

審議結果報告書

令和 3 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ユニツキシン点滴静注17.5 mg/5 mL
[一 般 名] ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 大原薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 9 月 24 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 5 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和3年5月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ユニツキシシ点滴静注 17.5 mg/5 mL
[一 般 名] ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 大原薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 令和2年9月24日
[剤 形・含 量] 1バイアル（5 mL）中にジヌツキシマブ（遺伝子組換え）17.5 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] 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、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、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。ジヌツキシマブは、443 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 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（分子量：約 150,000）である。
Dinutuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-ganglioside GD2 monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Dinutuximab is produced in murine myeloma (Sp2/0) cells. Dinutuximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 443 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 220 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列：

L 鎖

EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK
LLIHKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVP
PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H 鎖

```

EVQLQLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYNMNWVRQN IGKSLEWIGA
IDPYYGGTSY NQKFKGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM
EYWGQGTSTV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV
TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH
KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSDGSF
FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLG PGK

```

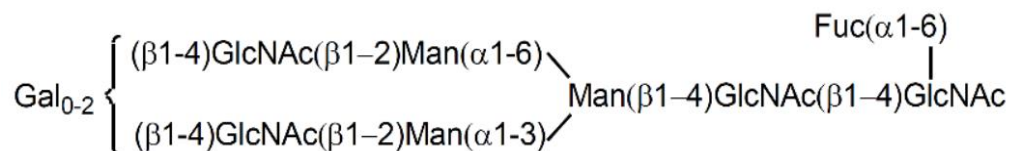
鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C220－H 鎖 C216、H 鎖 C222－H 鎖 C222、H 鎖 C225－H 鎖 C225

糖鎖結合：H 鎖 N293

部分的プロセッシング：H 鎖 K443

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

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

分子量：約 150,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 478 号、令和 2 年 8 月 17 日付け薬生薬
審発 0817 第 5 号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の大量化学療法後の神経芽腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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、眼障害及び成長発達障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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）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/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。

[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。

審査報告（1）

令和3年3月31日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	ユニツキシシン点滴静注用 17.5 mg/5 mL
〔一 般 名〕	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	大原薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	令和2年9月24日
〔剤形・含量〕	1 パイアル（5 mL）中にジヌツキシマブ（遺伝子組換え）17.5 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	神経芽腫
〔申請時の用法・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回 17.5 mg/m ² （体表面積）を以下の投与間隔で10～20時間かけて点滴静注する。 1 コースを28日とした全6コースからなり、1、3、5 コースは本剤を4～7日目に投与する。2、4、6 コースは本剤を8～11日目に投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	21
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	72
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	72

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

DIN は、米国 NCI により創製されたマウス抗ヒト GD2 抗体の可変領域とヒト IgG1 の定常領域から構成されるキメラ型モノクローナル抗体である。

DIN は、神経芽腫細胞等の細胞膜上に発現する GD2 に結合し、神経芽腫細胞に対して ADCC 及び CDC 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 NCI により、1995 年 8 月から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 DIN/sargramostim 投与の第 I 相試験（0935 試験）が実施された。その後、米国 NCI により、2001 年 10 月から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 DIN を含む併用療法の第 III 相試験（301 試験）が実施された。

米国及び EU では、301 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2014 年 4 月及び 2013 年 12 月に申請が行われ、米国では 2015 年 3 月に「Unituxin (dinutuximab) is indicated, in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin-2 (IL-2) and 13-cis-retinoic acid (RA), for the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma who achieve at least a partial response to prior first-line multiagent, multimodality therapy.」、EU では 2015 年 8 月に「Unituxin is indicated for the treatment of high-risk neuroblastoma in patients aged 12 months to 17 years, who have previously received induction chemotherapy and achieved at least a partial response, followed by myeloablative therapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). It is administered in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin-2 (IL-2), and isotretinoin.」を効能・効果として承認された。なお、EU では需要を満たす十分な量の DIN の供給が困難であったことから 2017 年に承認が取り下げられている。

なお、2021 年 3 月時点において、DIN は神経芽腫に係る効能・効果にて、米国及びカナダで承認されている。

本邦においては、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、以下の 2 試験がそれぞれ 2013 年 10 月及び 2016 年 7 月から実施された。

- 大量化学療法を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者を対象とした DIN/FIL/TEC 投与の第 I / II a 相試験（GD2-P I 試験）
- 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 DIN/FIL/TEC 投与の第 II b 相試験（GD2-P II 試験）

今般、GD2-P II 試験を主要な試験成績として、DIN の申請が行われた。

なお、DIN は、「ユニツキシシン点滴静注用 17.5 mg/5 mL」を販売名として申請されたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）に基づく医療安全上の観点から、「ユニツキシシン点滴静注 17.5 mg/5 mL」へ変更することとさ

れた。また、DIN は、2020 年 8 月に「神経芽腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 478 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

マウス抗 GD2 モノクローナル抗体の可変部をコードする遺伝子配列並びにヒト IgG1 の軽鎖及び重鎖の定常部をコードする遺伝子を組み込んで作製された遺伝子発現プラスミドを SP2/0 細胞株に導入することにより、DIN 製造用の MCB（製造所^{*}）が樹立された。

MCB（製造所^{*}）を基に更にクローニングが行われ、DIN 製造に最適なクローンを起源として MCB（製造所^{*}）及び WCB が作製された。

MCB（製造所^{*}）、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、実施された試験項目の範囲において、マウス細胞株で一般的に認められるように、MCB（製造所^{*}）及び CAL で 細胞との共培養試験で陽性、MCB（製造所^{*}）、WCB 及び CAL で電子顕微鏡観察によるレトロウイルス様粒子が確認され、CAL で逆転写酵素活性が検出された以外は、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB（製造所^{*}）及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB（製造所^{*}）及び WCB の

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 又は MCB（製造所^{*}）の解凍、拡大培養 1～5、流加生産培養、ハーベスト、クロマトグラフィー、ウイルス不活化、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、ナノフィルターろ過ウイルス除去、クロマトグラフィー、ろ過濃縮/透析及び原薬処方化・試験・保管工程からなる。

重要工程は、
及び 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である SP2/0 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。MCB（製造所^{*}）、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の原薬未加工/未精製バルクについて、外来性ウイルス試験、
、マイコプラズマ否定試験及び が実施された。実施された試験項目の範囲において、非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は最小限に管理されていることが確認された。また、細胞基材由来のレトロウイルス様粒子が検出されたが、モデルウイルスを用いた精製工程のウイルスクリアランス試験の結果より、DIN の精製工程は当該レトロウイルス様粒子に対し十分なウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

原薬未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験に設定されている。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	MVM	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス
■ ウイルス不活化	■	■	■	■
■ ウイルス不活化	■	■	■	■
■ クロマトグラフィー	■	■	■	■
ナノフィルターウイルスろ過	■	■	■	■
総ウイルススクリアランス指数	>24.49	>12.52	>10.54	>21.83

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、■、■、■及び■、■
■の種類並びに■処方の変更である（変更前後の製法を、それぞれ製造所^{*}製法
及び製造所^{*}製法とする）。

海外臨床試験（海外第Ⅰ相試験（0935 試験、0935A 試験）、海外第Ⅱ相試験（9347 試験）、海外第Ⅲ相
試験（301 試験、302 試験及び 303 試験））では NCI 製剤が使用され、国内臨床試験（国内第Ⅰ/Ⅱa 相試
験（GD2-PⅠ 試験）、国内第Ⅱb 相試験（GD2-PⅡ 試験））では UTC 製剤が使用された。製造所^{*}製法原薬と
製造所^{*}製法原薬について、品質特性の比較結果から、同等/同質であることが確認されている。また、201
試験において NCI 製剤と UTC 製剤の薬物動態及び安全性が比較され、両製剤は同等であると判断され
ている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、アミノ酸組成、脱アミド化、酸化、N末端アミノ酸配列、C末端不均一性、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	吸光係数、質量分析、サイズバリエーション、電荷バリエーション、逆相液体クロマトグラフィー
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位、■、■
生物学的性質	FcγRⅢa 結合活性、GD2 結合活性、CDC 活性、ADCC 活性

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- ELISA 法及び■法により、DIN の GD2 に対する結合活性が確認された。
- 又は■を補体源として、GD2 を発現する■細胞株を用いた測定法により、DIN の CDC 活性が確認された。
- ①GD2 を発現する■細胞株を標的細胞として、■をエフェクター細胞として用いた■
■及び②■細胞を標的細胞、■細胞株をエフェクター細胞として用いた■により、DIN の ADCC 活性が確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、関連物質^{A*} 及び 関連物質^{B*} を含む 関連物質^{C*}
糖鎖結合体が目的物質関連物質とされた。凝集体及び二量体、不純物^{A*}（■、■、

不純物B^{*}
) 及び脱アミド体、並びに
 不純物C^{*}
 及び
 不純物D^{*}
を含む糖鎖結合体は目的物質由来不純物とされた。

凝集体及び二量体、
 不純物A^{*}
、断片化体及び脱アミド体は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、
 関連物質C^{*}
糖鎖、
 関連物質B^{*}
糖鎖及び
 不純物C^{*}
は原薬の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。不純物D^{*}は、これまでに製造において含量は定常的に低値であるとして、規格には設定されていない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、
 不純物E^{*}
、
 不純物F^{*}
 及び
 不純物G^{*}
が製造工程由来不純物とされた。HCP、宿主細胞由来 DNA、
 不純物E^{*}
 及び
 不純物F^{*}
については、製造工程で十分に除去されることが確認されている。
 不純物G^{*}
については、
 工程の
 工程内管理試験により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (
 cIEF
)、浸透圧、糖鎖プロファイル、
 糖鎖、電荷不均一性 (cIEF)、pH、純度試験 (
 酸化体 (
 糖鎖、SEC、SDS-CGE (還元)、SDS-CGE (非還元))、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 (GD2 結合親和性、CDC 活性、ADCC 活性) 及び定量法 (UV-Vis) が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。いずれも
 製法原薬
 を用いて実施された。

表 3 原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	7 ^{*1}	5±3℃	月 日 月 ^{*2}	月 日 を内層、 を ガスバリア層とする多層バッグ
	3		月 日 月	
加速試験	4	25±2℃ 60±5%RH	6 月	

*1：ADCC 活性は
 ロットのみ測定された、*2：
 ロットについては
 月
 日
 月まで実施された (評価項目は限られている)

長期保存試験において、
 による
 の増加傾向と
 の減少傾向、
 の増加傾向、
 による
 の増加傾向と
 の減少傾向が認められた。

加速試験において、
 による
 の増加と
 の減少、
 の増加、
 による
 及び
 の増加、SDS-CGE (
) における
 の減少、
 及び
 等の増加、SDS-CGE (
) における
 の減少傾向、
 の増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、
 を内層、
 をガスバリア層とする多層バッグを用いて、5±3℃で保存するとき、
 月
 日
 月とされた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（5 mL）に、内容液量 5 mL あたり DIN 17.5 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、塩化ナトリウム、ポリソルベート 20、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填、施栓、保管及び試験・表示・包装・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX 及び XXXXXX 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、処方及び XXXXXXXXXX の変更である（変更前後の製法を、それぞれ製所^{*}製法及び製所^{*}製法とする）。製剤の製法変更は、原薬の製法変更と同時に実施された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXXXXXX、cIEF）、電荷不均一性（cIEF）、pH、純度試験（XXXXXX、酸化体（XXXXXXXXXX）、SEC、SDS-CGE（還元）、SDS-CGE（非還元）、発熱性物質、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、生物活性（GD2 結合親和性、CDC 活性、ADCC 活性）、定量法（UV-Vis）が設定されている。なお、審査において確認試験にペプチドマップを設定することが必要と判断し、申請者に対し分析法バリデーション等の資料の提出を求めている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 4 のとおりである。いずれも製所^{*}製剤を用いて実施された。

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	11	5±3℃	18 カ月*	ETFE 処理ブチル ゴム栓及び ガラスバイアル
加速試験	7	25±2℃ 60±5%RH	6 カ月	
光安定性	1	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射 エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*：XXXXXX ロットは XXXXXX カ月、XXXXXX ロットは XXXXXX カ月まで実施されたが、評価項目は限られている

長期保存試験では、XXXXXX による XXXXXXXXXX の増加傾向と XXXXXXXXXX の減少傾向、XXXXXX の増加傾向、XXXXXX の増加傾向、XXXXXX による XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の増加傾向と XXXXXX の減少傾向、SDS-CGE（XXXXXX）における XXXXXX の減少、XXXXXX 及び XXXXXXXXXX 等の増加、SDS-CGE（XXXXXX）における XXXXXX の減少傾向が認められた。

加速試験では、長期保存試験で認められた傾向がより顕著に認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として ETFE 処理ブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種組織及び細胞株に対する結合親和性（CTD 4.3-1; Cancer Res 1987; 47: 1098-104、4.3-3; J Immunol 1990; 144: 1382-6）

各種腫瘍組織に対する Mab 14.18¹⁾ の結合親和性が、IHC 法により検討され、その結果は表 5 のとおりであった。

表 5 各種腫瘍組織に対する Mab 14.18 の結合親和性

腫瘍組織	結合親和性*1	腫瘍組織	結合親和性*1
神経芽腫	3+	胃癌	—
悪性黒色腫	3+	肺扁平上皮癌	—
膠芽腫	3+	乳癌	—
小細胞肺癌	3+	線維芽細胞様腫瘍	—
ユーイング肉腫	+/-	結腸癌	—
肺腺癌	—	口腔扁平上皮癌	—

*1：IHC 法（強陽性（3+）、弱陽性又は陰性（+/-）、陰性（-））

各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株等に対する Mab 14.18¹⁾ の結合親和性が、ELISA 法により検討され、その結果は表 6 のとおりであった。

表 6 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株等に対する Mab 14.18 の結合親和性

細胞株	由来	結合親和性*1	細胞株	由来	結合親和性*1
LAN-1	神経芽腫	4+	Melur	悪性黒色腫	+
LAN-5		4+	U-138MG	膠芽腫	4+
SMS-KCNR		4+	T293	小細胞肺癌	4+
CHP-134		4+	NCI-N417		4+
SMS-KAN		4+	NCI-H82		2+
NMB-7		4+	NCI-H69		2+
IMR-6		4+	増殖が速い	膀胱癌	—
SK-N-AS		3+	増殖が遅い		—
M-14	悪性黒色腫	4+	1320（転移性）		—
M21		4+	UCLA-P3	肺腺癌	—
A375 P		3+	L-14*2	B 細胞	—
A375 Met		3+	LG-2*2		—
FM8		3+	MOLT-4	T 細胞性白血病	—
FM9 Met		3+	HPB-ALL		—

*1：波長 492 nm における吸光度（0.9～2.0 超（4+）、0.6～0.9（3+）、0.3～0.6（2+）、0.15～0.3（+）、0～0.050（-））、

*2：Epstein-Barr ウイルスの感染により不死化している

GD2 を発現する 6 種類のヒト神経芽腫由来細胞株を用いて、Mab 14.18¹⁾ の結合部位数が、細胞あたりの ¹²⁵I 標識した Mab 14.18¹⁾ の結合を指標に検討された。その結果、1 細胞あたりの Mab 14.18¹⁾ の平均結合部位数は表 7 のとおりであった。

¹⁾ DIN と同じ可変領域を持つ IgG3 サブクラスのマウス型モノクローナル抗体。

表 7 各種ヒト神経芽腫由来細胞株における 1 細胞あたりの Mab 14.18 の平均結合部位数

細胞株	平均結合部位数
IMR-6	2.1×10^5
SMS-KCNR	2.7×10^5
CHP-134	1.6×10^5
NMB-7	2.7×10^5
SK-N-AS	1.4×10^5
SMS-KAN	1.1×10^5

GD2 を発現するヒト悪性黒色腫由来 M21 細胞株を用いて、DIN 及び 14.G2a²⁾ の結合親和性が、¹²⁵I 標識した DIN 及び 14.G2a²⁾ の結合を指標に検討された。その結果、DIN 及び 14.G2a²⁾ の K_D 値 (n=3、平均値) はそれぞれ 11.2 及び 11.9 nmol/L であった。

3.1.2 ADCC 活性 (CTD 4.3-1; Cancer Res 1987; 47: 1098-104、4.3-3; J Immunol 1990; 144: 1382-6、4.3-4; Cancer Res 1991; 51: 144-9、4.3-5; J Immunother 1999; 22: 423-30)

健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、SMS-KCNR、IMR-6 及び SK-N-AS 細胞株に対する Mab 14.18¹⁾ の ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、Mab 14.18¹⁾ による腫瘍細胞の溶解率³⁾ は、それぞれ 49、35 及び 20% であった。

健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、GD2 を発現するヒト悪性黒色腫由来 M21 及び A375 細胞株に対する DIN 及び 14.G2a²⁾ の ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、いずれの細胞株に対しても DIN 及び 14.G2a²⁾ による ADCC 活性が認められた。

神経芽腫患者由来の顆粒球又は PBMC をエフェクター細胞として、NMB-7 細胞株に対する DIN のヒト GM-CSF 存在下又は非存在下での ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、DIN による ADCC 活性が認められ、エフェクター細胞として PBMC を用いた場合と比較して、顆粒球を用いた場合に、ADCC 活性が高くなる傾向が認められた。また、顆粒球をエフェクター細胞とした場合において、GM-CSF 存在下で ADCC 活性の増強が認められた。

健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、M21 細胞株に対する DIN のヒト IL-2 存在下又は非存在下での ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、DIN による ADCC 活性が認められ、IL-2 存在下で ADCC 活性の増強が認められた。

3.1.3 CDC 活性 (CTD 4.3-1; Cancer Res 1987; 47: 1098-104、4.3-3; J Immunol 1990; 144: 1382-6、4.3-6; Mol Immunol 2005; 42: 1311-9)

ヒト血清存在下で、M21 及び A375 細胞株に対する DIN 及び 14.G2a²⁾ の CDC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、M21 細胞株に対して、1 µg/mL 以上の DIN 及び 14.G2a²⁾ により、80% 以上の溶解率が認められた一方、A375 細胞株に対しては、50 µg/mL の DIN 及び 14.G2a²⁾ による溶解率³⁾ はそれぞれ 57 及び 32% であった。

ヒト血清存在下で、ヒト神経芽腫由来 NXS2、SK-N-AS 及び Kelly 細胞株、並びに M21 細胞株に対する DIN の CDC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても、DIN による CDC 活性が認められた。

²⁾ DIN と同じ可変領域を持つ IgG2a サブクラスのマウス型モノクローナル抗体。

³⁾ 溶解率 (%) = { (漏出 ⁵¹Cr - 自然漏出 ⁵¹Cr) / (最大漏出 ⁵¹Cr - 自然漏出 ⁵¹Cr) } × 100

ヒト血清存在下で、IMR-6、SMS-KCNR、CHP-134、NMB-7、SK-N-AS 及び SMS-KAN 細胞株に対する Mab 14.18¹⁾ の CDC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても、Mab 14.18¹⁾ による CDC 活性が認められた。

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.3-7; Cancer Immunol Immunother 2000; 48: 603-12)

健康成人由来 PBMC 又は好中球をエフェクター細胞として、ヒト GM-CSF 存在下又は非存在下でのヒト神経芽腫由来 SMS-LHN 細胞株に対する DIN の増殖抑制作用が、フルオレセイン染色により検討された。その結果、いずれをエフェクター細胞とした場合においても、DIN による増殖抑制作用が認められた。また、好中球をエフェクター細胞とした場合において、GM-CSF 存在下で DIN による増殖抑制作用の増強が認められた。

好中球をエフェクター細胞として、ヒト GM-CSF 存在下又は非存在下での 4 種類のヒト神経芽腫由来細胞株に対する DIN の増殖抑制作用が、フルオレセイン染色により検討された。その結果、腫瘍細胞生存率は、表 8 のとおりであった。

表 8 各種ヒト神経芽腫由来細胞株に対する DIN の増殖抑制作用

細胞株	GD2 発現	実験番号	腫瘍細胞生存率*1 (%)		
			好中球	好中球+DIN	好中球+DIN+ GM-CSF
SMS-KCN	あり	1	156*2	23*2、*3	17*2、*3
		2	104	32*2、*3	17*2、*3
		3	130	47*3	72*3
		4	140	130	61*3
SMS-LHN	あり	1	238*2	33*3	40*2、*3
		2	170	31*3	41*3
		3	177*2	92*3	45*2、*3
		4	137	76*3	80*3
LA-N-1	あり	1	66*2	19*2、*3	9*2、*3
		2	19*2	9*2	1*2
SK-N-SH	なし	1	475*2	448*2	563*2
		2	270*2	—	203*2
		3	170*2	141*2	168*2
		4	316*2	264*2	295*2

n=6 (平均値)、—: 測定せず、*1: 腫瘍細胞 (無処置) を 100% としたときの腫瘍細胞の生存率、*2: 腫瘍細胞 (無処置) と比較して $p < 0.05$ (Student's t 検定)、*3: 好中球群と比較して $p < 0.05$ (Student's t 検定)

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.3-1; Cancer Res 1987; 47: 1098-104、4.3-5; J Immunother 1999; 22: 423-30、4.3-15; Int J Mol Med 1998; 2: 471-5)

M21 細胞株を皮下移植した SCID マウス (2、7 又は 8 例/群) を用いて、DIN の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 0 日目に DIN 0.5 mg、ヒト IL-2 1,500 U/100 μ L 及び健康成人由来 PBMC が皮下投与され、腫瘍結節の面積が算出された。その結果、第 24 及び 29 日目における腫瘍結節の面積は表 9 のとおりであった。

表 9 M21 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける DIN の腫瘍増殖抑制作用

DIN* ¹	IL-2* ²	PBMC (E : T 比) * ³	腫瘍面積 の算出日	腫瘍面積 (cm ²)
—	—	—	第 29 日目	0.96、1.05、0.80、1.65、1.4、1.9、1.4
+	—	—		2.04、0.42、1.05、0.63、0.65、1.68、2.70、1.28
—* ⁴	—	—		1.08、2.40、9.0、1.36、2.80、3.99、3.3
—	—	—	第 24 日目	0.54、0.34
—	+	30 : 1		0.2、0.49
—	+	10 : 1		0.32、0.0
—	+	3 : 1		0.72、0.72
+	+	30 : 1		0.0、0.0
+	+	10 : 1		0.0、0.0
+	+	3 : 1		0.0、0.0

n=2、7 又は 8 (個別値)、*¹: DIN 含有 PBS (+) 又は、PBS (—)、*²: IL-2 含有 PBS (+) 又は PBS (—)、*³: M21 細胞株 (T) とエフェクター細胞 (E) の比、*⁴: 対照として IgG1 を投与

SK-N-AS 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて、Mab 14.18¹⁾ の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果は、それぞれ以下のとおりであった。

- 移植日を試験開始日 (第 1 日目) とし、第 2、4、6、8、13 及び 18 日目に Mab 14.18¹⁾ 200 µg が腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 8～23 日目において、対照 (PBS) 群と比較して、Mab 14.18¹⁾ 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.01、Student's t 検定)。
- 移植日を試験開始日 (第 1 日目) とし、第 10、13、15 及び 18 日目に Mab 14.18¹⁾ 200 µg が腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 10～23 日目において、対照 (抗 GD3 抗体である Mab C281) 群と比較して、Mab 14.18¹⁾ 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.01、Student's t 検定)。

GD2 を発現するヒト神経芽腫由来 TGW 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて 220-51⁴⁾ の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍の最大径が 5～10 mm に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 0、3、7 及び 10 日目に 220-51⁴⁾ 100 µg が静脈内投与、並びに第 0 日目からマウス GM-CSF 2.5 µg 又はヒト G-CSF 10 µg が 10 日間皮下投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 7、14 及び 21 日目における腫瘍体積比は表 10 のとおりであった。

表 10 TGW 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける 220-51 の腫瘍増殖抑制作用

投与群	腫瘍体積比* ¹		
	第 7 日目	第 14 日目	第 21 日目
対照 (PBS)	8.7±0.4	32.9±3.5	88.2±14.4
220-51	4.1±0.8* ²	19.6±4.0* ²	87.6±26.9
220-51+GM-CSF	3.2±0.6* ³	13.1±2.3* ³	47.0±11.5
220-51+G-CSF	3.3±0.4* ³	12.3±2.1* ³	49.3±6.9
220-51+GM-CSF+G-CSF	2.0±0.3* ⁴	7.2±1.4* ⁴	32.4±3.3* ³
GM-CSF	8.2±0.7	30.3±3.3	77.9±13.3
G-CSF	10.6±0.9	44.9±6.3	120.0±11.0
GM-CSF+G-CSF	8.3±1.0	33.5±3.6	96.5±8.5

平均値±標準誤差、n=6、*¹: 各算出日の腫瘍体積/第 0 日目の腫瘍体積、*²: 対照群と比較して p<0.05 (Mann-Whitney U 検定)、*³: 220-51 群と比較して p<0.05 (Mann-Whitney U 検定)、*⁴: 220-51+GM-CSF 群又は 220-51+G-CSF 群と比較して p<0.05 (Mann-Whitney U 検定)

⁴⁾ ヒト GD2 に対する IgG3 サブクラスのマウス型モノクローナル抗体。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 疼痛誘発作用（CTD 4.3-10; Pain 1997; 69: 119-25、4.3-11; Pain 1997; 69: 145-51、4.3-12; Brain Res 2002; 930: 67-74）

DIN 又は 14.G2a²) による疼痛誘発作用について、以下の検討が行われた。

- ラットに DIN 0.1、1.0、3.0 又は 10.0 mg/kg が急速静脈内投与され、疼痛誘発作用が検討された。その結果、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。
- ラットに DIN 又は 14.G2a²) 1 mg/kg が急速静脈内投与され、疼痛誘発作用が検討された。その結果、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、及び背景活動を示す求心性神経（Aδ 及び C 線維）の増加が認められた。また、DIN 又は 14.G2a²) 投与後に背景活動が観察された求心性神経（Aδ 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。
- ラットに 14.G2a²) 0.01、0.05、0.1 又は 0.5 ng が髄腔内投与され、疼痛誘発作用が検討された。その結果、14.G2a²) 0.01、0.05 及び 0.1 ng の髄腔内投与により、圧刺激に対して逃避行動を示す閾値の減少が認められた。14.G2a²) 0.5 ng の髄腔内投与により、圧刺激に対する逃避行動は認められなかったが、全身の立毛及び驚愕反応が認められた。
- ラットに、カプサイシン 75 µg が髄腔内に前投与された後、14.G2a²) 0.01 ng が髄腔内投与された際の疼痛誘発作用が検討された。その結果、14.G2a²) による圧刺激に対する逃避行動に対する影響はカプサイシンの前投与により消失し、14.G2a²) はカプサイシン感受性一次求心性神経に作用して疼痛誘発作用を示すことが示唆された。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1 [非 GLP 試験]、4.2.1.3-2）

幼若カニクイザル（①2 若しくは 6 又は②8 若しくは 12 例/群）を用いた①4 日間又は②5 カ月間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、①DIN 3、10 及び 30 mg/kg 又は②DIN 1、3 及び 10 mg/kg 投与による中枢神経系に対する影響が検討された。その結果、①すべての DIN 群で円背、振戦、運動性低下、DIN 10 及び 30 mg/kg 群で歩行異常等、②DIN 1 及び 10 mg/kg 群で振戦、DIN 10 mg/kg 群で円背、運動性低下等が認められた。

カニクイザル（2 例/群）を用いた単回投与毒性試験（5.1 参照）において、DIN 10.5 及び 21 mg/kg 投与による一般状態に対する DIN の影響が検討された。その結果、DIN 10.5 mg/kg 群で陰茎包皮の腫脹及び陰部皮膚の赤変、DIN 21 mg/kg 群で陰茎包皮の腫脹及び嘔吐が認められた。

カニクイザル（3 例）に DIN 14 mg/kg が単回静脈内投与され、一般状態に対する DIN の影響が検討された。その結果、DIN 投与 13.5～16 時間後に嘔吐が認められた。

嘔吐について、上記の結果に加えて、臨床試験においても嘔吐が認められていること（7.R.3.3 参照）等から、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-2）

カニクイザル（3 例）に DIN 14 mg/kg が単回静脈内投与され、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）、心拍数及び心電図（PR、QRS、QT 及び QTc 間隔）に対する DIN の影響が検討された。その

結果、DIN 投与前と比較して、投与 5～24 時間後に収縮期血圧、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。

上記の所見について、カニクイザルにおける DIN 14 mg/kg 投与時の $C_{\max}$ (190 µg/mL 超) は、臨床での推奨用量 (17.5 mg/m²/日) における DIN の $C_{\max}$ (16.7 µg/mL)⁵⁾ の 10 倍以上であったこと等を考慮すると、DIN の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

カニクイザル (3 例) に DIN 14 mg/kg が単回静脈内投与され、呼吸数及び血液ガス (動脈血 pH、動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧及びヘモグロビン酸素飽和度) に対する DIN の影響が検討された。その結果、DIN 投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、DIN の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 DIN の作用機序及び有効性について

申請者は、DIN の作用機序及び神経芽腫に対する有効性について、以下のように説明している。

DIN はマウス抗 GD2 抗体の可変領域とヒト IgG1 の定常領域から構成されるキメラ型モノクローナル抗体であり、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する GD2 に結合し (3.1.1 参照)、ADCC 及び CDC 活性を誘導すること (3.1.2 及び 3.1.3 参照) 等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる (3.1.4 参照)。

上記の作用機序に加え、神経芽腫において GD2 の発現上昇が認められていること (Cancer Res 1986; 46: 440-3、Am J Clin Pathol 1991; 96: 248-52 等)、DIN がヒト神経芽腫由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.4.1 参照) 等を考慮すると、神経芽腫に対する DIN の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における DIN の PK は、サル等において検討された。

4.1 分析法

4.1.1 DIN の測定法

サル血漿中の DIN の定量は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した抗 DIN 抗体及びルテニウム標識した抗 DIN 抗体を用いた ECL 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 反復投与

幼若雌雄サルに DIN 3、10 又は 30 mg/kg を 1 日 1 回、10 時間かけて 4 日間反復静脈内投与し、血漿中 DIN 濃度が検討された (表 11)。DIN の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。DIN の曝

⁵⁾ 日本人を対象とした GD2-P I 試験の DIN/FIL/TEC 投与において、28 日間を 1 サイクルとして、DIN 17.5 mg/kg を 4 日間投与した際の DIN の $C_{\max}$ (6.2.1.1 参照)。

露量は、検討された用量範囲において用量比を下回って増加した。当該結果が得られた理由について、DIN の曝露量が高い個体においてより多くの DIN に対する IgM 抗体が産生された可能性が考えられる、と申請者は説明している。

表 11 最終投与時における DIN の PK パラメータ（雌雄サル、4 日間反復静脈内投与）

投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _d (mL/kg)
3	雄	127±37.3	5,640±666	18.7、37.8	1.16、1.78	31.2、97.2
	雌	142±29.9	7,690±1,550	35.6、55.4	1.01、1.28	52.0、103
10	雄	260±47	14,700±4,910	49.8、55.9	1.79、2.29	128、185
	雌	295±108	14,400±9,460	59.8、717	1.27、1.91	110、1,980
30	雄	667±109	29,500±15,400	146±188	2.70±0.297	566±742
	雌	610±105	20,800±1,470	17.1、46.0	2.31、3.80	57.0、252

平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）、n=3

4.3 分布

4.3.1 組織分布

GD2 を発現する M21 細胞株を皮下移植した雌性マウスに ¹²⁵I 標識した DIN 3～5 μg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。検討されたすべての組織において、投与 96 時間後まで放射能が検出された。また、投与 24 及び 96 時間後における、投与放射能に対する腫瘍 1 g あたりの放射能の割合は、その他のいずれの組織よりも高かった（J Immunol 1990; 144: 1382-6）。

4.3.2 胎盤通過性及び胎児移行性

DIN の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。しかしながら、ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行することから、ヒト IgG の定常領域を有する DIN についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.4 代謝及び排泄

DIN は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、DIN の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、DIN の乳汁中への移行について、ヒト IgG が乳汁中に排泄されることから、ヒト IgG の定常領域を有する DIN についても乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、DIN の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

DIN の毒性試験では、媒体として、20 mmol/L ヒスチジン、150 mmol/L 塩化ナトリウム及び 0.05% ポリソルベート 20 水溶液（pH6.8）が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた安全性薬理試験（3.3 参照）の用量設定のために、カニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 12）。その結果、カニクイザルにおける DIN の概略の致死量は 21 mg/kg 超であった。なお、ラット及び幼若カニクイザルについて、単回投与毒性試験は実施されていないものの、それぞれ 4 週間反復投与毒性試験、並びに 4 日間及び 5 カ月間反復投与毒性試験（5.2 参照）の成績を基に DIN 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。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄 カニクイザル	静脈内	10.5、21	≥10.5：陰茎包皮の腫脹 10.5：陰部皮膚の赤変化 21：嘔吐	>21	4.2.3.1-1

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4 週間）及び幼若カニクイザル（4 日間及び 5 カ月間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 13）。DIN 投与により、主に肝臓（ラット）、血液系（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。

ラット（4 週間⁶⁾）及び幼若カニクイザル（5 カ月間⁷⁾）を用いた反復投与毒性試験の無毒性量（ラットで 5 mg/kg/日未満、幼若カニクイザルで 1 mg/kg/日未満）における DIN の C_{max} 及び AUC_{inf} は、ラットの①第 1 サイクル及び②第 4 サイクルで、それぞれ①146.4 µg/mL 及び 15,280 µg·h/mL、並びに②16.68 µg/mL 及び 85.93 µg·h/mL、幼若カニクイザルの第 1 サイクルでそれぞれ 34.87 µg/mL⁸⁾ 及び 4,142 µg·h/mL⁸⁾ であり、臨床曝露量⁹⁾と比較して、ラットの①第 1 サイクル及び②第 4 サイクルで、それぞれ①8.8 倍未満及び 7.1 倍未満、並びに②1.0 倍未満及び 0.040 倍未満、幼若カニクイザルの第 1 サイクルでそれぞれ 2.1 倍未満及び 1.9 倍未満であった。

⁶⁾ 4 日間投与後 3 日間休薬を 1 サイクルとして、4 サイクル実施された。

⁷⁾ 4 日間投与後 24 日間休薬を 1 サイクルとして、5 サイクル実施された。

⁸⁾ 幼若カニクイザルを用いた 5 カ月間反復投与毒性試験では、トキシコキネティクス評価のための採血時点が限定的であり、GD2-P I 試験の DIN/FIL/TEC 投与と比較可能な DIN の PK パラメータが算出できなかったため、幼若カニクイザルを用いた 4 日間反復投与毒性試験で得られた DIN の PK データに基づき構築された PPK モデルによる推定値が算出された。

⁹⁾ 日本人を対象とした GD2-P I 試験の DIN/FIL/TEC 投与において、28 日間で 1 サイクルとして、DIN 17.5 mg/m²/日を 4 日間投与した際の DIN の C_{max} (16.7 µg/mL) 及び AUC_{inf} (2,164 µg·h/mL)（6.2.1.1 参照）。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague-Dawley)	静脈内	4週間 ^{*1} + 休薬 6週間	0、5、15、 45	≥5: 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 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・髄外造血、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、大腿骨・胸骨の骨髓の造血亢進 ≥15: 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、脾臓の髄外造血・白脾髄での胚中心増加 45: 好中球・単球増加(雌)、血中 AST・ALP 増加(雌)、肺重量増加(雌)、肺・回腸パイエル板の肉芽腫性炎症、肝細胞の壊死(雄) 回復性: 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、あり	<5	4.2.3.2-1
雌雄 幼若カニ クイザル	静脈内	4日間 ^{*2} + 休薬 24日間	0、3、10、 30	≥3: 円背、振戦、運動性低下、食欲不振、異常な便又は無便、嘔吐、消瘦、散腫、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 3: 回腸の膨隆した暗色巣・パイエル板の肉芽腫性炎症(雄) ≥10: 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 10: 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) 30: 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)、脳の髄膜の好中球性炎症・白質のグリオーシス(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 回復性: 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あり	<3	参考 4.2.3.2-2
雌雄 幼若カニ クイザル	静脈内	5カ月 ^{*3} + 休薬 24週間	0、1、3、 10	死亡: 10(雌 1/6 例^{*4}) 切迫安楽死: 0(雄 1/6 例^{*5})、1(雄 1/6 例^{*6})、10(雄 1/6 例^{*7}、雌 1/6 例^{*8}) ≥1: 背骨の突出(雄)、消瘦(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・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 ≥3: 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 10: 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 回復性: あり	<1	4.2.3.2-3

*1: 4日間投与後3日間休薬を1サイクルとして、4サイクル実施された、*2: 一部個体は、カテーテル再留置のために1日休薬されたため、5日間かけて予定量の DIN が反復投与された、*3: 4日間投与後24日間休薬を1サイクルとして、5サイクル実施された、*4: 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、DIN と関連のない死亡と判断された、*5: 細菌感染を伴う投与部位炎症に関連した瀕死と判断された、*6: DIN と関連のない、細菌感染を伴う投与部位炎症に関連した瀕死と判断された、*7: カテーテル再留置の手術中に心停止し、DIN と関連のない瀕死と判断された、*8: DIN と関連のない、肺の多巣性壊死性炎症に関連した瀕死と判断された

5.3 遺伝毒性試験

DIN は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

DIN は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

DIN は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること及び胚・胎児発生への悪影響が予想されることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。

申請者は、DIN の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響について、以下のように説明している。

- ラット及び幼若カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、雌雄生殖器に DIN の投与に関連すると考えられる所見は認められなかったこと等から、DIN が雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

また、申請者は、DIN の胚・胎児発生に対する影響について、以下の点等を考慮すると、DIN は胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性がある旨を説明している。

- DIN 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 (Cancer Res 1987; 47: 1098-104 等)。
- IgG1 抗体である DIN は、胎盤を通過すると考えられること (4.3.2 参照)。
- 胎児の血液脳関門は発達が未熟であること (Environ Health Perspect 1995; 103 Suppl 6: 73-6)。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 組織交差反応性試験

小児、成人、ラット、ウサギ及び幼若カニクイザルの正常組織に対する DIN の組織交差反応性試験が実施された (表 14)。その結果、ヒトを含むいずれの動物種においても、GD2 の発現が知られる各種組織に対する DIN の結合が認められた。一方、腎臓の尿細管上皮及び糸球体係蹄細胞、卵巣の顆粒膜細胞及び門細胞、並びに副腎髄質のクロム親和性細胞では、ヒト組織のみで DIN の結合性が認められた。

上記のヒトのみで DIN の結合が認められた組織に対する DIN の影響について、臨床使用上の明らかな影響は認められていない、と申請者は説明している。

表 14 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
小児及び成人 正常組織	凍結切片に DIN 2 又は 10 µg/mL を処理し、IHC 法により組織への結合を検出	小児正常組織を用いた検討において、腎臓の尿細管上皮・糸球体係蹄細胞、卵巣の顆粒膜細胞・門細胞、副腎髄質のクロム親和性細胞、胸腺の上皮細胞、脾臓・腸管関連リンパ組織の細網細胞、各種組織の内皮・単核細胞等に対する DIN の結合が認められた。 成人正常組織を用いた検討において、精巣の精上皮・ライディッヒ細胞・内皮、卵巣の門細胞・内皮等に対する DIN の結合が認められた。	4.2.3.7.7-1
ラット (Sprague-Dawley) 正常組織		胸腺の上皮細胞・ハッサル小体、水晶体上皮、肝臓のクッパー細胞、大脳皮質・脊髄の上衣細胞、精巣の精細管・ライディッヒ細胞、卵巣の黄体細胞、各種組織の内皮・周皮・単核細胞等に対する DIN の結合が認められた。	4.2.3.7.7-2
ウサギ (NZW) 正常組織		胸腺の上皮細胞・ハッサル小体、下垂体の前葉・中葉、眼の水晶体上皮、副腎皮質、精巣の精細管・精巣網・ライディッヒ細胞、胎盤の羊膜・栄養膜・脱落膜細胞、小腸・卵管・子宮内膜・脾臓の中皮、骨髄の造血細胞、大脳皮質の上衣細胞、膀胱の間質細胞、各種組織の内皮・周皮・単核細胞・脂肪細胞等に対する DIN の結合が認められた。	4.2.3.7.7-3
幼若 カニクイザル 正常組織		胸腺の上皮細胞、下垂体、精巣の精細管・ライディッヒ細胞、各種組織の内皮・周皮・単核細胞等に対する DIN の結合が認められた。	4.2.3.7.7-4

5.6.2 疼痛に関する機序検討試験

DIN と同じの可変領域を持つ IgG2a サブクラスのマウス型モノクローナル抗体である 14.G2a を用いて、疼痛の発現機序を検討した試験の成績が提出された（表 15）。当該試験の結果から、DIN は末梢神経に結合すること等により、疼痛を引き起こす可能性がある、と申請者は説明している。

表 15 疼痛に関する機序検討試験

試験系	試験方法	主な所見	公表論文
マウス (Swiss Jim Lambert)	14.G2a (8～32 mg) の単回腹腔内投与 剖検した個体の神経系組織を用いて組織交差反応性を検討	いずれの動物種でも、一般状態、電気生理学的検査（坐骨神経伝導速度）及び病理組織学的検査（腰仙部神経根、背根神経節、坐骨神経及び迷走神経）において、14.G2a 投与の影響は認められなかった。 組織交差反応性の検討において、いずれの動物種でも、小脳顆粒層、腸間膜神経節及び背根神経節の神経節細胞、並びに坐骨神経の神経線維に対する 14.G2a の結合が認められた。	Cancer 1997; 80 (12 Suppl) : 2642- 9
ラット (Lewis)	14.G2a (2～20 mg) の単回腹腔内投与又は単回静脈内投与 剖検した個体の神経系組織を用いて組織交差反応性を検討		
ウサギ (NZW)	14.G2a (1.5～40 mg) の単回静脈内投与 剖検した個体の神経系組織を用いて組織交差反応性を検討		
イヌ (ビーグル)	14.G2a を第 1 日目に 2 mg 単回静脈内投与、又は第 1～5 日目に合計 202 mg 反復静脈内投与 剖検した個体の神経系組織を用いて組織交差反応性を検討	病理組織学的検査（坐骨神経、迷走神経、腕神経叢、腰仙部神経根、腓腹神経、頸部神経節及び腸間膜神経節）において、14.G2a 投与の影響は認められなかった。 坐骨神経の遠位潜時、H 波の潜時及び伝導速度に対する 14.G2a 投与の影響は認められなかった一方、坐骨神経の運動振幅は 14.G2a 202 mg 投与により減少した。 組織交差反応性の検討において、小脳顆粒層、腸間膜神経節及び背根神経節の神経節細胞、並びに坐骨神経及び迷走神経の神経線維に対する 14.G2a の結合が認められた。	

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、DIN の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する DIN の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する DIN の投与について、以下のように説明している。

DIN が胎・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性があること（5.5 参照）等から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への DIN の投与は推奨されない。しかしながら、神経芽腫は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、患者及びその家族に対して DIN 投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して DIN を慎重に投与することは許容され则认为する。以上より、上記の内容について添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 DIN の測定法

ヒト血漿中の DIN の定量は、以下のいずれかの測定法により行われた。

- ① 固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した抗 DIN 抗体及びルテニウム標識したヒト抗 DIN 抗体を用いた ECL 法¹⁰⁾（定量下限値：10.0 ng/mL）。
- ② 固相化した抗 DIN 抗体及び HRP 標識した抗ヒト IgG 抗体を用いた ELISA 法¹¹⁾。

6.1.1.2 HACA 及び抗 DIN 中和抗体の測定法

ヒト血漿中の HACA の検出は、以下のいずれかの測定法により行われた。

- ① 固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した DIN 及びルテニウム標識した DIN を用いた ECL 法¹²⁾（検出感度：0.366 ng/mL）。
- ② 固相化した DIN、ビオチン標識した DIN 及び ALP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法¹³⁾。

ヒト血漿中の抗 DIN 中和抗体の検出は、以下のいずれかの測定法により行われた。

- ① ヒト神経芽腫由来 NMB7 細胞株、ヒト血清補体及び DIN を用いた測定法¹⁴⁾（検出感度：55.0 µg/mL）。
- ② ヒト FcγRIIIa を過剰発現させ、NFAT プロモーター制御下でルシフェラーゼ遺伝子を発現するヒト急性 T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞株、ヒト神経芽腫由来 NMB7 細胞株及び DIN を用いた測定法¹⁵⁾（検出感度：5.04 µg/mL）。

¹⁰⁾ GD2-P I 試験、GD2-P II 試験、201 試験、302 試験、303 試験及び CHP1002 試験の血漿検体が測定された。

¹¹⁾ 301 試験及び 0935 試験の血漿検体が測定された。

¹²⁾ GD2-P I 試験、GD2-P II 試験、201 試験、302 試験、303 試験及び CHP1002 試験の血漿検体が測定された。

¹³⁾ 301 試験及び 0935 試験の血漿検体が測定された。

¹⁴⁾ GD2-P I 試験、201 試験、302 試験及び 303 試験の血漿検体が測定された。

¹⁵⁾ GD2-P II 試験、201 試験、302 試験及び 303 試験の血漿検体が測定された。

6.1.2 開発過程における原薬の製造工程の変更

開発過程において原薬の製造工程の変更が行われた（2.1.4 参照）。本申請で提出された国内第Ⅰ/Ⅱa 相試験（GD2-PⅠ試験）及び国内第Ⅱb 相試験（GD2-PⅡ試験）では UTC 製剤が使用された。NCI 製剤及び UTC 製剤の原薬の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であることが確認されている（2.1.4 参照）。

6.2 臨床薬理試験

神経芽腫患者における DIN の PK は、DIN/FIL/TEC 投与時及び DIN/ミリモスチム/TEC 投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱa 相試験（CTD 5.3.5.1.1：GD2-PⅠ試験＜2013 年 10 月～2015 年 12 月＞）

大量化学療法を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者 25 例（PK 解析対象は 12 例¹⁶⁾）を対象に、DIN の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとしてそれぞれ以下のとおりとされ、血漿中 DIN 濃度が検討された。

- DIN/FIL/TEC 群：
 - DIN 17.5 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日目及び第 2、4 サイクルの第 8～11 日目に 10～20 時間かけて静脈内投与。
 - FIL 5 µg/kg を第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に皮下投与。
 - TEC 75 万単位/m² を第 2、4 サイクルの第 1～4 日目、及び 100 万単位/m² を第 8～11 日目に静脈内投与。
- DIN/ミリモスチム/TEC 群：
 - DIN 17.5 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日目及び第 2、4 サイクルの第 8～11 日目に 10～20 時間かけて静脈内投与。
 - ミリモスチム 600 万単位/m² を第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に静脈内投与。
 - TEC 75 万単位/m² を第 2、4 サイクルの第 1～4 日目、及び 100 万単位/m² を同サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。

第 1 サイクルにおける DIN の PK パラメータは表 16 のとおりであった。DIN/FIL/TEC 投与又は DIN/ミリモスチム/TEC 投与開始後に HACA が評価された 22 例のうち、15/22 例（68%）で HACA が検出され、そのうち 11/22 例（50%）で抗 DIN 中和抗体が検出された。

表 16 DIN の PK パラメータ

療法	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (µg・h/mL)	AUC _{inf} (µg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _z (L)
DIN/FIL/TEC 投与	6	16.7±2.75	82.3 (81.9, 83.4)	178±25.1	2,164±180 ^{*2}	66.4±8.43 ^{*2}	0.0237± 0.00563 ^{*2}	2.27±0.580 ^{*2}
DIN/ミリモスチム/TEC 投与	6	14.3±3.93	82.8 (82.3, 84.3)	146±35.5	1,814±599	70.0±8.77	0.0328± 0.0139	3.22±1.06

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=5

¹⁶⁾ PK 解析対象とされた患者の年齢は 2～14 歳であった。

6.2.2 PPK 解析

海外臨床試験（CHP1002 試験、201 試験、301 試験、302 試験及び 303 試験）で得られた DIN の PK データ（526 例、2,822 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。なお、DIN の PK は、3-コンパートメントモデルにより記述された。

DIN の CL 及び V1 に対する共変量として、年齢¹⁷⁾、体重、性別、人種、製剤、CrCL 又は推算糸球体濾過量を指標とした腎機能、併用薬（aldesleukin 及び sargramostim）、HACA 産生の有無、毛細血管漏出症候群、AST 及び ALT が検討された。その結果、CL 及び V1 に対する有意な共変量として HACA 産生の有無が選択されたことから、HACA の産生は DIN の PK に影響を及ぼす可能性があると考え、と申請者は説明している。

6.2.3 腎機能及び肝機能の低下が DIN の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、DIN の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が DIN の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- DIN は抗体医薬品であり、タンパク分解経路により消失すると考えること。
- PPK 解析において、AST、ALT、CrCL 及び推算糸球体濾過量は DIN の CL 及び V1 に対して有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.2 参照）。

6.2.4 DIN の PK の国内外差

DIN の PK パラメータの国内外差について、201 試験¹⁸⁾ 及び GD2-P I 試験における第 1 サイクルの血漿中 DIN 濃度推移に明確な差異は認められなかったことから、DIN の PK に明確な国内外差は認められていないと考える、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、DIN の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 HACA が DIN の PK に及ぼす影響について

申請者は、検体中の DIN が HACA の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

HACA の測定法（6.1.1.2 参照）における、HACA の測定に影響を及ぼさない検体中 DIN 濃度は 2 µg/mL であった。当該方法が用いられた臨床試験において、HACA が測定された時点における血漿中 DIN 濃度は一部の検体を除き 2 µg/mL 以下¹⁹⁾ であったことを考慮すると、検体中の DIN が HACA の測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、申請者は、HACA が DIN の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

¹⁷⁾ PPK 解析に用いられたデータセットに含まれる患者の年齢は 9 カ月～27 歳であった。

¹⁸⁾ 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に、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin と併用で、DIN（UTC 製剤 17.5 mg/m² 又は NCI 製剤 25 mg/m²）を第 4～7 日に 10～20 時間かけて静脈内投与。

¹⁹⁾ GD2-P I 試験及び GD2-P II 試験において、HACA が測定された検体（258 検体）のうち、10 検体の血漿中 DIN 濃度が 2 µg/mL 超であった。

HACA の発現状況は、GD2-P I 試験、GD2-P II 試験において検討され、表 17 のとおりであった。

表 17 抗 DIN 抗体の発現状況

試験名	レジメン	例数 (%)	
		HACA	抗 DIN 中和抗体
GD2-P I	DIN/FIL/TEC 投与	9/12 (75.0)	8/12 (66.7)
	DIN/ミリモスチム/TEC 投与	6/10 (60.0)	3/10 (30.0)
GD2-P II	DIN/FIL/TEC 投与	3/16 (18.8)	2/16 (12.5)
	米国レジメン	7/18 (38.9)	5/18 (27.8)

GD2-P I 試験及び GD2-P II 試験のデータを用いて、HACA が DIN の PK に及ぼす影響について検討され、表 18 及び表 19 のとおりであった。両試験において、HACA の陰性例と比較して、陽性例で血漿中 DIN 濃度が低下する傾向が認められた。また、PPK 解析（6.2.2 参照）において、HACA の発現により DIN の AUC が約 40%低下することが推定された。以上より、HACA は DIN の PK に影響を及ぼすと考ええる。

表 18 HACA 陽性例及び陰性例における血漿中 DIN 濃度（GD2-P I 試験）

測定時点	DIN/FIL/TEC 投与				DIN/ミリモスチム/TEC 投与			
	n	HACA 陽性例 (ng/mL)	n	HACA 陰性例 (ng/mL)	n	HACA 陽性例 (ng/mL)	n	HACA 陰性例 (ng/mL)
第 3 サイクル DIN 投与前	9	351±831	3	723±614	4	BQL	5	623±332
第 5 サイクル DIN 投与前	8	49.4±97.5	3	707±74.6	4	BQL	5	1,066±589

平均値±標準偏差、BQL：10.0 ng/mL 未満

表 19 HACA 陽性例及び陰性例における血漿中 DIN 濃度（GD2-P II 試験）

測定時点	DIN/FIL/TEC 投与				米国レジメン			
	n	HACA 陽性例 (ng/mL)	n	HACA 陰性例 (ng/mL)	n	HACA 陽性例 (ng/mL)	n	HACA 陰性例 (ng/mL)
第 2 サイクル DIN 投与前	1	BQL	14	497±330	6	85.7±210	12	353±435
第 3 サイクル DIN 投与前	3	BQL	13	633±314	5	BQL	13	615±407
第 6 サイクル DIN 投与前	1	BQL	14	941±538	5	BQL	12	391±331

平均値±標準偏差、BQL：10.0 ng/mL 未満

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、日本人患者に対する DIN/FIL/TEC 投与時の HACA の発現状況や DIN の PK に及ぼす影響に関する情報は限られていることから、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

なお、HACA が DIN の有効性及び安全性に及ぼす影響については、7.R.4 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 20 に示す国内第 I / II a 相試験 1 試験、国内第 II b 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 20 に示す海外第 I 相試験 2 試験、海外第 II 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 3 試験の計 7 試験が提出された。

表 20 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	GD2-P I	I / II a	大量化学療法を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者	第 I 相パート : 12 ①6 ②6 第 II a 相パート : 13 ①8 ②5	①DIN/FIL/TEC 群 : DIN (UTC 製剤)、FIL 及び TEC を投与 ②DIN/ミリモスチム/TEC 群 : DIN (UTC 製剤)、ミリモスチム及び TEC を投与	安全性 忍容性 PK
		GD2-P II	II b	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 ①16 ②19	①DIN/FIL/TEC 群 : DIN (UTC 製剤)、FIL 及び TEC を投与 ②米国レジメン群 : DIN (UTC 製剤)、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin を投与	有効性 安全性
参考	海外	0935	I	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	23	DIN (NCI 製剤) 及び sargramostim を投与	PK 安全性
		0935A	I	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	25	DIN (NCI 製剤)、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin を投与	PK 安全性
		9347	II	再発又は難治性の神経芽腫患者	32	DIN (NCI 製剤) 及び sargramostim を投与	有効性 安全性
		201	II	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	28	sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin との併用で、DIN (UTC 製剤) 又は DIN (NCI 製剤) を第 1 及び 2 サイクルに投与し、第 3～5 サイクルはクロスオーバー投与	PK 安全性
		301	III	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	無作為化パート*1 : 226 ①113 ②113 非無作為化パート*2 : ①25	①米国レジメン群 : DIN (NCI 製剤)、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin を投与 ②isotretinoin 群 : isotretinoin を投与	有効性 安全性
		302	III	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	838*3	DIN (NCI 製剤)、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin を投与	有効性 安全性
		303	III	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	105	DIN (NCI 製剤)、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin を投与	安全性

*1 : 自家造血細胞移植後の生検により腫瘍の残存が認められない患者が対象とされた、*2 : 自家造血細胞移植後の生検により腫瘍の残存が認められた患者が対象とされた、*3 : 301 試験と重複あり

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤等の用法・用量は、特記しない限り表 21 のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

表 21 各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤等の用法・用量の一覧

	用法・用量
各サイクルの日数	GD2-P I 試験、GD2-P II 試験、0935 試験、301 試験 (isotretinoin 群) : 28 日間を 1 サイクルとする 0935A 試験 (レジメン 1) : 第 1、3、5 サイクルでは 32 日間、第 2、4、6 サイクルでは 24 日間を 1 サイクルとする 0935A 試験 (レジメン 2) : 第 1、3 サイクルでは 17 日間、第 2 サイクルでは 25 日間を 1 サイクルとする 0935A 試験 (レジメン 3)、201 試験、301 試験 (米国レジメン群)、302 試験、303 試験 : 第 1、3、5 サイクルでは 24 日間、第 2、4 サイクルでは 32 日間、第 6 サイクルでは 28 日間を 1 サイクルとする 9347 試験 : 21 日間を 1 サイクルとする
aldesleukin (本邦未承認)	0935A 試験 (レジメン 1) : 第 2、4、6 サイクルの第 1~4、8~11、15~18 日目に 450 万単位/m ² を 24 時間かけて静脈内投与 0935A 試験 (レジメン 2) : 第 2 サイクルの第 1~4、8~11、15~18 日目に 450 万単位/m ² を 24 時間かけて静脈内投与 0935A 試験 (レジメン 3) : 第 2、4 サイクルの第 1~4 日目に 350 万単位/m ² 及び第 8~11 日目に 450 万単位/m ² を、24 時間かけて静脈内投与 GD2-P II 試験 (米国レジメン群)、201 試験、301 試験 (米国レジメン群)、302 試験、303 試験 : 第 2、4 サイクルの第 1~4 日目に 300 万単位/m ² 及び第 8~11 日目に 450 万単位/m ² を、24 時間かけて静脈内投与
DIN (NCI 製剤)	0935 試験 : 第 1~6 サイクルの第 1~4 日目に 20、30、40 又は 50 mg/m ² を 5 時間以上かけて静脈内投与 0935A 試験 (レジメン 1) : 第 1、3、5 サイクルの第 4~7 日目に 40 mg/m ² 及び第 2、4、6 サイクルの第 8~11 日目に 20 mg/m ² を、5 時間以上かけて静脈内投与 0935A 試験 (レジメン 2) : 第 1、3 サイクルの第 4~7 日目に 40 mg/m ² 及び第 2 サイクルの第 8~11 日目に 20 mg/m ² を、5 時間以上かけて静脈内投与 0935A 試験 (レジメン 3) : 第 1、3、5 サイクルの第 4~7 日及び第 2、4 サイクルの第 8~11 日目に、25 mg/m ² を 5 時間以上かけて静脈内投与 9347 試験 : 第 1~6 サイクルの第 1~4 日に 50 mg/m ² を 5 時間かけて静脈内投与 201 試験、301 試験 (米国レジメン群)、302 試験、303 試験 : 第 1、3、5 サイクルの第 4~7 日目及び第 2、4 サイクルの第 8~11 日目に 25 mg/m ² を 10~20 時間かけて静脈内投与
DIN (UTC 製剤)	GD2-P I 試験、GD2-P II 試験 (米国レジメン群)、201 試験 : 第 1、3、5 サイクルの第 4~7 日目及び第 2、4 サイクルの第 8~11 日目に、17.5 mg/m ² を 10~20 時間かけて静脈内投与 GD2-P II 試験 (DIN/FIL/TEC 群) : 第 1、3、5 サイクルの第 4~7 日目及び第 2、4、6 サイクルの第 8~11 日目に、17.5 mg/m ² を 10~20 時間かけて静脈内投与
FIL	第 1、3、5 サイクルの第 1~14 日目に 5 µg/kg を皮下投与
isotretinoin (本邦未承認)	体重 12 kg 超の場合は 80 mg/m ² 、体重 12 kg 以下の場合は 2.665 mg/kg を BID で経口投与。 GD2-P II 試験 (米国レジメン群) : 第 1、3、5 サイクルの第 11~24 日目、第 2、4 サイクルの第 15~28 日目及び第 6 サイクルの第 7~21 日目に投与 0935A 試験 (レジメン 3) : 第 2、4 サイクルの第 15~28 日及び第 3、5 サイクルの第 11~24 日目に投与 201 試験、301 試験 (米国レジメン群)、302 試験、303 試験 : 第 1 サイクルの第 12~24 日目、第 2 サイクルの第 1、15~28 日目、第 3、5 サイクルの第 11~24 日目及び第 4、6 サイクルの第 15~28 日目に投与 301 試験 (isotretinoin 群) : 第 1~6 サイクルの第 1~14 日目に投与
sargramostim (本邦未承認)	GD2-P II 試験 (米国レジメン群) : 第 1、3、5 サイクルの第 1~14 日目に 250 µg/m ² を皮下投与 0935 試験 : 第 1~6 サイクルの第 1~7 日目に 250 µg/m ² を皮下投与又は 2 時間かけて静脈内投与 0935A 試験 (レジメン 1) : 第 1、3、5 サイクルの第 1~10 日目に 250 µg/m ² を皮下投与又は 2 時間かけて静脈内投与 0935A 試験 (レジメン 2) : 第 1、3 サイクルの第 1~14 日目に 250 µg/m ² を皮下投与又は 2 時間かけて静脈内投与 0935A 試験 (レジメン 3)、201 試験、301 試験 (米国レジメン群)、302 試験、303 試験 : 第 1、3、5 サイクルの第 1~14 日目に 250 µg/m ² を皮下投与又は 2 時間かけて静脈内投与 9437 試験 : 第 1~6 サイクルの第 1~14 日目に 10 µg/kg を皮下投与
TEC	GD2-P I 試験 : 第 2、4 サイクルの第 1~4 日目に 75 万単位/m ² 及び第 8~11 日目に 100 万単位/m ² を、24 時間かけて静脈内投与 GD2-P II 試験 (DIN/FIL/TEC 群) : 第 2、4、6 サイクルの第 1~4 日目に 75 万単位/m ² 及び第 8~11 日目に 100 万単位/m ² を、24 時間かけて静脈内投与
ミリモスチム	第 1、3、5 サイクルの第 1~14 日目に 600 万単位/m ² を 2 時間かけて静脈内投与

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I / IIa 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : GD2-P I 試験<2013 年 10 月～2015 年 12 月>)

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神経芽腫患者（目標症例数：第 I 相パート 18 例、第 IIa 相パート 12 例）を対象に、DIN/FIL/TEC 投与又は DIN/ミリモスチム/TEC 投与の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、それぞれ以下のとおり設定され、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

- DIN/FIL/TEC 群：
 - DIN 17.5 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日目及び第 2、4 サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - FIL 5 µg/kg を第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に皮下投与。
 - TEC 75 万単位/m² を第 2、4 サイクルの第 1～4 日目、及び TEC 100 万単位/m² を同サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
- DIN/ミリモスチム/TEC 群：
 - DIN 17.5 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日目及び第 2、4 サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - ミリモスチム 600 万単位/m² を第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に静脈内投与。
 - TEC 75 万単位/m² を第 2、4 サイクルの第 1～4 日目、及び 100 万単位/m² を同サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。

本試験に登録された 25 例（第 I 相パート：DIN/FIL/TEC 群 6 例、DIN/ミリモスチム/TEC 群 6 例、第 IIa 相パート：DIN/FIL/TEC 群 8 例、DIN/ミリモスチム/TEC 群 5 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第 I 相パートにおいて、治験薬投与開始後 56 日目までが DLT 評価期間とされ、第 1 サイクル及び第 2 サイクルそれぞれにおいて DLT の発現が評価された。その結果、DIN/FIL/TEC 群では両サイクルともに DLT は認められず、DIN/ミリモスチム/TEC 群では第 1 サイクルで DLT は認められず、第 2 サイクルの 2/6 例（いずれも Grade 3 の低カリウム血症）に DLT が認められ²⁰⁾、①DIN、②FIL、③ミリモスチム及び④TEC の RP2D はそれぞれ①17.5 mg/m²、②5 µg/kg、③600 万単位/m² 並びに④第 1～4 日目は第 75 万単位/m² 及び第 8～11 日目は 100 万単位/m² とされた。

第 IIa 相パートにおいて、5 サイクルの完遂率が主要評価項目とされ、DIN/FIL/TEC 群及び DIN/ミリモスチム/TEC 群の完遂率はそれぞれ 75.0%（6/8 例）及び 80.0%（4/5 例）であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

²⁰⁾ FIL 及びミリモスチムの投与サイクル（第 1 サイクル）では DLT が認められなかったため、予定されていた FIL 及びミリモスチムの減量コホートへの患者登録は行われなかった。なお、増量コホートは設定されていなかった。TEC の投与サイクル（第 2 サイクル）では 2/6 例に DLT が認められたため、予定されていた TEC の増量コホートへの患者登録は行われなかった。なお、減量コホートは設定されていなかった。また、発現した DLT は DIN との関連が否定されたため DIN の減量コホートへの患者登録は行われなかった。なお、DLT の発現が 6 例中 2 例以下であった場合には当該用量を推奨用量とすることとされた。

7.1.1.2 国内第Ⅱb 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : GD2-PⅡ試験<2016 年 7 月～2019 年 9 月>)

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²¹⁾ に疾患進行が認められない²²⁾ 高リスク群²³⁾ 神経芽腫患者 (目標症例数 : 34 例) を対象に、DIN/FIL/TEC 投与と米国レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、それぞれ以下のとおり設定され、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

- DIN/FIL/TEC 群 :
 - DIN 17.5 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日目及び第 2、4、6 サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - FIL 5 µg/kg を第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に皮下投与。
 - TEC 75 万単位/m² を第 2、4、6 サイクルの第 1～4 日目、及び 100 万単位/m² を同サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
- 米国レジメン群 :
 - DIN 17.5 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日目及び第 2、4 サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - sargramostim 250 µg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に皮下投与。
 - aldesleukin 300 万単位/m² を第 2、4 サイクルの第 1～4 日目、及び 450 万単位/m² を同サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - isotretinoin を第 1、3、5 サイクルの第 11～24 日目、第 2、4 サイクルの第 15～28 日目及び第 6 サイクルの第 7～21 日目に経口投与。

なお、いずれの群においても、治験実施計画書の規定に基づき、全例に DIN の投与に合わせてヒドロキシジン塩酸塩、アセトアミノフェン及びモルヒネ塩酸塩等²⁴⁾ の投与が行われた。

本試験に登録され無作為化された 35 例 (DIN/FIL/TEC 群 16 例、米国レジメン群 19 例) 全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、INRC (2013 年版) 又は RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による EFS²⁵⁾ とされた。

²¹⁾ 以下のすべてを満たす患者が組み入れられた。

- ・ 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とされた。
- ・ 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 日未満とされた。

²²⁾ 以下のすべてを満たす患者が組み入れられた。

- ・ 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。

²³⁾ 高リスク群の判定基準について、INRG によるリスク分類 (2009 年版) が参考にされたものの、特定の基準に限定されなかった。再発又は治療抵抗性のため高リスク群に相当すると判定された神経芽腫患者も対象とされた。

²⁴⁾ (i) モルヒネ塩酸塩持続静注又は (ii) リドカイン塩酸塩持続静注及び疼痛出現後のモルヒネ塩酸塩間歇静注のいずれかを選択して投与することとされた。

²⁵⁾ 死亡、再発、増悪又は二次癌発生がイベントとされた。再発及び増悪については、INRC 又は RECIST ver.1.1 のいずれかにおいて再発又は増悪と判定された場合と定義された。

有効性について、主要評価項目とされた INRC 又は RECIST に基づく治験責任医師判定による EFS の主要解析（2019 年 9 月 6 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 22 及び図 1 のとおりであった²⁶⁾。

表 22 EFS の主要解析結果
(GD2-P II 試験、治験責任医師判定、有効性の解析対象、2019 年 9 月 6 日データカットオフ)

	DIN/FIL/TEC 群	米国レジメン群
例数	16	19
イベント数 (%)	3 (18.8)	7 (36.8)
中央値 [95%CI] (月)	— [—, —]	— [17.5, —]
2 年 EFS 率 [95%CI] (%)	80.8 [51.4, 93.4]	62.3 [36.7, 80.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.494 [0.128, 1.914]	
p 値*2	0.2975	

—：推定不可、*1：Cox 比例ハザードモデル（なお片側 70%CI は [推定不可, 0.710] であった）、*2：非層別 log-rank 検定

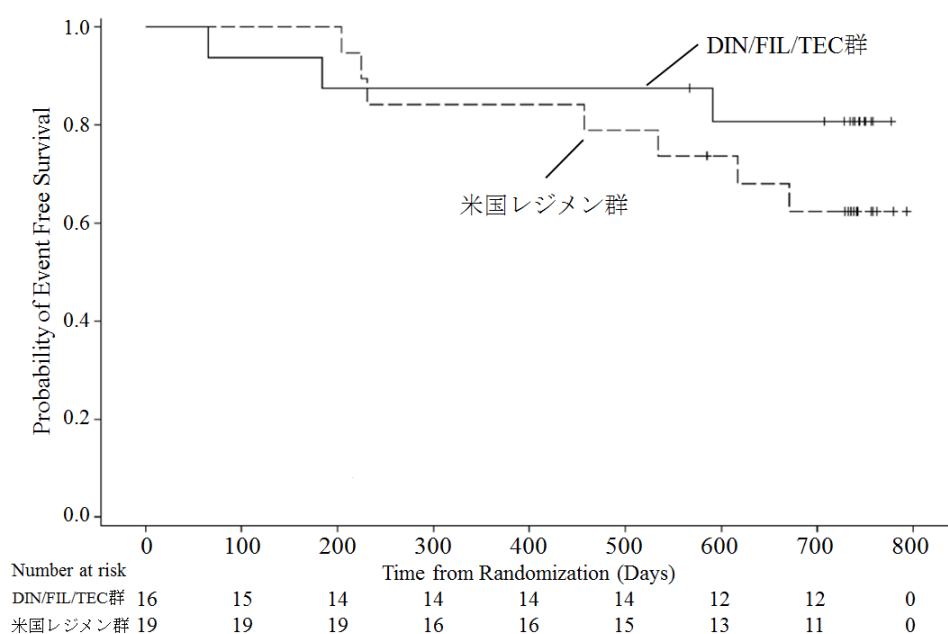


図 1 EFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、有効性の解析対象、2019 年 9 月 6 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。当該期間以降に DIN/FIL/TEC 群の 1 例に死亡が認められたが、疾患進行によるものとされ、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

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以下の臨床薬理試験 1 試験が提出された。治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

²⁶⁾ 米国レジメン群に対する DIN/FIL/TEC 群の非劣性について探索的に検討された。301 試験の米国レジメン群における 2 年 EFS 率に基づいて GD2-P II 試験における両群の 2 年 EFS 率を 65%と仮定し、米国レジメン群に対する DIN/FIL/TEC 群の EFS のハザード比の 70%CI (片側) の上限が 1.854 (2 年 EFS 率における 20%の差に相当) を下回ることが本試験の目標とされた。

7.2.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 201 試験<2012 年 8 月～2014 年 2 月>)

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 0935 試験<1995 年 8 月～1997 年 10 月>)

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²⁷⁾ (目標症例数 : 21 例) を対象に、DIN/sargramostim 投与の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 14 施設で実施された。

用法・用量は、第 1～4 日目に DIN 20、30、40 又は 50 mg/m² を静脈内投与するとともに第 1～7 日目に sargramostim 250 µg/m² を皮下投与又は静脈内投与し、最大 6 サイクル投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 23 例のうち、治験薬が投与された 22 例 (20 mg/m² コホート : 4 例、30 mg/m² コホート : 4 例、40 mg/m² コホート : 8 例、50 mg/m² コホート : 6 例) が安全性の解析対象とされ、安全性の解析対象のうち、sargramostim が規定どおり投与されなかった 3 例 (20 mg/m² コホート、30 mg/m² コホート及び 40 mg/m² コホート各 1 例) を除く 19 例 (20 mg/m² コホート : 3 例、30 mg/m² コホート : 3 例、40 mg/m² コホート : 7 例及び 50 mg/m² コホート 6 例) が DLT 評価対象とされた。

本試験において、DIN 投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、40 mg/m² コホートの 1/7 例 (Grade 3 の血液学的毒性) 及び 50 mg/m² コホートの 3/6 例 (Grade 3 の過敏症、Grade 4 の疼痛及び Grade 4 の嘔吐) に DLT が認められ、DIN/sargramostim 投与における DIN の MTD は 40 mg/m² 投与とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 3 カ月以内の死亡は、3/22 例 (13.6%) (40 mg/m² コホート 2/8 例 (25.0%)、50 mg/m² コホート 1/6 例 (16.7%)) に認められた。いずれも疾患進行による死亡であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 0935A 試験<1997 年 10 月～2001 年 11 月>)

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²⁷⁾ (目標症例数 : 16 例) を対象に、米国レジメンの安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 18 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおり設定され、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

- レジメン 1 :
 - DIN 40 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日目、及び 20 mg/m² を第 2、4、6 サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - sargramostim 250 µg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 1～10 日目に皮下投与又は静脈内投与。
 - aldesleukin 450 万単位/m² を第 2、4、6 サイクルの第 1～4、8～11、15～18 日目に静脈内投与。
- レジメン 2 :
 - DIN 40 mg/m² を第 1、3 サイクルの第 4～7 日目、及び 20 mg/m² を第 2 サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - sargramostim 250 µg/m² を第 1、3 サイクルの第 1～14 日目に皮下投与又は静脈内投与。
 - aldesleukin 450 万単位/m² を第 2 サイクルの第 1～4、8～11、15～18 日目に静脈内投与。

²⁷⁾ GD2 陽性の他の悪性腫瘍も対象とされた。

- レジメン 3 :
 - DIN 25 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日及び第 2、4 サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - sargramostim 250 µg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に皮下投与又は静脈内投与。
 - aldesleukin 350 万単位/m² を第 2、4 サイクルの第 1～4 日目、及び 450 万単位/m² を第 8～11 日目に静脈内投与。
 - isotretinoin を第 2、4 サイクルの第 15～28 日及び第 3、5 サイクルの第 11～24 日目に経口投与。

本試験に登録された 25 例のうち、治験薬が投与された 23 例（レジメン 1 : 3 例、レジメン 2 : 5 例、レジメン 3 : 15 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験において、第 2 サイクル開始後 32 日目までが DLT 評価期間とされた²⁸⁾。その結果、レジメン 2 の 1/5 例（Grade 3 の敗血症/高ビリルビン血症）及びレジメン 3 の 2/15 例（Grade 3 の活性化部分トロンボプラスチン時間延長、Grade 4 の嘔吐）に DLT が認められ、米国レジメンにおける DIN の MTD は 25 mg/m²（レジメン 3）とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 3 カ月以内の死亡は、1/23 例（4.3%）（レジメン 3 : 1/15 例（6.7%））に認められた。疾患進行による死亡であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.3 : 9347 試験＜1994 年 11 月～1997 年 9 月＞）

再発又は難治性の神経芽腫患者（目標症例数：30 例）を対象に、DIN/sargramostim 投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 26 施設で実施された。

用法・用量は、第 1～4 日目に DIN 50 mg/m² を静脈内投与するとともに第 1～14 日目に sargramostim 10 µg/kg を皮下投与し、6 サイクル投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 32 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中の死亡は、30/32 例（93.8%）に認められた。疾患進行による死亡 28 例を除く患者の死因は、神経芽腫/感染症及び感染症各 1 例であった。なお、本試験では、死亡例における治験薬との因果関係に関する情報は報告されていない。

²⁸⁾ DIN/sargramostim 投与の忍容性は 0935 試験で評価済みであり、0935A 試験では DIN と aldesleukin との併用の忍容性を評価することとされた。

7.2.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3：301 試験＜2001 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2009 年 6 月 30 日〕＞）

大量化学療法を含む集学的治療施行後²⁹⁾に疾患進行が認められない³⁰⁾ 高リスク群³¹⁾ 神経芽腫患者（目標症例数：386 例）を対象に、米国レジメンと isotretinoin の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験の無作為化パートが、海外 90 施設で実施された。なお、自家造血細胞移植後の生検により腫瘍の残存が認められた患者等は、非無作為化パートに割り付けられ、米国レジメンが投与された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定され、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

- 米国レジメン群：
 - DIN 25 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日及び第 2、4 サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - sargramostim 250 µg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 1～14 日目に皮下投与又は静脈内投与。
 - aldesleukin 300 万単位/m² を第 2、4 サイクルの第 1～4 日目、及び 450 万単位/m² を同サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - isotretinoin を第 1 サイクルの第 12～24 日目、第 2 サイクルの第 1、15～28 日目、第 3、5 サイクルの第 11～24 日目及び第 4、6 サイクルの第 15～28 日目に経口投与。
- isotretinoin 群：第 1～6 サイクルの第 1～14 日目に経口投与

本試験の無作為化パートに登録され無作為化された 226 例（米国レジメン群：113 例、isotretinoin 群：113 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち治験薬が投与されなかった 11 例（米国レジメン群：4 例、isotretinoin 群：7 例）を除く 215 例（米国レジメン群：109 例、isotretinoin 群：106 例）に、非無作為化パートに登録され米国レジメンが投与された 25 例を加えた計 240 例（米国レジメン群：134 例、isotretinoin 群：106 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた INRC 基準（1993 年版）に基づく治験責任医師判定による EFS³²⁾ の主要解析（2009 年 1 月 13 日カットオフ）の結果は表 23 のとおりであった。

²⁹⁾ 以下のすべてを満たす患者が組み入れられた。

- ・ 導入化学療法、自家造血細胞移植及び放射線治療を完遂している。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とされた。
- ・ 自家造血細胞移植から登録までの期間が 100 日以下。

³⁰⁾ 以下のすべてを満たす患者が組み入れられた。

- ・ 造血細胞移植前の画像評価において INRC 判定に基づいて CR、VGPR 又は PR、かつ骨髓穿刺及び骨髓生検における腫瘍細胞割合が 10%未満。
- ・ 登録前の CT、MRI、MIBG シンチグラフィー（MIBG 陰性の場合には骨シンチグラフィー又は PET-CT でも可）、骨髓穿刺及び骨髓生検（腫瘍細胞の割合が 10%以下であれば、疾患進行とはみなさなかった）において疾患進行が認められない。
- ・ 自家造血細胞移植後の残存病変に対する生検が施行された場合、腫瘍細胞が認められない。

³¹⁾ 初発時には非高リスク群と診断され、再発後等に高リスク群と診断された患者も対象とされた。

³²⁾ 死亡、再発、増悪又は二次癌発生がイベントとされた。増悪は、INRC 基準に基づいて、（i）新規病変が認められる、（ii）測定可能病変が 25%超増大する、（iii）骨髓検査陰性例が陽性化する又は（iv）骨髓検査 10%以下であった例が 10%超となる、のいずれかの場合と定義された。

表 23 EFS の主要解析結果 (301 試験、治験責任医師判定、ITT 集団、2009 年 1 月 13 日データカットオフ)

	米国レジメン群	isotretinoin 群
例数	113	113
イベント数 (%)	33 (29.2)	50 (44.25)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [40.3, —]	23.0 [15.5, —]
2 年 EFS 率 [95%CI]	66.3 [56.2, 76.3]	46.4 [35.8, 57.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.57 [0.37, 0.89]	
p 値 (両側) *2	0.0115	

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 非層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0108

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、米国レジメン群 4/134 例 (3.0%)、isotretinoin 群 1/106 例 (0.9%) に認められた。疾患進行による死亡 (米国レジメン群 3 例、isotretinoin 群 1 例) を除く死因は、米国レジメン群でその他 1 例³³⁾ であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.5 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.4 : 302 試験<2009 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2013 年 12 月 31 日] >)

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 (目標症例数 : 1,660 例) を対象に、米国レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 152 施設で実施された。

用法・用量は、301 試験の米国レジメンと同一であり、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 838 例のうち、治験薬が投与されなかった 55 例を除く 783 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、9/783 例 (1.1%) に認められた。疾患進行による死亡 5 例を除く患者の死因は、感染症、心停止、肺出血及び頭蓋内出血各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.6 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.5 : 303 試験<2010 年 1 月～2012 年 1 月>)

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 (目標症例数 : 105 例) を対象に、米国レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 26 施設で実施された。

用法・用量は、301 試験の米国レジメンと同一であり、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 105 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 104 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中の死亡は、2/104 例 (1.9%) に認められた。疾患進行による死亡 1 例を除く患者の死因は、心停止 1 例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

³³⁾ aldesleukin 過量投与 (単位/m² とするところを単位/kg として投与された) 後の全身性炎症反応症候群。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、DIN/FIL/TEC 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、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に、DIN/FIL/TEC 投与と米国レジメンの有効性及び安全性を比較することを目的とした国内第Ⅱb 相試験（GD2-PⅡ試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、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に対して、DIN/FIL/TEC 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、DIN/FIL/TEC 投与に関する記載は認められなかった。

なお、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における DIN に関する記載は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 国内診療ガイドライン：
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に対して、DIN の有効性が示されている。
- 米国 NCI-PDQ（2020 年 12 月 2 日版）：
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に対して、DIN、GM-CSF、IL-2 及び isotretinoin の併用療法が治療選択肢の一つである。

<教科書>

- Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology, 8th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2020, USA）：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に対して DIN を含む治療が強く推奨される。
- Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6th Edition（Academic Press, 2016, USA）：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に対して DIN を含む治療法が標準的である。

申請者は、神経芽腫患者に対する治療体系、及び当該治療体系における DIN/FIL/TEC 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

神経芽腫患者は、臨床病期、年齢、MYCN 遺伝子増幅の有無、11 番染色体長腕の欠失等のリスク因子に基づいて低リスク群、中間リスク群、高リスク群に分類され、リスク群別に治療法が推奨されている（J Clin Oncol 2009; 27: 289-97）。なお、初回治療時に低リスク群又は中間リスク群として治療された患

者について、再発等が認められた際に、再発時の病態に基づいて高リスク群に再度分類される場合もある。

高リスク群の神経芽腫患者に対しては寛解導入療法、自家造血細胞移植を伴う大量化学療法、さらに状態に応じた放射線療法又は切除術までが一連の集学的治療として推奨されている（国内診療ガイドライン）。なお、米国等においては上記の集学的治療後の患者に対して米国レジメン等が行われる（米国 NCI-PDQ（2020 年 12 月 2 日版））ものの、米国レジメンに含まれる DIN、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin はいずれも本邦において未承認であり、本邦においては集学的治療後の患者に対してさらなる治療を追加することなく経過観察することとされている。

また、高リスク群神経芽腫患者が標準的な初回治療後に再発又は増悪した場合の予後は不良であり、多剤併用化学療法等が行われるものの、標準的な治療は確立していない。

以上のような状況に加え、GD2-P II 試験における EFS の結果（7.1.1.2 参照）等を踏まえると、DIN/FIL/TEC 投与は、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に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、GD2-P II 試験の結果を踏まえた DIN/FIL/TEC 投与の有効性に関する機構の判断については、「7.R.2.4 有効性の評価結果について」の項に記載する。

7.R.2.2 対照群の設定について

申請者は、GD2-P II 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

GD2-P II 試験の計画時点における Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2010, USA）等において、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 301 試験の結果、米国レジメンの高い有効性が認められた旨の報告（N Engl J Med 2010; 363: 1324-34）に基づき、GD2-P II 試験の対象患者に対して米国レジメン等の DIN、GM-CSF、IL-2 及び isotretinoin の併用療法が治療選択肢の一つとされていたことから、GD2-P II 試験の対照群として米国レジメンを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対する米国レジメンの有効性及び安全性は確立しておらず、本邦における GD2-P II 試験の対象患者に対する標準的な治療は経過観察とされているものの、下記の点を考慮すると、対照群として米国レジメンを設定した GD2-P II 試験の結果に基づき DIN/FIL/TEC 投与の臨床的有用性を評価することは可能であると判断した。

- GD2-P I 試験において、DIN、CSF 製剤及び IL-2 製剤を含む併用療法の日本人患者における忍容性及び一定の安全性が確認されていること。
- 米国レジメンが海外の診療ガイドラインにおいて治療選択肢の一つとされていることを考慮すると、日本人患者においても米国レジメンの有効性が経過観察に劣る可能性は低いと考えられること。
- 化学療法歴のない高リスク群神経芽腫患者に対する大量化学療法を含む集学的治療に関して、推奨される治療に明確な国内外差は認められていないこと。

7.R.2.3 有効性の評価項目について

申請者は、GD2-P II 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

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において、治療の目的は治癒であり、再発した場合には治癒が期待できないため再発までの期間を延長させることには臨床的意義があると考えことから、GD2-P II 試験の主要評価項目として EFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、GD2-P II 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における EFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、DIN/FIL/TEC 投与の有効性については、GD2-P II 試験において主要評価項目とされた EFS の結果に加えて、OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

7.R.2.4 有効性の評価結果について

申請者は、GD2-P II 試験の対象患者に対する DIN/FIL/TEC 投与の有効性について、以下のように説明している。

GD2-P II 試験において、主要評価項目とされた EFS について、米国レジメン群と比較して DIN/FIL/TEC 群で劣らない結果であった（7.1.1.2 参照）。

副次評価項目とされた OS について、主要解析（2019 年 9 月 6 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 24 及び図 2 のとおりであった。

表 24 OS の主要解析結果（GD2-P II 試験、有効性の解析対象、2019 年 9 月 6 日データカットオフ）

	DIN/FIL/TEC 群	米国レジメン群
例数	16	19
イベント数 (%)	1 (6.3)	0
中央値 [95%CI] (日)	— [—, —]	— [—, —]
2 年 OS 率 [95%CI] (%)	93.8 [63.2, 99.1]	100 [—, —]
ハザード比 [95%CI] *1	—	
p 値*2	0.2758	

—：推定不可又は算出不可、*1：Cox 比例ハザードモデル、*2：非層別 log-rank 検定

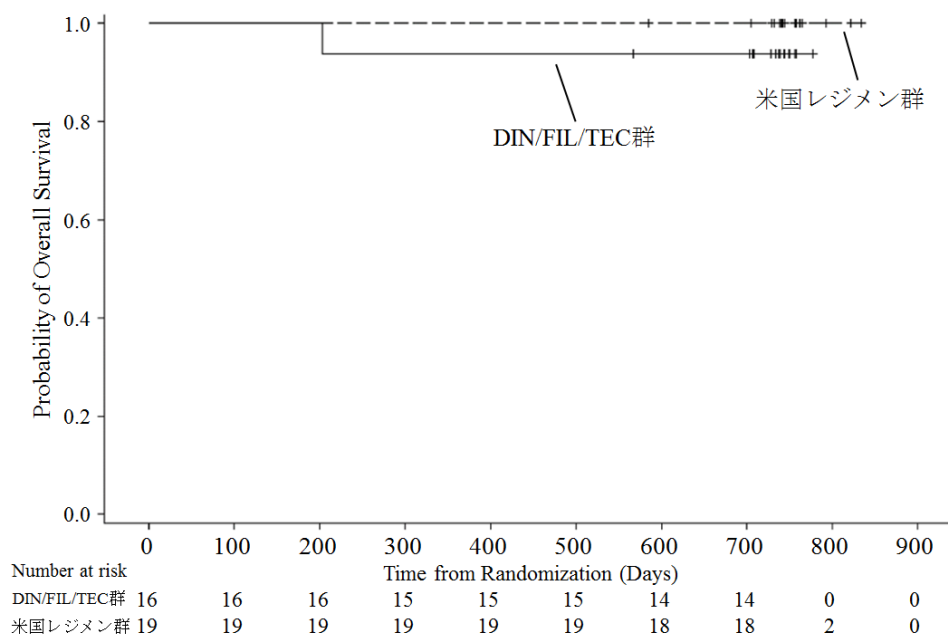


図2 OSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（有効性の解析対象、2019年9月6日データカットオフ）

なお、DIN/FIL/TEC群と米国レジメン群との間で、診断時年齢、病期、組織分類、MYCN遺伝子増幅、腫瘍細胞の染色体数、原発部位、造血細胞移植前の治療に対する最良総合効果、LDH値等の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子の分布に明確な偏りは認められなかった。

以上に加えて、下記の点等を考慮すると、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に対して、DIN/FIL/TEC投与の有効性は期待できると考える。

- 異なる試験結果の比較には限界があるものの、以下の結果等を踏まえると、GD2-P II試験におけるDIN/FIL/TEC群の結果は、国内の既存治療の成績と比較して劣る結果ではなかったこと。
 - GD2-P II試験のDIN/FIL/TEC群の2年EFS率及び2年OS率はそれぞれ80.8%及び93.8%であったこと。
 - 高リスク群神経芽腫患者を対象とした国内第II相試験において、大量化学療法を含む集学的治療が施行され、抗GD2抗体が投与されなかった患者における3年PFS率及び3年OS率は36.5%及び69.5%であったと報告されていること（Int J Clin Oncol 2018; 23: 965-73）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

探索的な位置付けで実施されたGD2-P II試験の結果に基づき、当該試験の対象患者に対するDIN/FIL/TEC投与の有効性が示されたと結論付けることは困難であると考え。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、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に対して、DIN/FIL/TEC投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- GD2-P II試験におけるDIN/FIL/TEC群のEFS及びOSの結果について、米国レジメンと比較して、明らかに劣る傾向は認められなかったこと。
- DIN等の抗GD2抗体はGD2-P II試験の対象患者に対して海外の診療ガイドライン等において推奨され、米国、欧州等で承認されていること。
- 本邦においてGD2-P II試験の対象とされた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に対して承認されている抗悪性腫瘍剤はないこと。

- 再発が認められた高リスク群神経芽腫患者に対する標準的な治療は確立しておらず予後不良であることを踏まえると、GD2-P II 試験の対象患者に、追加の治療を行うことにより、再発・増悪又は二次癌発生までの期間を延長することには臨床的意義があると考えられること。
- 神経芽腫は小児における希少かつ重篤な疾病であること。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、DIN/FIL/TEC 投与時に特に注意を要する有害事象は、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、眼部神経障害及び成長発達障害であり、DIN/FIL/TEC 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、DIN/FIL/TEC 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、小児のがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、DIN、FIL 及び TEC の用量調節等の適切な対応がなされる場合には、DIN/FIL/TEC 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 DIN/FIL/TEC 投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、GD2-P I 試験、GD2-P II 試験及び 301 試験において認められた安全性情報を基に、DIN/FIL/TEC 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

GD2-P I 試験、GD2-P II 試験及び 301 試験における安全性の概要は、表 25 のとおりであった。なお、301 試験では、有害事象の重篤性に関する情報は症例報告書の記載対象ではなかったことから、AdEERS により報告された事象を重篤な有害事象として集計した。

表 25 安全性の概要（GD2-P I 試験、GD2-P II 試験及び 301 試験）

	例数 (%)				
	GD2-P I 試験		GD2-P II 試験		301 試験
	DIN/FIL/TEC 群 14 例	DIN/FIL/TEC 群 16 例	米国レジメン群 19 例	米国レジメン群 134 例	isotretinoin 群 106 例
全有害事象	14 (100)	16 (100)	19 (100)	132 (98.5)	89 (84.0)
Grade 3 以上の有害事象	14 (100)	16 (100)	19 (100)	129 (96.3)	66 (62.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	2 (1.5)	4 (3.8)
重篤な有害事象*	7 (50.0)	4 (25.0)	1 (5.3)	70 (52.2)	4 (3.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (14.3)	0	2 (10.5)	—	—
治験薬の休薬に至った有害事象	0	0	1 (5.3)	—	—
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	0	—	—
治験薬の投与開始速度の減速に至った有害事象	4 (28.6)	0	1 (5.3)	—	—

*: AdEERS データ（データカットオフ日：2012 年 9 月 30 日）に基づく集計、—：収集されていない

① DIN/FIL/TEC 群における有害事象：

GD-P I 試験の DIN/FIL/TEC 群において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、疼痛、AST 増加及び低アルブミン血症各 14 例（100%）、発熱及び ALT 増加各 13 例（92.9%）、倦怠感及び好中球数減少各 12 例（85.7%）、便秘、嘔吐、GGT 増加及び血小板数減少各 11 例（78.6%）、貧血、下痢、顔面浮腫及び食欲減退各 10 例（7.14%）、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、咳嗽及び低酸素症各 9 例（64.3%）、悪心、体重減少及び白血球数減少各 8 例（57.1%）、そう痒症 7 例（50.0%）、悪寒、高血圧及び低血圧各 6 例（42.9%）、血中クレアチニン増加、体重増加、蛋白尿、尿閉及び蕁麻疹

各 5 例 (35.7%)、過敏症、医療機器関連感染、血中ビリルビン増加、血中 ALP 増加及び血尿各 4 例 (28.6%)、末梢性浮腫、頭痛、白血球尿、皮膚乾燥、多形紅斑、発疹及びほてり各 3 例 (21.4%) であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 8 例 (57.1%)、発熱及び血小板数減少各 7 例 (50.0%)、ALT 増加 6 例 (42.9%)、GGT 増加 5 例 (35.7%)、貧血及び AST 増加各 4 例 (28.6%)、白血球数減少及び低カリウム血症各 2 例 (14.3%) であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象³⁴⁾は、医療機器関連感染 4 例 (28.6%) であった。2 例以上に認められた投与開始速度の減速に至った有害事象は、疼痛及び咳嗽各 2 例 (14.3%) であった。2 例以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

GD2-P II 試験の DIN/FIL/TEC 群において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、発熱 16 例 (100%)、低アルブミン血症 15 例 (93.8%)、ALT 増加 14 例 (87.5%)、貧血、嘔吐、顔面浮腫、AST 増加、GGT 増加及び好中球数減少各 13 例 (81.3%)、便秘及び血小板数減少各 12 例 (75.0%)、倦怠感及び食欲減退各 11 例 (68.8%)、腹痛及び疼痛各 10 例 (62.5%)、下痢 9 例 (56.3%)、血中尿素増加及び咳嗽各 8 例 (50.0%)、リンパ球数減少、体重増加及び低リン酸血症各 7 例 (43.8%)、眼瞼浮腫、尿中白血球陽性及び蕁麻疹各 6 例 (37.5%)、血中クレアチニン増加、高カリウム血症、高ナトリウム血症及び低酸素症各 5 例 (31.3%)、浮腫、末梢性浮腫、医療機器関連感染、ヘマトクリット減少、低カリウム血症及び低ナトリウム血症各 4 例 (25.0%) であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱及び好中球数減少各 11 例 (68.8%)、貧血及び血小板数減少各 8 例 (50.0%)、ALT 増加及びリンパ球数減少各 5 例 (31.3%)、医療機器関連感染 4 例 (25.0%)、GGT 増加 2 例 (12.5%) であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、医療機器関連感染 2 例 (12.5%) であった。

② DIN/FIL/TEC 群と米国レジメン群の比較：

GD2-P II 試験において、米国レジメン群と比較して DIN/FIL/TEC 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血 (DIN/FIL/TEC 群：13 例 (81.3%)、米国レジメン群：13 例 (68.4%)、以下、同順)、AST 増加 (13 例 (81.3%)、13 例 (68.4%))、顔面浮腫 (13 例 (81.3%)、12 例 (63.2%))、便秘 (12 例 (75.0%)、11 例 (57.9%))、血中尿素増加 (8 例 (50.0%)、7 例 (36.8%))、咳嗽 (8 例 (50.0%)、6 例 (31.6%))、リンパ球数減少 (7 例 (43.8%)、4 例 (21.1%))、体重増加 (7 例 (43.8%)、3 例 (15.8%))、蕁麻疹 (6 例 (37.5%)、4 例 (21.1%))、尿中白血球陽性 (6 例 (37.5%)、3 例 (15.8%))、眼瞼浮腫 (6 例 (37.5%)、0 例)、低酸素症 (5 例 (31.3%)、4 例 (21.1%))、高ナトリウム血症 (5 例 (31.3%)、3 例 (15.8%))、ヘマトクリット減少 (4 例 (25.0%)、2 例 (10.5%))、医療機器関連感染 (4 例 (25.0%)、2 例 (10.5%))、限局性浮腫 (3 例 (18.8%)、0 例)、高マグネシウム血症 (2 例 (12.5%)、0 例)、発声障害 (2 例 (12.5%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (11 例 (68.8%)、12 例 (63.2%))、貧血 (8 例 (50.0%)、7 例 (36.8%))、血小板数減少 (8 例 (50.0%)、7 例 (36.8%))、ALT 増加 (5 例 (31.3%)、2 例 (10.5%))、リンパ球数減少 (5 例 (31.3%)、2 例 (10.5%))、医療機器関連感染 (4 例 (25.0%)、2 例 (10.5%))、アナフィラキシー反応 (1 例 (6.3%)、0 例)、高マグネシウム血症 (1 例 (6.3%)、0 例)、筋骨格痛 (1 例 (6.3%)、0 例)、蛋白尿 (1 例 (6.3%)、0 例)、低酸素症 (1 例 (6.3%)、0 例)、肺臓炎 (1 例 (6.3%)、0 例)、蕁麻疹 (1 例 (6.3%)、0 例)、発現率が 5%以上高かった重篤な

³⁴⁾ AdEERS により報告された事象 (データカットオフ日：2012 年 9 月 30 日)。以下、同様。

有害事象は、医療機器関連感染（2例（12.5%）、0例）、肺臓炎（1例（6.3%）、0例）及び肺水腫（1例（6.3%）、0例）であった。

③ 米国レジメン群と isotretinoin 群の比較：

301 試験において、isotretinoin 群と比較して米国レジメン群で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱（米国レジメン群：97例（72.4%）、isotretinoin 群：30例（28.3%）、以下、同順）、血小板障害（89例（66.4%）、46例（43.4%））、リンパ球減少症（86例（64.2%）、39例（36.8%））、薬物過敏症（81例（60.4%）、9例（8.5%））、低血圧（80例（59.7%）、3例（2.8%））、低ナトリウム血症（77例（57.5%）、13例（12.3%））、ALT 増加（75例（56.0%）、33例（31.1%））、腹痛（75例（56.0%）、9例（8.5%））、ヘモグロビン低値（68例（50.7%）、23例（21.7%））、嘔吐（61例（45.5%）、21例（19.8%））、下痢（58例（43.3%）、16例（15.1%））、低カリウム血症（58例（43.3%）、4例（3.8%））、毛細血管漏出症候群（53例（39.6%）、1例（0.9%））、顆粒球異常（52例（38.8%）、17例（16.0%））、蕁麻疹（49例（36.6%）、3例（2.8%））、低アルブミン血症（45例（33.6%）、3例（2.8%））、疼痛（45例（33.6%）、1例（0.9%））、AST 増加（37例（27.6%）、7例（6.6%））、低カルシウム血症（36例（26.9%）、0例）、低酸素症（32例（23.9%）、2例（1.9%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症（70例（52.2%）、21例（19.8%））、発熱（54例（40.3%）、6例（5.7%））、血小板障害（52例（38.8%）、26例（24.5%））、低カリウム血症（49例（36.6%）、2例（1.9%））、ヘモグロビン（45例（33.6%）、17例（16.0%））、顆粒球異常（45例（33.6%）、14例（13.2%））、腹痛（39例（29.1%）、0例）、薬物過敏症（35例（26.1%）、1例（0.9%））、低ナトリウム血症（31例（23.1%）、4例（3.8%））、ALT 増加（31例（23.1%）、3例（2.8%））、毛細血管漏出症候群（31例（23.1%）、0例）、疼痛（28例（20.9%）、0例）、白血球障害（26例（19.4%）、9例（8.5%））、低血圧（22例（16.4%）、0例）、下痢（17例（12.7%）、1例（0.9%））、蕁麻疹（17例（12.7%）、0例）、低酸素症（16例（11.9%）、1例（0.9%））、AST 増加（14例（10.4%）、0例）であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。なお、301 試験において、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象及び投与開始速度の減速に至った有害事象は収集されていない。

④ FIL 投与サイクルと TEC 投与サイクルの比較：

GD2-P I 試験及び GD2-P II 試験の DIN/FIL/TEC 群（合計 30 例）において、FIL 投与サイクル（第 1、3、5 サイクル）と比較して TEC 投与サイクル（第 2、4、6 サイクル）で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少（TEC 投与サイクル：23例（76.7%）、FIL 投与サイクル：17例（56.7%）、以下、同順）、低リン酸血症（16例（53.3%）、7例（23.3%））、過敏症（6例（20.0%）、0例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（17例（56.7%）、10例（33.3%））、発熱（16例（53.3%）、6例（20.0%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象及び投与開始速度の減速に至った有害事象は認められなかった。

一方、TEC 投与サイクルと比較して FIL 投与サイクルで発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（FIL 投与サイクル：17例（56.7%）、TEC 投与サイクル：11例（36.7%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象及び投与開始速度の減速に至った

有害事象は認められなかった。

また、申請者は、GD2-P II 試験の米国レジメン群及び 301 試験の米国レジメン群の成績を基に、DIN/FIL/TEC 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

⑤ 日本人患者と外国人患者の比較：

GD2-P II 試験の米国レジメン群及び 301 試験の米国レジメン群について、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱（日本人患者：19 例（100%）、外国人患者：97 例（72.4%）、以下、同順）、低アルブミン血症（19 例（100%）、45 例（33.6%））、GGT 増加（16 例（84.2%）、0 例³⁵⁾）、ALT 増加（15 例（78.9%）、75 例（56.0%））、嘔吐（15 例（78.9%）、61 例（45.5%））、好中球数減少（15 例（78.9%）、0 例）、倦怠感（14 例（73.7%）、0 例）、血小板数減少（14 例（73.7%）、0 例）、AST 増加（13 例（68.4%）、37 例（27.6%））、貧血（13 例（68.4%）、2 例（1.5%））、食欲減退（12 例（63.2%）、20 例（14.9%））、顔面浮腫（12 例（63.2%）、4 例（3.0%））、疼痛（11 例（57.9%）、45 例（33.6%））、便秘（11 例（57.9%）、10 例（7.5%））、皮膚乾燥（9 例（47.4%）、20 例（14.9%））、低リン酸血症（8 例（42.1%）、27 例（20.1%））、白血球数減少（8 例（42.1%）、0 例）、そう痒症（7 例（36.8%）、13 例（9.7%））、高カルシウム血症（7 例（36.8%）、11 例（8.2%））、血中尿素増加（7 例（36.8%）、0 例）、悪心（6 例（31.6%）、14 例（10.4%））、咳嗽（6 例（31.6%）、12 例（9.0%））、高カリウム血症（6 例（31.6%）、10 例（7.5%））、血中クレアチニン増加（5 例（26.3%）、0 例³⁵⁾）、斑状丘疹状皮疹（5 例（26.3%）、0 例）、末梢性浮腫（4 例（21.1%）、0 例）、リンパ球数減少（4 例（21.1%）、0 例）、尿蛋白（4 例（21.1%）、0 例）であった。なお、301 試験の米国レジメン群において全 Grade の顆粒球異常、血小板障害、ヘモグロビン低値、白血球障害及びリンパ球減少症はそれぞれ 38.8%、66.4%、50.7%、34.3%及び 62.4%であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱（13 例（68.4%）、54 例（40.3%））、好中球数減少（12 例（63.2%）、0 例）、血小板数減少（7 例（36.8%）、0 例）、GGT 増加（6 例（31.6%）、0 例³⁵⁾）、貧血（7 例（36.8%）、2 例（1.5%））、白血球数減少（3 例（15.8%）、0 例）、リンパ球数減少（2 例（10.5%）、0 例）であった。なお、301 試験の米国レジメン群において Grade 3 以上の顆粒球異常、血小板障害及びリンパ球減少症はそれぞれ 33.6%、38.8%及び 52.2%であった。発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、口唇感染（1 例（5.3%）、0 例）であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GD2-P I 試験及び GD2-P II 試験の DIN/FIL/TEC 投与等において発現率が高かった有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、DIN/FIL/TEC 投与時に発現する可能性が高いため、投与時には DIN/FIL/TEC との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、大部分が DIN、FIL 又は TEC の用量調節等により対処可能であった。以上の点等を考慮すると、小児のがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、DIN、FIL 及び TEC の用量調節等の適切な対応がなされる場合には、DIN/FIL/TEC 投与は忍容可能であると判断した。また、GD2-P II 試験において検討された日本人の患者数は限られており、DIN を含む併用療法の安全性の国内外差について厳密に比

³⁵⁾ 有害事象として集計されていない。

較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、DIN、CSF 製剤又は IL-2 製剤の用量調節等の適切な対応により、日本人患者においても DIN を含む併用療法は忍容可能と判断した。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要であり、当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

- 米国レジメン群において外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高い有害事象が認められたものの、事象の多くは Grade 2 以下であったこと。
- 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率に明確な国内外差は認められなかったこと。

7.R.3.2 年齢区分別の安全性について

申請者は、DIN 投与時の年齢区分別の安全性について、GD2-P I 試験及び GD2-P II 試験の DIN/FIL/TEC 群に登録された患者の年齢は 2～10 歳であり、ICHE11 ガイドラインを参考にした年齢区分³⁶⁾別の検討が困難であったことから、301 試験の米国レジメン群の結果に基づき、以下のように説明している。

301 試験における年齢区分別の安全性の概要は、表 26 のとおりであった。

表 26 年齢区分別の安全性の概要（301 試験の米国レジメン群）

	例数 (%)			
	全体 134 例	1 カ月以上 2 歳未満 12 例	2 歳以上 12 歳未満 116 例	12 歳以上 18 歳以下 6 例
全有害事象	132 (98.5)	12 (100)	114 (98.3)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	129 (96.3)	11 (91.7)	112 (96.6)	6 (100)
死亡に至った有害事象	2 (1.5)	0	2 (1.7)	0
重篤な有害事象*	71 (53.0)	5 (41.7)	63 (54.3)	3 (50.0)

*: AdEERS データ（データカットオフ日：2012 年 9 月 30 日）に基づく集計

301 試験において、1 カ月以上 2 歳未満の年齢区分において他の年齢区分と比較して発現率が 30%以上高かった全 Grade の有害事象は、疼痛（1 カ月以上 2 歳未満 9 例（75.0%）、2 歳以上 12 歳未満 35 例（30.2%）、12 歳以上 18 歳以下 1 例（16.7%）、以下、同順）であった。同様に、発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、疼痛（7 例（58.3%）、21 例（18.1%）、0 例）、敗血症（5 例（41.7%）、16 例（13.8%）、1 例（16.7%））であった。発現率が 20%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

2 歳以上 12 歳未満の年齢区分において他の年齢区分と比較して発現率が 30%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。同様に、発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

12 歳以上 18 歳以下の年齢区分において他の年齢区分と比較して発現率が 30%以上高かった全 Grade の有害事象は、嘔吐（12 歳以上 18 歳以下 5 例（83.3%）、1 カ月以上 2 歳未満 6 例（50.0%）、2 歳以上 12 歳未満 50 例（43.1%）、以下、同順）、腹痛（6 例（100%）、3 例（25.0%）、66 例（56.9%））、悪心（3 例（50.0%）、3 例（25.0%）、8 例（6.9%））、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（2 例（33.3%）、1 例（8.3%）、3 例（2.6%））であった。同様に、発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、腹痛（4 例（66.7%）、2 例（16.7%）、33 例（28.4%））であった。発現率が 20%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

³⁶⁾ 1 カ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳以下。

また、申請者は、302 試験及び 303 試験では成人患者も組み入れられたことから、当該 2 試験の結果に基づき、成人と小児別の DIN の安全性について、以下のように説明している。

302 試験及び 303 試験の成人患者（18 歳以上）7 例と小児患者（18 歳未満）637 例において、小児患者と比較して成人患者で発現率が 30%以上高かった全 Grade の有害事象は、血小板数減少（成人患者：6 例（85.7%）、小児患者：242 例（38.0%）、以下、同順）、好中球数減少（5 例（71.4%）、209 例（32.8%））、白血球数減少（5 例（71.4%）、161 例（25.3%））、低カルシウム血症（4 例（57.1%）、167 例（26.2%））、咳嗽（4 例（57.1%）、116 例（18.2%））、嘔吐（4 例（57.1%）、102 例（16.0%））、皮膚乾燥（4 例（57.1%）、91 例（14.3%））、背部痛（4 例（57.1%）、52 例（8.2%））、血中 ALP 増加（4 例（57.1%）、37 例（5.8%））、悪心（4 例（57.1%）、68 例（10.7%））、疲労（3 例（42.9%）、50 例（7.8%））、血中クレアチニン増加（3 例（42.9%）、48 例（7.5%））、悪寒（3 例（42.9%）、38 例（6.0%））であった。同様に、発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（4 例（57.1%）、184 例（28.9%））、血小板数減少（4 例（57.1%）、183 例（28.7%））、白血球数減少（3 例（42.9%）、76 例（11.9%））、背部痛（3 例（42.9%）、20 例（3.1%））であった。同様に、発現率が 20%以上高かった重篤な有害事象は、腹痛（2 例（28.6%）、29 例（3.3%））、感染性小腸結腸炎（2 例（28.6%）、12 例（1.4%））であった。同様に発現率が 20%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験、302 試験及び 303 試験における 1 カ月以上 2 歳未満、12 歳以上 18 歳以下及び 18 歳以上の各年齢区分に組み入れられた患者数が限られていることから、年齢区分別の安全性について明確に結論付けることには限界があるものの、各年齢区分で認められた有害事象の種類は同様であることから、現時点において年齢区分間の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと判断した。

機構は、以下の項では、GD2-P II 試験及び 301 試験における安全性の結果を基に、GD2-P II 試験において米国レジメン群と比較して DIN/FIL/TEC 群で発現率が高かった有害事象、301 試験において isotretinoin 群と比較して米国レジメン群で発現率が高かった有害事象に着目して検討を行った。

7.R.3.3 infusion reaction

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる infusion reaction について、以下のように説明している。

infusion reaction として、MedDRA PT の「アナフィラキシー反応」、「喉頭浮腫」、「低血圧」、「発熱」、「悪寒」、「注入に伴う反応」、「気管支痙攣」、「潮紅」、「ほてり」、「頻脈」、「咳嗽」、「血圧低下」、「悪心」、「嘔吐」、「過敏症」、「薬物過敏症」及び「蕁麻疹」に該当する事象のうち、DIN 投与の当日又は翌日に発現した事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における infusion reaction の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 infusion reaction の発現状況 (GD2-P II 試験及び 301 試験)

PT*1	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		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	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction*2	16 (100)	11 (68.8)	19 (100)	13 (68.4)	122 (91.0)	82 (61.2)	47 (44.3)	10 (9.4)
発熱	16 (100)	10 (62.5)	18 (94.7)	13 (68.4)	94 (70.1)	53 (39.6)	29 (27.4)	6 (5.7)
嘔吐	10 (62.5)	0	15 (78.9)	0	59 (44.0)	7 (5.2)	20 (18.9)	3 (2.8)
咳嗽	7 (43.8)	0	4 (21.1)	0	12 (9.0)	2 (1.5)	2 (1.9)	0
蕁麻疹	5 (31.3)	0	3 (15.8)	0	48 (35.8)	16 (11.9)	3 (2.8)	0
過敏症	3 (18.8)	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	79 (59.0)	33 (24.6)	8 (7.5)	0
悪心	2 (12.5)	0	6 (31.6)	0	13 (9.7)	3 (2.2)	3 (2.8)	1 (0.9)
低血圧	2 (12.5)	0	1 (5.3)	0	79 (59.0)	21 (15.7)	3 (2.8)	0
アナフィラキシー反応	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
悪寒	1 (6.3)	0	2 (10.5)	0	11 (8.2)	2 (1.5)	0	0
潮紅	1 (6.3)	0	1 (5.3)	0	3 (2.2)	0	0	0
ほてり	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	12 (9.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	9 (6.7)	3 (2.2)	1 (0.9)	1 (0.9)
気管支痙攣	0	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.7)	0	0
喉頭浮腫	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

*1: GD2-P II 試験では MedDRA ver.21.1、301 試験では MedDRA ver.13.1、*2: 集計対象とされた事象の合計

GD2-P II 試験において、投与開始速度の減速に至った infusion reaction は DIN/FIL/TEC 群では認められず、米国レジメン群で 1/19 例 (5.3% : 過敏症 1 例) に認められた。死亡に至った infusion reaction、重篤な infusion reaction、投与中止に至った infusion reaction、休薬に至った infusion reaction 及び減量に至った infusion reaction は認められなかった。

301 試験において、重篤な infusion reaction は米国レジメン群で 17/134 例 (12.7% : 低血圧及び発熱各 8 例、アナフィラキシー反応 4 例、蕁麻疹 2 例、過敏症及び嘔吐各 1 例)、isotretinoin 群で 1/106 例 (0.9% : 嘔吐及び悪心各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、米国レジメン群の 17 例 (低血圧及び発熱各 8 例、アナフィラキシー反応 4 例、蕁麻疹 2 例、過敏症 1 例) は、DIN との因果関係が否定されなかった。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

infusion reaction の発現時期³⁷⁾ の中央値 (範囲) は、GD2-P II 試験の①DIN/FIL/TEC 群及び②米国レジメン群並びに 301 試験の③米国レジメン群及び④isotretinoin 群において、それぞれ①56.5 日 (4~160 日)、②40 日 (4~147 日)、③42 日 (1~164 日) 及び④66 日 (1~204 日) であった。

なお、GD2-P II 試験において、治験実施計画書の規定に基づき、全例に DIN 投与に合わせてヒドロキシジン塩酸塩、アセトアミノフェン及びモルヒネ塩酸塩等²⁴⁾ が投与された。

以上を踏まえ、DIN 投与時の抗ヒスタミン薬等の投与について、添付文書を用いて注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

³⁷⁾ GD2-P II 試験及び 301 試験 (isotretinoin 群) では治験薬投与開始からの日数、301 試験 (米国レジメン群) では DIN 投与開始からの日数とされた。

提出された臨床試験において、DIN 投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で infusion reaction が認められていること、及び DIN との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が認められていることを考慮すると、DIN/FIL/TEC 投与に際して infusion reaction の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 疼痛

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる疼痛について、以下のように説明している。

疼痛として、MedDRA PT の「pain」を含むすべての事象、「-algia」を含むすべての事象」及び「腹部不快感」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における疼痛の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で発現率が 3%以上の疼痛の発現状況（GD2-P II 試験及び 301 試験）

PT*1	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		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	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疼痛*2	13 (81.3)	2 (12.5)	19 (100)	4 (21.1)	114 (85.1)	68 (50.7)	17 (16.0)	5 (4.7)
疼痛	10 (62.5)	1 (6.3)	11 (57.9)	3 (15.8)	45 (33.6)	28 (20.9)	1 (0.9)	0
腹痛	10 (62.5)	0	11 (57.9)	1 (5.3)	75 (56.0)	39 (29.1)	9 (8.5)	0
四肢痛	3 (18.8)	0	3 (15.8)	0	25 (18.7)	12 (9.0)	5 (4.7)	2 (1.9)
頸部痛	2 (12.5)	0	1 (5.3)	0	7 (5.2)	2 (1.5)	0	0
筋骨格痛	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	3 (2.2)	0	0	0
背部痛	1 (6.3)	0	0	0	16 (11.9)	9 (6.7)	1 (0.9)	0
口腔内痛	0	0	2 (10.5)	1 (5.3)	4 (3.0)	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	2 (10.5)	0	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
神経痛	0	0	1 (5.3)	0	16 (11.9)	11 (8.2)	0	0
関節痛	0	0	1 (5.3)	0	8 (6.0)	4 (3.0)	2 (1.9)	2 (1.9)
口腔咽頭痛	0	0	1 (5.3)	0	5 (3.7)	3 (2.2)	0	0
生殖器痛	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	11 (8.2)	6 (4.5)	2 (1.9)	0
胸痛	0	0	0	0	6 (4.5)	5 (3.7)	0	0
骨痛	0	0	0	0	6 (4.5)	3 (2.2)	1 (0.9)	1 (0.9)
筋肉痛	0	0	0	0	5 (3.7)	3 (2.2)	1 (0.9)	0
上腹部痛	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.9)	0

*1：GD2-P II 試験では MedDRA ver.21.1、301 試験では MedDRA ver.13.1、*2：集計対象とされた事象の合計

GD2-P II 試験において、投与開始速度の減速に至った疼痛は DIN/FIL/TEC 群で認められず、米国レジメン群で 1/19 例（5.3%：疼痛 1 例）に認められた。死亡に至った疼痛、重篤な疼痛、投与中止に至った疼痛、休薬に至った疼痛及び減量に至った疼痛は認められなかった。

301 試験において、重篤な疼痛は米国レジメン群で 16/134 例（11.9%：疼痛 5 例、腹痛 4 例、関節痛及び四肢痛各 3 例、筋肉痛、骨痛及び神経痛各 2 例、背部痛 1 例（重複あり））に認められ、isotretinoin 群では認められず、うち、米国レジメン群の 15 例（疼痛 5 例、腹痛 4 例、関節痛及び四肢痛各 3 例、筋肉痛、骨痛及び神経痛各 2 例、頭痛、背部痛及び非心臓性胸痛各 1 例（重複あり））は DIN との因果関係が否定されなかった。死亡に至った疼痛は認められなかった。

疼痛の発現時期の中央値（範囲）は、GD2-P II 試験の①DIN/FIL/TEC 群及び②米国レジメン群並びに 301 試験の③米国レジメン群及び④isotretinoin 群において、それぞれ①35.5 日（2～159 日）、②39 日（3～174 日）、③60 日（1～181 日）及び④86.5 日（1～204 日）であった。

なお、GD2-P II 試験においては、治験実施計画書の規定に基づき、全例に DIN の投与に合わせてヒドロキシジン塩酸塩、アセトアミノフェン及びモルヒネ塩酸塩等²⁴⁾の投与が行われた。

機構は、DIN 投与による疼痛の発現機序及び臨床的特徴について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

DIN が感覚神経のミエリンに発現する GD2 へ結合することにより、疼痛が惹起された可能性が考えられる。GD2-P II 試験において、重度の疼痛は第 1 サイクルの DIN 投与日に最も高頻度に発現し、以降のサイクルでは経時的に減少する傾向が認められた。また、DIN による疼痛は、DIN 投与中に認められ、DIN 投与終了後に消失する傾向が認められた。GD2-P II 試験では全例にオピオイド等の投与が行われ、疼痛発現時には DIN の投与速度の減速等の処置が行われた結果、上記の傾向が認められたことから、DIN 投与時のオピオイドの投与について、添付文書を用いて注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、DIN 投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で疼痛が認められていること、及び DIN との因果関係が否定できない重篤な疼痛が認められていることを考慮すると、DIN/FIL/TEC 投与に際して疼痛の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における疼痛の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 毛細血管漏出症候群

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる毛細血管漏出症候群について、以下のように説明している。

毛細血管漏出症候群として、MedDRA PT の「毛細血管漏出症候群」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における毛細血管漏出症候群の発現状況は表 29 のとおりであった。なお、GD2-P II 試験において、毛細血管漏出症候群は認められなかった。

表 29 毛細血管漏出症候群の発現状況（301 試験）

PT (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	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
毛細血管漏出症候群	53 (39.6)	31 (23.1)	1 (0.9)	0

301 試験において、死亡に至った毛細血管漏出症候群は米国レジメン群で 1/134 例（0.7%：毛細血管漏出症候群 1 例）に認められ、isotretinoin 群では認められず、米国レジメン群の 1 例は DIN との因果関係は否定された。重篤な毛細血管漏出症候群は米国レジメン群で 9/134 例（6.7%：毛細血管漏出症候群 9 例）に認められ、isotretinoin 群では認められず、うち、米国レジメン群の 8 例（毛細血管漏出症候群 8 例）は DIN との因果関係が否定されなかった。

毛細血管漏出症候群の発現時期の中央値（範囲）は、301 試験の①米国レジメン群及び②isotretinoin 群において、それぞれ①40 日（4～139 日）及び②44 日（44～44 日）であった。

また、GD2-P I 試験及び GD2-P II 試験においては、（i）体重増加（24～48 時間で 1～2 kg の増加）、（ii）尿比重 1.03 以上かつ体液バランスの 500 mL 以上の増加、（iii）低アルブミン血症（4 日で 1.5 g/dL 以上の減少）、（iv）浮腫、（v）バイタルサインの変化のすべてを満たす場合又は複数を満たし臨床的に強く疑われる場合に、毛細血管漏出症候群とされ、毛細血管漏出症候群の程度に応じて中断、投与速度の減速等の処置を行う旨が規定されていたことから、当該規定を DIN の添付文書等において注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、DIN 投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で毛細血管漏出症候群が認められていること、及び DIN との因果関係が否定できない重篤な毛細血管漏出症候群が認められていることを考慮すると、DIN/FIL/TEC 投与に際して毛細血管漏出症候群の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における毛細血管漏出症候群の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 低血圧

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる低血圧について、以下のように説明している。

低血圧として、MedDRA PT の「血圧低下」、「低血圧」及び「起立性低血圧」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における低血圧の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 低血圧の発現状況（GD2-P II 試験及び 301 試験）

PT*1	例数（%）							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		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	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低血圧*2	2 (12.5)	0	2 (10.5)	0	80 (59.7)	22 (16.4)	3 (2.8)	0
低血圧	2 (12.5)	0	2 (10.5)	0	80 (59.7)	22 (16.4)	3 (2.8)	0

*1：GD2-P II 試験では MedDRA ver.21.1、301 試験では MedDRA ver.13.1、*2：集計対象とされた事象の合計

GD2-P II 試験において、死亡に至った低血圧、重篤な低血圧、投与中止に至った低血圧、休薬に至った低血圧、減量に至った低血圧及び投与開始速度の減速に至った低血圧は認められなかった。

301 試験において、重篤な低血圧は米国レジメン群で 15/134 例（11.2%：低血圧 15 例）、isotretinoin 群では認められず、うち、米国レジメン群の 13 例（低血圧 13 例）は DIN との因果関係が否定されなかった。

低血圧の発現時期の中央値（範囲）は、GD2-P II 試験の①DIN/FIL/TEC 群及び②米国レジメン群並びに 301 試験の③米国レジメン群及び④isotretinoin 群において、それぞれ①53 日（32～55 日）、②15.5 日（2～32 日）、③40 日（4～190 日）及び④88.5 日（49～140 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、DIN 投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で低血圧が認められていること、及び DIN との因果関係が否定できない重篤な低血圧が認められていることを考慮すると、DIN/FIL/TEC 投与に際して低血圧の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における低血圧の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 感染症

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる感染症について、以下のように説明している。

感染症として、MedDRA PT の「膿瘍」、「アシネトバクター性菌血症」、「 α 溶血性レンサ球菌感染」、「肛門直腸感染」、「感染性関節炎」、「バチルス感染」、「菌血症」、「細菌感染」、「細菌性敗血症」、「血液培養陽性」、「カンジダ感染」、「クロストリジウム感染」、「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「クロストリジウム・ディフィシレ感染」、「クロストリジウム検査陽性」、「結膜炎」、「コロナウイルス検査陽性」、「コリネバクテリウム感染」、「クロノバクター性菌血症」、「サイトメガロウイルス血症」、「医療機器関連感染」、「耳感染」、「感染性腸炎」、「エンテロバクター性菌血症」、「エンテロバクター性敗血症」、「腸球菌性菌血症」、「腸球菌感染」、「感染性小腸結腸炎」、「大腸菌性菌血症」、「大腸菌性尿路感染」、「眼感染」、「アデノウイルス性胃腸炎」、「ウイルス性胃腸炎」、「消化管感染」、「歯肉炎」、「単純ヘルペス」、「帯状疱疹」、「感染」、「インフルエンザ」、「B 型インフルエンザウイルス検査陽性」、「腎感染」、「クレブシエラ性菌血症」、「クレブシエラ性敗血症」、「限局性感染」、「肺感染」、「リンパ節感染」、「メタニューモウイルス感染」、「モルガネラ感染」、「粘膜感染」、「爪感染」、「食道感染」、「口腔カンジダ症」、「口腔ヘルペス」、「骨髄炎」、「外耳炎」、「中耳炎」、「卵巣炎」、「パラインフルエンザウイルス感染」、「爪囲炎」、「骨盤内感染」、「末梢神経感染」、「胸膜感染」、「肺炎」、「誤嚥性肺炎」、「細菌性肺炎」、「肺臓炎」、「シュードモナス性菌血症」、「RS ウイルス感染」、「ロタウイルス感染」、「敗血症」、「敗血症性ショック」、「セラチア性菌血症」、「副鼻腔炎」、「皮膚感染」、「皮膚潰瘍」、「ブドウ球菌性菌血症」、「ブドウ球菌感染」、「ステノトロフォモナス感染」、「レンサ球菌性菌血症」、「皮下組織膿瘍」、「白癬感染」、「歯感染」、「上気道感染」、「尿道炎」、「尿路感染」、「腸球菌性尿路感染」、「尿路性敗血症」、「ウイルス感染」、「ウイルス性上気道感染」及び「創傷感染」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における感染症の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で発現率が 3%以上の感染症の発現状況 (GD2-P II 試験及び 301 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群		米国レジメン群		米国レジメン群		isotretinoin 群	
	16 例		19 例		134 例		106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症 ^{*2}	8 (50.0)	5 (31.3)	8 (42.1)	4 (21.1)	71 (53.0)	60 (44.8)	44 (41.5)	29 (27.4)
医療機器関連感染	4 (25.0)	4 (25.0)	2 (10.5)	2 (10.5)	23 (17.2)	22 (16.4)	12 (11.3)	12 (11.3)
肺臓炎	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
上気道感染	1 (6.3)	0	2 (10.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.9)	0
中耳炎	1 (6.3)	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.7)	2 (1.9)	0
副鼻腔炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)
結膜炎	0	0	3 (15.8)	0	1 (0.7)	0	1 (0.9)	0
带状疱疹	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	4 (3.0)	4 (3.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
皮膚感染	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
肺炎	0	0	1 (5.3)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.9)	1 (0.9)
敗血症	0	0	0	0	24 (17.9)	22 (16.4)	10 (9.4)	9 (8.5)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	10 (7.5)	10 (7.5)	0	0
限局性感染	0	0	0	0	10 (7.5)	8 (6.0)	6 (5.7)	4 (3.8)
クロストリジウム・デ	0	0	0	0	6 (4.5)	1 (0.7)	2 (1.9)	0
ィフィシレ大腸炎	0	0	0	0	4 (3.0)	4 (3.0)	0	0
クレブシエラ性菌血症	0	0	0	0	4 (3.0)	4 (3.0)	0	0
尿路感染	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.9)	1 (0.9)

*1: GD2-P II 試験では MedDRA ver.21.1、301 試験では MedDRA ver.13.1、*2: 集計対象とされた事象の合計

GD2-P II 試験において、重篤な感染症は DIN/FIL/TEC 群で 3/16 例 (18.8%: 医療機器関連感染 2 例、肺臓炎 1 例) に認められ、米国レジメン群では認められず、うち、DIN/FIL/TEC 群の 1 例 (肺臓炎 1 例) は DIN との因果関係が否定されなかった。死亡に至った感染症、投与中止に至った感染症、休薬に至った感染症、減量に至った感染症及び投与開始速度の減速に至った感染症は認められなかった。

301 試験において、重篤な感染症は米国レジメン群で 31/134 例 (23.1%: 医療機器関連感染 10 例、ブドウ球菌性菌血症 3 例、尿路感染及びレンサ球菌性菌血症各 2 例、耳感染、菌血症、血液培養陽性、中耳炎、敗血症、肺臓炎、感染、上気道感染及び末梢神経感染各 1 例)、isotretinoin 群で 3/106 例 (2.8%: 医療機器関連感染 3 例) に認められ、うち、米国レジメン群の 17 例 (感染症および寄生虫症-その他³⁸⁾ 8 例、ブドウ球菌性菌血症 4 例、レンサ球菌性菌血症及び尿路感染各 2 例、医療機器関連感染、外耳炎、菌血症、中耳炎、肺臓炎及び上気道感染各 1 例 (重複あり)) は、DIN との因果関係が否定されなかった。死亡に至った感染症は認められなかった。

感染症の発現時期の中央値 (範囲) は、GD2-P II 試験の①DIN/FIL/TEC 群及び②米国レジメン群並びに 301 試験の③米国レジメン群及び④isotretinoin 群において、それぞれ①95.5 日 (24~141 日)、②58 日 (11~158 日)、③61 日 (3~188 日) 及び④70.5 日 (1~205 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、DIN 投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で感染症が認められていること、及び DIN との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていることを考慮すると、DIN/FIL/TEC 投与に際して感染症の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における感

³⁸⁾ CTCAE ver4.0 による。

感染症の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 骨髄抑制

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SMQ の「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による血小板減少症」並びに MedDRA PT の「顆粒球異常」、「血小板障害」、「ヘモグロビン低値」、「白血球障害」及び「リンパ球減少症」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における骨髄抑制の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群で発現率が 3%以上の骨髄抑制の発現状況（GD2-P II 試験及び 301 試験）

PT*1	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		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	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制*2	15 (93.8)	14 (87.5)	18 (94.7)	15 (78.9)	106 (79.1)	95 (70.9)	57 (53.8)	39 (36.8)
好中球数減少	13 (81.3)	11 (68.8)	15 (78.9)	12 (63.2)	0	0	0	0
貧血	13 (81.3)	8 (50.0)	13 (68.4)	7 (36.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
血小板数減少	12 (75.0)	7 (43.8)	14 (73.7)	7 (36.8)	0	0	0	0
リンパ球数減少	7 (43.8)	5 (31.3)	3 (15.8)	1 (5.3)	0	0	0	0
白血球数減少	3 (18.8)	1 (6.3)	8 (42.1)	3 (15.8)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	5 (3.7)	5 (3.7)	0	0
血小板障害	0	0	0	0	89 (66.4)	52 (38.8)	45 (42.5)	26 (24.5)
リンパ球減少症	0	0	0	0	86 (64.2)	70 (52.2)	39 (36.8)	21 (19.8)
顆粒球異常	0	0	0	0	52 (38.8)	45 (33.6)	17 (16.0)	14 (13.2)
白血球障害	0	0	0	0	46 (34.3)	26 (19.4)	16 (15.1)	9 (8.5)

*1：GD2-P II 試験では MedDRA ver.21.1、301 試験では MedDRA ver.13.1、*2：集計対象とされた事象の合計

GD2-P II 試験において、投与中止に至った骨髄抑制は DIN/FIL/TEC 群で認められず、米国レジメン群で 2/19 例（12.5%：発熱性好中球減少症及び好中球数減少各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った骨髄抑制、重篤な骨髄抑制、休薬に至った骨髄抑制及び投与開始速度の減速に至った骨髄抑制は認められなかった。

301 試験において、重篤な骨髄抑制は米国レジメン群で 7/134 例（5.2%：リンパ球減少症 5 例、貧血 3 例、血小板障害 2 例、白血球障害 1 例（重複あり））に認められ、isotretinoin 群では認められず、うち、米国レジメン群の 7 例（リンパ球減少症 5 例、貧血 3 例、血小板障害 2 例、白血球障害 1 例（重複あり））は DIN との因果関係が否定されなかった。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

骨髄抑制の発現時期の中央値（範囲）は、GD2-P II 試験の①DIN/FIL/TEC 群及び②米国レジメン群並びに 301 試験の③米国レジメン群及び④isotretinoin 群において、それぞれ①62 日（4～174 日）、②57 日（1～173 日）、③57 日（1～201 日）及び④55.5 日（1～732 日）であった。

また 302 試験及び 303 試験において、DIN との因果関係が否定されない発熱性好中球減少症がそれぞれ 1 例及び 6 例に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、DIN 投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で骨髄抑制が認められていること、DIN との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていることを考慮すると、DIN の投与に際して骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 電解質異常

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる電解質異常について、以下のように説明している。

電解質異常として、MedDRA SMQ の「高カリウム血症」、「高カルシウム血症」、「高ナトリウム血症」、「高マグネシウム血症」、「低カリウム血症」、「低カルシウム血症」、「低ナトリウム血症」、「低マグネシウム血症」及び「低リン酸血症」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における電解質異常の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で発現率が 3%以上の電解質異常の発現状況（GD2-P II 試験及び 301 試験）

PT*1	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		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	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
電解質異常*2	12 (75.0)	0	17 (89.5)	3 (15.8)	98 (73.1)	72 (53.7)	21 (19.8)	11 (10.4)
低リン酸血症	7 (43.8)	0	8 (42.1)	0	27 (20.1)	10 (7.5)	3 (2.8)	0
高カリウム血症	5 (31.3)	0	6 (31.6)	0	10 (7.5)	4 (3.0)	4 (3.8)	0
高ナトリウム血症	5 (31.3)	0	3 (15.8)	0	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.9)	0
低ナトリウム血症	4 (25.0)	0	10 (52.6)	1 (5.3)	77 (57.5)	31 (23.1)	13 (12.3)	4 (3.8)
低カリウム血症	4 (25.0)	0	8 (42.1)	1 (5.3)	58 (43.3)	49 (36.6)	4 (3.8)	2 (1.9)
高マグネシウム血症	2 (12.5)	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	0
高カルシウム血症	1 (6.3)	0	7 (36.8)	1 (5.3)	11 (8.2)	7 (5.2)	8 (7.5)	6 (5.7)
低マグネシウム血症	0	0	2 (10.5)	0	17 (12.7)	2 (1.5)	1 (0.9)	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	36 (26.9)	9 (6.7)	0	0

*1：GD2-P II 試験では MedDRA ver.21.1、301 試験では MedDRA ver.13.1、*2：集計対象とされた事象の合計

GD2-P II 試験において、死亡に至った電解質異常、重篤な電解質異常、投与中止に至った電解質異常、休薬に至った電解質異常、減量に至った電解質異常及び投与開始速度の減速に至った電解質異常は認められなかった。

301 試験において、重篤な電解質異常は米国レジメン群で 20/134 例（14.9%：低カリウム血症 11 例、高カルシウム血症及び低カルシウム血症各 5 例、高カリウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症及び低リン酸血症各 1 例（重複あり））に認められ、isotretinoin 群では認められず、うち、米国レジメン群の 19 例（低カリウム血症 10 例、高カルシウム血症 5 例、低カルシウム血症 4 例、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症及び低リン酸血症各 1 例（重複あり））は DIN との因果関係が否定されなかった。死亡に至った電解質異常は認められなかった。

電解質異常の発現時期の中央値（範囲）は、GD2-P II 試験の①DIN/FIL/TEC 群及び②米国レジメン群並びに 301 試験の③米国レジメン群及び④isotretinoin 群において、それぞれ①90 日（1～154 日）、②79.5 日（4～200 日）、③62 日（4～185 日）及び④67.5 日（1～275 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、DIN 投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で電解質異常が認められていること、及び DIN との因果関係が否定できない重篤な電解質異常が認められていることを考慮すると、DIN/FIL/TEC 投与に際して電解質異常の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における電解質異常の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.10 眼部神経障害

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる眼部神経障害について、以下のように説明している。

眼部神経障害として、MedDRA SOC の「眼障害」及び MedDRA HLGT の「眼部神経学的障害」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における眼部神経障害の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 眼部神経障害の発現状況（GD2-P II 試験及び 301 試験）

PT*1	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		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	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼部神経障害*2	7 (43.8)	0	3 (15.8)	0	10 (7.5)	0	6 (5.7)	1 (0.9)
眼瞼浮腫	6 (37.5)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼感染	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	3 (15.8)	0	1 (0.7)	0	1 (0.9)	0
羞明	0	0	0	0	3 (2.2)	0	2 (1.9)	0
霧視	0	0	0	0	3 (2.2)	0	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.9)	0
散瞳	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
瞳孔不同	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
複視	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
失明	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0

*1：GD2-P II 試験では MedDRA ver.21.1、301 試験では MedDRA ver.13.1、*2：集計対象とされた事象の合計

GD2-P II 試験において、死亡に至った眼部神経障害、重篤な眼部神経障害、投与中止に至った眼部神経障害、休薬に至った眼部神経障害、減量に至った眼部神経障害及び投与開始速度の減速に至った眼部神経障害は認められなかった。

301 試験において、重篤な眼部神経障害は米国レジメン群では認められず、isotretinoin 群で 1/106 例（0.9%：失明 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った眼部神経障害は認められなかった。

眼部神経障害の発現時期の中央値（範囲）は、GD2-P II 試験の①DIN/FIL/TEC 群及び②米国レジメン群並びに 301 試験の③米国レジメン群及び④isotretinoin 群において、それぞれ①56 日（4～117 日）、②80 日（11～109 日）、③53.5 日（6～138 日）及び④122 日（50～155 日）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験において、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメン投

与により重篤な眼部神経障害(DIN との因果関係あり)を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 重篤な眼部神経障害 (DIN との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*1	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	DIN の 処置	転帰
GD2-P I 試験	■	女	視神経萎縮	3	114	15	無	未回復
	■	男	霧視	3	34	21	減量	回復
302 試験	■	男	瞳孔拡大	3	106	不明	不明	未回復
			視神経障害	3	109	不明	不明	未回復
			霧視	3	109	不明	不明	未回復
			視神経乳頭浮腫	3	109	不明	不明	未回復
			瞳孔拡大	3	36	不明	無	未回復
	■	男	霧視	3	36	不明	無	未回復
			羞明	3	34	不明	無	未回復
			瞳孔拡大	3	39	不明	不明	未回復
	■	女	羞明	3	39	不明	不明	未回復
			瞳孔散大	2	39	不明	無	軽快
	■	女	瞳孔反応欠如	3	102	不明	不明	不明
			羞明	2	36	不明	中止	軽快
	■	女	固定瞳孔	3	36	不明	中止	軽快
			瞳孔散大	3	138	5	中止	未回復
	■	男	眼感染	3	10	5	無	回復
	■	女	眼窩周囲浮腫	1	33	4	中止	軽快
	■	男	眼瞼下垂	1	41	14	無	回復
	■	女	眼窩周囲浮腫	3	98	不明	無	未回復
	■	男	霧視	2	39	不明	不明	軽快
	■	男	毛様体筋麻痺	2	46	不明	減量	未回復
			霧視	2	49	不明	減量	未回復
	■	女	瞳孔拡大	2	35	不明	無	軽快
303 試験	■	女	瞳孔散大	3	41	不明	継続	未回復
	■	男	網膜出血	2	26	不明	不明	軽快
	不明	女	瞳孔散大	3	不明	不明	中止	未回復
	■	男	瞳孔散大	2	39	不明	減量	未回復
	■	女	眼振	2	120	2	継続	軽快
			動眼神経障害	1	120	不明	継続	軽快
			羞明	1	120	不明	継続	軽快
	■	男	眼窩周囲浮腫	3	34	4	無	回復
	■	女	強膜障害	1	64	9	不明	回復
	■	男	霧視	2	39	不明	不明	不明
	■	男	毛様体筋麻痺	2	43	不明	不明	未回復
			霧視	2	43	不明	不明	未回復
	■	女	視神経障害	1	64	3	継続	回復
	■	男	霧視	2	34	不明	継続	軽快
	■	男	視神経障害	1	8	2	休止	回復
ANBL1221 試験*2	■	女	一過性失明	4	3	1	休止	回復
臨床試験 (詳細不明) *2	不明	不明	失明	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	失明	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	失明	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	失明	不明	不明	不明	不明	不明
製造販売後*2	不明	不明	失明	不明	不明	不明	中止	不明
	■	不明	失明	不明	不明	不明	中止	不明
	■	女	失明	不明	不明	不明	不明	軽快
	■	女	失明	不明	不明	不明	中止	未回復

*1 : GD2-P I 試験では MedDRA ver.18.1、302 試験及び 303 試験では MedDRA ver.13.1、*2 : 評価資料及び参考資料以外の臨床試験並びに海外製造販売後の使用経験において認められた重篤な眼部神経障害については、「失明」及び「一過性失明」に関連する事象のみ表中に記載

評価資料及び参考資料以外の臨床試験並びに海外製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な眼部神経障害（DIN との因果関係あり）を発現した患者は、20 例（失明 9 例、視神経萎縮 5 例、散瞳 4 例、瞳孔反射障害 3 例、視力障害及び霧視 2 例、視神経乳頭浮腫、羞明、涙液分泌低下、瞳孔不同、複視、一過性失明、トンネル状視野、異常 3 色覚及び深径覚の変化各 1 例（重複あり））であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、DIN との因果関係が否定できない重篤な眼部神経障害が認められているものの、失明の診断等に関する情報は十分でなかった。ただし、日常生活に支障を来すとともに成長発達に大きく影響しうる事象であること、小児患者において早期診断が困難な事象であること等を考慮すると、DIN/FIL/TEC 投与に際して眼部神経障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験等における眼部神経障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も当該事象の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.11 成長発達障害

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメン投与による成長発達障害について、以下のように説明している。

DIN は神経細胞に存在する GD2 に作用するものの、①DIN の臨床試験において成長及び発達に対する DIN の影響は認められていないこと、②大量化学療法を含む治療歴のある高リスク群神経芽腫患者を対象とした後方視的研究において、治療から 5.4 年後（中央値）における晩期障害の頻度について、DIN を含む免疫療法の有無による明らかな差異は認められなかった旨が報告されている（Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27421）ことを踏まえると、成長発達障害に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において成長及び発達に対する DIN の影響は認められていないことから、現時点において、DIN 投与による成長発達障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、DIN が神経細胞に存在する GD2 に作用すること、及び DIN 投与後の成長発達に係る長期成績が得られていないことを考慮すると、DIN 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ことから、製造販売後も成長発達障害の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.12 その他

申請者は、①末梢神経障害、②可逆性後白質脳症症候群、③尿閉、④横断性脊髄炎、⑤血栓性微小血管症及び⑥肝機能障害の発現状況について、それぞれ以下の①～⑥のように説明している。

① 末梢神経障害

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる末梢神経障害について、以下のように説明している。

末梢神経障害として、MedDRA PT の「末梢性ニューロパチー」、「筋力低下」、「末梢性感覚ニューロパチー」、「末梢性運動ニューロパチー」、「運動機能障害」及び「錯感覚」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における末梢神経障害の発現状況は表 36 のとおりであった。なお、GD2-P II 試験において、末梢神経障害は認められなかった。

表 36 いずれかの群で発現率が 3%以上の末梢神経障害の発現状況 (301 試験)

PT (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	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
末梢神経障害*	18 (13.4)	4 (3.0)	6 (5.7)	0
末梢性ニューロパチー	18 (13.4)	4 (3.0)	6 (5.7)	0

*：集計対象とされた事象の合計

301 試験において、死亡に至った末梢神経障害及び重篤な末梢神経障害は認められなかった。

末梢神経障害の発現時期の中央値（範囲）は、301 試験の①米国レジメン群及び②isotretinoin 群において、それぞれ①58 日（4～173 日）及び②61 日（14～193 日）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な末梢神経障害（DIN との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった。

表 37 重篤な末梢神経障害（DIN との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	DIN の 処置	転帰
302	■	女	末梢性運動ニューロパチー	3	12	3	継続	回復
			末梢性感覚ニューロパチー	3	12	3	継続	回復
	I■	男	末梢性感覚ニューロパチー	3	不明	不明	中止	未回復
303	I■	男	末梢性感覚ニューロパチー	3	不明	6	不明	回復
製造販売後	■	男	末梢性ニューロパチー	不明	16	不明	継続	不明
		男	末梢性感覚ニューロパチー	不明	不明	不明	不明	不明

*：302 試験及び 303 試験では MedDRA ver.13.1

② 可逆性後白質脳症症候群

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる可逆性後白質脳症症候群について、以下のよう
に説明している。

可逆性後白質脳症症候群として、MedDRA PT の「可逆性後白質脳症症候群」、「脳症」、「高血圧性
脳症」、「白質脳症」及び「血管原性脳浮腫」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における可逆性後白質脳症症候群の発現状況は表 38 のとおりであった。な
お、GD2-P II 試験において、可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

表 38 可逆性後白質脳症症候群の発現状況 (301 試験)

PT (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	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
可逆性後白質脳症症候群*	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
脳症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

301 試験において、重篤な可逆性後白質脳症症候群は米国レジメン群で 1/134 例 (0.7% : 脳症 1 例) に認められ、isotretinoin 群では認められず、米国レジメン群の 1 例 (脳症 1 例) は DIN との因果関係が否定されなかった。死亡に至った可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な可逆性後白質脳症症候群 (DIN との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表 39 重篤な可逆性後白質脳症症候群 (DIN との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	DIN の 処置	転帰
301	■	男	脳症	3	34	不明	中止	未回復
302	■	男	脳症	2	26	29	継続	回復
	■	女	可逆性後白質脳症症候群	2	41	不明	不明	不明
	■	女	可逆性後白質脳症症候群	不明	12	不明	中止	未回復
	■	男	可逆性後白質脳症症候群	不明	不明	不明	中止	不明
製造販売後	■	男	可逆性後白質脳症症候群	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	可逆性後白質脳症症候群	不明	不明	不明	不明	回復
	不明	不明	可逆性後白質脳症症候群	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	男	可逆性後白質脳症症候群	不明	不明	不明	不明	不明

* : 301 試験及び 302 試験では MedDRA ver.13.1

③ 尿閉

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる尿閉について、以下のように説明している。

尿閉として、MedDRA PT の「尿閉」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における尿閉の発現状況は表 40 のとおりであった。なお、GD2-P II 試験において、尿閉は認められなかった。

表 40 尿閉の発現状況 (301 試験)

PT (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	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
尿閉	11 (8.2)	3 (2.2)	0	0

301 試験において、重篤な尿閉は米国レジメン群で 1/134 例 (0.7% : 尿閉 1 例) に認められ、isotretinoin 群では認められず、米国レジメン群の 1 例 (尿閉 1 例) は DIN との因果関係が否定されなかった。死亡に至った尿閉は認められなかった。

尿閉の発現時期の中央値（範囲）は、301 試験の米国レジメン群において 62 日（4～119 日）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な尿閉（DIN との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 41 のとおりであった。

表 41 重篤な尿閉（DIN との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現 時期 (日 目)	持続 期間 (日)	DIN の 処置	転帰
301	■	女	尿閉	3	不明	不明	不明	不明
302	■	女	尿閉	2	32	3	継続	回復
303	■	女	尿閉	2	33	3	不明	軽快
	■	男	尿閉	2	41	1	継続	回復
	■	男	尿閉	2	6	1	継続	回復
	■	女	尿閉	2	138	不明	減量	軽快
	■	女	尿閉	2	12	3	継続	回復

* : 301 試験、302 試験及び 303 試験では MedDRA ver.13.1

機構は、DIN 投与による尿閉の発現機序及び臨床的特徴について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

DIN が末梢神経のミエリンに発現する GD2 へ結合することより、排尿に関係する中枢又は末梢神経への作用により尿閉が惹起された可能性が考えられる。また、DIN による疼痛の軽減等を目的として併用投与されるオピオイド等により尿閉が生じる可能性もあることから、これらの薬剤の中止後も尿閉が改善しない場合には DIN を中止する必要があると考える。

④ 横断性脊髄炎

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる横断性脊髄炎について、以下のように説明している。

横断性脊髄炎として、MedDRA PT の「横断性脊髄炎」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験において、横断性脊髄炎の発現は認められなかった。

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な横断性脊髄炎（DIN との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 42 のとおりであった。

表 42 重篤な横断性脊髄炎（DIN との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現 時期 (日 目)	持続 期間 (日)	DIN の 処置	転帰
製造販売後	1■	女	横断性脊髄炎	不明	7	不明	休薬	回復
	■	女	横断性脊髄炎	不明	13	不明	休薬	未回復

⑤ 血栓性微小血管症

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる血栓性微小血管症について、以下のように説明している。

血栓性微小血管症として、MedDRA PT の「血栓性微小血管症」、「溶血性尿毒症症候群」及び「血栓性血小板減少性紫斑病」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における血栓性微小血管症の発現状況は表 43 のとおりであった。なお、GD2-P II 試験において、血栓性微小血管症は認められなかった。

表 43 血栓性微小血管症の発現状況 (301 試験)

PT (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	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
血栓性微小血管症*	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
血栓性微小血管症	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)

*: 集計対象とされた事象の合計

301 試験において、死亡に至った血栓性微小血管症及び重篤な血栓性微小血管症は認められなかった。

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な血栓性微小血管症 (DIN との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 44 のとおりであった。

表 44 重篤な血栓性微小血管症 (DIN との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現 時期 (日 月)	持続 期間 (日)	DIN の 処置	転帰
302	■	女	溶血性尿毒症症候群	3	33	95	不変	回復
製造販売後	不明	女	溶血性尿毒症症候群	不明	不明	不明	不明	不明

*: 302 試験では MedDRA ver.13.1

⑥ 肝機能障害

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA PT の「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「肝機能検査異常」、「肝不全」、「高ビリルビン血症」、「肝機能異常」、「肝機能検査値上昇」、「肝酵素異常」、「肝酵素増加」、「肝細胞損傷」、「高トランスアミナーゼ血症」、「トランスアミナーゼ上昇」、「トランスアミナーゼ増加」、「トランスアミナーゼ異常」、「国際標準比増加」、「腹水」、「薬物性肝障害」、「肝性脳症」及び「劇症肝炎」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における肝機能障害の発現状況は表 45 のとおりであった。

表 45 いずれかの群で発現率が 3%以上の肝機能障害の発現状況 (GD2-P II 試験及び 301 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		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	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害 ^{*2}	15 (93.8)	4 (25.0)	18 (94.7)	4 (21.1)	79 (59.0)	35 (26.1)	37 (34.9)	3 (2.8)
ALT 増加	14 (87.5)	4 (25.0)	15 (78.9)	0	75 (56.0)	31 (23.1)	33 (31.1)	3 (2.8)
GGT 増加	13 (81.3)	0	16 (84.2)	4 (21.1)	0	0	0	0
AST 増加	13 (81.3)	0	13 (68.4)	1 (5.3)	37 (27.6)	14 (10.4)	7 (6.6)	0
血中ビリルビン増加	2 (12.5)	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0
血中 ALP 増加	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (5.3)	0	12 (9.0)	1 (0.7)	5 (4.7)	0

*1 : GD2-II 試験では MedDRA ver.21.1、301 試験では MedDRA ver.13.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

GD2-P II 試験において、休薬に至った肝機能障害は DIN/FIL/TEC 群で認められず、米国レジメン群で 1/19 例 (5.3% : GGT 増加 1 例) に認められた。死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害、投与中止に至った肝機能障害、減量に至った肝機能障害及び投与開始速度の減速に至った肝機能障害は認められなかった。

301 試験において、重篤な肝機能障害は米国レジメン群で 4/134 例 (3.0% : AST 増加及び ALT 増加各 2 例、GGT 増加 1 例 (重複あり)) に認められ、isotretinoin 群では認められず、うち、米国レジメン群の 4 例 (AST 増加及び ALT 増加各 2 例、GGT 増加 1 例 (重複あり)) は DIN との因果関係が否定されなかった。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

肝機能障害の発現時期の中央値 (範囲) は、GD2-P II 試験の①DIN/FIL/TEC 群及び②米国レジメン群並びに 301 試験の③米国レジメン群及び④isotretinoin 群において、それぞれ①50 日 (1~148 日)、②62 日 (4~180 日)、③62 日 (1~195 日) 及び④63 日 (1~197 日) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な肝機能障害 (DIN との因果関係あり) を発現した患者は、GD2-P I 試験で 1 例 (ALT 増加 1 例)、302 試験で 26 例 (ALT 増加 16 例、AST 増加 11 例、血中ビリルビン増加及び GGT 増加各 4 例、ALP 各 3 例 (重複あり))、303 試験で 14 例 (ALT 増加 7 例、血中ビリルビン増加 6 例、GGT 増加 5 例、AST 増加 3 例 (重複あり))、海外製造販売後の使用経験で 1 例 (高ビリルビン血症 1 例) であった。

また、国内の臨床試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は GD2-P I 試験で 1 例認められた。なお、海外製造販売後の使用経験において、薬剤性肝障害に該当する事象³⁹⁾ は認められていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

³⁹⁾ 「ALT 増加」、「AST 増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「GGT 増加」、「肝機能検査異常」及び「DIN 関連の肝障害に起因する肝不全」のいずれかに該当する事象と定義された。

上記①～⑥について、臨床試験又は海外の製造販売後において、DIN との因果関係が否定できない事象が認められているものの、重篤な事象の発現例数は限られていること等から、当該事象について現時点において特別な注意喚起は必要ないとするが、抗 GD2 抗体である DIN が神経細胞の細胞膜上に存在する GD2 に作用することにより上記の有害事象を引き起こした可能性があること等から、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.4 抗薬物抗体について

申請者は、HACA が DIN の有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

①GD2-P II 試験の DIN/FIL/TEC 群、②GD2-P I 試験及び GD2-P II 試験の DIN/FIL/TEC 群並びに③201 試験、302 試験及び 303 試験で米国レジメンが投与された患者の併合データにおいて、HACA 陽性例は、それぞれ①3/16 例（18.8%）、②12/28 例（42.9%）及び③61/286 例（21.3%）に認められた。

有効性について、①GD2-P II 試験の HACA 陽性例及び HACA 陰性例における（i）2 年 EFS 率及び（ii）2 年 OS 率の点推定値は、それぞれ（i）66.7 及び 83.9%並びに（ii）66.7 及び 100%であり、同様に、上記③の併合データの HACA 陽性例及び HACA 陰性例における（iii）3 年 EFS 率及び（iv）3 年 OS 率は、それぞれ（iii）58.2 及び 62.7%並びに（iv）81.3 及び 80.1%であった。GD2-P II 試験における HACA 陽性例は限られていることも踏まえると、HACA 発現の有無による EFS 等の明確な差異は認められなかった。

安全性について、上記②及び③において、HACA 陽性例と HACA 陰性例との間で安全性プロファイルの明確な差異は認められなかった。

以上の結果から、DIN の有効性及び安全性について、HACA 発現が臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、HACA が DIN の有効性及び安全性に影響を及ぼすことを明確に示唆する結果は得られていない。しかしながら、臨床試験において認められた HACA 発現の有無別の検討結果は限られていることから、HACA が DIN の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であり、臨床試験において HACA が発現した患者が報告された旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。加えて、DIN の製造販売後において、当該有効性及び安全性に関する情報について公表論文等も含めて引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 効能・効果について

本申請において、神経芽腫に係る DIN、FIL 及び TEC の申請効能・効果は、それぞれ「神経芽腫」、「神経芽腫」及び「神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強」と設定されていた。しかしながら、本申請後に申請者より、下表のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を変更する旨が説明された。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
DIN	神経芽腫	設定なし
FIL	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	- FIL の「臨床成績」の項の内容を熟知し、FIL 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。 - DIN 及び TEC との併用療法においてのみ使用すること。
TEC	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、DIN、FIL 及び TEC の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切であると判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
DIN	大量化学療法後の神経芽腫	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「臨床成績」の項の内容を熟知し、DIN 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。
FIL	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし
TEC	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし

7.R.5.1 DIN/FIL/TEC 投与の効能・効果について

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

GD2-P II 試験の結果から、DIN/FIL/TEC 投与は、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に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる。

ただし、GD2-P II 試験の対象とされなかった、①大量化学療法による治療歴のない患者、②高リスク群以外に分類される神経芽腫患者及び③前治療後に疾患進行が認められた患者については、それぞれ下記の①～③のように考える。

- ① 大量化学療法による治療歴のない患者に対する DIN/FIL/TEC 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、以下の点を考慮すると、当該患者に対する DIN/FIL/TEC 投与は許容され则认为。
 - 造血幹細胞の採取が困難である等の理由により大量化学療法の実施が困難な患者が存在し、当該患者においては代替可能な標準的な治療は存在しないこと。
- ② 高リスク群以外に分類される神経芽腫患者に対する DIN/FIL/TEC 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、以下の点を考慮すると、当該患者のうち一部の患者においても DIN/FIL/TEC 投与は治療選択肢になると考える。
 - 神経芽腫患者の腫瘍組織における GD2 の発現レベルは病期にかかわらず同程度である旨が報告されていること（Cancer Res 1986; 46: 440-3）。
 - 低リスク群又は中間リスク群に分類された患者の一部は、治療後に再発又は不応となった場合に高リスク群と同様の治療の適応となる場合があること。
- ③ 前治療後に疾患進行が認められた神経芽腫患者に対する DIN/FIL/TEC 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、以下の点を考慮すると、当該患者においても DIN/FIL/TEC 投与は治療選択肢になると考える。

- GD2-P I 試験に組み入れられた前治療後に再発が認められた患者において、DIN/FIL/TEC 投与後に奏効が認められた⁴⁰⁾ こと。
- 前治療後に疾患進行が認められた患者に対しては、多剤併用化学療法等が行われるものの、標準的な治療は確立していないこと。

また、FIL 及び TEC の効能・効果については、神経芽腫患者に対する FIL 単独投与又は TEC 単独投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、FIL は好中球、TEC は NK 細胞等の活性化を介して神経芽腫細胞に対する DIN の ADCC 活性を増強させることが期待されることから（Cancer Res 1991; 51: 144-9、J Immunother 1999; 22: 423-30）、「神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①については、大量化学療法歴のない患者に対する DIN/FIL/TEC 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと、大量化学療法の適応となる患者であることが DIN/FIL/TEC 投与の投与対象を選択する上で重要な情報であることから、効能・効果において DIN/FIL/TEC 投与の対象が大量化学療法後の患者である旨を明確にする必要があると判断した。

また、②及び③については、高リスク群以外に分類される患者及び前治療後に疾患進行が認められた患者に対する DIN/FIL/TEC 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する DIN/FIL/TEC 投与は推奨されないことから、添付文書の臨床成績の項において GD2-P II 試験の対象患者が高リスク群患者であったこと及び大量化学療法を含む集学的治療後に疾患進行が認められない患者であったことを情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床成績の項の内容を熟知する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

なお、FIL の効能・効果に関連する注意の項に設定されていた臨床成績の項の内容を熟知し適応患者の選択を行う旨の注意喚起については、FIL が DIN の抗腫瘍効果の増強を目的として投与される薬剤であることを踏まえると、DIN の添付文書において注意喚起することが適切であると判断した。また、DIN 及び TEC と併用する旨の注意喚起については、FIL の用法・用量に記載すべき内容であると判断した。

以上より、DIN、FIL 及び TEC の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
DIN	大量化学療法後の神経芽腫	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「臨床成績」の項の内容を熟知し、DIN 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。
FIL	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし
TEC	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし

7.R.6 用法・用量について

本申請において、神経芽腫に係る DIN、FIL 及び TEC の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の

⁴⁰⁾ GD2-P I 試験において DIN/FIL/TEC 投与された再発神経芽腫患者のうち治療開始前に標的病変を有していた 11 例において、INRC 基準に基づく判定では CR 1 例、VGPR 0 例、PR 2 例、NR/SD 5 例、PD 3 例、RECIST 基準に基づく判定では CR 1 例、PR 0 例、SD 8 例、PD 2 例であった。

項は、それぞれ下表のように設定されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
DIN	FIL 又は TEC との併用において、通常、DIN として 1 回 17.5 mg/m ² （体表面積）を以下の投与間隔で 10～20 時間かけて点滴静注する。1 コースを 28 日とした全 6 コースからなり、1、3、5 コースは DIN を 4～7 日目に投与する。2、4、6 コースは DIN を 8～11 日目に投与する。	• DIN と併用する FIL 及び TEC については、各薬剤の添付文書を必ず確認すること。また、DIN の「臨床成績 国内第Ⅱb 相試験（GD2-PⅡ試験）」の項の内容を熟知し、投与すること。 • DIN の投与開始後 20～40 分は、緩徐（0.875 mg/m²/時）に投与し、患者の状態を確認し、その後 1.75 mg/m²/時で 10 時間かけて点滴静注する。疼痛、発熱、頻脈、呼吸促迫及び低血圧等が発現した場合は、20 時間投与となるように投与速度を調節する。投与速度を調節したことで開始後 20 時間以内に投与終了できなかった場合は、20 時間で投与終了とする。 • DIN の各コース投与開始前に毎回、血液、呼吸器、肝臓及び腎機能検査等を行い、DIN の投与の適切性を確認すること。 • 副作用発現時における DIN の調節の目安について。
FIL	DIN 及び TEC との併用において、FIL 5 µg/kg（体重換算）を以下の投与間隔で 1 日 1 回皮下投与する。1 コースを 28 日とした全 6 コースからなり、1、3、5 コースで 1～14 日目に FIL を連日投与する。ただし、白血球数が 50,000/mm ³ 以上に増加した場合は投与を中止する。なお、状態に応じて適宜減量する。	• FIL と併用する DIN 及び TEC については、各薬剤の添付文書を必ず確認すること。また、FIL の「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。 • FIL の投与により、白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は投与を中止し、その後白血球数が 20,000/mm³ 以下になった場合、FIL を減量して投与再開を検討すること。
TEC	生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、DIN 投与開始の 7 日前から 1 日 75 万単位/m ² （体表面積）を 4 日間連続、DIN 投与初日から 1 日 100 万単位/m ² （体表面積）を 4 日間連続で、連日 24 時間持続点滴静注する。1 コースを 28 日とした全 6 コースのうち 2、4、6 コース目に繰り返す。	• 併用薬剤の添付文書を必ず確認すること。また、TEC の「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、DIN、FIL 及び TEC の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切であると判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
DIN	FIL 及び TEC との併用において、通常、DIN 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。	• DIN は 1 時間あたり 0.875 mg/m² で点滴静注を開始し、投与開始 20～40 分以降に患者の忍容性が良好の場合は、1 時間あたり 1.75 mg/m² で点滴静注する。副作用のために減速した場合は、最大 20 時間で投与終了とする。 • DIN 投与時にあらわれることがある疼痛を軽減させるため、DIN の投与前から投与 2 時間後まで、オピオイドを投与すること。 • DIN 投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、DIN 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。 • 副作用発現時における DIN の調節の目安について。
FIL	DIN 及び TEC との併用において、通常、FIL として 1 日 1 回 5 µg/kg（体重）を皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルの 1～14 日目に投与する。ただし、白血球数が 50,000/mm ³ 以上に増加した場合は休薬する。なお、状態に応じて適宜減量する。	• FIL の投与により、白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は休薬し、その後白血球数が 20,000/mm³ 以下になった場合、FIL を減量して投与再開を検討すること。
TEC	DIN 及び FIL との併用において、通常、TEC として 1 日 1 回 75 万単位/m ² （体表面積）又は 1 日 1 回 100 万単位/m ² （体表面積）を 24 時間持続点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、2、4、6 サイクルの 1～4 日目に 1 日 1 回 75 万単位/m ² （体表面積）、8～11 日目に 1 日 1 回 100 万単位/m ² （体表面積）を投与する。	設定なし

7.R.6.1 DIN/FIL/TEC 投与の用法・用量について

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で GD2-P II 試験が実施され、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に対する DIN/FIL/TEC 投与の臨床的有用性が示されたこと等から、GD2-P II 試験における設定に基づき、DIN、FIL 及び TEC の申請用法・用量を設定した。

- 米国、欧州等における米国レジメンの承認の根拠となった 301 試験の設定を参考に、GD2-P I 試験における DIN/FIL/TEC 投与の用法・用量を検討した。なお、CSF 製剤及び IL-2 製剤と併用することにより、好中球、NK 細胞等の活性化を介して神経芽腫細胞に対する DIN の ADCC 活性を増強させることが示唆されていたことから（Cancer Res 1991; 51: 144-9、J Immunother 1999; 22: 423-30）、DIN、FIL 及び TEC を併用することとした。
- DIN の用量については、NCI 製剤 25 mg/m² に相当する UTC 製剤 17.5 mg/m² ⁴¹⁾ を GD2-P I 試験の開始用量として選択した。GD2-P I 試験において DIN との因果関係のある DLT は認められなかったことから、17.5 mg/m² を RP2D とした。なお、米国レジメンにおいては DIN を含む併用療法を 5 サイクル投与し、第 6 サイクルでは isotretinoin を単独投与することとされているが、DIN/FIL/TEC 投与では isotretinoin を併用していないことから、米国レジメンと治療サイクルと合わせるために DIN を含む併用療法を 6 サイクル投与することとした。
- CSF 製剤については、GD2-P I 試験において FIL を含む併用投与とミリモスチムを含む併用投与を比較検討し、有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと等に加え、製剤の安定供給の観点を考慮し FIL を選択した。FIL の用量については、連日投与による過剰な白血球上昇のリスク

⁴¹⁾ NCI 製剤では理論上の吸光係数（モル吸光係数）である 1.00 が使用されたが、UTC 製剤では実際の吸光係数である 1.41 が使用されたため、NCI 製剤の 5.0 mg/mL 及び 25 mg/m² は UTC 製剤の 3.5 mg/mL 及び 17.5 mg/m² に相当する。

等を考慮し、発熱性好中球減少症に対する欧米での推奨用量である 5 µg/kg を GD2-P I 試験の開始用量として設定した。その結果、GD2-P I 試験の第 1 サイクルにおいて DLT は認められなかったことから、5 µg/kg を RP2D とした。

- TEC の用量については、aldesleukin 3 単位が TEC 1 単位に相当するとされていたこと（Biotherapy today 1994; 1: 41-3）を参考に、米国レジメンにおける aldesleukin 300 及び 450 万単位/m²に相当する用量である TEC 100 及び 150 万単位/m²を基準に、安全性を考慮し、TEC 75 及び 100 万単位/m²を GD2-P I 試験の開始用量として設定した。その結果、GD2-P I 試験の第 2 サイクルにおいて 2/6 例に DLT が認められたことから TEC の増量コホートへの移行は行わず、75 及び 100 万単位/m²を RP2D とした。

また、下記の理由から、DIN、FIL 及び TEC の用法・用量に関連する注意の項を設定した。

- GD2-P II 試験では、各サイクル開始前に必要な検査項目が設定され、当該設定に従うことにより DIN の臨床的有用性が認められたことから、当該設定を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。
- 現時点において、DIN と併用せずに FIL 又は TEC を投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、神経芽腫患者に対して、DIN/FIL/TEC 投与以外の用法で FIL 又は TEC を投与することは推奨されないことから、適正使用促進のため、併用する薬剤の添付文書を確認する旨及び添付文書の臨床成績の項の内容を熟知する旨を注意喚起する。

なお、DIN を休薬又は中止した場合に FIL 及び TEC のみを継続することの有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、DIN を休薬又は中止した場合に FIL 及び TEC を継続することは推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、神経芽腫患者に対して、DIN/FIL/TEC 投与以外の用法で TEC を投与した際の有効性及び安全性は確立していないことから、DIN 及び FIL との併用において TEC を投与する旨については、用法・用量で明確にすることが適切であると判断した。また、GD2-P II 試験においては、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併用投与する旨が規定されていたことから（7.R.3.3 及び 7.R.3.4 参照）、DIN の用法・用量に関連する注意の項において、当該内容を注意喚起することが適切であると判断した。

なお、DIN、FIL 及び TEC のいずれについても、併用する薬剤の添付文書を確認する旨の注意喚起は一般的な内容であり、設定する必要はないと判断した。加えて、DIN の用法・用量に関連する注意の項における各サイクルの投与開始前に各種検査を行う旨の注意喚起及び TEC の用法・用量における生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解する旨の内容は、添付文書のその他の項において注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、DIN、FIL 及び TEC の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、下記のように設定することが適切であると判断した。

<DIN>

- 用法・用量

FIL 及び TEC との併用において、通常、DIN 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。

- 用法・用量に関連する注意
 - DIN は 1 時間あたり 0.875 mg/m^2 で点滴静注を開始し、投与開始 20～40 分以降に患者の忍容性が良好な場合は、1 時間あたり 1.75 mg/m^2 で点滴静注する。副作用のために減速した場合は、最大 20 時間で投与終了とする。
 - DIN 投与時にあらわれることがある疼痛を軽減させるため、DIN の投与前から投与 2 時間後まで、オピオイドを投与すること。
 - DIN 投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、DIN 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。
 - 副作用発現時における DIN の調節の目安について。

<FIL>

- 用法・用量

DIN 及び TEC との併用において、通常、FIL として 1 日 1 回 $5 \mu\text{g/kg}$ （体重）を皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルの 1～14 日目に投与する。ただし、白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は休薬する。なお、状態に応じて適宜減量する。
- 用法・用量に関連する注意
 - FIL の投与により、白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は休薬し、その後白血球数が $20,000/\text{mm}^3$ 以下になった場合、FIL を減量して投与再開を検討すること。

<TEC>

- 用法・用量

DIN 及び FIL との併用において、通常、TEC として 1 日 1 回 75 万単位/ m^2 （体表面積）又は 1 日 1 回 100 万単位/ m^2 （体表面積）を 24 時間持続点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、2、4、6 サイクルの 1～4 日目に 1 日 1 回 75 万単位/ m^2 （体表面積）、8～11 日目に 1 日 1 回 100 万単位/ m^2 （体表面積）を投与する。
- 用法・用量に関連する注意（設定なし）

7.R.6.2 DINの用量調節について

申請者は、DIN の用量調節基準について、以下のように説明している。

GD2-P II 試験を含む臨床試験では、減速・中断・休薬・減量・投与中止基準が設定され、当該基準に従うことにより DIN/FIL/TEC 投与の臨床的有用性が認められたことから、GD2-P II 試験等の設定に準じた DIN の用量調節基準を設定した。

なお、GD2-P II 試験では DIN を 50%に減速した場合には次サイクルの DIN を減量することとされていたものの、減速及び支持療法により有害事象への対応は可能であり、国内臨床試験において DIN の減量が必要な患者は認められなかったことから、DIN の減量基準は設定しなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、用法・用量に関連する注意の項に設定された副作用発現時の DIN の減速・中断・休薬・中止の目安について、下記のように設定することが適切であると判断した。

<DIN>

- DIN 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、DIN を減速、中断、休薬、中止すること。

副作用発現時の調節基準

事象	重症度*等		処置
infusion reaction	Grade 1 又は 2	初回発現	DIN の投与速度を発現前の 50%に減速する。回復後、DIN の投与速度を 1 時間あたり 1.75 mg/m ² まで漸増できる。
		2 回目発現	DIN の投与を中断する。回復後、DIN を発現前の 50%の投与速度で再開できる。
	Grade 3	初回発現	直ちに DIN の投与を中断する。すみやかに回復した場合、DIN を発現前の 50%の投与速度で再開できる。
		2 回目発現	DIN の投与を中断し、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、ICU でステロイドを前投与した上で、DIN を発現前の 50%の投与速度で再開できる。
		3 回目発現	DIN の投与を中止する。
	Grade 4		DIN の投与を中止する。
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	DIN の投与を中断する。回復後、DIN を発現前の 50%の投与速度で再開できる。血圧が安定している場合は、発現前の投与速度まで漸増できる。
		2 回目発現	DIN の投与を中断し、同日は再開しない。翌日以降、回復した場合は、翌日以降、DIN を発現前の 50%の投与速度で再開できる。
毛細血管漏出症候群	Grade 3		直ちに DIN の投与を中断する。回復後、DIN を発現前の 50%の投与速度で再開できる。
	Grade 4	初回発現	DIN の投与を中断し、同一サイクルでは再開しない。回復後、次のサイクル以降、DIN を発現前の 50%の投与速度で再開できる。
		2 回目発現	DIN の投与を中止し、再投与しない。
疼痛	投与開始から 1 時間以内に発現した疼痛		DIN の投与速度を発現前の 50%とする。回復後に、DIN の投与速度を漸増し、発現前の投与速度に戻すことができる。
	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		DIN の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、疼痛の発現がなければ、発現前の投与速度まで漸増できる。
眼障害	Grade 2	初回発現	DIN の投与を中断する。回復後、DIN を発現前の 50%の投与速度で再開できる。
		2 回目発現	DIN の投与を中止する。
	Grade 3 又は 4		DIN の投与を中止する。
感染症	Grade 3 又は 4		DIN の投与を中断し、同一サイクルでは再開しない。回復後、次のサイクル以降、DIN を同一投与速度で再開できる。
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	DIN の投与を中止する。
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	DIN の投与を中止する。
持続性尿閉	Grade 2 以上	オピオイド休薬後も数週以上持続する場合	DIN の投与を中止する。
横断性脊髄炎			DIN の投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における DIN の安全性等を検討することを目的として、DIN が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、GD2-P I 試験、GD2-P II 試験等における有害事象の発現状況を考慮し、infusion reaction、疼痛、末梢性ニューロパチー、眼部神経学的障害、毛細血管漏出症候群、低血圧、感染症、骨髄抑制、電解質異常及び肝機能検査異常を設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の GD2-P I 試験及び GD2-P II 試験の DIN/FIL/TEC 投与における重篤例の発現率を考慮し、200 例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の GD2-P I 試験、GD2-P II 試験及び 301 試験における発現時期及び GD2-P II 試験における有効性の評価期間を考慮し、2 年間と設定した。ただし、安全性に関しては 28 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル開始日から 6 サイクル終了日の 30 日後までの期間について情報を収集し、有効性に関しては 1 サイクル開始日から 2 年後までの期間について情報を収集する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して DIN を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は DIN が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報等を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、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、眼障害及び成長発達障害を設定することが適切であると判断した。調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の GD2-P I 試験、GD2-P II 試験及び 301 試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I / II a 相試験 (GD2-P I 試験)

有害事象は全例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 46 のとおりであった。

表 46 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	DIN/FIL/TEC 群		DIN/ミリモスチム/TEC 群	
	14 例		11 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	14 (100)	14 (100)	11 (100)	11 (100)
血液およびリンパ系障害				
貧血	10 (71.4)	4 (28.6)	11 (100)	5 (45.5)
胃腸障害				
便秘	11 (78.6)	0	9 (81.8)	0
下痢	10 (71.4)	1 (7.1)	5 (45.5)	0
悪心	8 (57.1)	0	5 (45.5)	0
嘔吐	11 (78.6)	1 (7.1)	9 (81.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
悪寒	6 (42.9)	0	5 (45.5)	0
顔面浮腫	10 (71.4)	0	5 (45.5)	0
倦怠感	12 (85.7)	0	8 (72.7)	0
疼痛	14 (100)	1 (7.1)	11 (100)	0
発熱	13 (92.9)	7 (50.0)	11 (100)	5 (45.5)
臨床検査				
ALT 増加	13 (92.9)	6 (42.9)	10 (90.9)	4 (36.4)
AST 増加	14 (100)	4 (28.6)	10 (90.9)	2 (18.2)
血中クレアチニン増加	5 (35.7)	0	6 (54.5)	0
GGT 増加	11 (78.6)	5 (35.7)	9 (81.8)	3 (27.3)
好中球数減少	12 (85.7)	8 (57.1)	11 (100)	10 (90.9)
血小板数減少	11 (78.6)	7 (50.0)	10 (90.9)	6 (54.5)
体重減少	8 (57.1)	0	4 (36.4)	0
体重増加	5 (35.7)	1 (7.1)	5 (45.5)	0
白血球数減少	8 (57.1)	2 (14.3)	7 (63.6)	3 (27.3)
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	14 (100)	0	11 (100)	0
低カリウム血症	9 (64.3)	2 (14.3)	9 (81.8)	1 (9.1)
低ナトリウム血症	9 (64.3)	1 (7.1)	10 (90.9)	0
低リン酸血症	9 (64.3)	0	7 (63.6)	0
食欲減退	10 (71.4)	0	7 (63.6)	0
吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	9 (64.3)	1 (7.1)	5 (45.5)	0
低酸素症	9 (64.3)	0	2 (18.2)	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	7 (50.0)	0	8 (72.7)	0
蕁麻疹	5 (35.7)	0	5 (45.5)	0
血管障害				
高血圧	6 (42.9)	0	8 (72.7)	1 (9.1)
低血圧	6 (42.9)	0	1 (9.1)	0

重篤な有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で 7/14 例 (50.0%)、DIN/ミリモスチム/TEC 群で 4/11 例 (36.4%) に認められた。各群で認められた重篤な有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で医療機器関連感染 4 例 (28.6%)、肺感染、肺炎及び ALT 増加各 1 例 (7.1%)、DIN/ミリモスチム/TEC 群で医療機器関連感染 3 例 (27.3%)、視神経障害及び発熱各 1 例 (9.1%) であり、うち、DIN/FIL/TEC 群の医療機器関連感染、肺炎及び ALT 増加各 1 例、DIN/ミリモスチム/TEC 群の視神経障害 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で 2/14 例 (14.3%)、DIN/ミリモスチム/TEC 群で 2/11 例 (18.2%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で肺炎及び ALT 増加各 1 例 (7.1%)、DIN/ミリモスチム/TEC 群で ALT 増加、好中球数減少、血小板

数減少及び白血球数減少各 1 例（9.1%）であり、うち、DIN/ミリモスチム/TEC 群で認められた有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第Ⅱb 相試験（GD2-PⅡ試験）

有害事象は全例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	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
全有害事象	16 (100)	16 (100)	19 (100)	19 (100)
血液およびリンパ系障害				
貧血	13 (81.3)	8 (50.0)	13 (68.4)	7 (36.8)
胃腸障害				
腹痛	10 (62.5)	0	11 (57.9)	1 (5.3)
便秘	12 (75.0)	0	11 (57.9)	0
下痢	9 (56.3)	1 (6.3)	11 (57.9)	2 (10.5)
嘔吐	13 (81.3)	0	15 (78.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
顔面浮腫	13 (81.3)	0	12 (63.2)	0
倦怠感	11 (68.8)	0	14 (73.7)	0
疼痛	10 (62.5)	1 (6.3)	11 (57.9)	3 (15.8)
発熱	16 (100)	11 (68.8)	19 (100)	13 (68.4)
臨床検査				
ALT 増加	14 (87.5)	5 (31.3)	15 (78.9)	2 (10.5)
AST 増加	13 (81.3)	0	13 (68.4)	1 (5.3)
血中尿素増加	8 (50.0)	0	7 (36.8)	0
GGT 増加	13 (81.3)	2 (12.5)	16 (84.2)	6 (31.6)
リンパ球数減少	7 (43.8)	5 (31.3)	4 (21.1)	2 (10.5)
好中球数減少	13 (81.3)	11 (68.8)	15 (78.9)	12 (63.2)
血小板数減少	12 (75.0)	8 (50.0)	14 (73.7)	7 (36.8)
体重増加	7 (43.8)	0	3 (15.8)	0
白血球数減少	3 (18.8)	1 (6.3)	8 (42.1)	3 (15.8)
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	15 (93.8)	0	19 (100)	0
低カリウム血症	4 (25.0)	0	8 (42.1)	1 (5.3)
低ナトリウム血症	4 (25.0)	0	10 (52.6)	1 (5.3)
低リン酸血症	7 (43.8)	0	8 (42.1)	1 (5.3)
食欲減退	11 (68.8)	1 (6.3)	12 (63.2)	2 (10.5)
吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	8 (50.0)	0	6 (31.6)	0
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	3 (18.8)	0	9 (47.4)	0

重篤な有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で 4/16 例（25.0%）、米国レジメン群で 1/19 例（5.3%）に認められた。各群で認められた重篤な有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で医療機器関連感染 2 例（12.5%）、肺炎炎及び肺水腫各 1 例（6.3%）、米国レジメン群で口唇感染 1 例（5.3%）であり、うち、DIN/FIL/TEC 群の肺炎炎及び肺水腫、米国レジメン群の口唇感染は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、米国レジメン群で 2/19 例（10.5%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は好中球数減少及び血小板数減少各 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第Ⅱ相試験（201 試験）

有害事象は 27/27 例（100%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 40%以上の有害事象は、発熱 27 例（100%）、低カリウム血症 25 例（92.6%）、低アルブミン血症 23 例（85.2%）、低ナトリウム血症 21 例（77.8%）、ALT 増加 18 例（66.7%）、そう痒症 17 例（63.0%）、疼痛 16 例（59.3%）、貧血及び低カルシウム血症各 15 例（55.6%）、AST 増加 14 例（51.9%）、腹痛及び咳嗽各 13 例（48.1%）、血小板数減少、高トリグリセリド血症及び低血圧各 12 例（44.4%）、頻脈及び好中球数減少各 11 例（40.7%）であった。

重篤な有害事象は 17/27 例（63.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 5 例（18.5%）、医療機器関連感染及び低カリウム血症各 3 例（11.1%）、ウイルス性胃腸炎 2 例（7.4%）であった。このうち、発熱 3 例、低カリウム血症 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

7.3.4 海外第Ⅰ相試験（0935 試験）

有害事象は①20 mg/m² コホートで 4/4 例（100%）、②30 mg/m² コホートで 4/4 例（100%）、③40 mg/m² コホートで 8/8 例（100%）、④50 mg/m² コホートで 6/6 例（100%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。各コホートで発現率が 40%以上の有害事象は、①神経痛 4 例（100%）、悪心、嘔吐、ヘモグロビン異常及び発疹各 3 例（75.0%）、血小板障害、白血球障害、発熱、ALT 増加、血中カルシウム異常、血中ブドウ糖異常、好中球数異常及び低ナトリウム血症各 2 例（50.0%）、②発熱及び神経痛各 4 例（100%）、発疹 3 例（75.0%）、血小板障害、嘔吐、ALT 増加、ヘモグロビン異常及び低ナトリウム血症各 2 例（50.0%）、③発熱 8 例（100%）、発疹 7 例（87.5%）、嘔吐及び神経痛各 6 例（75.0%）、血小板障害、白血球障害、悪心、血中カルシウム異常、血中カリウム異常、ヘモグロビン及び好中球数異常各 4 例（50.0%）、④悪心及び神経痛各 5 例（83.3%）、嘔吐、発熱、ALT 増加、ヘモグロビン異常及び発疹各 4 例（66.7%）、血小板障害、倦怠感、血中カルシウム異常、血中ブドウ糖異常、拡張期血圧異常、収縮期血圧異常及び毛細血管漏出症候群各 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、いずれのコホートにおいても認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、③1/8 例（12.5%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.3.5 海外第Ⅰ相試験（0935A 試験）

有害事象は①レジメン 1 で 3/3 例（100%）、②レジメン 2 で 5/5 例（100%）、③レジメン 3 で 15/15 例（100%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。各レジメンで発現率が 45%以上の有害事象は、①発疹及び過敏症各 3 例（100%）、発熱、ALT 増加及び AST 増加各 2 例（66.7%）、②血小板障害、発熱、ALT 増加及び神経痛各 5 例（100%）、悪心、嘔吐、ヘモグロビン異常、毛細血管漏出症候群及び低血圧各 4 例（80.0%）、白血球障害、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、AST 増加、血中ビリルビン異常、血中カルシウム異常、血中カリウム異常、拡張期血圧異常、好中球数異常、低ナトリウム血症、頭痛、傾眠、肺障害及び発疹各 3 例（60.0%）、③神経痛 15 例（100%）、発熱及び低ナトリウム血症各 14 例（93.3%）、悪心及びヘモグロビン異常各 13 例（86.7%）、血中カリウム異常 12 例（80.0%）、嘔吐、ALT 増加、発疹及び毛細血管漏出症候群各 11 例（73.3%）、AST 増加 10 例

(66.7%)、血小板障害及び過敏症各 9 例 (60.0%)、白血球障害、感染及び好中球数異常各 8 例 (53.3%)、神経系障害及び傾眠各 7 例 (46.7%) であった。

重篤な有害事象は、③9/15 例 (60.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、感染及び低カリウム血症各 2 例 (13.3%) であり、うち、低カリウム血症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①2/3 例 (66.7%)、②1/5 例 (20.0%)、③1/15 例 (6.7%) に認められた。各レジメンで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.3.6 海外第Ⅱ相試験 (9347 試験)

有害事象は 32/32 例 (100%) に認められ⁴²⁾、発現率が 30%以上の有害事象は、発熱 27 例 (84.4%)、血中アルブミン異常 25 例 (78.1%)、血小板障害 22 例 (68.8%)、血中ナトリウム異常 19 例 (59.4%)、血中カリウム異常 16 例 (50.0%)、嘔吐 13 例 (40.6%)、不整脈 12 例 (37.5%)、肝機能検査異常 11 例 (34.4%)、低血圧 10 例 (31.3%) であった。

重篤な有害事象は、5/32 例 (15.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸器、胸郭及び縦隔障害各 2 例 (6.3%) であり、うち、呼吸器、胸郭及び縦隔障害各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

7.3.7 海外第Ⅲ相試験 (301 試験)

有害事象は①米国レジメン群で 132/134 例 (98.5%)、②isotretinoin 群で 89/106 例 (84.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①131/134 例 (97.8%)、②68/106 例 (64.2%) に認められた。各群で発現率が 30%以上の有害事象は、①発熱 97 例 (72.4%)、血小板障害 89 例 (81.3%)、リンパ球減少症 86 例 (64.2%)、薬物過敏症 81 例 (60.4%)、低血圧 80 例 (59.7%)、低ナトリウム血症 77 例 (57.5%)、腹痛及び ALT 増加各 75 例 (56.0%)、ヘモグロビン低値 68 例 (50.7%)、嘔吐 61 例 (45.5%)、下痢及び低カリウム血症各 58 例 (43.3%)、毛細血管漏出症候群 53 例 (39.6%)、顆粒球異常 52 例 (38.8%)、蕁麻疹 49 例 (36.6%)、白血球障害 46 例 (34.3%)、疼痛及び低アルブミン血症各 45 例 (33.6%)、②血小板障害 46 例 (43.4%)、リンパ球減少症 39 例 (36.8%)、ALT 増加 33 例 (31.1%) であった。

重篤な有害事象は、①71/134 例 (53.0%)、②5/106 例 (4.7%) に認められた。4 例以上に認められた重篤な有害事象は、①感染症および寄生虫症⁴³⁾ 17 例 (12.7%)、低血圧 12 例 (9.0%)、低カリウム血症 11 例 (8.2%)、アナフィラキシー、毛細血管漏出症候群、カテーテル関連感染及び発熱各 9 例 (6.7%)、高カルシウム血症、低アルブミン血症、リンパ球数減少及び疼痛各 5 例 (3.7%)、腹痛、下痢、低カルシウム血症及び低酸素症各 4 例 (3.0%) であった。このうち、感染症および寄生虫症⁴³⁾ 13 例、カテーテル関連感染 4 例、高カルシウム血症及び低血圧 3 例、腹痛、毛細血管漏出症候群、低カルシウム血症、低カリウム血症及びリンパ球数減少各 2 例、アナフィラキシー及び低酸素症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

⁴²⁾ 重篤な有害事象以外は、治験薬との因果関係が報告されなかった。

⁴³⁾ 報告された事象名が SOC 名であったため、具体的な事象名は不明。

7.3.8 海外第Ⅲ相試験 (302 試験)

有害事象は 759/783 例 (96.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、749/783 例 (95.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、低血圧 529 例 (67.6%)、過敏症 461 例 (58.9%)、蕁麻疹 421 例 (53.8%)、毛細血管漏出症候群 368 例 (47.0%)、発熱 328 例 (41.9%)、貧血 283 例 (36.1%)、低カリウム血症 260 例 (33.2%)、疼痛 258 例 (33.0%)、血小板数減少 207 例 (26.4%)、腹痛 185 例 (23.6%)、好中球数減少 182 例 (23.2%)、リンパ球数減少 168 例 (21.5%)、低ナトリウム血症 161 例 (20.6%)、ALT 増加 158 例 (20.2%) であった。

重篤な有害事象は、447/783 例 (57.1%) に認められた。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、低血圧 117 例 (14.9%)、発熱 98 例 (12.5%)、毛細血管漏出症候群 96 例 (12.3%)、感染症および寄生虫症⁴³⁾ 93 例 (11.9%)、アナフィラキシー 81 例 (10.3%)、低カリウム血症 59 例 (7.5%)、カテーテル関連感染 58 例 (7.4%)、アレルギー反応 51 例 (6.5%)、低酸素症 46 例 (5.9%)、低ナトリウム血症 38 例 (4.9%)、蕁麻疹 31 例 (4.0%)、貧血 30 例 (3.8%)、下痢 27 例 (3.4%)、ALT 増加 26 例 (3.3%)、好中球数減少 24 例 (3.1%)、疼痛 23 例 (2.9%)、血小板数減少 21 例 (2.7%)、腹痛及び AST 増加各 20 例 (2.6%)、低リン酸血症及び敗血症各 19 例 (2.4%)、咳嗽 18 例 (2.3%)、気管支痙攣、低アルブミン血症及び低カルシウム血症各 16 例 (2.0%) であった。このうち、感染症および寄生虫症⁴³⁾ 51 例、カテーテル関連感染 34 例、低血圧及び発熱各 23 例、低カリウム血症 12 例、毛細血管漏出症候群 11 例、アナフィラキシー及び好中球数減少各 10 例、低酸素症 9 例、下痢 8 例、貧血及び敗血症各 7 例、ALT 増加及び低ナトリウム血症各 6 例、AST 増加及び疼痛各 4 例、腹痛 3 例、気管支痙攣、咳嗽、低リン酸血症、血小板数減少及び蕁麻疹各 3 例、低アルブミン血症 2 例、アレルギー反応及び低カルシウム血症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

7.3.9 海外第Ⅲ相試験 (303 試験)

有害事象は 104/104 例 (100%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 40%以上の有害事象は、発熱 100 例 (96.2%)、低アルブミン血症 99 例 (95.2%)、貧血及び低カルシウム血症各 97 例 (93.3%)、血小板数減少 96 例 (92.3%)、低ナトリウム血症 94 例 (90.4%)、AST 増加 91 例 (87.5%)、ALT 増加 88 例 (84.6%)、リンパ球数減少 87 例 (83.7%)、白血球数減少 86 例 (82.7%)、低カリウム血症 85 例 (81.7%)、低血圧 82 例 (78.8%)、洞性頻脈及び疼痛各 81 例 (77.9%)、高トリグリセリド血症 77 例 (74.0%)、咳嗽 73 例 (70.2%)、腹痛及び好中球数減少各 68 例 (65.4%)、皮膚乾燥 67 例 (64.4%)、低リン酸血症 66 例 (63.5%)、嘔吐 64 例 (61.5%)、そう痒症 62 例 (59.6%)、高血糖 61 例 (58.7%)、下痢 58 例 (55.8%)、丘疹性皮疹 57 例 (54.8%)、高血圧 54 例 (51.9%)、悪心及び顔面浮腫各 53 例 (51.0%)、毛細血管漏出症候群 52 例 (50.0%)、四肢痛 49 例 (47.1%)、食欲減退、低酸素症及び蕁麻疹各 45 例 (43.3%)、体重増加 42 例 (40.4%) であった。

重篤な有害事象は 95/104 例 (91.3%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、リンパ球数減少 39 例 (37.5%)、好中球数減少 34 例 (32.7%)、貧血 33 例 (31.7%)、カテーテル関連感染 32 例 (30.8%)、低血圧 29 例 (27.9%)、発熱 26 例 (25.0%)、低カルシウム血症及び低ナトリウム血症各 25 例 (24.0%)、白血球減少 23 例 (22.1%)、四肢痛及び低カリウム血症各 18 例 (17.3%)、低リン酸血症 17 例 (16.3%)、疼痛 16 例 (15.4%)、血小板数減少及びアレルギー反応各 14 例 (13.5%)、低酸素症 13 例 (12.5%)、腹痛、呼吸困難及び蕁麻疹各 11 例 (10.6%)、高血圧 10 例 (9.6%)、気管支痙

攣、毛細血管漏出症候群、下痢及び体重増加各 9 例（8.7%）、ALT 増加 8 例（7.7%）、アナフィラキシー、背部痛、悪寒、顔面浮腫及び易刺激性各 7 例（6.7%）、血中ビリルビン増加、咳嗽、GGT 増加、頭痛及び肺感染各 6 例（5.8%）、AST 増加、感染性小腸結腸炎、発熱性好中球減少症、傾眠及び尿閉各 5 例（4.8%）であった。このうち、カテーテル関連感染 25 例、リンパ球数減少 17 例、貧血 12 例、低血圧 11 例、好中球数減少及び血小板数減少各 8 例、白血球減少及び発熱各 7 例、低カリウム血症及び低酸素血症各 6 例、感染性小腸結腸炎及び低リン酸血症各 4 例、低ナトリウム血症、下痢及び低カルシウム血症各 3 例、腹痛、呼吸困難、高血圧、肺感染、疼痛及び四肢痛各 2 例、ALT 増加、アレルギー反応、背部痛、気管支痙攣、毛細血管漏出症候群、咳嗽、GGT 増加及び易刺激性各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の大量化学療法後の神経芽腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。DIN は、GD2 に結合し、ADCC 活性及び CDC 活性を介して腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、大量化学療法後の神経芽腫に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年5月17日

申請品目

[販 売 名] ユニツキシシ点滴静注 17.5 mg/5 mL
[一 般 名] ジヌツキシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 大原薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年9月24日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

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国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ試験) において、DIN/FIL/TEC 群及び米国レジメン群における2年EFS率 [95%CI] (%) はそれぞれ 80.8 [51.4, 93.4] 及び 62.3 [36.7, 80.0]、2年OS率 [95%CI] (%) はそれぞれ 93.8 [63.2, 99.1] 及び 100 [—, —] であった。

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、上記の2年EFS率等の結果に加えて以下の点等を考慮すると、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に対して、DIN/FIL/TEC 投与の一定の有効性は示され、DIN/FIL/TEC 投与は当該患者に対する治療選択肢として位置付けられると判断した。

- GD2-PⅡ試験におけるDIN/FIL/TEC群のEFS及びOSの結果について、米国レジメン群と比較して、明らかに劣る傾向は認められなかったこと。
- 異なる試験結果の比較には限界があるものの、下記の結果等を踏まえると、GD2-PⅡ試験におけるDIN/FIL/TEC群の結果は、国内の既存治療の成績と比較して劣る結果ではなかったこと。
 - GD2-PⅡ試験のDIN/FIL/TEC群の2年EFS率及び2年OS率はそれぞれ80.8%及び93.8%であったこと。
 - 高リスク群神経芽腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、大量化学療法を含む集学的治療が施行され、抗GD2抗体が投与されなかった患者における3年PFS率及び3年OS率は36.5%及び69.5%であったと報告されていること (Int J Clin Oncol 2018; 23: 965-73)。
- DIN等の抗GD2抗体はGD2-PⅡ試験の対象患者に対して海外の診療ガイドライン等において推奨され、米国、欧州等で承認されていること。
- 本邦においてGD2-PⅡ試験の対象とされた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に対して承認されている抗悪性腫瘍剤はないこと。

- 再発が認められた高リスク群神経芽腫患者に対する標準的な治療は確立しておらず予後不良であることを踏まえると、GD2-P II 試験の対象患者において再発・増悪又は二次癌発生までの期間を延長することは、臨床的意義があると考えられること。
- 神経芽腫は小児における希少かつ重篤な疾病であること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、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に対して、DIN/FIL/TEC 投与時に特に注意を要する有害事象は、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、眼部神経障害及び成長発達障害であると判断した。

また、機構は、DIN/FIL/TEC 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、小児のがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、DIN、FIL 及び TEC の用量調節等の適切な対応がなされる場合には、DIN/FIL/TEC 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 効能・効果について」の項における検討の結果、DIN、FIL 及び TEC の効能・効果及び効能・効果に関連する注意について、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
DIN	大量化学療法後の神経芽腫	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「臨床成績」の項の内容を熟知し、DIN 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。
FIL	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし
TEC	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように DIN の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 用法・用量について」の項における検討の結果、DIN、FIL 及び TEC の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、以下のとおりに設定することが適切であると判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
DIN	FIL 及び TEC との併用において、通常、DIN 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。	• DIN は 1 時間あたり 0.875 mg/m² で点滴静注を開始し、投与開始 20～40 分以降に患者の忍容性が良好の場合は、1 時間あたり 1.75 mg/m² で点滴静注する。副作用のために減速した場合は、最大 20 時間で投与終了とする。 • DIN 投与時にあらわれることがある疼痛を軽減させるため、DIN の投与前から投与 2 時間後まで、オピオイドを投与すること。 • DIN 投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、DIN 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。 • 副作用発現時における DIN の調節の目安について。
FIL	DIN 及び TEC との併用において、通常、FIL として 1 日 1 回 5 µg/kg (体重) を皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルの 1～14 日目に投与する。ただし、白血球数が 50,000/mm ³ 以上に増加した場合は休薬する。なお、状態に応じて適宜減量する。	• FIL の投与により、白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は休薬し、その後白血球数が 20,000/mm³ 以下になった場合、FIL を減量して投与再開を検討すること。
TEC	DIN 及び FIL との併用において、通常、TEC として 1 日 1 回 75 万単位/m ² (体表面積) 又は 1 日 1 回 100 万単位/m ² (体表面積) を 24 時間持続点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、2、4、6 サイクルの 1～4 日目に 1 日 1 回 75 万単位/m ² (体表面積)、8～11 日目に 1 日 1 回 100 万単位/m ² (体表面積) を投与する。	設定なし

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- DIN の用法・用量に関連する注意における副作用発現時の調節基準（審査報告（1）「7.R.6.2 DIN/FIL/TEC 投与の用量調節について」の項参照）に関して、下記の点等について再検討すべきと考える。
 - 投与速度を副作用発現前の 50%に減速する旨の記載は、基準となる時点が不明確である。
 - ICU で管理する旨の記載について、ICU 以外の小児病棟等においても綿密なモニタリング下で治療が実施されている小児がんの医療環境を考慮すると、ICU に限定するのではなく、綿密なモニタリング下で管理する旨を注意喚起することが適切である。

機構は、上記の専門協議における議論等を踏まえ、DIN の用法・用量に関連する注意について、以下のように設定することが適切であると判断した。

- DIN 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。
- DIN 投与による疼痛を軽減させるため、DIN 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。
- DIN 投与による infusion reaction を軽減させるため、DIN 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。

- DIN 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*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。
		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。
	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。
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。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

以上より、機構は、上記のように DIN の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における DIN の安全性等を検討することを目的として、DIN が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 200 例、観察期間を 2 年とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は DIN が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項について、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、眼障害及び成長発達障害を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間について、本調査の安全性検討事項に設定する事象の GD2-P I 試験、GD2-P II 試験及び 301 試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.3.11 成長発達障害」の項における検討の結果及び専門協議における議論を踏まえ、成長発達障害については、実施可能性を考慮した上で可能な限り長期の情報が収集可能な観察期間を設定することも含め、本調査の実実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、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、眼障害及び成長発達障害を設定する。
- 調査予定症例数については、安全性検討事項に設定する事象の GD2-P I 試験、GD2-P II 試験及び 301 試験における発現状況を考慮し、120 例と設定する。観察期間については、上記の発現状況を考慮し、28 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル開始日から 6 サイクル終了日の 30 日後までの期間と設定する。ただし、成長発達障害については観察期間を 5 年と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における DIN の医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 49 及び表 50 に示す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を実施することが適切と判断した。

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 - 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	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査（全例調査）	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

表 50 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における DIN の安全性等を検討すること。
調査方法	全例調査方式
対象患者	DIN が投与された全例
観察期間	28 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル開始日から 6 サイクル終了日の 30 日後まで、ただし、成長発達障害は 5 年
調査予定症例数	120 例
主な調査項目	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 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、前治療歴、既往歴、合併症等）、DIN の投与状況、併用薬剤、有害事象等

1.6 その他

1.6.1 製剤の規格及び試験方法について

審査報告（1）の作成時点において申請者に対応を求めている確認試験におけるペプチドマップの設定について、申請者より、製剤の確認試験に設定するペプチドマップの分析法バリデーションの結果が提出された。

機構は、確認試験として適切に設定されたことを確認し、これを了承した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、DIN の使用にあたっては、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と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

大量化学療法後の神経芽腫

[用法・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/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。

[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。

[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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・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「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。

[用法・用量に関連する注意]

1. 本剤は1時間あたり 0.875 mg/m^2 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/m^2 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。
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。
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。
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*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。
		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。
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。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AdEERS	Adverse Event Expedited Reporting System	NCI の有害事象緊急報告システム
A/G	albumin-globulin ratio	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BQL	below the quantification limit	定量下限未満
CAL	cells at the limit of in vitro cell age used for production	医薬品製造のために <i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CI	confidence interval	信頼区間
cIEF	capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	clearance	クリアランス
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSF	colony-stimulating factor	コロニー刺激因子
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DIN	dinutuximab	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
DIN/FIL		DIN と FIL との併用
DIN/FIL/TEC		DIN、FIL 及び TEC の併用
DIN/sargramostim		DIN と sargramostim との併用
DIN/ミリモスチム/TEC		DIN、ミリモスチム及び TEC の併用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EFS	event free survival	無イベント生存期間
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ETFE	ethylene-tetrafluoroethylene	エチレンテトラフルオロエチレン
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FIL	filgrastim	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
GD2	disialoganglioside 2	ジシアロガングリオシド 2
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HLGT	high level group term	高位グループ語
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
ICH	International Council for Harmonisation of Technical	医薬品規制調和国際会議

	Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	
ICH E11 ガイドライン		「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審発第 1334 号)
ICU	intensive care unit	集中治療室
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
INRC	International Neuroblastoma Response Criteria	
INRG	International Neuroblastoma Risk Group	
ITT	intention-to-treat	
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIBG	3(meta)-iodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MVM	minute virus of mice	マウス微小ウイルス
MYCN	MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor	
NCI	National Cancer Institute	国立がん研究所
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Neuroblastoma Treatment	
NCI 製剤		米国 NCI が製造した原薬より製造された製剤
NFAT	nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核内因子
NGNA	N-glycolylneuraminic acid	N-グリコリルノイラミン酸
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NR	no response	反応なし
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホホワイト
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相パートの推奨用量
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SDS-CGE	sodium dodecyl sulfate-capillary gel	ドデシル硫酸ナトリウム-キャピラリーゲル

	electrophoresis	ル電気泳動
S/D	solvent/detergent	有機溶媒/界面活性剤
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEC	teceleukin	テセロイキン（遺伝子組換え）
UTC	United Therapeutics Corporation	
UTC 製剤		米国 UTC が製造した原薬より製造された製剤
UV-Vis	ultraviolet-visible absorption spectrometry	紫外可視吸光度測定法
V1		中心コンパートメントの分布容積
VGPR	very good partial response	非常に良い部分奏効
WCX-UPLC	weak cation exchange ultra-performance liquid chromatography	弱陽イオン交換クロマトグラフィー
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
0935 試験		CCG-0935 試験
0935A 試験		CCG-0935A 試験
201 試験		DIV-NB-201 試験
301 試験		DIV-NB-301 試験
302 試験		DIV-NB-302 試験
303 試験		DIV-NB-303 試験
9347 試験		POG-9347 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		小児がん診療ガイドライン 2016 年版、日本小児血液・がん学会編
申請		製造販売承認申請
米国レジメン		DIN 、 sargramostim 、 aldesleukin 及び isotretinoin の併用