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
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1 緒言

サンファーマ株式会社

イソトレチノイン

略号一覧表

略語・用語	内容
JAN	国内一般的名称（Japanese Accepted Name）
RAR	レチノイン酸受容体（retinoid acid receptor）

2.6.1　緒言

2.6.1.1　医薬品の構造及び薬理学的特性に関する簡潔な情報

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)]。

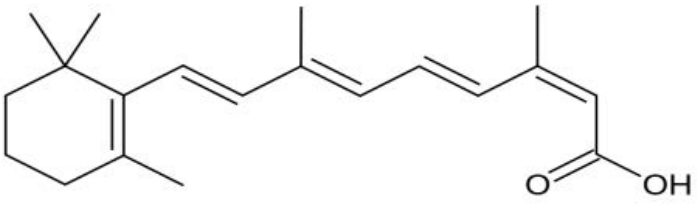
イソトレチノインは海外で重症難治性結節性ざ瘡に対し承認されており、神経芽腫治療薬として適応外使用されている。

一般的名称（JAN）：イソトレチノイン（日本名）、Isotretinoin（英名）

化学名：(2Z,4E,6E,8E)-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

分子量：300.44

図 2.6.1-1　イソトレチノインの構造式



2.6.1.2　予定する効能・効果、用法・用量

＜予定する効能・効果＞

大量化学療法後の神経芽腫

＜予定する用法・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

2.6.1.3 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）

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
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2 薬理試験の概要文

サンファーマ株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
BrdU	5-ブロモデオキシウリジン（5-bromo-2'-deoxyuridine）
cDNA	相補的デオキシリボ核酸（complementary deoxyribonucleic acid）
CDX	細胞株由来異種移植（cell line-derived xenograft）
DAPI	4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール（4’,6-diamidino-2-phenylindole）
EC_{50}	50%効果濃度（half maximal effective concentration）
IC_{50}	50%阻害濃度（50% inhibitory concentration）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid）
MYCN	MYCN 遺伝子
PI	ヨウ化プロピジウム（propidium iodide）
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）
RARE	レチノイン酸応答配列（retinoic acid-response element）
RNA	リボ核酸（ribonucleic acid）
RNase	リボヌクレアーゼ（ribonuclease）
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcription polymerase chain reaction）

目次

頁
略号一覧表 2
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 ヒト RARα、RARβ 及び RARγ に対する結合親和性及び転写活性化能 5
2.6.2.2.2 ヒト神経芽腫細胞株の細胞増殖に対する作用 5
2.6.2.2.3 ヒト神経芽腫細胞株の細胞周期に対する作用 6
2.6.2.2.4 ヒト神経芽腫細胞株に対する分化誘導作用 6
2.6.2.2.5 ヒト神経芽腫細胞株の *MYCN* 及び MYCN タンパク質発現に対する作用 6
2.6.2.2.6 神経芽腫 CDX ラットモデルにおける抗腫瘍効果 7
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.3.1 抗角化作用 7
2.6.2.3.2 脂腺細胞に対する作用 7
2.6.2.3.3 抗炎症作用 7
2.6.2.4 安全性薬理試験 8
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 8
2.6.2.6 考察及び結論 8
2.6.2.7 図表 9
2.6.2.8 参考文献 9

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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。

イソトレチノインは､神経芽腫に対する標準治療薬として豊富な臨床使用実績を有する｡また、ヒトでの使用を支持する多くの非臨床データが得られていることから、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。

イソトレチノインによる抗腫瘍効果には、複数のシグナル伝達経路の関与が示唆されており、特に RAR への結合を介した下流の標的遺伝子の転写活性化が重要な役割を果たしている[1)]｡RAR は、大半の神経芽腫細胞株及び原発腫瘍で発現していることが確認されている[1)]。

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。

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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 ヒト RARα、RARβ 及び RARγ に対する結合親和性及び転写活性化能

添付資料番号 4.2.1.1-1：Idres 2002

イソトレチノインの RAR に対する結合親和性を、特異的リガンドである[^{3}H]-トレチノインを用いた受容体結合試験により評価した。

COS-7 細胞にヒト RARα、RARβ 又は RARγ 遺伝子を導入して強制発現させ、細胞粗抽出液を部分精製して得られたタンパク質画分を用いた。イソトレチノイン（最終濃度 1～1000 nmol/L）による[^{3}H]-トレチノインの特異的結合に対する阻害作用を評価した。GraphPad Prism バージョン 3.0 ソフトウェアを用いて、[^{3}H]-トレチノインの特異的結合に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）を算出した。

その結果、イソトレチノインの RARα、RARβ 及び RARγ に対する IC_{50} はそれぞれ 115、51 及び 365 nmol/L であった。

次に、イソトレチノインの RAR を介した標的遺伝子の転写活性化能を、レポーター遺伝子アッセイにより評価した。COS-7 細胞にヒト RARα、RARβ 又は RARγ 遺伝子を導入した。同時に、レポーター遺伝子としてレチノイン酸応答配列（RARE）に結合したルシフェラーゼ遺伝子を、内部標準として *Renilla* ルシフェラーゼ遺伝子を導入し、レポーター遺伝子アッセイの試験系を構築した。遺伝子導入 24 時間後、細胞にイソトレチノイン（最終濃度 0.01～50000 nmol/L）を添加し、更に 24 時間培養した。細胞を洗浄及び溶解後、細胞溶解液のルシフェラーゼ活性を、デュアルルシフェラーゼアッセイキットを用いて測定し、RARα、RARβ 及び RARγ を介した転写活性化能の 50%効果濃度（EC_{50}）を算出した。

その結果、いずれの RAR サブタイプでも、イソトレチノインによる濃度依存的なルシフェラーゼ活性の増加が認められ、RARα、RARβ 及び RARγ を介した転写活性化能の EC_{50} はそれぞれ 124、47 及び 36 nmol/L であった。

以上より、イソトレチノインは、いずれの RAR サブタイプに対しても濃度依存的に結合し、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することが示された。

2.6.2.2.2 ヒト神経芽腫細胞株の細胞増殖に対する作用

添付資料番号 4.2.1.1-2：Sonawane 2014

ヒト神経芽腫細胞株の細胞増殖に対するイソトレチノインの作用を評価した。ヒト神経芽腫細胞株 6 種［SMS-KCNR、SMS-KANR、SK-N-BE(2)、CHLA-79、CHLA-20 及び SMS-LHN］を、イソトレチノイン（0.001～10 μmol/L）又は溶媒（エタノール）を含む培地で 10 日間培養した。半自動蛍光ベースデジタルイメージング顕微鏡システム（DIMSCAN）を用いて各群の蛍光値を測定及び分析して生細胞数を定量し、増殖阻害作用を評価した。

その結果、評価に用いた細胞株全てで、イソトレチノインによる濃度依存的な増殖阻害作用が認められ、SMS-KANR、CHLA-20 及び SMS-LHN では、評価した最高濃度（10 μmol/L）での阻害率が 90%以上であった。

上記とは異なる複数のヒト神経芽腫細胞株を用いた 5-ブロモデオキシウリジン（BrdU）取り込

みアッセイ及び生細胞数を指標とした細胞増殖アッセイで、イソトレチノインは、臨床的に達成可能な濃度である 5 μmol/L で細胞増殖阻害作用を示すことが報告されている [3]。

これらの結果から、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。

2.6.2.2.3 ヒト神経芽腫細胞株の細胞周期に対する作用

添付資料番号 4.2.1.1-2：Sonawane 2014

ヒト神経芽腫細胞株（SMS-KCNR）を用いて、イソトレチノインの細胞周期に対する作用を評価した。

イソトレチノイン（5 μmol/L）を含む完全培地で細胞を 10 日間培養した。回収した細胞をリボヌクレアーゼ（RNase）処理し、ヨウ化プロピジウム（PI）染色後に蛍光強度をフローサイトメーターで測定した。測定結果は FlowJo ソフトウェアを用いて解析し、各期の細胞割合を算出した。

その結果、イソトレチノイン処理群では、薬剤非添加群に比べて S 期（DNA 合成期）の細胞割合が有意に減少し、G1 期停止作用を示した（薬剤非添加群：22.57 ± 0.91%及びイソトレチノイン処理群：5.34 ± 1.47%、$p<0.0001$、スチューデントの t 検定）。

以上より、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すことが明らかとなった。

2.6.2.2.4 ヒト神経芽腫細胞株に対する分化誘導作用

添付資料番号 4.2.1.1-2：Sonawane 2014

ヒト神経芽腫細胞株 2 種（SMS-KCNR 及び SMS-LHN）に対するイソトレチノインの分化誘導作用を、細胞形態学的及び生化学的手法を用いて評価した。

細胞をイソトレチノイン（5 μmol/L）又は溶媒（エタノール）で 10 日間処理した。4%パラホルムアルデヒドで細胞を固定後、蛍光ファロイジン及び 4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール（DAPI）を用いてそれぞれアクチン及び核染色を行い、共焦点顕微鏡により細胞形態を解析した。また、画像解析ソフトウェア（MetaMorph）を用いて神経突起伸長を定量化した。また、神経細胞マーカーである NeuN 及び MAP-2c の発現を、ウェスタンブロット法により評価した。

ファロイジン染色及び画像解析の結果、いずれの細胞株でもイソトレチノイン処理による顕著な神経突起伸長が認められ、その作用は溶媒処理群と比較して有意であった（$p<0.001$、スチューデントの t 検定）。また、いずれの細胞株でも、イソトレチノイン処理により NeuN 及び MAP-2c 発現量が顕著に増加し、生化学的手法を用いた評価においても分化誘導作用が確認された。

以上より、イソトレチノインは、ヒト神経芽腫細胞株の分化を誘導することが示された。

2.6.2.2.5 ヒト神経芽腫細胞株の *MYCN* 及び MYCN タンパク質発現に対する作用

添付資料番号 4.2.1.1-2：Sonawane 2014

MYCN は、神経芽腫で増幅する遺伝子として同定されたがん原遺伝子であり、細胞分化の阻害、細胞増殖及び転移の促進、アポトーシス抵抗性の付与など、多面的な作用によって神経芽腫の発生及び進行に深く関与すると考えられている [4]。また、*MYCN* の増幅は神経芽腫患者の予後不良と強く相関することが報告されており [4]、リスク分類にも用いられている [5]。

MYCN 増幅型 4 種（SK-N-BE2、SMS-KANR、SMS-KCN 及び SMS-KCNR）を含むヒト神経芽腫

細胞株パネルを用いて、イソトレチノインの *MYCN* 及び MYCN タンパク質発現に対する作用を評価した。

細胞をイソトレチノイン（5 μmol/L）又は溶媒（エタノール）で 10 日間処理後、リボ核酸（RNA）を抽出して相補的デオキシリボ核酸（cDNA）を合成し、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法（TaqMan）を用いて *MYCN* mRNA の発現を定量的に解析した。また、MYCN タンパク質発現は抗 MYCN 抗体を用いたウェスタンブロット法により評価した。

リアルタイム RT-PCR 解析の結果、*MYCN* 増幅型の細胞株 4 種では、イソトレチノイン処理で、溶媒処理に比べて *MYCN* mRNA 発現量が有意に減少した（$p<0.05$、スチューデントの t 検定）。同様に、ウェスタンブロット法を用いた評価では、イソトレチノイン処理によって、*MYCN* 増幅型の細胞株 4 種全てで MYCN タンパク質発現の顕著な減少が認められた。

以上より、イソトレチノインは、*MYCN* 増幅型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減少させることが示された。

2.6.2.2.6　神経芽腫 CDX ラットモデルにおける抗腫瘍効果

添付資料番号 4.2.1.1-3：Ponthan 2003

ヒト神経芽腫細胞株（SH-SY5Y）を用いた CDX ラットモデルでイソトレチノインの抗腫瘍効果を評価した。5～6 週齢の雄性ヌードラット（HsdHan: RNU-rnu）の両後肢に細胞懸濁液（2×10^7 cells/0.2 mL/leg）を皮下投与後、経時的に腫瘍の長径（L）及び短径（W）を測定し、腫瘍体積（$V = L \times W^2 \times 0.44$）を算出した。腫瘍体積が 0.3 mL に達した時点（0 日目）で動物を無作為に 2 群（n = 6～7）に割付けた。各群に溶媒（ピーナッツ油）又はイソトレチノイン（4 mg/mL/日）を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、2 日目から 12 日目まで 2 日に 1 回腫瘍体積を測定した。

イソトレチノイン投与群では溶媒投与群と比較して 2 日目から腫瘍体積の減少傾向が認められ、8 及び 10 日目では腫瘍体積が有意に減少した（8 日目：$p<0.025$、10 日目：$p<0.05$、マンホイットニーの U 検定）。

以上より、神経芽腫 CDX ラットモデルにおいて、イソトレチノインによる抗腫瘍効果が明らかとなった。

2.6.2.3　副次的薬理試験

2.6.2.3.1　抗角化作用

イソトレチノインは、*in vitro* で上皮細胞の分化阻害によりケラチン産生を阻害し[6]、ライノマウスで用量依存的な抗角化作用を示すことが報告されている[7]。

2.6.2.3.2　脂腺細胞に対する作用

イソトレチノインは、ヒト脂腺細胞の増殖を阻害し[8),9),10)]、トリグリセリド、ワックス／ステリルエステル及び遊離脂肪酸の合成を減少させる[10)]ことが報告されている。

2.6.2.3.3　抗炎症作用

イソトレチノインは、*in vitro* で好中球による炎症性メディエーターの放出[11)]、単球の走化性[12)]及びマイトジェン刺激による T 細胞増殖を阻害する[13)]ことが報告されている。

また、自己免疫性脳脊髄炎ラットモデル[13)]及びアジュバント関節炎ラットモデル[14)]において、

イソトレチノインが抗炎症作用を示すことが報告されている。

2.6.2.4 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。マウスを用いた 21 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1 項）及びラットを用いた 12 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2 項）では、一般状態観察を含め中枢神経系、心血管系及び呼吸系に関するパラメータは評価されておらず、これらの器官系に対するイソトレチノインの影響は確認できなかった。一方、Kamm の総説 [23]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）でイソトレチノインを含むレチノイド投与により観察された主な所見は、摂餌量低下、体重増加抑制、紅斑、脱毛、粘膜変化及び長骨骨折、並びにそれに伴う跛行及び異常歩行と記載されており、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対するイソトレチノインの影響を示唆する所見は認められていない。以上より、イソトレチノインの中枢神経系、心血管系及び呼吸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 [15),16),17)]、QT 間隔延長を示さなかったことが報告されている [18),19),20)]。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

イソトレチノインは､神経芽腫に対する標準治療薬として豊富な臨床使用実績を有する｡また､ヒトでの使用を支持する多くの非臨床データが得られていることから、本概要では、原著論文に基づき、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の細胞増殖に対する作用を評価した *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 [21)]や、ヒト神経芽腫細胞株で 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 [22)]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[6),7)]、脂腺細胞に対する作用[8),9),10)]及び抗炎症作用[11),12),13),14)]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[23)]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[15),16),17)]、QT 間隔延長を示さなかったことが報告されている[18),19),20)]。

以上の薬理学的評価の結果から、イソトレチノインの薬理学的プロファイルは明らかにされており、神経芽腫に対して抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

2.6.2.7 図表

図表は本文中の適切な個所に示した。

2.6.2.8 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) 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.（添付資料番号：4.3-21）
4) Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3:a014415.（添付資料番号：4.3-13）
5) 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.（添付資料番号：4.3-6）
6) 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）
7) 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）
8) 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）
9) 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）
10) 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）

11) 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）

12) 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）

13) 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）

14) 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）

15) 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）

16) 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）

17) 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）

18) 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）

19) 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）

20) 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）

21) 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）

22) 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）

23) 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）

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
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.3 薬理試験概要表

サンファーマ株式会社

目次

頁
2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 4
2.6.3.4 安全性薬理試験 4
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 4

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test article: Isotretinoin

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Publication	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics				
In vitro binding and transactivation potential of isotretinoin for RARα, RARβ and RARγ	Radioligand binding assays and transactivation cell-based reporter gene assays	*In vitro*	Idres 2002	4.2.1.1-1
Effects of isotretinoin on cell growth, cell cycle, cell differentiation and MYCN expression of human neuroblastoma cell lines	SMS-KCNR, SMS-KCN, SMS-KANR, SK-N-BE(2), CHLA-79, CHLA-20 and SMS-LHN	*In vitro*	Sonawane 2014	4.2.1.1-2
Anti-tumor activity of isotretinoin in a neuroblastoma xenograft rat model *in vivo*	HsdHan: RNU-rnu rat	Oral gavage	Ponthan 2003	4.2.1.1-3
Secondary Pharmacodynamics				
Not applicable				
Safety Pharmacology				
Not applicable				
Pharmacodynamic Drug Interaction				
Not applicable				

CTD = common technical document; GLP = good laboratory practices; RAR = retinoid acid receptor

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2 に要約した。

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.3.4　安全性薬理試験

該当資料なし

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし