イソトレチノイン
イソトレックスカプセル 8mg、同 16mg

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

サンファーマ株式会社

2.2　緒言

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が認められた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%（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。

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。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施された医薬品[redacted]相談[redacted]における医薬品医療機器総合機構の意見を踏まえ、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、令和[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に国内第 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）の治験届が提出された。SPJ-101CA-NB 試験の主要評価項目は「投与開始後 6 ヵ月における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「投与開始後 1 年における無イベント生存割合及び全生存割合」並びに「有害事象発生割合及び血中薬物動態」であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に全ての症例に対する本剤の投与を完了し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に全症例（16 例）の主要評価項目の観察が、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に副次評価項目を含む全ての観察が終了した。

これまでに得られている本薬又は本剤の品質に関する試験成績、非臨床に関する試験成績、並びに安全性及び有効性に関する試験成績にもとづき、以下の効能又は効果、並びに用法及び用量において本剤の製造販売承認申請を行う。

【効能又は効果】
大量化学療法後の神経芽腫

【用法及び用量】
通常、イソトレチノインとして以下の 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。

イソトレチノイン

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

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