するが、バイオアベイラビリティが異なるため、一方を他方で代用できない*［用法及び用量（2.1）を参照］*。

ABSORICA
ABSORICA（イソトレチノイン）カプセル（不透明）は、以下の状態で供給される。

- 10 mg：黒インクでキャップに「G240」、ボディに「10」と印字された濃黄色のカプセル。1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-115-31
- 20 mg：黒インクでキャップに「G241」、ボディに「20」と印字された赤色のカプセル。1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-116-31
- 25 mg：白インクでキャップに「G342」、ボディに「25」と印字された緑色のカプセル。1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-133-31
- 30 mg：白インクでキャップに「G242」、ボディに「30」と印字された茶色のカプセル。1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-117-31
- 35 mg：白インクでキャップに「G343」、ボディに「35」と印字された紺色のカプセル。1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-134-31
- 40 mg：白インクでキャップに「G325」、ボディに「40」と印字された赤褐色のカプセル。1 箱 30 錠

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-118-31

ABSORICA LD
ABSORICA LD（イソトレチノイン）カプセル（不透明印字、硬ゼラチン）は、以下の状態で供給される。

- 8 mg：サイズ 3、黄緑色のカプセル、無色のバンドシール付き。キャップとボディにそれぞれ白色で「RL29」と印字されている。
  1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-002-31
- 16 mg：サイズ 2、紺色のカプセル、無色のバンドシール付き。キャップとボディにそれぞれ白色で「RL30」と印字されている。
  1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-003-31
- 20 mg：サイズ 1、濃いピンク色のカプセル、無色のバンドシール付き。キャップとボディにそれぞれ黒色で「RL33」と印字されている。
  1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-004-31
- 24 mg：サイズ 1、黄色のカプセル、無色のバンドシール付き。キャップとボディにそれぞれ白色で「RL31」と印字されている。
  1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-005-31
- 28 mg：サイズ 0、水色のカプセル、無色のバンドシール付き。キャップとボディにそれぞれ黒色で「RL34」と印字されている。
  1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-006-31
- 32 mg：サイズ 0、カラメル色のカプセル、無色のバンドシール付き。キャップとボディにそれぞれ白色で「RL32」と印字されている。
  1 箱 30 錠入り（10 錠のパッケージが 3 つ）。NDC：10631-007-31

ABSORICA 及び ABSORICA LD の保管と取扱い
20～25℃（68～77°F）で保存すべきであるが、15～30℃（59～86°F）の範囲内での逸脱は許容される［USP 管理室温を参照］。遮光すること。

17　患者カウンセリング情報

患者には、FDA 承認の患者用添付文書である Medication Guide（服薬の手引）を読むよう指示する。

胚・胎児毒性
妊娠中に ABSORICA/ABSORICA LD を服用した場合、生命を脅かす先天異常が生じるリスクが極めて高い*［警告及び注意（5.1）並びに特定の集団における使用（8.1）を参照］*。妊娠可能な患者には、ABSORICA/ABSORICA LD 服用中及び服用終了（中止）後 1 ヵ月間は妊娠してはならない旨を忠告しておく。妊婦への献血を避けるため、ABSORICA/ABSORICA LD 服用中及び服用終了（中止）後 1 ヵ月間は献血を行わないよう指導する。

iPLEDGE
ABSORICA 及び ABSORICA LD は、iPLEDGE と呼ばれる規制プログラムを通してのみ利用できる*［警告及び注意（5.2）を参照］*。妊娠可能な患者には、以下の条件を満たさなければならない旨を伝えておく。

- 同意書に署名し、プログラムに登録する
- 妊娠検査及び避妊に関する要件を遵守する*［特定の集団における使用（8.3）を参照］*
- 毎月、プログラムの安全使用条件を理解していることを示す
- 妊娠検査の結果取得後 7 日以内に処方箋を入手する

妊娠不可能な患者には、同書に署名してプログラムに登録し、来院後 30 日以内に処方箋を入手しなければならない旨を伝えておく。

ABSORICA/ABSORICA LD は、プログラムに参加している認定薬局からのみ入手可能である。そのため、ABSORICA/ABSORICA LD の入手方法を知ることができる電話番号とウェブサイトを患者に教えておく*［警告及び注意（5.2）を参照］*。

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

授乳
母乳栄養児にイソトレチノインによる重篤な副作用が発現する可能性があるため、ABSORICA/ABSORICA LD の服用中及び最終服用後少なくとも 8 日間は授乳しないよう患者に伝えておく*［特定の集団における使用（8.2）を参照］*。

精神障害
患者及び／又はその介護者／家族に、ABSORICA/ABSORICA LD がうつ病、精神病、自殺念慮、自殺企図、攻撃的又は暴力的行動を引き起こす可能性があることを伝えておく。ABSORICA/ABSORICA LD を服用する前に、「*Recognizing Psychiatric Disorders in Adolescents and Young Adults（思春期及び若年成人における精神障害の認識）*」という冊子を読むよう患者に指導する。これらの徴候又は症状のいずれかが発現した場合、ABSORICA/ABSORICA LD を中止し、医療従事者に連絡するよう指導しておく*［警告及び注意（5.4）を参照］*。

投与に関する重要な指示
食道刺激のリスクを減らすため、カプセルはコップ一杯の液体で飲み込むよう指導する。*［用法及び用量（2.1）を参照］*。

頭蓋内圧亢進症（偽脳腫瘍）
テトラサイクリン系抗菌薬との併用症例を含め、ABSORICA/ABSORICA LD の使用に伴う頭蓋内圧亢進（偽脳腫瘍）が報告されていることを患者に伝えておく。そのため、テトラサイクリン系抗菌薬との併用を避け、頭蓋内圧亢進症状*［警告及び注意（5.5）を参照］*が認められた場合には、直ちに ABSORICA/ABSORICA LD を中止するよう患者に伝えておく。

重篤な皮膚反応
イソトレチノインを服用した患者に重度の皮膚反応（Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死症）が報告されていることを患者に伝え、臨床的に重要な皮膚反応が発現した場合には、ABSORICA/ABSORICA LD を中止するよう忠告しておく*［警告及び注意（5.6）参照］*。

炎症性腸疾患
炎症性腸疾患（IBD）の既往の有無を問わず、イソトレチノインの使用に伴う炎症性腸疾患（限局性回腸炎を含む）が報告されていることを患者に伝え、IBD 症状が発現した場合は、直ちに ABSORICA/ABSORICA LD を中止するよう忠告しておく*［警告及び注意（5.11）参照］*。

筋骨格系の異常
患者に以下のことを伝えておく。
- 骨粗鬆症及び骨折が報告されており、イソトレチノインは骨密度に負の影響を及ぼす可能性がある*［警告及び注意（5.12）を参照］*。
- イソトレチノインの使用は、筋骨格系の異常（例：関節痛、腰背部痛）と関連付けられている*［警告及び注意（5.12）を参照］*。

繰り返す衝撃を伴うスポーツに参加する青年において、イソトレチノインの使用は、脊椎すべり症又は大腿骨の成長板損傷のリスクを高めることを患者及びその家族に伝えておく*［警告及び注意（5.12）を参照］*。

イソトレチノインカプセルを服用した小児患者において、腰背部痛（重度の腰背部痛を含む）及び関節痛（重度の関節痛を含む）が報告されていることを患者及びその介護者に伝えておく*［特定の集団における使用（8.4）を参照］*。

眼の異常
イソトレチノイン服用中及び服用終了（中止）後に、ドライアイ、角膜混濁、夜間視力低下、コンタクトレンズ装用者におけるコンタクトレンズ耐性低下が生じる可能性があることを患者に伝えておく*［警告及び注意（5.13）を参照］*。

横紋筋融解症
イソトレチノインカプセルを服用した患者において、横紋筋融解症の販売後報告がまれにあり、一部の症

この添付文書は、FDA によって承認された最新版ではない可能性がある。
最新の添付文書を見るには、https://www.fda.gov/drugsatfda を参照すること。

例は激しい身体活動と関連していることを患者に伝えておく*［警告及び注意（5.15）を参照］*。

過敏性反応

イソトレチノインカプセルを服用した患者において、アナフィラキシー反応等のアレルギー反応が報告されていることを踏まえ、重度のアレルギー反応が現れた場合には、ABSORICA/ABSORICA LD を中止し、医療従事者に連絡するよう指導しておく*［警告及び注意（5.14）を参照］*。

脂質異常

イソトレチノインカプセルを服用した患者において、高トリグリセリド血症、HDL 低下及びコレステロール値上昇が報告されていることを患者に伝えておく*［警告及び注意（5.8）を参照］*。

その他の指示事項

患者に以下のことを伝えておく。

- 先天異常やその他の重篤な副作用のリスクがあるため、ABSORICA/ABSORICA LD を他人と共有しないこと。
- ざ瘡が一時的に悪化（再発）することがあり、これは一般に治療初期にみられる。
- ABSORICA/ABSORICA LD 服用中及び服用終了（中止）後少なくとも 6 ヵ月間は、瘢痕化の可能性があるため、ワックス脱毛や肌の入れ替え治療（皮膚剥削、レーザー等）は避けるべきである。
- 紫外線や日光に長時間さらされることを避けること。

製造者：
ABSORICA
Galephar Pharmaceutical Research, Inc.
Humacao, PR 00792

ABSORICA LD
Ohm Laboratories Inc.
New Brunswick, NJ 08901

流通業者：
Sun Pharmaceutical Industries, Inc.
Cranbury, NJ 08512

ABSORICA 及び ABSORICA LD は、Sun Pharmaceutical Industries, Inc.の登録商標である。他のすべての商標は、それぞれの所有者の財産である。

ABSORICA LD 8 mg、16 mg、20 mg、24 mg、28 mg 及び32 mg 錠は、米国特許 US 9,700,535 及び US 9,750,711 により保護されている。

イソトレチノイン
イソトレックスカプセル 8mg、同 16mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

サンファーマ株式会社

1.7　同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品について表 1.7-1 に示した。また、ユニツキシン点滴静注 17.5mg/5mL の添付文書を次頁以降に示した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	イソトレックスカプセル 8mg、同 16mg	ユニツキシン点滴静注 17.5mg/5mL
一般的名称	イソトレチノイン	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
会社名	サンファーマ株式会社	大原薬品工業株式会社
効能又は効果	大量化学療法後の神経芽腫	大量化学療法後の神経芽腫
添付文書の改訂日	―	2021 年 9 月作成（第 1 版）

以上

日本標準商品分類番号
874291

2021年９月作成（第１版）

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：18箇月

抗悪性腫瘍剤
抗GD2モノクローナル抗体
ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

ユニツキシン®点滴静注17.5mg/5mL
UNITUXIN® I.V. injection 17.5mg/5mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300AMX00291000
販売開始	2021年９月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ユニツキシン®点滴静注17.5mg/5mL
有効成分	１バイアル中（5mL） ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）[注)] 17.5mg含有
添加剤	１バイアル（5mL）中 L-ヒスチジン　15.5mg 塩化ナトリウム　43.85mg ポリソルベート20　2.75mg pH調節剤（塩酸）　適量

注）マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体である。

3.2 製剤の性状

販売名	ユニツキシン®点滴静注17.5mg/5mL
剤形	水性注射剤
性状	無色澄明の液
pH	6.6～7.0
浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

大量化学療法後の神経芽腫

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びテセロイキン（遺伝子組換え）との併用において、通常、ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）として１日１回17.5mg/m^2（体表面積）を10～20時間かけて点滴静注する。28日間を１サイクルとし、１、３、５サイクルは４～７日目、２、４、６サイクルは８～11日目に投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は１時間あたり0.875mg/m^{2}で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合、投与開始20～40分以降は１時間あたり1.75mg/m^{2}で点滴静注する。副作用のため減速した場合は、最大20時間で投与終了とする。［14.2.1、14.2.2 参照］

7.2 本剤投与による疼痛を軽減させるため、本剤の投与前から投与２時間後まで、オピオイド鎮痛剤を投与すること。［11.1.2、17.1.1 参照］

7.3 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。［11.1.1、17.1.1 参照］

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。

副作用発現時の調節基準

事象	重症度[注)] 等		処置
infusion reaction	Grade 1又は2	初回発現	発現時の投与速度の50%に減速する。 回復後、投与速度を１時間あたり1.75mg/m^{2}まで漸増できる。
		２回目以降の発現	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
	Grade 3	初回発現	投与を中断する。 気道に影響のない血管性浮腫及び他の症状を伴わない軽度の気管支痙攣の場合、回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		２回目発現	投与を中断し、同日は再開しない。 回復し、かつ投与継続が適切と考えられる場合には、翌日以降、綿密なモニタリング下でステロイドを前投与した上で、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		３回目発現	投与を中止する。
	Grade 4		投与を中止する。
低血圧	以下のいずれかに該当する場合 ・症候性 ・収縮期血圧80mmHg未満（12歳以上）、70mmHg未満（１歳以上12歳未満）、65mmHg未満（１歳未満） ・収縮期血圧がベースラインから15%以上の低下	初回発現	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。血圧が安定している場合は、発現時の投与速度まで漸増できる。
		２回目以降の発現	投与を中断し、同日は再開しない。 翌日以降、回復した場合は、発現時の50%の投与速度で再開できる。

事象	重症度[注)]等		処置
毛細血管漏出症候群	Grade 3		投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
	Grade 4	初回発現	投与を中断し、同一サイクルでは再開しない。 回復後、次のサイクル以降、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		2回目発現	投与を中止する。
疼痛	投与開始から1時間以内に発現した疼痛		発現時の投与速度の50%に減速する。 回復後に、投与速度を漸増し、発現時の投与速度まで漸増できる。
	投与開始から1時間以降に発現したコントロール不良の疼痛		投与速度を減速する。 翌日以降、減速した速度で投与を開始し、発現がなければ、発現時の投与速度まで漸増できる。
眼障害	Grade 2	初回発現	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		2回目発現	投与を中止する。
	Grade 3又は4		投与を中止する。
感染症	Grade 3又は4		投与を中断し、同一サイクルでは再開しない。 回復後、次のサイクル以降、発現時と同一の投与速度で再開できる。
末梢性感覚ニューロパチー	Grade 3又は4	2週間以上持続する場合	投与を中止する。
末梢性運動ニューロパチー	Grade 2以上	全身性の筋力低下が認められる場合	投与を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血圧、体液バランス、尿比重、体重、血清アルブミン値の測定を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［8.3、11.1.4 参照］

8.2 低血圧があらわれることがあるので、本剤の投与中は頻回に血圧測定を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［8.3、11.1.5 参照］

8.3 infusion reaction、毛細血管漏出症候群、低血圧等があらわれることがあるので、本剤の投与前には、必要な静脈内輸液を行うこと。［8.1、8.2、11.1.1、11.1.4、11.1.5 参照］

8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.7 参照］

8.5 電解質異常の発現が報告されているので、本剤の投与中は定期的に血清中電解質検査（カリウム、ナトリウム、マグネシウム等）を行うこと。［11.1.8 参照］

8.6 眼障害があらわれることがあり、失明に至った例も報告されているので、本剤の投与中は定期的に眼科検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の標的であるGD2は、ヒト胎児において脳、神経幹細胞及び骨髄間葉系幹細胞に発現が認められており[1)~3)]、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。［9.4、18.1 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgG抗体は、ヒト乳汁中に排出されることが知られている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 infusion reaction（100%）

発熱、嘔吐、咳嗽、蕁麻疹、過敏症、悪心等を含むinfusion reactionがあらわれることがある。

重度のinfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.3、8.3 参照］

11.1.2 疼痛（81.3%）

腹痛（62.5%）、四肢痛（18.8%）、頚部痛（12.5%）、筋骨格痛（6.3%）、背部痛（6.3%）等の疼痛があらわれることがある。［7.2 参照］

11.1.3 眼障害（37.5%）

失明（頻度不明）、羞明（頻度不明）、瞳孔散大（頻度不明）等の眼障害があらわれることがある。［8.6 参照］

11.1.4 毛細血管漏出症候群（頻度不明）

［8.1、8.3 参照］

11.1.5 低血圧（12.5%）

［8.2、8.3 参照］

11.1.6 感染症（43.8%）

医療機器関連感染（12.5%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.7 骨髄抑制（93.8%）

好中球減少（81.3%）、貧血（81.3%）、血小板減少（75.0%）、リンパ球減少（43.8%）、白血球減少（18.8%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.8 電解質異常（75.0%）

低リン酸血症（43.8%）、高カリウム血症（31.3%）、高ナトリウム血症（31.3%）、低カリウム血症（25.0%）、低ナトリウム血症（25.0%）、高マグネシウム血症（12.5%）、高カルシウム血症（6.3%）、低マグネシウム血症（頻度不明）等の電解質異常があらわれることがある。［8.5 参照］

11.2 その他の副作用

	50%以上	10%以上～50%未満	10%未満	頻度不明
胃腸障害	便秘(75.0%)、下痢(56.3%)		口内炎、単径ヘルニア	口唇炎、口角口唇炎、肛門出血、下部消化管出血、イレウス、肛門の炎症、膵炎、齲歯、口唇乾燥、消化管浮腫、舌障害、舌発疹、大腸炎、肛門周囲紅斑、上部消化管出血、吐血
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面浮腫(81.3%)、倦怠感(68.8%)	末梢性浮腫、浮腫、限局性浮腫、疲労	カテーテル留置部位そう痒感	注射部位反応、全身性浮腫、注射部位そう痒感、注入部位血管外漏出
代謝および栄養障害	低アルブミン血症(93.8%)、食欲減退(68.8%)			脱水、高尿酸血症、低血糖、高トリグリセリド血症、高血糖
肝胆道系障害	ALT増加(87.5%)、AST増加(81.3%)、GGT増加(81.3%)	血中ビリルビン増加	Al-P増加	
腎および尿路障害	血中尿素増加(50.0%)	白血球尿、血中クレアチニン増加、蛋白尿	血尿	尿閉、尿量減少、尿路出血、腎出血
臨床検査		体重増加	ヘマトクリット増加、尿中ブドウ糖陽性	体重減少、心電図QT延長、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、リンパ球数増加、尿中ケトン体陽性
呼吸器、胸郭および縦隔障害		低酸素症、発声障害	鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、肺水腫	鼻漏、鼻閉、呼吸困難、口腔咽頭不快感、呼吸抑制、胸水、上気道の炎症、気道出血
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、皮膚乾燥、発疹、湿疹	斑状丘疹状皮疹、多形紅斑、紅斑、全身性剥脱性皮膚炎、点状出血	皮脂欠乏性湿疹、水疱性皮膚炎、皮膚剥脱、汗疹、紫斑、剥脱性皮膚炎、皮膚腫脹
神経系障害		頭痛	熱性痙攣	横断性脊髄炎、振戦、末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、痙攣発作、末梢性ニューロパチー
その他				高血圧、心臓障害、心不全、挫傷、擦過傷、脾腫、心室性不整脈、不安、激越、不眠症、回転性めまい、聴覚障害、包茎、頻脈、出血、播種性血管内凝固

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアル内の溶液の濁り、粒状物質又は着色が認められた場合は、使用せず廃棄すること。

14.1.2 無菌環境下において、本剤（17.5mg/5mL）から正確な投与量をとり日局生理食塩液50～250mLに加え、0.044～0.52mg/mLの希釈範囲となるように調製すること。

14.1.3 希釈の際は、静かに転倒混和し、振らないこと。

14.1.4 本剤の希釈液は、凍結を避け2～8℃で保存し、調製から4時間以内に投与を開始すること。

14.1.5 本剤のバイアルは、1回使い切りである。未使用残液は、適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。［7.1 参照］

14.2.2 点滴時間が20時間に到達した時点で投与を終了し、残液は廃棄すること。［7.1 参照］

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、本剤投与により本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は68%（15/22例）であり、このうち11例においては、本剤に対する中和抗体が認められた[4]。

16. 薬物動態

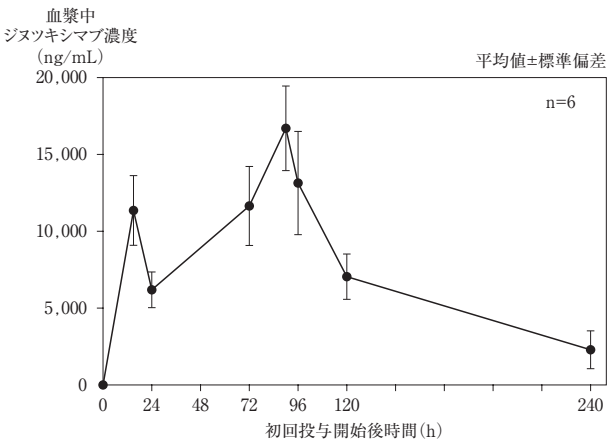
16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(1) 日本人における成績

大量化学療法を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者[注1)]に、フィルグラスチム及びテセロイキンとの併用下で本剤17.5mg/m^{2}を第1サイクルの第4～7日目に静脈内投与したときの血漿中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりであった[5]。

注1）臨床試験においてPKが評価された患者の年齢は3～10歳であった。



本剤の血漿中濃度推移

本剤のPKパラメータ

n	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注2)] (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
6	16.7±2.75	82.3 (81.9, 83.4)	178±25.1	2,164±180[注3)]	66.4±8.43[注3)]	0.0237±0.00563[注3)]	2.27±0.580[注3)]

平均値±標準偏差

注2）中央値（範囲）

注3）n=5

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱb相試験（GD2-PⅡ試験）

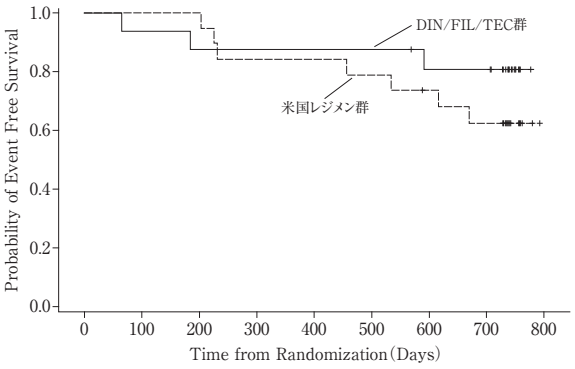
初回診断時に31歳未満の大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者[注1)] 35例を対象として、本剤、フィルグラスチム及びテセロイキンの併用投与[注2)]（DIN/FIL/TEC群）と、本剤、sargramostim、aldesleukin及びisotretinoinの併用投与（米国レジメン群）の有効性及び安全性を検討する非盲検無作為化比較試験を実施した[注3)]。主要評価項目である治験責任医師判定による2年無イベント生存率［95%信頼区間］は、DIN/FIL/TEC群で80.8［51.4～93.4］%、米国レジメン群で62.3［36.7～80.0］%であった。

DIN/FIL/TEC群16例において、副作用が全例（100%）に認められた。主な副作用は、発熱16例（100%）、低アルブミン血症15例（93.8%）、ALT増加14例（87.5%）、GGT増加、嘔吐、好中球数減少、貧血、AST増加、顔面浮腫〔以上13例（81.3%）〕、血小板数減少、便秘〔以上12例（75.0%）〕、倦怠感、食欲減退〔以上11例（68.8%）〕、腹痛、疼痛〔以上10例（62.5%）〕、下痢9例（56.3%）、血中尿素増加、咳嗽〔以上8例（50.0%）〕であった（2019年9月6日データカットオフ）[6)]。［5.、7.2、7.3 参照］

注1）臨床試験に組み入れられた患者の年齢は2～8歳であった。

注2）28日間を1サイクルとして、①本剤17.5mg/m^{2}を第1、3、5サイクルの第4～7日目及び第2、4、6サイクルの第8～11日目に静脈内投与、②フィルグラスチム5μg/kgを第1、3、5サイクルの第1～14日目に皮下投与、③テセロイキン75万単位/m^{2}を第2、4、6サイクルの第1～4日目及び100万単位/m^{2}を同サイクルの第8～11日目に静脈内投与された。

注3）疼痛及びinfusion reactionの軽減を目的として、オピオイド鎮痛剤並びに抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤が全例に投与された。



Number at risk

DIN/FIL/TEC群	16	15	14	14	14	14	12	12	0
米国レジメン群	19	19	19	16	16	15	13	11	0

無イベント生存期間の主要解析時のKaplan-Meier曲線

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ジヌツキシマブは、ヒトジシアロガングリオシド(GD)2に対する抗体であり、神経芽腫細胞等の細胞膜上に発現するGD2に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[1),7)～9)]。［9.5 参照］

18.2 抗腫瘍作用

ジヌツキシマブは、*in vitro*において、ヒト神経芽腫由来SMS-KCN、SMS-LHN及びLA-N-1細胞株に対して、ヒト末梢血単核球又は好中球存在下で増殖抑制作用を示した[10)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
Dinutuximab（Genetical Recombination）

分　子　式：$C_{6422}H_{9982}N_{1722}O_{2008}S_{48}$（タンパク質部分、4本鎖）
H鎖：$C_{2153}H_{3335}N_{567}O_{668}S_{18}$
L鎖：$C_{1058}H_{1660}N_{294}O_{336}S_{6}$

分　子　量：約150,000

本　　質：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ガングリオシドGD2モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる。ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）は、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）は、443個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

20.1 遮光のため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

20.2 振盪しないこと。

20.3 凍結を避け、2～8℃で保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル（5mL）

23. 主要文献

1）Mujoo K, et al. Cancer Res. 1987；47（4）, 1098-1104.
2）Yanagisawa M, et al. ASN NEURO. 2011；3（2）, 69-74.
3）Xu J, et al. Cell Physiol Biochem. 2009；23（4-6）, 415-424.
4）社内資料：免疫原性（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2.3）
5）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱa相試験（試験番号：GD2-PⅠ）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.2）
6）社内資料：国内第Ⅱb相試験（試験番号：GD2-PⅡ）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.4）
7）Barker, et al. Cancer Res. 1991, 51（1）, 144-149.
8）Kendra, K, et al. J Immunother. 1999, 22（5）, 423-430.
9）Zeng, Y, et al. Mol Immunol. 2005, 42（11）, 1311-1319.
10）Chen, R.L, et al. Cancer Immunol Immunother. 2000, 48（11）, 603-612.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大原薬品工業株式会社　お客様相談室
〒104-6591　東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階
0120-419-363　FAX 03-6740-7703
URL　https://www.ohara-ch.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野 121−15

イソトレチノイン
イソトレックスカプセル 8mg、同 16mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

サンファーマ株式会社

目次

頁
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案） 5
1.8.2.1 効能又は効果（案） 5
1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠 5
1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案） 5
1.8.2.4 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 6
1.8.3 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案） 6
1.8.3.1 用法及び用量（案） 6
1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠 7
1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案） 8
1.8.3.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 10
1.8.4 使用上の注意の設定根拠 13

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を次頁以降に示した。

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。*
（* 新薬承認情報の提供時に記載）

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。*

（* 新薬承認情報の提供時に記載）

* 202X 年 X 月作成 (第 1 版)

日本標準商品分類番号
874291

貯法 ：室温保存
有効期間 ：24 カ月

抗悪性腫瘍剤
イソトレチノインカプセル
劇薬、処方箋医薬品注)

イソトレックス®カプセル 8mg 16mg

ISOTREX® capsules 8mg·16mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	イソトレックス カプセル 8mg	イソトレックス カプセル 16mg
承認番号		
販売開始		

1. 警告

1.1 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。［2.1、8.1、9.5 参照］

1.2 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

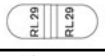
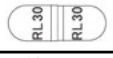
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、8.1、9.5参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.3 ビタミン A 製剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.4 ビタミン A 過剰症の患者［ビタミン A 過剰症が増悪するおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

大量化学療法後の神経芽腫

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

体重 12kg 未満の場合

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

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

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

注 2）体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を 6 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬又は減量すること。

減量する場合の投与量（体重 12 kg 未満の場合）

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

注 1）体重は小数点以下 1 桁に四捨五入する。

減量する場合の投与量（体重 12 kg 以上の場合）

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

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

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

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

注 2）体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

本剤の用量調節基準

副作用	程度[注3)]	処置
悪心・嘔吐 感染症 発熱 肝機能障害	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 3）副作用の Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.3 次サイクルの投与は、以下の基準を参考に、投与延期又は減量すること。

次サイクルの投与開始基準

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用すること。［1.1、2.1、9.4、9.5 参照］

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

8.3 脂質異常症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血中の総コレステロール及びトリグリセリドの検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.12 参照］

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

8.5 骨端早期閉鎖があらわれることがあるので、本剤投与中に関節痛・骨痛の症状があらわれた場合には速やかに医師に相談するよう指導すること。また、骨密度の変化により骨粗鬆症、骨折があらわれることがあるので本剤の長期投与に際しては、定期的な問診（骨・筋等の痛みや運動障害）、X線検査、Al-P、Ca、P、Mg等の臨床生化学的検査を行うことが望ましい。［9.1.2、9.7、11.1.9 参照］

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 精神障害又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。［8.2、11.1.1 参照］

9.1.2 骨の成長が終了していない 25 歳以下の患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
［8.5、9.7、11.1.9 参照］

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し、投与開始予定 1 カ月前から、投与中及び最終投与後 1 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［8.1、9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形作用が報告されている。また、本剤投与中に妊娠した患者で、頭蓋顔面、心血管系、胸腺、中枢神経系等の奇形があらわれたとの報告がある。
［1.1、2.1、8.1、9.4 参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミン A 製剤 （チョコラ A 等） [2.3 参照]	ビタミン A 過剰症と類似した副作用症状を起こすおそれがある。	本剤はビタミン A の活性代謝物である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩 ドキシサイクリン塩酸塩水和物 ミノサイクリン塩酸塩　等	本剤とこれらの薬剤を併用した患者で頭蓋内圧亢進症を発現したとの報告がある。	本剤及びこれらの薬剤はそれぞれ頭蓋内圧の上昇を起こすことがある。
CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン フルコナゾール ボリコナゾール 等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 阻害剤 トリメトプリム テコビリマト水和物 デフェラシロクス　等		これらの薬剤が CYP2C8 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
UGT1A9 阻害剤 イサブコナゾニウム硫酸塩　等		これらの薬剤が UGT1A9 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A 誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン 等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP2C8 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP2C8 を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
フェニトイン	フェニトインの作用が増強するおそれがある。	類似化合物（エトレチナート）でフェニトインとの併用により、フェニトインのタンパク結合能を低下させるとの報告があり、フェニトインの血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 精神障害

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

11.1.2 頭蓋内圧亢進（頻度不明[注)]）

11.1.3 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注)]）、多型紅斑（頻度不明[注)]）等があらわれることがある。

11.1.4 膵炎

急性膵炎（頻度不明[注)]）等があらわれることがある。

11.1.5 聴覚障害
難聴（頻度不明[注]）等があらわれることがある。
11.1.6 肝機能障害（頻度不明[注]）
［8.4 参照］
11.1.7 重度の下痢（頻度不明[注]）
11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明[注]）
［8.6 参照］
11.1.9 骨端早期閉鎖（頻度不明[注]）
［8.5、9.1.2、9.7 参照］
11.1.10 眼障害
失明（頻度不明[注]）、視力障害（頻度不明[注]）等があらわれることがある。
11.1.11 過敏症
アナフィラキシー（頻度不明[注]）等の重篤な過敏症があらわれることがある。
11.1.12 脂質異常症
高トリグリセリド血症（56.3%）等があらわれることがある。［8.3 参照］
11.1.13 電解質異常
高カルシウム血症（62.5%）等があらわれることがある。［8.7 参照］

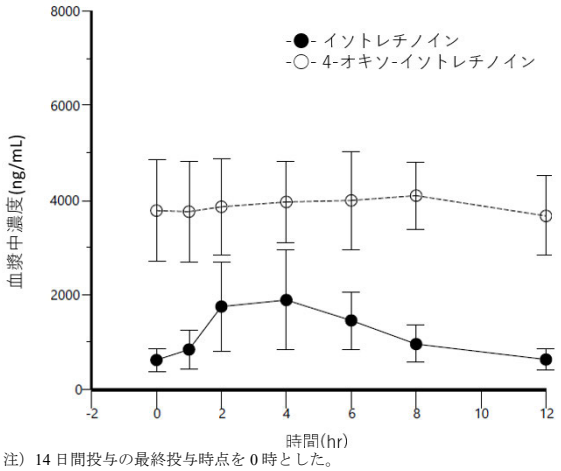
注）市販後の報告等も含めた発現頻度は「頻度不明」とした。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 反復投与
高リスク神経芽腫患者 13 例に、本剤 64 mg/m^2 を 1 日 2 回 14 日間経口投与したときの、14 日目におけるイソトレチノイン及び主代謝物である 4-オキソ-イソトレチノインの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。



注）14 日間投与の最終投与時点を 0 時とした。

図 16-1 血漿中濃度の推移（平均値±標準偏差；N=13）

表 16-1 薬物動態パラメータ

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

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

16.2 吸収
16.2.1 食事の影響
健康成人 71 例に本剤 32 mg[注] を空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるイソトレチノインの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.08 及び 1.23 であったとの報告がある（外国人データ）[2]。

16.3 分布
イソトレチノインのヒト血漿タンパク結合率は 99.9%であったとの報告がある[3]。

16.4 代謝
イソトレチノインの酸化的代謝には主に CYP3A 及び 2C8 が関与し、イソトレチノイン及び 4-オキソ-イソトレチノインのグルクロン酸抱合には主に UGT1A9 が関与するとの報告がある（*in vitro*）[4),5)]。［10. 参照］

16.5 排泄
健康成人 4 例に ^{14}C 標識した本剤 80 mg[注] を単回経口投与したとき、放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 33.8 及び 42.0%であったとの報告がある。また、胆管チューブを挿入した患者 2 例に ^{14}C 標識した本剤 80 mg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの放射能の尿中排泄率は 25.8%であり、投与 96 時間後までの放射能の糞及び胆汁中排泄率はそれぞれ 22.5 及び 19.9%であったとの報告がある（外国人データ）[6]。
健康成人 3 例に本剤 100 mg[注] を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの尿中に未変化体は検出されなかったとの報告がある（外国人データ）[7]。

注）本剤の承認用量は、体重 12 kg 以上の場合は 1 回 64 mg/m^2、体重 12 kg 未満の場合は 1 回 2.13 mg/kg である。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内第Ⅱ相試験（jRCT2031220687）
大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない、1 歳以上 18 歳未満の高リスク群[注 1)] 神経芽腫患者 16 例を対象に、本剤を経口投与[注 2)] し、安全性、

有効性及び薬物動態を評価する非盲検非対照第 II 相試験を実施した。
主要評価項目である本剤との因果関係が否定できない重症有害事象の発現割合は、18.8%［90%信頼区間（CI）：5.3, 41.7］であった。なお、発現した本剤との因果関係が否定できない重症有害事象は、Grade 3 の高トリグリセリド血症 2 例及び Grade 4 の高カルシウム血症 1 例であった。
副作用は 16 例全例（100%）に認められた。主な副作用は、高カルシウム血症及び皮膚乾燥各 10 例（62.5%）、高トリグリセリド血症 9 例（56.3%）、湿疹及び口唇炎各 6 例（37.5%）、そう痒症 5 例（31.3%）であった。
有効性について、副次評価項目である登録日から 1 年時点の無イベント生存割合及び全生存割合は、それぞれ 93.8%［95% CI：63.2, 99.1］及び 100%［95% CI：100.0, 100.0］であった（2025 年 4 月 24 日データカットオフ）[8]。［5. 参照］

注 1）International Neuroblastoma Risk Group（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。
注 2）1 日 2 回に分けて経口投与（14 日間連続投与＋14 日間休薬の 28 日間を 1 コースとし、体重 12 kg 以上の患者には本剤 64 mg/m²（体表面積換算）、体重 12 kg 未満の患者には本剤 2.13 mg/kg（体重）で計 6 コース実施）

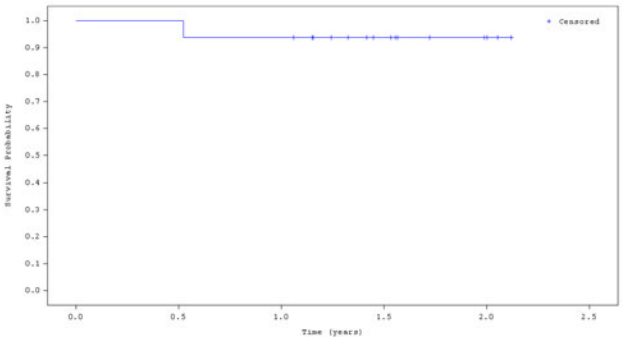


図 17-1 無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線

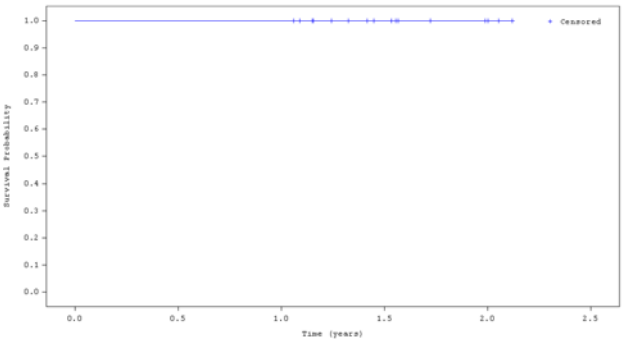


図 17-2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イソトレチノインは、レチノイン酸受容体（RAR）に結合し、RAR を介した転写を活性化すること等により、*MYCN* 遺伝子の発現を抑制し、細胞周期停止を誘導すること、神経芽腫細胞の分化を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[9)-11)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro*

イソトレチノインは、ヒト神経芽腫由来 SK-N-BE2、SMS-KANR、SMS-KCNR、CHLA-79、CHLA-20 及び SMS-LHN 細胞株に対して増殖抑制作用を示した[11)]。

18.2.2 *in vivo*

イソトレチノインは、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[12)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イソトレチノイン（Isotretinoin）

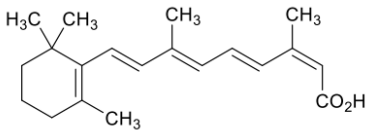
化学名：(2Z,4E,6E,8E)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl) nona-2,4,6,8-tetraenoic acid

分子式：$C_{20}H_{28}O_2$

分子量：300.44

性状：本品は黄色～橙色の結晶性の粉末である。ジクロロメタン又はクロロホルムにやや溶けやすく、エタノール(95)又は 2-プロパノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

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

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

23. 主要文献

1) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（2026 年 X 月承認、審査報告書）
2) Madan S, et al, : Acta Derm Venereol. 2020 ; 100 : adv00049
3) Brazzell RK, et al. : J Am Acad Dermatol. 1982 ; 6 : 643-651
4) Marill J, et al. : Biochem Pharmacol. 2002 ; 63(5) : 933-943
5) Rowbotham SE, et al. : Drug Metab Dispos. 2010 ; 38(7) : 1211-1217
6) Colburn WA, et al. : Drug Metab Dispos. 1982 ;13(3) : 327-332
7) Khoo KC, et al. J Clin Pharmacol. 1982 ; 22 : 395-402
8) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（2026 年 X 月承認、CTD2.7.6.）
9) Makimoto A, et al. : Cancers. 2024；16(3)：544
10) Idres N, et al. : J Biol Chem. 2002 ; 277(35) : 31491-31498
11) Sonawane P, et al. : B J Pharmacol. 2014；171(23)：5330-5344
12) Ponthan F, et al, : Int J Cancer. 2003 ; 104(4) : 418-424

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サンファーマ株式会社
東京都港区芝公園 1-7-6

1.8.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）

1.8.2.1 効能又は効果（案）

大量化学療法後の神経芽腫

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

高リスク神経芽腫は、寛解導入療法（多剤併用化学療法）、強化療法（造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法）、外科切除術、及び放射線治療を組み合わせた集学的治療法を行ったとしても、3 年無増悪生存割合が 30%前後に過ぎない。イソトレチノン（以下、「本薬」）はビタミン A 誘導体であり、神経芽腫細胞株において神経突起の伸長を伴う神経分化を誘導することが報告されている[1)]。1999 年に公表された米国 Children's Cancer Group（CCG）[2)]によるランダム化比較試験（CCG-3891 試験）の結果、本薬による維持治療を実施した場合の 3 年無イベント生存割合の無治療に対する上乗せ効果は約 17%（治療群 46.6±6%、無治療群 29.5±5%、p＝0.027）であった。この結果を踏まえ、本薬は国内外において神経芽腫に対して未承認であるにもかかわらず、海外のガイドライン等[3)、4)]では推奨治療として記載されており、国内がん診療ガイドライン[5)]では推奨グレード 1A と高い評価を得ている。

日本人における新規発症高リスク神経芽腫を対象として、イソトレチノインカプセル製剤（以下、「本剤」）の経口投与による維持療法の安全性と有効性を評価し、血中薬物動態について検討することを目的に、国内第 II 相試験（医師主導治験）である「新規発症高リスク神経芽腫の維持療法としての本剤の安全性・有効性及び薬物動態試験」（SPJ-101CA-NB 試験）が実施された。SPJ-101CA-NB 試験の主要評価項目は「本剤投与に起因する重症有害事象発生割合」であり、副次評価項目は「無イベント生存割合」、「全生存割合」、「有害事象発生割合」、及び「血中薬物動態」であった。その結果、主要評価項目の評価時点である投与開始 6 ヵ月後において、本剤に起因する重症有害事象発生割合は安全性の許容範囲内であった。また、1 年時点までに追加のイベントは認められず、同時期における無イベント生存割合は 93.8%であった。

一方、ユニツキシン点滴静注（ジヌツキシマブ）は「初回診断時に 31 歳未満の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」を対象に国内第 II 相試験が実施され、医薬品医療機器総合機構による審査の結果、効能又は効果は「大量化学療法後の神経芽腫」とされた。

本剤及びユニツキシン点滴静注は、いずれも「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」を対象に治験が実施されており、国内における本剤とユニツキシン点滴静注との臨床的位置付けは同等又は類似すると考えられることから、本剤の効能又は効果（案）を「大量化学療法後の神経芽腫」とした。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）

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

1.8.2.4　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

神経芽腫患者は、低リスク群、中間リスク群、高リスク群の三群に分類されるが、高リスク群以外に分類される神経芽腫患者における本薬の臨床的有用性を支持する知見は現時点では得られていない。したがって、高リスク群以外に分類される神経芽腫患者における本薬の投与は推奨されない。また、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められた神経芽腫患者における本薬の臨床的有用性は限定的である。

以上を踏まえ、SPJ-101CA-NB 試験の対象患者のリスク分類および腫瘍の状況に関する注意喚起を行い、適正使用を促すことが必要であると判断し設定した。

1.8.3　用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）

1.8.3.1　用法及び用量（案）

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

体重 12kg 未満の場合

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

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

注 2）体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

SPJ-101CA-NB 試験の治験実施計画書における本剤の投与量及び投与スケジュールなどは、以下のとおりに規定されていた。

＜治験薬投与量の計算方法＞

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

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

＜治療期間＞

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

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

米国で実施された COG-ANBL0032 試験 [6)7)]及び COG-ANBL0931 試験 [8)]において、体重 12 kg 未満の患者に対する 1 日投与量は、体重換算でそれぞれ 5.33 又は 5.34 mg/kg であった。SPJ-101CA-NB 試験では、これらの試験における用量の 80%に相当する 4.26 mg/kg が 1 日投与量として設定された。

投与量は SPJ-101CA-NB 試験において、最小単位が 8 mg カプセル剤であったため、患者の体重又は体表面積から計算される用量に最も近い 8 mg 単位まで切り上げた用量を 1 回投与量と設定した。しかし、各患者における 1 回投与量の算出及び用量の切り上げは煩雑で誤計算の可能性もあることから、用法及び用量において、体重又は体表面積に応じた本剤の 1 回投与量を示すこととした。体表面積 2.00 m^2 は、男子 18 歳の「標準身長・体重曲線」[9)]における+2.0SD 値（95 パーセンタイル値）である身長 183 cm^2 及び体重 90 kg から推定される体表面積約 2.14 m^2 を考慮して設定した。

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

上記を踏まえ、本剤の用法及び用量（案）を「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。」とした。

体重 12kg 未満の場合

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

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

注 2）体表面積は小数点以下 2 桁に四捨五入する。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）

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

11.3 kg 以上 11.9 kg 以下	32mg	24mg	16mg	

注 1）体重は小数点以下 1 桁に四捨五入する。

減量する場合の投与量（体重 12 kg 以上の場合）

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

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

2 段階減量	
体表面積[注 2)]	1 回投与量 （1 日 2 回）
0.38 m^2 以上 0.50 m^2 以下	16mg
0.51 m^2 以上 0.66 m^2 以下	24mg
0.67 m^2 以上 0.83 m^2 以下	32mg
0.84 m^2 以上 1.00 m^2 以下	40mg
1.01 m^2 以上 1.20 m^2 以下	48mg

1.21 m^2 以上 1.40 m^2 以下	56mg
1.41 m^2 以上 1.60 m^2 以下	64mg
1.61 m^2 以上 1.80 m^2 以下	72mg
1.81 m^2 以上 2.00 m^2 以下	80mg

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

注2) 体表面積は少数点以下 2 桁に四捨五入する。

本剤の用量調節基準

副作用	程度[注 3)]	処置
悪心・嘔吐 感染症 発熱 肝機能障害	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 3）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≧30 mL/min/1.73m^2	・次サイクルの投与開始日に eGFR 値が 30 以上 50 未満の場合、投与延期せず 1 段階減量して開始する。 ・さらに次以降のサイクルの投与開始日に eGFR 値が 30 未満の場合、投与を延期する。投与延期後に基準を満たす場合、基準を満たすまでの期間にかかわらずさらに 1 段階減量して開始する。
皮膚障害≦Grade 1	次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与開始を延期する。1 週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1 週間を超えて基準を満たす場合、1 段階減量して開始する。

1.8.3.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

(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。

大量化学療法後の神経芽腫に対する治療選択肢が限られる中、ガイドライン等における推奨はないものの、実臨床においては、本剤を 7 サイクル以上投与することが想定される。しかし、本剤を 6 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していないため、適切な注意喚起が必要であると判断し設定した。

(2) 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬又は減量すること。

減量する場合の投与量（体重 12 kg 未満の場合）

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

注 1）体重は小数点以下 1 桁に四捨五入する。

減量する場合の投与量（体重 12 kg 以上の場合）

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

1 段階減量	
体表面積[注 2)]	1 回投与量 （1 日 2 回）
0.38 m^2 以上 0.50 m^2 以下	24mg
0.51 m^2 以上 0.66 m^2 以下	32mg
0.67 m^2 以上 0.83 m^2 以下	40mg
0.84 m^2 以上 1.00 m^2 以下	48mg
1.01 m^2 以上 1.16 m^2 以下	56mg

1.17 m² 以上 1.33 m² 以下	**64mg**
1.34 m² 以上 1.50 m² 以下	**72mg**
1.51 m² 以上 1.66 m² 以下	**80mg**
1.67 m² 以上 1.83 m² 以下	**88mg**
1.84 m² 以上 2.00 m² 以下	**96mg**

2 段階減量	
体表面積[注 2)]	**1 回投与量（1 日 2 回）**
0.38 m² 以上 0.50 m² 以下	**16mg**
0.51 m² 以上 0.66 m² 以下	**24mg**
0.67 m² 以上 0.83 m² 以下	**32mg**
0.84 m² 以上 1.00 m² 以下	**40mg**
1.01 m² 以上 1.20 m² 以下	**48mg**
1.21 m² 以上 1.40 m² 以下	**56mg**
1.41 m² 以上 1.60 m² 以下	**64mg**
1.61 m² 以上 1.80 m² 以下	**72mg**
1.81 m² 以上 2.00 m² 以下	**80mg**

3 段階減量	
体表面積[注 2)]	**1 回投与量（1 日 2 回）**
0.38 m² 以上 2.00 m² 以下	**休薬**

注2) 体表面積は少数点以下 2 桁に四捨五入する。

本剤の用量調節基準

副作用	程度[注 3)]	処置
悪心・嘔吐 感染症 発熱 肝機能障害	**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 3）副作用の Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

SPJ-101CA-NB 試験において設定された本剤の用量調節基準の下で本剤の一定の有効性及び安全性が示されたこと、Grade 3 以上の高カルシウム血症、高トリグリセリド血症等が発現した際に、本剤を減量せずに投与した場合の安全性は確認されていないことから SPJ-101CA-NB 試験の設定に基づき、本剤の用量調節基準を設定する必要があると考え、設定した。

また、実臨床において、減量する場合の患者ごとに体重や体表面積をもとに投与量を算出する手間を省くために、早見表の形式で体重又は体表面積と 1 回投与量を示すことにした。

(3) 次サイクルの投与は、以下の基準を参考に、投与延期又は減量すること。

次サイクルの投与開始基準

基準	処置
ALT＜300 IU/L	**次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与を延期する。1 週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1 週間を超えて基準を満たす場合、1 段階減量して開始する。**
TG＜300 mg/dL	**次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与を延期する。1 週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1 週間を超えても基準を満たさない場合、高脂血症に対する治療を実施し、同量で開始する。さらに次のサイクルの投与開始日にも基準を満たさない場合、1 段階減量する。**
eGFR≧30 mL/min/1.73m²	**・次サイクルの投与開始日に eGFR 値が 30 以上 50 未満の場合、投与延期せず 1 段階減量して開始する。 ・さらに次以降のサイクルの投与開始日に eGFR 値が 30 未満の場合、投与を延期する。投与延期後に基準を満たす場合、基準を満たすまでの期間にかかわらずさらに 1 段階減量して開始する。**
皮膚障害≦Grade 1	**次サイクルの投与開始日に基準を満たさない場合、投与開始を延期する。1 週間以内に基準を満たす場合、同量で開始する。1 週間を超えて基準を満たす場合、1 段階減量して開始する。**

SPJ-101CA-NB 試験において、2 コース目以降の治療コース開始基準が設定されていた。次サイクルの投与開始にあたっては判断基準となる投与開始基準を設定する必要があると判断し、SPJ-101CA-NB 試験で設定された基準に基づいて、次サイクルの投与開始基準を設定した。

1.8.4　使用上の注意の設定根拠

SPJ-101CA-NB 試験の症例数は 16 例と限られているものの、本剤の有効成分であるイソトレチノインは、「重症結節性ざ瘡」を効能・効果として約 40 年以上の市販後使用経験が蓄積されている。本剤の使用上の注意（案）は、重症結節性ざ瘡に対する RSI（Reference Safety Information）として作成された Sun Pharma Industries Limited による企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）及び重症結節性ざ瘡を効能・効果とした米国添付文書（United States Prescribing Information：USPI）を参考に、安全性情報の過不足を調整し設定した。なお、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）に準拠し、設定した。

表 1.8-1

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 **1.1 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.1、8.1、9.5 参照]**	1.1 本剤は、他のビタミン A 誘導体と同様に、非臨床試験のデータから催奇形性が認められており、催奇形性と胚・胎児毒性が示されている。また、本剤の有効成分であるイソトレチノインは、ヒトにおいて重篤な頭蓋顔面、心血管系、胸腺及び中枢神経

	系の奇形など、重度の催奇形性を示す海外の報告がある。このことから、本剤の医薬品リスク管理計画には「催奇形性」を「重要な特定されたリスク」に設定しており、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者への投与を禁忌とし、胎児への曝露を避けなければならないため設定した。
1.2 本剤の投与にあたっては、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。	1.2 本剤の使用に際し、適正使用のための注意喚起として他の抗癌剤に準じて設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、8.1、9.5 参照］	2.1 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性があるため設定した。
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.2 本剤の成分に対し過敏症のある患者には、安全性確保の観点から本剤を投与すべきではないと考え設定した。
2.3 ビタミン A 製剤を投与中の患者［10.1 参照］	2.3 本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、CCDS 及び USPI を参考に設定した。
2.4 ビタミン A 過剰症の患者［ビタミン A 過剰症が増悪するおそれがある。］	2.4 本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、CCDS 及び USPI を参考に設定した。
8. 重要な基本的注意	
8.1 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用すること。［1.1、2.1、9.4、9.5 参照］	8.1 患者の安全性確保には、医師・薬剤師に加え、患者自身の理解と積極的な対応が重要であり、使用に際し徹底した説明が必要と考え設定した。
8.2 うつ病、自殺念慮、不安等の精神障害があらわれることがあるので、患者及びその家族等に、これらの症状があらわれた場合には直ちに医師に相談するよう指導すること。［9.1.1、11.1.1 参照］	8.2 本剤の有効成分であるイソトレチノインの投与を受けた患者でうつ病、自殺念慮及び不安等の精神障害が報告されており、本剤の医薬品リスク管理計画には「精神障害」を「重要な特定されたリスク」に設定している。これらのことから注意喚起が必要な事項として設定した。

8.3 脂質異常症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血中の総コレステロール及びトリグリセリドの検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.12 参照］	8.3 海外の臨床試験において、本剤の有効成分であるイソトレチノインの投与を受けた患者で血清トリグリセリドの上昇、コレステロールの上昇が報告されており、国内臨床試験においても高トリグリセリド血症が認められた。多くの症例では投与期間中または投与終了後に脂質異常症が改善する傾向にあることから早期発見には定期的な血液検査が必要であるため設定した。
8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6 参照］	8.4 海外において本剤の有効成分であるイソトレチノインの投与に伴う肝機能障害が報告されている。早期発見には定期的な血液検査が必要であるため設定した。
8.5 骨端早期閉鎖があらわれることがあるので、本剤投与中に関節痛・骨痛の症状があらわれた場合には速やかに医師に相談するよう指導すること。また、骨密度の変化により骨粗鬆症、骨折があらわれることがあるので本剤の長期投与に際しては、定期的な問診（骨・筋等の痛みや運動障害）、X 線検査、Al-P、Ca、P、Mg 等の臨床生化学的検査を行うことが望ましい。［9.1.2、9.7、11.1.9 参照］	8.5 骨異常の早期発見・重篤化防止のためには定期的な問診をはじめ各種臨床検査の実施が必要であり、本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に準拠して設定した。
8.6 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.8 参照］	8.6 横紋筋融解症の早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中は定期的に検査を実施する等、患者の状態を観察することが重要であるため設定した。
8.7 電解質異常があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血清中電解質検査（カルシウム、カリウム、ナトリウム等）を行うこと。［11.1.13 参照］	8.7 国内臨床試験及び海外の製造販売後において、本剤と因果関係を否定できない重篤な高カルシウム血症が認められたことから、本剤の投与に際して電解質異常の早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中は定期的に検査を実施する等適切に対処する必要があることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 精神障害又はその既往歴のある患者** 症状が悪化するおそれがある。［8.2、11.1.1 参照］	9.1.1 「精神障害」を医薬品リスク管理計画において「重要な特定されたリスク」として設定していることから、設定した。

9.1.2 骨の成長が終了していない 25 歳以下の患者 治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ観察を十分に行いながら慎重に投与すること。［8.5、9.7、11.1.9 参照］	9.1.2 本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に準拠して設定した。
9.3 肝機能障害患者 本剤は主に肝代謝により消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	9.3 海外の製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現したとの副作用報告があり、肝機能障害のある患者に対する注意喚起が必要であるため設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し、投与開始予定 1 カ月前から、投与中及び最終投与後 1 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［8.1、9.5 参照］	9.4 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性があるため、本剤の胎児への曝露を避けなければならない。CCDS や USPI を参考に、避妊について患者に十分理解させる必要があると考え設定した。なお、避妊期間については、令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」を参考に設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形作用が報告されている。また、本剤投与中に妊娠した患者で、頭蓋顔面、心血管系、胸腺、中枢神経系等の奇形があらわれたとの報告がある。［1.1、2.1、8.1、9.4 参照］	9.5 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性があるため設定した。
9.6 授乳婦 投与後 1 カ月間は授乳を避けさせること。乳汁排泄又は母乳を介した乳児への影響に関する本剤のデータはないが、類似化合物（エトレチナート）の動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。	9.6 本剤の乳汁中への移行は検討されていないが、本薬は脂溶性が高いことから乳汁中に排泄される可能性が示唆される。また、ヒトでのデータはないが、本剤と類似の化合物であるエトレチナートではラットにおいて乳汁中への移行が認められている。以上のことから「薬理作用等から小児への影響が懸念され、ヒトでの児の血漿中濃度又は推定曝露量から、ヒトで哺乳中の児における影響が想定されるもの」に該当すると考え、設定した。
9.7 小児等 幼児又は小児へ投与する場合には、観察を十分に	9.7 海外の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な筋骨格障

<table>
<tr><td>行い慎重に投与すること。骨端早期閉鎖があらわれることが報告されている。[8.5、9.1.2、11.1.9 参照]</td><td>害として骨端早期閉鎖が認められていることから、注意喚起が必要であるため設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は、主に CYP3A、CYP2C8 及び UGT1A9 によって代謝される。［16.4 参照］
10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ビタミン A 製剤
（チョコラ A 等）
[2.3 参照]</td><td>ビタミン A 過剰症と類似した副作用症状を起こすおそれがある。</td><td>本剤はビタミン A の活性代謝物である。</td></tr></table>
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>テトラサイクリン系抗生物質
テトラサイクリン塩酸塩
デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩
ドキシサイクリン塩酸塩水和物
ミノサイクリン塩酸塩　等</td><td>本剤とこれらの薬剤を併用した患者で頭蓋内圧亢進症を発現したとの報告がある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はそれぞれ頭蓋内圧の上昇を起こすことがある。</td></tr><tr><td>CYP3A 阻害剤
クラリスロマイシン
フルコナゾール
ボリコナゾール　等</td><td rowspan="3">本剤の作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP2C8 阻害剤
トリメトプリム
テコビリマト水和物
デフェラシロクス　等</td><td>これらの薬剤が CYP2C8 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>UGT1A9 阻害剤
イサブコナゾニウム硫酸塩等</td><td>これらの薬剤が UGT1A9 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP3A 誘導剤
フェニトイン
カルバマゼピン　等</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP2C8 誘導剤
リファンピシン　等</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP2C8 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤が CYP2C8 を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr><tr><td>フェニトイン</td><td>フェニトインの血中濃度が上昇し、</td><td>類似化合物（エトレチナート）でフ</td></tr></table></td><td>10. 相互作用に関わる基本的な情報として設定した。

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

10.2
● テトラサイクリン系抗生物質
本剤とテトラサイクリン系抗生物質を併用したとき、頭蓋内圧亢進症を発現したとの報告があることから、CCDS 及び USPI を参考に設定した。

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

● フェニトイン</td></tr>
</table>

	フェニトインの作用が増強するおそれがある。	エニトインとの併用により、フェニトインのタンパク結合能を低下させるとの報告があり、フェニトインの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤の CCDS に記載があり、また本剤と類似の化合物であるエトレチナートの添付文書に記載があることから、これらに準拠して設定した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 副作用に対する一般的な注意喚起として設定した。

11.1 重大な副作用

11.1.1 精神障害

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

11.1 重大な副作用

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

11.1.2 頭蓋内圧亢進（頻度不明[注)]）

11.1.3 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注)]）、多型紅斑（頻度不明[注)]）等があらわれることがある。

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

11.1.4 膵炎

急性膵炎（頻度不明[注)]）等があらわれることがある。

11.1.5 聴覚障害

難聴（頻度不明[注)]）等があらわれることがある。

11.1.6 肝機能障害（頻度不明[注)]）

［8.4 参照］

11.1.7 重度の下痢（頻度不明[注)]）

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明[注)]）

［8.6 参照］

11.1.9 骨端早期閉鎖（頻度不明[注)]）

［8.5、9.1.2、9.7 参照］

11.1.10 眼障害

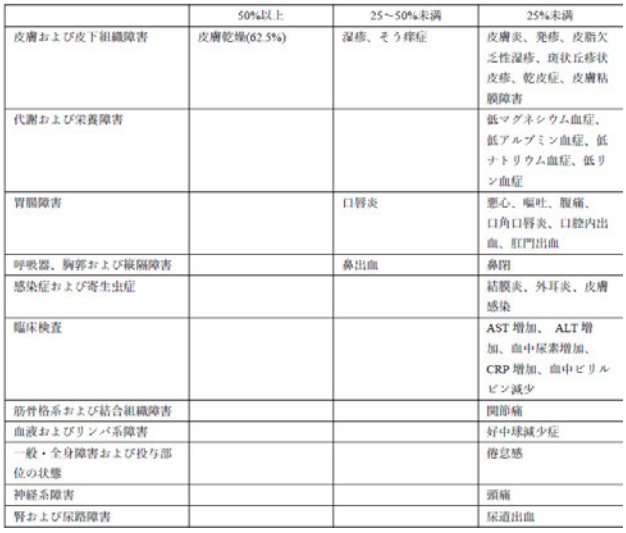
失明（頻度不明[注)]）、視力障害（頻度不明[注)]）等があらわれることがある。

11.1.11 過敏症

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

11.1.12 脂質異常症

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

11.1.13 電解質異常 高カルシウム血症（62.5%）等があらわれることがある。［8.7 参照］ 注）市販後の報告等も含めた発現頻度は「頻度不明」とした。 11.2 その他の副作用 	11.2 SPJ-101CA-NB 試験（日本人における新規発症高リスク神経芽腫を対象とした国内第 II 相臨床試験（症例数：16））で認められた副作用に基づき算出した。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	14.1.1 切り離した PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されていることから、一般的な注意として設定した。

参考文献

1) Ponthan F, Johnsen JI, Klevenvall L, Castro J, Kogner P., The synthetic retinoid RO 13-6307 induces neuroblastoma differentiation *in vitro* and inhibits neuroblastoma tumour growth *in vivo*. Int J Cancer. 2003;104:418.24
2) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP. Children's Cancer Group. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. N Engl J Med 1999; 341:1165-73.
3) Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, National Cancer Institute at the National Institutes of Health, https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq
4) HIGH-RISK NEUROBLASTOMA STANDARD CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS, SIPO Europe

5) 小児がん診療ガイドライン（2016 年版），一般社団法人日本小児血液・がん学会, https://www.jspho.org/journal/guideline.html
6) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, Smith M, Anderson B, Villablanca JG, Matthay KK, Shimada H, Grupp SA, Seeger R, Reynolds CP, Buxton A, Reisfeld RA, Gillies SD, Cohn SL, Maris JM, Sondel PM; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 2010; 363:1324-34.
7) Children’s oncology group ANBL0032 protocol version date: 06/12/15, https://ascopubs.org/action/downloadSupplement?doi=10.1200%2FJCO.21.02478&file=protocol_JCO.21.02478.pdf, 2025 年 8 月 14 日引用
8) Veal GJ, Errington J, Rowbotham SE, Illingworth NA, Malik G, Cole M, Daly AK, Pearson AD, Boddy AV. Adaptive dosing approaches to the individualization of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) treatment for children with high-risk neuroblastoma. Clin Cancer Res 2013; 19: 469-479.
9) 成長評価用チャート（2000 年度乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査），一般社団法人日本小児内科分泌学会, https://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html, 2025 年 8 月 14 日引用

イソトレチノイン
イソトレックスカプセル 8mg、同 16mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

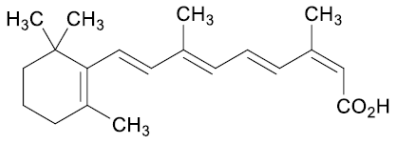
サンファーマ株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　国内一般的名称（JAN）

本薬の国内一般的名称（JAN）は、薬生薬審発 0116 第 1 号（令和 5 年 1 月 16 日）において以下のように通知された。

登録番号　304-2-B7
（日本名）　イソトレチノイン
（英名）　Isotretinoin



$C_{20}H_{28}O_2$
(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
(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

1.9.2　国際一般的名称（INN）

本薬の国際一般的名称（INN）は、Supplement to WHO Chronicle, 1979, Vol. 33, No.10 (October) の Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 19, p. 5 において以下のように掲載された。

isotretinoin
13-*cis*-retinoic acid ($C_{20}H_{28}O_2$)

以上

イソトレチノイン
イソトレックスカプセル 8mg、16mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

サンファーマ株式会社

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1

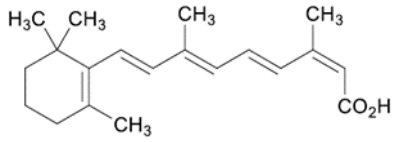
化学名・別名	イソトレチノイン
構造式	 (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-ジメチル-9-(2,6,6-トリメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ノナ-2,4,6,8-テトラエン酸
効能・効果	大量化学療法後の神経芽腫
用法・用量	通常、イソトレチノインとして以下の 1 日量を 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、6 サイクルまで繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 対象：1 日量 体重 12 kg 未満：体重（kg）× 4.26 mg 体重 12 kg 以上：体表面積（m^2）× 128 mg
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原薬：イソトレチノイン 製剤：イソトレックスカプセル 8mg、同 16mg（1 カプセル中イソトレチノイン 8mg 又は 16mg 含有）
毒性	単回投与毒性 動物種：投与経路：概略の致死量 マウス：経口：400 mg/kg[a)] a) 21 日間反復投与毒性試験の結果に基づく 反復投与毒性 動物種：投与期間：投与経路：投与量(mg/kg/日)：無毒性量(mg/kg/日)：主な所見 マウス：21 日間：経口：0、60、100、300、400：60 未満：死亡、レチノイド毒性（体重減少、脱毛・落屑、骨折）、アルカリフォスファターゼ高値、骨折、表皮・真皮の炎症・角化亢進、精子形成阻害を伴う精巣の変性・壊死 ラット：12 週間：経口：0、4、15、40：15：骨折

表 1.10-1 （続き）

副作用

新規発症高リスク神経芽腫患者 16 例を対象として本剤を経口投与し、維持療法の安全性及び有効性を評価する単群の非比較オープン第 II 相多施設共同試験を実施した。
本剤投与を受けた 16 例全例に副作用が認められた。主な副作用（発現例数が 5 例以上）は、高カルシウム血症 10 例（62.5%）、皮膚乾燥 10 例（62.5%）、高トリグリセリド血症 9 例（56.3%）、湿疹 6 例（37.5%）、口唇炎 6 例（37.5%）、そう痒症 5 例（31.3%）であった（2024 年 10 月 3 日データカットオフ）。

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	副作用 n (%)
合計	16 (100.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (31.3)
鼻出血	4 (25.0)
鼻閉	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	15 (93.8)
皮膚乾燥	10 (62.5)
湿疹	6 (37.5)
そう痒症	5 (31.3)
皮膚炎	2 (12.5)
発疹	2 (12.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (6.3)
皮脂欠乏性湿疹	1 (6.3)
乾皮症	1 (6.3)
皮膚粘膜障害	1 (6.3)
代謝および栄養障害	13 (81.3)
高カルシウム血症	10 (62.5)
高トリグリセリド血症	9 (56.3)
低マグネシウム血症	3 (18.8)
低リン血症	1 (6.3)
低アルブミン血症	1 (6.3)
低ナトリウム血症	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	4 (25.0)
結膜炎	2 (12.5)
外耳炎	1 (6.3)
皮膚感染	1 (6.3)
臨床検査	4 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)
血中尿素増加	1 (6.3)
C－反応性蛋白増加	1 (6.3)
血中ビリルビン減少	1 (6.3)

胃腸障害	7 (43.8)
口唇炎	6 (37.5)
嘔吐	2 (12.5)
腹痛	1 (6.3)
悪心	2 (12.5)
口角口唇炎	1 (6.3)
口腔内出血	1 (6.3)
肛門出血	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)
倦怠感	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (12.5)
関節痛	2 (12.5)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)
好中球減少症	1 (6.3)
神経系障害	1 (6.3)
頭痛	1 (6.3)
腎および尿路障害	1 (6.3)
尿道出血	1 (6.3)
肝胆道系障害	1 (6.3)
肝機能異常	1 (6.3)

MedDRA/J version 27.0

会社	サンファーマ株式会社

イソトレチノイン

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

添付資料番号	タ　イ　ト　ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
3.2.S	原薬	-	-	-	-	-
3.2.S.1	一般情報	-	-	-	-	-
3.2.S.1.1	名称	-	-	-	-	-
3.2.S.1.1-1	3.2.S.1.1_Nomenclature_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.1.2	構造	-	-	-	-	-
3.2.S.1.2-1	3.2.S.1.2_Structure_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.1.3	一般特性	-	-	-	-	-
3.2.S.1.3-1	3.2.S.1.3_General Properties_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.2	製造	-	-	-	-	-
3.2.S.2.1	製造業者	-	-	-	-	-
3.2.S.2.1-1	3.2.S.2.1_Manufacturer(s)_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.2.1-2	3.2.S.2.1_Letter of Access	-	該当せず	海外	評価	-
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセスコントロール	-	-	-	-	-
3.2.S.2.2-1	3.2.S.2.2_Description of Manufacturing Process and Process Controls_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.2.3	原材料の管理	-	-	-	-	-
3.2.S.2.3-1	3.2.S.2.3_Control of Materials_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	-	-	-	-	-
3.2.S.2.4-1	3.2.S.2.4_Controls of Critical Steps and Intermediates_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	-	-	-	-	-
3.2.S.2.5-1	3.2.S.2.5_Process Validation and or Evaluation_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	-	-	-	-	-
3.2.S.2.6-1	3.2.S.2.6_Manufacturing Process Development_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.3	特性	-	-	-	-	-
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	-	-	-	-	-
3.2.S.3.1-1	3.2.S.3.1_Elucidation of Structure and other Characteristics_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.3.2	不純物	-	-	-	-	-
3.2.S.3.2-1	3.2.S.3.2_Impurities_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4	原薬の管理	-	-	-	-	-
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	-	-	-	-	-
3.2.S.4.1-1	3.2.S.4.1_Specification_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.1-2	3.2.S.4.1_FS018749_6.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	-	-	-	-	-
3.2.S.4.2-1	3.2.S.4.2_Analytical Procedures_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.2-2	3.2.S.4.2_FT009610_8.0_EFFECTIVE	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-	-	-	-
3.2.S.4.3-1	3.2.S.4.3_Validation of Analytical Procedures_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-2	3.2.S.4.3_validation-analyt-procedures-assay	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-3	3.2.S.4.3_validation-analyt-procedures-amvr000059-assay	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-4	3.2.S.4.3_validation-irb-10316-gc-val-residual-solvents	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-5	3.2.S.4.3_validation-analyt-procedures-amvr000026-org-imp	-	海外	海外	評価	-

イソトレチノイン

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
3.2.S.4.3-6	3.2.S.4.3_validation-analyt-procedures-related-substance_AR-IRB-007-2015	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-7	3.2.S.4.3_validation-ar-irb-003-2015-particle-size	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-8	3.2.S.4.3_val-analyt-proc-amv-16-1022r_particle-cranbury	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-9	3.2.S.4.3_Isotretinoin_PSD___Report_ck_(final).docx_AM24-02-52R	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-10	3.2.S.4.3_val-analyt-proc-amt-irb-4749_rs-gurg-cranb	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-11	3.2.S.4.3_val-analyt-proc-amt-rel-sub-cranb-ohm	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-12	3.2.S.4.3_val-analyt-proc-amt-irb-4872_res-sol-gurg-cranb	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-13	3.2.S.4.3_val-analyt-proc-amt-ressol-cranb-ohm	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-14	3.2.S.4.3_val-analyt-proc-amt-psd-cranb-ohm	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-15	3.2.S.4.3_AMVR000997	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-16	3.2.S.4.3_AMVR001003 (PSD)	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.3-17	3.2.S.4.3_Specificity results_Representative chromatograms	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.4	ロット分析	-	-	-	-	-
3.2.S.4.4-1	3.2.S.4.4_Batch Analyses_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.4-2	3.2.S.4.4_Isotretinoin AD04086_001	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.4-3	3.2.S.4.4_Isotretinoin AD04088_001	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.4-4	3.2.S.4.4_Isotretinoin AD35142_001	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.4-5	3.2.S.4.4_Isotretinoin AD58073_001	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.4-6	3.2.S.4.4_AD88854_001	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.4-7	3.2.S.4.4_AA58678_001	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.4-8	3.2.S.4.4_AA58683_001	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	-	-	-	-	-
3.2.S.4.5-1	3.2.S.4.5_Justification of Specification_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.5	標準品又は標準物質	-	-	-	-	-
3.2.S.5-1	3.2.S.5_Reference Standards or Materials_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.5-2	3.2.S.5_reference-standards-usp-cert-isotretionoin	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.5-3	3.2.S.5_reference-standards-usp-cert-tretinoin	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.6	容器及び施栓系	-	-	-	-	-
3.2.S.6-1	3.2.S.6_Container Closure System_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.7	安定性	-	-	-	-	-
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	-	-	-	-	-
3.2.S.7.1-1	3.2.S.7.1_Stability Summary and Conclusions_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	-	-	-	-
3.2.S.7.2-1	3.2.S.7.2_Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.S.7.3	安定性データ	-	-	-	-	-
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3_Stability Data_JNDA	-	海外	海外	評価	-

イソトレチノイン

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
3.2.P	製剤	-	-	-	-	-
3.2.P.1	製剤及び処方	-	-	-	-	-
3.2.P.1-1	3.2.P.1_Description and Composition of the Drug Product_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.1-2	3.2.P.1_simple consultation	-	該当せず	国内	評価	-
3.2.P.2	製剤開発の経緯	-	-	-	-	-
3.2.P.2-1	3.2.P.2_Pharmaceutical Development_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-2	3.2.P.2_Attachment-1_Dev Report - DR ISC M X F Y G-02-17	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-3	3.2.P.2_Attachment-2_Addendum 1 Dev report Iso NF	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-4	3.2.P.2_Attachment-3_Addendum 2 Dev report Iso NF	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-5	3.2.P.2_Attachment-4_Addendum 3 to Dev. report Iso NF	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-6	3.2.P.2_Attachment-5	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-7	3.2.P.2_Attachment-6	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-8	3.2.P.2_ERA000034 Ver 2.0	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-9	3.2.P.2_C3RDDOC000364 Isotretinoin USP - Elemental Declaration V2.0	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-10	3.2.P.2_C3RDDOC000365 Polysorbate 80 - Elemental Declaration	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-11	3.2.P.2_C3RDDOC000366 Soybean Oil - Elemental Declaration	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-12	3.2.P.2_C3RDDOC000367 Purified Water - Elemental Declaration	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-13	3.2.P.2_C3RDDOC000368 Butylated Hydroxy Anisole - Elemental Declaration	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-14	3.2.P.2_C3RDDOC000369 Capsule Shell - Elemental Declaration	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-15	3.2.P.2_C3RDDOC000370 Gelatin - Elemental Declaration	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-16	3.2.P.2_C3RDDOC000371 Declaration for Packaging Material	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-17	3.2.P.2_C3RDDOC000372 Declaration for Packaging Material	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-18	3.2.P.2_C3RDDOC000373 Sunset Yellow - Elemental Declaration	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-19	3.2.P.2_C3RDDOC000432 Manufacturing Equipment Declaration	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-20	3.2.P.2_NRA000041	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-21	3.2.P.2_Attachments to NRAR of Isotretinoin Capsules (NRA000041)	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.2-22	3.2.P.2_quality consultation	-	該当せず	国内	評価	-
3.2.P.2-23	3.2.P.2_Formulation and Dissolution Equivalency	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.3	製造	-	-	-	-	-
3.2.P.3.1	製造者	-	-	-	-	-
3.2.P.3.1-1	3.2.P.3.1_Manufacturer(s)_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.3.2	製造処方	-	-	-	-	-
3.2.P.3.2-1	3.2.P.3.2_Batch Formula_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	-	-	-	-	-
3.2.P.3.3-1	3.2.P.3.3_Description of Manufacturing Process and Process Controls_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	-	-	-	-	-
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4_Controls of Critical Steps and Intermediates_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.3.4-2	3.2.P.3.4_FSM00067_4.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.3.4-3	3.2.P.3.4_FSM00079_1.0_Effective	-	海外	海外	評価	-

イソトレチノイン

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	-	-	-	-	-
3.2.P.3.5-1	3.2.P.3.5_Process Validation and or Evaluation_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.3.5-2	3.2.P.3.5_Blister_Pacakging_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.3.5-3	3.2.P.3.5_Process_Qualification_Protocol_High_Batch_Size	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.3.5-4	3.2.P.3.5_Process_Qualification_Protocol_Low_Batch_Size	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4	添加剤の管理	-	-	-	-	-
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	-	-	-	-	-
3.2.P.4.1-1	3.2.P.4.1_Specifications_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.1-2	3.2.P.4.1_FSM00021_1.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.1-3	3.2.P.4.1_FSM00022_1.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.1-4	3.2.P.4.1_FS000389_11.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.1-5	3.2.P.4.1_FS018768_5.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.1-6	3.2.P.4.1_FS018750_4.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.1-7	3.2.P.4.1_FSM00064_2.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.1-8	3.2.P.4.1_FS017169_5.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.1-9	3.2.P.4.1_FS000418 _6.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	-	-	-	-	-
3.2.P.4.2-1	3.2.P.4.2_Analytical Procedures_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-2	3.2.P.4.2_FTM00014_1.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-3	3.2.P.4.2_SOP031730 - Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-4	3.2.P.4.2_FT005521_7.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-5	3.2.P.4.2_GP000054_10.0 - Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-6	3.2.P.4.2_GP000040_7.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-7	3.2.P.4.2_GP000141_7.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-8	3.2.P.4.2_GP000028_7.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-9	3.2.P.4.2_FT009617_6.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-10	3.2.P.4.2_FT009611_3.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-11	3.2.P.4.2_FTM00032_1.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-12	3.2.P.4.2_FT005403_8.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-13	3.2.P.4.2_GP000046_10.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-14	3.2.P.4.2_FT005305_5.0	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-15	3.2.P.4.2_SOP004416 - Obsoleted	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.2-16	3.2.P.4.2_SOP035596 - Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-	-	-	-
3.2.P.4.3-1	3.2.P.4.3_Validation of Analytical Procedures_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.3-2	3.2.P.4.3_Polysorbate 80, EG_DEG Report, AM23_08_35R	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	-	-	-	-	-
3.2.P.4.4-1	3.2.P.4.4_Justification of Specifications_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-2	3.2.P.4.4_RM230010_EHG Size 2 Blue Capsule_AD30753	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-3	3.2.P.4.4_AD72481_Size1_3063420_FSM00021	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-4	3.2.P.4.4_CERTIFICATE OF ANALYSIS_POLYSORBATE 80	-	海外	海外	評価	-

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
3.2.P.4.4-5	3.2.P.4.4_CERTIFICATE OF ANALYSIS_Butylated Hydroxy Anisole	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-6	3.2.P.4.4_CERTIFICATE OF ANALYSIS_SOYBEAN OIL	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-7	3.2.P.4.4_FDC Yellow 6, AD74132	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-8	3.2.P.4.4_CERTIFICATE OF ANALYSIS_Gelatin	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-9	3.2.P.4.4_Water CoA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-10	3.2.P.4.4_Resid Solv Cert_BHA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-11	3.2.P.4.4_residual solvent soja IV ICH EP USP_Soybean oil	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-12	3.2.P.4.4_Residual Solvent Statement_03152017_FF-033_Gelatin	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-13	3.2.P.4.4_Residual solvents_Rx_HGC_Capsule shell	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-14	3.2.P.4.4_SCANNED_RES_SOLV_FD&C_YELLOW_NO._6_POWDER_(5201_-080061001)	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.4-15	3.2.P.4.4_Tween 80 HP-LQ-(MH) - SD43361 - PID (13)	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	-	-	-	-	-
3.2.P.4.5-1	3.2.P.4.5_Excipients of Human or Animal Origin_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.5-2	3.2.P.4.5_BSE Bovine_Gelatin	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.5-3	3.2.P.4.5_BSE safety_HGC_Capsule shell	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.4.6	新規添加剤	-	-	-	-	-
3.2.P.4.6-1	3.2.P.4.6_Novel Excipients_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5	製剤の管理	-	-	-	-	-
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	-	-	-	-	-
3.2.P.5.1-1	3.2.P.5.1_Specification(s)_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.1-2	3.2.P.5.1_FSM00065_4.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.1-3	3.2.P.5.1_FS018778_6.0_Effective (US Product Release)	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.1-4	3.2.P.5.1_FSM00066_3.0_Effective (JP, Color Band Product Release)	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.1-5	3.2.P.5.1_FSM00070_2.0_Effective (JP, Clear Band, Product Release)	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	-	-	-	-	-
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2_Analytical Procedures_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2_FT009623_10.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-	-	-	-
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3_Validation of Analytical Procedures_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-2	3.2.P.5.3_val-analyt-procedures-assay-7804	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-3	3.2.P.5.3_AMVP000402-Assay_Report	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-4	3.2.P.5.3_validation-analyt-procedures-dissolution-8078-usp-test-4	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-5	3.2.P.5.3_val-analyt-procedures-disso-9190	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-6	3.2.P.5.3_AMVP000403-Dissolution_Report	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-7	3.2.P.5.3_val-analyt-procedures-org-imp-rel-sub-7783	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-8	3.2.P.5.3_AMVP000405-RS_Report	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-9	3.2.P.5.3_val-analyt-proc-amt-mtp-iro-4762-gur-cranb-assay-rs-disso	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-10	3.2.P.5.3_val-analyt-proc-amt-am18-0820-cranb-ohm-assay-disso_rs	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-11	3.2.P.5.3_val-analyt-proc-disso-waiver-cert-mtp-iro-5687	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-12	3.2.P.5.3_AMVR001035	-	海外	海外	評価	-

イソトレチノイン

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
3.2.P.5.3-13	3.2.P.5.3_AMVR001036	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.3-14	3.2.P.5.3_AMVR001037	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4	ロット分析	-	-	-	-	-
3.2.P.5.4-1	3.2.P.5.4_Batch Analyses_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-2	3.2.P.5.4_AA12660_8mg_FP COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-3	3.2.P.5.4_AB52658_8mg_FP COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-4	3.2.P.5.4_AA71891_8mg_FP COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-5	3.2.P.5.4_AD46943_8mg_1st EB_COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-6	3.2.P.5.4_AD47074_8mg_2nd EB_COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-7	3.2.P.5.4_AD79295_8mg_3rd EB_Color_COA (FSM00066)	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-8	3.2.P.5.4_AD46947_16mg_1st EB_COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-9	3.2.P.5.4_AD47079_16mg_2nd EB_COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-10	3.2.P.5.4_AD78815_16mg_3rd EB_Color_COA (FSM00066)	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-11	3.2.P.5.4_AA13065_32mg_FP COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-12	3.2.P.5.4_AB55656_32mg_FP COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-13	3.2.P.5.4_AA78709_32mg_FP COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-14	3.2.P.5.4_AD47071_32mg_1st EB_COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-15	3.2.P.5.4_AD47077_32mg_2nd EB_COA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.4-16	3.2.P.5.4_AD78827_32mg_3rd EB_Color_COA (FSM00066)	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.5	不純物の特性	-	-	-	-	-
3.2.P.5.5-1	3.2.P.5.5_Characterisation of Impurities_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.5-2	3.2.P.5.5_USP-NF Isotretinoin	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.5-3	3.2.P.5.5_USP-NF Isotretinoin Capsules	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.5-4	3.2.P.5.5_characterisation-impurities-5-6-epoxy-13-cis-retinoic-acid	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.5-5	3.2.P.5.5_characterization-imp-usp-cert-tretinoin	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	-	-	-	-	-
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6_Justification of Specification(s)_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.6	標準品又は標準物質	-	-	-	-	-
3.2.P.6-1	3.2.P.6_Reference Standards or Materials_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.6-2	3.2.P.6_reference-standards-coa-srb-e-911-076-srb-g-092-017	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.6-3	3.2.P.6_reference-standards-usp-cert-isotretionoin	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.6-4	3.2.P.6_reference-standards-usp-cert-tretinoin	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.7	容器及び施栓系	-	-	-	-	-
3.2.P.7-1	3.2.P.7_Container Closure System_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.7-2	3.2.P.7_container-closure-system-coa	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.7-3	3.2.P.7_container-closure-system-drawings	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.7-4	3.2.P.7_container-closure-system-food-grade-comp-cert	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.7-5	3.2.P.7_container-closure-system-moist-permn-data	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.7-6	3.2.P.7_PS034421_2.0_Effective	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.7-7	3.2.P.7_PS034422_1.0	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.7-8	3.2.P.7_PT000410_1.0	-	海外	海外	評価	-

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
3.2.P.7-9	3.2.P.7_PT000411_3.0	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.7-10	3.2.P.7_container-closure-system-pack-comp-stat	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8	安定性	-	-	-	-	-
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	-	-	-	-	-
3.2.P.8.1-1	3.2.P.8.1_Stability Summary and Conclusion_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-2	3.2.P.8.1_1969,1970_AA12660_8mg_30s (3x10s) blister_CRT,ACC_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-3	3.2.P.8.1_24156_AD46943_8mg(JP)_ACC_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-4	3.2.P.8.1_24157_AD46943_8mg(JP)_CRT_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-5	3.2.P.8.1_25110_AD46943_8mg(JP)_50oC_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-6	3.2.P.8.1_25111_AD46943_8mg(JP)_25oC-80RH_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-7	3.2.P.8.1_24226_AD47074_8mg(JP)_ACC_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-8	3.2.P.8.1_2532_AD79295_8mg(JP)_30s blister(Color)_ACC_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-9	3.2.P.8.1_2533_AD79295_8mg(JP)_30s blister(Color)_CRT_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-10	3.2.P.8.1_202_AA71891_8mg_30s (3x 10s) blister_CRT_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-11	3.2.P.8.1_20145_AB52658_8mg_30s (3x10s) blister_CRT_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-12	3.2.P.8.1_24163_AD46947_16mg(JP)_ACC_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-13	3.2.P.8.1_24164_AD46947_16mg(JP)_CRT_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-14	3.2.P.8.1_24230_AD47079_16mg(JP)_ACC_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-15	3.2.P.8.3_2538_AD78815_16mg(JP)_30s blister(Color)_ACC_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-16	3.2.P.8.3_2539_AD78815_16mg(JP)_30s blister(Color)_CRT_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-17	3.2.P.8.1_1975,1976_AA13065_32mg_30s (3x 10s) blister_CRT,ACC_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-18	3.2.P.8.1_24159_AD47071_32mg(JP)_ACC_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-19	3.2.P.8.1_24160_AD47071_32mg(JP)_CRT_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-20	3.2.P.8.1_25112_AD47071_32mg(JP)_50oC_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-21	3.2.P.8.1_25113_AD47071_32mg(JP)_25oC-80RH_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-22	3.2.P.8.1_24228_AD47077_32mg(JP)_ACC_Protocol_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-23	3.2.P.8.3_2598_AD78827_32mg(JP)_30s blister_ACC_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-24	3.2.P.8.3_2599_AD78827_32mg(JP)_30s blister_CRT_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-25	3.2.P.8.1_205_AA78709_32mg_30s (3x 10s) blister_CRT_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-26	3.2.P.8.1_20148_AB55656_32mg_30s (3x10s) blister_CRT_Protocol	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.1-27	3.2.P.8.1_PSP-02_25-_IsottretinoinCaps(JP)_PhotoStb_Protocol_Final	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	-	-	-	-
3.2.P.8.2-1	3.2.P.8.2_Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3	安定性データ	-	-	-	-	-
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3_Stability Data_JNDA	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3_OOS_OOT Single Report	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3_PR# 571784_Planned Deviation Single Report	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3_1970_AA12660_8mg_30s (3x10s) blister_ACC_06M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3_1969_AA12660_8mg_30s (3x10s) blister_CRT_36M_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-6	3.2.P.8.3_24156_AD46943_8mg(JP)_30s (3x10s) blister_ACC_6M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-7	3.2.P.8.3_24157_AD46943_8mg(JP)_30s (3x10s) blister_CRT_12M	-	海外	海外	評価	-

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
3.2.P.8.3-8	3.2.P.8.3_25110_AD46943_8mg(JP)_30s (3x10s) blister_50°C_03M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-9	3.2.P.8.3_25111_AD46943_8mg(JP)_30s (3x10s) blister_25°C_03M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-10	3.2.P.8.3_24226_AD47074_8mg(JP)_30s (3x10s) blister_ACC_06M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-11	3.2.P.8.3_2532_AD79295_8mg(JP)_30s (3x10s) blister_ACC_06M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-12	3.2.P.8.3_2533_AD79295_8mg(JP)_30s (3x10s) blister_CRT_06M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-13	3.2.P.8.3_Isotretinoin Capsule_8 mg_AA71891	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-14	3.2.P.8.3_20145_AB52658_8mg_30s (3x10s) blister_CRT_24m_2	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-15	3.2.P.8.3_2538_AD78815_16mg(JP)_30s (3x10s) blister_ACC_06M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-16	3.2.P.8.3_2539_AD78815_16mg(JP)_30s (3x10s) blister_CRT_06M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-17	3.2.P.8.3_1976_AA13065_32mg_30s (3 x 10s) blister_ACC_06m	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-18	3.2.P.8.3_1975_AA13065_32mg_30s (3x10s) blister_CRT_36M_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-19	3.2.P.8.3_24159_AD47071_32mg(JP)_30s (3x10s) blister_ACC_06M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-20	3.2.P.8.3_24160_AD47071_32mg(JP)_30s (3x10s) blister_CRT_12M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-21	3.2.P.8.3_25112_AD47071_32mg(JP)_30s (3x10s) blister_50°C_03M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-22	3.2.P.8.3_25113_AD47071_32mg(JP)_30s (3x10s) blister_25°C_03M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-23	3.2.P.8.3_24228_AD47077_32mg(JP)_30s (3x10s) blister_ACC_06M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-24	3.2.P.8.3_2598_AD78827_32mg(JP)_30s (3x10s) blister_ACC_06M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-25	3.2.P.8.3_2599_AD78827_32mg(JP)_30s (3x10s) blister_CRT_06M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-26	3.2.P.8.3_Isotretinoin Capsules_32 mg_AA78709	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-27	3.2.P.8.3_20148_AB55656_32mg_30s (3x10s) blister_CRT_24M_1	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-28	3.2.P.8.3_24164_AD46947_16mg(JP)_30s (3x10s) blister_CRT_12M	-	海外	海外	評価	-
3.2.P.8.3-29	3.2.P.8.3_PSR-03_25-_IsottretinoinCaps(JP)_PhotoStb_Report_Contract_Testing_Final	-	海外	海外	評価	-
3.3	参考文献	-	-	-	-	-
3.3-1	3.3_1.Uhegbu 2013 Uhegbu F et al. Effect of Soybean Oil Supplemented Diet on Fatty Acid Level and Lipid Profile of Albino Rats. Br. J. Pharmacol. Toxicol. . 2013. 4(4): 158-162	-	-	海外	-	-
3.3-2	3.3_2. Soybean Oil_Handbook-of-pharmaceutical-excipients Soybean oil. In: Handbook of pharmaceutical excipients. Edited by Rowe et al. Sixth edition. 2009. 682-685.	-	-	海外	-	-
3.3-3	3.3_3. Karasulu et al 2011 Karasulu et al. Soybean Oil: Production Process, Benefits and Uses in Pharmaceutical Dosage Form.	-	-	海外	-	-
3.3-4	3.3_4. Technical Data Sheet Refined Soybean Oil Specification data sheet for refined soybean oil. 2023. ADM	-	-	海外	-	-
3.3-5	3.3_7. Sales-Campos 2013 Sales-Campos H et al. An Overview of the Modulatory Effects of Oleic Acid in Health and Disease.	-	-	海外	-	-
3.3-6	3.3_8. Carrilio 2012 Carrillo C et al. Role of oleic acid in immune system; mechanism of action; a review. Nutr Hosp. 2012; 27(4):978-990	-	-	海外	-	-

イソトレチノイン

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
3.3-7	3.3_9. Lopes et al 2016 Lopes LL et al. Monounsaturated fatty acid intake and lipid metabolism. J Vasc Bras. 2016. Jan.-Mar.; 15(1):52-60	-	-	海外	-	-
3.3-8	3.3_10. FDA petition Qualified Health Claim Petition – Soybean Oil and Reduced Risk of Coronary Heart Disease (Docket No. FDA-2016-Q-0995). US FDA. 2017	-	-	海外	-	-
3.3-9	3.3_11. EPA Registration Review Assessment for Vegetable Oils. US EPA. 2020.	-	-	海外	-	-
3.3-10	3.3_12. Claudia 2013 Cláudia FSC et al. Assessing the amount of soybean oil in meals offered in a university restaurant.	-	-	海外	-	-
3.3-11	3.3_13. WHO technical report Evaluation of certain contaminants in food. WHO technical report series 1032. 2022.	-	-	海外	-	-
3.3-12	3.3_14. Tusumura et al 2023 Tsumura A et al. Amino acid and fatty acid profiles of the average Japanese diet: Fusion of the National Health and Nutrition Examination Survey and the Food Composition Database. Human Nutrition & Metabolism. 2023.	-	-	国内	-	-
3.3-13	3.3_15. GAIN 2024 Oilseeds and Products Annual. Global Agricultural Information Network. 2024.	-	-	海外	-	-
3.3-14	3.3_16. Food Safety Commission 94th Meeting Minutes of 94th meeting. Food Safety Commission of Japan (FSCJ). 2011. Aug.	-	-	国内	-	-
3.3-15	3.3_17. PI Prescribing information of INTRALIPID 30% (lipid injection emulsion), for intravenous use. Fresenius Kabi AB. 2024. Feb.	-	-	海外	-	-

イソトレチノイン

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タ　イ　ト　ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価又は参考	申請電子データの提出有無
4.2	試験報告書	-	-	-	-	-
4.2.1	薬理試験	-	-	-	-	-
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-	-	-	-	-
4.2.1.1-1	Idres N, Marill J, Flexor MA, Chabot GG. Activation of retinoic acid receptor-dependent transcription by all-*trans* -retinoic acid metabolites and isomers. J Biol Chem. 2002;277:31491-31498.	-	lnstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale, lnstitut Universitaire d'Hématologie, hôspital Saint-Louis, Paris, France	海外	参考	無
4.2.1.1-2	Sonawane P, Cho HE, Tagde A, Verlekar D, Yu AL, Reynolds CP, et al. Metabolic characteristics of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) and anti-tumour activity of the 13-cis-retinoic acid metabolite 4-oxo-13-cis-retinoic acid in neuroblastoma. Br J Pharmacol. 2014;171:5330-5344.	-	Cancer Center, Texas Tech University Health Sciences Center, Taxas, US	海外	参考	無
4.2.1.1-3	Ponthan F, Johnsen JI, Klevenvall L, Castro J, Kogner P. The synthetic retinoid RO 13-6307 induces neuroblastoma differentiation *in vitro* and inhibits neuroblastoma tomour growth *in vivo* . Int J Cancer. 2003;104:418-424.	-	Karolinska Institutet, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden	海外	参考	無
4.2.1.2	副次的薬理試験	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.1.3	安全性薬理試験	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験	-	-	-	-	-
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.2.2	吸収	-	-	-	-	-
4.2.2.2-1	Creech Kraft J, Eckhoff C, Kochhar DM, Bochert G, Chahoud I, Nau H. Isotretinoin (13-*cis* -retinoic acid) metabolism, *cis* -*trans* isomerization, glucuronidation, and transfer to the mouse embryo: consequences for teratogenicity. Teratog Carcinog Mutagen. 1991;11:21-30.	-	Institute of Toxicology and Embryopharmacology, Free University Berlin, Berlin, Germany	海外	参考	無
4.2.2.2-2	Tembe EA, Honeywell R, Buss NE, Renwick AG. All-*trans* -retinoic acid in maternal plasma and teratogenicity in rats and rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1996;141:456-472.	-	University of Southampton, Biomedical Sciences Building, Southampton. UK	海外	参考	無
4.2.2.2-3	Collins MD, Tzimas G, Hummler H, Bürgin H, Nau H. Comparative teratology and transplacental pharmacokinetics of all-*trans* -retinoic acid, 13-*cis* -retinoic acid, and retinyl palmitate following daily administrations in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1994;127:132-144.	-	Institute of Toxicology and Embryopharmacology, Free University Berlin, Berlin, Germany	海外	参考	無

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価又は参考	申請電子データの提出有無
4.2.2.2-4	Ferguson SA, Siitonen PH, Cisneros FJ, Gough B, Young JF. Steady state pharmacokinetics of oral treatment with 13-cis-retinoic acid or all-trans-retinoic acid in male and female adult rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98:582-587.	-	National Center for Toxicological Research/FDA, Arkansas, US	海外	参考	無
4.2.2.2-5	Hummler H, Hendrickx AG, Nau H. Maternal toxicokinetics, metabolism, and embryo exposure following a teratogenic dosing regimen with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) in the cynomolgus monkey. Teratology. 1994;50:184-193.	-	Regional Primate Research Center, University of California, California, US	海外	参考	無
4.2.2.3	分布	-	-	-	-	-
4.2.2.3-1	Kalin JR, Wells MJ, Hill DL. Disposition of 13-*cis* -retinoic acid and N-(2- hydroxyethyl) retinamide in mice after oral doses. Drug Metab Dispos. 1982;10:391-398.		Kettering-Meyer Laboratory, Southern Research Institute, Alabama, US	海外	参考	無
4.2.2.4	代謝	-	-	-	-	-
4.2.2.4-1	Marill J, Capron CC, Idres N, Chabot GG. Human cytochrome P450s involved in the metabolism of 9-*cis* - and 13-*cis* -retinoic acids. Biochem Pharmacol. 2002;63:933-943	-	lnstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale, lnstitut Universitaire d'Hématologie, hô spital Saint-Louis, Paris, France	海外	参考	無
4.2.2.4-2	Rowbotham SE, Illingworth NA, Daly AK, Veal GJ, Boddy AV. Role of UDP-glucuronosyltransferase isoforms in 13-*cis* retinoic acid metabolism in humans. Drug Metab Dispos. 2010;38:1211-1217.	-	Northern Institute for Cancer Research, Newcastle upon Tyne, UK	海外	参考	無
4.2.2.5	排泄	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験	-	-	-	-	-
4.2.3.1	単回投与毒性試験（動物種、投与経路順に）	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.2	反復投与毒性試験（動物種、投与経路、投与期間順に；トキシコキネティクスの評価を含む）	-	-	-	-	-
4.2.3.2-1	Hixson EJ and Denine EP. Comparative subacute toxicity of all-*trans*- and 13-*cis*- retinoic acid in swiss mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1978;44:29-40.	-	Kettering-Meyer Laboratory, Southern Research Institute, Alabama, US	海外	参考	無
4.2.3.2-2	Hixson EJ, Burdeshaw JA, Denine EP, Harrison SD Jr. Comparative subchronic toxicity of all-*trans* - and 13-*cis* - retinoic acid in Sprague-Dawley rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1979;47:359-365.	-	Kettering-Meyer Laboratory, Southern Research Institute, Alabama, US	海外	参考	無

イソトレチノイン

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価又は参考	申請電子データの提出有無
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-	-	-	-	-
4.2.3.3.1	In Vitro試験	-	-	-	-	-
4.2.3.3.1-1	Watanabe T, Pratt RM. Influence of retinoids on sister chromatid exchanges and chromosomes in cultured human embryonic palatal mesenchymal cells. Teratog Carcinog Mutag. 1991;11:297-304.	-	Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, North Carolina, US	海外	参考	無
4.2.3.3.1-2	Tetzner C, Juhl HJ, Rüdiger HW. Sister-chromatid exchange induction by metabolically activated retinoids in human diploid fibroblast cultures. Mutat Res. 1980;79:163-167.	-	I. Medizinische Klinik, Universität Hamburg, Germany	海外	参考	無
4.2.3.3.2	In Vivo試験（トキシコキネティクスの評価を含む）	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.4	がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.5	生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクスの評価を含む）（変更した試験デザインを用いた場合には、それに伴って試験表題も変更すること）	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.6	局所刺激性試験	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.7	その他の毒性試験（実施されている場合）	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
4.3	参考文献	-	-	-	-	-
4.3-1	ABSORICA/ABSORICA LD, US prescribing information. Revised: July 2023.	-	-	-	-	-
4.3-2	Accutane Roche (Isotretinoin capsule, USP), Product monograph including patient medication information. Date of Revision: May 16, 2025.	-	-	-	-	-
4.3-3	Brazzell RK, Colburn WA. Pharmacokinetics of the retinoids isotretinoin and etretinate. a comparative review. J Am Acad Dermatol. 1982;6:643-651.	-	-	-	-	-
4.3-4	Brinckerhoff CE, Coffey JW, Sullivan AC. Inflammation and collagenase production in rats with adjuvant arthritis reduced with 13-*cis* -retinoic acid. Science. 1983;221:756-758.	-	-	-	-	-
4.3-5	Camisa C, Eisenstat B, Ragaz A, Weissmann G. The effects of retinoids on neutrophil functions in vitro. J Am Acad Dermatol. 1982;6:620-629.	-	-	-	-	-
4.3-6	Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. J Clin Oncol. 2009;27:289-297.	-	-	-	-	-
4.3-7	Dursun R, Alpaslan M, Caliskan M, Ciftci O, Kulaksizoglu S, Seckin D, et al. Isotretinoin does not prolong QT intervals and QT dispersion in patients with severe acne: a surprising finding for a drug with numerous side effects. J Drugs Dermatol. 2011;10:710-714.	-	-	-	-	-

イソトレチノイン

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価又は参考	申請電子データの提出有無
4.3-8	Eckhoff C, Chari S, Kromka M, Staudner H, Juhasz L, Rudiger H, et al. Teratogenicity and transplacental pharmacokinetics of 13-*cis* -retinoic acid in rabbits. Toxicol Appl Pharmacol. 1994;125:34-41.	-	-	-	-	-
4.3-9	Eckhoff C, Willhite CC. Embryonic delivered dose of isotretinoin (13-*cis* -retinoic acid) and its metabolites in hamsters. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;146:79-87.	-	-	-	-	-
4.3-10	Falcon RH, Lee WL, Shalita AR, Suntharalingam K, Fikrig SM. In vitro effect of isotretinoin on monocyte chemotaxis. J Invest Dermatol. 1986;86:550-552.	-	-	-	-	-
4.3-11	Ghanshani S, Chen C, Lin B, Zhou H, Lee MS. Isotretinoin and risk of cardiovascular events in adults with acne: a population-based retrospective cohort study. Am J Clin Dermatol. 2021;22:267-274.	-	-	-	-	-
4.3-12	Gorpelioglu C, Ozol D, Sarifakioglu E. Influence of isotretinoin on nasal mucociliary clearance and lung function in patients with acne vulgaris. Int J Dermatol. 2010;49:87-90.	-	-	-	-	-
4.3-13	Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3:a014415.	-	-	-	-	-
4.3-14	Kamm JJ. Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. J Am Acad Dermatol. 1982;6:652-659.	-	-	-	-	-
4.3-15	Kang JH, Rychahou PG, Ishola TA, Qiao J, Evers BM, Chung DH. MYCN silencing induces differentiation and apoptosis in human neuroblastoma cells. Biochem Biophys Res Commun. 2006;351:192-197.	-	-	-	-	-
4.3-16	Karadag AS, Gumrukcuoglu HA, Bilgili SG, Ozkol HU, Ertugrul DT, Simsek H, et al. Does isotretinoin therapy have any effects on electrocardiography, heart rate and blood pressure? J Dermatolog Treat. 2012;23:168-171.	-	-	-	-	-
4.3-17	Makimoto A, Fujisaki H, Matsumoto K, Takahashi Y, Cho Y, Morikawa Y, et al. Retinoid therapy for neuroblastoma: historical overview, regulatory challenges, and prospects. Cancers (Basel). 2024;16:544.	-	-	-	-	-
4.3-18	Mezick JA, Bhatia MC, Capetola RJ. Topical and systemic effects of retinoids on horn-filled utriculus size in the rhino mouse. A model to quantify "antikeratinizing" effects of retinoids. J Invest Dermatol. 1984;83:110-113.	-	-	-	-	-
4.3-19	Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-*cis* retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. J Invest Dermatol. 2006;126:2178-2189.	-	-	-	-	-
4.3-20	Perry MD, McEvoy GK. Isotretinoin: new therapy for severe acne. Clin Pharm. 1983;2:12-19.	-	-	-	-	-
4.3-21	Reynolds CP, Schindler PF, Jones DM, Gentile JL, Proffitt RT, Einhorn PA. Comparison of 13-cis-retinoic acid to trans-retinoic acid using human neuroblastoma cell lines. Prog Clin Biol Res. 1994;385:237-244.	-	-	-	-	-
4.3-22	Selcoki Y, Gorpelioglu C, Turgut F, Sarifakioglu E, Ozkara A, Tekin O, et al. Isotretinoin: is there any arrhythmic effect? Int J Dermatol. 2008;47:195-197.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価又は参考	申請電子データの提出有無
4.3-23	Shalita AR, Cunningham WJ, Leyden JJ, Pochi PE, Strauss JS. Isotretinoin treatment of acne and related disorders: an update. J Am Acad Dermatol. 1983;9:629-638.	-	-	-	-	-
4.3-24	Shapiro SS, Hurley J, Vane FM, Doran T. Evaluation of potential therapeutic entities for the treatment of acne, In: Reichert U, Schroot B, editors. Pharmacology of retinoids in the skin. Basel: Karger; 1989;3: p. 104-112.	-	-	-	-	-
4.3-25	Thiele CJ, Reynolds CP, Israel MA. Decreased expression of N-*myc* precedes retinoic acid-induced morphological differentiation of human neuroblastoma. Nature. 1985;313:404-406.	-	-	-	-	-
4.3-26	Turton JA, Willars GB, Haselden JN, Ward SJ, Steele CE, Hicks RM. Comparative teratogenicity of nine retinoids in the rat. Int J Exp Pathol. 1992;73:551-563.	-	-	-	-	-
4.3-27	Vergelli M, Olivotto J, Castigli E, Gran B, Raimondi L, Pirisino R, et al. Immunosuppressive activity of 13-*cis* -retinoic acid in rats: aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Immunopharmacology. 1997;37:191-197.	-	-	-	-	-
4.3-28	Wilkoff LJ, Peckham JC, Dulmadge EA, Mowry RW, Chopra DP. Evaluation of vitamin A analogs in modulating epithelial differentiation of 13-day chick embryo metatarsal skin explants. Cancer Res. 1976;36:964-972.	-	-	-	-	-
4.3-29	Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, Xia LQ, Schiller S, Gollnick H, et al. Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. J Invest Dermatol. 1991;96:792-797.	-	-	-	-	-
4.3-30	松永民秀, 丸山昌孝, 大森栄. 胎児におけるシトクロムP450の発現―肝臓のCYP3A分子種を中心として―. 信州医誌. 2008;56:7-16.	-	-	-	-	-

イソトレチノイン

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タ　イ　ト　ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-
5.3	臨床試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-	-	-	-	-
5.3.1.4-1	Ultra High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometric Method for the estimation of Isotretinoin in Human K3EDTA plasma using Isotretinoin D5 as an internal standard.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Sun Pharmaceutical Industries Limited, Vill. Sarhaul, Sector-18, Gurugram, Haryana-122015, India	海外	評価	無
5.3.1.4-2	Ultra High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometric Method for the estimation of 4-Oxo Isotretinoin in Human K3EDTA plasma using 4-Oxo Isotretinoin D6 as an internal standard.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Sun Pharmaceutical Industries Limited, Vill. Sarhaul, Sector-18, Gurugram, Haryana-122015, India	海外	評価	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.2-1	新規発症高リスク神経芽腫の維持療法としてのSPJ-101CAの安全性・有効性および薬物動態試験：薬物動態解析報告書	該当せず	該当せず	国内	評価	無
5.3.3.2-2	ANALYTICAL REPORT：Study on the safety, efficacy and pharmacokinetic profile of SPJ-101CA in maintenance therapy for de novo high-risk neuroblastoma.	該当せず	Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, Sun Pharmaceutical Industries Limited, Vill. Sarhaul Sector-18, Gurugram - 122015, Haryana, India	海外	評価	無
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.5-1	新規発症高リスク神経芽腫の維持療法としてのSPJ-101CAの安全性・有効性および薬物動態試験：薬物動態解析報告書	該当せず	該当せず	国内	評価	無
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.5.2	非対照試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.2-1	新規発症高リスク神経芽腫の維持療法としてのSPJ-101CAの安全性・有効性および薬物動態試験【治験総括報告書】最終報告書	2023年3月[redacted]日 ～ 2025年4月[redacted]日	国内7施設	国内	評価	有
5.3.5.2-2	新規発症高リスク神経芽腫の維持療法としてのSPJ-101CAの安全性・有効性および薬物動態試験【統計解析報告書】（最終解析）	2023年3月[redacted]日 ～ 2025年4月[redacted]日	該当せず	国内	評価	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-

イソトレチノイン

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
5.3.5.4	その他の試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-	-	-	-	-
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report ISOT-2025-18-EEA	該当せず	該当せず	海外	-	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-	-	-	-	-
5.3.7-1	SPJ-101CA-NB試験：人口統計学的データ（Listing 16.2.4）	該当せず	該当せず	国内	-	無
5.3.7-2	SPJ-101CA-NB試験：有害事象及び重篤な有害事象一覧（Listing 16.2.6）	該当せず	該当せず	国内	-	無
5.3.7-3	SPJ-101CA-NB試験：臨床検査値一覧（Listing 16.2.8-1, Listing 16.2.8-2）	該当せず	該当せず	国内	-	無
5.3.7-4	SPJ-101CA-NB試験：臨床検査の異常値一覧（Listing 16.2.10）	該当せず	該当せず	国内	-	無
5.4	参考文献	-	-	-	-	-
5.4-1	Makimoto A, Fujisaki H, Matsumoto K, Takahashi Y, Cho Y, Morikawa Y, et al. Retinoid therapy for neuroblastoma: historical overview, regulatory challenges, and prospects. Cancers (Basel). 2024;16:544.	-	-	-	-	-
5.4-2	小児血液・がん学会疾患登録委員会．小児がん学会全数把握事業・小児血液学会血液疾患疫学調査研究．2009年から2011年診断例の2012年度集計．日小児血がん会誌．2013;50(3):462–478.	-	-	-	-	-
5.4-3	高橋義行．神経芽腫に対するGD2-CAR-T細胞療法について [Internet]. 名古屋小児がん基金. 2024年6月18日 [cited 2025 Aug 14]. Available from: https://npcf.or.jp/archives/1513	-	-	-	-	-
5.4-4	日本神経芽腫研究グループ．日本神経芽腫研究グループJNBSG [Internet]. JNBSG. [cited 2025 Aug 14]. Available from: http://www.jnbsg.jp/	-	-	-	-	-
5.4-5	日本癌治療学会．がん診療ガイドライン6章神経芽腫[Internet].日本癌治療学会．[cited 2025 Aug 14]. Available from: http://www.jsco-cpg.jp/childhood-cancer/guideline/#VI	-	-	-	-	-
5.4-6	京都府立医科大学　小児科学教室．神経芽腫．小児がんとは｜小児がん治療 [Internet]. 京都府立医科大学　小児科学教室．[cited 2025 Aug 14]. Available from: https://kpum-ped.com/cancer/c_neuro.html	-	-	-	-	-
5.4-7	家原知子．神経芽腫の治療の変遷．日小児血がん会誌．2018;55:352–354	-	-	-	-	-
5.4-8	神経芽腫–19.小児科–MSDマニュアル プロフェッショナル版. [Internet]. [cited 2025 Aug 14]. Available from: https://www.msdmanuals.com/ja-jp/professional/19-小児科/小児がん/神経芽腫	-	-	-	-	-
5.4-9	Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 2010;363:1324-1334.	-	-	-	-	-

イソトレチノイン

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
5.4-10	Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. N Engl J Med 1999;341:1165-1173.	-	-	-	-	-
5.4-11	高村まゆみ，麦島秀雄，牛飼千賀子，他．再発進行性神経芽腫に対する大量13-cis-レチノイン酸の投与の試み．日児誌． 1993;97:1851-1852.	-	-	-	-	-
5.4-12	高村まゆみ，麦島秀雄．自家骨髄移植後の進行性神経芽腫に対する13-cis-レチノイン酸投与についての検討～血中動態及び副作用を中心に～．日小血会誌．1994;8:117-122.	-	-	-	-	-
5.4-13	牧本 敦，斎藤雄弥，横川裕一，他．神経芽腫治療薬としてのイソトレチノインの安全性調査と未承認薬問題解決の方策．第46 回日本小児臨床薬理学会学術集会（2019 年9 月28－29 日：札幌市）；抄録O2-2.	-	-	-	-	-
5.4-14	厚生労働省ホームページ：2020年9月16日第42回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（議事録) [Internet]. [cited 2025 Aug 14]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000198856_00009.html	-	-	-	-	-
5.4-15	Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. J Am Acad Dermatol. 2013;69:762-767.	-	-	-	-	-
5.4-16	Madan S, Kumar S, Segal J. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel low-dose micronized-isotretinoin 32 mg formulation and lidose-isotretinoin 40 mg in fed and fasted conditions: two open-label, randomized, crossover studies in healthy adult participants. Acta Derm Venereol 2020;100:adv00049.	-	-	-	-	-
5.4-17	Khan AA, Villablanca JG, Reynolds CP, Avramis VI. Pharmacokinetic studies of 13-cis-retinoic acid in pediatric patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation. Cancer Chemother Pharmacol. 1996;39:34-41.	-	-	-	-	-
5.4-18	Veal GJ, Cole M, Errington J, Pearson AD, Foot AB, Whyman G, et al. Pharmacokinetics and metabolism of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) in children with high-risk neuroblastoma - a study of the United Kingdom Children's Cancer Study Group. Br J Cancer. 2007;96:424-431.	-	-	-	-	-
5.4-19	Veal GJ, Errington J, Rowbotham SE, Illingworth NA, Malik G, Cole M, et al. Adaptive dosing approaches to the individualization of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) treatment for children with high-risk neuroblastoma. Clin Cancer Res. 2013;19:469-479.	-	-	-	-	-
5.4-20	Gota V, Chinnaswamy G, Vora T, Rath S, Yadav A, Gurjar M, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of 13-cis retinoic acid in indian high-risk neuroblastoma patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2016;78:763-768.	-	-	-	-	-
5.4-21	Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, Kamijo T, Shichino H, Kuroda T , et al. Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). Int J Clin Oncol 2018;23:965-973.	-	-	-	-	-

イソトレチノイン

添付資料番号	タ イ ト ル	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類	評価／参考	申請データの提出有無
5.4-22	Finklestein JZ, Krailo MD, Lenarsky C, Ladisch S, Blair GK, Reynolds CP, et al. 13-cis retinoic acid (NSC 122758) in the treatment of children with metastatic neuroblastoma unresponsive to conventional chemotherapy: Report from the Children's Cancer Study Group. Med Pediatr Oncol. 1992;20:307-311.	-	-	-	-	-
5.4-23	Villablanca JG, Khan AA, Avramis VI, Seeger RC, Matthay KK, Ramsay NKC, et al. Phase I trial of 13-cis retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1995;13:894-901.	-	-	-	-	-
5.4-24	Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V , et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HRNBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18:500-514.	-	-	-	-	-
5.4-25	Kreissman SG, Seeger RC, Matthay KK, London WB, Sposto R, Grupp SA, et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:999-1008.	-	-	-	-	-
5.4-26	Coughlan D, Gianferante M, Lynch CF, Stevens JL, Harlan LC. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: evidence from a population-based study in the United States. Pediatr Hematol Oncol. 2017;34:320-330.	-	-	-	-	-
5.4-27	Park JR, Kreissman SG, London WB, Naranjo A, Cohn SL, Hogarty MD, et al. Effect of tandem autologous stem cell transplant vs single transplant on event-free survival in patients with high-risk neuroblastoma: a randomized clinical trial. JAMA. 2019;322:746-755.	-	-	-	-	-
5.4-28	Children’s Oncology Group. ANBL0032 protocol version date: 2015 Jun 12 [Internet]. [cited 2025 Aug 14]. Available from: https://ascopubs.org/action/downloadSupplement?doi=10.1200/JCO.21.02478&file=protocol_JCO.21.02478.pdf	-	-	-	-	-
5.4-29	Ozkaynak MF, Gilman AL, London WB, Naranjo A, Diccianni MB, Tenney SC, et al. A comprehensive safety trial of chimeric antibody 14.18 with GM-CSF, IL-2, and isotretinoin in high-risk neuroblastoma patients following myeloablative therapy: children’s oncology group study ANBL0931. Front. Immunol. 2018;9:1355.	-	-	-	-	-
5.4-30	Sun Pharmaceutical Industries, Inc. ABSORICA® and ABSORICA LD® (isotretinoin) capsules, for oral use: prescribing information [Internet]. Cranbury (NJ): Sun Pharmaceutical Industries, Inc.; 2023 Jun 22 [cited 2025 Aug 21]. Available from: https://sunpharma.com/wp-content/uploads/2023/07/AbsoricaLD-en-pm_22Jun2023.pdf	-	-	-	-	-
5.4-31	Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. J Cutan Med Surg. 2000;4:66-70.	-	-	-	-	-
5.4-32	Dupire G, Droitcourt C, Hughes C, Le Cleach L. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3:CD011571	-	-	-	-	-
5.4-33	Huk DJ, Hammond HL, Kegechika H, Lincoln J. Increased dietary intake of vitamin A promotes aortic valve calcification in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Feb;33(2):285-93.	-	-	-	-	-
5.4-34	Robert S Leigh, Bogac L Kaynak. Vitamin A as a Transcriptional Regulator of Cardiovascular Disease. Hearts 2020, 1(2), 126-145.	-	-	-	-	-