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

2.5 臨床に関する概括評価

サンファーマ株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
CCG	Children's Cancer Group：小児腫瘍学グループ
CL/F	Apparent total body clearance：見かけの全身クリアランス
COG	Children’s Oncology Group：米国小児がん研究グループ
CT	Computed Tomography：コンピュータ断層撮影
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：東部地域臨床腫瘍学グループ
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
GCC	Gulf Cooperation Council：湾岸協力理事会
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施基準
GFR	Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値
HVA	Homovanillic acid：ホモバニール酸
INRC	International Neuroblastoma Response Criteria：改訂版国際神経芽細胞腫応答基準
INRG	International Neuroblastoma Risk Group：国際神経芽腫リスク分類
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology：日本癌治療学会
MIBG	Metaiodobenzylguanidine：メタヨードベンジルグアニジン
MRI	Magnetic Resonance Imaging：磁気共鳴画像
MYCN（N-MYC）	神経芽腫 (Neuroblastoma)において遺伝子増幅を示す遺伝子として同定された MYC ファミリーに属する転写制御因子
NCCN	National Comprehensive Cancer Network：米国の全国総合がんネットワーク
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NSE	Neuron specific enolase：神経特異エノラーゼ
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期安全性最新報告書
QOL	Quality of life：生活の質
SAS	Safety analysis set：安全性の解析対象集団
SOC	System organ class：器官別大分類
Vd/F	Volume of distribution：分布容積
VMA	Vanillylmandelic acid：バニリルマンデル酸

目次

頁
略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 6
2.5.1.2 目標適応症 6
2.5.1.3 科学的背景 6
2.5.1.3.1 神経芽腫の疾患背景 6
2.5.1.3.2 神経芽腫の主な治療法 7
2.5.1.3.3 開発の科学的根拠 8
2.5.1.4 臨床試験計画 9
2.5.1.4.1 国内における臨床開発計画 9
2.5.1.4.2 臨床データパッケージ 9
2.5.1.5 国内規制当局によるガイダンス及び助言 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.2.1 海外におけるイソトレチノイン製剤の開発経緯 11
2.5.2.2 製剤の概観 11
2.5.2.3 分析法 11
2.5.2.4 バイオアベイラビリティ 11
2.5.2.5 小児における服用 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態 13
2.5.3.1.1 SPJ-101CA-NB 試験 13
2.5.3.1.2 海外報告 13
2.5.3.1.3 内因性要因について 13
2.5.3.2 薬力学 14
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 15
2.5.4.2 試験デザイン 15
2.5.4.2.1 用法・用量及びその設定根拠 15
2.5.4.2.2 目標被験者数及びその設定根拠 16
2.5.4.2.3 有効性の評価方法 16
2.5.4.2.3.1 有効性の評価 16
2.5.4.2.3.1.1 無イベント生存割合 17
2.5.4.2.3.1.2 全生存割合 17
2.5.4.2.3.1.3 抗腫瘍効果の評価 17
2.5.4.2.4 解析手法 18
2.5.4.2.4.1 有効性の解析 18
2.5.4.2.4.1.1 副次評価項目：無イベント生存割合及び全生存割合 18
2.5.4.3 有効性の結果 18

2.5.4.3.1 被験者の内訳 18
2.5.4.3.2 解析対象集団 18
2.5.4.3.3 人口統計学的及びベースライン特性 18
2.5.4.3.4 有効性評価項目 19
2.5.4.3.4.1 無イベント生存割合（副次評価項目） 19
2.5.4.3.4.2 全生存割合（副次評価項目） 19
2.5.4.3.4.3 効果判定結果 20
2.5.4.3.5 部分集団における有効性評価 21
2.5.4.3.6 有効性の結果のまとめ 21
2.5.4.4 推奨用法・用量 22
2.5.4.4.1 海外での臨床試験成績及びガイドライン 22
2.5.4.4.2 国内での使用例 23
2.5.4.4.3 SPJ-101CA-NB 試験の結果 23
2.5.4.4.4 体重 12 kg 未満の患者に対する用量設定 23
2.5.4.5 効果の持続・耐薬性 24
2.5.5 安全性の概括評価 25
2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験 25
2.5.5.1.1 安全性の評価方法 25
2.5.5.1.1.1 安全性の解析 25
2.5.5.1.1.1.1 主要評価項目：本剤投与に起因する重症有害事象発生割合 25
2.5.5.1.1.1.2 副次評価項目：有害事象発生割合 25
2.5.5.1.1.1.3 その他の安全性評価項目 26
2.5.5.2 曝露状況 26
2.5.5.3 有害事象 26
2.5.5.3.1 本剤投与に起因する重症有害事象（主要評価項目） 26
2.5.5.3.2 有害事象の要約 27
2.5.5.3.2.1 有害事象発生割合（副次的評価項目） 27
2.5.5.3.2.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象及び副作用 27
2.5.5.3.2.3 重症／非重症別の有害事象及び副作用 27
2.5.5.3.2.4 発生時期（コース）別の有害事象及び副作用 28
2.5.5.3.2.5 Grade 別の有害事象及び副作用 28
2.5.5.3.2.6 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象 28
2.5.5.3.2.6.1 死亡 28
2.5.5.3.2.6.2 重篤な有害事象 29
2.5.5.3.2.6.3 その他の重要な有害事象 29
2.5.5.4 臨床検査値及びその他の安全性評価 29
2.5.5.4.1 臨床検査値 29
2.5.5.4.2 その他の安全性評価 29
2.5.5.5 安全性の結果のまとめ 30
2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 30
2.5.5.6.1 妊婦及び授乳時の使用 30

2.5.5.6.2 過量投与 31
2.5.5.6.3 離脱症状及び反跳現象 31
2.5.5.6.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 31
2.5.5.6.5 小児への使用 31
2.5.5.6.5.1 小児患者における副作用 32
2.5.5.7 市販後の使用経験 32
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 34
2.5.6.1 治療の背景 34
2.5.6.1.1 疾患又は症状 34
2.5.6.1.2 現行の治療 34
2.5.6.2 ベネフィット 35
2.5.6.3 リスク 36
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 37
2.5.7 参考文献 38

2.5 臨床に関する概括評価

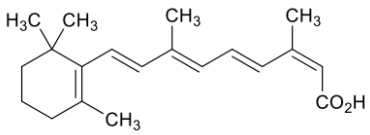
2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

イソトレチノイン（SPJ-101：以下、本薬）は、13-cis-レチノイン酸であり、レチノール（ビタミン A）及びその代謝産物であるオールトランスレチノイン酸（トレチノイン）の立体異性体である。本薬はレチノイド類に分類され、細胞分化や増殖、アポトーシスに関与するレチノイン酸受容体及び核内受容体であるレチノキサン受容体を介して作用する。

神経芽腫に対する薬理作用としては、これらの受容体を介した細胞内シグナル伝達により、神経芽腫細胞の成熟神経細胞への分化誘導及びアポトーシスの促進が示唆されている[1)]。

図 2.5-1 13-cis-レチノイン酸の構造式



2.5.1.2 目標適応症

今回の医薬品製造販売承認申請における SPJ-101CA（以下、本剤）の目標適応症は、「大量化学療法後の神経芽腫」である。具体的には、高リスク神経芽腫患者に対し、大量化学療法を含む集学的治療を完了した後の維持療法としての使用を想定している。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 神経芽腫の疾患背景

神経芽腫は、交感神経系に由来する神経堤細胞から発生する小児固形悪性腫瘍であり、主に体幹の交感神経節や副腎髄質に発生する。5 歳未満の小児に多く発症し、小児がんの中でも白血病、脳腫瘍に次いで発生頻度が高い。

日本における神経芽腫の年間発生数は 100～150 症例であり[2)]、そのうち高リスク群に分類される症例は全体の約半数と推定されている。

神経芽腫の発生要因は、多くの場合不明であり、遺伝因子や生活環境との明確な関連は確認されていない。初期段階では無症状であることが多いが、腫瘍の進行に伴い、下肢麻痺などの神経症状、腹部膨満や硬結、発熱、貧血、不機嫌、歩行障害、眼瞼浮腫、皮下出血など、腫瘍の部位や大きさ、転移先に応じた多様な症状が発現する。

今回の目標適応症に該当する高リスク群に分類される神経芽腫は、急速に進行する悪性腫瘍であり、診断時には既に遠隔転移（骨、骨髄、肝臓、皮膚等）を伴っていることが多い。全体の約 60～70%の症例で転移が認められており[3)]、特に 1 歳半以上の患児では、*MYCN* 遺伝子の増幅や 11q 欠失などの予後不良因子を伴うことが多く、腫瘍の浸潤性も高い傾向がある。高リスク群の神経芽腫は、後述する標準治療を行っても 5 年生存率が約 50%とされており[4)]、再発率も高く、治療抵抗性を示すことが多い。再発後の治療は困難であり、根治が難しいケースも少なくない。

2.5.1.3.2 神経芽腫の主な治療法

神経芽腫の治療方針は、腫瘍の大きさ、進行度、患者の年齢及び全身状態などにより異なる。主な治療法としては、外科的切除、化学療法、放射線療法が挙げられる。日本癌治療学会（Japan Society of Clinical Oncology：JSCO）のがん診療ガイドライン[5]によると、治療選択は、診断時年齢、病期、組織分類、*MYCN* 遺伝子増幅、腫瘍細胞の染色体数（ploidy），11 番染色体長腕（11q）の欠失などに基づき、低リスク群、中間リスク群及び高リスク群の三つに分類した上で、リスクに応じて決定される（表 2.5-1）[6]。

低リスク群及び中間リスク群の患者においては、外科的切除が治療の中心となる。一方、中間リスク群又は高リスク群の患者に対しては、ほとんどの場合、化学療法が実施される。典型的に使用される薬剤には、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン、カルボプラチン、イホスファミド、エトポシドなどがある。

これらの化学療法により腫瘍が縮小した場合には、外科的切除が行われることがある。最終的には、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法に続いて、抗 GD2 抗体（ジヌツキシマブ）による免疫療法を中心とした維持療法が実施される。また、外科的切除が困難な腫瘍を有する患者においては、放射線療法が必要となる場合があり、高リスク群においては局所制御を目的とした標準治療の一部として位置付けられている。

表 2.5-1　神経芽腫のリスク分類別治療法一覧（JSCO がん診療ガイドライン）

リスク分類	主な特徴	治療内容（要約）
低リスク群	・病期 1、2A、2B、3 及び 4S の一部 ・*MYCN* 遺伝子増幅なし ・予後良好な病理分類 ・高 DNA 指数（hyperdiploid）	- 経過観察（自然退縮を期待） - 腫瘍切除（完全切除可能な場合）
中間リスク群	・病期 3 又は 4 の一部（年齢が 1 歳未満等） ・*MYCN* 遺伝子増幅なし ・病理分類や DNA 指数により予後が左右される	- 手術（可能な限りの切除） - 化学療法（低強度） - 必要に応じて追加手術又は化学療法
高リスク群	・病期 2A，2B，3，4、4S ・*MYCN* 遺伝子増幅あり（一部増幅なし） ・11q 欠失などの染色体異常 ・低 DNA 指数（diploid）	- 強力な多剤併用化学療法 - 自家末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法 - 手術（可能な限りの切除） - 放射線治療（残存腫瘍や骨病変） - 免疫療法（抗 GD2 抗体等）

低リスク群及び中間リスク群に該当する症例では、外科的切除及び化学療法により、5 年生存率は約 90%以上と報告[7][8]されており、良好な治療成績が確立されている。

一方、高リスク群に該当する症例では、化学療法、外科的切除、放射線療法、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を組み合わせた強力な治療を行っても、3 年無増悪生存割合は 20～40%に留まっていた。

その後、米国を中心にイソトレチノインによる分化誘導療法が開発され（2.5.1.3.3 参照）、続いて抗 GD2 抗体を用いた免疫療法の開発が進展した。米国では、抗 GD2 抗体に免疫賦活剤としての GM-CSF（サルグラモスチム）及び IL-2（アルデスロイキン）に加え、イソトレチノインを同時期に投与する 4 剤併用の維持療法レジメン（以下、「米国レジメン」）が開発された。

米国レジメンは、ジヌツキシマブによる免疫活性化作用とイソトレチノインによる腫瘍細胞の分化誘導作用の相乗効果により、再発リスクの低減が期待されている。実際、米国小児がん研究グループ（Children's Oncology Group：COG）によるランダム化比較試験（COG-ANBL0032 試験）において、4 剤の併用により 2 年無イベント生存率の有意な改善（イソトレチノイン単独投与群：46±5%、4 剤併用群：66±5%）が報告[9]され、新たな標準治療として確立された。

一方、日本ではイソトレチノインが未承認であるため、免疫療法はジヌツキシマブ、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）の 3 剤併用が前提となっている。この治療法は、「大量化学療法後の神経芽腫」を適応症として 2021 年に承認され、現在では高リスク神経芽腫患者の多くに使用されており、治療成績の向上が期待されている。

2.5.1.3.3　開発の科学的根拠

上述のとおり、高リスク神経芽腫に対しては、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が行われてきた。その後、ジヌツキシマブを併用した免疫療法も承認された。しかしながら、これらの強力な治療を実施しても 5 年生存率は約 50%にとどまっているのが現状である。加えて、再発後の治療は極めて困難であり、根治が難しい症例が多存在する。そのため、再発リスクを低減するための維持療法の開発は、依然として重要な課題となっている。

イソトレチノインは、レチノイン酸受容体を介して腫瘍細胞の分化を誘導する作用を有しており、残存腫瘍細胞の増殖抑制及び再発リスクの低減が期待されている。

1999 年に公表された米国の小児がんグループ（Children's Cancer Group：CCG）における CCG-3891 試験[10]では、イソトレチノインによる維持治療を実施した群において、3 年無イベント生存割合は 46.6±6%であり、無治療群の 29.5±5%と比較して約 17%の上乗せ効果が認められた（p=0.027）。この結果を受けて、イソトレチノインは米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）及び欧州神経芽腫研究グループ（Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group：SIOPEN）のガイドラインにおいて標準治療とされ、広く臨床使用されている。

国内のがん診療ガイドライン[5]においても、本剤は骨髄破壊的大量化学療法後の維持療法として推奨グレード 1A とされており、高リスク神経芽腫の標準治療の一つとして位置付けられている（2.5.6.1.2 参照）。

このような背景を踏まえ、日本では 1990 年代以後、個人輸入による臨床使用が日常的に行われており[11)12)13)]、本剤の国内導入については、学会及び患者団体からの度重なる要望が寄せられていた。2020 年 9 月 16 日に開催された厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議[14)]」において、本剤が医療上の必要性に合致すると判断され、関連企業に対して開発要請が行われたことが、本剤の開発に繋がった。なお、本開発要請に対して、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。

当時は国内未承認であったジヌツキシマブも 2021 年 6 月に国内にて承認されており、高リスク神経芽腫の維持療法として世界的に使用されている薬剤のうち国内での未承認薬は本剤のみである。欧米では、本剤を含む維持療法が標準治療とされており、医学的ニーズは非常に高いといえる。

また、高リスク神経芽腫の患者は、上述の集学的治療によって臓器障害などの合併症を来している場合も多い。さらに、ジヌツキシマブの投与には、発熱、疼痛、嘔吐などを含む Infusion Reaction や毛細血管漏出症候群などの重症副作用を伴う事も多く、副作用の重症度や患者の状態によって

は、ジヌツキシマブの投与を中止せざるをえない場合もある。そのような場合には、比較的毒性の緩やかな本剤のみで維持療法を行う選択肢も考慮される。

以上に述べた科学的根拠及び国内外の治療環境を踏まえ、高リスク神経芽腫に対する維持療法としての本剤の開発を計画した。

2.5.1.4 臨床試験計画

2.5.1.4.1 国内における臨床開発計画

前述のとおり、2020 年 9 月 16 日に開催された厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤は医療上の必要性に合致すると判断され、開発要請がなされた。本要請を受け、サンファーマ株式会社は大量化学療法後の高リスク神経芽腫患者の維持療法として本剤の開発を計画した。

その後、厚生労働省への要望書を提出した日本小児血液・がん学会に所属する医師が中心となり、複数の医療機関が共同して医師主導治験として本試験を実施することとなった。この臨床開発計画は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議を経て合意されている（2.5.1.5 参照）。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 2.5-2 に示した。

本剤の高リスク神経芽腫患者に対する安全性、有効性及び薬物動態は、医師主導治験である第 II 相試験（SPJ-101CA-NB 試験：以下、本試験）において評価された。本試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）などの関連法規制及び国際的な倫理指針を遵守して実施された。

表 2.5-2 臨床データパッケージ

相	試験番号/参照項目	資料区分	試験名	実施地域	対象患者	例数	用法・用量の概略	評価項目
II	SPJ-101CA-NB/2.7.6.1	評価資料	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・有効性及び薬物動態試験	日本	高リスク神経芽腫患者	16	SPJ-101CA を 128 mg/m^2/日、分 2、投与スケジュールは 14 日連続内服投与とし、28 日周期 1 コースとして合計 6 コース実施	安全性（主） 有効性（副） 薬物動態（副）

2.5.1.5 国内規制当局によるガイダンス及び助言

日本における臨床試験開始に先立ち、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に PMDA と対面助言（医薬品[redacted]相談、受付番号：[redacted] を実施し、第 II 相試験のデザインに関する助言を受けた。

PMDA からの主な助言内容は以下のとおりである。

- [redacted]
- [redacted]

これらの助言を踏まえ、2023 年 3 月より第 II 相試験を開始した。本試験では、高リスクの神経芽腫患者 16 例を対象に、本剤投与に起因する重症有害事象発生割合（本剤治療終了時）を主要評価項目として設定した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 海外におけるイソトレチノイン製剤の開発経緯

最初に承認された経口イソトレチノイン製剤は、1982 年に米国でロシュ社により承認された Accutane®である。当初のイソトレチノイン製剤は高い脂溶性のため絶食下では消化管吸収性が低く、食後投与することとされていた。その後、Cipher 社が Accutane®と生物学的に同等で、かつ吸収性を改良し食後投与の制限をなくした Absorica®を開発し、2012 年に米国で重症難治性結節性ざ瘡に対する新規医薬品として承認された。さらに、Sun Pharmaceutical Industries Limited（以下、Sun Pharma 社）は湿式粉砕技術を用いて製剤改良を行い、薬物含量を 20%減量しながらも Absorica®と同等の曝露が得られる Absorica LD®を開発し、2019 年に米国で新規医薬品として同じ適応症で承認された。

本剤は、海外で承認された Absorica LD®と同等の品質及び製剤設計に基づいて開発されたものである。

2.5.2.2 製剤の概観

本試験（SPJ-101CA-NB 試験）では、本剤のカプセル型の経口製剤（Absorica LD®8 mg 及び 16 mg 製剤）を使用した。これらの製剤は市販予定の製剤と同等であり、湿式粉砕技術により微粉化された薬物粒子を含む分散質をカプセルに充填したものである。

2.5.2.3 分析法

本試験における血漿中イソトレチノイン濃度の測定には、内部標準法を用いた高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法が使用された。定量範囲は 0.952～2003.446 ng/mL であり、精度及び真度は十分であった（2.7.1.1.1 参照）。また、4-オキソ-イソトレチノインについても同様の分析法により測定が行われた（2.7.1.1.1.2 参照）。

2.5.2.4 バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者を対象とした 2 つの非盲検クロスオーバー試験において、Absorica LD® 32 mg と Absorica® 40 mg の相対的バイオアベイラビリティが検討された。その結果、絶食投与下において両剤は生物学的同等性を示した。なお、Absorica®は、従来使用されているイソトレチノイン製剤（Accutane®とその後発医薬品）と生物薬剤学的に同等であることは別途示されている[15)]。

また、Absorica LD® 32 mg を絶食下及び食後に投与した場合の薬物動態を比較した結果、絶食下に対する食後投与のパラメータ比は $AUC_{0-\infty}$で 123.24%、C_{max} で 108.25%であり、吸収速度及び吸収量に大きな影響は認められなかった[16)]。これにより、Absorica LD®は食事の有無にかかわらず投与可能であると判断された（2.7.1.2 参照）。

以上のことから、Absorica LD®製剤を用いた本試験では、従来のイソトレチノイン製剤により確立された神経芽腫治療レジメンを、用量比 80%に調整して実施した。

2.5.2.5 小児における服用

本剤は、8 mg カプセル（長さ約 16 mm、直径約 6 mm）及び 16 mg カプセル（長さ約 18 mm、直径約 6.4 mm）として製剤化されており、体重又は体表面積に基づく用量調整に対応可能である。

本試験では、乳幼児においてカプセルの嚥下が困難な場合、カプセルを咀嚼して内容物とともに嚥下する方法や、脂溶性食品（ヨーグルト、チョコレートペースト等）と併用する方法が採用

された。

また、食事の影響が少ない製剤特性により、食事習慣が不規則な乳幼児や年少児を含む、本剤の投与対象となる患者集団においても、本剤の規則的な服用が可能であると考えられる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の神経芽腫に対する臨床薬理は、SPJ-101CA-NB 試験の薬物動態データに基づき評価した。また、海外で本試験と同様な投与レジメンにてイソトレチノインの薬物動態を評価した複数の臨床試験報告を参考資料とした。なお、本剤は Absorica LD®と同等であり、海外におけるイソトレチノイン製剤の開発経緯から、従来のイソトレチノイン製剤（Accutane®等）の用量を調整することにより生物学的に同等な薬剤として使用可能であることが示されている。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 SPJ-101CA-NB 試験

高リスク神経芽腫 16 例を対象に、本剤 128 mg/m^2/日（基本用量）を 1 日 2 回に分けて経口投与した。投与は、14 日間の連続投与と 14 日間の休薬からなる 28 日間を 1 コースとし、計 6 コース実施した。

本試験の第 1 コース、投与 14 日目における血漿中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濃度を 16 例中 15 例について測定し、ノンコンパートメンタル解析により薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}12}$、t_{max}、$t_{1/2}$、CL_{ss}/F、V_z/F）を算出した。イソトレチノインの C_{max} は平均 2347 ng/mL（7.81 µM）であり、有効性に必要とされる 2 µM を全例で上回った。また、有害事象の発生割合が上昇するとされる（2.5.3.1.2 参照）10 µM を超えた C_{max} は 15 例中 2 例（13.3%）に観察された。t_{max} は約 4 時間、$t_{1/2}$ は約 5 時間であった。

代謝物である 4-オキソ-イソトレチノインも反復投与 14 日では定常状態に達していると考えられ、C_{max} は 4687 ng/mL で、イソトレチノインに対する C_{max} 比は平均 2.3 倍であった。

2.5.3.1.2 海外報告

Khan らによる米国での報告[17]では、神経芽腫患者を対象に Accutane®を用いて 100～200 mg/m^2/日の用量で（1 日用量の半量を 12 時間ごとに）、国内試験同様 14 日間の連続投与、14 日間の休薬からなる 28 日間を 1 コースとして繰り返し、血清中のイソトレチノイン濃度が測定された。イソトレチノインの C_{max} 及び AUC は用量にほぼ比例し（2.7.2.2.2 参照）、薬物動態の用量－線形性が確認された。なお、C_{max} が 10 µM を超えた群では有害事象の発生割合が高く、安全性の観点から最大耐用量は 160 mg/m^2/日と判断された。

Veal らによる英国での報告[18) 19)]では、米国試験と同様の投与レジメンにおいて、C_{max} は 0.42～11.2 µM、$AUC_{0\text{-}6h}$ は 1.9～33.9 µM・h の範囲にあり、個体差が大きかった。Gota らによるインドでの試験[20)]でも、英国での報告と同様の薬物動態が観察された。さらに、イソトレチノインの主代謝経路に関与する遺伝子多型（UGT2B7、CYP2C8、CYP3A5）は薬物動態に影響を与えないことが示された。

2.5.3.1.3 内因性要因について

英国での試験報告[19)]は、母集団薬物動態解析において、性別、年齢、体重、体表面積、GFR、ベースライン ALT、ビリルビン、クレアチニンレベルを共変量として検討したが、薬物動態に対して有意な影響は認められなかった。その一因として、個体間差が大きいことが挙げられている。

一方、少数例ではあるが、本試験においても母集団薬物動態解析が実施され、体重が CL/F に、体表面積が Vd/F に対して、それぞれ有意な共変量として認められた。また、CL/F に対する体重の影響（べき乗項が 0.75 に近似）から、体表面積当たりの用量設定が妥当であることが示された。

日本人と外国人のイソトレチノインの薬物動態は類似することが示されている。まず、海外製剤を用いた国内試験報告[12]におけるC_{max}値は、米国での試験[17]の報告と類似しており、さらに本試験で測定されたC_{max}及びAUCも、同試験とほぼ一致する値が得られた。推定された薬物動態パラメータ（CL/F及びV/F）も使用製剤のバイオアベイラビリティ（F）の違いを考慮すれば、国内試験結果と米国試験報告でほぼ一致していた。

なお、その他の海外報告[18)19)20)]では、日米の成績に比べて2～3倍低い曝露量と、それに反比例した大きなCL/F、V/Fの値が示された。これら海外報告では、服薬時、従来の製剤に煩雑な処理（カプセルからの抽出等）が必要な場合があり、バイオアベイラビリティ（F）に影響した可能性が論文中で示唆されており、上記試験間での差の一因と考えられた。

2.5.3.2 薬力学

イソトレチノインの薬力学的指標は検討されていないが、有効性（薬理的には細胞分化促進）及び安全性を確保するには、*in vitro*薬理試験の結果や臨床試験の成績に基づき、C_{max}を2 μM以上、10 μM以下に調整することが重要とされている[19)]。

本試験では、優れたバイオアベイラビリティと曝露のばらつきが少ない製剤を用いることにより、従来のイソトレチノイン製剤より20%低用量で、15例中13例（86.7%）の被験者において目標範囲を達成した。その他の2例（C_{max}；10.48及び14.92 μM）も逸脱はわずかであった。

Grade 3以上の有害事象により用量減量が生じた被験者は15例中7例（46.7%）であったが（表2.7.6.1-17）、これら被験者の曝露パラメータ（C_{max}：平均 6.92 μM；範囲 3.18-10.48 μM、AUC：38.58 μM*h；範囲 22.63-48.54 μM*h）は、それ以外の8例（C_{max}：平均 8.59 μM；範囲 3.0-14.92 μM、AUC：49.87 μM*h；範囲 21.69-78.93 μM*h）と同程度であり、明確な差違は認められなかった。

すなわち、本試験で基本となる用量範囲での曝露と安全性には相関が認められず、C_{max}として約10 μMまでの曝露上昇は、海外患者と同様に国内患者でも安全性の懸念にはならないと考えられる。したがって、有効性と安全性を確保するために海外報告で設定されたC_{max}を2～10 μMという目標基準は、国内患者においても設定できると考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

本剤の新規発症高リスク神経芽腫に対する有効性は、SPJ-101CA-NB 試験における観察データに基づいて評価した。

2.5.4.2 試験デザイン

参照項目：2.7.6.1.1

本試験は、高リスク神経芽腫患者を対象に、本剤の内服による維持療法の安全性及び有効性を評価するとともに、血中薬物動態の検討を目的とした多施設共同、単群、非比較、非盲検第 II 相試験である。

本試験では、高リスク神経芽腫の患者を対象とし、目標症例数を 16 例と設定した。主な選択基準は、年齢が 1 歳以上 18 歳未満であり、国際神経芽腫リスク分類グループ（International Neuroblastoma Risk Group：INRG）のリスク分類において高リスクに分類されること、並びに一次療法として寛解導入化学療法、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法及び必要な放射線治療を完了し、臨床的及び画像的に明らかな増悪を認めないこととした。選択及び除外基準の詳細は 2.7.6.1.1 を参照。

投与量は、本剤 128 mg/m^2/日（基本用量）を 1 日 2 回に分けて経口投与した（体重 12 kg 未満の患者については 2.5.4.4.4 を参照）。投与スケジュールは、28 日間（14 日間連続投与+14 日間休薬）を 1 コースとし、これを計 6 コース実施した。被験者の観察期間は、最終症例登録日から 1 年後までとした。

本試験では、治験調整委員会及び治験責任医師等から独立した効果・安全性評価委員会を設置し、個々の症例の取り扱い及びデータの取り扱いの最終判定、並びに個々の症例の安全性データ（重症度分類や因果関係の判定等）及び有効性データ（副次評価項目に影響する個々のイベント発生等）の最終的な確認を行うこととした。

主要評価項目は、安全性評価としての「本剤投与に起因する重症有害事象発生割合」とした。また、副次評価項目は、有効性評価としての 1 年時の「無イベント生存割合」及び「全生存割合」、安全性評価としての「有害事象発生割合」、並びに薬物動態評価としての「血中薬物動態」とした。

対象疾患の希少性及び既存治療選択肢の存在から、対照群又はプラセボを設定して有効性を主要評価項目とした比較試験の実施は困難であると判断した。そのため、本試験は単群試験として実施し、治験薬投与群における安全性、有効性及び血中薬物動態を総合的に評価することとした。なお、本試験で用いた用法・用量及び投与スケジュールは、国内外における神経芽腫の維持療法において使用されているイソトレチノイン製剤の使用実態及び製剤特性に基づき設定した。

2.5.4.2.1 用法・用量及びその設定根拠

本試験における用法・用量は、国内外のガイドラインの根拠となった米国 CCG によるランダム化比較試験 [10) 14)] に基づいている。CCG によるランダム化比較試験では、イソトレチノインを 160 mg/m^2/日で 1 日 2 回に分けて経口投与し、28 日間（14 日間連続投与+14 日間休薬）を 1 サイクルとする投与スケジュールで実施された。

本剤は、既存製剤（Accutane®）との生物学的に同等である Absorica®と比較して、80%の含量で同等の薬物曝露が得られる製剤であり、食事の影響も少ないことが示されている（2.5.2.4 参照）。

また、高リスク神経芽腫の小児を対象とした既存イソトレチノイン製剤の薬物動態試験では、

100～200 mg/m^2 の範囲で用量比例性が認められており（2.5.3.1.2 参照）、本剤においても 80～160 mg/m^2 の範囲で同様の用量比例性が期待される。

以上の知見を踏まえ、本試験では、欧米における神経芽腫において使用されている 160 mg/m^2/日の用量に対して、80%に相当する 128 mg/m^2/日を本剤の用量として設定した。

2.5.4.2.2 目標被験者数及びその設定根拠

国内における高リスク神経芽腫の年間発生数は約 70 症例と推定されている[2)]。全国 80 以上の施設が参加した多施設共同研究（JN-H-07 試験）[21)]においては、1 年 7 ヵ月間で 50 例（2.6 例／月）の症例が集積された実績がある。しかしながら、本試験においては、治療の一貫性及びデータの質を確保する観点から、実施医療機関を限定する必要があった。このため、同一地域内の他院からの患者紹介を考慮したとしても、JN-H-07 試験の症例集積実績の約半数が、現実的な最大症例登録数であると判断した。以上を踏まえ、限定した 7 施設において 2 年間で集積可能な最大症例数として、目標例数を 16 例に設定した。

また､安全性評価における主要評価項目である｢本剤投与に起因する重篤な有害事象発生割合」の設定にあたっては、米国で実施された臨床試験における Grade 3 又は 4 の有害事象発現割合を参考とした。具体的には、第 I 相試験[10)]において 26%、第 III 相試験[9)]（CCG-3891 試験）において 17%の発現が報告されている。

本試験では、主要評価項目である本剤投与に起因する重症有害事象発生割合を 15～30%と想定し、正確な 90%及び 95%信頼区間（CI）を用いた統計的な検討を行った。その結果、重症有害事象が 4 例以下（推定値で 25%）であれば、90%CI の上限が 50%を超えないことが確認された。したがって、重症有害事象の発現が 4 例未満であれば、安全性は許容範囲内であると判断した。

2.5.4.2.3 有効性の評価方法

有効性の評価は、胸部及び腹部の MRI 又は CT 検査、メタヨードベンジルグアニジン（MIBG）シンチグラム、尿中バニリルマンデル酸（VMA）及びホモバニール酸（HVA）、並びに血中神経特異エノラーゼ（NSE）などの検査結果を用いて実施した。これらの検査により、再発・再燃、二次悪性腫瘍の発症、及び死亡を含むイベントの発生を評価した。イベントの有無に基づき、無イベント生存割合及び全生存割合を算出した。

抗腫瘍効果の評価は、改訂版国際神経芽細胞腫応答基準（International Neuroblastoma Response Criteria：INRC）に準拠して行った。評価対象には、画像診断により確認された病態の進行（Progressive Disease：PD）、並びに自他覚症状及び理学所見に基づき臨床的に判断された再発又は再燃の両者を含め、これらをイベントとして定義した。

2.5.4.2.3.1 有効性の評価

神経芽腫に対するイソトレチノインの抗腫瘍効果は､一般的な殺細胞性抗悪性腫瘍剤と異なり、体内で微小残存している病変に対して最大の効果を発揮すると考えられている[22)]。この特徴に基づき、米国においては第 I 相試験[23)]以降、一定の抗腫瘍治療を受けた後に実施する維持療法としての開発が進められ、CCG-3891 試験[10)]において無イベント生存割合の改善効果が示された。

本試験おいて科学的に妥当な有効性を検証するためには、CCG-3891 試験と同様に、一定の抗腫瘍治療を完了し、画像上活動性の病変が残存しない患者を対象とし、本剤の上乗せ効果を無イベント生存割合により評価する必要がある。

これを前提のもと、小児固形腫瘍の開発において広く用いられている代替評価項目である「3 年無イベント生存割合」を有効性評価項目とした。この場合、対照群 37%、試験治療群 47%（上乗せ効果 10%）及び 52%（上乗せ効果 15%）と設定し、症例登録期間 2 年、追跡期間 3 年、α エラー（両側）0.05、検出力 80%の前提で計算すると必要症例数は以下のとおり算出された：

＊　試験治療群 47%（上乗せ効果 10%）の場合：一群 307 例（合計 614 例）
＊　試験治療群 52%（上乗せ効果 15%）の場合：一群 139 例（合計 278 例）

しかしながら、イソトレチノインは「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと認定され、有効性が公知であると結論されており、早期の開発及び国内承認が望まれている[14)]。この状況下で、実施可能性の極めて低い大規模な臨床試験を計画することは、時間的・人的資源の観点からも適切ではないと判断した。

さらに、有効性が公知である以上、対照群に割付けられた被験者にとっての不利益は明白であり、臨床試験の実施に関して倫理的な問題も大きい。

以上を総合的に勘案し、本試験においては、1 年時点における「無イベント生存割合」及び「全生存割合」を副次評価項目に設定し、評価した。

2.5.4.2.3.1.1　無イベント生存割合

無イベント生存割合は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。起算日は症例登録日とし、イベント発生日（再発／再燃と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方）までの期間を評価対象とした。

イベントには、画像診断検査に基づく PD 及び自他覚症状と理学所見に基づき臨床的に判断された再発／再燃の両者を含めた。なお、二次性悪性腫瘍の発生はイベントには含めなかった。

再発／再燃の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」とされた検査日ではなく、後日「確定診断」が得られた画像検査の「検査日」をイベント発生日とした。画像診断によらず臨床的に増悪と判断された場合は、再発／再燃と判断した日をイベント発生日とした。

また、再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合には、臨床的に再発又は新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床的に診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は、生検施行日をイベント発生日とした。

2.5.4.2.3.1.2　全生存割合

全生存割合は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。起算日は症例登録日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間を評価対象とした。

2.5.4.2.3.1.3　抗腫瘍効果の評価

抗腫瘍効果は、改訂版 INRC に準拠して実施した。ただし、本試験対象は現行の標準治療を完了した患者であり、残存病変を有する症例は少数である。さらに、残存病変が認められる場合でも、治験実施計画書の治療による病変の縮小効果が得られることは例外的である。このため、本試験は、有効性評価において重要となる画像上の PD の判定に限り、INRC を適応した。加えて、自他覚症状と理学所見に基づき臨床的に判断された再発／再燃を含めた「イベント」の発生及びその内容については、効果判定結果として記録した。

抗腫瘍効果の総合効果判定は、原発巣、骨・軟部組織の転移巣、骨髄転移巣の 3 部位における

個別の効果判定結果を踏まえ、総合効果判定基準（2.7.6.1.2.4.3.2 参照）に基づいて実施した。

2.5.4.2.4 解析手法

解析対象集団は以下のとおり定義した：

安全性の解析対象集団（safety analysis set：SAS）：治験薬を投与された症例のうち、安全性に関する観察が 1 回以上実施された全症例を含む集団。

最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）：治験薬を投与された症例から、不適格例及び重大な GCP 違反が認められた症例を除外した集団。

治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set：PPS）：FAS から脱落例を除外した、治験実施計画書に適合する症例の集団。

2.5.4.2.4.1 有効性の解析

2.5.4.2.4.1.1 副次評価項目：無イベント生存割合及び全生存割合

有効性の副次評価項目の主解析は、FAS を用いて実施した。参考として、PPS を用いた解析も併せて実施した。FAS 及び PPS を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて、症例登録日を起算日として、無イベント生存割合及び全生存割合を算出した。1 年無イベント生存割合及び 1 年全生存割合について、Greenwood の公式を用い、正確な両側 95% CI を算出した。

2.5.4.3 有効性の結果

参照項目：2.7.6.1.2

2.5.4.3.1 被験者の内訳

本試験には、合計 16 例の被験者から参加に対する同意が得られた。これら 16 例はいずれも適格性を満たし登録された。登録された全例が治験薬の投与を受けた。

治療を中止した症例は 1 例（6.3%）であった。当該症例は、被験者本人の希望により服薬の中止を申し出たため、治療 6 コース目第 9 日に治療を中止した。残りの 15 例は治療を完了した。

2.5.4.3.2 解析対象集団

本試験は、治験薬を投与された 16 例全てが SAS、FAS 及び PPS に含まれた。不適格例や重大な GCP 違反、治験実施計画書違反は認められなかった。1 例は被験者の希望により治療を途中で中止したが、PPS の基準を満たしていたため除外されなかった。薬物動態解析対象集団には、採血不能例 1 例を除いた 15 例（93.8%）が含まれた。

2.5.4.3.3 人口統計学的及びベースライン特性

年齢は 3～13 歳で、平均値 6.0 歳（標準偏差：2.83）、性別は男児 9 例（56.3%）、女児 7 例（43.8%）であった。主な既往歴及び合併症は、便秘、高トリグリセリド血症、貧血であり、治験薬投与前には、ST 合剤、ヘパリン類似物質、白色ワセリンの使用が多く見られた。

ベースラインの米国の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）基準によるパフォーマンスステータス（PS）は、0 が 15 例（93.8%）、1 が 1 例（6.3%）であった。原発巣は、主な順に副腎（左）5 例（31.3%）、後腹膜 5 例（31.3%）、副腎（右）3 例（18.8%）で、*MYCN* 増幅は 2 例（12.5%）に認められた。

全例が寛解導入化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植併用大量化学療法を受けており、ジヌ

ツキシマブ併用免疫療法（抗 GD2 抗体治療）14 例（87.5%）、腫瘍摘出術 10 例（62.5%）であった。その他、1 例は大量 MIBG 内照射療法を受けていた。

2.5.4.3.4 有効性評価項目

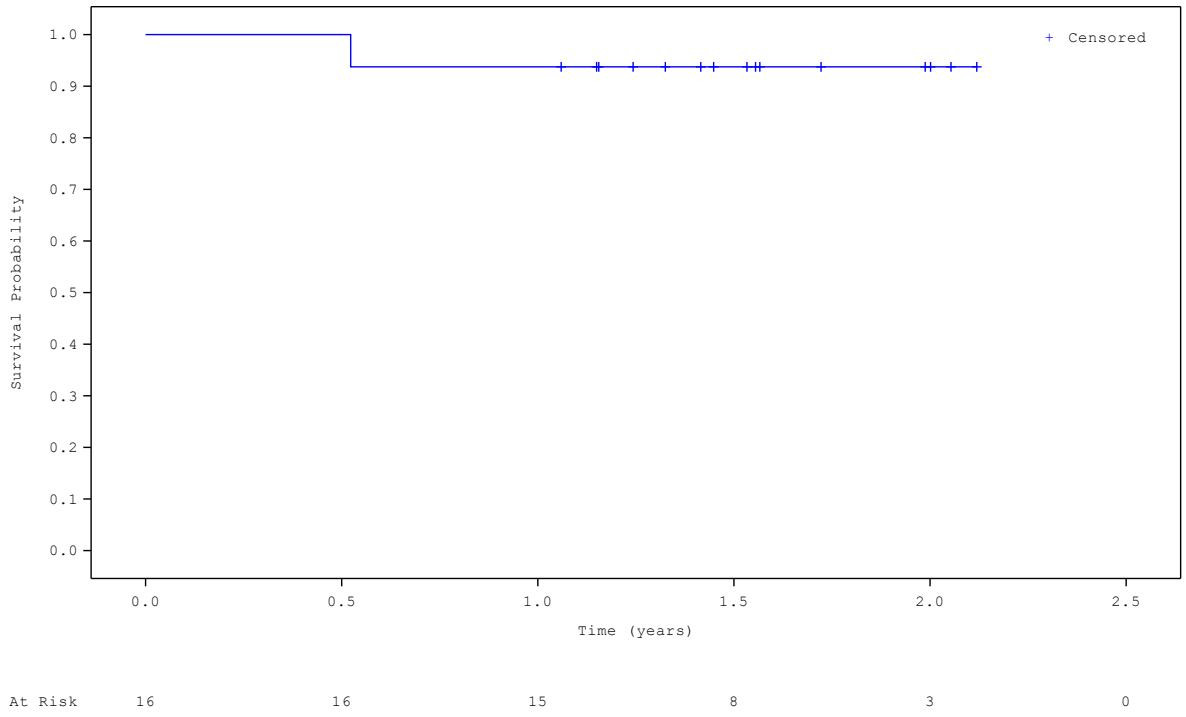
胸部・腹部 MRI または CT 検査、メタヨードベンジルグアニジン（MIBG）シンチグラム及び尿中バニリルマンデル酸（VMA）／ホモバニール酸（HVA）、血清神経特異エノラーゼ（NSE）などをフォローし、イベント（再発・再燃、二次がん、死亡）を評価した。これに基づき、無イベント生存割合、全生存割合を算出した。抗腫瘍効果は改訂版 International Neuroblastoma Response Criteria に基づき評価し、画像診断検査に基づく進行（PD）及び自他覚症状と理学所見から判断した臨床的な再発／再燃の両者をイベントと定義した。

2.5.4.3.4.1 無イベント生存割合（副次評価項目）

FAS に含まれる 16 例について、Kaplan-Meier 曲線を図 2.5-2 に示す。

最終症例登録から 1 年後までの追跡期間中にイベント（再発・再燃、二次がん、死亡）が発生したのは、治療完了時の画像評価で骨に新規病変が認められた 1 例のみであった。この結果、1 年無イベント生存割合は 93.8%（95% CI：63.2, 99.1）であった。

図 2.5-2 無イベント生存割合（FAS）



Data Source：5.3.5.2-1_図 11-1
最終登録症例の登録 1 年後に実施した転帰調査日（最終転帰確認日）まで追跡した結果を図示した。

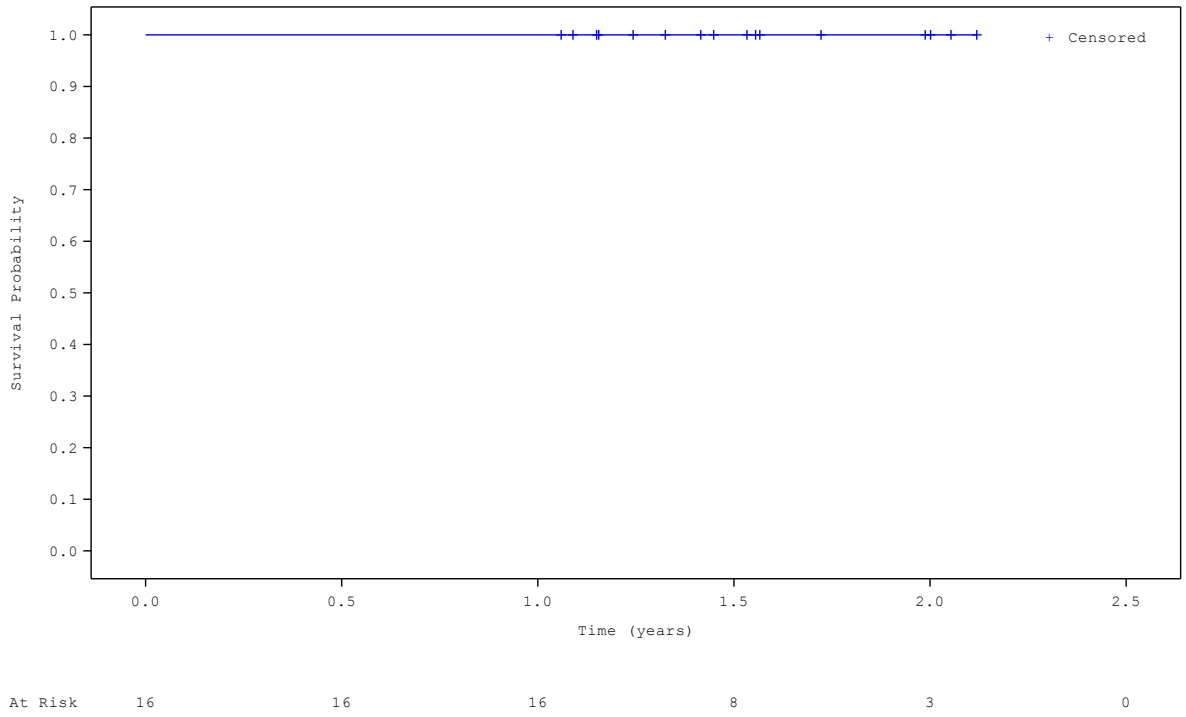
2.5.4.3.4.2 全生存割合（副次評価項目）

FAS に含まれる 16 例について、Kaplan-Meier 曲線を図 2.5-3 に示す。

最終症例登録から 1 年後までの追跡期間中に死亡例はなく、1 年全生存割合は 100.0%（95% CI：

100.0, 100.0）であった。

図 2.5-3　全生存割合（FAS）



Data Source：5.3.5.2-1_図 11-2
最終登録症例の登録 1 年後に実施した転帰調査日（最終転帰確認日）まで追跡した結果を図示した。

2.5.4.3.4.3　効果判定結果

原発巣、骨・軟部組織転移巣及び骨髄転移巣

原発巣において、治療完了／中止時の評価が完全奏効（CR）であったのは 11 例（68.8%）で、いずれもベースライン時から CR を維持していた。このうち 10 例（62.5%）では登録 1 年後の評価も CR であった。残りの 1 例は、治療完了時の評価で PD が確定し、登録 1 年後の腫瘍評価が未実施のため、評価不明とした。

ベースラインで部分奏効（PR）と評価された 5 例（31.3%）は治療完了／中止時の評価で 4 例（25.0%）が PR を維持し、1 例（6.3%）は安定（SD）と判定された。登録 1 年後の評価では、1 例（6.3%）が CR と判定され、残りの 4 例は治療完了／中止時と同じ判定結果（PR 3 例、SD 1 例）であった。

骨・軟部組織転移巣では、ベースラインで CR と評価された 12 例（75.0%）全てが治療後も CR が維持され、登録 1 年後の評価も CR であった。PR と評価された 4 例のうち、3 例（18.8%）は PR を維持し、1 例（6.3%）は骨への MIBG 集積により PD と判定された。本症例はこの評価で PD が確定したため、以降の腫瘍評価は未実施となった。登録 1 年後の評価では、治療完了／中止時の評価で PR が維持された 3 例のうち 1 例（6.3%）が CR と判定された。残りの 2 例（12.5%）は、治療完了／中止時と同じく PR と判定された。

骨髄転移巣については、全 16 例がベースラインで CR と評価され、うち 15 例（93.8%）が治療後も CR を維持していた。なお、1 例は、骨・軟部組織転移巣の評価で PD が確定し、骨髄転移巣

の評価は未実施となったため評価不明と判定された。また、15 例とも、登録 1 年後の評価でも CR が認められた。

総合効果判定

総合判定では、ベースラインで CR と評価された 10 例（62.5%）全てが治療後も CR を維持され、登録 1 年後の評価も CR であった。CR/PD 以外〔PR／軽微な奏功（MR）／SD〕と評価された 6 例（37.5%）のうち 5 例（31.3%）は同様に評価を維持したが、1 例（6.3%）は治療完了時に骨に新規病変が認められ、PD と判定された（表 2.5-3）。治療完了／中止時の評価で「CR・PD 以外」の判定結果であった 5 例のうち、1 例（6.3%）は登録 1 年後の評価で CR と判定された。残りの 4 例（25.0%）は治療完了／中止時と同じく「CR・PD 以外」の判定結果であった。なお、治療完了時の評価で PD が確定した 1 例は登録 1 年後の腫瘍評価が未実施のため、評価不明とした。

表 2.5-3　総合効果判定結果のシフトテーブル（FAS）

判定結果、n (%)		総数（N=16）			
		ベースライン			
		CR	CR/PD 以外（PR/MR/SD）	PD	不明
治療完了／中止時	CR	10 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	CR/PD 以外（PR/MR/SD）	0 (0.0)	5 (31.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	PD	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
登録 1 年後	CR	10 (62.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	CR/PD 以外（PR/MR/SD）	0 (0.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

効果判定：完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、軽微な奏効（MR）、安定（SD）、進行（PD）
Data Source：5.3.5.2-1_表 11-4

2.5.4.3.5　部分集団における有効性評価

本試験の目標症例数は 16 例と少数であり、部分集団を設定した場合、各集団の被験者数がさらに少なくなることから、統計学的な評価に限界が生じると考えられた。したがって、本試験では部分集団による有効性評価は実施しなかった。

2.5.4.3.6　有効性の結果のまとめ

参照項目：2.7.6.1.3

最終症例登録から 1 年後までの追跡期間中にイベント（病勢の進行）が認められたのは 16 例中 1 例であり、他の被験者では再発又は再燃を認めず、死亡例はなかった。有効性の副次エンドポイントとした 1 年無イベント生存割合及び 1 年全生存割合は、それぞれ 93.8%及び 100%であった。さらに、血中薬物動態の観点からも既報の論文等と同様の特性が得られ、製剤の吸収も良好であると判断された。

ほとんどの被験者において、ベースラインからの原疾患の進行又は悪化は認められず、ベースラインの総合効果判定で CR を達成していた 10 例（62.5%）では、登録 1 年後の評価まで CR を維持していた。悪化が認められたのは、骨・軟部組織転移巣の評価が PR から PD に変化した 1 例のみであった。

以上の結果から、本剤による治療は、高リスク神経芽腫に対する集学的治療後の維持療法とし

て有用であることが示された。

神経芽腫患者に対するイソトレチノインによる維持療法は、国内外のガイドラインにて推奨されており、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」においても、医療上の必要性が高いと認定された医薬品である。

国内臨床試験の結果は CCG-3891 試験の結果とも矛盾せず、本剤が高リスク神経芽腫に対する集学的治療後の維持療法として有用であることを示唆している。

1 年以上の長期的な有効性については、今後の製造販売後調査により更なる検討が必要であると考えられる。

2.5.4.4 推奨用法・用量

海外における臨床試験成績及びガイドライン、国内での使用実績、並びに本試験の結果を総合的に考慮し、推奨される用法・用量について検討した。

2.5.4.4.1 海外での臨床試験成績及びガイドライン

1992 年に米国において標準治療に不応なステージ IV 神経芽腫患者を対象に、イソトレチノイン 100 mg/m^2/日を 1 日 1 回連日投与する臨床試験 [22] が実施された。全適格例 22 例中、奏効例は 2 例（奏効率 9.1%）であり、生存期間中央値は 46 日であった。毒性は 22 例中 11 例（50.0%）に認められ、主なものは口唇炎（9 例：40.9%）、口唇亀裂（5 例：22.7%）であった。臨床検査値異常としては、血小板減少（2.5 万/mm^3 未満、4 例：18.2%）及びヘモグロビン減少（8 g/dl 未満、3 例：13.6%）が報告された。これらの多くは 28 日以内に発現し、それ以後も治療を継続した 6 例では、口唇炎（2 例：9.0%）のみが認められた。

この結果から、標準治療に不応な患者に対するイソトレチノイン単独投与の有効性は限定的であり、また連日投与では有害事象の頻度が高いことが示唆された。そのため、より効果的かつ安全な投与方法の検討が必要とされ、有効性の観点で残存病変が少ない強化療法（自家造血幹細胞移植併用：HDC）後の投与が望ましく、安全性の観点では長期連日投与よりも 14 日投与後に 14 日休薬する間欠投与が適していると考えられた。

これを踏まえ、ロサンゼルス小児病院において、強化療法終了後の患者を対象に第 I 相試験 [23] が実施された。全適格例 51 例（登録 52 例）に対し、100～200 mg/m^2/日の 4 用量、計 407 コースが評価され、推奨用量及び投与スケジュールは 160 mg/m^2/日、14 日連続投与、28 日周期、最大 12 ヵ月間とされた。軽度の毒性として、発疹、肝障害、血球減少、高カルシウム血症が高頻度に認められた。用量制限毒性としては、肝機能障害（AST/ALT 異常）、高カルシウム血症、発疹、貧血、血小板減少、嘔吐などが報告されたが、大部分の患者において安全に投与可能であった。

その後の第 III 相試験（CCG-3891 試験）[10] では、集学的治療法後の維持療法として、イソトレチノイン 160 mg/m^2/日を 14 日連続投与、28 日周期で 6 コース実施する治療法が導入された。維持療法群（130 例）と無治療群（128 例）によるオープンラベルのランダム化比較試験の結果、3 年無イベント生存率は、無治療群の 29.5±5%に対し、イソトレチノイン群では 46.6±6%と有意な改善が認められた（P=0.027）。グレード 3 又は 4 の有害事象は、イソトレチノイン群の 17%に認められ、主なものは感染（12%）、AST/ALT 異常（2%）、腎障害（2%）、胃腸障害（2%）、皮膚障害（2%）であった。血液毒性は 9%に認められたが、時間経過とともに軽快し、前治療による骨髄抑制の影響と考えられた。HDC 及びイソトレチノイン投与の両方を受けた患者のうち 5 例では、血尿、蛋白尿、高血圧、血清クレアチニン値上昇が報告された。一方、HDC の治療後にイソ

トレチノイン投与を受けていない患者で高血圧、血尿、蛋白尿の症候群が発生したとの報告がある[10]。

これらの結果を受け、欧米ではイソトレチノインを用いた維持療法が標準治療の一部とみなされ、以後のランダム化比較試験においても、イソトレチノイン投与が標準治療群に組み込まれている[9)24)25)26)27)]。また、米国の全国総合がんネットワーク（National Comprehensive Cancer Network：NCCN）の神経芽腫ガイドラインでは、イソトレチノイン（Accutane®とその後発医薬品）の投与は 1 日 2 回、1 回あたり 80 mg/m^2 とされており（表 2.5-4）、1 日投与量は 160 mg/m^2 である。

表 2.5-4　HIGH-RISK DISEASE: Post-Consolidation Regimen

Cycle 1	• Sargramostim 250 µg/m^2/dose SQ Day 1–14 • Dinutuximab 17.5 mg/m^2/dose IV Day 4–7 • Isotretinoin 80 mg/m^2/dose PO twice daily Day 11–24
Cycle 2	
Cycle 3	
Cycle 4	
Cycle 5	
Cycle 6	• Isotretinoin 80 mg/m^2/dose PO twice daily Day 11–24

2.5.4.4.2　国内での使用例

東京都立小児総合医療センターにおいて、神経芽腫 12 例（男性 10 例、女性 2 例）を対象にイソトレチノインの安全性調査が実施された[13]。

投与開始時の年齢の中央値は 3 歳（1～9 歳）であった。イソトレチノインの投与レジメンは、欧州型（30～40 mg/m^2/日、連日投与、12 ヵ月間）が 11 例、米国型（160 mg/m^2/日を 14 日間投与、28 日周期、6 ヵ月間）が 1 例であった。

因果関係を否定できなかった有害事象として、皮膚乾燥が 5 例、口唇炎が 3 例、AST/ALT 上昇が 6 例、高カルシウム血症が 1 例に認められ、いずれもグレード 1 であった。12 例中の 9 例が治療を完了し、2 例は腫瘍の増悪、1 例は服薬拒否により治療を中止した。本調査における 5 年無イベント生存割合は 55.6%（95% CI: 28.2～79.0）と良好な成績が得られた。

2.5.4.4.3　SPJ-101CA-NB 試験の結果

前述の海外臨床試験成績の結果を踏まえ、本試験では本剤の投与方法として、14 日間連日投与、28 日周期、6 コース（約 6 ヵ月間）を採用した。また、本剤は既存のイソトレチノイン製剤に比べて約 80%の用量で同等の曝露量が得られることから、欧米における治療量 160 mg/m^2/日に相当すると考えられる 128 mg/m^2/日を用量として設定した。

有効性評価では、副次評価項目である 1 年無イベント生存割合及び 1 年全生存割合は、それぞれ 93.8%及び 100%であった。その他の有効性評価においても、総合効果判定において 93.8%の症例で効果が維持されていた。

以上の結果から、本剤による治療は、予後不良とされる高リスク神経芽腫に対する集学的治療後の維持療法として、忍容性があり、かつ有効であることが示された。

2.5.4.4.4　体重 12 kg 未満の患者に対する用量設定

米国における COG-ANBL0032 試験[9)28)]及び COG-ANBL0931 試験[29)]では、体重 12 kg 未満の

患者に対して、1 日投与量が体重換算で 5.33 又は 5.34 mg/kg の用量が採用されている。この用量設定は、「体表面積 1 m²が体重 30 kg に相当する」という臨床上の目安に基づいていており、体重と体表面積の非線形な関係を考慮した、安全性を重視した設計である。体重と体表面積は比例関係にないため、体重換算（mg/kg）では、特に体重が軽い小児において、体表面積換算よりも相対的に低用量となる傾向がある。これは、小児への過剰投与のリスクを回避するための、安全性に配慮したものである。

これらの知見を踏まえ、本試験において体重 12 kg 未満の患者に対しては、従来製剤における 1 日投与量（5.33～5.34 mg/kg/日）を参考に、80%に相当する 4.26 mg/kg/日の用量が適切であると判断した。

本試験には体重 12 kg 未満の患者は登録されておらず、該当集団における有効性及び安全性は直接的には確認されていない。実臨床においても、体重 12 kg 未満の患者は極めて少ないのが現状である。しかしながら、米国においては体重 12 kg 未満の患者に対して体重換算用量での治療が実施されており、一定の有効性及び安全性の実績が報告されている。

以上を踏まえ、「大量化学療法後の神経芽腫」を適応症として申請するにあたり、本剤の用法を「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」とし、1 日用量を「体重 12 kg 以上：体表面積（m^2）×128 mg」、「体重 12 kg 未満：体重（kg）×4.26 mg」と設定した。

2.5.4.5 効果の持続・耐薬性

本試験では、本剤を 128 mg/m^2/日（基本用量）を 1 日 2 回に分けて 14 日間連続投与し、続いて 14 日間の休薬期間を設ける 28 日間を 1 コースとし、計 6 コース実施した。治験薬投与期間は、6 コース目の 14 日連続投与時点で 154 日（±3 日）であった。

本承認申請において予定されている用法・用量は本試験と同一であり、長期使用は想定していない。このため、効果の持続性については本試験では検討していない。

なお、本剤の使用は 6 コース（約 6 ヵ月間）に限定されており、長期使用や再投与は想定されていないことから、耐薬性の評価も実施していない。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本剤の新規発症高リスク神経芽腫に対する安全性は、本試験において、16 例の被験者を対象に登録 1 年後までの期間を通じて評価した。

2.5.5.1.1 安全性の評価方法

治療中は、主に外来にて観察を行い、自覚症状、他覚所見及び臨床検査値の異常をモニタリングした。有害事象の評価は、「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v5.0 - JCOG）」に基づいて実施した。

有害事象は全てを集計し、治験薬との因果関係の有無を評価した。投与前から異常が認められていた事象については、Grade が 1 段階以上悪化した場合に有害事象として取り扱った。これらのうち、治験薬との因果関係を否定できないものを副作用と定義した。

なお、本試験においては、原疾患の進行・再発自体は有害事象として取り扱わないが、原疾患に関連する症状の悪化については有害事象として記録し、治験薬との因果関係を評価した。

重症有害事象は、以下の CTCAE v5.0 – JCOG の器官別大分類（System Organ Class：SOC）の基準に基づいて定義した。

- 血液毒性：Grade 4 以上の血液毒性
  - ＊ 「血液及びリンパ系障害」に該当する、貧血、骨髄細胞減少、発熱性好中球減少
  - ＊ 「臨床検査」に該当する、白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、リンパ球数減少及び増加
- 非血液毒性：Grade 3 以上の血液毒性以外の事象のうち、次回治療コース前（当該治療コースの第 29 日）までに Grade 1 以下に改善した Grade 3 の下記事象を例外として除いたもの。なお、血液毒性が Grade 4 と判定されない場合でも、貧血又は血小板減少症で輸血を要した場合には重症な有害事象に含めた。
  - ＊ 電解質異常
  - ＊ 高トリグリセリド血症（「代謝及び栄養障害」の諸項目）、及び Grade 3 の肝機能障害（「臨床検査」のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加）

2.5.5.1.1.1 安全性の解析

安全性の解析は、SAS を用いて実施した。

2.5.5.1.1.1.1 主要評価項目：本剤投与に起因する重症有害事象発生割合

症例ごとに有害事象一覧表を作成し、治療コースごとに本剤投与に起因する有害事象である副作用の発生割合を算出した。また、重症度別（重症／非重症、Grade）に頻度を集計した。発生割合については、点推定とともに二項分布を用いた正確な両側 95% CI を算出し、両側 90% CI も参考に算出した。

2.5.5.1.1.1.2 副次評価項目：有害事象発生割合

有害事象及び副作用について種類、頻度、発生時期及び転帰の一覧表を作成し、発生割合を算出した。さらに、重症度別（重症／非重症、Grade）に頻度を集計した。発生割合については、点

推定とともに、二項分布に基づく正確な両側 95% CI を算出した。

また、以下の部分集団について、本剤投与に起因する重症有害事象、有害事象及び副作用の発生割合を算出した。

・前治療としてのジヌツキシマブ併用免疫療法（有／無）
・前治療としての造血幹細胞移植の回数（1 回／2 回以上）
・前治療としての同種造血幹細胞移植（有／無）
・前治療の期間（1 年未満／1 年以上）

2.5.5.1.1.1.3 その他の安全性評価項目

臨床所見、血液検査、腫瘍マーカー、尿検査の測定パラメータについて、測定結果及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し、適宜シフトテーブルを作成した。また、併用薬・併用療法、既往歴・合併症、各種検査（骨密度測定、手根骨 X 線、胸部 X 線、心電図、心エコー等）の測定結果・所見及び効果判定の結果について、一覧表又はシフトテーブルを作成した。

2.5.5.2 曝露状況

参照項目：2.7.6.1.2.2.2

各コースにおける服薬量の平均値（標準偏差）は、1 コース目が 1528.5 mg（398.21）で最も高く、その後は、徐々に減少し、6 コース目では 1320.5 mg（398.03）であった。また、全コースを通した総服薬量の平均値（標準偏差）は、8425.5 mg（2202.06）であった。

全コースを通して服薬率は非常に高く、16 例中 8 例（50.0%）は全コースを通して服薬率が 100.0%であった。16 例全体における 1～5 コースの服薬率の平均値は、いずれも 99%を超えていた。6 コース目では 1 例が治療を中止したが、16 例全体における服薬率の平均値は 97.1%であった。

2.5.5.3 有害事象

参照項目：2.7.6.1.2.5.1

2.5.5.3.1 本剤投与に起因する重症有害事象（主要評価項目）

本剤に起因する重症有害事象の一覧を表 2.5-5 に示す。

本剤投与に起因する重症有害事象は、治験薬の投与を受けた全 16 例中 3 例（18%）に高トリグリセリド血症 2 件、高カルシウム血症 1 件が認められ、いずれも 1 コース目に発生した。全コースを通じた発生割合は 18.8%（95% CI：4.0, 45.6）であった。

重症有害事象が認められた 3 例はジヌツキシマブ併用免疫療法の治療歴があり、年齢は 2～11 歳が 2 例（66.7%）、12 歳以上が 1 例（33.3%）で、性別は女児 2 例（66.7%）、男児 1 例（33.3%）であった。一方、重症有害事象が認められなかった 13 例のうち 11 例（84.6%）がジヌツキシマブ併用免疫療法の治療歴があり、全例が年齢 2～11 歳で、性別は女児 5 例（38.5%）、男児 8 例（61.5%）であった。

以上の結果より、本剤投与に起因する重症有害事象の発生割合は、事前に設定された許容範囲（重症有害事象の発生患者数が 4 例以下）内であり、本試験における主要評価項目は達成された。

表 2.5-5　本剤に起因する重症有害事象の一覧

被験者ID	登録時年齢（歳）／性別	体表面積（m^2）	ジヌツキシマブ併用	造血幹細胞移植の回数	同種造血幹細胞移植	前治療の期間（日）	コース	基本語（PT）	Grade	重篤分類	治験薬投与の処置	必要とした併用療法	治験薬との因果関係	転帰	発現期間(日)
SPJ_[redacted]	[redacted]／男	1.5	有	1	無	394	1	高トリグリセリド血症	3	非重篤	減量	有	有	回復	194
SPJ_[redacted]	[redacted]／女	0.73	有	2	有	772	1	高トリグリセリド血症	3	非重篤	減量	有	有	回復	NA
SPJ_[redacted]	[redacted]／女	0.69	有	1	無	309	1	高カルシウム血症	4	重篤	減量	有	有	回復	6

Data Source：5.3.5.2-1_表 12-6, 表 12-13, List 16.2.12-1, List 16.2.12-8
MedDRA/J version 28.0

2.5.5.3.2　有害事象の要約

2.5.5.3.2.1　有害事象発生割合（副次的評価項目）

有害事象は、治験薬投与を受けた 16 例全てに計 339 件認められ、発生割合は 100.0%（95% CI : 79.4, 100.0）であった。副作用も 16 例全てに認められた。

各被験者における最も高い重症度（最悪 Grade）は、Grade 2 が 5 例（31.3%）、Grade 3 が 9 例（56.3%）、Grade 4 が 2 例（12.5%）であった。重篤な有害事象は 5 例（31.3%）に認められた。本試験期間中、死亡は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象もなかった。一方で、8 例（50.0%）においては、治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた。

有害事象及び副作用は、前治療に関する背景因子（ジヌツキシマブ併用免疫療法の有無、造血幹細胞移植の回数、同種造血幹細胞移植の有無、前治療の期間）にかかわらず、いずれの区分の被験者においても発生した。前治療に関する背景因子別にみると、ジヌツキシマブ併用免疫療法の既往が「あり」、造血幹細胞移植の回数が「2 回以上」、同種造血幹細胞移植の既往が「なし」、前治療の期間が「1 年未満」の被験者おいては、有害事象が多く発現している傾向が認められており、この半数以上が副作用であった。

2.5.5.3.2.2　器官別大分類及び基本語別の有害事象及び副作用

SOC 別で多く発生した有害事象（発生割合 70%以上）は、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」、「皮膚及び皮下組織障害」、「感染症及び寄生虫症」、「代謝及び栄養障害」であった。

基本語別で多く発生した有害事象（発生割合 30%以上）は、上気道の炎症、皮膚乾燥、高カルシウム血症、高トリグリセリド血症、湿疹、口唇炎、そう痒症、好中球数減少であった。

SOC 別で多く発生した副作用（発生割合 70%以上）は、「皮膚及び皮下組織障害」並びに「代謝及び栄養障害」であった。

基本語別で多く発生した副作用（発生割合 30%以上）は、皮膚乾燥、高カルシウム血症、高トリグリセリド血症、湿疹、口唇炎、そう痒症であった。

「皮膚及び皮下組織障害」、「代謝及び栄養障害」並びに「胃腸障害」の有害事象の多くは副作用であった。

重篤な副作用は高カルシウム血症のみであり、その他の副作用は全て非重篤であった。

2.5.5.3.2.3　重症／非重症別の有害事象及び副作用

各 SOC 及び基本語別の事象について、重症事象と非重症事象の両方が認められた被験者は、

「重症」として集計した。

重症有害事象は16例中3例（18.8%）で、高トリグリセリド血症（2例、12.5%）及び高カルシウム血症（1例、6.3%）であった。これらは全て副作用と判断された。

非重症有害事象で最も発現割合が高かった事象は上気道の炎症（12 例、75.0%）で、次いで皮膚乾燥（10例、62.5%）、高カルシウム血症（9例、56.3%）であった。

また、非重症副作用で最も発現割合が高かった事象は皮膚乾燥（10 例、62.5%）で、次いで高カルシウム血症（9例、56.3%）、高トリグリセリド血症（7例、43.8%）であった。

2.5.5.3.2.4 発生時期（コース）別の有害事象及び副作用

1コース目では16例全例に有害事象が認められ、2コース目以降も多くの被験者（75.0～93.8%）で発生した。特に「皮膚及び皮下組織障害」は1コース目で15例（93.8%）に、「代謝及び栄養障害」は1コース目で75.0%と高頻度で報告されたが、2コース目以降では減少した。一方、「呼吸器、胸郭及び縦郭障害」は2コース目以降での発生が多く、上気道炎は1コース目では見られなかったが、2コース目以降では25.0%以上で発生した。

副作用も1コース目で全例に報告され、「皮膚及び皮下組織障害」（93.8%）と「代謝及び栄養障害」（68.8%）が多かった。高カルシウム血症、高トリグリセリド血症、口唇炎などは1コース目での発生が多く、2 コース目以降でも継続して報告された。なお、治療完了又は中止後から登録1年後までの観察期間中に報告された副作用はなかった。

重症有害事象は1コース目に限られ、高トリグリセリド血症（12.5%）と高カルシウム血症（6.3%）が確認された。非重症の皮膚乾燥（56.3%）やそう痒症、口唇炎なども1コース目で多く見られたが、2コース目以降では発生割合が低下した。

2.5.5.3.2.5 Grade別の有害事象及び副作用

各SOC及び基本語別の事象について、異なるGradeの事象が認められた被験者は、最も重症度の高いGrade（最悪Grade）でカウントした。

有害事象の最悪Gradeは、Grade 2が5例（31.3%）、Grade 3が9例（56.3%）、Grade 4が2例（12.5%）で、Grade 5はなかった。Grade 3で多く見られた有害事象は、高カルシウム血症（5例）、上気道炎（3例）、肺炎、高トリグリセリド血症、高アルカリホスファターゼ血症、好中球減少症（各2例）、Grade 4は高カルシウム血症と好中球数減少が各1例であった。

副作用の最悪Gradeは、Grade 1が2例（12.5%）、Grade 2が6例（37.5%）、Grade 3が7例（43.8%）、Grade 4が1例（6.3%）であった。Grade 3の副作用は、高カルシウム血症（5例）、高トリグリセリド血症（2例）、好中球減少症（1例）であった。Grade 4は高カルシウム血症のみであった。

コース別では、Grade 3の有害事象は複数コースで発生し、特に高カルシウム血症は1～5コース目に分布していた。Grade 4の有害事象と副作用は全て1コース目で発生していた。

2.5.5.3.2.6 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象

2.5.5.3.2.6.1 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.5.5.3.2.6.2 重篤な有害事象

治験薬の投与を受けた 16 例中 5 例（31.3%）において、計 9 件の重篤な有害事象が認められた。

2 例以上に認められた重篤な有害事象は上気道の炎症のみであり、3 例（18.8%）に計 4 件認められた。その他の重篤な有害事象としては、敗血症、RS ウイルス感染、肺炎球菌感染、肺炎、高カルシウム血症がそれぞれ 1 例（6.3%）に 1 件ずつ認められた。このうち、高カルシウム血症は治験薬と関連ありと判断され、本事象は Grade 4 に該当し、治験薬の減量に至った。また、1 例に認められた肺炎は、プロトコール治療中止から約半年経過後に発現し、当該症例の観察期間終了日（登録から 1 年後）までに回復は確認されなかったが、本事象はその後回復した。

2.5.5.3.2.6.3 その他の重要な有害事象

いずれの被験者にも、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

一方、治験薬の減量に至った有害事象は 8 例（50.0%）に各 1 件ずつ認められ、事象の内訳は高カルシウム血症 6 例（37.5%）、高トリグリセリド血症 2 例（12.5%）であった。このうち、1 件の高カルシウム血症は、治験薬と因果関係があると判断された Grade 4 の重篤な有害事象である。その他の 7 件は、いずれも治験薬と因果関係があると判断された Grade 3 の非重篤な有害事象であった。

2.5.5.4 臨床検査値及びその他の安全性評価

参照項目：2.7.6.1.2.5.3

2.5.5.4.1 臨床検査値

血液学的検査項目においては、いずれもベースラインからの臨床的に意義のある変化はみられなかった。

血液学的検査及び生化学検査では、有害事象として注目される「高カルシウム血症」に関連して、カルシウム濃度が各コース 14 日目の平均値としてやや上昇していた。また、「高トリグリセリド血症」に関連する中性脂肪は、7 日目から 14 日目にかけての平均値の上昇が認められた。

アルカリホスファターゼの高値例（有害事象としては、高アルカリホスファターゼ血症 2 例、血中アルカリホスファターゼ増加 1 例）が認めらたが、同様の事象は抗悪性腫瘍剤を含む治療後に頻繁にみられるため、治験薬以外の背景の関与が大きいものと考えられ、いずれも因果関係なしと判断された。また、これらの検査値全てにおいて、治療完了又は中止時の平均値はベースラインと同程度であった。

その他の血液学的検査、生化学検査及び尿検査所見については、全体としてベースラインからの意味のある変化は認められなかった。

腫瘍マーカーに関しては、血清 NSE、尿中 VMA 及び HVA のいずれにおいても、観察期間を通じてベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.5.5.4.2 その他の安全性評価

その他の安全性評価として、バイタルサイン、ECOG 基準によるパフォーマンスステータス（PS）、胸部 X 線、12 誘導心電図、心エコー、骨密度及び手根骨 X 線（骨年齢）について評価を実施した。

手根骨 X 線においては、ベースライン時に骨成熟の遅延が認められた 5 例中、3 例（18.8%）は治療完了／中止時の評価でも遅延、2 例（12.5%）は正常となり、登録 1 年後の評価でも変化はな

かった。

胸部 X 線及び心エコーは、登録 1 年後の評価において 1 例（6.3%）に臨床的に重要ではない異常が認められたが、残りの 15 例（93.8%）は正常であった。その他の評価項目については、全例がベースラインからの状態を維持しており、特筆すべき変化は認められなかった。

2.5.5.5 安全性の結果のまとめ

参照項目：2.7.6.1.3

主要評価項目である「本剤投与に起因する重症有害事象の発生割合」は、被験者 16 例中 3 例（18.8%）に認められた。これらの事象は、いずれも本剤の用量制限毒性として既知の高カルシウム血症及び高トリグリセリド血症であり、いずれも治療初期に発現したが、投与調整などにより管理可能であった。死亡や投与中止に至った有害事象は認められておらず、新たな重大な安全性の懸念は認められなかった。これらの結果から、本剤の安全性は許容範囲内であると判断された。

治験薬投与による有害事象のうち、Grade 3 が 9 例（56.3%）、Grade 4 が 2 例（12.5%）に認められたが、死亡や試験中止に至る事象はなく、投与調整や追加治療により管理可能であった。また、治療 1 コース目では皮膚乾燥、そう痒症、湿疹などの皮膚関連の副作用が多くの被験者に認められたが、いずれも Grade 2 以下であり、適切な治療により管理可能であった。高カルシウム血症及び高トリグリセリド血症は Grade 3 以上の副作用として報告され、これらにより 8 例（50.0%）で治験薬の減量が行われたが、いずれも治療継続が可能であった。好中球減少症も Grade 3 の副作用として認められたが、管理可能であった。

臨床検査値の変化としては、上述の有害事象に関連し、多くの被験者で血中カルシウム濃度と中性脂肪値の増加が多く、これらは治験薬の影響と考えられた。その他の影響としては、血中マグネシウム濃度の低下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が数例に認められた。その他、バイタルサイン、安全性評価項目においては、ベースラインから臨床的に意義のある変化は認められなかった。

なお、頻度の高い非重篤な有害事象としては、皮膚乾燥、上気道の炎症、高トリグリセリド血症などが認められたが、いずれも管理可能であり、重篤化には至らなかった。また、予測できない重篤な副作用や有害事象により試験を中止した被験者はおらず、用量調整や一時的な投与中断が必要となった例も限定的であった。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1 妊婦及び授乳時の使用

本剤の妊婦及び授乳時の使用に関する安全性は、本試験では評価されていない。

非臨床試験の結果から、本剤には催奇形性が認められており、イソトレチノインを妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与は避けるべきである。また、授乳中の乳児への影響や乳汁産生への影響に関するデータは存在せず、授乳中の乳児に深刻な副作用を引き起こす可能性があることから、投与中及び最終投与から少なくとも 30 日間は授乳を控える必要がある。

海外における使用経験で、主に重症難治性結節性ざ瘡を対象とした症例において、2025 年 5 月 6 日までに報告されたサンファーマ安全性データベースからは、妊娠中又は授乳中の女性へのイソトレチノイン投与に関する症例が 378 件報告されている。これらは患者又は医療従事者からの自発報告によるものである。用量や投与期間にかかわらず、妊娠中のイソトレチノイン曝露によ

り、先天性大奇形、自然流産及び早産のリスクが増加することが報告されている。海外の添付文書においても、イソトレチノインは妊娠中又は妊娠している可能性のある女性には禁忌とされている。

妊娠中に本剤を投与した場合又は本剤服用中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止し、速やかに医師の診察を受けるよう患者に説明する必要がある。その際には、胎児への潜在的な危険性についても十分に説明することが求められる。

さらに、妊娠する可能性のある女性に本剤を投与する場合には、投与開始前に妊娠検査を実施し、陰性であることを確認した上で投与を開始する必要がある。加えて、本剤投与開始の 1 ヵ月前から投与中止後 1 ヵ月にわたり、2 つの避妊方法を併用することが推奨されている。妊娠の可能性がある患者については、毎月妊娠検査を実施し、陰性であることを確認する必要がある。

2.5.5.6.2 過量投与

本試験において、本剤の過量投与に関する報告はない。

海外における使用経験では、イソトレチノインの過量投与では、嘔吐、顔面紅潮、口唇症、腹痛、頭痛、浮動性めまい、運動失調などの症状が報告されている。これらの症状は、明らかな残存効果を伴うことなく速やかに消失するとされている。

妊娠する可能性のある患者において過量投与が確認された場合には、妊娠の有無を評価することが望ましい。

また、過量投与により精液中のイソトレチノイン濃度が通常の治療中よりも高くなる可能性があるため、男性患者に対しては、過量投与後 1 ヵ月間はコンドームの使用又は妊娠する可能性のある女性との性的接触を避けるよう指導する必要がある。

さらに、高リスク神経芽腫患者が献血を行うことは事実上不可能であるが、イソトレチノインの過量投与を受けた全ての患者は、少なくとも 1 ヵ月は献血を控えることが推奨されている[30)]。

2.5.5.6.3 離脱症状及び反跳現象

本試験において、離脱症状及び反跳現象に関する報告はない。

なお、本剤に関して、離脱症状及び反跳現象に関する系統的な評価は実施されていない。

2.5.5.6.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は認められていない。

海外における使用経験では、イソトレチノイン治療中に角膜混濁、夜間視力低下、眼の乾燥などの目の異常が報告されており、一部の症例では治療中止後も事象が継続することがある。発症は突然である場合もあるため、患者にはこの潜在的な影響について事前に十分な説明を行い、視力低下の症状が消失するまで自動車の運転や機械操作を控えるよう指導することが望ましい。

2.5.5.6.5 小児への使用

本剤は、海外において重症難治性結節性ざ瘡と異なる適応で 12～17 歳の小児に使用された実績があり、当該年齢層における安全性は確立されている。これらの知見は、397 人の小児を対象に本剤と他のイソトレチノイン製剤を比較した臨床試験及び薬物動態データに基づいて支持されている。

一方で、本試験は高リスク神経芽腫を対象とした小児（12 歳未満を含む）に対する使用を目的としており、国内においては初めて本剤の安全性及び有効性が体系的に評価された試験である。試験結果においては、12 歳未満の患者も含めて本剤の投与が実施され、服薬率及び安全性はおおむね良好であった。

これらの結果は、本剤が小児（特に 12 歳未満）に対しても一定の安全性を有し、実際の診療においても使用が可能であることを示しており、今後の適応拡大に向けた基礎的な臨床的根拠となるものである。

2.5.5.6.5.1　　小児患者における副作用

海外における本剤のカプセル製剤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。ただし、腰背部痛、関節痛及び筋肉痛の発生割合は成人集団より高かった。

具体的には、イソトレチノインカプセルを投与した試験において、約 29%（358 例中 104 例）の小児患者が腰背部痛を発現し、そのうち 14%（14/104 例）が重度であり、女児に多くみられた。関節痛は、22%（79/358 例）の患者に認められ、うち 8%（6/79 例）が重度であった。

本剤の服用中又は服用終了（中止）後にこれらの症状を呈した若年患者に対しては、筋骨格系の適切な評価を行うことが推奨される。顕著な異常が認められた場合には、本剤の中止を検討する。

なお、本試験においては、腰背部痛や関節痛などの副作用は報告されておらず、手根骨 X 線検査及び骨塩量検査においても、臨床上問題となる異常は認められなかった。

2.5.5.7　　市販後の使用経験

本剤は国内未承認であり、国内における市販後の安全性情報はない。

本項では、2024 年 5 月 7 日から 2025 年 5 月 6 日までの定期安全性最新報告書（PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT：PSUR）の要約を記載する。

Sun Pharma 社のイソトレチノイン製剤は、「重症難治性結節性ざ瘡」を適応として、2001 年 7 月 13 日にブラジルで初めて承認された。欧州では 2003 年 6 月 30 日にハンガリーで、米国では 2019 年 11 月に承認されている。なお、当該調査期間中に新たにカナダでの承認が取得されている。これらに加え、サウジアラビア、アラブ首長国連邦（UAE）、バーレーン、オマーン、カタール、クウェートなど湾岸協力理事会（GCC）加盟国でも承認されており、世界 22 ヵ国での承認実績がある。

重症難治性結節性ざ瘡を対象として完了又は実施中の臨床試験において、Sun Pharma 社の本剤による累計被検者曝露数は 3460 人と推定された。その内訳は、性別では男性が 2533 人、女性が 536 人であり、人種別ではアジア人が 1543 人、黒人が 61 人、白人が 96 人、不明が 210 人、その他が 872 人であった。

2025 年 4 月までに累積された世界中の市販後患者曝露数[1]は、Sun Pharma 社の本剤（経口製剤）

[1] 市販後累積患者曝露量の推定方法：患者曝露量の推定値には、世界保健機関（World Health Organization：WHO）協力センターが定め薬物統計手法に基づき、規定 1 日量（Defined Daily Dose: DDD）を用いた。イソトレチノインの DDD は経口投与で 30 mg とされており、1 日あたりの服用量を 30 mg と仮定した。治療期間は、CCDS/RSI に基づき、通常 12～16 週間の治療コースで重症ざ瘡の抑制が達成されることあら、16 週間（112 日間）と設定し、患者 1 人あたりの相投与量を 3360 mg（30 mg × 112 日）として、年間販売量（mg）をこの値で除して曝露数を計

及びその有効成分原薬について、患者治療期間に基づき、それぞれ 6921702 人（欧州：820037 人、欧州提携企業：5795 人、その他：6095870 人）及び 534735 人と推定された。なお、当該報告期間中の市販後患者曝露数は 606669 人と推定されている。

2025 年 5 月 6 日までに、医療関係者からの自発報告として合計 22621 件の副作用が報告されており、うち重篤な副作用は 7612 件、非重篤な副作用は 15009 件であった。最も多かった副作用は器官別大分類（SOC）「消化器系疾患」（3387 件、14.97%）であり、主な症状は口唇乾燥（388 件）及び腹痛（333 件）であった。次に多かったのは「皮膚及び皮下組織疾患」（2875 件、12.71%）であり、主な症状は乾燥肌（761 件）及びざ瘡（580 件）であった。

また、市販後非介入試験（製造販売後調査を含む）において、811 件の重篤な副作用が報告されている。最も多かったのは「傷害、中毒、及び処置合併症」（231 件、28.48%）であり、主な症状は妊娠中の曝露（176 件）及び投薬過誤（14 件）であった。次に多かったのは「精神障害」（208 件、25.65%）であり、主な症状はうつ病（84 件）及び自殺念慮（50 件）であった。

算した。
曝露量の推定は、2024 年 4 月までに入手可能は Sun Pharma 社の世界販売データに基づいて行われた。売上は月単位で集計され、報告期間の開始日が月の中旬（15 日）をまたぐ場合はその月の売上を除外し、終了日が 15 日をまたぐ場合は月全体の売上を含めた。開始日が 15 日より前の場合も同様に月全体の売上を含めた計算した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

神経芽腫は、主に乳幼児に発症する小児がんの一種であり、自律神経の一部である交感神経から発生する腫瘍である。疾患の詳細な背景、発症部位、症状、予後などについては、2.5.1.3.1 を参照されたい。

本疾患は臨床的に多様な経過を示し、一部の症例では自然退縮することもあるが、高リスク群では進行性かつ予後不良であり、集学的治療を行っても 5 年生存率は依然として低く、治療成績の改善が課題となっている。

現在、国際的には INRG 分類（2.7.6.1.a.1.1 参照）に基づき、年齢、病期、*MYCN* 遺伝子の増幅の有無、腫瘍の組織学的特徴などを含む複数の因子によりリスク層別化（低リスク群、中間リスク群、高リスク群）が行われており、日本においても同様の分類が採用されている（2.5.1.3.2 参照）、本剤は、これらのうち高リスク群の神経芽腫患者を対象としている。

高リスク神経芽腫の治療は、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である。欧米では、この集学的治療に続く維持療法として、イソトレチノインによる分化誘導療法と、神経芽腫の表面抗原 GD2 に対するモノクローナル抗体製剤であるジヌツキシマブにインターロイキン-2 などのサイトカイン製剤を併用した免疫療法が現時点の標準治療とされている。一方、日本における維持療法では、ジヌツキシマブが 2021 年 6 月 24 日に承認され、実地診療において日常的に使用され始めているが、イソトレチノインは未だ未承認であり、欧米と同様の維持療法を実地診療として実施することができない。そのため、治療効果を持続させる維持療法の導入は極めて重要であり、本剤はそのニーズにこたえる選択肢として期待されている。

2.5.6.1.2 現行の治療

神経芽腫の治療方針は、INRG 分類に基づくリスク層別化により決定される。各リスク群に応じた治療内容の詳細は、2.5.1.3.2 を参照されたい。

本剤の対象となる高リスク群の神経芽腫患者は、最初治療を終えた後も極めて予後不良である。そのため、免疫療法を併用しない場合の 3 年無増悪生存割合は 20～40%台にとどまる。日本においては、ジヌツキシマブが薬事承認されるまで、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が標準治療とされていた[21)]。現在では、維持療法としてジヌツキシマブ併用の免疫療法が多くの患者に対して実施されている。

一方、欧米においては、維持療法としてイソトレチノインによる分化誘導療法及びジヌツキシマブ併用の免疫療法が実施されている。集学的治療法後の維持療法として実施された CCG-3891 試験[10)]では、イソトレチノイン群は無治療群にと比較して有意な改善が認められている（2.5.4.1 参照）。また、米国 COG によるランダム化比較試験（COG-ANBL0032 試験）では、両剤の同時期併用により生存率の有意な改善が報告されている（2.5.1.3.2 参照）。

これらの治療体系は、寛解導入療法から維持療法に至るまで、使用されるレジメンや薬剤に国や地域ごとの差異はあるが、治療体系としてはおおむね類似している（表 2.5-6）。

表 2.5-6　高リスク神経芽腫 標準治療（日米欧比較）

治療段階	日本（JSPHO）a	米国（NCI/COG）b	欧州（SIOPEN）c
寛解導入療法	シスプラチン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチンなどからなる多剤併用療法	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンとシスプラチン、エトポシドの併用療法	Rapid COJEC（ビンクリスチン、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミドを使用した短期集中型多剤併用）等
局所治療	腫瘍摘出手術+放射線	腫瘍摘出手術+放射線	腫瘍摘出手術+放射線
大量化学療法+自家造血幹細胞移植	1 回(BU-MEL 又は CEM)	1 回（BU-MEL）	1 回（BU-MEL）又は 2 回（Thiotepa→BU-MEL）
維持療法（分化誘導）	イソトレチノイン（未承認）	イソトレチノイン（重症難治性結節性ざ瘡の適応で FDA 承認）	イソトレチノイン（標準治療に抵抗性の重症ざ瘡の適応で EMA 承認）
維持療法（免疫療法）	抗 GD2 抗体+G-CSF+IL-2	抗 GD2 抗体+GM-CSF+IL-2	抗 GD2 抗体±IL-2

a : The Japanese Society of Pediatric Hematology / Oncology
b : Children's Oncology Group/ National Cancer Institute
c : International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group

2.5.6.2　ベネフィット

本試験である SPJ-101CA-NB 試験では、血中薬物動態に関して既報と同様の特性が確認され、製剤の吸収も良好であった。最終症例登録から 1 年後までの追跡期間中にイベント（病勢の進行）が認められたのは 16 例中 1 例のみであり、無イベント生存割合及び全生存割合はそれぞれ 93.8%及び 100%であった。これらの結果は、予後不良とされる高リスク神経芽腫に対する集学的治療後の維持療法として、本剤が有用であることを示している。

イソトレチノインの高リスク神経芽腫に対する維持療法としての有効性は、複数の海外第 III 相試験により示されている。米国で実施された CCG-3891 試験 [10] では、高リスク神経芽腫患者に対し、大量化学療法及び自家造血幹細胞移植後にイソトレチノインを投与した結果、主要評価項目である 3 年無イベント生存率（点推定値±標準偏差）は、イソトレチノイン群で 46±6%、経過観察群で 29±5%であり、本剤の投与が生存率の向上に寄与したことが示された。

高リスク群の神経芽腫患者に対する維持療法としては、抗 GD2 抗体であるジヌツキシマブが 2021 年 6 月に日本で薬事承認されている。一方、米国レジメンで併用される 4 剤のうち、本剤のみが国内未承認であり、本剤に対する医学的ニーズは極めて高い。なお、ジヌツキシマブには重篤な感染症、骨髄抑制、電解質異常、毛細血管漏出症候群、低血圧、眼障害等のリスクがあり、慎重なモニタリングが必要である。また、投与に際してはオピオイド鎮痛剤や抗ヒスタミン薬の併用が必要となることが多く、疼痛や Infusion Reaction などの副作用も高頻度に認められることから、ジヌツキシマブの使用が困難な症例においても、本剤により臨床的ベネフィットが期待される。

本剤は細胞分化誘導療法を作用機序とする経口薬剤であり、投与時の侵襲が少ない。対象患者

の多くが小児であることを考慮すると、投与時の侵襲が少ない経口投与は、小児患者における治療の継続性やQOLの向上に寄与する。

以上より、本剤は治療の選択肢を広げる上でも有用な薬剤であり、安全性及び利便性の観点からも、臨床的ベネフィットが期待される。

2.5.6.3 リスク

本試験結果においては、被験者16例中15例（93.8%）が全6コースの治療を完了し、治療中止となった1例においても服薬率は93.5%であった。全体として服薬率は高く、本剤による維持療法は継続可能性の高い治療であると考えられた。

本試験の主要評価項目である「本剤投与に起因する重症有害事象発生割合」は18.8%（3例）であり、認められた有害事象（高トリグリセリド血症2件、高カルシウム血症1件）はいずれも既知の事象で、管理可能であった。死亡や投与中止に至る事象はなく、安全性は許容範囲内と判断された。

CCG-3891試験においては、皮膚乾燥、粘膜炎、頭痛、肝機能異常、高トリグリセリド血症などの有害事象が報告されており、これらの多くはGrade 1又は2であった。Grade 3又は4の毒性は、イソトレチノイン群の17%に認められた〔アミノトランスフェラーゼ上昇（2%）、腎毒性（2%）、消化器毒性（2%）、皮膚毒性（口唇炎、乾燥、発疹；2%）、感染症（12%）高カルシウム血症（1%）〕。この結果は、本試験における安全性の成績とおおむね一致しており、イソトレチノイン製剤の既知の毒性範囲内であることを支持している。

一方で、本剤は他のビタミンA誘導体と同様に、非臨床試験において催奇形性及び胚・胎児毒性が確認されており、ヒトにおいても重篤な頭蓋顔面、心血管系、中枢神経系などの奇形が報告されている。特に妊娠初期における曝露では、胎児に重篤な先天異常（頭蓋顔面、心血管系、中枢神経系、胸腺、副甲状腺等）が発生する可能性が高く、奇形発生率は約30%に達するとの報告もある。このため、海外においてイソトレチノイン製剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌とされており、妊娠検査の実施及び2種類の避妊法の併用が求められる。さらに、服用中及び服用終了後1ヵ月間は、妊娠、授乳、献血を避ける必要がある。これらのリスクに対しては、医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan：RMP）において「催奇形性」が重要な特定されたリスクとして明確に位置づけられており、添付文書の「警告」「禁忌」「重要な基本的注意」などにおいても、妊娠曝露防止策を含む厳格な注意喚起を行うこととしている。

本剤の適応症である高リスク神経芽腫は、主に小児に発症する疾患であり、本試験においても対象は全て小児であった。したがって、本剤のリスク評価は主に小児集団を中心に行う必要があるが、妊娠可能な女性患者に加え、患者の家族に対しても、催奇形性リスクに対する適切な教育と管理が不可欠である。特に、家庭内での誤用・転用・接触などによる曝露リスクを防止するため、医療従事者による十分な説明と注意喚起が求められる。

また、イソトレチノインの投与を受けた患者においては、うつ病、不安、自殺念慮及び自殺[31]がそれぞれ報告されている[32]。これらの精神症状は本剤の重要なリスクと考えられることから、RMPにおいて「うつ病、自殺傾向及び不安等の精神障害」も重要な特定されたリスクとして位置づけ、添付文書の「重要な基本的注意」に記載することで、医療従事者への適切な注意喚起を行う予定である。

なお、添付文書及び企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）においては、精神障害に関する注意喚起として、投与前の精神疾患の既往の確認、投与中の症状の観察、必要に

応じた専門医への紹介などが求められており、これらの対応は本剤の安全な使用に不可欠である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

イソトレチノインによる分化誘導療法は、欧米において高リスク神経芽腫に対する標準的な維持療法として広く使用されており、日本の「小児がん診療ガイドライン」[5)]においても推奨グレード 1A に位置付けられていることから、その有効性は公知である。また、第 42 回「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」（2020 年 9 月 16 日開催）において、本剤は医療上の必要性が高いと判断されており、当該治療は患者にとって明らかなベネフィットをもたらすものと評価されている。

本剤を用いた国内臨床試験では、症例数が 16 例と限られているものの、15 症例が設定された治療期間を完了し、投与を中止となった 1 例においても服薬率は 93.45%と高かった。主要評価項目である「本剤投与に起因する重症有害事象」の発現割合は 18.8%（3/16 例）であり、事前に設定した許容範囲内であった。重篤な有害事象として認められたものは、原疾患の前治療歴による免疫抑制状態に起因する感染症又は用量制限毒性として既知の事象（高カルシウム血症）のみであり、新たな重大な安全性の懸念は認められなかった。また、本試験においてイベント（病勢の進行）が認められたのは 1 例のみであり、他の被験者では原疾患の悪化は認められず、死亡例も報告されなかった。無イベント生存割合及び全生存割合は、それぞれ 93.8%及び 100%であり、良好な治療成績が示された。また、薬物動態においても既報と同様の特性が確認されている。これらの結果は CCG-3891 試験の結果とも矛盾しないものであり、予後不良とされる高リスク神経芽腫に対する集学的治療後の維持療法として、日本人における本剤の有用性を示すものである。

高リスク神経芽腫は集学的治療を行っても再発率が高く、長期生存率の改善には有効な維持療法の開発や導入が不可欠である。現時点で国内における承認薬は限られており、一定の有効性が示されているものの、再発や予後不良の症例も依然として存在する。そのため、新たな治療選択肢の導入は、既存治療で十分な効果が得られない患者に対するアンメットメディカルニーズの充足に資するものと考えられる。

本剤は他のビタミン A 誘導体と同様に、催奇形性リスクが知られており、妊娠初期の曝露による重篤な先天異常の報告がある。妊娠可能な患者に加え、患者の家族に対しては、教育資材の提供や適切な避妊指導、定期的な妊娠検査の実施などを通じて、妊娠防止策を徹底する。また、うつ病、自殺傾向及び不安などの精神障害に対しても十分な注意喚起を行う。一方で、本剤の主な投与対象は小児であるため、年齢や性別に応じた柔軟なリスク管理が求められる。

本剤は、高リスク神経芽腫という予後不良な疾患に対する維持療法として有用であり、本試験においても良好な結果が示された。Grade 3 又は 4 の有害事象が一部に認められたものの、その多くは既知の毒性であり、高カルシウム血症、好中球数減少及び上気道炎など、適切なモニタリングにより管理可能なものであった。また、生命を脅かすような新たな毒性は確認されておらず、安全性は許容範囲内と考えられる。疾患の重篤性と限られた治療選択肢を踏まえると、本剤のもたらすベネフィットはこれらのリスクを上回っており、神経芽腫に対する本剤のベネフィット・リスクバランスは良好であると判断できる。

2.5.7 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.(M5.4-1)
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. (M5.4-2)
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 (M5.4-3)
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/ (M5.4-4)
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 (M5.4-5)
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 (M5.4-6)
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. (M5.4-7)
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 (M5.4-8)
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. (M5.4-9)
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. (M5.4-10)
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. (M5.4-11)
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. (M5.4-12)
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．(M5.4-13)
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 (M5.4-14)
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;69:762-7. (M5.4-15)
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. (M5.4-16)

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. (M5.4-17)
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. (M5.4-18)
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. (M5.4-19)
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. (M5.4-20)
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. (M5.4-23)
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. (M5.4-24)
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. (M5.4-25)
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. (M5.4-26)
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. (M5.4-27)
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. (M5.4-28)
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. (M5.4-29)
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 (M5.4-22)

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. (M5.4-21)

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_22 Jun2023.pdf (M5.4-30)

31) Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. J Cutan Med Surg. 2000;4:66-70. (M5.4-31)

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. (M5.4-32)