

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 抗GD2モノクローナル抗体 ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）製剤 ユニツキシン[®]点滴静注17.5mg/5mL UNITUXIN[®] I.V. injection 17.5mg/5mL
--

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（5 mL）中 ジヌツキシマブ（遺伝子組換え） 17.5 mg
一般名	和名：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Dinutuximab（Genetical Recombination）（JAN） dinutuximab（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年6月23日 薬価基準収載年月日：2021年8月12日 販売開始年月日：2021年9月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7702 医療関係者向けホームページ https://www.ohara-ch.co.jp

本IFは2021年9月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	30
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	30
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	32
1. 販売名	4	8. 副作用	32
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	37
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	37
5. 化学名（命名法）又は本質	4	12. その他の注意	37
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	38
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	38
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	42
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	42
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	42
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	42
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	42
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	42
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	42
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	42
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	42
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	43
9. 溶出性	7	11. 再審査期間	43
10. 容器・包装	7	12. 投薬期間制限に関する情報	43
11. 別途提供される資材類	8	13. 各種コード	43
12. その他	8	14. 保険給付上の注意	43
V. 治療に関する項目	9	XI. 文献	44
1. 効能又は効果	9	1. 引用文献	44
2. 効能又は効果に関連する注意	9	2. その他の参考文献	44
3. 用法及び用量	9	XII. 参考資料	45
4. 用法及び用量に関連する注意	9	1. 主な外国での発売状況	45
5. 臨床成績	12	2. 海外における臨床支援情報	46
VI. 薬効薬理に関する項目	24	XIII. 備考	50
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	50
2. 薬理作用	24	2. その他の関連資料	50
VII. 薬物動態に関する項目	26		
1. 血中濃度の推移	26		
2. 薬物速度論的パラメータ	28		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28		
4. 吸収	28		
5. 分布	28		
6. 代謝	29		
7. 排泄	29		
8. トランスポーターに関する情報	29		
9. 透析等による除去率	29		
10. 特定の背景を有する患者	29		
11. その他	29		

略語表

略語	略語内容
ADCC	抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)
CDC	補体依存性細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity)
CTCAE	有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DIN/FIL/TEC 群	国内臨床試験 (GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験) における本剤 (DIN)、フィルグラスチム (遺伝子組換え) (FIL) 及びテセロイキン (遺伝子組換え) (TEC) 投与群
DIN/MIL/TEC 群	国内第 I/IIa 相試験 (GD2-PI 試験) における本剤 (DIN)、ミリモスチム (MIL) 及びテセロイキン (遺伝子組換え) (TEC) 投与群
DLT	用量制限毒性 (dose-limiting toxicity)
EFS	無イベント生存率 (event-free survival)
E : T 比	エフェクター細胞 (E) とターゲット細胞 (T) の比 (Effector to Target cell)
GD	ジシアロガングリオシド (disialoganglioside)
G-CSF	顆粒球コロニー形成刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor)
GM-CSF	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
HACA	ヒト抗キメラ抗体 (human anti-chimeric antibody)
IgG	免疫グロブリン G (immunoglobulin G)
IL-2	インターロイキン-2 (interleukin-2)
ITT	intent-to-treat
MedDRA	国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
NCI	米国国立がん研究所 (National Cancer Institute)
NK	Natural Killer
OS	全生存率 (overall survival)
PBMC	末梢血単核細胞 (peripheral blood mononuclear cell)
RA	イソトレチノイン (ビタミン A 誘導体)
TK	Toxicokinetics
UTC	米国 United Therapeutics 社 (United Therapeutics Corporation)
ジヌツキシマブ	ジヌツキシマブ (遺伝子組換え)
テセロイキン	テセロイキン (遺伝子組換え)
フィルグラスチム	フィルグラスチム (遺伝子組換え)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ユニツキシ[®]点滴静注 17.5mg/5mL（以下、本剤）の有効成分であるジヌツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、ジヌツキシマブ）は、ジシアログングリオシド（disialoganglioside : GD）2 を標的としたマウス抗 GD2 モノクローナル抗体の可変部とヒト免疫グロブリン G（immunoglobulin G : IgG）の定常部からなるマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体である¹⁾。GD2 は、正常な神経細胞、メラノサイト、末梢神経に局在している糖脂質だが、神経芽腫にも特異的に発現している²⁾。

本剤は、神経芽腫細胞等の細胞膜上に発現する GD2 に結合し、抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC）活性及び補体依存性細胞傷害（complement-dependent cytotoxicity : CDC）活性により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{3)~6)}。また、フィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、フィルグラスチム）及びテセロイキン（遺伝子組換え）（以下、テセロイキン）と本剤を併用することで、ADCC エフェクター細胞である好中球や Natural Killer（NK）細胞等を活性化し、本剤による ADCC 活性が増強すると考えられている^{7)・8)}。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

海外での神経芽腫に対する開発は、1995 年 8 月から、米国国立がん研究所（National Cancer Institute : NCI）により、大量化学療法を含む集学的治療施行後の神経芽腫患者等を対象とした本剤と当時は国内未承認の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor : GM-CSF）製剤を併用投与する第 I 相試験（CCG-0935）が実施された^{9)・10)}。その後、2001 年 10 月から、NCI により、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者を対象とした本剤と当時は国内未承認の GM-CSF 製剤（サルグラモスチム）、インターロイキン-2（interleukin-2 : IL-2）製剤（aldesleukin）及びイソトレチノイン（RA）の併用療法（RA+免疫療法群）とイソトレチノイン単独投与群（RA 療法群）を比較する第 III 相試験（DIV-NB-301 試験）が実施された。なお、本試験は 2 年時の中間解析の結果、RA 療法群と比較して、RA+免疫療法群で無イベント生存率（event-free survival : EFS）及び全生存率（overall survival : OS）に臨床的に重要かつ統計学的に有意な改善が認められ、有効中止となった^{9)・11)}。

（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

この結果を踏まえ、NCI より開発を引き継いだ米国 United Therapeutics 社（United Therapeutics Corporation : UTC）が、2015 年 3 月に米国で、2018 年 11 月にカナダで、高リスク神経芽腫に対する承認を取得した¹²⁾。（「XII. 参考資料」の項参照）

日本での神経芽腫に対する開発は、地方独立行政法人大阪市民病院機構 大阪市立総合医療センターにより、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の革新的がん医療実用化研究事業等による医師主導治験として 2 試験（GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験）が、それぞれ 2013 年 10 月及び 2016 年 7 月から実施された。なお、海外での併用薬は、日本で上市されていなかったため、日本で使用可能な顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF）製剤（フィルグラスチム）及び IL-2 製剤（テセロイキン）を用いた日本独自の併用療法（DIN/FIL/TEC 群）の DIV-NB-301 試験における RA+免疫療法（米国レジメン群）に対する非劣性を評価することとなった。その結果、DIN/FIL/TEC 群の米国レジメン群に対する非劣性が示された^{13)・14)}。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

以上から、大原薬品工業株式会社が承認申請を行い、2021 年 6 月に日本で、「大量化学療法後の神経芽腫」の効能又は効果で承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、神経芽腫細胞等の細胞膜上に発現する GD2 に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び補体依存性細胞傷害（CDC）により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{3)~6)}。また、*in vitro* において、ヒト神経芽腫由来 SMS-KCN、SMS-LHN 及び LA-N-1 細胞株に対して、ヒト末梢血単核球又は好中球存在下で増殖抑制作用を示している¹⁵⁾。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
2. フィルグラスチム及びテセロイキンと本剤を併用することで、ADCC エフェクター細胞である好中球や NK 細胞等を活性化し、本剤による ADCC 活性が増強すると考えられている^{7)・8)}。

3. 海外において、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者を対象とした本剤と当時は国内未承認の GM-CSF 製剤（サルグラモスチム）、IL-2 製剤（aldesleukin）及びイソトレチノイン（RA）の併用療法（RA＋免疫療法群）とイソトレチノイン単独投与群（RA 療法群）を比較する第 III 相試験（DIV-NB-301 試験）が実施され、2 年時の中間解析の結果、RA 療法群と比較して、RA＋免疫療法群で EFS 及び OS に臨床的に重要かつ統計学的に有意な改善（EFS $p=0.0115$ 及び OS $p=0.0223$ ）が認められ、有効中止となった¹¹⁾。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
4. 日本において、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者 35 例を対象として、本剤、フィルグラスチム及びテセロイキンの併用療法（DIN/FIL/TEC 群）と、本剤と当時は国内未承認の GM-CSF 製剤（サルグラモスチム）、IL-2 製剤（aldesleukin）及びイソトレチノイン（RA）の併用療法（米国レジメン群）の有効性及び安全性を検討する非盲検無作為化比較試験を実施した結果、主要評価項目である治験責任医師判定による 2 年 EFS [95%信頼区間] は、DIN/FIL/TEC 群で 80.8 [51.4～93.4] %、米国レジメン群で 62.3 [36.7～80.0] %であった¹⁶⁾。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
5. 本剤の作用機序、臨床試験の結果等から、疼痛、発熱及びアレルギー反応等の有害事象の発現は、本剤を含む併用療法に起因すると考えられている。ただし、国内第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）において、オピオイド鎮痛剤並びに抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤が全例に投与された結果、管理又は忍容可能であった¹⁶⁾。そのため、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」の項及び「8. 重要な基本的注意」の項を参照し、本剤の投与時にはオピオイド鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び静脈内輸液等を投与すること。（「V. 治療に関する項目」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の項参照）
6. 重大な副作用として、infusion reaction、疼痛、眼障害、毛細血管漏出症候群、低血圧、感染症、骨髄抑制及び電解質異常があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の項参照）
また、GD2-PII 試験の DIN/FIL/TEC 群における主な副作用（50%以上）は、発熱、低アルブミン血症、ALT 増加、GGT 増加、嘔吐、好中球数減少、貧血、AST 増加、顔面浮腫、血小板数減少、便秘、倦怠感、食欲減退、腹痛、疼痛、下痢、血中尿素増加、咳嗽であった¹⁶⁾。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
本剤投与により副作用があらわれた場合には、電子添文の副作用発現時の調節基準等を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。（「VIII. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」の項参照）
7. 上記 6. の副作用があらわれることがあるため、電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項を参照し、本剤の投与中は、血液検査、血圧測定、眼科検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料（適正使用ガイド） ・患者向け資料（ユニツキシシ [®] ハンドブック）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「神経芽腫」が予定される効能又は効果として 2020 年 8 月 17 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：第 478 号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
- 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ infusion reaction ・ 疼痛 ・ 毛細血管漏出症候群 ・ 低血圧 ・ 感染症 ・ 骨髄抑制 ・ 電解質異常 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼障害 ・ 成長発達障害 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・ 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
・ 患者向け資材（患者向けハンドブック）の作成及び提供

(2023年9月20日提出)

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ユニツキシシ[®]点滴静注 17.5mg/5mL

(2) 洋名

UNITUXIN[®] I.V. injection 17.5mg/5mL

(3) 名称の由来

Uni は本剤のライセンス元である United Therapeutics、t は腫瘍 (tumor : ステムが-t-)、u はヒト (human : ステムが-u-)、xi はキメラ (chimeric : ステムが-xi-) を意味し (INN 命名法に基づく)、n は単なる結語である。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Dinutuximab (Genetical Recombination) (JAN)

dinutuximab (INN)

(3) ステム

キメラモノクローナル抗体 : -ximab

3. 構造式又は示性式

443 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆₄₂₂H₉₉₈₂N₁₇₂₂O₂₀₀₈S₄₈ (タンパク質部分、4 本鎖)

H 鎖 : C₂₁₅₃H₃₃₃₅N₅₆₇O₆₆₈S₁₈

L 鎖 : C₁₀₅₈H₁₆₆₀N₂₉₄O₃₃₆S₆

分子量 : 約 150,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 : ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ガングリオシド GD2 モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) は、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞により産生される。ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) は、443 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ch14.18 (本剤の別名)、OP-08 (製造販売業者での開発コード)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色の澄明又は僅かに乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

「IV. 1. (4) 製剤の物性」の項参照

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

紫外可視吸光光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.6～7.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：なし

バイアル内圧：常圧

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ユニツキシシ [®] 点滴静注 17.5mg/5mL
有効成分	1 バイアル中（5 mL） ジヌツキシマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 17.5 mg 含有
添加剤	1 バイアル（5 mL）中 L-ヒスチジン 15.5 mg 塩化ナトリウム 43.85 mg ポリソルベート 20 2.75 mg pH 調節剤（塩酸） 適量

注）マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体である。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子種、低分子種、酸化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃、遮光	5 mL ガラス バイアル	18 箇月	全ての結果は規格に適合した。
加速試験	25±2℃、60±5%RH、遮光		6 箇月	不純物等の規格に不適合となった。
苛酷試験 (光)	総照度 120 万 lx・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー200 W・hr/m ² 以上		—	規格に不適合となった。

測定項目：性状、pH、純度試験、生物活性及びタンパク質含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

14. 適用上の注意（抜粋）
- 14.1 薬剤調製時の注意
- 14.1.1 バイアル内の溶液の濁り、粒状物質又は着色が認められた場合は、使用せず廃棄すること。
- 14.1.2 無菌環境下において、本剤（17.5 mg/5 mL）から正確な投与量を取り日局生理食塩液 50～250 mL に加え、0.044～0.52 mg/mL の希釈範囲となるように調製すること。
- 14.1.3 希釈の際は、静かに転倒混和し、振らないこと。
- 14.1.4 本剤の希釈液は、凍結を避け 2～8℃で保存し、調製から 4 時間以内に投与を開始すること。
- 14.1.5 本剤のバイアルは、1 回使い切りである。未使用残液は、適切に廃棄すること。

溶解後の安定性

<生理食塩液による希釈後の安定性>

濃度	保存形態	保存期間	結果
0.044～0.52 mg/mL	ポリエチレン製又はポリ塩化ビニル製点滴用バッグ	24 時間	生物活性及びタンパク質含量等の残存率に低下傾向を認めなかった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル（5 mL）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：無色透明のガラスバイアル

栓：ブチルゴム栓

キャップ：アルミ製

外箱：紙箱

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

大量化学療法後の神経芽腫

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者のリスク群、腫瘍の状況等について「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]

(解説)

本剤の電子添文 17.臨床成績 国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) に、当該試験の対象被験者及び使用した併用薬の用法及び用量を記載しているため、臨床試験の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の適応となる患者の選択を行い、適正に使用されるように設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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) との併用において、通常、ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 17.5 mg/m² (体表面積) を 10~20 時間かけて点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルは 4~7 日目、2、4、6 サイクルは 8~11 日目に投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) の用法及び用量に基づき設定した。

本剤の投与量は、各サイクル開始前に毎回、体表面積に基づき決定し直すこと。また、体表面積の算出には小児科領域で最も一般的な以下の Mosteller 式を用いること。

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = ([\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}] / 3600)^{1/2}$$

[参考] 大原薬品工業株式会社ウェブサイト 体表面積算出ツール

<https://unituxin.jp>

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は1時間あたり0.875 mg/m²で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合、投与開始20~40分以降は1時間あたり1.75 mg/m²で点滴静注する。副作用のため減速した場合は、最大20時間で投与終了とする。

[14.2.1、14.2.2参照]

7.2 本剤投与による疼痛を軽減させるため、本剤の投与前から投与2時間後まで、オピオイド鎮痛剤を投与すること。[11.1.2、17.1.1参照]

7.3 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。[11.1.1、17.1.1参照]

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。

副作用発現時の調節基準

事象	重症度 ^(注) 等		処置
infusion reaction	Grade 1又は2	初回発現	発現時の投与速度の50%に減速する。 回復後、投与速度を1時間あたり1.75 mg/m ² まで漸増できる。

事象	重症度 ^{注)} 等		処置
infusion reaction	Grade 1又は2	2回目以降の発現	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
	Grade 3	初回発現	投与を中断する。 気道に影響のない血管性浮腫及び他の症状を伴わない軽度の気管支痙攣の場合、回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		2回目発現	投与を中断し、同日は再開しない。 回復し、かつ投与継続が適切と考えられる場合には、翌日以降、綿密なモニタリング下でステロイドを前投与した上で、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		3回目発現	投与を中止する。
	Grade 4		投与を中止する。
低血圧	以下のいずれかに該当する場合 ・症候性 ・収縮期血圧 80 mmHg未満 (12歳以上)、 70 mmHg未満 (1歳以上12歳未満)、 65 mmHg未満 (1歳未満) ・収縮期血圧が ベースラインから 15%以上の低下	初回発現	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。血圧が安定している場合は、発現時の投与速度まで漸増できる。
		2回目以降の発現	投与を中断し、同日は再開しない。 翌日以降、回復した場合は、発現時の50%の投与速度で再開できる。
毛細血管漏出症候群	Grade 3		投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
	Grade 4	初回発現	投与を中断し、同一サイクルでは再開しない。 回復後、次のサイクル以降、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		2回目発現	投与を中止する。
疼痛	投与開始から1時間以内に発現した疼痛		発現時の投与速度の50%に減速する。 回復後に、投与速度を漸増し、発現時の投与速度まで漸増できる。
	投与開始から1時間以降に発現したコントロール不良の疼痛		投与速度を減速する。 翌日以降、減速した速度で投与を開始し、発現がなければ、発現時の投与速度まで漸増できる。
眼障害	Grade 2	初回発現	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		2回目発現	投与を中止する。
	Grade 3又は4		投与を中止する。
感染症	Grade 3又は4		投与を中断し、同一サイクルでは再開しない。 回復後、次のサイクル以降、発現時と同一の投与速度で再開できる。

事象	重症度 ^{注)} 等		処置
末梢性感覚ニューロパチー	Grade 3又は4	2週間以上持続する場合	投与を中止する。
末梢性運動ニューロパチー	Grade 2以上	全身性の筋力低下が認められる場合	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

(解説)

7.1 本剤の投与開始時及びその後の具体的な投与速度、投与時間について、国内第 IIb 相試験 (GD2-P II 試験) 及び米国添付文書を参考に設定した。

7.2 本剤の薬効薬理上、重篤な神経系の副作用の発現が想定されており、国内第 I/IIa 相試験 (GD2-P I 試験) 及び国内第 IIb 相試験 (GD2-P II 試験) において神経障害性疼痛に対する支持療法としてオピオイド等が投与されているため、設定した。

[参考] 国内第 IIb 相試験 (GD2-P II 試験) における投与方法 (支持療法を含む)

1、3、5 サイクルの投与方法 (支持療法を含む)

投与日	1～3 日目	4～7 日目	8～14 日目	15～28 日目
本剤 (17.5 mg/m ² /10～20 時間点滴静注)		○		
フィルグラスチム (5 µg/kg 皮下投与)	○	○	○	
アセトアミノフェン静注投与		○		
ヒドロキシジン塩酸塩静注 定期投与 (本剤投与終了まで)		○		
モルヒネ塩酸塩持続投与 (本剤投与終了 2 時間後まで)		○		

2、4、6 サイクルの投与方法 (支持療法を含む)

投与日	1～4 日目	5～7 日目	8～11 日目	12～28 日目
本剤 (17.5 mg/m ² /10～20 時間点滴静注)			○	
テセロイキン (75 万単位/m ² /24 時間点滴静注)	○			
テセロイキン (100 万単位/m ² /24 時間点滴静注)			○	
アセトアミノフェン静注投与	○		○	
ヒドロキシジン塩酸塩静注 定期投与 (本剤投与終了まで)	○		○	
モルヒネ塩酸塩持続投与 (本剤投与終了 2 時間後まで)			○	

7.3 国内の臨床試験において重篤な infusion reaction は認められていないが、海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) において、Grade 3 又は Grade 4 の infusion reaction が 26% に発現したと米国添付文書 (5. WARNINGS AND PRECAUTIONS) の SERIOUS INFUSION REACTIONS に記載されており、国内においても発現する可能性があるため、米国添付文書を参考に設定した。

7.4 本剤による infusion reaction、低血圧、毛細血管漏出症候群、疼痛、眼障害、感染症、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチーの副作用発現時の投与中止及び投与速度の調節方法等について、国内第 IIb 相試験 (GD2-P II 試験) での本剤の投与時における有害事象発現時の調節基準、海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) 及び米国添付文書 (2. DOSAGE AND ADMINISTRATION) 等を参考に設定した。

〔参考〕日本臨床腫瘍研究グループ. “NCI-CTCAE ver4.03 Grade 分類 (有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版)”. 日本臨床腫瘍研究グループ. 2017年9月12日.
http://www.jco.g.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf (2021年5月31日参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

神経芽腫患者を対象とした本剤の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料 2 試験及び参考資料 7 試験の計 9 試験に基づき評価した^{10), 11), 16) ~23)}。

地域	試験番号	開発相	試験デザイン	対象被験者	例数	薬剤	評価項目		
							有効性	安全性	薬物動態
国内	GD2-PII 試験	IIb	多施設共同 無作為化 非盲検 比較試験	高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例	35 例	<ul style="list-style-type: none"> • DIN/FIL/TEC 群：本剤、フィルグラスチム、テセロイキン • 米国レジメン群：本剤、GM-CSF、IL-2、イソトレチノイン (RA) 	◎	◎	○
国内	GD2-PI 試験	I/IIa	多施設共同 無作為化 非盲検 比較試験	再発又は難治性神経芽腫	25 例	<ul style="list-style-type: none"> • DIN/FIL/TEC 群：本剤、フィルグラスチム、テセロイキン • DIN/MIL/TEC 群：本剤、ミリモスチム、テセロイキン 	◎	◎	◎
海外	DIV-NB-201 試験	II	多施設共同 無作為化 非盲検 クロスオーバー試験	骨髄破壊療法及び自家幹細胞移植後の高リスク神経芽腫	28 例	本剤、NCI 製ジヌツキシマブ、GM-CSF、IL-2、RA		○	○ 注 1)
海外	DIV-NB-301 試験	III	多施設共同 無作為化 非盲検 比較試験	骨髄破壊療法及び自家幹細胞移植後の高リスク神経芽腫	251 例 ^{注 2)}	<ul style="list-style-type: none"> • RA+免疫療法群：NCI 製ジヌツキシマブ、GM-CSF、IL-2、RA • RA 療法群：RA 	○	○	
海外	DIV-NB-302 試験	III	多施設共同 単群試験	高リスク神経芽腫	838 例	NCI 製ジヌツキシマブ、GM-CSF、IL-2、RA	○	○	
海外	DIV-NB-303 試験	III	多施設共同 単群試験	高リスク神経芽腫	105 例	NCI 製ジヌツキシマブ、GM-CSF、IL-2、RA		○	
海外	POG-9347 試験	II	多施設共同 無作為化 非盲検試験	再発又は難治性神経芽腫	32 例	NCI 製ジヌツキシマブ、GM-CSF	○	○	

地域	試験番号	開発相	試験デザイン	対象被験者	例数	薬剤	評価項目		
海外	CCG-0935 試験	I	多施設共同 非無作為化 非盲検試験	自家幹細胞移植 又は幹細胞移植 後の神経芽腫及 び他のGD2陽性 悪性腫瘍の小児 患者	23 例	NCI 製ジヌツキシマブ、 GM-CSF	○	○	
海外	CCG-0935A 試験	I	多施設共同 非無作為化 非盲検試験	自家幹細胞移植 又は幹細胞移植 後の神経芽腫及 び他のGD2陽性 悪性腫瘍の小児 患者	25 例	NCI 製ジヌツキシマブ、 GM-CSF、IL-2、RA	○	○	

◎：評価資料、○：参考資料

注 1) 本剤と米国国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) 製ジヌツキシマブの生物学的同等性評価試験。

なお、試験の結果、本剤 (UTC 製ジヌツキシマブ) 17.5 mg/m² と NCI 製ジヌツキシマブ 25.0 mg/m² は同等と結論付けられた。

注 2) 主要有効性解析時 (2009 年 1 月 13 日)。フォローアップ解析時 (2012 年 6 月 30 日) は 255 例。

(2) 臨床薬理試験

国内第 I/IIa 相試験 (GD2-PI 試験)

再発神経芽腫又は高リスク神経芽腫の初回治療寛解例 12 例に対して、ヒドロキシジン、アセトアミノフェン及びモルヒネを含む支持療法の併用下で、テセロイキンとフィルグラスチム (DIN/FIL/TEC 投与 : 6 例) 又はミリモスチム (DIN/MIL/TEC 投与 : 6 例)^{注)} と共に本剤 17.5 mg/m² (用量制限毒性 (dose-limiting toxicity : DLT) が認められた場合は 14.0 mg/m² に減量) を 1 回あたり 10~20 時間をかけて 4 日間反復投与した。

その結果、本剤に対する DLT に該当する副作用は認められなかった¹⁸⁾。(詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、フィルグラスチム及びテセロイキンとの併用療法である。

(3) 用量反応探索試験

国内第 I/IIa 相試験 (GD2-PI 試験)¹⁸⁾

目的	主目的 : テセロイキン、コロニー刺激因子 (フィルグラスチム、ミリモスチム ^{注)}) 併用ジヌツキシマブ 免疫療法の実行可能性の確認 副次目的 : 本剤の薬物動態の評価、推奨用量の同定、抗体依存性細胞障害活性増加効果の検討、本剤に 対するヒト抗キメラ抗体 (human anti-chimeric antibody : HACA) の産生割合の検討
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、比較試験
対象	再発神経芽腫 (第 I 相及び第 IIa 相) 及び高リスク初回治療寛解神経芽腫 (第 IIa 相)
主な登録基準	2 歳以上 45 歳以下の大量化学療法を含む集学的治療歴のある再発神経芽腫 (第 I 相及び第 IIa 相) 及び 高リスク初回治療寛解神経芽腫 (第 IIa 相) 患者
主な除外基準	・活動性の重複がん。 ・ステロイドを連日使用している又は連日使用の最終日が 14 日以内である。 ・28 日以内に免疫グロブリンの投与歴がある。

試験方法	<p>1 サイクルを 28 日間とする。</p> <p>本剤及びコロニー刺激因子（フィルグラスチム、ミリモスチム^注）は 3+3 減量デザイン、テセロイキンは 3+3 増量デザインで投与を行った。なお、試験の結果、全薬剤とも開始用量が推奨用量となったため、減量も増量も行わなかった。（詳細は本表の「結果」欄参照）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DIN/FIL/TEC 群 <ul style="list-style-type: none"> 【本剤の用法及び用量】 第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日目のコロニー刺激因子（フィルグラスチム）投与終了後 1 時間以降に、本剤 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。 また、第 2、4 サイクルの第 8～11 日目のテセロイキン投与開始後に、本剤 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。 【フィルグラスチムの用法及び用量】 第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に、フィルグラスチム 5 µg/kg を皮下注射した。ただし、本剤と併用する際は、本剤の投与前にフィルグラスチムを投与した。 【テセロイキンの用法及び用量】 第 2、4 サイクルの第 1～4 日目に、テセロイキン 75 万単位/m² を 24 時間かけて点滴静注した。また、第 8～11 日目の本剤の投与 2 時間前を目安に、テセロイキン 100 万単位/m² を 24 時間かけて点滴静注した。 ・ DIN/MIL/TEC 群 <ul style="list-style-type: none"> 【本剤の用法及び用量】 DIN/FIL/TEC 群と同一。 【ミリモスチム^注の用法及び用量】 第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に、ミリモスチム^注 600 万単位/m² を 2 時間以上かけて点滴静注した。ただし、本剤と併用する際は、本剤の投与前にミリモスチム^注 を投与した。 【テセロイキンの用法及び用量】 DIN/FIL/TEC 群と同一。
主要評価項目	<p>第 I 相パート：第 1、2 サイクルそれぞれでの DLT の有無（評価期間：治験薬投与開始後 56 日目まで）</p> <p>第 IIa 相パート：DIN/FIL/TEC 投与及び DIN/MIL/TEC 投与の全 5 サイクルの完遂</p>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ DIN/FIL/TEC 投与及び DIN/MIL/TEC 投与それぞれのレジメンごとの有害事象プロファイル ・ 臨床的ベネフィットの割合（clinical benefit ratio：CBR）、奏効割合、無病生存期間、無増悪生存期間、生存期間 ・ 本剤及びテセロイキンの薬物動態、投与量との関係 ・ ADCC 活性 ・ HACA の産生割合
結果	<p>本試験には 25 例（第 I 相パート：DIN/FIL/TEC 群 6 例、DIN/MIL/TEC 群 6 例、第 IIa 相パート：DIN/FIL/TEC 群 8 例、DIN/MIL/TEC 群 5 例）が登録・治験薬が投与され、20 例（第 I 相パート：DIN/FIL/TEC 群 5 例、DIN/MIL/TEC 群 5 例、第 IIa 相パート：DIN/FIL/TEC 群 6 例、DIN/MIL/TEC 群 4 例）がプロトコール治療を完了した。</p> <p>なお、投与中止した 5 例の中止理由は、第 I 相パートの DIN/FIL/TEC 群の 1 例及び第 IIa 相パートの DIN/FIL/TEC 群の 1 例はレジメン治療無効のためであり、残りの 3 例は有害事象（第 I 相パートの DIN/MIL/TEC 群の 1 例は Grade 3 の ALT 増加、第 IIa 相パートの DIN/FIL/TEC 群の 1 例は Grade 4 の ALT 増加、第 IIa 相パートの DIN/MIL/TEC 群の 1 例は Grade 4 の白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少）のためであった。</p>

結果	<ul style="list-style-type: none"> ・用量探索 第I相パートの第1サイクルにおいて、DIN/FIL/TEC 群及びDIN/MIL/TEC 群共に、DLT の発現は認められず、本剤、フィルグラスチム及びミリモスチム^{注)} の推奨用量は、それぞれ 17.5 mg/m²、5 µg/kg 及び 600 万単位/m² に決定した。 第2サイクルにおいては、6 例中 2 例にテセロイキンに対する DLT (1 例は Grade 4 の血小板数減少、もう 1 例は Grade 3 の低カリウム血症) が認められたため、テセロイキンの推奨用量は、第 1~4 日目に 75 万単位/m²、第 8~11 日目に 100 万単位/m² に決定した。 ・安全性 有害事象及び副作用は全被験者に発現し、Grade 4 以上の有害事象及び副作用は共に DIN/FIL/TEC 群で 14 例中 4 例 (28.6%)、DIN/MIL/TEC 群で 11 例中 3 例 (27.3%) に発現した。本試験で発現した有害事象の多くが治験薬と「因果関係あり」と判定された。 重篤な有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で 7 例 7 件 (医療機器関連感染が 4 例 4 件、肺感染が 1 例 1 件、膵炎が 1 例 1 件、ALT 増加が 1 例 1 件)、DIN/MIL/TEC 群で 4 例 6 件 (医療機器関連感染が 3 例 4 件、発熱が 1 例 1 件、視神経障害が 1 例 1 件) 発現し、DIN/FIL/TEC 群の 3 例 3 件 (医療機器関連感染が 1 例 1 件、膵炎が 1 例 1 件、ALT 増加が 1 例 1 件)、DIN/MIL/TEC 群で 1 例 1 件 (視神経障害が 1 例 1 件) はプロトコール治療との因果関係が否定されなかった。なお、DIN/MIL/TEC 群で発現した視神経障害は投与中止後 3 ヶ月以上経過後に報告された事象である。 Grade 5 (死亡) の有害事象は両群とも発現しなかった。
----	---

注) 本剤の承認された用法及び用量は、フィルグラスチム及びテセロイキンとの併用療法である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験)¹⁶⁾

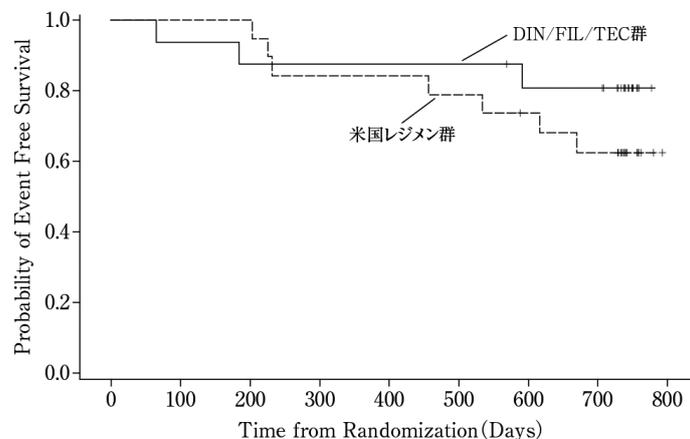
目的	本剤のフィルグラスチム及びテセロイキンを併用した日本レジメン (以下、DIN/FIL/TEC 投与) の有用性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、比較試験
対象	高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例
主な登録基準	<p>以下の全てを満たす初回診断時に 31 歳未満の大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大量化学療法歴及び放射線治療歴がある。ただし、腫瘍の完全切除が施行された場合及び原発巣が不明の場合は放射線治療歴がない患者も対象。 ・自家造血細胞移植から登録までの期間が 100 日未満。ただし、移植後に腫瘍切除術が施行された場合の登録までの期間は 150 日未満。 ・寛解導入療法終了時の画像評価においていずれの病変も増大が認められない又は縮小が確認された。 ・切除術後に腫瘍残存が認められる場合には、直近の画像評価においていずれの病変も増大が認められない。 ・骨髄穿刺又は骨髄生検にて腫瘍細胞割合が 10% 以下。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性の重複がん。 ・ステロイドを連日使用している又は連日使用の最終日が 14 日以内である。 ・28 日以内に免疫グロブリンの投与歴がある。

試験方法	<p>DIN/FIL/TEC 群及び米国レジメン群共に、1 サイクルは 28 日間とする。</p> <p>なお、前サイクル治療開始から 42 日目（米国レジメン群の 5 サイクル目のみ 56 日目）までに、サイクル開始基準を満たせばサイクル開始可能とした。</p> <p>なお、疼痛及び infusion reaction の軽減を目的として、オピオイド並びに抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を全例に併用投与した。（詳細は「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・DIN/FIL/TEC 群 <ul style="list-style-type: none"> 【本剤の用法及び用量】 1、3、5 サイクルの 4～7 日目のフィルグラスチム投与終了後に、生理食塩液 10 mL/kg を 1 時間かけて投与後、本剤 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。 また、2、4、6 サイクルの 8～11 日目のテセロイキン投与開始後 1 時間を目安に、生理食塩液 10 mL/kg を 1 時間かけて投与後、本剤 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。 【フィルグラスチムの用法及び用量】 1、3、5 サイクルの 1～14 日目にフィルグラスチム 5 µg/kg を皮下注射した。ただし、本剤と併用する際は、本剤の投与前にフィルグラスチムを投与した。 【テセロイキンの用法及び用量】 2、4、6 サイクルの 1～4 日目にテセロイキン 75 万単位/m² を 24 時間かけて点滴静注した。また、8～11 日目の本剤の投与 2 時間前を目安にテセロイキン 100 万単位/m² を 24 時間かけて点滴静注した。 ・米国レジメン群 <ul style="list-style-type: none"> 【本剤の用法及び用量】 1、3、5 サイクルの 4～7 日目のサルグラモスチム^{注)} 投与終了後に、生理食塩液 10 mL/kg を 1 時間かけて投与後、本剤 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。 また、2、4 サイクルの 8～11 日目の aldesleukin^{注)} 投与開始後 1 時間を目安に、生理食塩液 10 mL/kg を 1 時間かけて投与後、本剤 17.5 mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。 【サルグラモスチム^{注)} の用法及び用量】 1、3、5 サイクルの 1～14 日目にサルグラモスチム^{注)} 250 µg/m² を皮下注射した。ただし、本剤と併用する際は、本剤の投与前にサルグラモスチム^{注)} を投与した。 【aldesleukin^{注)} の用法及び用量】 2、4 サイクルの 1～4 日目に aldesleukin^{注)} 300 万単位/m² を点滴静注した。また、8～11 日目の本剤の投与 2 時間前を目安に aldesleukin^{注)} 450 万単位/m² を 24 時間かけて点滴静注した。 【イソトレチノイン (RA)^{注)} の用法及び用量】 1、3、5 サイクルの 11～24 日目に RA^{注)} 160 mg/m²（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）を分 2 で内服した。 また、2、4 サイクルの 15～28 日目に RA^{注)} 160 mg/m²（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）を分 2 で内服した。 さらに、5 サイクルの RA^{注)} 最終内服後 11 日以上経過してから、6 サイクルの 1～14 日目に RA^{注)} 160 mg/m²（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）を分 2 で内服した。
主要評価項目	死亡、再発・増悪、2 次がん発生をイベントとした無イベント生存率（EFS）
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・生存期間（OS）、腫瘍残存例での奏効割合、無増悪生存期間 ・有害事象 ・ADCC 活性 ・HACA 産生割合 ・RA^{注)} の薬物動態

適格性が確認された 35 例 (DIN/FIL/TEC 群 16 例、米国レジメン群 19 例) が本試験に登録・治験薬が投与され、32 例 (DIN/FIL/TEC 群 15 例、米国レジメン群 17 例) がプロトコール治療を完了した。なお、投与中止した 3 例の中止理由は、DIN/FIL/TEC 群の 1 例はレジメン治療無効のためであり、米国レジメン群の 2 例は共に Grade 4 の有害事象 (1 例は Grade 4 の好中球数減少、もう 1 例は Grade 4 の血小板数減少) のためであった。

・有効性

2 年 EFS は、DIN/FIL/TEC 群で 80.8% (95%信頼区間 : 51.4~93.4%)、米国レジメン群で 62.3% (95%信頼区間 : 36.7~80.0%) であり、DIN/FIL/TEC 群の米国レジメン群に対するハザード比は 0.494 (片側 70%信頼区間の上限 : 0.710) であり、片側 70%信頼区間の上限が 1.854 (両群の期待 2 年 EFS 65%、非劣性マージン 20%に対応) を下回ったことから、DIN/FIL/TEC 群の米国レジメン群に対する非劣性が示された。なお、Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では、DIN/FIL/TEC 投与群と米国レジメン群で統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.3076$)。



Number at risk	0	100	200	300	400	500	600	700	800
DIN/FIL/TEC群	16	15	14	14	14	14	12	12	0
米国レジメン群	19	19	19	16	16	15	13	11	0

無イベント生存期間の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線

また、2 年 OS は、DIN/FIL/TEC 群で 93.8% (95%信頼区間 : 63.2~99.1%)、米国レジメン群で 100%であった。なお、Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では、DIN/FIL/TEC 群と米国レジメン群で統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.9984$)。

・安全性

有害事象は全被験者に発現し、Grade 3 以上の有害事象も全被験者に発現した。ほとんどの有害事象は、プロトコール治療との因果関係が否定されなかった。(詳細は次頁及び「VIII. 8. 副作用」の項参照)

重篤な有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で 4 例 4 件 (医療機器関連感染が 2 例 2 件、肺臓炎及び肺水腫が各 1 例 1 件)、米国レジメン群で 1 例 1 件 (口唇感染) 発現し、DIN/FIL/TEC 群の 2 例 2 件 (肺臓炎及び肺水腫の各 1 例 1 件)、米国レジメン群の 1 例 1 件 (口唇感染) はプロトコール治療との因果関係が否定されなかった。

Grade 5 (死亡) の有害事象は両群とも発現しなかった。

米国レジメン群における有害事象の発現割合及び重症度は、米国において既に使用されている標準治療 (米国レジメン) における既知の安全性プロファイルを逸脱するものではなかったことから、本試験の米国レジメンの安全性は米国において既に使用されている標準治療で報告されている範囲内と考えられた。また、DIN/FIL/TEC 群は、米国レジメン群と比較して有害事象の発現傾向に大きな差はなく、支持療法の併用により安全性上の問題に起因する治療中止はなかったことから、DIN/FIL/TEC 投与は忍容可能な治療法であると考えられた。

結果

注) 当時は国内未承認薬

①患者背景

		DIN/FIL/TEC 群 (N=16)	米国レジメン群 (N=19)	計 (N=35)
性別 (例)	男性	8 (50.0%)	11 (57.9%)	19 (54.3%)
	女性	8 (50.0%)	8 (42.1%)	16 (45.7%)
平均年齢 (歳)		3.4±1.26	4.1±1.82	3.8±1.61

②有害事象・副作用の発現状況

	DIN/FIL/TEC 群 (N=16)		米国レジメン群 (N=19)	
	例数	(%)	件数	例数 (%)
有害事象	16	(100.0%)	1211	19 (100.0%) 1354
重篤な有害事象	4	(25.0%)	4	1 (5.3%) 1
副作用	16	(100.0%)	1204	19 (100.0%) 1344
重篤な副作用	2	(12.5%)	2	1 (5.3%) 1

③全副作用

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N=16)			米国レジメン群 (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
胃腸障害	16	(100.0%)	133	18	(94.7%)	164
嘔吐	13	(81.3%)	35	15	(78.9%)	43
便秘	12	(75.0%)	37	11	(57.9%)	39
腹痛	10	(62.5%)	27	11	(57.9%)	32
下痢	9	(56.3%)	20	11	(57.9%)	13
悪心	2	(12.5%)	9	6	(31.6%)	8
口内炎	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	6
単径ヘルニア	1	(6.3%)	4	0	(0.0%)	0
口唇炎	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	8
口腔内痛	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	4
肛門周囲痛	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
下部消化管出血	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
大腸炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
口唇乾燥	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
舌障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肛門出血	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
舌発疹	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肛門周囲紅斑	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
消化管浮腫	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(100.0%)	265	19	(100.0%)	233
発熱	16	(100.0%)	134	19	(100.0%)	109
顔面浮腫	13	(81.3%)	62	12	(63.2%)	38
倦怠感	11	(68.8%)	24	14	(73.7%)	30
疼痛	10	(62.5%)	25	11	(57.9%)	38
末梢性浮腫	4	(25.0%)	4	4	(21.1%)	7
浮腫	4	(25.0%)	8	3	(15.8%)	5
限局性浮腫	3	(18.8%)	3	0	(0.0%)	0
疲労	2	(12.5%)	2	1	(5.3%)	1
悪寒	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
カテーテル留置部位そう痒感	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
注射部位そう痒感	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
注射部位反応	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
注入部位血管外漏出	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N=16)			米国レジメン群 (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
代謝および栄養障害	16	(100.0%)	155	19	(100.0%)	208
低アルブミン血症	15	(93.8%)	70	19	(100.0%)	64
食欲減退	11	(68.8%)	27	12	(63.2%)	28
低リン酸血症	7	(43.8%)	12	8	(42.1%)	24
高カリウム血症	5	(31.3%)	13	6	(31.6%)	22
高ナトリウム血症	5	(31.3%)	7	3	(15.8%)	7
低ナトリウム血症	4	(25.0%)	7	10	(52.6%)	17
低カリウム血症	4	(25.0%)	7	8	(42.1%)	15
高マグネシウム血症	2	(12.5%)	11	0	(0.0%)	0
高カルシウム血症	1	(6.3%)	1	7	(36.8%)	16
高尿酸血症	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	6
低マグネシウム血症	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	6
脱水	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
低血糖	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
臨床検査	16	(100.0%)	445	19	(100.0%)	434
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	(87.5%)	63	15	(78.9%)	68
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	(81.3%)	60	16	(84.2%)	68
好中球数減少	13	(81.3%)	56	15	(78.9%)	51
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(81.3%)	59	13	(68.4%)	61
血小板数減少	12	(75.0%)	45	14	(73.7%)	37
血中尿素増加	8	(50.0%)	38	7	(36.8%)	29
リンパ球数減少	7	(43.8%)	14	4	(21.1%)	11
体重増加	7	(43.8%)	14	3	(15.8%)	10
尿中白血球陽性	6	(37.5%)	21	3	(15.8%)	15
血中クレアチニン増加	5	(31.3%)	23	5	(26.3%)	26
ヘマトクリット減少	4	(25.0%)	18	2	(10.5%)	8
白血球数減少	3	(18.8%)	8	8	(42.1%)	29
尿蛋白	2	(12.5%)	8	4	(21.1%)	6
血中ビリルビン増加	2	(12.5%)	8	2	(10.5%)	4
尿中ブドウ糖陽性	1	(6.3%)	7	0	(0.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
ヘマトクリット増加	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
体重減少	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	6
リンパ球数増加	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	5
血液およびリンパ系障害	13	(81.3%)	85	14	(73.7%)	67
貧血	13	(81.3%)	85	13	(68.4%)	65
発熱性好中球減少症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(68.8%)	32	14	(73.7%)	32
咳嗽	8	(50.0%)	13	6	(31.6%)	12
低酸素症	5	(31.3%)	11	4	(21.1%)	6
発声障害	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0
鼻出血	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	3
喘鳴	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
アレルギー性鼻炎	1	(6.3%)	2	1	(5.3%)	1
肺臓炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
肺水腫	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
鼻閉	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
鼻漏	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
胸水	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
上気道の炎症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
口腔咽頭痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N=16)			米国レジメン群 (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
皮膚および皮下組織障害	11	(68.8%)	28	18	(94.7%)	124
蕁麻疹	6	(37.5%)	9	4	(21.1%)	9
皮膚乾燥	3	(18.8%)	3	9	(47.4%)	30
そう痒症	3	(18.8%)	4	7	(36.8%)	12
発疹	2	(12.5%)	2	4	(21.1%)	22
湿疹	2	(12.5%)	4	1	(5.3%)	6
斑状丘疹状皮疹	1	(6.3%)	1	5	(26.3%)	18
多形紅斑	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	3
全身性剥脱性皮膚炎	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	3
紅斑	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
点状出血	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	18
皮膚剥脱	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
水疱性皮膚炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
眼障害	6	(37.5%)	8	0	(0.0%)	0
眼瞼浮腫	6	(37.5%)	7	0	(0.0%)	0
眼瞼炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
感染症および寄生虫症	6	(37.5%)	9	12	(63.2%)	24
医療機器関連感染	2	(12.5%)	4	2	(10.5%)	3
上気道感染	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
眼瞼感染	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
中耳炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
副鼻腔炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
口角口唇炎	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	4
結膜炎	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	4
带状疱疹	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
上咽頭炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肺炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
皮膚感染	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
水痘	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
ウイルス性気管支炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
皮膚皮下組織炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
口唇感染	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
筋骨格系および結合組織障害	6	(37.5%)	12	5	(26.3%)	16
四肢痛	3	(18.8%)	8	3	(15.8%)	11
頸部痛	2	(12.5%)	2	1	(5.3%)	4
背部痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
筋骨格痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
関節痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
神経系障害	4	(25.0%)	4	5	(26.3%)	7
頭痛	3	(18.8%)	3	3	(15.8%)	5
熱性痙攣	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
神経痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
痙攣発作	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
免疫系障害	3	(18.8%)	4	2	(10.5%)	3
過敏症	3	(18.8%)	3	2	(10.5%)	3
アナフィラキシー反応	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
血管障害	3	(18.8%)	4	6	(31.6%)	13
低血圧	2	(12.5%)	3	2	(10.5%)	5
潮紅	1	(6.3%)	1	1	(5.3%)	1
高血圧	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	4
ほてり	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	3

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N=16)			米国レジメン群 (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
腎および尿路障害	3	(18.8%)	20	3	(15.8%)	7
蛋白尿	2	(12.5%)	17	3	(15.8%)	7
血尿	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
白血球尿	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
精神障害	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
激越	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
不眠症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肝胆道系障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
高ビリルビン血症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
生殖系および乳房障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
生殖器痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
挫傷	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
心臓障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	4
心不全	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	4
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
包茎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1

国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA) ver.21.1

[参考] 海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験)¹¹⁾

目的	本剤と当時は国内未承認の GM-CSF 製剤及び IL-2 製剤からなる免疫療法にイソトレチノイン (ビタミン A 誘導体) を追加した療法 (米国レジメン) とイソトレチノイン単独療法 (RA 療法) を比較して骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の EFS が改善されるか検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、比較試験
対象	骨髄破壊療法及び自家幹細胞移植後の高リスク神経芽腫
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 診断時年齢が 30.99 歳以下 導入化学療法による集学的治療と、その後の自家幹細胞移植及び放射線治療を含む先行治療を完了した患者のうち、自家幹細胞移植施行前に受けた治療に対して CR、VGPR 又は PR を達成した患者 初回導入化学療法の開始から自家幹細胞移植までの期間が 9 ヶ月以内である患者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> RA+免疫療法群 <ul style="list-style-type: none"> 【NCI 製ジヌツキシマブの用法及び用量】 1~5 サイクルに、NCI 製ジヌツキシマブ 25 mg/m²/日を 10~20 時間かけて静脈内投与した。投与は 4 日間連続で行い、次のサイクルの NCI 製ジヌツキシマブ投与までは 28 日間の間隔を設けた。 【GM-CSF の用法及び用量】 1、3 及び 5 サイクルに、GM-CSF 250 µg/m²/日を皮下投与 (推奨) 又は 2 時間かけて静脈内投与した。GM-CSF 投与は、NCI 製ジヌツキシマブ投与の 3 日前から開始して計 14 日間行った。 【IL-2 の用法及び用量】 2 及び 4 サイクルの第 1 週に IL-2 300 万 IU/m²/日を持続点滴で 4 日間投与し、第 2 週に IL-2 450 万 IU/m²/日を持続点滴で 4 日間投与した。 【イソトレチノイン (RA) の用法及び用量】 1~6 サイクルの最後の 2 週間に、RA 160 mg/m²/日を 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した。ただし、体重が 12 kg 以下の被験者には、RA 5.33 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した。 RA 療法群 <ul style="list-style-type: none"> RA を上記【RA の用法及び用量】で投与した。

<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性 再発、疾患進行、続発性悪性腫瘍又は死亡をイベントとした EFS、OS、疾患ステータス、微小残存病変 ・安全性 有害事象、身体検査所見、臨床検査値
<p>結果</p>	<p>本試験の無作為化部分の締め切り以前に、251 例が本試験に登録され、226 例（RA+免疫療法群 113 例、RA 療法群 113 例）が無作為化され（ITT 解析対象集団）、残り 25 例は自家幹細胞移植施行後の生検により残存病変が確認されたことにより RA+免疫療法群に非無作為に割り付けられた。また、無作為化された各群 113 例中、RA+免疫療法群の 4 例^{注1)}及び RA 療法群の 7 例^{注2)}を除外し、非無作為に RA+免疫療法群に割り付けられた 25 例を加えた 240 例（RA+免疫療法群 134 例、RA 療法群 106 例）を安全性解析対象集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性 ITT 解析対象集団における主要有効性解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）の結果、RA+免疫療法群の被験者では、RA 療法群の被験者と比較して、EFS（$p=0.0115$）及び OS（$p=0.0223$）共に、臨床的に重要かつ統計学的に有意な改善が認められた。2 年 EFS 推定値（95%信頼区間）は、RA+免疫療法群で 66%（56%、76%）、RA 療法群で 46%（36%、57%）であり、2 年 OS 推定値（95%信頼区間）は RA+免疫療法群で 86%（79%、94%）、RA 療法群で 75%（65%、84%）であった。 また、ITT 解析対象集団における検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）の結果でも、RA+免疫療法群の被験者では、RA 療法群と比較して、EFS（$p=0.0330$）及び OS（$p=0.0213$）は、統計学的に有意に改善することが確認された。 本試験の結果から、自家幹細胞移植施行後の高リスク神経芽腫被験者において、RA 療法に NCI 製 ジヌツキシマブを含む免疫療法を追加することにより、EFS 及び OS に臨床的に重要かつ統計学的に有意な改善が認められることが示された。 ・安全性 安全性解析対象集団における安全性解析時（データカット日：2009 年 6 月 30 日）に、有害事象は RA+免疫療法群で 4,734 件、RA 療法群で 1,026 件報告され、Grade 3 以上の有害事象は RA+免疫療法群の 129 例（96%）及び RA 療法群の 66 例（62%）で報告された。治験薬と因果関係があると判断^{注3)}された副作用は RA+免疫療法群の 131 例（98%）及び RA 療法群の 68 例（64%）で報告された。また、RA+免疫療法群において、有害事象の発現件数が最も多く、重症度の高い有害事象が認められたのは第 2、4 サイクル（IL-2 を投与するサイクル）であった。RA を単独投与した第 6 サイクルでは有害事象の発現件数が最も少なかった。 フォローアップ解析時（データカット日：2012 年 6 月 30 日）に、有害事象は RA+免疫療法群で計 5,043 件、RA 療法群で計 1,026 件報告され、Grade 3 以上の有害事象は安全性解析時に報告された有害事象と類似していた。また、治験薬と因果関係があると判断された副作用も安全性解析時に報告されたものと類似していた。 2012 年 9 月 30 日までに、重篤な有害事象は RA+免疫療法群で 70 例 247 件、RA 療法群で 4 例 5 件報告された。RA+免疫療法群で報告された重篤な有害事象の内、有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）用語別で最も発現割合が高かったのは、感染症および寄生虫症、その他^{注4)}が 17 例であり、次いで低血圧及び低カリウム血症が各 11 例、カテーテル関連感染が 10 例、アナフィラキシー、発熱及び毛細血管漏出症候群が各 9 例であった。 死亡は 59 例報告され、そのうち治験薬最終投与から 30 日以内に死亡したのは 5 例（RA+免疫療法群 4 例、RA 療法群 1 例）であった。そのうち RA+免疫療法群の 1 例は、IL-2 の過量投与後に発現した毛細血管漏出症候群が原因で死亡し、本症例は IL-2 と関連確実と判断された。それ以外の 4 例は疾患進行と関連ありと判断された。

結果	RA療法にNCI製ジヌツキシマブを含む免疫療法を追加した結果、RA単独の療法と比較して有害事象が顕著に増加した。大多数の有害事象はIL-2を投与したサイクルで認められた。これらの所見から、免疫療法のリスク・ベネフィットプロファイルを十分考慮する必要があると考えられた。しかしながら、単独のRA療法と比較して、RA+免疫療法ではEFS及びOSに改善が認められたことから、多くの患者（特に、入院施設の注意深い観察下でジヌツキシマブを投与される患者）において、免疫療法のベネフィットはリスクを上回ると考えられた。
----	---

注1) プロトコル治療を受けていないことが確認されたため、除外された。

注2) 7例中2例はデータカット時点でプロトコル治療の開始を確認できるデータが症例報告書に記録されていなかったため、7例中5例はプロトコル治療を受けていないことが確認されたため、除外された。

注3) 治験薬との因果関係が「確実 (definite)」、「多分あり (probable)」、「可能性あり (possible)」と判断された事象を、治験薬と因果関係があるとした。

注4) 脊髄炎、尿路感染、敗血症及び水痘帯状疱疹ウイルス感染を含む。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a) 特定使用成績調査（実施中）

大量化学療法後の神経芽腫患者に対する製造販売後の使用実態下における安全性等を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する。（「I. 5. (1) 承認条件」の項参照）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジヌツキシマブは、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、ジアロガングリオシド（GD）2 に特異性を有するマウス抗ガングリオシド GD2 モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。

ジヌツキシマブは、ヒト GD2 に対する抗体であり、神経芽腫細胞等の細胞膜上に発現する GD2 に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{3)~6)}。また、*in vitro* において、ヒト神経芽腫由来 SMS-KCN、SMS-LHN 及び LA-N-1 細胞株に対して、ヒト末梢血単核球又は好中球存在下で増殖抑制作用を示している¹⁵⁾。

1) ADCC 活性³⁾

ジヌツキシマブが標的細胞上の GD2 に結合すると、NK 細胞等の免疫細胞が Fc 受容体を介してジヌツキシマブに結合し、相互作用を介してサイトカイン等を放出することで、標的細胞を傷害する。



2) CDC 活性³⁾

ジヌツキシマブが標的細胞上の GD2 に結合すると、補体（C1）がジヌツキシマブに結合し、補体カスケードのトリガーとなる。細胞表面で一連の反応が起こり、膜侵襲複合体（MAC）を形成して細胞膜を破壊する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

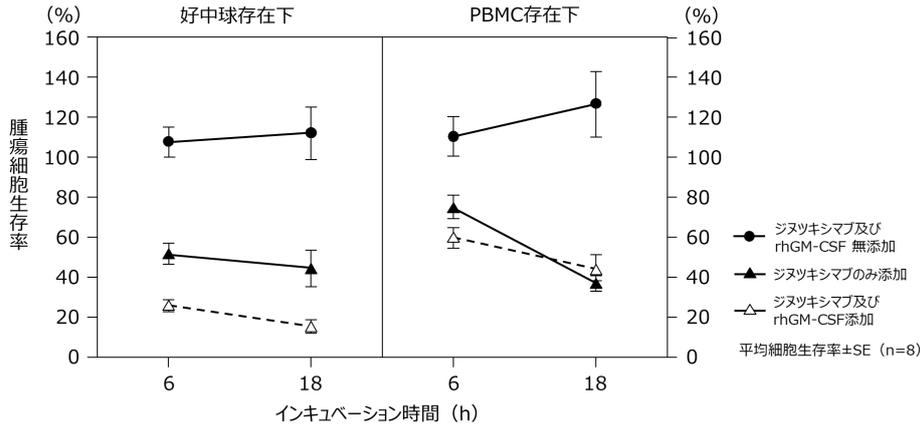
1) SMS-LHN^{注1)} 神経芽腫細胞におけるジヌツキシマブを介した ADCC 活性及び rhGM-CSF^{注2)} 併用時の抗腫瘍効果<in vitro>¹⁵⁾

好中球又は末梢血単核細胞 (peripheral blood mononuclear cell : PBMC) 存在下で、ジヌツキシマブを添加した群では腫瘍細胞生存率が低下し、ADCC を誘導することが示唆された。また、エフェクター細胞である好中球存在下では rhGM-CSF 添加により ADCC 増強に伴う腫瘍細胞生存率が低下したが、PBMC 存在下ではその効果は見られなかった。

注 1) GD2 陽性の神経芽腫細胞

注 2) 遺伝子組換え型ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子

図 ジヌツキシマブと好中球/PBMC 存在下における SMS-LHN 腫瘍細胞生存率の経時変化



方法：カルセインアセトキシメチルエステルで蛍光標識した GD2 陽性神経芽腫細胞である SMS-LHN、SMS-KCN 及び LA-N-1 をジヌツキシマブ及び rhGM-CSF 無添加、ジヌツキシマブ (10 µg/mL) のみ添加、ジヌツキシマブ (10 µg/mL) 及び rhGM-CSF (250 ng/mL) 添加で、健康成人由来のエフェクター細胞 (好中球又は PBMC) と共に、E:T 比 50 : 1 で、37°C で 6 時間又は 18 時間インキュベートし、腫瘍細胞生存率を測定した。

2) 神経芽腫のマウス Xenograft^{注1)} モデルにおける抗 GD2 抗体 (220-51) 及び G-CSF 併用時の抗腫瘍効果<マウス>²⁴⁾

脇腹皮下に GD2 陽性ヒト神経芽腫細胞を移植した 4~6 週齢の雌の無胸腺マウス (N=6/群) に、リン酸緩衝生理食塩液 (対照群)、抗 GD2 抗体である 220-51 (IgG3 マウスモノクローナル抗体) 単独、220-51+rmGM-CSF (遺伝子組換え型マウス顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)、220-51+rhG-CSF (遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子)、220-51+rmGM-CSF+rhG-CSF、rmGM-CSF 単独、rhG-CSF 単独又は rmGM-CSF+rhG-CSF を投与した。

その結果、Day 7 及び 14 において、220-51 単独群と比較して、220-51+rmGM-CSF 又は 220-51+rhG-CSF 投与群で、抗腫瘍効果が有意に増強された。

注 1) Xenograft モデル：ヒト由来の癌細胞を免疫不全マウスへ移植したモデル

表 各群の Day7、14 及び 21 における腫瘍体積比 (n=6/群)

投与群	初回投与後経過日数		
	Day 7	Day 14	Day 21
リン酸緩衝生理食塩液 (対照群)	8.7±0.4	32.9±3.5	88.2±14.4
220-51 単独	4.1±0.8 ^{注2)}	19.6±4.0 ^{注2)}	87.6±26.9
220-51+rmGM-CSF	3.2±0.6 ^{注3)}	13.1±2.3 ^{注3)}	47.0±11.5
220-51+rhG-CSF	3.3±0.4 ^{注3)}	12.3±2.1 ^{注3)}	49.3±6.9
220-51+rmGM-CSF+rhG-CSF	2.0±0.3 ^{注4)}	7.2±1.4 ^{注4)}	32.4±3.3 ^{注3)}
rmGM-CSF 単独	8.2±0.7	30.3±3.3	77.9±13.3
rhG-CSF 単独	10.6±0.9	44.9±6.3	120.0±11.0
rmGM-CSF+rhG-CSF	8.3±1.0	33.5±3.6	96.5±8.5

注 2) p<0.05 (対照群と比較して)

注 3) p<0.05 (220-51 単独と比較して)

注 4) p<0.05 (220-51+rmGM-CSF 又は 220-51+rhG-CSF と比較して)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

神経芽腫患者における本剤の薬物動態（PK）については、国内第 I/IIa 相試験（GD2-PI 試験）¹⁸⁾ 及び海外第 II 相試験（DIV-NB-201 試験）¹⁹⁾ で評価されている。

なお、2 試験共に採血回数は 8 回だが、採血時期は以下の表のとおり異なる。

表 国内第 I/IIa 相試験（GD2-PI 試験）及び海外第 II 相試験（DIV-NB-201 試験）における採血時期

試験	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	7 回目	8 回目
GD2-PI 試験	第 4 日目の本剤投与前	第 4 日目の本剤投与直後	第 5 日目の本剤投与直前	第 7 日目の本剤投与直前	第 7 日目の本剤投与直後	第 8 日目 (第 7 日目の投与開始 24 時間後)	第 9 日目	第 14 日目
DIV-NB-201 試験	第 1 日目 (本剤投与前、GM-CSF 投与初日)	第 4 日目の本剤投与直後	第 5 日目の本剤投与直後	第 6 日目の本剤投与直後	第 7 日目の本剤投与直後	第 8 日目 (第 7 日目の投与終了 10~14 時間後)	第 10~12 日目の間	第 15~18 日目の間

1) 反復投与（日本人における成績：GD2-PI 試験）

大量化学療法を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者^{注 1)} に、フィルグラスチム及びテセロイキンとの併用下で本剤 17.5 mg/m² を第 1 サイクルの第 4~7 日目に静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び PK パラメータは以下のとおりであった¹⁸⁾。

注 1) 臨床試験において PK が評価された患者の年齢は 3~10 歳であった。

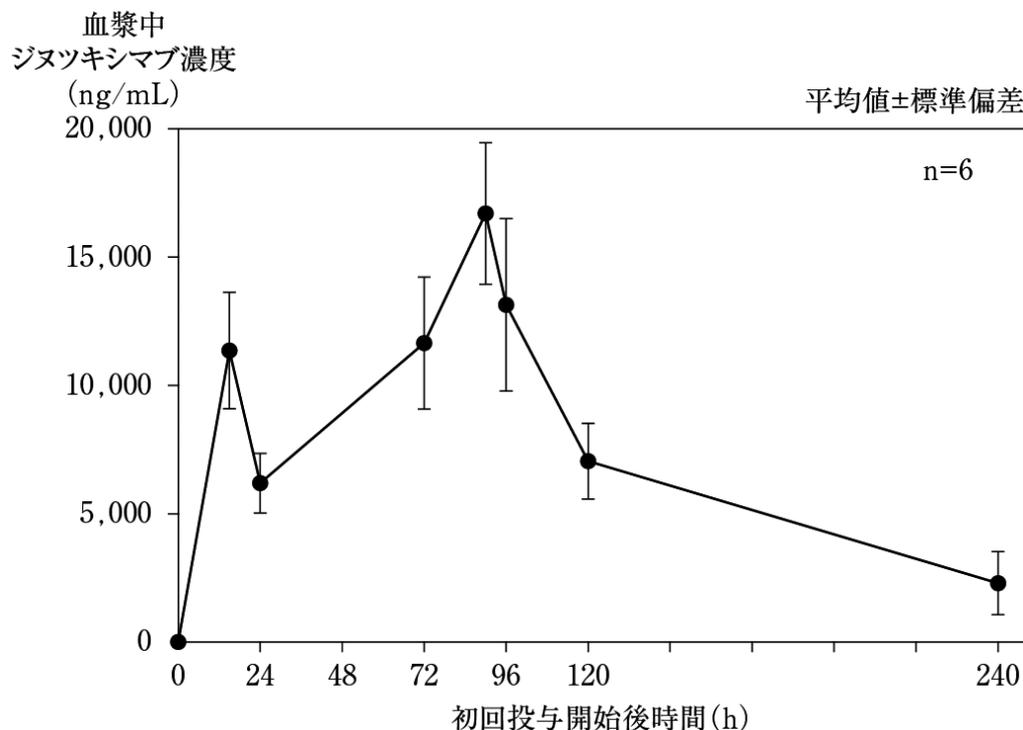


図 本剤の血漿中濃度推移

表 本剤のPKパラメータ

n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{注2)} (hr)	AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	AUC _{inf} (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr)	V _z (L)
6	16.7 ± 2.75	82.3 (81.9, 83.4)	178 ± 25.1	2,164 ± 180 ^{注3)}	66.4 ± 8.43 ^{注3)}	0.0237 ± 0.00563 ^{注3)}	2.27 ± 0.580 ^{注3)}

平均値±標準偏差

注2) 中央値 (範囲)

注3) n=5

2) 反復投与 (外国人における成績 : DIV-NB-201 試験)

米国において、高リスク神経芽腫の被験者 27 例に、当時は国内未承認の GM-CSF、IL-2 及びイソトレチノイン (ビタミン A 誘導体) を併用下で本剤 17.5 mg/m² を 4 日間点滴静注したときのベイジアン法で推定した PK パラメータは以下のとおりであった¹⁹⁾。

表 本剤のPKパラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (μg・hr/mL)	V _{ss} (L)	t _{1/2} (hr)
平均値±標準偏差	6,468±719	518±418	5.37±1.47	240±135

また、非線形混合効果モデル (NONMEM) で推定した最終的な PK パラメータに基づき、本剤 17.5 mg/m² を 10 時間かけて静脈内投与したときの母集団予測平均血漿中濃度時間推移を以下の図に示した¹⁹⁾。

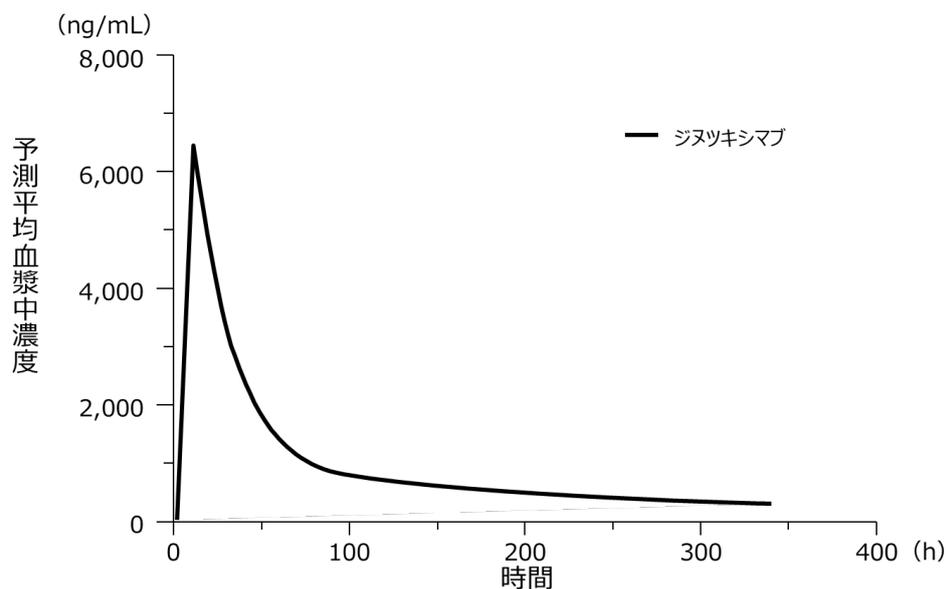


図 母集団予測平均血漿中濃度時間推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

米国において、高リスク神経芽腫の被験者 27 例を対象に、当時は国内未承認の GM-CSF、IL-2 及びイソトレチノイン（ビタミン A 誘導体）を併用下で本剤 17.5 mg/m² を 4 日間点滴静注した際の血中濃度を用いて、本剤の 1 次分布及び消失過程を含む 2-コンパートメントモデルで説明できることが確認された¹⁹⁾。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

国内において、大量化学療法を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者 5 例に、フィルグラスチム及びテセロイキンとの併用下で本剤 17.5 mg/m² を第 1 サイクルの第 4～7 日目に静脈内投与したときの分布容積は 2.27±0.58 L であった¹⁸⁾。

また、米国において、高リスク神経芽腫の被験者 27 例に、当時は国内未承認の GM-CSF、IL-2 及びイソトレチノイン（ビタミン A 誘導体）を併用下で本剤 17.5 mg/m² を 4 日間点滴静注した際のベイジアン法で推定したジヌツキシマブの定常状態における分布容積は 5.37±1.47 L であった¹⁹⁾。

なお、2 試験共に採血回数は 8 回だが、採血時期は異なる。（採血時期の詳細は「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料はないが、IgG 抗体は胎盤を通過することが知られているため、本剤も通過すると考えられる。

(3) 乳汁への移行性

該当資料はないが、IgG 抗体は乳汁中に移行することが知られているため、本剤も移行すると考えられる。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ビーグル犬に ¹¹¹In 標識 14.G2a (GD2 に対するマウス IgG2a モノクローナル抗体) を静注したとき、末梢神経系 (腕神経叢、迷走神経、馬尾神経、坐骨神経及び頸部神経節) の取り込み (組織/筋肉比) は、中枢神経組織に比べて2~7倍高かった。ただし、血液脳関門の存在しない下垂体における取り込み (組織/筋肉比) は、他の中枢神経組織に比べて高く、血液脳関門の影響を受けると考えられる²⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料はないが、他の外来性タンパク質と同様に、個々の構成アミノ酸への異化であると予測される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料はないが、他の外来性タンパク質と同様に、個々の構成アミノ酸への異化後に、排泄されると予想される。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

(解説)

本剤は、主として小児に使用される抗悪性腫瘍剤であり、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適正に使用されることが必要なため、他の抗悪性腫瘍剤の電子添文を参考に設定した。また、本剤の使用時には、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得ることが重要である。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

医薬品の一般的事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血圧、体液バランス、尿比重、体重、血清アルブミン値の測定を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、11.1.4 参照]
- 8.2 低血圧があらわれることがあるので、本剤の投与中は頻回に血圧測定を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、11.1.5 参照]
- 8.3 infusion reaction、毛細血管漏出症候群、低血圧等があらわれることがあるので、本剤の投与前には、必要な静脈内輸液を行うこと。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.4、11.1.5 参照]
- 8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7 参照]
- 8.5 電解質異常の発現が報告されているので、本剤の投与中は定期的に血清中電解質検査（カリウム、ナトリウム、マグネシウム等）を行うこと。[11.1.8 参照]
- 8.6 眼障害があらわれることがあり、失明に至った例も報告されているので、本剤の投与中は定期的に眼科検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]

(解説)

8.1、8.2、8.4～8.6 本剤の投与に際し、患者の適切性を確認するため米国添付文書（2 DOSAGE AND ADMINISTRATION）等の記載を参考に設定した。

8.3 infusion reaction、毛細血管漏出症候群、低血圧等があらわれることがあるため、国内第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）における投与方法及び米国添付文書（5 WARNINGS AND PRECAUTIONS）等を参考に設定した。（国内第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）における投与方法については、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

[9.5 参照]

(解説)

9.4 米国添付文書（5.9 Embryo-Fetal Toxicity）を参考に設定した。

なお、米国においては、最終投与後 5 半減期の避妊が推奨され、本剤の最終相の半減期が 10 日（米国添付文書 12.3 Pharmacokinetics）であるため、最終投与終了後 2 箇月間は適切な避妊を行うよう記載されている。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の標的である GD2 は、ヒト胎児において脳、神経幹細胞及び骨髄間葉系幹細胞に発現が認められており、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.4、18.1 参照]

(解説)

9.5 本剤の妊婦を対象とした試験及び動物を用いた生殖毒性試験に関する情報はないが、本剤の標的である GD2 は、ヒト胎児において脳、神経幹細胞及び骨髄間葉系幹細胞に発現が認められている^{3), 26), 27)}。また、ヒト IgG 抗体は胎盤関門を通過することが知られており、本剤の薬理作用から本剤が胎児等に悪影響を及ぼす可能性がある。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し、本剤の対象疾患の重篤性、治療上の有益性、危険性等を踏まえ、本剤の投与を可能とする必要性を考慮し、設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG 抗体は、ヒト乳汁中に排出されることが知られている。

(解説)

9.6 本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG 抗体はヒト乳汁中に排出されることが知られており、本剤の薬理作用から本剤が乳児等に悪影響を及ぼす可能性があるため、設定した。

(7) 小児等

設定されていない。

(8) 高齢者

設定されていない。

7. 相互作用

設定されていない。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 infusion reaction (100%)

発熱、嘔吐、咳嗽、蕁麻疹、過敏症、悪心等を含む infusion reaction があらわれることがある。

重度の infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.3、8.3 参照]

11.1.2 疼痛 (81.3%)

腹痛 (62.5%)、四肢痛 (18.8%)、頸部痛 (12.5%)、筋骨格痛 (6.3%)、背部痛 (6.3%) 等の疼痛があらわれることがある。[7.2 参照]

11.1.3 眼障害 (37.5%)

失明 (頻度不明)、羞明 (頻度不明)、瞳孔散大 (頻度不明) 等の眼障害があらわれることがある。

[8.6 参照]

11.1.4 毛細血管漏出症候群 (頻度不明)

[8.1、8.3 参照]

11.1.5 低血圧 (12.5%)

[8.2、8.3 参照]

11.1.6 感染症 (43.8%)

医療機器関連感染 (12.5%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.7 骨髄抑制 (93.8%)

好中球減少 (81.3%)、貧血 (81.3%)、血小板減少 (75.0%)、リンパ球減少 (43.8%)、白血球減少 (18.8%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.8 電解質異常 (75.0%)

低リン酸血症 (43.8%)、高カリウム血症 (31.3%)、高ナトリウム血症 (31.3%)、低カリウム血症 (25.0%)、低ナトリウム血症 (25.0%)、高マグネシウム血症 (12.5%)、高カルシウム血症 (6.3%)、低マグネシウム血症 (頻度不明) 等の電解質異常があらわれることがある。[8.5 参照]

(解説)

11.1.1～11.1.8 本剤による重篤な副作用や発現頻度の高い副作用について注意喚起を行うため、国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) における発現状況等及び米国添付文書 (5 WARNING AND PRECAUTIONS) 等を参考に設定した。

11.1.1 infusion reaction に関連する有害事象が、国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) 及び海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) の本剤投与群において、以下の表のとおり報告されている。

infusion reaction があらわれた場合には、7.4 項の「副作用発現時の調節基準」を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

試験	国内第IIb相試験 (GD2-PII試験)				海外第III相試験 (DIV-NB-301試験)	
	DIN/FIL/TEC群 (N=16)		米国レジメン群 (N=19)		RA+免疫療法群 (N=134)	
infusion reactionに 関連する有害事象の発現時期 中央値 (範囲)	56.5日 (4～160日)		40日 (4～147日)		42日 (1～164日)	
有害事象 (全体) 有害事象名 (PT)	全Grade 例 (%)	Grade 3以上 例 (%)	全Grade 例 (%)	Grade 3以上 例 (%)	全Grade 例 (%)	Grade 3以上 例 (%)
infusion reaction ^{注)}	16 (100.0)	11 (68.8)	19 (100.0)	13 (68.4)	122 (91.0)	82 (61.2)
発熱	16 (100.0)	10 (62.5)	18 (94.7)	13 (68.4)	94 (70.1)	53 (39.6)
嘔吐	10 (62.5)	0	15 (78.9)	0	59 (44.0)	7 (5.2)
咳嗽	7 (43.8)	0	4 (21.1)	0	12 (9.0)	2 (1.5)
蕁麻疹	5 (31.3)	0	3 (15.8)	0	48 (35.8)	16 (11.9)
過敏症	3 (18.8)	0	1 (5.3)	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	79 (59.0)	33 (24.6)
悪心	2 (12.5)	0	6 (31.6)	0	13 (9.7)	3 (2.2)
低血圧	2 (12.5)	0	1 (5.3)	0	79 (59.0)	21 (15.7)
アナフィラキシー反応	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0
悪寒	1 (6.3)	0	2 (10.5)	0	11 (8.2)	2 (1.5)
潮紅	1 (6.3)	0	1 (5.3)	0	3 (2.2)	0
ほてり	0	0	2 (10.5)	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	12 (9.0)	1 (0.7)
注入に伴う反応	0	0	0	0	9 (6.7)	3 (2.2)
気管支痙攣	0	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.7)
喉頭浮腫	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) では MedDRA ver.21.1、海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) では MedDRA ver.13.1

注) 集計対象とされた事象の合計

11.1.2 本剤は末梢神経等に結合することにより疼痛を引き起こすと考えられている。(「IX. 2. (7) 2) 疼痛に関する機序検討試験<マウス、ラット、ウサギ、イヌ>」の項参照)

疼痛に関連する有害事象が、国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) の DIN/FIL/TEC 群 16 例中全 Grade で 13 例 (81.3%)、Grade 3 以上で 2 例 (12.5%)、米国レジメン群 19 例中全 Grade で 19 例 (100%)、Grade 3 以上で 4 例 (21.1%) 報告されている。また、海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) の RA+免疫療法群 134 例中全 Grade で 114 例 (85.1%)、Grade 3 以上で 68 例 (50.7%) 報告されている。

疼痛があらわれた場合には、7.4 項の「副作用発現時の調節基準」を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

11.1.3 眼障害に関連する有害事象が、国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) の DIN/FIL/TEC 群 16 例中全 Grade で 7 例 (43.8%)、Grade 3 以上で 0 例、米国レジメン群 19 例中全 Grade で 3 例 (15.8%)、Grade 3 以上で 0 例報告されている。また、海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) の RA+免疫療法群 134 例中全 Grade で 10 例 (7.5%)、Grade 3 以上で 0 例報告されており、他の海外臨床試験及び製造販売後の使用経験においては、失明に至った例も報告されているため、設定した。

眼障害があらわれた場合には、7.4 項の「副作用発現時の調節基準」を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

11.1.4 毛細血管漏出症候群に関連する有害事象が、国内臨床試験においては報告されていないが、海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) の RA+免疫療法群 134 例中全 Grade で 53 例 (39.6%)、Grade 3 以上で 31 例 (23.1%) 報告されているため、設定した。

毛細血管漏出症候群があらわれた場合には、7.4 項の「副作用発現時の調節基準」を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

11.1.5 低血圧に関連する有害事象が、国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) の DIN/FIL/TEC 群 16 例中全 Grade で 2 例 (12.5%)、Grade 3 以上で 0 例、米国レジメン群 19 例中全 Grade で 2 例 (10.5%)、Grade 3 以上で 0 例報告されている。また、海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) の RA+免疫療法群 134 例中全 Grade で 80 例 (59.7%)、Grade 3 以上で 22 例 (16.4%) 報告されているため、設定した。

低血圧があらわれた場合には、7.4 項の「副作用発現時の調節基準」を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

11.1.6 感染症に関連する有害事象が、国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) の DIN/FIL/TEC 群 16 例中全 Grade で 8 例 (50.0%)、Grade 3 以上で 5 例 (31.3%)、米国レジメン群 19 例中全 Grade で 8 例 (42.1%)、Grade 3 以上で 4 例 (21.1%) 報告されている。また、海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) の RA+免疫療法群 134 例中全 Grade で 71 例 (53.0%)、Grade 3 以上で 60 例 (44.8%) 報告されているため、設定した。

感染症があらわれた場合には、7.4 項の「副作用発現時の調節基準」を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

11.1.7 骨髄抑制に関連する有害事象が、国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) の DIN/FIL/TEC 群 16 例中全 Grade で 15 例 (93.8%)、Grade 3 以上で 14 例 (87.5%)、米国レジメン群 19 例中全 Grade で 18 例 (94.7%)、Grade 3 以上で 15 例 (78.9%) 報告されている。また、海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) の RA+免疫療法群 134 例中全 Grade で 106 例 (79.1%)、Grade 3 以上で 95 例 (70.9%) 報告されているため、設定した。

骨髄抑制があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.8 電解質異常に関連する有害事象が、国内第 IIb 相試験 (GD2-PII 試験) の DIN/FIL/TEC 群 16 例中全 Grade で 12 例 (75.0%)、Grade 3 以上で 0 例、米国レジメン群 19 例中全 Grade で 17 例 (89.5%)、Grade 3 以上で 3 例 (15.8%) 報告されている。また、海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) の RA+免疫療法群 134 例中全 Grade で 98 例 (73.1%)、Grade 3 以上で 72 例 (53.7%) 報告されているため、設定した。

電解質異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	50%以上	10%以上～50%未満	10%未満	頻度不明
胃腸障害	便秘 (75.0%)、 下痢 (56.3%)		口内炎、単径ヘルニア	口唇炎、口角口唇炎、肛門出血、下部消化管出血、イレウス、肛門の炎症、腭炎、齲歯、口唇乾燥、消化管浮腫、舌障害、舌発疹、大腸炎、肛門周囲紅斑、上部消化管出血、吐血
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面浮腫 (81.3%)、 倦怠感 (68.8%)	末梢性浮腫、 浮腫、限局性 浮腫、疲労	カテーテル留置部位 そう痒感	注射部位反応、全身性浮腫、注射部位 そう痒感、注入部位血管外漏出
代謝および栄養障害	低アルブ ミン血症 (93.8%)、 食欲減退 (68.8%)			脱水、高尿酸血症、低血糖、高トリ グリセリド血症、高血糖
肝胆道系障害	ALT増加 (87.5%)、 AST増加 (81.3%)、 GGT増加 (81.3%)	血中ビリルビン 増加	ALT増加	
腎および尿路障害	血中尿素 増加 (50.0%)	白血球尿、血中 クレアチニン 増加、蛋白尿	血尿	尿閉、尿量減少、尿路出血、腎出血
臨床検査		体重増加	ヘマトクリット増加、 尿中ブドウ糖陽性	体重減少、心電図QT延長、アミ ラーゼ増加、リパーゼ増加、リンパ 球数増加、尿中ケトン体陽性
呼吸器、胸郭および縦隔障害		低酸素症、発声 障害	鼻出血、アレルギー性 鼻炎、喘鳴、肺水腫	鼻漏、鼻閉、呼吸困難、口腔咽頭不 快感、呼吸抑制、胸水、上気道の炎 症、気道出血
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、皮膚 乾燥、発疹、 湿疹	斑状丘疹状皮疹、多形 紅斑、紅斑、全身性剥 脱性皮膚炎、点状出血	皮脂欠乏性湿疹、水疱性皮膚炎、皮 膚剥脱、汗疹、紫斑、剥脱性皮膚 炎、皮膚腫脹
神経系障害		頭痛	熱性痙攣	横断性脊髄炎、振戦、末梢性感覚 ニューロパチー、味覚異常、痙攣発 作、末梢性ニューロパチー
その他				高血圧、心臓障害、心不全、挫傷、 擦過傷、脾腫、心室性不整脈、不 安、激越、不眠症、回転性めまい、 聴覚障害、包茎、頻脈、出血、播種 性血管内凝固

(解説)

11.2 国内第 IIb 相試験 (GD2-P11 試験) の DIN/FIL/TEC 群 (16 例) で発現した副作用を頻度別に 50%以上 (8 例以上)、10%以上～50%未満 (2 例以上～8 例未満)、10%未満 (2 例未満) に分けて記載し、50%以上の副作用には、括弧内に発現頻度 (%) を示した。

また、国内第 IIb 相試験 (GD2-P11 試験) の米国レジメン群及び国内第 I/IIa 相試験 (GD2-P1 試験) で発現した副作用並びに海外第 III 相試験 (DIV-NB-301 試験) の本剤投与群の 10%以上に発現し、本剤非投与群と比較して

2% (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE ver.3.0 で Grade 3~5) 又は5%以上の高頻度で発現した副作用等を頻度不明として記載した。

[参考] 日本臨床腫瘍研究グループ. “NCI-CTCAE ver4.03 Grade 分類 (有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版)”. 日本臨床腫瘍研究グループ. 2017年9月12日.

http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf (2021年5月31日参照)

[参考] 国内第IIb相試験 (GD2-PII試験) の米国レジメン群と海外第III相試験 (DIV-NB-301試験) のRA+免疫療法群で報告された有害事象の比較

国内第IIb相試験 (GD2-PII試験) の米国レジメン群と海外第III相試験 (DIV-NB-301試験) のRA+免疫療法群で発現した全Gradeの有害事象を比較して、国内第IIb相試験 (GD2-PII試験) の米国レジメン群で発現頻度が20%以上高かった有害事象は、以下の表のとおりである。

試験	国内第IIb相試験 (GD2-PII試験)	海外第III相試験 (DIV-NB-301試験)
投与群 (例数)	米国レジメン群 (N=19)	RA+免疫療法群 (N=134)
有害事象名	例 (%)	例 (%)
発熱	19 (100%)	97 (72.4%)
低アルブミン血症	19 (100%)	45 (33.6%)
GGT増加	16 (84.2%)	0 ^{注)}
ALT増加	15 (78.9%)	75 (56.0%)
嘔吐	15 (78.9%)	61 (45.5%)
好中球数減少	15 (78.9%)	0
倦怠感	14 (73.7%)	0
血小板数減少	14 (73.7%)	0
AST増加	13 (68.4%)	37 (27.6%)
貧血	13 (68.4%)	2 (1.5%)
食欲減退	12 (63.2%)	20 (14.9%)
顔面浮腫	12 (63.2%)	4 (3.0%)
疼痛	11 (57.9%)	45 (33.6%)
便秘	11 (57.9%)	10 (7.5%)
皮膚乾燥	9 (47.4%)	20 (14.9%)
低リン酸血症	8 (42.1%)	27 (20.1%)
白血球数減少	8 (42.1%)	0
そう痒症	7 (36.8%)	13 (9.7%)
高カルシウム血症	7 (36.8%)	11 (8.2%)
血中尿素増加	7 (36.8%)	0
悪心	6 (31.6%)	14 (10.4%)
咳嗽	6 (31.6%)	12 (9.0%)
高カリウム血症	6 (31.6%)	10 (7.5%)
血中クレアチニン増加	5 (26.3%)	0 ^{注)}
斑状丘疹状皮疹	5 (26.3%)	0
末梢性浮腫	4 (21.1%)	0
リンパ球数減少	4 (21.1%)	0
尿蛋白	4 (21.1%)	0

国内第IIb相試験 (GD2-PII試験) では MedDRA ver.21.1、海外第III相試験 (DIV-NB-301試験) では MedDRA ver.13.1

注) 有害事象として集計されていない。

[参考] 国内製造販売後の有害事象報告状況

<https://unituxin.jp>

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 バイアル内の溶液の濁り、粒状物質又は着色が認められた場合は、使用せず廃棄すること。
- 14.1.2 無菌環境下において、本剤（17.5 mg/5 mL）から正確な投与量を取り日局生理食塩液 50～250 mL に加え、0.044～0.52 mg/mL の希釈範囲となるように調製すること。
- 14.1.3 希釈の際は、静かに転倒混和し、振らないこと。
- 14.1.4 本剤の希釈液は、凍結を避け 2～8℃で保存し、調製から 4 時間以内に投与を開始すること。
- 14.1.5 本剤のバイアルは、1 回使い切りである。未使用残液は、適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 投与は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。[7.1 参照]
- 14.2.2 点滴時間が 20 時間に到達した時点で投与を終了し、残液は廃棄すること。[7.1 参照]

(解説)

14. 国内第 IIb 相試験（GD2-PⅡ 試験）での使用方法及び米国添付文書（2.4 Instructions for Preparation and Administration）に記載されている調製及び投与方法等に準じて設定した。

14.1.2 米国で実施した希釈時の安定性試験で、本剤の濃度が 0.0432～0.5213 mg/mL の範囲となるよう生理食塩液を用いて希釈した際、24 時間安定であることが確認されている。（「IV. 7. 調整法及び溶解後の安定性」の項参照）

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 臨床試験において、本剤投与により本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は 68%（15/22 例）であり、このうち 11 例においては、本剤に対する中和抗体が認められた。

(解説)

15.1.1 国内第 I/IIa 相試験（GD2-PI 試験）で、HACA 陽性が認められた被験者は、早期中止により投与後の HACA の抗体価の測定値が得られなかった被験者 3 例を除く 22 例中 15 例（68.2%）であった。また、中和抗体は、HACA 陽性例 15 例中 11 例（73.3%）に認められた²⁸⁾。

なお、海外臨床試験（DIV-NB-302 試験、DIV-NB-303 試験及び DIV-NB-201 試験）で、HACA が 418 例中 86 例（20.6%）に認められ、この 86 例中 45 例（52.3%）で中和抗体が認められた。中和抗体が陽性の被験者と陰性の被験者で有害事象及び重篤な有害事象の発現状況をレビューした結果、本剤の安全性プロファイルへの中和抗体の影響は認められていない²⁹⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

中枢神経系の安全性薬理試験は実施していない。

なお、幼若カニクイザルの反復投与毒性試験において、円背、振戦、運動性低下及び歩行異常等の中枢神経系に関連する一般状態の変化が認められている³⁰⁾。「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

2) 心血管系、呼吸系に及ぼす影響

心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験の用量設定を目的として、カニクイザルに単回静脈内投与したときの一般状態に対する影響を確認した³¹⁾。また、心血管及び呼吸系に対する影響を検討するため、カニクイザルに単回静脈内投与したときの心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験を実施した³²⁾。

試験項目	動物種 (例数)	投与方法	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
一般状態に及ぼす影響	カニクイザル (雄 2 例/群)	30 分間かけて 静脈内投与 (単回)	10.5 又は 21 ^{注1)}	10.5 mg/kg 群の 2 例で、陰茎包皮の腫脹が投与中又は投与終了直後～投与終了後 2 時間まで認められた。また、1 例で、陰部皮膚の赤変色が投与中のみ認められた。 21 mg/kg 群の 2 例で、嘔吐が投与終了直後～投与終了後 30 分まで認められた。また、1 例で、陰茎包皮の腫脹が、投与中～投与終了後 2 時間まで認められた。
心血管及び呼吸系に及ぼす影響	カニクイザル (雄 3 例)	10 時間かけて 静脈内投与 (単回)	14 ^{注2)}	投与前と比較して、投与後 5～24 時間に収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の上昇、心拍数の増加、PR 間隔及び QT 間隔の短縮並びに嘔吐が認められた。

注 1) 21 mg/kg は、臨床用量 (17.5 mg/m²/日) の 10 倍以上。

注 2) 14 mg/kg は、臨床用量 (17.5 mg/m²/日) の約 10 倍。

(3) その他の薬理試験

副次薬理試験として、SD ラットに急速静脈内投与したときの疼痛誘発作用を確認した³³⁾。

動物種 (例数)	投与方法	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
SD ラット (雄 4～6 例/群)	急速 静脈内投与	0.1、1.0、 3.0、10.0	いずれの投与群においても、圧刺激に対して逃避行動を示す閾値の減少及び圧刺激に対する反応性の増加が認められた。
SD ラット (雄 18 例)	急速 静脈内投与	1	圧刺激に対して逃避行動を示す閾値の減少及び背景活動を示す求心性神経 (A δ 及び C 線維) の増加が認められた。また、投与後に背景活動が観察された求心性神経 (A δ 及び C 線維) において、当該背景活動は低濃度リドカインの投与により抑制された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施していないが、カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験のための用量設定試験の結果で評価し、概略の致死量は 21 mg/kg 超と判断された。「IX. 1. (2) 2) 心血管系、呼吸系に及ぼす影響」の項参照

また、SD ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験、幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験及び 5 ヶ月間反復投与毒性試験の成績を基にジヌツキシマブの急性毒性が評価され、ラット及び幼若カニクイザルにおける概略の致死量はそれぞれ 45 mg/kg 超及び 30 mg/kg 超と判断された³⁴⁾。「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

(2) 反復投与毒性試験

SD ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験、幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験及び 5 ヶ月間反復投与毒性試験を実施した。

その結果、ジヌツキシマブ投与により、肝臓 (SD ラット)、血液系 (SD ラット) 及び神経系 (幼若カニクイザル) に対する影響が認められた³⁵⁾。

動物種 (例数)	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
SD ラット (本試験：雌雄各 10 例/群 回復試験：雌雄各 5 例/群 ^{注1)} 、 Toxicokinetics (TK) 試験：雌雄各 8 例/群)	1 時間かけて 静脈内投与	0、5、 15 及び 45 ^{注2)}	投与期間： 28 日間 (1 日 1 回 4 日間連日 投与後 3 日間 休薬を 4 サイクル) + 回復期間： 6 週間	< 5	<p>≥5 mg/kg/日群で、赤血球減少 (雌)、ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、網状赤血球増加 (雌)、血小板増加、血中コレステロール・総タンパク・グロブリン増加、血中アルブミン/グロブリン比 (A/G) 減少、副腎重量増加 (雌)、肝臓の小葉中心性うっ血・中心静脈周囲/小葉間の線維化・クッパー細胞の増加/肥大・髓外造血、肝細胞の核の大小不同・有糸分裂増加・びまん性好塩基性変化及び大腿骨・胸骨の骨髄における造血亢進が認められた。</p> <p>≥15 mg/kg/日群で、白血球・リンパ球増加、CD3 陰性 NKR-P1A 陽性細胞増加、血中 ALT 増加、肝臓・脾臓重量増加、脾臓の髓外造血及び白脾髄での胚中心増加が認められた。</p> <p>45 mg/kg/日群で、好中球・単球増加 (雌)、血中 AST・ALP 増加 (雌)、肺重量増加 (雌)、回腸のパイエル板・肺の肉芽腫性炎症及び肝細胞壊死 (雄) が認められた。なお、肝臓の小葉中心性うっ血・中心静脈周囲/小葉間の線維化を除いて回復性が認められた。</p>
幼若 カニクイザル (本試験：雌雄各 1 例/群、 回復試験及び TK 試験：雌雄各 2 例/群 ^{注3)})	10 時間かけて 静脈内投与	0、3、 10 及び 30 ^{注4)}	投与期間： 4 日間 (1 日 1 回) + 回復期間： 24 日間	< 3	<p>3 mg/kg/日群で、回腸の膨隆した暗色巣・パイエル板の肉芽腫性炎症 (雄) が、≥3 mg/kg/日群で、円背、振戦、運動性低下、食欲不振、異常な便又は無便、嘔吐、削瘦、散瞳、体重減少、白血球・好中球増加 (雄)、好酸球増加、血中アルブミン・A/G 減少、背根神経節の神経線維変性が認められた。</p> <p>10 mg/kg/日群で、脾臓リンパ節の好酸球浸潤 (雄)、腸間膜リンパ節の好酸球性肉芽腫 (雄) が、≥10 mg/kg/日群で、歩行異常、協調障害、脱力、単球・フィブリノーゲン増加、血中グロブリン増加、投与部位の肥厚・結節・血管及び血管周囲の炎症、脳の灰白質の血管及び血管周囲の炎症 (雄)、背根神経節の神経細胞壊死が認められた。</p> <p>30 mg/kg/日群で、筋緊張低下、血中トリグリセリド増加、肝臓・腎臓・脾臓・副腎重量増加 (雄)、胸腺重量減少 (雌)、肺の異常な硬さ・暗色巣・線維素化膿性細気管支炎 (雄)、気管のリンパ節の腫大・好酸球浸潤 (雄)、脾臓の腫大 (雄)、胸腺の表面不整・小型・リンパ球枯渇・単核細胞浸潤、肝臓のクッパー細胞過形成/肥大・胆管周囲混合細胞浸潤、肝臓のクッパー細胞色素沈着・肝細胞空胞化 (雌)、心臓の混合細胞性炎症 (雄)、脳の髓膜の好中球性炎症・白質のグリオシス (雄)、サテライトーシス又は神経細胞の空胞化を伴う背根神経節の神経細胞壊死、脾臓の赤脾髄のマクロファージ肥大・過形成、副腎束状帯の好中球性炎症が認められた。</p> <p>回復期間終了時に、脳の白質の変性、延髄・背索・坐骨神経・脛骨神経・腓骨神経・腓腹神経・足底神経・後肢・前肢の神経線維変性、背根神経節の神経細胞消失が新たに認められ、神経系に対する毒性の回復性は認められなかった。当該毒性以外は回復性が認められた。</p>

動物種 (例数)	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
幼若 カニクイザル (本試験及び TK 試験： 雌雄各 4 例 ／群、 回復試験： 雌雄各 2 例 ／群 ^{注5)})	10 時間 かけて 静脈内 投与	0、1、 3 及び 10 ^{注6)}	投与期間： 140 日間 (1 日 1 回 4 日間連日 投与後 24 日間 休薬を 5 サイクル) ＋ 回復期間： 168 日間	< 1	10 mg/kg/日群の雌 1 例が、カテーテル再留置の手術時の麻酔に起因すると考えられる海馬及び小脳の両側性の神経細胞壊死が認められ、ジヌツキシマブと関連のない死亡と判断された。 また、0 mg/kg/日群 ^{注7)} 及び 1 mg/kg/日群 ^{注7)} の雄各 1 例並びに 10 mg/kg/日群の雄 1 例 ^{注8)} 及び雌 1 例 ^{注9)} を切迫安楽死させた。 ≥ 1 mg/kg/日群で、背骨の突出 (雄)、削瘦 (雄)、過剰な引っかき、鼻口部皮膚の赤変化、振戦、体重減少、好中球・血小板減少、脳の延髄の神経線維変性、脊髄の背索の神経線維変性、背根神経節のサテライトーシス、背根神経節の神経細胞変性、坐骨神経・腓腹神経の神経線維変性、腓腹神経の神経内膜の泡沫状組織球浸潤が認められた。 ≥ 3 mg/kg/日群で、食欲不振、運動神経・感覚神経の伝導速度減少、脳の灰白質のグリオーシス (雄)、脛骨神経の神経線維変性、坐骨神経・脛骨神経・腓骨神経・足底神経の神経内膜の泡沫状組織球浸潤が認められた。 10 mg/kg/日群で、円背、反復行動 (雄)、運動性低下、脳の白質の泡沫状組織球浸潤 (雄)、背根神経節・腓骨神経・足底神経の神経線維変性、背根神経節の神経内膜の泡沫状組織球浸潤が認められた。 全般的に回復性が認められた。

注 1) 5 mg/kg/日群及び 15 mg/kg/日群を除く。

注 2) 45 mg/kg/日は、臨床用量 (17.5 mg/m²/日) の 10 倍以上。

注 3) 0 mg/kg/日群を除く。

注 4) 3 mg/kg/日、10 mg/kg/日及び 30 mg/kg/日は、それぞれ臨床用量 (17.5 mg/m²) の約 2 倍、約 7 倍及び 20 倍以上。

注 5) 3 mg/kg/日群を除く。

注 6) 3 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日は、それぞれ臨床用量 (17.5 mg/m²) の約 3 倍及び約 10 倍。

注 7) 細菌感染を伴う投与部位炎症に関連した瀕死による切迫安楽死 (ジヌツキシマブと関連なし)。

注 8) カテーテル再留置の手術中に心停止したことによる切迫安楽死 (ジヌツキシマブと関連なし)。

注 9) 肺の多巣性壊死性炎症に関連した瀕死による切迫安楽死 (ジヌツキシマブと関連なし)。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

以下の理由から生殖発生毒性試験は実施していない。

- ① 本剤の投与対象は主に小児であること。
- ② 本剤の標的である GD2 は、ヒト胎児において脳、神経幹細胞及び骨髄間葉系幹細胞に発現が認められること、IgG1 抗体である本剤は、胎盤を通過すると考えられること、並びに胎児の血液脳関門は発達未熟であることを踏まえると、本剤は胚・胎児に対して有害作用を及ぼす可能性が考えられること。

なお、SD ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験、幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験及び幼若カニクイザルにおける 5 ヶ月間反復投与毒性試験において、雌雄の生殖器に臓器重量の変動又は病理組織学的変化は認められなかった³⁶⁾。(詳細は「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

(6) 局所刺激性試験

SD ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験、幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験及び 5 ヶ月間反復投与毒性試験の結果から、ジヌツキシマブの局所刺激性はないと考えられた³⁷⁾。(詳細は「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験<*in vitro*>³⁸⁾

ヒト小児及び成人組織における組織交差反応性試験、SD ラットにおける組織交差反応性試験、NZW ウサギにおける組織交差反応性試験及び幼若カニクイザルにおける組織交差反応性試験の染色結果は、既報の GD2 発現部位とおおむね一致した。

以上から、SD ラット及びカニクイザルがジヌツキシマブの非臨床評価に適切な動物種であると考えられた。

2) 疼痛に関する機序検討試験<マウス、ラット、ウサギ、イヌ>³⁹⁾

臨床で認められる疼痛の機序を検討するために、14.G2a (GD2 に対するマウス IgG2a モノクローナル抗体) 又はジヌツキシマブを用いて、マウス、ラット及びウサギにおける単回投与試験並びにイヌにおける反復投与試験が実施されている。総じて、ジヌツキシマブ投与に伴う疼痛は、末梢神経又はミエリン又はその両方における GD2 抗原へのジヌツキシマブの結合によって刺激された、機械的アロディニアの誘導が原因であることが示唆された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ユニツキシシ[®]点滴静注 17.5mg/5mL
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
劇薬

2. 有効期間

18 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
- 20.1 遮光のため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。
- 20.2 振盪しないこと。
- 20.3 凍結を避け、2～8℃で保存すること。

(光及び温度に対する安定性は「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：

ユニツキシシ[®]点滴静注 17.5mg/5mL ハンドブック（RMPのリスク最小化活動のために作成された資料）
「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2015年3月10日（Unituxin[®]の米国承認日）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ユニツキシシ [®] 点滴静注 17.5mg/5mL	2021年6月23日	30300AMX00291000	2021年8月12日	2021年9月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2021年6月23日～2031年6月22日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ユニツキシ [®] 点滴静注 17.5mg/5mL	4291457A1025	4291457A1025	1991604010101	629916001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：薬理試験のまとめ（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.1）
- 2) 社内資料：発見の経緯（2021年6月23日承認、CTD1.5.1）
- 3) Mujoo K, et al. *Cancer Res.* 1987 ; 47 (4) , 1098-1104. (PMID : 3100030)
- 4) Barker, et al. *Cancer Res.* 1991 ; 51 (1) , 144-149. (PMID : 1988079)
- 5) Kendra K, et al. *J Immunother.* 1999 ; 22 (5) , 423-430. (PMID : 10546158)
- 6) Zeng Y, et al. *Mol Immunol.* 2005 ; 42 (11) , 1311-1319. (PMID : 15950727)
- 7) 社内資料：顆粒球コロニー刺激因子による抗GD2抗体のADCC活性増強作用（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.5）
- 8) 社内資料：インターロイキン-2による抗GD2抗体のADCC活性増強作用（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.3.5）
- 9) 社内資料：開発の経緯（2021年6月23日承認、CTD1.5.4）
- 10) 社内資料：海外第I相試験（試験番号：CCG-0935）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.5）
- 11) 社内資料：海外第III相試験（試験番号：DIV-NB-301）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 12) 社内資料：欧米における承認状況（2021年6月23日承認、CTD1.5.2.4）
- 13) 社内資料：国内における開発の経緯（2021年6月23日承認、CTD1.5.3）
- 14) 社内資料：国内における開発方針（2021年6月23日承認、CTD1.5.2.5.4）
- 15) Chen RL, et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2000 ; 48 (11) , 603-612. (PMID : 10663607)
- 16) 社内資料：国内第III相試験（試験番号：GD2-PII）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.4）
- 17) 社内資料：臨床データパッケージ（2021年6月23日承認、CTD1.5.6）
- 18) 社内資料：国内第I/IIa相試験（試験番号：GD2-PI）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 19) 社内資料：海外第II相試験（試験番号：DIV-NB-201）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.1）
- 20) 社内資料：海外第III相試験（試験番号：DIV-NB-302）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.8）
- 21) 社内資料：海外第III相試験（試験番号：DIV-NB-303）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.9）
- 22) 社内資料：海外第II相試験（試験番号：POG-9347）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.7）
- 23) 社内資料：海外第I相試験（試験番号：CCG-0935A）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.6）
- 24) Fukuda M, et al. *Int J Mol Med.* 1998 ; 2 (4) , 471-475. (PMID : 9857237)
- 25) 社内資料：イヌを用いた薬物動態試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 26) Yanagisawa M, et al. *ASN Neuro.* 2011 ; 3 (2) , 69-74. (PMID : 21395555)
- 27) Xu J, et al. *Cell Physiol Biochem.* 2009 ; 23 (4-6) , 415-424. (PMID : 19471109)
- 28) 社内資料：免疫原性（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2.3）
- 29) 社内資料：HACA及び中和抗体（2021年6月23日承認、CTD2.7.4.3.4）
- 30) 社内資料：中枢神経系に関する影響（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.4.1）
- 31) 社内資料：カニクイザルを用いた安全性薬理試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.4.2）
- 32) 社内資料：カニクイザルを用いた心血管及び呼吸系に関する安全性薬理試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.4.3）
- 33) 社内資料：疼痛誘発作用に関する副次的薬理試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.3.2）
- 34) 社内資料：単回投与毒性試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.6.2）
- 35) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3）
- 36) 社内資料：生殖発生毒性試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6）
- 37) 社内資料：局所刺激性試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.6.7）
- 38) 社内資料：組織交差反応性試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.6.8.1）
- 39) 社内資料：疼痛に関する機序検討試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.6.8.2）

2. その他の参考文献

該当なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021年3月31日時点において、本剤は米国（2015年8月承認）及びカナダ（2018年11月承認）で販売されている。なお、日本における効能又は効果は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

外国における承認状況

国名	米国	カナダ
販売名	UNITUXIN® - dinutuximab injection	PrUNITUXIN® Dinutuximab for injection
剤形・含量	17.5 mg/5 mL (3.5 mg/mL)	
効能又は効果	前治療の一次治療である多剤・集学的療法で少なくとも部分奏効以上を示した高リスク神経芽腫の小児患者における、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、インターロイキン-2（IL-2）及び13-cis-retinoic acid（RA）との併用療法	
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の推奨用量は17.5 mg/m²/日であり、10～20時間かけて点滴静脈内投与する。連続4日間、最高5サイクルの投与を行う。 ・投与開始30分間、投与速度は0.875 mg/m²/時とする。投与速度は忍容性に応じ、最高1.75 mg/m²/時まで漸増可能である。副作用が認められた場合は、投与変更法に従うこと。 	

(2021年3月31日時点)

日本における承認状況

効能又は効果	大量化学療法後の神経芽腫
用法及び用量	フィルグラスチム（遺伝子組換え）又はテセロイキン（遺伝子組換え）との併用において、通常、ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）として1日1回17.5 mg/m ² （体表面積）を10～20時間かけて点滴静注する。28日間を1サイクルとし、1、3、5サイクルは4～7日目、2、4、6サイクルは8～11日目に投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国及びカナダの添付文書の記載内容とは異なる。

日本における記載状況

<p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の標的である GD2 は、ヒト胎児において脳、神経幹細胞及び骨髄間葉系幹細胞に発現が認められており、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.4、18.1 参照]</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG 抗体は、ヒト乳汁中に排出されることが知られている。</p>
--

国名	添付文書の記載内容
米国	<p>8.1 Pregnancy <i>Risk Summary</i> Based on its mechanism of action, Unituxin may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. There are no studies in pregnant women and no reproductive studies in animals to inform the drug-associated risk. Monoclonal antibodies are transported across the placenta in a linear fashion as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2 to 4% and of miscarriage is 15 to 20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p>8.2 Lactation <i>Risk Summary</i> There is no information available on the presence of dinutuximab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. However, human IgG is present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, advise a nursing woman to discontinue breastfeeding during treatment with Unituxin.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <i>Contraception</i> <u>Females</u> Unituxin may cause fetal harm [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 2 months after the last dose of Unituxin.</p>

国名	添付文書の記載内容
米国	<p>(和訳)</p> <p>8.1 妊婦 <i>リスクの要約</i> 作用機序に基づく本剤は、妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある [臨床薬理 (12.1) 参照]。本剤に関連したリスクを明らかにするための妊婦を対象とした試験及び動物を用いた生殖毒性試験は実施していない。モノクローナル抗体は、妊娠の進行と共に直線的に胎盤通過性が高まり、第 3 期中に移行量が最大となる。妊婦には、胎児に対する潜在的リスクについて説明すること。適応集団における主要な先天性欠損や流産の背景リスクについては不明である。なお、米国の一般集団における主要な先天性欠損のリスクは 2~4% であり、流産は臨牀的に認識された妊娠の 15~20% で認められる。</p> <p>8.2 授乳婦 <i>リスクの要約</i> 本剤のヒト母乳中への移行、授乳を受ける乳児への影響又は母乳産生に対する影響についての情報は無い。ただし、ヒト母乳中にヒト IgG は存在する。授乳を受ける乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦には、本剤による治療中は授乳を中止するよう指導すること。</p> <p>8.3 生殖能力を有する女性及び男性 <i>避妊</i> <i>女性</i> 本剤は、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある [特定の集団における使用 (8.1) 参照]。妊娠可能な女性には、本剤による治療中及び最終投与後 2 ヶ月間は、効果的な避妊法を使用するよう勧めること。</p>
カナダ	<p>7.1.1 Females of Reproductive Potential Unituxin may cause fetal harm. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for two months after the last dose of Unituxin.</p> <p>7.1.2 Pregnant Women Based on its mechanism of action, PrUnituxin® may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY]. There are no studies in pregnant women and no reproductive studies in animals to inform the drug-associated risk. Monoclonal antibodies are transported across the placenta in a linear fashion as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. However, the background risk in the general population of major congenital anomalies is ~4% and still births is <1% in Canada.</p> <p>7.1.3 Breast-feeding There is no information available on the presence of dinutuximab in human breast milk, the effects of the drug on the breast-fed infant, or the effects of the drug on breast milk production. However, human immunoglobulin G (IgG) is present in human breast milk. Because of the potential for serious adverse reactions in a breast-fed infant, advise a nursing woman to discontinue breast-feeding during treatment with Unituxin.</p> <p>(和訳)</p> <p>7.1.1 妊娠可能な女性 本剤は、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には、本剤による治療中及び最終投与後 2 ヶ月間は、効果的な避妊法を使用するよう勧めること。</p>

国名	添付文書の記載内容
カナダ	<p>7.1.2 妊婦</p> <p>作用機序に基づく本剤は、妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある [作用及び臨床薬理参照]。本剤に関連したリスクに関する妊婦を対象とした試験及び動物を用いた生殖毒性試験は実施していない。モノクローナル抗体は、妊娠の進行と共に直線的に胎盤通過性が高まり、第3期中に移行量が最大となる。妊婦には、胎児に対する潜在的リスクについて説明すること。適応集団における主要な先天性欠損や流産の背景リスクについては不明である。なお、カナダの一般集団における主要な先天性欠損のリスクは約4%であり、死産は1%未満である。</p> <p>7.1.3 授乳婦</p> <p>本剤のヒト母乳中への移行、授乳を受ける乳児への影響又は母乳産生に対する影響について利用可能な情報は無い。ただし、ヒト母乳中にヒト免疫グロブリン G (IgG) は存在する。授乳を受ける乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦には、本剤による治療中は授乳を中止するよう指導すること。</p>

(2021年3月31日時点)

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9. 特定の背景を有する者」に「小児等への投与」に関する記載はない。

国名	添付文書の記載内容
米国	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of Unituxin as part of multi-agent, multimodality therapy have been established in pediatric patients with high-risk neuroblastoma based on results of an open-label, randomized (1:1) trial conducted in 226 patients aged 11 months to 15 years (median age 3.8 years) (Study 1). Prior to enrollment, patients achieved at least a partial response to prior first-line therapy for high-risk neuroblastoma consisting of induction combination chemotherapy, maximum feasible surgical resection, myeloablative consolidation chemotherapy followed by autologous stem cell transplant, and received radiation therapy to residual soft tissue disease. Patients randomized to the Unituxin/13-cis-retinoic acid (RA) arm (Unituxin/RA) received up to 5 cycles of Unituxin in combination with alternating cycles of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-2 (IL-2) plus RA, followed by 1 cycle of RA alone. Patients randomized to the RA arm received up to 6 cycles of RA monotherapy. Study 1 demonstrated an improvement in event-free survival (EFS) and overall survival (OS) in patients in the Unituxin/RA arm compared to those in the RA arm [see Adverse Reactions (6), Clinical Pharmacology (12), and Clinical Studies (14)].</p> <p>(和訳)</p> <p>8.4 小児</p> <p>多剤・集学的療法の一環としての本剤の安全性及び有効性は、11 ヶ月齢～15 歳（年齢中央値 3.8 歳）の高リスク神経芽腫の小児被験者 226 例を対象に実施した無作為化（1：1）非盲検試験（試験 1）の成績に基づき確立されている。試験登録前に被験者は、前治療として、併用導入化学療法、最大限の外科的切除、骨髄破壊的地固め化学療法後の自家幹細胞移植及び軟部組織残存腫瘍の放射線療法からなる高リスク神経芽腫の一次治療を受け、部分奏効以上を示していることとした。本剤/13-cis-retinoic-acid (RA) 併用投与群に無作為化された被験者は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 又はインターロイキン-2 (IL-2) 及び RA との併用を異なるサイクルで実施する最高 5 サイクルの本剤投与を受け、その後、1 サイクルの RA 単剤投与を受けた。RA 単剤投与群に無作為化された被験者は、最高 6 サイクルの RA 投与を受けた。試験 1 では、RA 単剤投与群と比較して、本剤/RA 併用投与群における無イベント生存期間 (EFS) 及び全生存期間 (OS) は改善した [副作用 (6)、臨床薬理 (12) 及び臨床試験 (14) 参照]。</p>

国名	添付文書の記載内容
カナダ	<p>7.1.4 Pediatrics</p> <p>The safety and effectiveness of Unituxin as part of multi-agent, multimodality therapy have been established in pediatric patients with high-risk neuroblastoma. See <i>ADVERSE REACTIONS, ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, and CLINICAL TRIALS</i> sections for details regarding supporting evidence.</p> <p>(和訳)</p> <p>7.1.4 小児</p> <p>多剤・集学的療法の一環としての本剤の安全性及び有効性は、高リスク神経芽腫の小児患者について確立されている。この根拠については副作用、作用及び臨床薬理並びに臨床試験を参照のこと。</p>

(2021年3月31日時点)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

・医療従事者向け資料：適正使用ガイド

・患者向け資料：ユニットキシン®点滴静注 17.5mg/5mL ハンドブック

大原薬品工業株式会社 医療関係者向けホームページ

<https://www.ohara-ch.co.jp>

大原薬品工業株式会社 ユニットキシン特設ページ

<https://unituxin.jp>

