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
2.6.4 薬物動態試験の概要文

サンファーマ株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
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）
$AUC_{0-\infty}$	投与 0 から無限大時間までの濃度–時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time 0 to infinity）
C_{max}	最高濃度（maximum concentration）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
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）
RAR	レチノイン酸受容体（retinoid acid receptor）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
t_{max}	最高濃度到達時間（time of maximum concentration）
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
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.3.1 妊娠雌マウスに単回又は反復経口投与後のイソトレチノイン及び代謝物の薬物動態 5
2.6.4.3.2 妊娠雌ラットに単回経口投与後のイソトレチノイン及び代謝物の薬物動態 6
2.6.4.3.3 妊娠雌ラットに6日間反復経口投与後のイソトレチノイン及び代謝物の薬物動態 7
2.6.4.3.4 ラットに7日間反復経口投与後のイソトレチノイン及び代謝物の薬物動態 8
2.6.4.3.5 妊娠雌サルに反復経鼻胃管投与後のイソトレチノイン及び代謝物の薬物動態 8
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.4.1 マウスに単回経口投与後の組織内分布 10
2.6.4.4.2 ヒト血漿中タンパク結合 10
2.6.4.4.3 胎盤通過 10
2.6.4.5 代謝 11
2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 11
2.6.4.5.1.1 CYP による代謝 11
2.6.4.5.1.2 UGT による代謝 13
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 13
2.6.4.5.3 代謝経路 13
2.6.4.6 排泄 15
2.6.4.6.1 マウスに単回経口投与後の排泄 15
2.6.4.6.2 乳汁排泄 15
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 15
2.6.4.8 考察及び結論 16
2.6.4.9 図表 16
2.6.4.10 参考文献 16

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 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」にてイソトレチノインは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物動態学的プロファイルは、長期にわたり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薬物動態を評価した。評価に使用した論文を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1　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

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）の 4 時間間隔での 3 回反復経口投与において、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）を単回経口投与した時、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）を反復経口投与時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_{0-24}）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血漿中代謝物の AUC_{0-24} 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。

マウスへのイソトレチノイン（10 mg/kg）単回経口投与後の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。評価した全ての組織で t_{max} は投与後 5～30 分であり、$t_{1/2}$ は 11～51 分であった。

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。

ヒト試料を用いてイソトレチノインの代謝を評価した。ヒト肝ミクロソーム中でイソトレチノイン（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にチトクローム P450（CYP）が関与していると考えられた。また、ヒト肝及び小腸ミクロソーム中でイソトレチノイン（100 µmol/L）及び 4−オキソ−イソトレチノイン（100 µmol/L）を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、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）が関与していると考えられた。更に CYP 又は UGT 発現系及び CYP 特異的阻害剤を用いた評価により、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（10 mg/kg）を単回経口投与し、投与後 72 時間までの尿及び糞並びに投与 72 時間後に消化管内容物を採取した結果、大部分は糞中に排泄された。

2.6.4.2 分析法

イソトレチノイン及び代謝物濃度は高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。また、放射能濃度は液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 妊娠雌マウスに単回又は反復経口投与後のイソトレチノイン及び代謝物の薬物動態

添付資料番号 4.2.2.2-1：Kraft 1991

妊娠 11 日目の雌 NMRI マウス（4 匹／時点）にイソトレチノイン（100 mg/kg）を単回又は 4 時

間間隔で 3 回反復経口投与し、イソトレチノイン及び代謝物の曝露量を評価した。単回投与又は投与 3 回目の 1 及び 2 時間後の血漿、胎盤及び胚中イソトレチノイン及び代謝物濃度を測定した（表 2.6.4-2）。

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。血漿中の主要代謝物であるイソトレチノイングルクロナイド濃度（投与 1 時間後で 17.36 μg/mL）はイソトレチノイン濃度より高かった一方、4−オキソ−イソトレチノイン濃度は低く、投与 1 時間後で 0.07 μg/mL であった。また、3 回の反復投与によってイソトレチノインに明確な蓄積性は認められなかった。胎盤及び胚中でもイソトレチノイン及び代謝物が検出された。

表 2.6.4-2　妊娠雌マウスにイソトレチノインを単回又は反復投与した時のイソトレチノイン及び代謝物の血漿中濃度

Compound	Concentration (μg/mL)			
	Single dose		3rd dose	
	1 hr	2 hr	1 hr	2 hr
Isotretinoin	11.28 ± 4.89	2.84 ± 1.10	11.03 ± 2.76	4.25 ± 4.23
4-oxo-isotretinoin	0.07 ± 0.05	Trace	0.36 ± 0.21	0.27 ± 0.15
Isotretinoin glucuronide	17.36 ± 8.51	14.15 ± 10.36	28.8 ± 12.99	30.56 ± 24.75
Tretinoin	0.39 ± 0.24	0.33 ± 0.29	0.12 ± 0.05	0.15 ± 0.26
4-oxo-tretinoin	0.11 ± 0.09	Trace	0.37 ± 0.31	0.13 ± 0.12
Tretinoin glucuronide	−	0.25 ± 0.15	0.20 ± 0.25	0.11 ± 0.08
Retinol	0.02 ± 0.02	0.06 ± 0.05	0.02 ± 0.03	0.01 ± 0.001

[Source] Module 4.2.2.2-1: Kraft 1991, Table 3
Data are presented as mean ± standard deviation.

2.6.4.3.2　妊娠雌ラットに単回経口投与後のイソトレチノイン及び代謝物の薬物動態

添付資料番号 4.2.2.2-2：Tembe 1996

妊娠 10 日目の雌 Wistar ラット（5 匹／群）にイソトレチノイン（500 又は 1000 mg/kg）を単回経口投与し、イソトレチノイン及び代謝物の曝露量を評価した。投与前並びに投与 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0 及び 10.0 時間後に採血し、血漿中イソトレチノイン及び代謝物濃度を測定して薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-3）。

イソトレチノインの曝露量は用量に応じて増加し、t_{max} は 2〜4 時間であった。4−オキソ−イソトレチノインの t_{max} は 8〜10 時間であり、イソトレチノインに比べて遅く、これは 4−オキソ−イソトレチノインがイソトレチノインから代謝されて生成されるためと考えられる。

表 2.6.4-3　妊娠雌ラットにイソトレチノインを単回経口投与した時の血漿中イソトレチノイン及び代謝物の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	Compound	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-10} (μg･hr/mL)	t_{max} (hr)
500	Isotretinoin	9.07 ± 1.01	47.9 ± 9.6	1.9 ± 0.3
	4-oxo-isotretinoin	3.55 ± 0.60	20.3 ± 3.5	8.1 ± 0.7
	Tretinoin	0.46 ± 0.12	1.56 ± 0.38 a)	1.7 ± 0.4
	4-oxo-tretinoin	0.15 ± 0.02	0.87 ± 0.12	6.9 ± 1.2
1000	Isotretinoin	18.49 ± 2.64	110.8 ± 14.1	3.6 ± 1.2
	4-oxo-isotretinoin	5.76 ± 0.61	30.0 ± 2.7	9.7 ± 0.4
	Tretinoin	0.97 ± 0.24	4.02 ± 0.78 a)	1.8 ± 0.2
	4-oxo-tretinoin	0.25 ± 0.02	1.55 ± 0.13	8.5 ± 1.2

[Source] Module 4.2.2.2-2: Tembe 1996, Table 2
Data are presented as mean ± standard errors.
AUC_{0-10} = area under the concentration-time curve from time 0 to 10 hours post-dose; C_{max} = maximum concentration; t_{max} = time of maximum concentration
a)　Data are presented as area under the concentration-time curve from time 0 to infinity ($AUC_{0-\infty}$).

2.6.4.3.3　妊娠雌ラットに 6 日間反復経口投与後のイソトレチノイン及び代謝物の薬物動態

添付資料番号 4.2.2.2-3：Collins 1994

妊娠雌 Wistar ラット（4～6 匹／時点）にイソトレチノイン（75 mg/kg/日）を妊娠 7～12 日に 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、イソトレチノイン及び代謝物の曝露量を評価した。最終投与前並びに投与 0.5、1、2、3、4、6、10、24 及び 36 時間後に血液及び胚を採取し、イソトレチノイン及び代謝物濃度を測定して薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-4）。

血漿中代謝物の AUC_{0-24} はイソトレチノイングルクロナイドが最も高く、次いで 4−オキソ−イソトレチノインであり、それぞれイソトレチノインの AUC_{0-24} の 1.9 及び 1.2 倍であった。また、胚中でもイソトレチノイン及び代謝物が検出された。

表 2.6.4-4　妊娠雌ラットにイソトレチノインを反復経口投与した時のイソトレチノイン及び代謝物の曝露量

Compound	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	AUC_{0-24} (ng･hr/g wet weight)
	Plasma	Embryo
Isotretinoin	9226	789
4-oxo-isotretinoin	10907	259
Isotretinoin glucuronide	17071	N.D.
Tretinoin	373	403
4-oxo-tretinoin	697	58
Tretinoin glucuronide	889	N.D.
Retinol	718	2233

[Source] Module 4.2.2.2-3: Collins 1994, Table 5
Data are presented as mean.
AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose; N.D. = not detected

2.6.4.3.4 ラットに 7 日間反復経口投与後のイソトレチノイン及び代謝物の薬物動態

添付資料番号 4.2.2.2-4：Ferguson 2006

雌雄 Sprague-Dawley ラット（3 匹／群）にイソトレチノイン（7.5 又は 15 mg/kg/日）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、イソトレチノイン及び代謝物の曝露量を評価した。最終投与 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0 及び 8.0 時間後に採血し、投与 7 日目における血清中イソトレチノイン及び代謝物濃度を測定して薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-5）。

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。イソトレチノイン及び代謝物の最高濃度（C_{max}）及び投与 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は概して用量の増加に伴って増加した。また、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。

表 2.6.4-5 雌雄ラットにイソトレチノインを 7 日間反復経口投与後の血清中イソトレチノイン及び代謝物の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	Compound	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0-\infty}$ (μg･min/mL)		t_{max} (min)		$t_{1/2}$ (min)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
7.5	Isotretinoin	563	590	113	135	90	120	90	89
	4-oxo-isotretinoin	250	387	130	134	180	240	256	211
	Tretinoin	64	41	9.9	8.3	60	120	81	88
15	Isotretinoin	1640	883	233	202	90	90	64	120
	4-oxo-isotretinoin	330	477	118	275	240	240	156	285
	Tretinoin	77	78	11	14	90	120	56	100

[Source] Module 4.2.2.2-4: Ferguson 2006, Table 1
Data are presented as mean.
$AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum concentration; F = female; M = male; t_{max} = time of maximum concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life

2.6.4.3.5 妊娠雌サルに反復経鼻胃管投与後のイソトレチノイン及び代謝物の薬物動態

添付資料番号 4.2.2.2-5：Hummler 1994

妊娠雌カニクイザル（21 匹）にイソトレチノイン（2.5 mg/kg/日）を妊娠 16～26 日に 1 日 1 回（2.5 mg/kg）、妊娠 27～31 日に 1 日 2 回（2 × 2.5 mg/kg）、約 8 時間間隔で反復経鼻胃管投与し、イソトレチノイン及び代謝物の曝露量を評価した。妊娠 26 日の投与前並びに投与 0.5、1、2、4、6 及び 8 時間後、妊娠 27～30 日の 1 回目の投与前並びに投与 8 時間後、妊娠 31 日の 1 回目の投与前並びに投与 1、2 及び 4 時間後、2 回目の投与前並びに投与 0.5、1、2、4、6、8、12、24、36 及び 48 時間後に採血した。また、胚を妊娠 31 日の 2 回目の投与前並びに投与 2、4、8、12 及び 24 時間後に採取した。血漿及び胚中のイソトレチノイン及び代謝物濃度を測定して薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-6）。

血漿中代謝物の AUC_{0-24} 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り、それぞれイソトレチノインの AUC_{0-24} の 0.7～0.8 及び 0.1 倍であった。また、胚中でもイソトレチノイン及び代謝物が検出された。

表 2.6.4-6　妊娠雌カニクイザルにイソトレチノインを反復経鼻胃管投与した時のイソトレチノイン及び代謝物の曝露量

Compound	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)		AUC_{0-24} (ng･hr/g wet weight)
	Plasma		Embryo[a)]
	GD 26	GD 31[b)]	GD 31[b)]
Isotretinoin	1755 ± 972	2325 ± 1099	956
4-oxo-isotretinoin	1173 ± 732	1784 ± 1039	590
Isotretinoin glucuronide	233 ±134	265 ± 135	N.C.
Tretinoin	58.2 ±23.4	55.9 ± 20.4	316[c)]
4-oxo-tretinoin	N.C.	N.C.	N.C.
Tretinoin glucuronide	86.9 ± 24.1	190 ± 85.8	N.C.

[Source] Module 4.2.2.2-5: Hummler 1994, Table 1
Data are presented as mean ± standard deviation for plasma and as mean for embryo.
AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose; GD = gestation day; N.C. = not calculated
a) Three to 5 animals at each time point
b) Calculated from the second dose
c) 225 ng･hr/g wet weight of endogenous tretinoin value is included

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 マウスに単回経口投与後の組織内分布

添付資料番号 4.2.2.3-1：Kalin 1982

雄 BDF1 マウス（3 匹／時点）にイソトレチノイン（10 mg/kg）を単回経口投与し、組織内分布を評価した。血清及び組織中イソトレチノイン濃度を測定して薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-7）。

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

表 2.6.4-7 雄マウスにイソトレチノインを単回経口投与した時の血清及び組織中イソトレチノインの薬物動態パラメータ

Tissue	C_{max} (μg/g)	$t_{1/2}$ (min)
Serum	8.33 ± 2.21[a)]	19
Liver	5.96 ± 1.37	19
Lung	1.99 ± 0.37	15
Small intestines	19.3 ± 4.0	11
Kidney	1.10 ± 0.19	15
Spleen	1.74 ± 1.08	17
Large intestines	0.44 ± 0.12	14
Fat	3.83 ± 1.36	15
Heart	2.14 ± 0.50	16
Brain	0.97 ± 0.22	16
Muscle	0.67 ± 0.27	17
Testes	0.26 ± 0.10	11
Bladder	0.92[b)]	51

[Source] Module 4.2.2.3-1: Kalin 1982, Table 1
Data are presented as mean ± standard deviation.
C_{max} = maximum concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life
a) μg/mL
b) Pooled sample data

2.6.4.4.2 ヒト血漿中タンパク結合

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 [3)]。

2.6.4.4.3 胎盤通過

マウス、ラット及びサルにイソトレチノインを反復経口投与し、胎盤通過性を評価した。その結果、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示唆された（マウス；2.6.4.3.1 項、ラット；2.6.4.3.3 項、サル：2.6.4.3.5 項）。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝

2.6.4.5.1.1 CYP による代謝

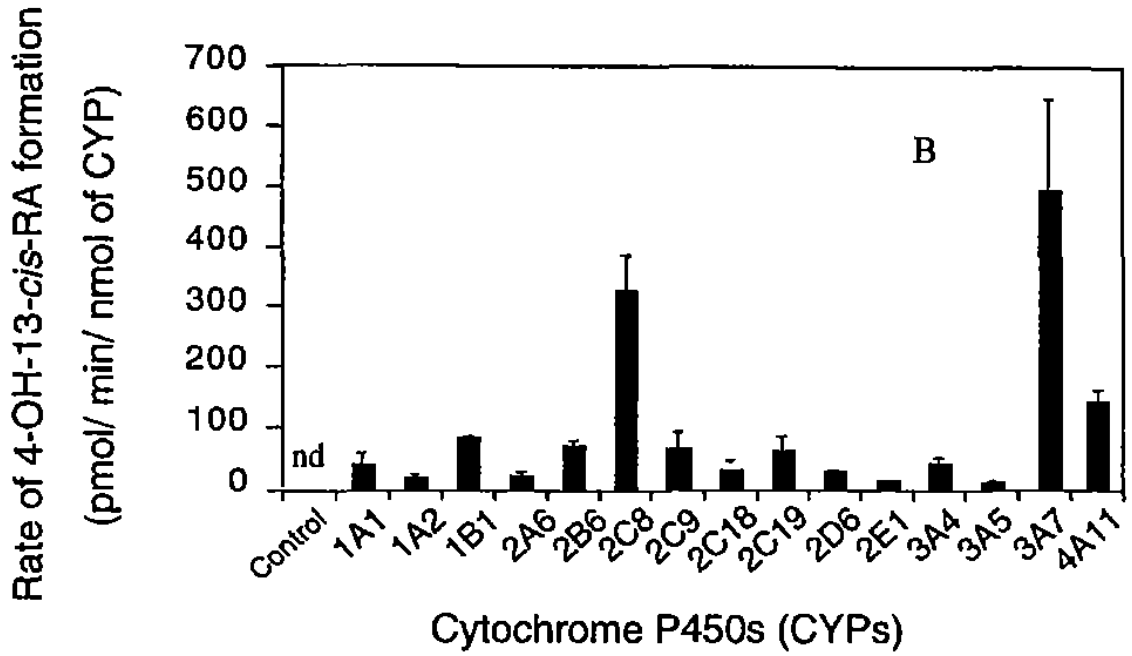
添付資料番号 4.2.2.4-1：Marill 2002

ヒト肝ミクロソームを用いてイソトレチノインの CYP による代謝を評価した。イソトレチノイン（10 μmol/L）を NADPH 存在下でインキュベーションしたとき、代謝物として 4–オキソ–イソトレチノイン、4–ヒドロキシ–イソトレチノイン及びトレチノインが確認された一方、NADPH 非存在下でインキュベーションしたとき、代謝物としてトレチノインのみが確認された。以上より、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に CYP が関与していると考えられた。

次に、ヒト肝ミクロソーム及び各種 CYP 発現系ヒトリンパ芽球ミクロソームを用いて 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に関与する CYP 分子種について詳細に検討した。まず、ヒト肝ミクロソームでの 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率（総レチノイン関連物質に対する割合）と様々な CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4/5 及び 4A9/11）の指標活性との相関を評価した。その結果、両代謝物ともに生成率と CYP2B6、2C8、3A4/5 及び 2A6 の指標活性との間に相関が認められた。また、CYP 発現系ヒトリンパ芽球ミクロソームによる 4–ヒドロキシ–イソトレチノインの生成は、主に CYP3A7 及び 2C8 が関与していた（図 2.6.4-1）。さらに、ヒト肝ミクロソームでの 4–ヒドロキシ–イソトレチノインの生成は、CYP2C8 及び 3A 特異的阻害剤により阻害された（図 2.6.4-2）。

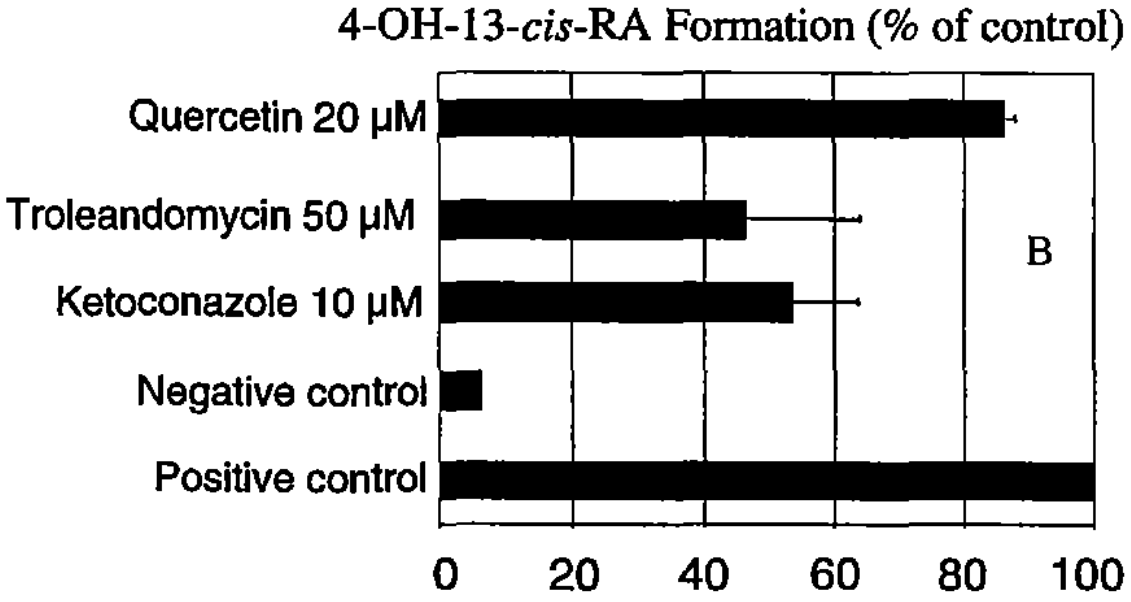
以上の結果と、CYP3A7 はヒト胎児及び新生児の肝臓での主要な分子種であり、出生後 2 週間以降は急激に減少すること [4)] も踏まえ、肝臓におけるイソトレチノインの代謝には主に CYP2C8 及び 3A4 が関与すると考えられた。

図 2.6.4-1　各種 CYP 発現系ヒトリンパ芽球ミクロソームでの 4−ヒドロキシ−イソトレチノインの生成



[Source] Module 4.2.2.4-1: Marill 2002, Figure 5
Results are the mean of three independent determinations (error bars, SEM).
4-OH-13-cis-RA = 4-hydroxy-isotretinoin, SEM = standard error of the mean

図 2.6.4-2　ヒト肝ミクロソームでの 4−ヒドロキシ−イソトレチノイン生成に対する CYP 特異的阻害剤の影響



[Source] Module 4.2.2.4-1: Marill 2002, Figure 6
Mean of three experiments ± SEM.
Negative control, without NADPH; positive control, with NADPH and without inhibitor.
Inhibitors; quercetin, CYP2C8; troleandomycin and ketoconazole, CYP3A
4-OH-13-cis-RA = 4-hydroxy-isotretinoin, CYP = cytochrome P450, NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, SEM = standard error of the mean

2.6.4.5.1.2 UGT による代謝

添付資料番号 4.2.2.4-2：Rowbotham 2010

ヒト肝及び小腸ミクロソームを用いて、イソトレチノイン及び 4−オキソ−イソトレチノインのグルクロン酸抱合を評価した。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）を 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（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17）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。その結果、複数の UGT 発現系（UGT1A1、1A3、1A7、1A8 及び 1A9）が関与することが示唆されたが、このうち 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。

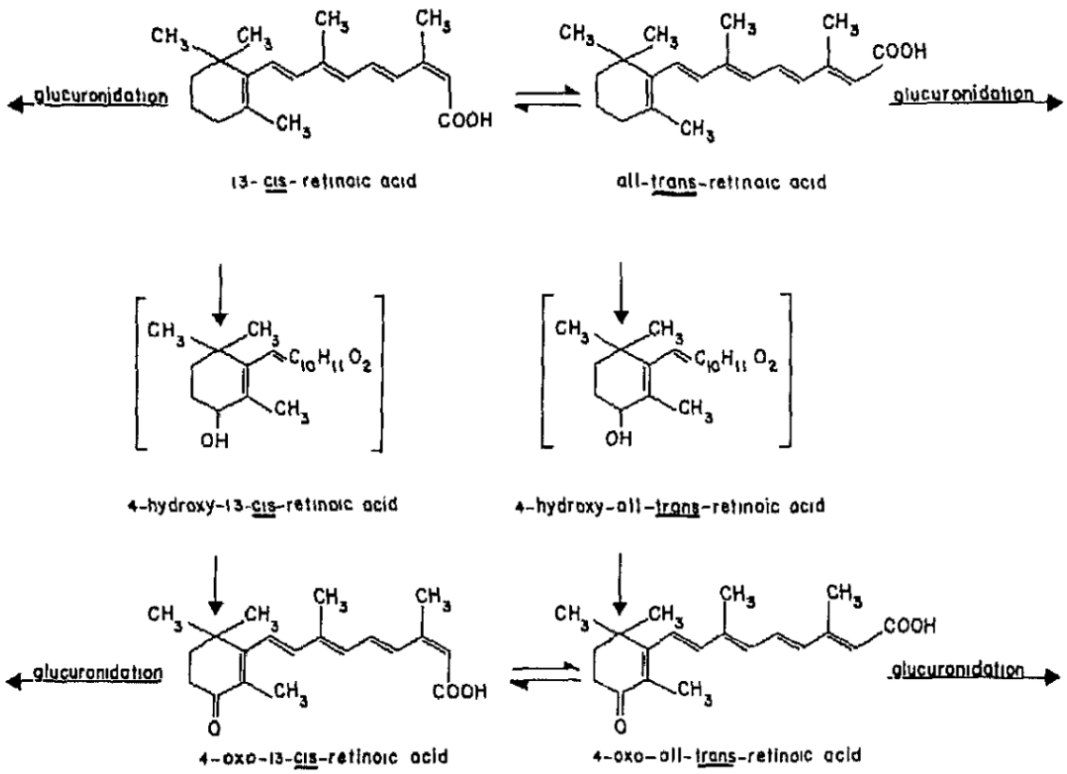
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝

イソトレチノインの血漿中主要代謝物は、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（2.6.4.3 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。

2.6.4.5.3 代謝経路

イソトレチノインの推定代謝経路を図 2.6.4-3 に示す[5)]。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 2.6.4-3　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-retinoic acid = 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

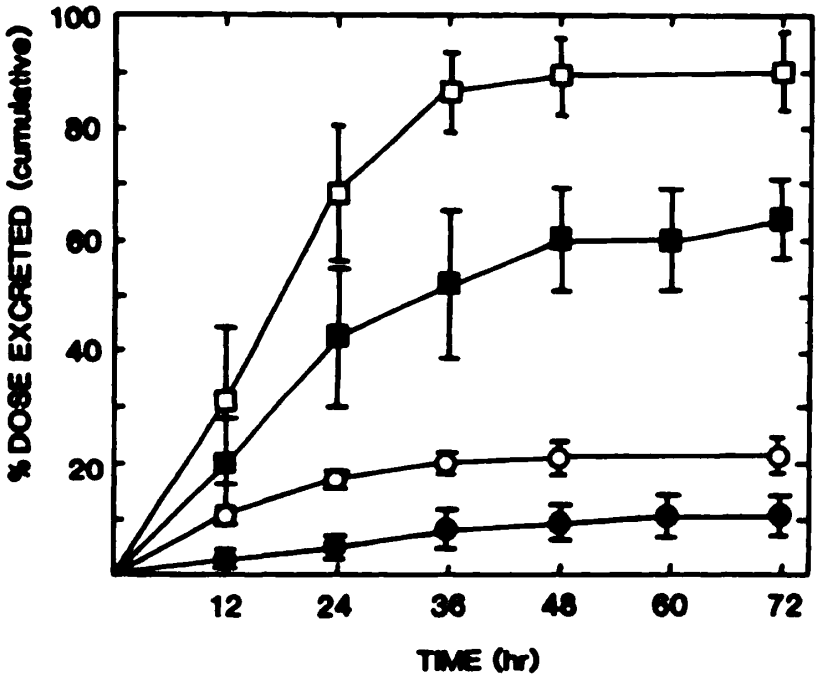
2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 マウスに単回経口投与後の排泄

添付資料番号 4.2.2.3-1：Kalin 1982

BDF1 雄マウス（3 匹）に[^{3}H]-イソトレチノイン（10 mg/kg）を単回経口投与し、尿及び糞中排泄を評価した。投与後 72 時間までの尿及び糞並びに投与 72 時間後に消化管内容物を採取し、放射能濃度を測定した。その結果、投与 72 時間後までに投与した総放射能の 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（図 2.6.4-4）。

図 2.6.4-4 雄マウスに[^{3}H]-イソトレチノインを単回経口投与した時の累積尿及び糞中排泄率推移



[Source] Module 4.2.2.3-1: Kalin 1982, Figure 5
□ = cumulative fecal excretion rate after oral administration of [^{3}H]-isotretinoin; ○ = cumulative urinary excretion rate after oral administration of [^{3}H]-isotretinoin; ■ = cumulative fecal excretion rate after oral administration of [^{3}H]- N-(2-hydroethtyl)-all-trans-retinamide (N-HOERA); ● = cumulative urinary excretion rate after oral administration of [^{3}H]-N-HOERA
Data are presented as mean ± standard deviation.

2.6.4.6.2 乳汁排泄

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、又は母乳産生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。

2.6.4.7 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い。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が、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[3)]。また、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。

2.6.4.8 考察及び結論

イソトレチノインの薬物動態学的プロファイルは、長期にわたり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）論文を用いて薬物動態を評価した。さらに、海外の添付文書[3)]で報告されているデータを含めて考察した。

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 C_{max} に達した後、速やかに消失した。マウスへのイソトレチノイン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を単回経口投与後の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[3)]。

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。

以上の結果から、イソトレチノインを経口投与後の吸収、分布、代謝及び排泄は明らかにされており、ヒトでの使用が支持される。

2.6.4.9 図表

本文中に記載した。

2.6.4.10 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) ABSORICA/ABSORICA LD, US prescribing information. Revised: July 2023.（添付資料番号：4.3-1）
4) 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.（添付資料番号：4.3-30）
5) 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）

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
2.6.5 薬物動態試験概要表

サンファーマ株式会社

目次

頁
2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 4
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 4
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 4
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 4
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 4
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 4
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 4
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 4
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 5
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 5
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 5
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 5
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 5
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 5

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Type of Study/Description	Test System	Test article	Method of Administration	Publication	Location in CTD
Absorption					
Single and multiple dose	Mouse	Isotretinoin	Oral gavage	Kraft 1991	4.2.2.2-1
Single dose	Rat	Isotretinoin	Oral gavage	Tembe 1996	4.2.2.2-2
Multiple dose	Rat	Isotretinoin	Oral gavage	Collins 1994	4.2.2.2-3
Multiple dose	Rat	Isotretinoin	Oral gavage	Ferguson 2006	4.2.2.2-4
Multiple dose	Monkey	Isotretinoin	Nasogastric intubation	Hummler 1994	4.2.2.2-5
Distribution					
Single-dose tissue distribution	Mouse	Isotretinoin	Oral gavage	Kalin 1982	4.2.2.3-1
Metabolism					
CYP substrate	Human liver microsomes, Lymphoblast microsomes expressing a single human CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7, 4A11	Isotretinoin	*In vitro*	Marill 2002	4.2.2.4-1
UGT substrate	Human liver and intestinal microsomes, Recombinant UGT1A1, 1A3,1A4, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B4, 2B7, 2B15 and 2B17	Isotretinoin, 4-oxo-isotretinoin	*In vitro*	Rowbotham 2010	4.2.2.4-2
Excretion					
Urine and feces	Mouse	[^{3}H]-Isotretinoin	Oral gavage	Kalin 1982	4.2.2.3-1
Pharmacokinetic Drug Interaction					
Not applicable					

CTD = common technical document, CYP= cytochrome P450, UGT=uridine diphosphate glucuronosyltransferase

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

該当資料なし

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.4.3 に要約した。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.4.3 に要約した。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.4.4.1 に要約した。

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.4.4.2 に要約した。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.4.3 に要約した。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

2.6.4.5.2 に要約した。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

2.6.4.5.1 に要約した。

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

2.6.4.5.3 に要約した。

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当資料なし

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

2.6.4.6.1 に要約した。

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当資料なし

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

該当資料なし

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

該当資料なし