

ユニツキシン[®]点滴静注 17.5mg/5mL
に係る医薬品リスク管理計画書

大原薬品工業株式会社

ユニツキシシ[®]点滴静注17.5mg/5mLに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ユニツキシシ [®] 点滴静注 17.5mg/5mL	有効成分	ジヌツキシマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	大原薬品工業株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和5年9月20日	

1.1. 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】
infusion reaction	眼障害	なし
疼痛	成長発達障害	
毛細血管漏出症候群		
低血圧		
感染症		
骨髄抑制		
電解質異常		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
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

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：大原薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年6月23日	薬効分類	874291
再審査期間	10年	承認番号	30300AMX00291000
国際誕生日	2015年3月10日		
販売名	ユニツキシシ [®] 点滴静注 17.5mg/5mL		
有効成分	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル5mL中にジヌツキシマブ（遺伝子組換え）として17.5mgを含有する水性注射剤		
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17.5mg/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。		
効能又は効果	大量化学療法後の神経芽腫		
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。 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。		
備考	希少疾病用医薬品に指定 劇薬（原体及び製剤）、生物由来製品に該当		

変更の履歴
前回提出日： 令和 5 年 5 月 30 日
変更内容の概要： <ol style="list-style-type: none"> 1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の特定使用成績調査【実施計画】の変更 2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の特定使用成績調査の最終報告書の作成予定日の更新変更 3. 特定使用成績調査の実施計画書，実施要綱及び登録票の改訂（添付資料）
変更理由： <p>1.～3. 『「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関する Q&A について」の一部改正について』（令和 5 年 8 月 10 日付け事務連絡）が発出されたことに伴い，特定使用成績調査について，令和 5 年 7 月 1 日以降に本剤の投与を開始した症例は，医療機関への登録票及び調査票の新規記入依頼を行わないこととしたため</p>

1 医薬品リスク管理計画書の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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を対象とした国内第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）【G 療法（以下、DIN/FIL/TEC 群）：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）、テセロイキン（遺伝子組換え）（以下、テセロイキン）及びフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、フィルグラスチム）投与群 16 例，米国レジメン群：本剤と aldesleukin（国内未承認），sargramostim（国内未承認）及び isotretinoin（国内未承認）投与群 19 例】において，infusion reaction は DIN/FIL/TEC 群（16 例）で 100.0%（16 例）[Grade 3 以上：68.8%（11 例）]，米国レジメン群（19 例）で 100.0%（19 例）[Grade 3 以上：68.4%（13 例）]に認められた。</p> <p>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国外の安全性評価対象試験である DIV-NB-301 試験【米国レジメン群：134 例，isotretinoin 群：106 例】において，infusion reaction は米国レジメン群（134 例）で 91.0%（122 例）[Grade 3 以上：61.2%（82 例）]，isotretinoin 群（106 例）で 44.3%（47 例）[Grade 3 以上：9.4%（10 例）]に認められた。</p> <p>このように，国内外の臨床試験で infusion reaction が多く認められていることから重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>上記の活動にて，得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し，新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動<ol style="list-style-type: none">(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供(2) 患者向け資材（患者向けハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者（保護者を含む）に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。

疼痛

重要な特定されたリスクとした理由：

GD2-PII 試験において、疼痛は DIN/FIL/TEC 群（16 例）で 81.3%（13 例）[Grade 3 以上：12.5%（2 例）]，米国レジメン群（19 例）で 100%（19 例）[Grade 3 以上：21.1%（4 例）]に認められた。その内訳は以下の通りである。

GD2-PII 試験において 3%以上に認められた疼痛

事象全体又は 基本語	DIN/FIL/TEC 群（16 例）		米国レジメン群（19 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疼痛	81.3%（13 例）	12.5%（2 例）	100%（19 例）	21.1%（4 例）
疼痛	62.5%（10 例）	6.3%（1 例）	57.9%（11 例）	15.8%（3 例）
腹痛	62.5%（10 例）	0.0%（0 例）	57.9%（11 例）	5.3%（1 例）
四肢痛	18.8%（3 例）	0.0%（0 例）	15.8%（3 例）	0.0%（0 例）
頸部痛	12.5%（2 例）	0.0%（0 例）	5.3%（1 例）	0.0%（0 例）
筋骨格痛	6.3%（1 例）	6.3%（1 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
背部痛	6.3%（1 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
口腔内痛	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	10.5%（2 例）	5.3%（1 例）
肛門周囲痛	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	10.5%（2 例）	0.0%（0 例）
神経痛	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	5.3%（1 例）	0.0%（0 例）
関節痛	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	5.3%（1 例）	0.0%（0 例）
口腔咽頭痛	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	5.3%（1 例）	0.0%（0 例）
生殖器痛	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	5.3%（1 例）	0.0%（0 例）

DIV-NB-301 試験において、疼痛は米国レジメン群（134 例）で 85.1%（114 例）[Grade 3 以上：50.7%（68 例）]，isotretinoin 群（106 例）で 16.0%（17 例）[Grade 3 以上：4.7%（5 例）]に認められた。その内訳は以下の通りである。

DIV-NB-301 試験において 3%以上に認められた疼痛

事象全体又は 基本語	米国レジメン群 (134 例)		isotretinoin 群 (106 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疼痛	85.1% (114 例)	50.7% (68 例)	16.0% (17 例)	4.7% (5 例)
腹痛	56.0% (75 例)	29.1% (39 例)	8.5% (9 例)	0.0% (0 例)
疼痛	33.6% (45 例)	20.9% (28 例)	0.9% (1 例)	0.0% (0 例)
四肢痛	18.7% (25 例)	9.0% (12 例)	4.7% (5 例)	1.9% (2 例)
神経痛	11.9% (16 例)	8.2% (11 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
背部痛	11.9% (16 例)	6.7% (9 例)	0.9% (1 例)	0.0% (0 例)
筋骨格系胸痛	8.2% (11 例)	4.5% (6 例)	1.9% (2 例)	0.0% (0 例)
関節痛	6.0% (8 例)	3.0% (4 例)	1.9% (2 例)	1.9% (2 例)
頸部痛	5.2% (7 例)	1.5% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
骨痛	4.5% (6 例)	2.2% (3 例)	0.9% (1 例)	0.9% (1 例)
胸痛	4.5% (6 例)	3.7% (5 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
筋肉痛	3.7% (5 例)	2.2% (3 例)	0.9% (1 例)	0.0% (0 例)
口腔咽頭痛	3.7% (5 例)	2.2% (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
上腹部痛	3.0% (4 例)	1.5% (2 例)	0.9% (1 例)	0.0% (0 例)
口腔内痛	3.0% (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)

このように、国内外の臨床試験で疼痛に関する有害事象が多く認められていることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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（全例調査）

【選択理由】

上記の活動にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
 電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」，「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動
 - (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - (2) 患者向け資材（患者向けハンドブック）の作成及び提供

	<p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者（保護者を含む）に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>
<p>毛細血管漏出症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>GD2-PII 試験において、毛細血管漏出症候群は認められなかった。</p> <p>DIV-NB-301 試験において、毛細血管漏出症候群は米国レジメン群（134 例）で 39.6%（53 例）[Grade 3 以上：23.1%（31 例）]，isotretinoin 群（106 例）で 0.9%（1 例）[Grade 3 以上：なし]に認められた。</p> <p>このように、国外の臨床試験で毛細血管漏出症候群が多く認められていることから重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>上記の活動にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 (2) 患者向け資材（患者向けハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者（保護者を含む）に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>

低血圧

重要な特定されたリスクとした理由：

GD2-PHII 試験において、低血圧は DIN/FIL/TEC 群（16 例）で 12.5%（2 例） [Grade 3 以上：なし]，米国レジメン群（19 例）で 10.5%（2 例） [Grade 3 以上：なし] に認められた。

DIV-NB-301 試験において、低血圧は米国レジメン群（134 例）で 59.7%（80 例） [Grade 3 以上：16.4%（22 例）]，isotretinoin 群（106 例）で 2.8%（3 例） [Grade 3 以上：なし] に認められた。

このように、国内外の臨床試験で低血圧が多く認められていることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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（全例調査）

【選択理由】

上記の活動にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動
 - (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - (2) 患者向け資材（患者向けハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者（保護者を含む）に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

GD2-PHII 試験において、感染症は DIN/FIL/TEC 群（16 例）で 50.0%（8 例） [Grade 3 以上：31.3%（5 例）]，米国レジメン群（19 例）で 42.1%（8 例） [Grade 3 以上：21.1%（4 例）] に認められた。

DIV-NB-301 試験において、感染症は米国レジメン群（134 例）で 53.0%（71 例） [Grade 3 以上：44.8%（60 例）]，isotretinoin 群（106 例）で 41.5%（44 例） [Grade 3 以上：27.4%（29 例）] に認められた。

このように、国内外の臨床試験で感染症が多く認められていることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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（全例調査）

【選択理由】

上記の活動にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」，「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動
 - (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - (2) 患者向け資材（患者向けハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者（保護者を含む）に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

GD2-P11 試験において、骨髄抑制は DIN/FIL/TEC 群（16 例）で 93.8%（15 例） [Grade 3 以上：87.5%（14 例）]，米国レジメン群（19 例）で 94.7%（18 例） [Grade 3 以上：78.9%（15 例）] に認められた。その内訳は以下の通りである。

GD2-P11 試験において 3%以上に認められた骨髄抑制

事象全体又は 基本語	DIN/FIL/TEC 群（16 例）		米国レジメン群（19 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	93.8%（15 例）	87.5%（14 例）	94.7%（18 例）	78.9%（15 例）
好中球数減少	81.3%（13 例）	68.8%（11 例）	78.9%（15 例）	63.2%（12 例）
貧血	81.3%（13 例）	50.0%（8 例）	68.4%（13 例）	36.8%（7 例）
血小板数減少	75.0%（12 例）	43.8%（7 例）	73.7%（14 例）	36.8%（7 例）
リンパ球数減少	43.8%（7 例）	31.3%（5 例）	15.8%（3 例）	5.3%（1 例）
白血球数減少	18.8%（3 例）	6.3%（1 例）	42.1%（8 例）	15.8%（3 例）
発熱性好中球減少症	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	5.3%（1 例）	5.3%（1 例）

DIV-NB-301 試験において、米国レジメン群（134 例）で 79.1%（106 例） [Grade 3 以上：70.9%（95 例）]，isotretinoin 群（106 例）で 53.8%（57 例） [Grade 3 以上：36.8%（39 例）] に認められた。その内訳は以下の通りである。

DIV-NB-301 試験において 3%以上に認められた骨髄抑制

事象全体又は 基本語	米国レジメン群（134 例）		isotretinoin 群（106 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	79.1%（106 例）	70.9%（95 例）	53.8%（57 例）	36.8%（39 例）
血小板障害	66.4%（89 例）	38.8%（52 例）	42.5%（45 例）	24.5%（26 例）
リンパ球減少症	64.2%（86 例）	52.2%（70 例）	36.8%（39 例）	19.8%（21 例）
顆粒球異常	38.8%（52 例）	33.6%（45 例）	16.0%（17 例）	13.2%（14 例）
白血球障害	34.3%（46 例）	19.4%（26 例）	15.1%（16 例）	8.5%（9 例）
発熱性好中球減少症	3.7%（5 例）	3.7%（5 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）

このように、国内外の臨床試験で骨髄抑制に関連する有害事象が多く認められていることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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

<p>特定使用成績調査（全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <p>上記の活動にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「8. 重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 (2) 患者向け資材（患者向けハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者（保護者を含む）に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>

電解質異常

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>GD2-PⅡ試験において、電解質異常はDIN/FIL/TEC群（16例）で75.0%（12例）[Grade 3以上：なし]，米国レジメン群（19例）で89.5%（17例）[Grade 3以上：15.8%（3例）]に認められた。その内訳は以下の通りである。</p> <p style="text-align: center;">GD2-PⅡ試験において3%以上に認められた電解質異常</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">事象全体又は基本語</th> <th colspan="2">DIN/FIL/TEC群（16例）</th> <th colspan="2">米国レジメン群（19例）</th> </tr> <tr> <th>全Grade</th> <th>Grade 3以上</th> <th>全Grade</th> <th>Grade 3以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>電解質異常</td> <td>75.0%（12例）</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>89.5%（17例）</td> <td>15.8%（3例）</td> </tr> <tr> <td>低リン酸血症</td> <td>43.8%（7例）</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>42.1%（8例）</td> <td>0.0%（0例）</td> </tr> <tr> <td>高カリウム血症</td> <td>31.3%（5例）</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>31.6%（6例）</td> <td>0.0%（0例）</td> </tr> <tr> <td>高ナトリウム血症</td> <td>31.3%（5例）</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>15.8%（3例）</td> <td>0.0%（0例）</td> </tr> <tr> <td>低ナトリウム血症</td> <td>25.0%（4例）</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>52.6%（10例）</td> <td>5.3%（1例）</td> </tr> <tr> <td>低カリウム血症</td> <td>25.0%（4例）</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>42.1%（8例）</td> <td>5.3%（1例）</td> </tr> <tr> <td>高マグネシウム血症</td> <td>12.5%（2例）</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>0.0%（0例）</td> </tr> <tr> <td>高カルシウム血症</td> <td>6.3%（1例）</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>36.8%（7例）</td> <td>5.3%（1例）</td> </tr> <tr> <td>低マグネシウム血症</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>0.0%（0例）</td> <td>10.5%（2例）</td> <td>0.0%（0例）</td> </tr> </tbody> </table> <p>DIV-NB-301試験において、米国レジメン群（134例）で73.1%（98例）[Grade 3以上：53.7%（72例）]，isotretinoin群（106例）で19.8%（21例）[Grade 3以上：</p>	事象全体又は基本語	DIN/FIL/TEC群（16例）		米国レジメン群（19例）		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	電解質異常	75.0%（12例）	0.0%（0例）	89.5%（17例）	15.8%（3例）	低リン酸血症	43.8%（7例）	0.0%（0例）	42.1%（8例）	0.0%（0例）	高カリウム血症	31.3%（5例）	0.0%（0例）	31.6%（6例）	0.0%（0例）	高ナトリウム血症	31.3%（5例）	0.0%（0例）	15.8%（3例）	0.0%（0例）	低ナトリウム血症	25.0%（4例）	0.0%（0例）	52.6%（10例）	5.3%（1例）	低カリウム血症	25.0%（4例）	0.0%（0例）	42.1%（8例）	5.3%（1例）	高マグネシウム血症	12.5%（2例）	0.0%（0例）	0.0%（0例）	0.0%（0例）	高カルシウム血症	6.3%（1例）	0.0%（0例）	36.8%（7例）	5.3%（1例）	低マグネシウム血症	0.0%（0例）	0.0%（0例）	10.5%（2例）	0.0%（0例）
事象全体又は基本語		DIN/FIL/TEC群（16例）		米国レジメン群（19例）																																																		
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上																																																		
電解質異常	75.0%（12例）	0.0%（0例）	89.5%（17例）	15.8%（3例）																																																		
低リン酸血症	43.8%（7例）	0.0%（0例）	42.1%（8例）	0.0%（0例）																																																		
高カリウム血症	31.3%（5例）	0.0%（0例）	31.6%（6例）	0.0%（0例）																																																		
高ナトリウム血症	31.3%（5例）	0.0%（0例）	15.8%（3例）	0.0%（0例）																																																		
低ナトリウム血症	25.0%（4例）	0.0%（0例）	52.6%（10例）	5.3%（1例）																																																		
低カリウム血症	25.0%（4例）	0.0%（0例）	42.1%（8例）	5.3%（1例）																																																		
高マグネシウム血症	12.5%（2例）	0.0%（0例）	0.0%（0例）	0.0%（0例）																																																		
高カルシウム血症	6.3%（1例）	0.0%（0例）	36.8%（7例）	5.3%（1例）																																																		
低マグネシウム血症	0.0%（0例）	0.0%（0例）	10.5%（2例）	0.0%（0例）																																																		

10.4% (11 例)]に認められた。その内訳は以下の通りである。

DIV-NB-301 試験において 3%以上に認められた電解質異常

事象全体又は 基本語	米国レジメン群 (134 例)		isotretinoin 群 (106 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
電解質異常	73.1% (98 例)	53.7% (72 例)	19.8% (21 例)	10.4% (11 例)
低ナトリウム血症	57.5% (77 例)	23.1% (31 例)	12.3% (13 例)	3.8% (4 例)
低カリウム血症	43.3% (58 例)	36.6% (49 例)	3.8% (4 例)	1.9% (2 例)
低カルシウム血症	26.9% (36 例)	6.7% (9 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
低リン酸血症	20.1% (27 例)	7.5% (10 例)	2.8% (3 例)	0.0% (0 例)
低マグネシウム血症	12.7% (17 例)	1.5% (2 例)	0.9% (1 例)	0.0% (0 例)
高カルシウム血症	8.2% (11 例)	5.2% (7 例)	7.5% (8 例)	5.7% (6 例)
高カリウム血症	7.5% (10 例)	3.0% (4 例)	3.8% (4 例)	0.0% (0 例)
高マグネシウム血症	3.0% (4 例)	0.7% (1 例)	0.9% (1 例)	0.0% (0 例)

このように、国内外の臨床試験で電解質異常に関連する有害事象が多く認められていることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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 (全例調査)

【選択理由】

上記の活動にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
 電子添文の「8. 重要な基本的注意」, 「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動
 - (1) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供
 - (2) 患者向け資材 (患者向けハンドブック) の作成及び提供

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者 (保護者を含む) に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。

重要な潜在的リスク

眼障害

重要な潜在的リスクとした理由：

GD2-PII 試験において、眼障害は DIN/FIL/TEC 群（16 例）で 43.8%（7 例） [Grade 3 以上：なし]，米国レジメン群（19 例）で 15.8%（3 例） [Grade 3 以上：なし] に認められた。その内訳は以下の通りである。

GD2-PII 試験において認められた眼障害

事象全体又は 基本語	DIN/FIL/TEC 群（16 例）		米国レジメン群（19 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	43.8%（7 例）	0.0%（0 例）	15.8%（3 例）	0.0%（0 例）
結膜炎	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	15.8%（3 例）	0.0%（0 例）
眼瞼感染	6.3%（1 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
眼瞼炎	6.3%（1 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
眼瞼浮腫	37.5%（6 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）

DIV-NB-301 試験において、眼障害は米国レジメン群（134 例）で 7.5%（10 例） [Grade 3 以上：なし]，isotretinoin 群（106 例）で 5.7%（6 例） [Grade 3 以上：0.9%（1 例）] に認められた。その内訳は以下の通りである。

DIV-NB-301 試験において認められた眼障害

事象全体又は 基本語	米国レジメン群（134 例）		isotretinoin 群（106 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	7.5%（10 例）	0.0%（0 例）	5.7%（6 例）	0.9%（1 例）
散瞳	0.7%（1 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
羞明	2.2%（3 例）	0.0%（0 例）	1.9%（2 例）	0.0%（0 例）
瞳孔不同	0.7%（1 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
霧視	2.2%（3 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
失明	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.9%（1 例）	0.9%（1 例）
結膜炎	0.7%（1 例）	0.0%（0 例）	0.9%（1 例）	0.0%（0 例）
眼瞼下垂	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.9%（1 例）	0.0%（0 例）
ドライアイ	1.5%（2 例）	0.0%（0 例）	0.9%（1 例）	0.0%（0 例）
複視	0.7%（1 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
流涙増加	0.7%（1 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）

GD2-PII 試験及び DIV-NB-301 試験以外の臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、本剤投与による重篤な眼障害（本剤との因果関係あり）は 47 例に認め

	<p>られた。また、「失明」及び「一過性失明」に関連する事象は10例に認められた。</p> <p>GD2-PII試験及びDIV-NB-301試験では重篤な眼障害が認められていないものの、上記試験以外の臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な眼障害が認められているため、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>上記の活動にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」, 「8. 重要な基本的注意」, 「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 (2) 患者向け資材（患者向けハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者（保護者を含む）に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>

成長発達障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内外で実施した臨床試験において、成長発達障害に関連する有害事象は認められていない。しかし本剤が神経細胞に存在するジシアログングリオシド 2（GD2）に作用すること及び現時点までに得られている本剤投与後の成長発達障害に係る長期成績が限られていることを考慮すると、本剤投与により成長発達障害が発現する可能性は否定できない。</p> <p>このような理由から重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>上記の活動にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療関係者に対して、情報提供を行うため。</p>

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行.	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 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, 眼障害, 成長発達障害</p> <p>【目的】 大量化学療法後の神経芽腫患者に対する本剤の製造販売後の使用実態下における以下に示す安全性等を検討する.</p> <ol style="list-style-type: none">(1) 未知の副作用(2) 副作用の発現状況(3) 安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因 <p>【実施方法】 全例調査（中央登録方式）</p> <p>【実施計画】 調査予定期間：2021年9月～2028年9月 患者登録期間：2021年9月～2023年6月 観察期間：1サイクルを28日とし，1サイクル開始日から6サイクル終了日（又は本剤投与中止時）の30日後までの期間とする。ただし，成長発達障害については1サイクル開始日から5年後までとする。 調査予定症例数：120例（安全性評価解析対象） 登録予定症例数：120例</p> <p>【実施計画の根拠】 ・調査予定症例数の設定根拠 本調査の安全性検討事項のうち，国内臨床試験であるGD2-PI試験（DIN/FIL/TEC群及びDIN/ミリモスチム/TEC群）（N=25），GD2-PII試験（DIN/FIL/TEC群及び米国レジメン群）（N=35），及び海外臨床試験であるDIV-NB-301試験（米国レジメン群）（N=134）を合算し集計した結果，発現率が最も低かった安全性検討事項に該当する有害事象は重要な潜在的リスクである眼障害で，GD2-PI試験の</p>

DIN/FIL/TEC 群で 2 例, DIN/ミリモスチム/TEC 群で 2 例, GD2-P11 試験の DIN/FIL/TEC 群で 7 例, 米国レジメン群で 3 例, DIV-NB-301 試験の米国レジメン群で 10 例に認められ, 合計で 12.4% (24 例/194 例) であった.

したがって 120 例を収集することで, 使用実態下にて本事象を 95%の確率で 9 例収集でき, 「眼障害」の初期症状・発現時期, それらに対する処置状況等が確認可能と考えられる.

・観察期間の設定根拠

安全性検討事項に設定した事象のうち, GD2-P11 試験及び DIV-NB-301 試験で最も遅く発現した有害事象は DIV-NB-301 試験の本剤投与群で認められた骨髄抑制で, 発現日は 201 日後であった. また, 各安全性検討事項の発現時期の範囲及び中央値を考慮すると, 1 サイクル開始日から 6 サイクル終了日 (又は本剤投与中止時) の 30 日後までの (198 日後) 観察を行うことで, 安全性検討事項に設定した事象の発現を十分に確認できると考える.

また, 成長発達障害については, より長期の情報が必要となるが, 調査の実施可能性を考慮し, 観察期間を 1 サイクル開始日から 5 年後までの期間と設定している.

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時点: 本調査の進捗状況等を確認し, 安全性定期報告時にその状況等について報告するため.
- ・中間報告書作成時点: 安全性及び有効性に関する評価を行うため. 登録された全ての症例における 1 サイクル開始日から 6 サイクル終了日 (又は本剤投与中止時) の 30 日後までの観察期間 (成長発達障害を除く安全性検討事項の観察期間) が終了し, 全てのデータが集積された時点で中間解析を行う.
- ・最終報告書作成時点: 最終報告書にて, 成長発達障害を含めた安全性及び有効性に関する評価を行うため. 最終報告書は, 調査票回収並びに再調査実施, 集計解析に要する期間を考慮し, 調査終了から 1 年後に作成を予定している.

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- ・重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関する収集情報に基づき, 安全性監視活動及びリスク最小化活動の改訂の要否を検討する.
- ・新たな安全性検討事項の有無も含め, 本調査の計画内容の変更要否について検討する.
- ・新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化活動の策定要否について検討する.

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
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	
	<p>【安全性検討事項】 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, 眼障害, 成長発達障害</p> <p>【目的】 医療関係者に対して, 臨床試験等における副作用概況, 投与患者の選択基準, 投与前・投与中の注意事項等に関する情報等を提供することにより, 本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に, 適正使用ガイドを作成し情報提供を行う.</p> <p>【具体的な方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 初回納入時等に MR が適正使用ガイドを提供・説明し, 適正使用の推進を依頼する. (2) 企業ホームページに適正使用ガイドを掲載する. (3) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) ホームページに掲載する. <p>【節目となる予定の時期, 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 評価の予定時期: 安全性定期報告書提出時 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置: 収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合又は新たな安全性検討事項が認められた場合には, 資材の改訂, 配布方法等実施方法の変更及び追加の資材作成等を検討する.</p>
患者向け資材（患者向けハンドブック）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 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, 眼障害</p> <p>【目的】 患者やその保護者に対して, 本剤による治療前及び治療中の注意事項及び副作用の初期症状等に関する情報等を提供することにより, 本剤の副作用を未然に防ぐ</p>

若しくは重篤化を防ぐことを目的に、患者向けハンドブックを作成し情報提供を行う。

【具体的な方法】

- (1) 初回納入時等に MR が患者向けハンドブックを提供・説明し、医療関係者に対して資材の活用を依頼する。
- (2) 本剤投与開始前に、医療関係者から患者（保護者を含む）へ説明し、提供するよう依頼する。
- (3) 企業ホームページに患者向けハンドブックを掲載する。
- (4) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

評価の予定時期：安全性定期報告書提出時

実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：

収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合又は新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等実施方法の変更及び追加の資材作成等を検討する。

5 医薬品安全性監視計画, 有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告, 文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行.				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品 安全性監視活 動の名称	節目となる 症例数/目標 症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2022 年5月提出)
特定使用成績調 査	120例/120例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時点 ・最終報告書作成時点 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・中間報告 ・最終報告: 最 終解析から1 年以内 (2029年9月 予定)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後 6 ヶ月 評価、報告の予定時期：終了から 2 ヶ月以内	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	実施時期：販売開始後 1 年間は 6 ヶ月ごと、それ以降は 1 年ごと及び調査結果が得られた各時点 報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時	実施中
患者向け資材（患者向けハンドブック）の作成及び提供	実施時期：販売開始後 1 年間は 6 ヶ月ごと、それ以降は 1 年ごと及び調査結果が得られた各時点 報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時	実施中