イソトレチノイン
イソトレックス 8mg、同 16mg

第 2 部 CTD の概要

2.4 非臨床試験の概括評価

サンファーマ株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
ALP	アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase）
AUC_{0-24}	投与 0 から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose）
CDX	細胞株由来異種移植（cell line-derived xenograft）
C_{max}	最高濃度（maximum concentration）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
HEPM	ヒト胎芽口蓋間葉（human embryonic palatal mesenchymal）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid）
MYCN	MYCN 遺伝子
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate）
NOAEL	無毒性量（No Observed Adverse Effect Level）
RAR	レチノイン酸受容体（retinoid acid receptor）
RARα/β/γ	レチノイン酸受容体 α/β/γ（retinoid acid receptor alpha/beta/gamma）
RNA	リボ核酸（ribonucleic acid）
SCE	姉妹染色分体交換（sister chromatid exchange）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
t_{max}	最高濃度到達時間（time of maximum concentration）
LD_{50}	50%致死量（50% lethal dose）
UDPGA	ウリジン二リン酸グルクロン酸（uridine diphosphate glucuronic acid）
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（uridine diphosphate glucuronosyltransferase）

目次

頁
略号一覧表 2
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2 副次的薬理試験 5
2.4.2.3 安全性薬理試験 5
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 5
2.4.3 薬物動態試験 6
2.4.3.1 吸収 6
2.4.3.2 分布 6
2.4.3.3 代謝 7
2.4.3.4 排泄 8
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.4.4 毒性試験 9
2.4.4.1 単回投与毒性試験 9
2.4.4.2 反復投与毒性試験 9
2.4.4.3 遺伝毒性試験 9
2.4.4.4 がん原性試験 9
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 10
2.4.4.6 局所刺激性試験 10
2.4.5 総括及び結論 11
2.4.5.1 薬理 11
2.4.5.2 薬物動態 11
2.4.5.3 毒性 12
2.4.5.4 結論 12
2.4.6 参考文献 13

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

イソトレチノインはビタミン A 誘導体であり、核内受容体であるレチノイン酸受容体（RAR）への結合を介して、各種細胞の増殖及び分化を調節する[1),2)]。

イソトレチノインは 1982 年に米国で初めて重症難治性結節性ざ瘡に対し承認されて以来､海外で長期にわたる臨床使用経験を有している。また、イソトレチノインは、海外において神経芽腫治療薬として適応外使用されている。国内ではイソトレチノインを有効成分とする医薬品はいずれの適応症でも承認されておらず、令和 2 年 9 月 16 日の厚生労働省「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」にて高リスク神経芽腫の維持療法として医療上の必要性が高いと認定され、早期の開発と国内承認が望まれている。イソトレチノインの開発要請に対してサンファーマ株式会社は受諾の意向を示し、開発に着手することとなった。

SPJ-101CA は Sun Pharmaceutical Industries, Inc.が開発したイソトレチノインのカプセル製剤であり、重症難治性結節性ざ瘡を適応症として米国において Absorica LD®の販売名で 2019 年 11 月 5 日に承認された。国内における神経芽腫を適応症とする本申請の申請区分は（1）新有効成分含有医薬品に該当する。

イソトレチノインの薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的プロファイルは、長い間非臨床研究の対象となっており、ヒトでの使用を支持する多くのデータが得られている。したがって、本申請では、これらのデータのうち、実験条件の詳細が明示された原著（査読）論文を用いてイソトレチノインの非臨床薬理、薬物動態及び毒性を評価した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験では、イソトレチノインの RAR の 3 つのサブタイプ（α、β 及び γ）に対する結合親和性及び RAR を介した転写活性化能を評価した。また、ヒト神経芽腫細胞株を用いてイソトレチノインの細胞増殖阻害作用、細胞周期に対する作用及び分化誘導作用を評価した。加えて、神経芽腫の予後不良因子とされている MYCN 遺伝子（*MYCN*）及び MYCN タンパク質発現量に対するイソトレチノインの作用を、同細胞株を用いて評価した。さらに、ヒト神経芽腫細胞株由来異種移植（CDX）ラットモデルにおけるイソトレチノインの *in vivo* 抗腫瘍効果を評価した。

- イソトレチノインは、受容体結合試験でヒトレチノイン酸受容体 α（RARα）、レチノイン酸受容体 β（RARβ）及びレチノイン酸受容体 γ（RARγ）に対していずれも結合親和性を示し、レポーター遺伝子アッセイにおいてこれらの受容体を介した標的遺伝子の転写活性化を促進した。
- イソトレチノインは、複数のヒト神経芽腫細胞株に対して濃度依存的で顕著な増殖阻害作用を示した。
- イソトレチノインは、ヒト神経芽腫細胞株に対して有意な細胞周期停止作用を示した。
- イソトレチノインは、複数のヒト神経芽腫細胞株に対して形態学的及び生化学的に分化誘導作用を示した。
- イソトレチノインは、複数のヒト神経芽腫細胞株で、*MYCN* メッセンジャーリボ核酸（mRNA）及び MYCN タンパク質の過剰発現を顕著に減少させた。
- 神経芽腫 CDX ラットモデルで、イソトレチノイン反復経口投与により腫瘍体積が減少し、抗腫瘍効果が認められた。

2.4.2.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験では、各種 *in vitro* 及び *in vivo* 評価結果から、イソトレチノインは抗角化作用[3),4)]、脂腺細胞に対する作用[5),6),7)]及び抗炎症作用[8),9),10),11)]を有することが示唆された。

2.4.2.3 安全性薬理試験

イソトレチノインを用いた安全性薬理試験は実施していないが、Kamm の総説[20)]では、2～13 週間の反復経口投与毒性試験（マウス、ラット又はイヌ）で中枢神経系、心血管系及び呼吸系においてイソトレチノインの影響を示唆する所見は認められておらず、これらの器官系に対する影響の懸念は低いと考えられた。また、重症ざ瘡患者での臨床研究において、イソトレチノインは中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する重大な懸念はなく[12),13),14)]、QT 間隔延長を示さなかったことが報告されている[15),16),17)]。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.4.3 薬物動態試験

薬物動態評価に使用した論文を表 2.4-1 に示す。さらに、海外の添付文書[18)]で報告されているデータを含めて考察した。

表 2.4-1 非臨床薬物動態の評価に使用した論文の一覧

試験の種類	投与経路	試験系	論文
吸収			
単回又は反復投与	経口	マウス	Kraft 1991
単回投与	経口	ラット	Tembe 1996
反復投与	経口	ラット	Collins 1994
反復投与	経口	ラット	Ferguson 2006
反復投与	経鼻胃管	サル	Hummler 1994
分布			
組織内分布	経口	マウス	Kalin 1982
代謝			
CYP 代謝	*In vitro*	ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系ヒトリンパ芽球ミクロソーム	Marill 2002
UGT 代謝	*In vitro*	ヒト肝及び小腸ミクロソーム並びに UGT 発現系	Rowbotham 2010
排泄			
尿及び糞中排泄	経口	マウス	Kalin 1982

CYP = cytochrome P450; UGT = uridine diphosphate glucuronosyltransferase

2.4.3.1 吸収

マウス、ラット及びサルにイソトレチノインを単回又は反復投与し、イソトレチノイン及び代謝物の薬物動態を評価した。

マウスにイソトレチノイン（100 mg/kg）を単回経口投与後、血漿中イソトレチノイン濃度は投与 1 時間後で 11.28 μg/mL に達し、投与 2 時間後でその濃度は約 1/4（2.84 μg/mL）に低下した。また、イソトレチノイン（100 mg/kg）4 時間間隔での 3 回反復経口投与によるイソトレチノインの明確な蓄積性は認められず、血漿中の主要代謝物はイソトレチノイングルクロナイドであった。

ラットにイソトレチノイン（500 又は 1000 mg/kg）を単回経口投与後の血漿中イソトレチノインの最高濃度到達時間（t_{max}）は 2～4 時間であった。ラットにイソトレチノイン（7.5 又は 15 mg/kg/日）を反復経口投与時の血清中のイソトレチノインの t_{max} は 1.5～2 時間であり、消失半減期（$t_{1/2}$）は 1～2 時間であった。ラットでは概して用量依存的にイソトレチノイン及び代謝物の曝露量が増加した。イソトレチノイン及び代謝物の曝露量に一貫した性差は認められなかった。ラットにイソトレチノイン（75 mg/kg/日）を反復経口投与後の血漿中代謝物の投与 0 から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）はイソトレチノイングルクロナイドが最も高かった。

サルにイソトレチノイン（2.5 又は 2 × 2.5 mg/kg/日）を反復経鼻胃管投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ は 4−オキソ−イソトレチノインが最も高く、次いでイソトレチノイングルクロナイドであった。

2.4.3.2 分布

マウスにイソトレチノイン（10 mg/kg）を単回経口投与し、イソトレチノインの組織内分布を評価した。血清中イソトレチノインの t_{max} は投与後 15 分以内、$t_{1/2}$ は 19 分であった。肝臓及び小腸の t_{max} は投与後 5 分以内、肺、脂肪組織、腎臓、脳、心臓、脾臓、大腸、筋肉、精巣及び膀胱

の t_{max} は 15～30 分であった。また、$t_{1/2}$ は膀胱では 51 分、それ以外の組織では 11～19 分であった。

マウス及びラットにイソトレチノインを反復経口投与、サルにイソトレチノインを反復経鼻胃管投与後、いずれの動物種でも胚中でイソトレチノイン及び代謝物が検出され、これらが胎盤を通過することが確認された。

イソトレチノインのヒト血漿中タンパク結合率は 99.9%であり、主にアルブミンに結合することが報告されている[18)]。

2.4.3.3 代謝

ヒト試料を用いてイソトレチノインのチトクローム P450（CYP）及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）代謝を評価した。

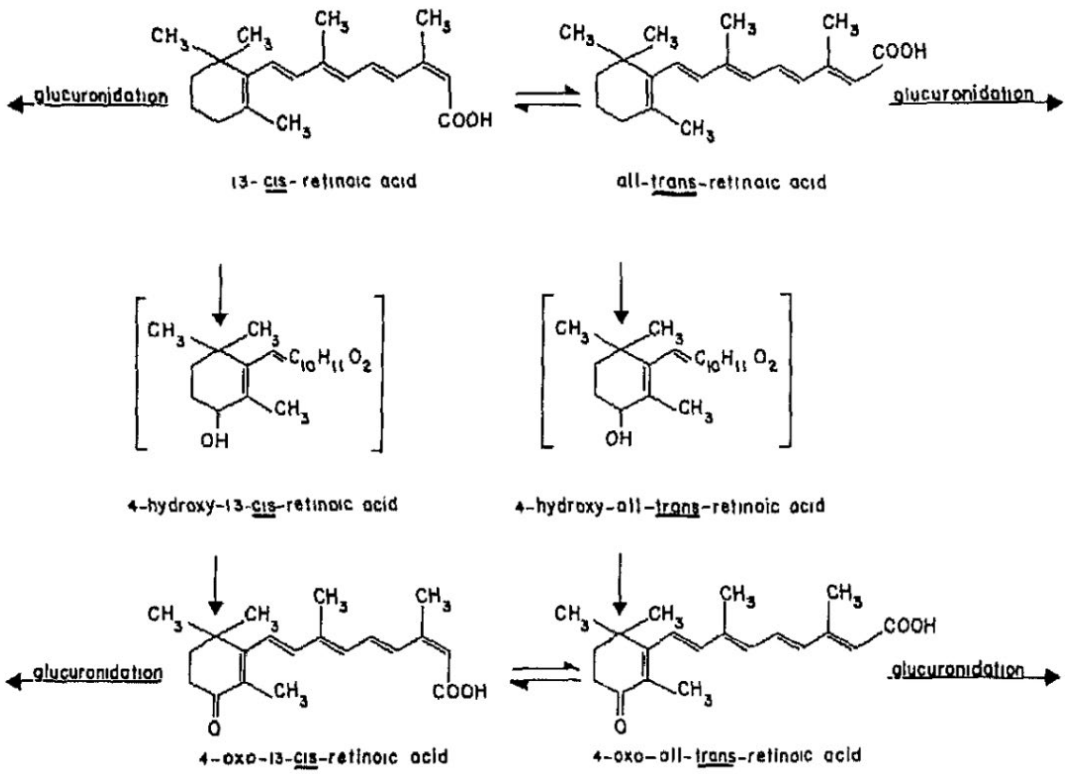
ヒト肝ミクロソームにおいて、イソトレチノイン（10 μmol/L）をニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下でインキュベーションしたとき、4–オキソ–イソトレチノイン及び 4–ヒドロキシ–イソトレチノインの生成が確認された。各種 CYP 発現系ヒトリンパ芽球ミクロソームでの代謝評価及びヒト肝ミクロソームでの CYP 特異的阻害剤の影響を評価した結果、肝臓におけるイソトレチノインの代謝は主に CYP2C8 及び 3A4 が関与すると考えられた。

ヒト肝及び小腸ミクロソームを用いて、イソトレチノイン（100 μmol/L）及び 4–オキソ–イソトレチノイン（100 μmol/L）のグルクロン酸抱合を評価した。ウリジン二リン酸グルクロン酸（UDPGA）存在下でインキュベーションしたとき、ヒト肝及び小腸ミクロソームともに両化合物のグルクロン酸抱合体の生成が確認された。また、ヒト組換え UGT 発現系を用いてグルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種について詳細に検討した結果、UGT1A9 が両化合物のグルクロン酸抱合に最も重要な役割を果たしていると考えられた。

イソトレチノインの血漿中の主要代謝物は、げっ歯類（マウス及びラット）ではイソトレチノイングルクロナイド、非げっ歯類（サル）では 4–オキソ–イソトレチノインであった（2.4.3.1 項）。その他、イソトレチノインの異性化によって生成されるトレチノイン及びその代謝物も血漿中で検出された。

以上の結果を基に、イソトレチノインの推定代謝経路を図 2.4-1 に示す[19)]。イソトレチノインは主に肝臓の CYP2C8 及び 3A4 によって 4–オキソ–イソトレチノインに酸化代謝される。また、イソトレチノイン及び 4–オキソ–イソトレチノインは主に肝臓及び小腸の UGT1A9 によってグルクロン酸抱合される。さらに、イソトレチノイン及び 4–オキソ–イソトレチノインは異性化によってそれぞれトレチノイン及び 4–オキソ–トレチノインとなり、同様に酸化代謝又はグルクロン酸抱合されると考えられる。

図 2.4-1　イソトレチノインの推定代謝経路図



[Source] Module 4.3-3: Brazzell 1982, Figure 3
13-cis-retinoicacid = isotretinoin; all-trans-retinoic acid = tretinoin; 4-hydroxy-13-cis-retinoic acid = 4-hydroxy-isotretinoin; 4-hydroxy- all-trans-retinoic acid = 4-hydroxy-tretinoin; 4-oxo-13-cis-retinoic acid = 4-oxo-isotretinoin; 4-oxo- all-trans-retinoic acid = 4-oxo-tretinoin

2.4.3.4　排泄

マウスに[^{3}H]-イソトレチノイン（10 mg/kg）を単回経口投与し、排泄を評価した。投与 72 時間後までに総放射能の 22%が尿中、83%が糞中に排泄され、2%未満が消化管内容物として回収された。

イソトレチノインの乳汁排泄、母乳を介した乳児への影響又は母乳の分泌への影響に関するデータはない。したがって、授乳婦に対して注意喚起が必要であると考える。

2.4.3.5　薬物動態学的薬物相互作用

イソトレチノインの薬物動態学的薬物相互作用について検討した非臨床データはなく、海外の添付文書において薬物動態上の薬物間相互作用に起因する注意喚起はない[18)]。本剤と同様の用法及び用量（20%のバイオアベイラビリティ補正を含め）でイソトレチノインを神経芽腫に投与した多くの臨床報告や、同薬物治療を推奨している国内外の治療ガイドラインにも、他薬剤との薬物動態に関する相互作用について注意喚起や懸念事項の記述はない。

2.4.4 毒性試験

毒性評価に使用した試験を表 2.4-2 に示す。さらに、毒性評価については、Kamm の総説[20]や海外の添付文書[18),21)]で報告されている試験データを含めて考察した。

表 2.4-2 非臨床毒性評価に使用した論文の一覧

試験の種類及び期間	投与経路	試験系	論文
反復投与毒性試験			
21 日間	経口	マウス	Hixson 1978
12 週間	経口	ラット	Hixson 1979
遺伝毒性試験			
染色体異常試験	*In vitro*	ヒト胎芽口蓋間葉細胞	Watanabe 1991
姉妹染色分体交換試験	*In vitro*	ヒト胎芽口蓋間葉細胞	Watanabe 1991
姉妹染色分体交換試験	*In vitro*	ヒト線維芽細胞	Tetzner 1980

2.4.4.1 単回投与毒性試験

イソトレチノインの単回投与毒性試験は実施していないが、マウス反復経口投与毒性試験において、300 mg/kg までの用量で良好な忍容性が示されている（2.4.4.2 項）。さらに、Kamm の総説ではイソトレチノインのマウス及びラットを用いた単回経口投与後の毒性が報告されており、50%致死量（LD_{50}）はマウス及びラットでそれぞれ 3389 及び 4000 mg/kg 超であった[20]。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

イソトレチノインのマウスを用いた反復経口投与毒性試験（60～400 mg/kg/日、21 日間）における主な毒性所見として、アルカリフォスファターゼ（ALP）の軽微な高値、骨折、表皮及び真皮の炎症及び角化亢進、並びに精子形成阻害を伴う精巣の変性及び壊死が認められた。イソトレチノインのラットを用いた反復経口投与毒性試験（4～40 mg/kg/日、12 週間）では、40 mg/kg/日群で骨折が認められた。マウス及びラットを用いた反復経口投与毒性試験の NOAEL はそれぞれ 60 mg/kg/日未満及び 15 mg/kg/日であった。

Kamm の総説及び海外添付文書では、非げっ歯類への反復投与時の毒性として、イヌ 55 週間反復経口投与毒性試験において 3 mg/kg/日以上の連日投与で皮膚、精巣、肝臓及びリンパ節に所見が認められることが報告されている[20),21)]。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

In vitro 遺伝毒性試験では、ヒト胎芽口蓋間葉（HEPM）細胞又はヒト線維芽細胞において、イソトレチノインによる染色体異常又は姉妹染色分体交換（SCE）の増加は観察されなかった。Kamm の総説及び海外添付文書では、イソトレチノインの遺伝毒性は、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を含む一連の *in vitro*/*in vivo* 評価において陰性であることが報告されている[18),20),21)]。

2.4.4.4 がん原性試験

本申請の適応症である高リスク神経芽腫は進行がんであるため、医薬品規制調和国際会議（ICH）S9 に基づき、がん原性試験は必要とされない。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

本申請の適応症である高リスク神経芽腫は進行がんであるため、ICH S9 に基づき、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、更には出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は必須とされない。また、ICH S9 では、発生毒性を誘発することが既に知られている系統の医薬品の製造販売承認申請において胚・胎児に関する毒性試験は必要でないとされている。イソトレチノインは海外の既承認品目のラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験において胎児奇形を増加させ、発生毒性を誘発することが知られている[20),21)]。さらに、その後の研究においてもマウス（4.2.2.2-1：Kraft 1991）、ラット（4.2.2.2-2：Tembe 1996）[22)]、ハムスター[23)]及びウサギ[24)]で器官形成期の経口投与において内臓（中枢神経系、心血管系及び泌尿生殖器系）及び骨格奇形を含む胎児奇形が認められることが報告されている。

2.4.4.6 局所刺激性試験

イソトレチノインの反復投与毒性試験（2.4.4.2 項）では、ラット及びマウスへの経口投与後に消化管への刺激性を示唆する所見は報告されていない。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理

効力を裏付ける試験として、イソトレチノインの薬理学的プロファイル及び神経芽腫に対する効果を評価した。イソトレチノインは、受容体結合試験でヒト RARα、RARβ 及び RARγ に対していずれも結合親和性を示し、レポーター遺伝子アッセイにおいてこれらの受容体を介した標的遺伝子の転写活性化を促進した。ヒト神経芽腫細胞株を用いた *in vitro* 試験で、イソトレチノインは、治療濃度域で顕著な細胞増殖阻害作用を示すことが示唆された。また、細胞周期に対するイソトレチノインの作用を評価した試験で、同細胞株における有意な細胞周期停止作用が確認された。イソトレチノインは、細胞周期停止作用を示す濃度で細胞増殖を阻害していることから、細胞周期停止により細胞増殖を阻害することが示唆された。ヒト神経芽腫細胞株に対する分化誘導作用を評価した試験で、イソトレチノインは、形態学的及び生化学的に分化誘導作用を示した。さらに、イソトレチノインは、複数のヒト神経芽腫細胞株で、*MYCN* mRNA 及び MYCN タンパク質の過剰発現を顕著に減少させた。レチノイドによる神経芽腫細胞株での *MYCN* 発現低下は、細胞周期停止や分化誘導に先行して生じるとの報告[25]や、ヒト神経芽腫細胞株でリボ核酸（RNA）干渉により *MYCN* mRNA 及び MYCN タンパク質発現を抑制すると細胞増殖が阻害されるとの報告[26]があることから、イソトレチノインによる *MYCN* mRNA 及び MYCN タンパク質の過剰発現抑制は、神経芽腫細胞の分化誘導プロセスに極めて重要であり、神経芽腫に対する抗腫瘍効果の重要な側面であると考えられた。

神経芽腫 CDX ラットモデルでは、イソトレチノインの反復経口投与により腫瘍体積が減少し、抗腫瘍効果が認められた。

副次的薬理試験では、各種 *in vitro* 及び *in vivo* 評価結果から、イソトレチノインは抗角化作用[3),4)]、脂腺細胞に対する作用[5),6),7)]及び抗炎症作用[8),9),10),11)]を有することが示唆された。

イソトレチノインを用いた安全性薬理試験は実施していないが、Kamm の総説[20)]では、反復経口投与毒性試験で中枢神経系、心血管系及び呼吸系においてイソトレチノインの影響を示唆する所見は認められておらず、これらの器官系に対する影響の懸念は低いと考えられた。また、重症ざ瘡患者での臨床研究において、イソトレチノインは中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する重大な懸念はなく[12),13),14)]、QT 間隔延長を示さなかったことが報告されている[15),16),17)]。

2.4.5.2 薬物動態

マウスにイソトレチノインを単回経口投与後、血清中イソトレチノインは速やかに最高濃度（C_{max}）に達した後、速やかに消失した。マウスにイソトレチノインを反復経口投与することによるイソトレチノインの明確な蓄積性は認められず、血漿中の主要代謝物はイソトレチノイングルクロナイドであった。ラットにイソトレチノインを単回経口投与後、血漿中イソトレチノインの t_{max} は 2～4 時間であった。ラットにイソトレチノインを反復経口投与時の血清中のイソトレチノインの t_{max} は 1.5～2 時間であり、$t_{1/2}$ は 1～2 時間であった。ラットでは概して用量依存的にイソトレチノイン及び代謝物の曝露量が増加した。イソトレチノイン及び代謝物について曝露量に一貫した性差は認められなかった。血漿中代謝物の $AUC_{0\text{-}24}$ はイソトレチノイングルクロナイドが最も高かった。サルにイソトレチノインを反復経鼻胃管投与時の血漿中代謝物の $AUC_{0\text{-}24}$ は 4−オキソ−イソトレチノインが最も高く、次いでイソトレチノイングルクロナイドであった。

マウスにイソトレチノインを単回経口投与後、評価した全ての組織で t_{max} は投与後 5～30 分であり、11～51 分の $t_{1/2}$ で消失した。マウス、ラット及びサルにイソトレチノインを反復投与後、

いずれの動物種でも胚中でイソトレチノイン及び代謝物が検出され、これらが胎盤を通過することが確認された。イソトレチノインのヒト血漿中タンパク結合率は 99.9%であり、主にアルブミンに結合することが報告されている[18)]。

ヒト試料を用いてイソトレチノインの代謝を評価した。その結果、CYP による酸化代謝及び UGT によるグルクロン酸抱合が確認された。肝臓での CYP による代謝は主に CYP2C8 及び 3A4、肝臓及び小腸での UGT による代謝は主に UGT1A9 が関与すると考えられた。イソトレチノインの血漿中の主要代謝物は、げっ歯類（マウス及びラット）ではイソトレチノイングルクロナイド、非げっ歯類（サル）では 4−オキソ−イソトレチノインであった。その他、イソトレチノインの異性化によって生成されるトレチノイン及びその代謝物も血漿中で検出された。

マウスに[^{3}H]-イソトレチノインを単回経口投与後、大部分の放射能は糞中に排泄された。

2.4.5.3 毒性

非臨床毒性プロファイルについては、原著論文に基づきげっ歯類を用いた反復投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験の成績を評価した。さらに、Kamm の総説[20)]及び海外の添付文書[18),21)]で報告されている単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性のデータを含めて考察した。単回投与毒性について、イソトレチノインのマウス反復経口投与毒性試験において、300 mg/kg までの用量で良好な忍容性が示されている。また、Kamm の総説では、イソトレチノインの LD_{50} はマウス及びラットでそれぞれ 3389 及び 4000 mg/kg 超と報告されている[20)]。反復投与毒性について、マウス及びラット反復経口投与毒性試験では、主な毒性所見として、ALP の高値、骨折、表皮及び真皮の炎症及び角化亢進、並びに精子形成阻害を伴う精巣の変性及び壊死が認められた。さらに、Kamm の総説及び海外添付文書では、非げっ歯類への反復投与時の毒性として、イヌ 55 週間反復経口投与毒性試験において皮膚、精巣、肝臓及びリンパ節に所見が認められることが報告されている[20),21)]。これらイソトレチノインの反復投与による影響は概してレチノイドに共通して認められる所見であった[20)]。*In vitro* 遺伝毒性評価では、ヒト培養細胞においてイソトレチノインによる染色体異常又は SCE の増加は観察されなかった。Kamm の総説及び海外添付文書では、イソトレチノインの遺伝毒性は、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を含む一連の *in vitro*/*in vivo* 評価において陰性であることが報告されている[18),20),21)]。イソトレチノインは発生毒性を誘発することが知られており[18),20),21)]、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用すべきでない[18)]。

2.4.5.4 結論

以上のとおり、神経芽腫を適応症とした承認を受けるにあたり、イソトレチノインの非臨床薬理、薬物動態及び毒性プロファイルは明らかにされている。

2.4.6 参考文献

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.（添付資料番号：4.3-17）
2) Perry MD, McEvoy GK. Isotretinoin: new therapy for severe acne. Clin Pharm. 1983;2:12-19.（添付資料番号：4.3-20）
3) 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.（添付資料番号：4.3-18）
4) 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.（添付資料番号：4.3-28）
5) 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.（添付資料番号：4.3-24）
6) 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.（添付資料番号：4.3-19）
7) 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.（添付資料番号：4.3-29）
8) 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.（添付資料番号：4.3-5）
9) 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.（添付資料番号：4.3-10）
10) 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.（添付資料番号：4.3-27）
11) 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.（添付資料番号：4.3-4）
12) 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.（添付資料番号：4.3-11）
13) 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.（添付資料番号：4.3-12）
14) 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.（添付資料番号：4.3-23）
15) 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：4.3-22）
16) 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.（添付資料番号：4.3-7）

17) 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.（添付資料番号：4.3-16）

18) ABSORICA/ABSORICA LD, US prescribing information. Revised: July 2023.（添付資料番号：4.3-1）

19) Brazzell RK, Colburn WA. Pharmacokinetics of the retinoids isotretinoin and etretinate. a comparative review. J Am Acad Dermatol. 1982;6:643-651.（添付資料番号：4.3-3）

20) Kamm JJ. Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. J Am Acad Dermatol. 1982;6:652-659.（添付資料番号：4.3-14）

21) Accutane Roche (Isotretinoin capsule, USP), Product monograph including patient medication information. Date of Revision: May 16, 2025.（添付資料番号：4.3-2）

22) 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.（添付資料番号：4.3-26）

23) 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.（添付資料番号：4.3-9）

24) 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.（添付資料番号：4.3-8）

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.（添付資料番号：4.3-25）

26) 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.（添付資料番号：4.3-15）