

総合製品 情報概要

日本標準商品分類番号 874291

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤 抗GD2モノクローナル抗体 ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*



ユニツキシン[®] 点滴静注17.5mg/5mL

UNITUXIN[®] I.V. injection 17.5mg/5mL

*注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

目次

I. 開発の経緯	4
II. 特性	5
III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	6
1. 警告	6
2. 禁忌	6
3. 組成・性状	6
4. 効能又は効果	7
5. 効能又は効果に関連する注意	7
6. 用法及び用量	7
7. 用法及び用量に関連する注意	7
8. 重要な基本的注意	9
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	9
11. 副作用	10
14. 適用上の注意	12
15. その他の注意	12
IV. 臨床成績	14
1. 国内第Ⅱb相試験(GD2-PⅡ試験)	14
2. 国内第Ⅰ/Ⅱa相試験(GD2-PI試験)	20
3. 海外第Ⅲ相試験(DIV-NB-301試験)	28
V. 薬物動態	32
1. 血中濃度	32
2. 分布	34
3. 代謝	34
4. 排泄	34
VI. 薬効薬理	35
1. 作用機序	35
2. 非臨床試験	36
VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	38
1. 安全性薬理試験	38
2. 毒性試験	38

VIII. 有効成分に関する理化学的知見	40
IX. 製剤学的事項	40
X. 取扱い上の注意	41
XI. 包装	41
XII. 関連情報	41
XIII. 主要文献	42
XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 （文献請求先及び問い合わせ先を含む）	43

I. 開発の経緯

ユニツキシシン®[一般的な名称：ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)]は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、ヒトジシアロガングリオシド2 (GD2) に特異性を有するマウス抗ガングリオシドGD2モノクローナル抗体の可変部及びヒト免疫グロブリンG1 (IgG1) の定常部から構成される分子量約150,000の糖タンパク質である。

ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)は、GD2に対する抗体であり、神経芽腫細胞等の細胞膜上に発現するGD2に結合し、抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC) 活性及び補体依存性細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity : CDC) 活性により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

ユニツキシシン®の海外における開発は、当初、米国国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) により製剤開発及び臨床開発が進められ、その後、United Therapeutics Corporation (UTC) が開発を引き継ぎ、2010年12月20日に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) からオーファンドラッグの指定を受けた。米國小児がん多施設共同臨床試験グループ (Children's Oncology Group : COG) が実施した、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患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (DIV-NB-301試験) では、ユニツキシシン®を顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor : GM-CSF)、インターロイキン-2 (interleukin-2 : IL-2) 及びisotretinoin (RA) による分化誘導療法と併用した場合、RA単独療法と比較して無イベント生存率及び全生存率の推定値が改善することが示され、ユニツキシシン®をGM-CSF及びIL-2と交互に併用するユニツキシシン®免疫療法の有用性が確認された。その後、UTCにより承認申請が行われ、米国では2015年3月10日、カナダでは2018年11月28日にそれぞれ「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」の効能・効果で承認された。

国内における臨床開発は2011年10月に開始された。国内開発におけるレジメンは、国内既承認薬としてIL-2製剤はテセロイキン (遺伝子組換え)、顆粒球コロニー形成刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF) 製剤はフィルグラスチム (遺伝子組換え) を併用し、RAは国内未承認のため使用しなかった。本レジメン (G療法*) は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国内第Ⅰ/Ⅱa相試験 (GD2-PI試験) にて忍容性が確認され、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を対象とした国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ試験) にて米国レジメン群に対する2年無イベント生存率の非劣性が確認された。

以上の臨床試験データに基づき、製造販売承認申請を行い、2021年6月、以下の内容にて承認された。

*G療法：ユニツキシシン®+フィルグラスチム(遺伝子組換え)+テセロイキン(遺伝子組換え) [DIN/FIL/TEC群]

ユニツキシシン®点滴静注17.5mg/5mL

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17.5mg/m²(体表面積)を10～20時間かけて点滴静注する。28日間を1サイクルとし、1、3、5サイクルは4～7日目、2、4、6サイクルは8～11日目に投与する。

- 1 ユニツキシシマブ® [一般的名称：ジヌツキシマブ (遺伝子組換え)] は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ガングリオシドGD2モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる。
- 2 ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) は、GD2に対する抗体であり、神経芽腫細胞等の細胞膜上に発現するGD2に結合し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。また、ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) は、*in vitro*において、ヒト神経芽腫由来SMS-KCN、SMS-LHN及びLA-N-1細胞株に対して、ヒト末梢血単核球又は好中球存在下で増殖抑制作用を示した (p.35～37)。
- 3 本剤は「大量化学療法後の神経芽腫」を対象として、日本国内開発のレジメン (G療法*¹) で承認された。なお、本レジメンの忍容性については、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例を対象とした医師主導による国内第I/IIa相試験 (GD2-PI試験) にて確認された (p.20～26)。
- 4 日本国内開発のG療法*¹の有用性を検討するため、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者35例を対象として、米国レジメン (サルグラモスチム、アルデスロイキン及びイソトレチノインとの併用療法) との比較が国内第IIb相試験 (GD2-P II試験) にて検討された。主要評価項目である2年無イベント生存率 (95%CI) は、G療法群が80.8 (51.4-93.4) %、米国レジメン群が62.3 (36.7-80.0) %であり、G療法群の米国レジメン群に対する非劣性 (ハザード比：0.494 [片側70%CIの上限：0.710]) が認められた (p.14～19)。
- 5 GD2-P II試験で比較対照となった米国レジメンの有用性は、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251例を対象とした海外第III相試験 (DIV-NB-301試験) にて検討されており、イソトレチノイン単独療法群との比較において、無イベント生存率及び全生存率の有意な改善が認められた (p=0.0115、0.0223 [ログランク検定]) (p.28～31)。
- 6 重大な副作用としてinfusion reaction*²、疼痛、眼障害、毛細血管漏出症候群、低血圧、感染症、骨髓抑制、電解質異常があらわれることがある。
主な副作用 (50%以上) は、低アルブミン血症、ALT増加、顔面浮腫、AST増加、GGT増加、便秘、倦怠感、食欲減退、下痢、血中尿素増加である。
詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照。

*¹ G療法：ユニツキシシマブ®+フィルグラスチム (遺伝子組換え)+テセロイキン (遺伝子組換え) [DIN/FIL/TEC群]

*² infusion reaction

国内及び海外の臨床試験においてinfusion reactionと特定された有害事象が認められた。

infusion reactionは注入に伴う反応で発熱、嘔吐、咳嗽、悪心、低血圧、悪寒、潮紅、ほてり、頻脈、気管支痙攣等を含む。

※特性の3、4、5の臨床試験は一部国内での承認内容 (用法及び用量) と異なる成績が含まれます。

※サルグラモスチム、アルデスロイキン、イソトレチノインは神経芽腫に対しては国内未承認の薬剤です。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2021年9月作成(第1版)の電子添文に基づき作成

1. 警告

1. 警告

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

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

販 売 名	ユニツキシシ [®] 点滴静注17.5mg/5mL
剤 形	水性注射剤
性 状	無色澄明の液
pH	6.6～7.0
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

大量化学療法後の神経芽腫

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1** 本剤は1時間あたり0.875mg/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1.75mg/m²で点滴静注する。副作用のため減速した場合は、最大20時間で投与終了とする。[14.2.1、14.2.2参照]
- 7.2** 本剤投与による疼痛を軽減させるため、本剤の投与前から投与2時間後まで、オピオイド鎮痛剤を投与すること。[11.1.2、Ⅳ. 参照]
- 7.3** 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。[11.1.1、Ⅳ. 参照]
- 7.4** 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。

副作用発現時の調節基準

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

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

事象	重症度 ^{注)} 等		処置
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80mmHg未満(12歳以上)、70mmHg未満(1歳以上12歳未満)、65mmHg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。

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の標的であるGD2は、ヒト胎児において脳、神経幹細胞及び骨髄間葉系幹細胞に発現が認められており¹⁻³⁾、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.4、Ⅵ. 参照]

9.6 授乳婦

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

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 infusion reaction (100%)

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

11.1.2 疼痛 (81.3%)

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

11.1.3 眼障害 (37.5%)

失明(頻度不明)、羞明(頻度不明)、瞳孔散大(頻度不明)等の眼障害があらわれることがある。
[8.6参照]

11.1.4 毛細血管漏出症候群(頻度不明)

[8.1、8.3参照]

11.1.5 低血圧 (12.5%)

[8.2、8.3参照]

11.1.6 感染症 (43.8%)

医療機器関連感染(12.5%)等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.7 骨髄抑制 (93.8%)

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

11.1.8 電解質異常 (75.0%)

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

11.2 その他の副作用

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

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 臨床試験において、本剤投与により本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は68% (15/22例) であり、このうち11例においては、本剤に対する中和抗体が認められた⁴⁾。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

国内第Ⅰ/Ⅱa相試験 (GD2-PI 試験)、国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (DIV-NB-301 試験) は一部国内での承認内容と異なる成績が含まれていますが、承認時評価資料のため掲載します。

1. 国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ 試験)

(無作為化、非盲検、多施設共同、並行群間比較試験、2016-2019年)⁵⁾

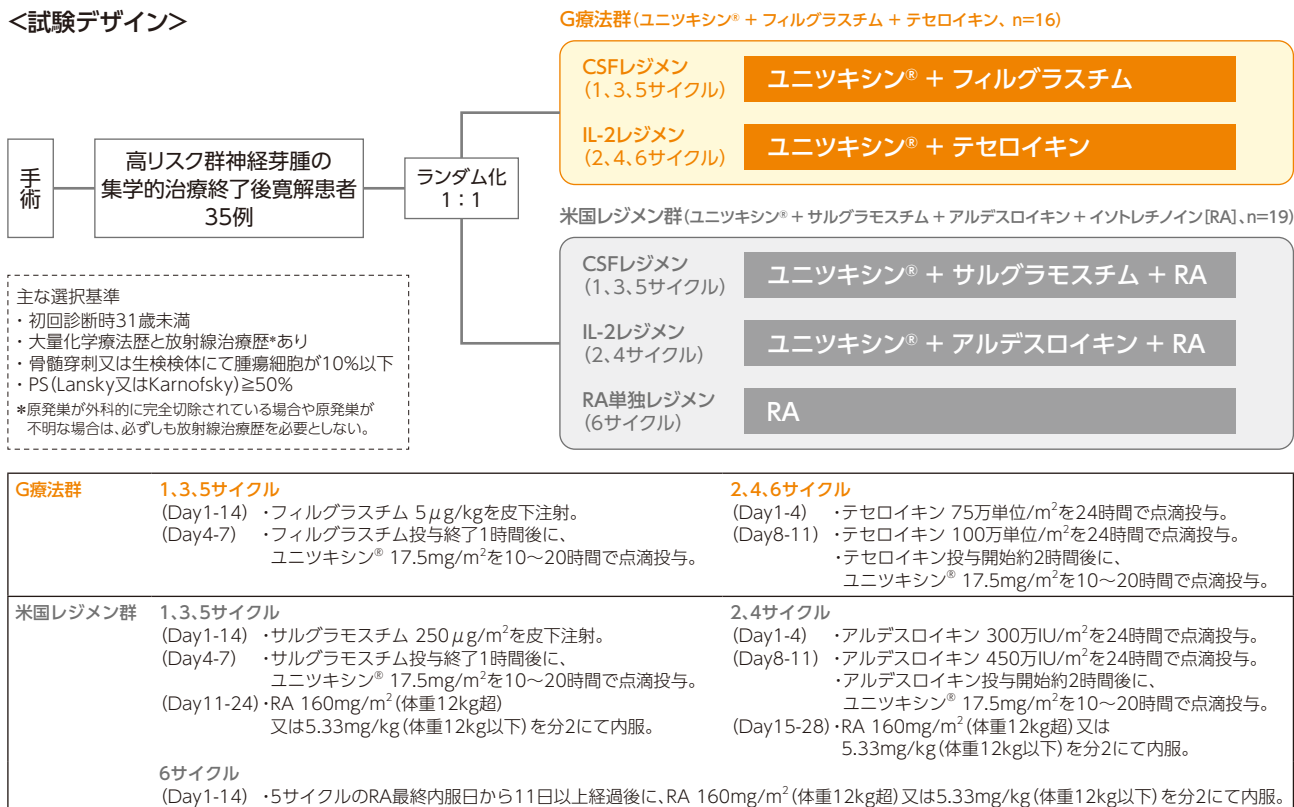
5) 承認時評価資料：国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ 試験)

【目的】 高リスク群神経芽腫の集学的治療終了後寛解患者に対する維持療法として、米国レジメン群 (ユニツキシ[®]、サルグラモスチム、アルデスロイキン、イソトレチノインを併用) との比較で、日本レジメン群 (以下、G療法群：ユニツキシ[®]、フィルグラスチム、テセロイキンを併用 [DIN/FIL/TEC群]) の有用性を評価する。

【対象】 高リスク群神経芽腫の集学的治療終了後寛解患者35例
有効性解析対象集団：full analysis set (FAS) 35例 (G療法群：16例、米国レジメン群：19例)
安全性解析対象集団：safety analysis set (SAS) 35例 (G療法群：16例、米国レジメン群：19例)

【方法】 G療法群、米国レジメン群ともに1サイクルあたり28±4日 (次サイクル開始が延期の場合最大49日間) のサイクル治療を計6サイクル実施した。

<試験デザイン>



※なお、臨床試験におけるユニツキシ[®]投与時の支持療法は以下の通りで設定されていた。

- ・抗ヒスタミン剤による支持療法：血管浮腫や血清病様症状を伴うアレルギーに対し、ヒドロキシジンIV 0.5～1mg/kg (最大50mg) を本剤の投与10～30分前を目安に投与し、以後4～6時間ごとを目安に本剤の投与終了まで定期投与した。
- ・解熱鎮痛剤による支持療法：血管浮腫や血清病様症状を伴うアレルギーに対し、アセトアミノフェンIV^{*1} 10mg/kg (最大650mg) を本剤の投与10～30分前を目安に投与した。以後は発熱が発現した場合又は2, 4, 6サイクルにおける本剤の投与日に、4～6時間ごと1日4回を目安に継続投与した。
- ・オピオイド等による支持療法：
 - ・神経性疼痛に対し、モルヒネ持続投与を行った。モルヒネは本剤の投与直前にローディング後、20～50μg/kg/hを目安に持続投与を開始し、本剤の投与終了後2時間を目安に投与を終了した。
 - ・モルヒネに耐受のない場合 (そう痒感や蠕走感等) は、オピオイドローテーションに準じて、フェンタニル^{*2}、オキシコドン^{*2}等に変更した。
 - ・モルヒネ持続投与で不耐性の場合は、リドカイン持続投与 + モルヒネ間欠投与も選択できることとした。リドカイン^{*3} 2mg/kgを本剤の投与直前に30分かけてローディングし、本剤の投与終了後2時間を目安にリドカイン1mg/kg/hで持続投与した (本投与においても疼痛が発現した場合は、モルヒネ1時間量を目安とした用量で、2時間を目安にボラス投与した)。

*1 電子添文では2歳以上の幼児及び小児の用量は1日総量として60mg/kg、乳児及び2歳未満の幼児の用量は1日総量として30mg/kgを限度としていますのでご注意ください。

*2 これらの電子添文では各種癌における鎮痛のみの効能又は効果を有している製品や小児等に対する安全性が確立していない製品が含まれますのでご注意ください。

*3 電子添文では疼痛の適応はないこと、小児等に対する安全性は確立していないこととなっていますのでご注意ください。

詳細は各製品の電子添文をご参照ください。

【評価項目】 主要評価項目：無イベント生存期間 (EFS：死亡、再発・増悪、2次がん発生をイベントとする)
副次評価項目：生存期間、無増悪生存期間 (PFS)、腫瘍残存例における奏効割合、キメラ抗体に対するヒト抗体 (HACA) の産生割合、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性、G療法群/米国レジメン群それぞれのレジメンごとの有害事象プロファイル及び測定など

【解析計画】 EFS、生存期間及びPFSについては、FASを対象として、療法群 (G療法群、米国レジメン群) ごとに生存期間中央値及びその両側95%CIをKaplan-Meier法により推定した。主要評価項目であるEFSについては、Cox回帰に基づき、ハザード比の片側70%CIの上限を求め、当該上限値が1.854 (両群の期待2年EFS率65%、非劣性マージン20%に対応) を下回った場合に非劣性と判断することとした。生存期間及びPFSはCox比例ハザードモデルを用いて群間比較を行った。また、各群間比較は参考でログランク検定も行った。奏効割合は、INRC^{*1} 及びRECIST^{*2} でそれぞれ評価を行い、二項分布に基づく正確な方法 (Clopper-Pearson信頼区間) を用いて、奏効割合の両側95%CIを求めた。

*1 INRC (International Neuroblastoma Response Criteria：国際神経芽腫奏効基準)

*2 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの効果判定基準)

● 患者背景、FAS

FASのベースライン時における患者背景は以下の通りであった。

項目		G療法群 (n=16)	米国レジメン群 (n=19)
年齢中央値、歳 [範囲]		3.0 [2-5]	4.0 [2-8]
身長中央値、cm [範囲]		96.30 [77.1-112.5]	95.00 [79.0-124.6]
体重中央値、kg [範囲]		14.25 [8.5-20.1]	13.30 [9.7-23.3]
体表面積中央値、m ² [範囲]		0.635 [0.43-0.79]	0.590 [0.46-0.89]
罹患期間中央値、日 [範囲]		303.0 [190-361]	292.0 [203-392]
性別	男性	8 (50.0%)	11 (57.9%)
	女性	8 (50.0%)	8 (42.1%)
PS (Lansky又はKarnofsky)	100	16 (100.0%)	18 (94.7%)
	60	0 (0.0%)	1 (5.3%)
病理診断 (INPC ^{*1})	1	1 (6.3%)	2 (10.5%)
	2	14 (87.5%)	15 (78.9%)
	5	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	不明	0 (0.0%)	2 (10.5%)
初診時病期 (INSS分類)	Stage 3	0 (0.0%)	1 (5.3%)
	Stage 4	16 (100.0%)	18 (94.7%)
原発巣：局所治療歴			
手術	あり	15 (93.8%)	19 (100.0%)
放射線療法	あり	15 (93.8%)	18 (94.7%)

項目		G療法群 (n=16)	米国レジメン群 (n=19)
化学療法歴			
寛解導入化学療法 ^{*2}	rapid COJEC	0 (0.0%)	1 (5.3%)
	N7	0 (0.0%)	2 (10.5%)
	その他	16 (100.0%)	17 (89.5%)
大量療法レジメン	BU+Mel	8 (50.0%)	10 (52.6%)
	CBDCA+CPT-11+TMZ	3 (18.8%)	2 (10.5%)
	HiMEC	4 (25.0%)	7 (36.8%)
	BU+L-PAM+TBI	1 (6.3%)	0 (0.0%)
合併症	あり	16 (100.0%)	19 (100.0%)
	心機能障害	2 (12.5%)	1 (5.3%)
	腎機能障害	1 (6.3%)	1 (5.3%)
	尿管障害	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	四肢麻痺	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	その他	16 (100.0%)	19 (100.0%)
IL-2使用歴	なし	16 (100.0%)	19 (100.0%)

*1 INPC (国際神経芽腫病理学分類) 1：Neuroblastoma (Schwannian, stroma-poor), Undifferentiated (no obvious neuropil)
2：Neuroblastoma (Schwannian, stroma-poor), Poorly differentiated (ganglionic cell<5%)
5：Ganglioneuroblastoma, Nodular (composite Schwannian stroma-rich stroma-poor, GNB, nodular)

*2 重複集計あり

INSS：国際神経芽腫病期分類

COJEC：シスプラチン/ビンクリスチン/カルボプラチン/エトポシド/シクロホスファミドによる療法、N7：シクロホスファミド/ドキシソルビシン/ビンクリスチン/シスプラチン/エトポシドによる療法、BU：ブスルファン、Mel：メルファラン、CBDCA：カルボプラチン、CPT-11：イリノテカン、TMZ：テモゾロミド、HiMEC：メルファラン/エトポシド/カルボプラチンによる療法、L-PAM：メルファラン、TBI：全身照射

※本試験の米国レジメン群で使用されているサルグラモスチム、アルデスロイキン、イソトレチノインは神経芽腫に対しては国内未承認の薬剤です。
また、支持療法で使用されている薬剤の使用については、各製品の「効能又は効果」、「用法及び用量」を電子添文にてご参照ください。

※国内におけるユニツキシ[®]点滴静注17.5mg/5mLの承認された用法及び用量は「フィルグラスチム (遺伝子組換え) 及びテセロイキン (遺伝子組換え) との併用において、通常、ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) として1日1回17.5mg/m² (体表面積) を10～20時間かけて点滴静注する。28日間を1サイクルとし、1、3、5サイクルは4～7日目、2、4、6サイクルは8～11日目に投与する。」です。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

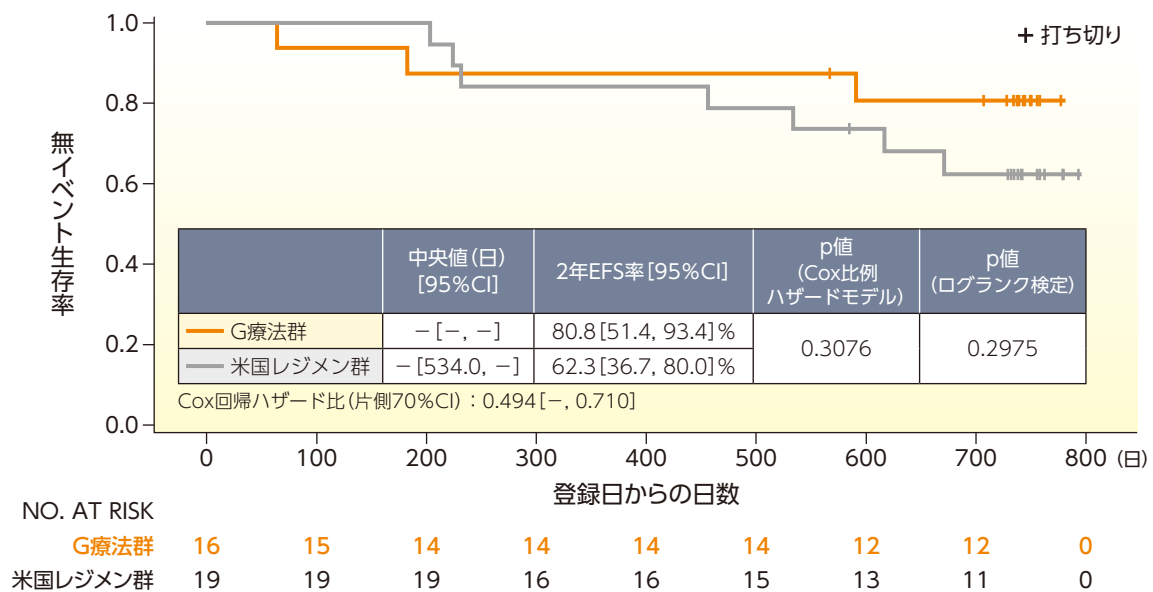
製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

● 有効性

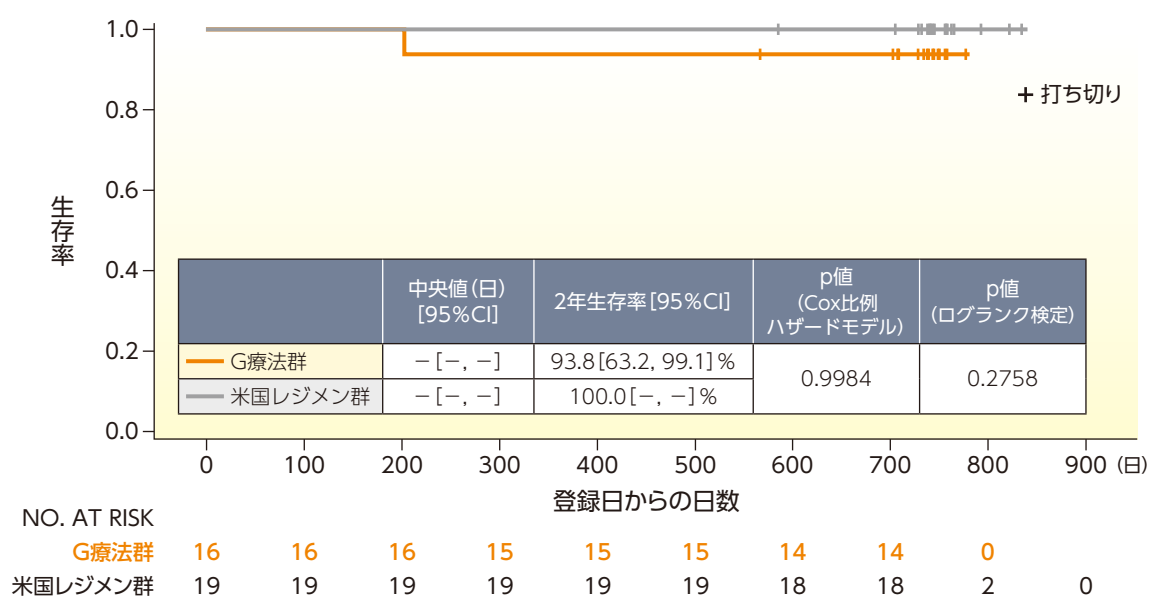
■ 無イベント生存期間 (EFS) 【主要評価項目、FAS、登録日から2年間の追跡データ】

EFSのKaplan-Meier曲線は以下の通りであった。イベント発生数はG療法群が3例、米国レジメン群が7例であり、いずれのイベントも再発又は増悪によるものであった。2年EFS率におけるG療法群の米国レジメン群に対するハザード比は0.494 (片側70%CIの上限：0.710) であり、片側70%CIの上限が1.854を下回ったことから、G療法群の米国レジメン群に対する非劣性が示された。



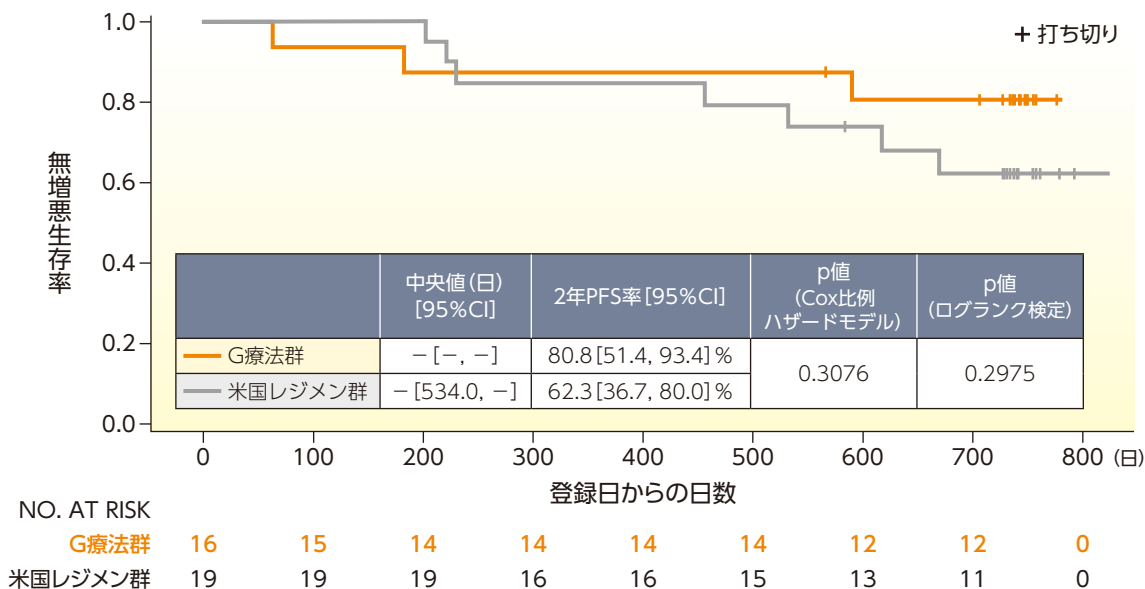
■ 生存期間【副次評価項目、FAS、登録日から2年間の追跡データ】

生存期間のKaplan-Meier曲線は以下の通りであり、死亡例はG療法群の1例 (最終投与後137日、原病によるもの) であった。



■ 無増悪生存期間(PFS)【副次評価項目、FAS、登録日から2年間の追跡データ】

PFSのKaplan-Meier曲線は以下の通りであった。イベント発生数はG療法群が3例、米国レジメン群が7例であり、いずれのイベントも再発又は増悪によるものであった。



■ INRCに基づく奏効割合【副次評価項目、FAS、登録日から2年間の追跡データ】

腫瘍残存例 (G療法群11例、米国レジメン群12例) のINRCに基づく効果判定は以下の通りであった。

評価時期	症例数	効果判定						奏効 例数	奏効割合 (%)	奏効割合の 両側95%CI
		CR	VGPR	PR	MR	NR/SD	PD			
G療法群 (n=16)										
腫瘍残存例	11									
2サイクル (IL-2レジメン)	11	0	0	0	0	11	0	0	0.0	0.0-28.5
4サイクル (IL-2レジメン)	10	0	0	0	0	10	0	0	0.0	0.0-30.8
6サイクル*	10	0	0	0	0	10	0	0	0.0	0.0-30.8
完了・中止	11	0	0	0	0	9	2	0	0.0	0.0-28.5
米国レジメン群 (n=19)										
腫瘍残存例	12									
2サイクル (IL-2レジメン)	11	0	0	0	0	11	0	0	0.0	0.0-28.5
4サイクル (IL-2レジメン)	11	0	0	0	1	10	0	0	0.0	0.0-28.5
6サイクル*	11	0	0	0	2	9	0	0	0.0	0.0-28.5
完了・中止	12	0	0	0	2	8	2	0	0.0	0.0-26.5

* G療法群はIL-2レジメン、米国レジメン群はRAの単独レジメン

CR：完全奏効、VGPR：非常に良い部分奏効、PR：部分奏効、MR：混合奏効、NR：反応なし、SD：安定、PD：進行

■ RECISTに基づく奏効割合【副次評価項目、FAS、登録日から2年間の追跡データ】

腫瘍残存例 (G療法群11例、米国レジメン群12例) のRECISTに基づく最良総合効果は以下の通りであった。

	症例数	最良総合効果					奏効 例数	奏効割合 (%)	奏効割合の 両側95%CI
		CR	PR	SD	PD	NE			
G療法群 (n=16)									
腫瘍残存例	11	0	0	0	2	9	0	0.0	0.0-28.5
米国レジメン群 (n=19)									
腫瘍残存例	12	0	0	2	2	8	0	0.0	0.0-26.5

NE：評価不能

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

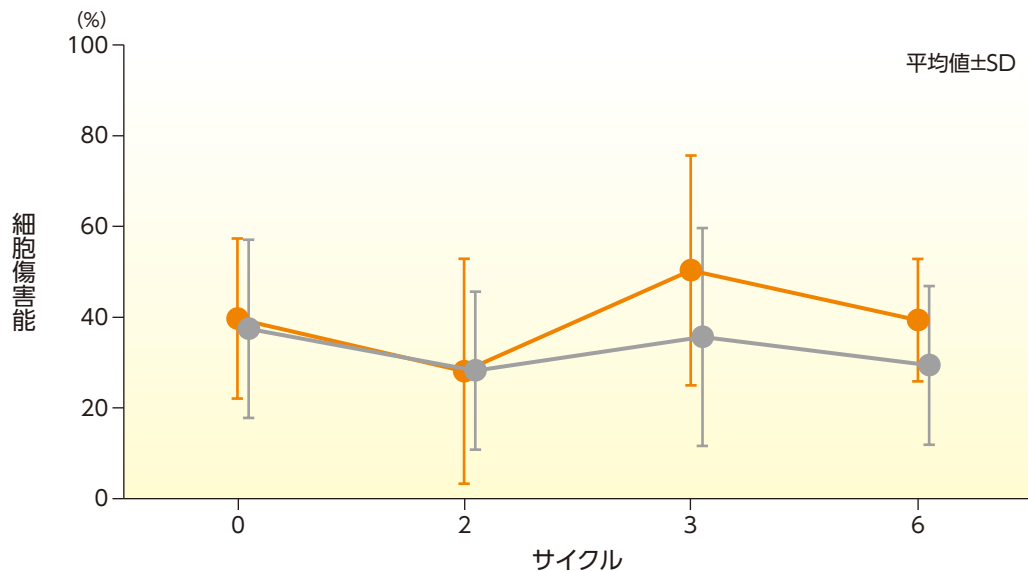
主要文献

製造販売業者の氏名
又は
名称及び住所

IV. 臨床成績

■ ADCC活性【副次評価項目】及び細胞表面抗原解析

E (エフェクター細胞) / T (標的細胞) = 10の時の細胞傷害能を比較した結果は、以下の通りであった。また、各サイクル開始前の末梢血単核細胞 (PBMC) 中の各免疫細胞サブセットの割合 (%) とADCC活性との相関を検索したが、NK細胞を含めた特定の免疫サブセットに依存することなく、効果を発揮していることが示された。



G療法群 (n=16)	39.70±17.64	28.08±24.79	50.30±25.33	39.34±13.49
米国レジメン群 (n=18)	37.43±19.64	28.21±17.41	35.63±24.01	29.37±17.49
p値 (t検定)	0.73	0.99	0.11	0.10

■ キメラ抗体に対するヒト抗体 (HACA) の産生割合【副次評価項目】及び中和抗体の産生割合

HACA及び中和抗体の1、2、5サイクル終了時における産生割合は以下の通りであった。

	HACAの産生割合 (HACA陽性例/検査実施例)	中和抗体の産生割合 (中和抗体陽性例/HACA陽性例)
G療法群		
1サイクル終了後	6.7% (1/15例)	0/1例
2サイクル終了後	18.8% (3/16例)	2/3例
5サイクル終了後	6.7% (1/15例)	1/1例
米国レジメン群		
1サイクル終了後	33.3% (6/18例)	1/6例
2サイクル終了後	27.8% (5/18例)	4/5例
5サイクル終了後	29.4% (5/17例)	5/5例

● 安全性

■ 安全性の概要

有害事象はユニツキシンの[®]が1回以上投与された全ての患者（G療法群16例、米国レジメン群19例）に発現した。そのうち重篤な有害事象はG療法群4例（25.0%）、米国レジメン群1例（5.3%）であった。G療法群では医療機器関連感染（カテーテル関連感染）が2例、肺臓炎及び肺水腫が各1例発現し、そのうち肺臓炎及び肺水腫は副作用と判断された。米国レジメン群では口唇感染が1例発現し副作用と判断された。いずれの重篤な有害事象も転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象はG療法群0例、米国レジメン群2例（10.5%）であった。死亡に至った有害事象は両群とも認められなかった。

■ 主な有害事象

（いずれかの群で全Grade50%以上の事象もしくは全Gradeの群間差が20%以上あった事象）

安全性解析対象集団	G療法群 (n=16)		米国レジメン群 (n=19)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全事象例数	16 (100.0%)	16 (100.0%)	19 (100.0%)	19 (100.0%)
発熱	16 (100.0%)	11 (68.8%)	19 (100.0%)	13 (68.4%)
低アルブミン血症	15 (93.8%)	0 (0.0%)	19 (100.0%)	0 (0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (87.5%)	5 (31.3%)	15 (78.9%)	2 (10.5%)
好中球数減少	13 (81.3%)	11 (68.8%)	15 (78.9%)	12 (63.2%)
貧血	13 (81.3%)	8 (50.0%)	13 (68.4%)	7 (36.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (81.3%)	2 (12.5%)	16 (84.2%)	6 (31.6%)
嘔吐	13 (81.3%)	0 (0.0%)	15 (78.9%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (81.3%)	0 (0.0%)	13 (68.4%)	1 (5.3%)
顔面浮腫	13 (81.3%)	0 (0.0%)	12 (63.2%)	0 (0.0%)
血小板数減少	12 (75.0%)	8 (50.0%)	14 (73.7%)	7 (36.8%)
便秘	12 (75.0%)	0 (0.0%)	11 (57.9%)	0 (0.0%)
食欲減退	11 (68.8%)	1 (6.3%)	12 (63.2%)	2 (10.5%)
倦怠感	11 (68.8%)	0 (0.0%)	14 (73.7%)	0 (0.0%)
疼痛	10 (62.5%)	1 (6.3%)	11 (57.9%)	3 (15.8%)
腹痛	10 (62.5%)	0 (0.0%)	11 (57.9%)	1 (5.3%)
下痢	9 (56.3%)	1 (6.3%)	11 (57.9%)	2 (10.5%)
血中尿素増加	8 (50.0%)	0 (0.0%)	7 (36.8%)	0 (0.0%)
咳嗽	8 (50.0%)	0 (0.0%)	6 (31.6%)	0 (0.0%)
リンパ球数減少	7 (43.8%)	5 (31.3%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)
体重増加	7 (43.8%)	0 (0.0%)	3 (15.8%)	0 (0.0%)
尿中白血球陽性	6 (37.5%)	0 (0.0%)	3 (15.8%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	6 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低ナトリウム血症	4 (25.0%)	0 (0.0%)	10 (52.6%)	1 (5.3%)
白血球数減少	3 (18.8%)	1 (6.3%)	8 (42.1%)	3 (15.8%)
皮膚乾燥	3 (18.8%)	0 (0.0%)	9 (47.4%)	0 (0.0%)
高カルシウム血症	1 (6.3%)	0 (0.0%)	7 (36.8%)	1 (5.3%)
斑状丘疹状皮疹	1 (6.3%)	0 (0.0%)	5 (26.3%)	0 (0.0%)

MedDRA ver. 21.1、CTCAE ver. 4.0

■ 重篤な有害事象、投与中止及び死亡に至った有害事象の内訳

安全性解析対象集団	G療法群 (n=16)	米国レジメン群 (n=19)
重篤な有害事象	カテーテル関連感染2例、肺臓炎1例、肺水腫1例	口唇感染1例
投与中止に至った有害事象	本試験では報告なし	好中球数減少1例、血小板数減少1例
死亡に至った有害事象	プロトコール治療中又は最終投与後30日以内に死亡した患者はいなかった (1例が原病により、最終投与後137日目に死亡)	プロトコール治療中又は最終投与後30日以内に死亡した患者はいなかった

MedDRA ver. 21.1

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

2. 国内第I/IIa相試験(GD2-PI試験)

(非無作為化、非盲検、多施設共同試験、2013-2015年)⁶⁾

6) 承認時評価資料：国内第I/IIa相試験(GD2-PI試験)

【目的】 再発神経芽腫又は高リスク群初回治療寛解神経芽腫患者を対象として、M療法群(ユニツキシ[®]、ミリモスチム、テセロイキンを併用[DIN/MIL/TEC群])及びG療法群(ユニツキシ[®]、フィルグラスチム、テセロイキンを併用[DIN/FIL/TEC群])の用量探索及びレジメンの実行可能性の確認を行う。

【対象】 再発神経芽腫及び高リスク群初回治療寛解神経芽腫患者25例(full analysis set[FAS])
 ・第I相試験：再発神経芽腫患者12例(M療法群：6例、G療法群：6例)
 ・第IIa相試験：再発神経芽腫及び高リスク群初回治療寛解神経芽腫患者13例(M療法群：5例、G療法群：8例)

【方法】

・第I相試験：以下の開始用量レベル及びレベル変更方法に従って、CSFレジメン、IL-2レジメンの各1サイクル目の用量制限毒性(DLT)の有無に基づき、各薬剤の推奨用量(RD)を決定した。

<試験デザイン>

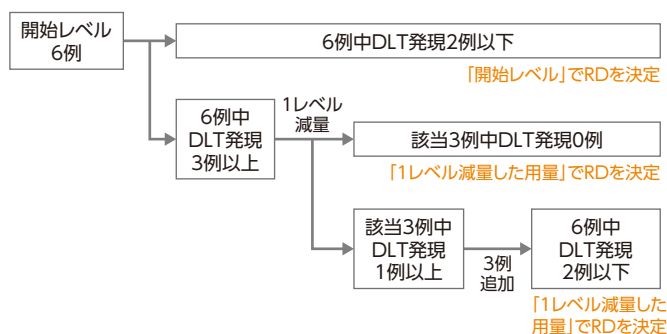
●CSFレジメン

薬剤	M療法群		G療法群	
	ユニツキシ [®]	ミリモスチム	ユニツキシ [®]	フィルグラスチム
開始用量レベル	レベル 1	レベル 1	レベル 1	レベル 1
レベル変更方法	3+3減量デザイン	3+3減量デザイン	—	3+3減量デザイン

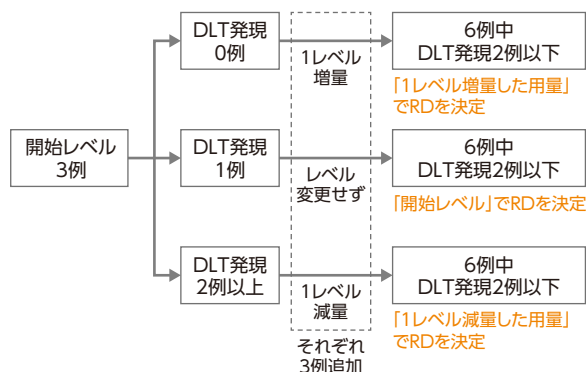
●IL-2レジメン

薬剤	ユニツキシ [®]	テセロイキン
開始用量レベル	レベル 1	レベル 0
レベル変更方法	3+3減量デザイン	3+3増量デザイン

●3+3減量デザイン：ユニツキシ[®]、ミリモスチム、フィルグラスチム



●3+3増量デザイン：テセロイキン



<用量及び投与方法>

薬剤	レベル -1	レベル 0	レベル 1
ユニツキシ [®] *1	—	14mg/m ² /10～20時間 点滴静注	17.5mg/m ² /10～20時間 点滴静注
ミリモスチム *2	—	300万単位/m ² /2時間 点滴静注	600万単位/m ² /2時間 点滴静注
フィルグラスチム *3	—	2μg/kg 皮下注	5μg/kg 皮下注
テセロイキン(1週目) *4	55万単位/m ² /24時間 点滴静注	75万単位/m ² /24時間 点滴静注	100万単位/m ² /24時間 点滴静注
テセロイキン(2週目) *5	75万単位/m ² /24時間 点滴静注	100万単位/m ² /24時間 点滴静注	150万単位/m ² /24時間 点滴静注

*1 CSFレジメンでは、Day4～Day7に、ユニツキシ[®]を所定の体表面積あたりの投与量で10～20時間かけて点滴投与(CSF投与後に1時間以上空けて実施)。IL-2レジメンでは、Day8～Day11までの4日間、ユニツキシ[®]を所定の体表面積あたりの投与量で10～20時間かけて点滴投与(テセロイキン投与開始後に実施)。

*2 Day1～Day14に、ミリモスチムを所定の体表面積あたりの投与量で2時間以上かけて点滴投与(ユニツキシ[®]投与前に実施)。

*3 Day1～Day14に、フィルグラスチムを所定の体重あたりの投与量で皮下注(ユニツキシ[®]投与前に実施)。

*4 Day1～Day4に、テセロイキンを所定の体表面積あたりの投与量で24時間かけて点滴投与。

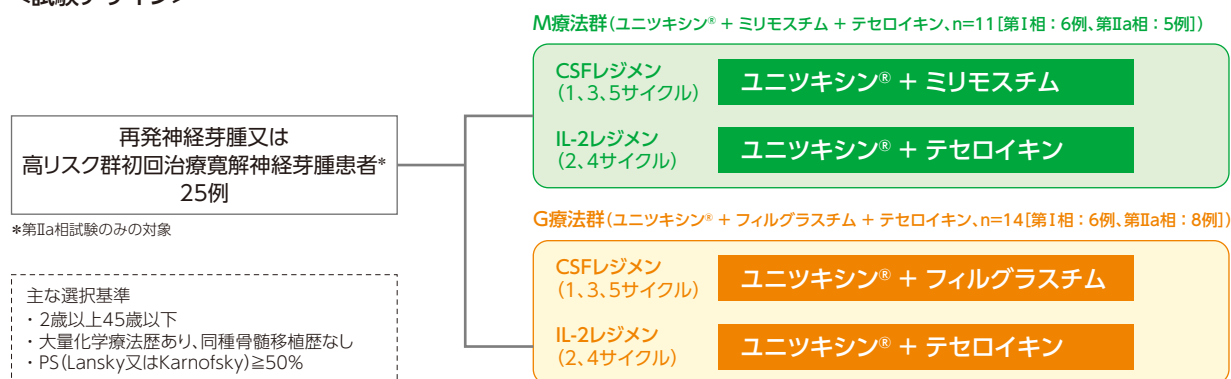
*5 Day8～Day11に、テセロイキンを所定の体表面積あたりの投与量で24時間かけて点滴投与(ユニツキシ[®]投与の2時間前程度を目安)。

※本試験のM療法群で使用されているミリモスチムは小児の神経芽腫に対しては国内未承認の薬剤です。

※国内におけるユニツキシ[®]点滴静注17.5mg/5mLの承認された用法及び用量は「フィルグラスチム(遺伝子組換え)及びテセロイキン(遺伝子組換え)との併用において、通常、ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)として1日1回17.5mg/m²(体表面積)を10～20時間かけて点滴静注する。28日間を1サイクルとし、1、3、5サイクルは4～7日目、2、4、6サイクルは8～11日目に投与する。」です。

- ・第Ⅱa相試験：第Ⅰ相試験で確認した用法及び用量で、M療法群及びG療法群の反復投与を行った。なお、第Ⅰ相試験で受けた患者の評価も含めるため、本試験は追加コホートとして実施した。

<試験デザイン>



投薬期間と休薬期間を合わせて28日間を1サイクルとし、計5サイクル実施。
なお、患者の希望により7サイクル(6サイクル目：IL-2レジメン、7サイクル目：CSFレジメン)まで実施可能とした。

※なお、臨床試験においては、ユニツキシ®投与は支持療法併用下で行われた(支持療法の詳細はGD2-PⅡ試験等を参照 p.14)。

- 【評価項目】 主要評価項目：第Ⅰ相試験：M療法群・G療法群でのCSFレジメン及びIL-2レジメン1サイクル目でのDLTの有無
第Ⅱa相試験：M療法群・G療法群のプロトコール治療の完遂
副次評価項目：M療法群・G療法群それぞれのレジメンごとの有害事象プロファイル、奏効割合、全生存期間(OS)、無病生存期間(DFS)、無増悪生存期間(PFS) など

- 【解析計画】 DLT発現については、DLT発現の有無及び判定不能の頻度とその割合を算出した。プロトコール治療完遂については、プロトコール治療の完了及び中止の頻度とその割合を算出した。有効性と安全性の対象はFASとした。奏効割合は、INRC*¹及びRECIST*²でそれぞれ評価を行った。OS、DFS、PFSの生存曲線はKaplan-Meier法により推定した。

- *1 INRC (International Neuroblastoma Response Criteria：国際神経芽腫奏効基準)
*2 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの効果判定基準)

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は
名称及び住所

IV. 臨床成績

● 患者背景、FAS

FASのベースライン時における患者背景は以下の通りであった。

項目		第I/IIa相	
		M療法群 (n=11)	G療法群 (n=14)
年齢中央値、歳[範囲]		6.0 [2-14]	3.5 [2-10]
身長中央値、cm[範囲]		111.00 [83.0-153.0]	96.40 [78.5-126.1]
体重中央値、kg[範囲]		17.30 [10.8-36.5]	14.05 [10.0-28.3]
体表面積中央値、m ² [範囲]		0.730 [0.50-1.25]	0.620 [0.48-1.00]
性別	男性	6 (54.5%)	7 (50.0%)
	女性	5 (45.5%)	7 (50.0%)
PS (Lansky又はKarnofsky)	100	11 (100.0%)	13 (92.9%)
	90	0 (0.0%)	1 (7.1%)
病理診断 (INPC*)	1	1 (9.1%)	0 (0.0%)
	2	6 (54.5%)	11 (78.6%)
	3	1 (9.1%)	0 (0.0%)
	4	1 (9.1%)	0 (0.0%)
	5	1 (9.1%)	0 (0.0%)
	6	1 (9.1%)	0 (0.0%)
	9	0 (0.0%)	3 (21.4%)
初診時病期 (INSS分類)	Stage 3	2 (18.2%)	3 (21.4%)
	Stage 4	9 (81.8%)	11 (78.6%)
合併症	心機能障害	2 (18.2%)	0 (0.0%)
	腎機能障害	1 (9.1%)	1 (7.1%)
	尿細管障害	0 (0.0%)	1 (7.1%)
	呼吸器障害	1 (9.1%)	2 (14.3%)
	その他	9 (81.8%)	11 (78.6%)
治療歴			
手術	あり	9 (81.8%)	8 (57.1%)
放射線療法	あり	10 (90.9%)	12 (85.7%)
化学療法との併用	あり	2 (18.2%)	5 (35.7%)
化学療法歴			
使用薬剤	ドキソルビシン/ピラルビシン	10 (90.9%)	14 (100.0%)
	イホスファミド	6 (54.5%)	5 (35.7%)
	イリノテカン	3 (27.3%)	8 (57.1%)
	イギテカン	9 (81.8%)	6 (42.9%)
大量療法レジメン	あり	11 (100.0%)	14 (100.0%)
その他の治療歴	あり	4 (36.4%)	9 (64.3%)
IL-2製剤使用歴	なし	11 (100.0%)	14 (100.0%)
抗GD2抗体製剤使用歴	なし	11 (100.0%)	14 (100.0%)

* INPC (国際神経芽腫病理学分類) 1 : Neuroblastoma (Schwannian, stroma-poor), Undifferentiated (no obvious neuropil)
 2 : Neuroblastoma (Schwannian, stroma-poor), Poorly differentiated (ganglionic cell <5%)
 3 : Neuroblastoma (Schwannian, stroma-poor), Differentiating (5% < ganglionic cell)
 4 : Ganglioneuroblastoma, Intermixed (Schwannian stroma-rich, GNB stroma-rich)
 5 : Ganglioneuroblastoma, Nodular (composite Schwannian stroma-rich stroma-poor, GNB, nodular)
 6 : unfavourable
 9 : その他

INSS : 国際神経芽腫病期分類

● 安全性

■ 用量制限毒性 (DLT) の発現状況【主要評価項目、第 I 相】

1 サイクルに実施したCSFレジメンによる治療では、M療法群、G療法群ともにDLTの発現は認められなかった。

2 サイクルのIL-2レジメンでは、12例中2例 (16.7%) にDLTが発現し、両例ともM療法群であった。その内訳は、Grade 4の血小板数減少 (テセロイキン特異的DLT) が1例、Grade 3の低カリウム血症 (テセロイキン非特異的DLT) が1例であった。

サイクル/療法	M療法群	G療法群
1サイクル (CSFレジメン)	0/6例	0/6例
2サイクル (IL-2レジメン)	2/6例	0/6例

第 I 相パートにおける用量探索の結果、M療法群では、ユニツキシ[®]、ミリモスチムとともに開始用量のレベル1 (17.5mg/m²、600万単位/m²) を、G療法群では、ユニツキシ[®]、フィルグラスチムとともに開始用量のレベル1 (17.5mg/m²、5μg/kg) を推奨用量 (RD) に決定した。また、IL-2レジメンにおいては、ユニツキシ[®]は開始用量のレベル1 (17.5mg/m²) を、テセロイキンは増量コホートの検討なく、開始用量のレベル0 (75万単位/m² [1週目]、100万単位/m² [2週目]) をRDに決定した。

■ プロトコール治療の完遂状況【主要評価項目、FAS、第 II a相】

全5サイクルにおけるプロトコール治療の完遂状況は以下の通りであった。

項目		第 I 相		第 II a相		第 I 相 + 第 II a相	
		M療法群 (n=6)	G療法群 (n=6)	M療法群 (n=5)	G療法群 (n=8)	M療法群 (n=11)	G療法群 (n=14)
全5サイクル の完遂	プロトコール治療完了	5	5	4	6	9 (81.8%)	11 (78.6%)
	プロトコール治療中止	1	1	1	2	2 (18.2%)	3 (21.4%)

プロトコール治療中止は、第 I 相試験においてM療法群1例 (Grade 3のALT増加)、G療法群1例 (原病増悪) であり、第 II a相試験においてはM療法群1例 (Grade 4の白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少)、G療法群2例 (Grade 4のALT増加が1例、原病増悪及び肺炎が1例) であった。

なお、M療法群では7例が、G療法群では8例が7サイクルまで治療継続し、完了した。

IV. 臨床成績

■ 安全性の概要

有害事象は全ての患者 (M療法群11例、G療法群14例) に発現した。そのうち重篤な有害事象はM療法群4例 (36.3%)、G療法群7例 (50.0%) であった。M療法群では医療機器関連感染 (カテーテル関連感染) が3例、発熱及び視神経萎縮が1例発現し、G療法群では医療機器関連感染 (カテーテル関連感染) が4例、肺感染、肺炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が1例発現した。投与中止に至った有害事象はM療法群2例 (18.2%)、G療法群2例 (14.3%) であった。死亡に至った有害事象は両群とも認められず、転帰が「後遺症あり」と判定された事象も認められなかった。

■ 主な有害事象

(いずれかの群で全Grade50%以上の事象もしくは全Gradeの群間差が20%以上あった事象)

安全性解析対象集団	M療法群 (n=11)		G療法群 (n=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全事象例数	11 (100.0%)	11 (100.0%)	14 (100.0%)	14 (100.0%)
好中球数減少	11 (100.0%)	10 (90.9%)	12 (85.7%)	8 (57.1%)
発熱	11 (100.0%)	5 (45.5%)	13 (92.9%)	7 (50.0%)
貧血	11 (100.0%)	5 (45.5%)	10 (71.4%)	4 (28.6%)
疼痛	11 (100.0%)	0 (0.0%)	14 (100.0%)	1 (7.1%)
低アルブミン血症	11 (100.0%)	0 (0.0%)	14 (100.0%)	0 (0.0%)
血小板数減少	10 (90.9%)	6 (54.5%)	11 (78.6%)	7 (50.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (90.9%)	4 (36.4%)	13 (92.9%)	6 (42.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (90.9%)	2 (18.2%)	14 (100.0%)	4 (28.6%)
低ナトリウム血症	10 (90.9%)	0 (0.0%)	9 (64.3%)	1 (7.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (81.8%)	3 (27.3%)	11 (78.6%)	5 (35.7%)
低カリウム血症	9 (81.8%)	1 (9.1%)	9 (64.3%)	2 (14.3%)
嘔吐	9 (81.8%)	0 (0.0%)	11 (78.6%)	1 (7.1%)
便秘	9 (81.8%)	0 (0.0%)	11 (78.6%)	0 (0.0%)
高血圧	8 (72.7%)	1 (9.1%)	6 (42.9%)	0 (0.0%)
倦怠感	8 (72.7%)	0 (0.0%)	12 (85.7%)	0 (0.0%)
そう痒症	8 (72.7%)	0 (0.0%)	7 (50.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	7 (63.6%)	3 (27.3%)	8 (57.1%)	2 (14.3%)
食欲減退	7 (63.6%)	0 (0.0%)	10 (71.4%)	0 (0.0%)
低リン酸血症	7 (63.6%)	0 (0.0%)	9 (64.3%)	0 (0.0%)
血中クレアチニン増加	6 (54.5%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)	0 (0.0%)
下痢	5 (45.5%)	0 (0.0%)	10 (71.4%)	1 (7.1%)
顔面浮腫	5 (45.5%)	0 (0.0%)	10 (71.4%)	0 (0.0%)
咳嗽	5 (45.5%)	0 (0.0%)	9 (64.3%)	1 (7.1%)
悪心	5 (45.5%)	0 (0.0%)	8 (57.1%)	0 (0.0%)
体重減少	4 (36.4%)	0 (0.0%)	8 (57.1%)	0 (0.0%)
上気道感染	3 (27.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低酸素症	2 (18.2%)	1 (9.1%)	9 (64.3%)	0 (0.0%)
低血圧	1 (9.1%)	0 (0.0%)	6 (42.9%)	0 (0.0%)
尿閉	1 (9.1%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)	0 (0.0%)
過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (28.6%)	0 (0.0%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)

MedDRA ver. 18.1、CTCAE ver. 4.0

■ 重篤な有害事象、投与中止及び死亡に至った有害事象の内訳

安全性解析対象集団	M療法群 (n=11)	G療法群 (n=14)
重篤な有害事象	カテーテル関連感染3例、発熱1例、視神経萎縮1例 (1例はカテーテル関連感染及び発熱を重複)	カテーテル関連感染4例、肺感染1例、肺炎1例、 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例
投与中止に至った有害事象	2例 第Ⅰ相試験：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例、原病増悪1例 第Ⅱa相試験：白血球数減少1例、好中球数減少1例、血小板数減少1例、肺炎1例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例 (重複例あり)	2例
死亡に至った有害事象	本試験では報告なし	本試験では報告なし

MedDRA ver.18.1

● 有効性

■ INRCに基づく奏効割合【副次評価項目、FAS】

治療の完了及び中止時の新病変出現の有無及び効果判定は以下の通りであった。

項目		M療法群	G療法群
新病変出現の有無		n=9	n=13
	なし	9	12
	あり	0	1
効果判定		n=8	n=10
	CR	1	1
	VGPR	0	0
	PR	1	2
	MR	0	0
	NR/SD	5	5
	PD	1	2

CR：完全奏効、VGPR：非常に良い部分奏効、PR：部分奏効、MR：混合奏効、NR：反応なし、SD：安定、PD：進行

■ RECISTに基づく奏効割合【副次評価項目、FAS】

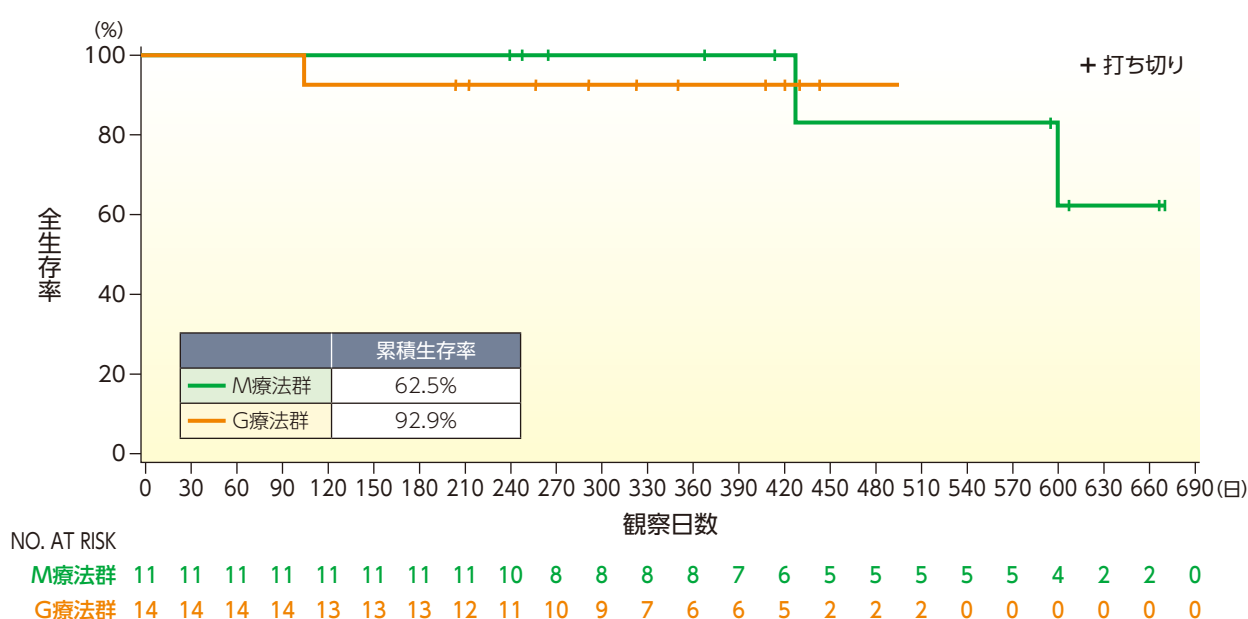
最終サイクルにおける最良総合効果は以下の通りであった。

項目		M療法群 (n=9)	G療法群 (n=10)
最良総合効果	CR	0	1
	PR	1	0
	SD	8	8
	PD	0	1
	NE	0	0

NE：評価不能

■ 全生存期間 (OS) 【副次評価項目】

OSのKaplan-Meier曲線は以下の通りであり、死亡例はM療法群2例、G療法群1例であった。



開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

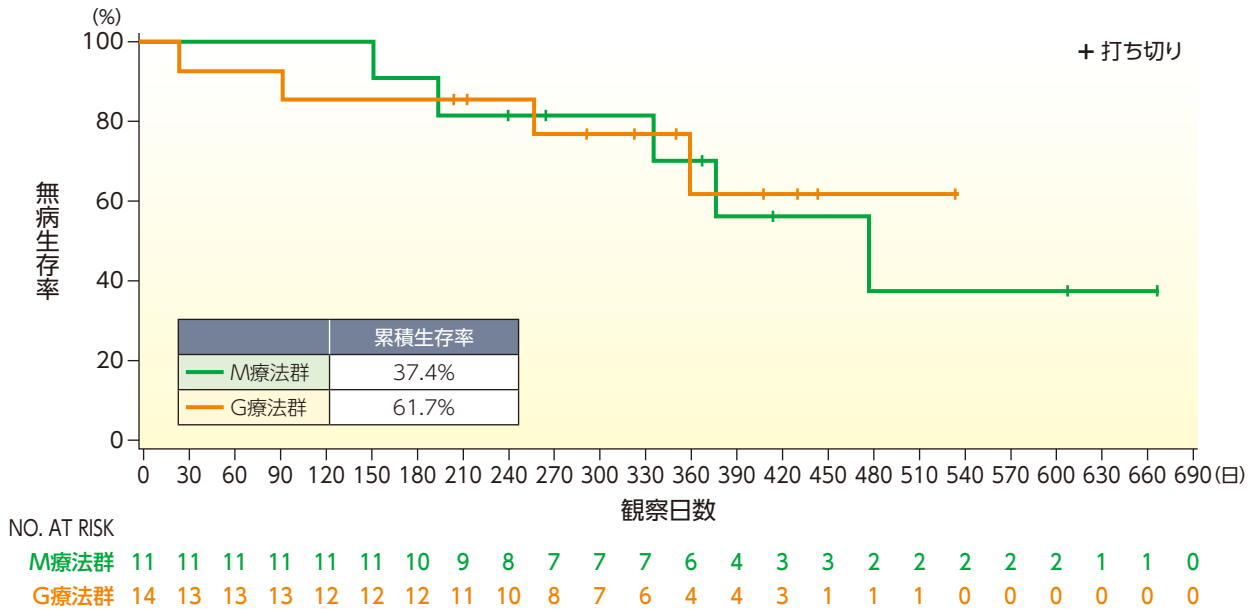
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

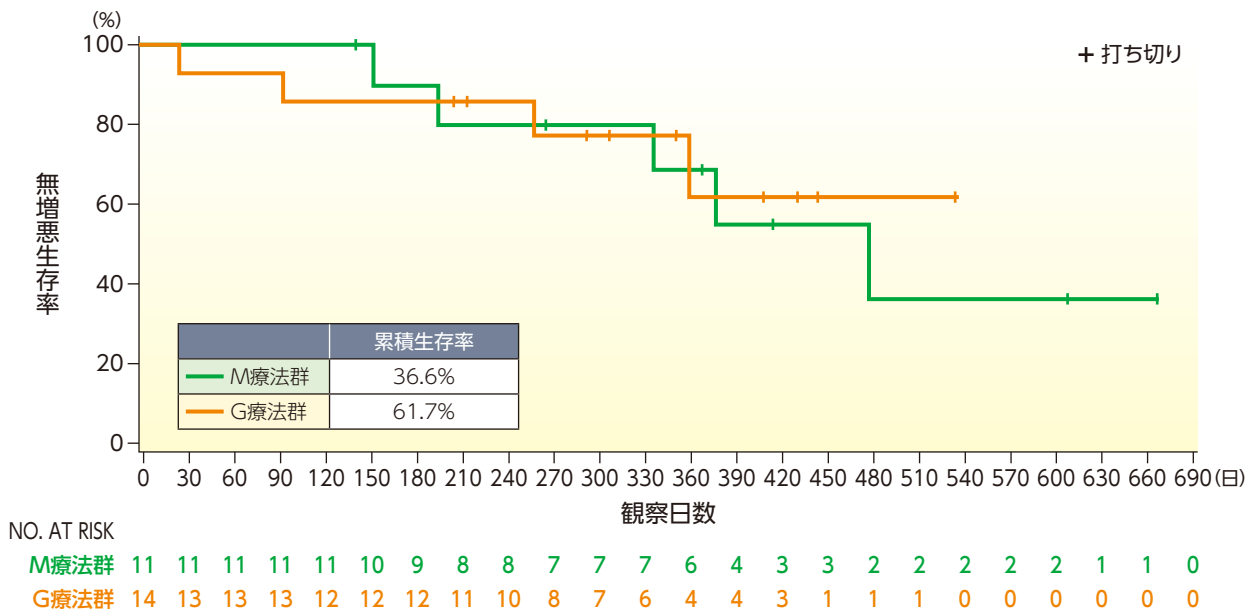
■ 無病生存期間 (DFS) 【副次評価項目】

DFSのKaplan-Meier曲線は以下の通りであった。



■ 無増悪生存期間 (PFS) 【副次評価項目】

PFSのKaplan-Meier曲線は以下の通りであり、PFSの平均値(±SD)はM療法群で386.1±42.8日、G療法群で307.2±33.1日であった。



開発の経緯
特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名 又は名称及び住所

IV. 臨床成績

3. 海外第Ⅲ相試験 (DIV-NB-301 試験)

(無作為化、非盲検、多施設共同、並行群間比較試験、海外データ、2001-2012年)⁷⁾

7) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (DIV-NB-301 試験)

【目的】 自家幹細胞移植 (ASCT) 施行前に受けた治療に対して CR^{*1}、VGPR^{*2}又は PR^{*3}を達成した高リスク群神経芽腫患者を対象として、イソトレチノインとユニツキシリン[®]免疫療法 (ユニツキシリン[®] + サルグラモスチム + アルデスロイキン) の併用群 [RA + 免疫療法群] は、骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の無イベント生存期間 (EFS) を RA 単独療法群 [RA 療法群] と比較して改善するか検討する。

*1 CR：完全奏効、*2 VGPR：非常に良い部分奏効、*3 PR：部分奏効

【対象】 高リスク群神経芽腫患者 251 例 (登録例)

有効性解析対象集団：intent-to-treat (ITT) 解析対象集団 226 例

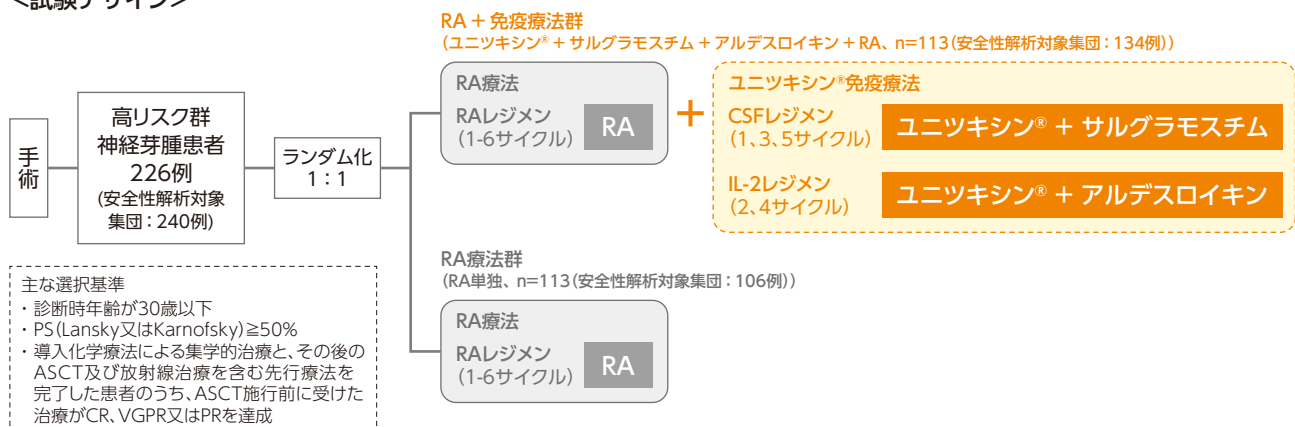
(RA + 免疫療法群：113 例、RA 療法群：113 例)

安全性解析対象集団：プロトコル治療を受けた全ての患者 240 例

(RA + 免疫療法群：134 例、RA 療法群：106 例)

【方法】 以下の通り、ランダムに割り付けを行った。なお、ASCT 施行後の生検により残存病変が確認された患者は非ランダムに RA + 免疫療法群に割り付けた (Stratum07 の患者：ITT からは除外、安全性解析対象集団には含めた)。

<試験デザイン>



1 サイクルあたりの日数は、CSF レジメン (1, 3, 5 サイクル) が 24 日、IL-2 レジメン (2, 4 サイクル) が 28 日、1 サイクルの開始から、6 サイクルにおける RA の最終投与までの期間は最大 164 日間であった。

ユニツキシリン[®]免疫療法

1-5 サイクル

ユニツキシリン[®] 25mg/m² を 10~20 時間かけて静脈内投与。投与は 4 日間連続で行い、ユニツキシリン[®] は 4 週ごとに投与する。

1, 3, 5 サイクル

サルグラモスチム 250 μ g/m² を皮下投与 (推奨) 又は 2 時間かけて静脈内投与。サルグラモスチム投与は、ユニツキシリン[®] 投与の 3 日前から開始して計 14 日間行う。

2, 4 サイクル

第 1 週にアルデスロイキン 3MIU/m² を持続点滴で 4 日間投与。第 2 週にアルデスロイキン 4.5MIU/m² を持続点滴で 4 日間投与。

RA 療法

1-6 サイクル

各サイクルの最後の 2 週間に、RA 160mg/m² (体重 12kg 超) 又は 5.33mg/kg (体重 12kg 以下) を経口投与。

【評価項目】 主要評価項目：無イベント生存期間 (EFS：再発、PD、続発性悪性腫瘍又は死亡をイベントとする)

副次評価項目：全生存期間 (OS) など

※本試験の RA 療法群、RA + 免疫療法群で使用されているサルグラモスチム、アルデスロイキン、イソトレチノインは神経芽腫に対しては国内未承認の薬剤です。

※国内におけるユニツキシリン[®]点滴静注 17.5mg/5mL の承認された用法及び用量は「フィルグラスチム (遺伝子組換え) 及びテセロイキン (遺伝子組換え) との併用において、通常、ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 17.5mg/m² (体表面積) を 10~20 時間かけて点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、1, 3, 5 サイクルは 4~7 日目、2, 4, 6 サイクルは 8~11 日目に投与する。」です。

【解析計画】 ITT解析対象集団では、実際に受けた治療に関わらず、ランダム化された治療群に基づいて解析した。RA療法群に割り付けられた患者は、本試験のランダム化部分が早期終了となった後、任意でRA+免疫療法群へのクロスオーバーを行った。有効性の全ての解析において、クロスオーバーを行った患者はランダム化された治療群に基づいて解析し、クロスオーバーを行った時点で打ち切りとした。一方、安全性解析対象集団は、実際に受けた治療(クロスオーバーを行った患者は、クロスオーバー前はRA療法群、クロスオーバー後はRA+免疫療法群)に基づいて解析した。

有効性の主要解析は2009年1月13日カットオフに基づく中間解析とし、安全性解析は2009年6月30日カットオフのデータを用いた。EFS、OSの生存曲線はKaplan-Meier法により推定し、有意水準0.05の両側ログランク検定を用いて、RA+免疫療法群とRA療法群の両群間で差の有無を検討した。

● 患者背景、ITT解析対象集団

ITT解析対象集団のベースライン時における患者背景は以下の通りであった。

項目		RA+免疫療法群 (n=113)	RA療法群 (n=113)
年齢中央値、歳[範囲]		3.9 [0.95-15.29]	3.5 [0.94-13.29]
性別	男性	71 (62.8%)	64 (56.6%)
	女性	42 (37.2%)	49 (43.4%)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	11 (9.7%)	11 (9.7%)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	100 (88.5%)	96 (85.0%)
	不明	2 (1.8%)	6 (5.3%)
人種	白人	95 (84.1%)	90 (79.6%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (7.1%)	8 (7.1%)
	アジア人	2 (1.8%)	4 (3.5%)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民	0 (0.0%)	2 (1.8%)
	混血	1 (0.9%)	2 (1.8%)
	その他	1 (0.9%)	0 (0.0%)
	不明	6 (5.3%)	7 (6.2%)
ASCT施行前の治療に対する腫瘍縮小効果	CR	40 (35.4%)	38 (33.6%)
	VGPR	47 (41.6%)	49 (43.4%)
	PR	26 (23.0%)	26 (23.0%)
INSS Stage	Stage 2a	4 (3.5%)	0 (0.0%)
	Stage 3	10 (8.8%)	16 (14.2%)
	Stage 4	89 (78.8%)	92 (81.4%)
	Stage 4S	2 (1.8%)	0 (0.0%)
	欠測	8 (7.1%)	5 (4.4%)
MYCN遺伝子	増幅あり	36 (31.9%)	45 (39.8%)
	増幅なし	52 (46.0%)	51 (45.1%)
	欠測	25 (22.1%)	17 (15.0%)
DNA倍数性	二倍体	35 (31.0%)	46 (40.7%)
	高二倍体	49 (43.4%)	48 (42.5%)
	欠測	29 (25.7%)	19 (16.8%)
腫瘍細胞の組織型	予後良好の組織型	4 (3.5%)	5 (4.4%)
	予後不良の組織型	68 (60.2%)	81 (71.7%)
	欠測	41 (36.3%)	27 (23.9%)
最後のASCT施行からの期間中央値、日[範囲]		74 [59-100]	76 [53-123]
APC中央値、個/ μ L[範囲]		2,465 [1,000-369,000]	2,652 [1,066-550,400]

INSS：国際神経芽腫病期分類、APC：絶対食細胞数

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

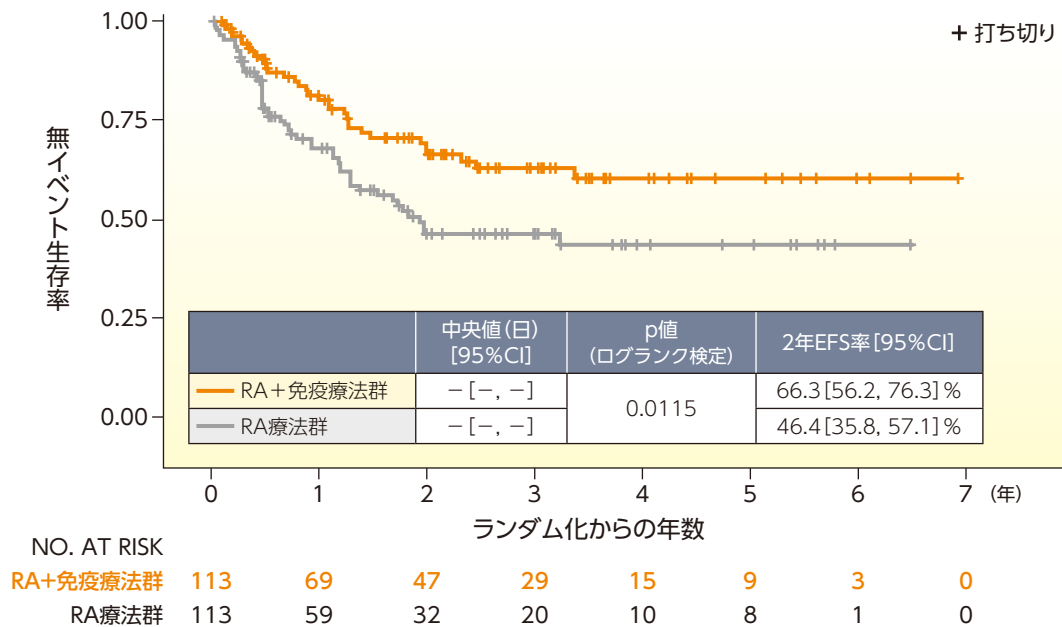
製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

● 有効性

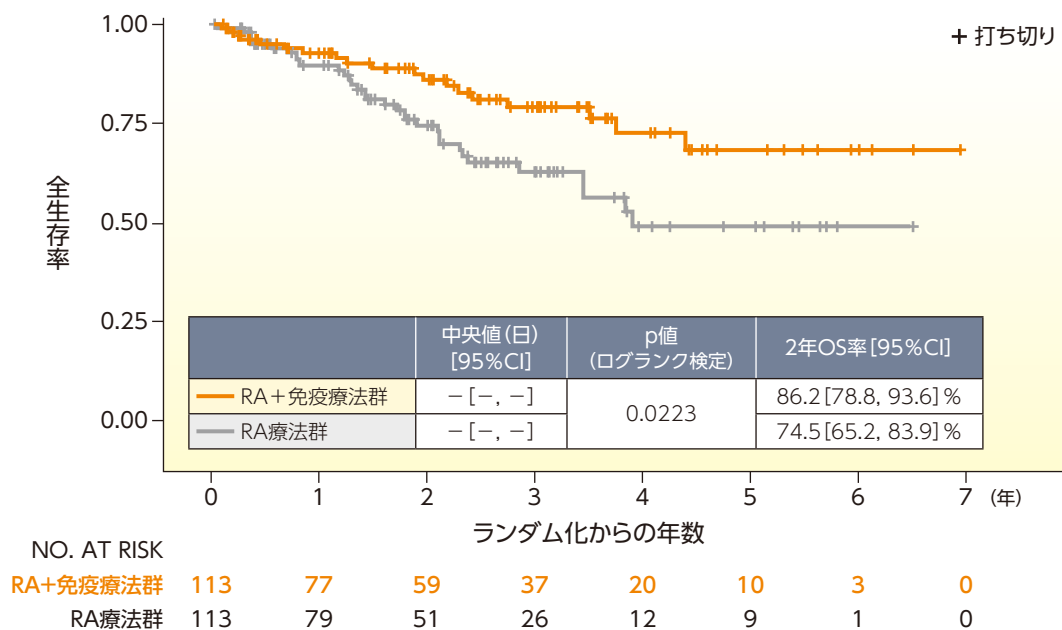
■ 無イベント生存期間 (EFS) 【主要評価項目、ITT解析対象集団、データカット日：2009年1月13日】

EFSのKaplan-Meier曲線は以下の通りであり、主要有効性解析の時点で打ち切りとなった患者の割合は、RA+免疫療法群では71%、RA療法群では56%であった。



■ 全生存期間 (OS) 【副次評価項目、ITT解析対象集団、データカット日：2009年1月13日】

OSのKaplan-Meier曲線は以下の通りであり、主要有効性解析の時点で打ち切りとなった患者の割合は、RA+免疫療法群では83%、RA療法群では71%であった。



● 安全性

■ 安全性の概要

安全性解析対象集団 (RA+免疫療法群134例、RA療法群106例、データカット日：2009年6月30日) のうち、有害事象はRA+免疫療法群132例 (98.5%)、RA療法群89例 (84.0%) に発現した。重篤な有害事象^{*1}はRA+免疫療法群70例 (51%)、RA療法群4例 (4%)、投与中止に至った有害事象はRA+免疫療法群6例 (4.3%)、RA療法群は不明、死亡に至った有害事象はRA+免疫療法群のみ1例に認められた。

*1 重篤な有害事象：RA+免疫療法群は安全性解析対象集団の134例に加えて、7サイクル目にRA療法群からクロスオーバー4例を含めて138例で解析

項目	RA+免疫療法群 (n=134)	RA療法群 (n=106)
全事象例数	132 (98.5%)	89 (84.0%)
全事象件数	4,734	1,026
治験薬と因果関係がある事象例数	131 (97.8%)	68 (64.2%)
治験薬と因果関係がある事象件数	3,962	565
重症度別の事象例数		
Grade 1	108 (80.6%)	60 (56.6%)
Grade 2	123 (91.8%)	57 (53.8%)
Grade 3	128 (95.5%)	60 (56.6%)
Grade 4	73 (54.5%)	23 (21.7%)
Grade 5	2 (1.5%)	0 (0.0%)
Grade 3以上の事象例数	129 (96.3%)	66 (62.3%)
Grade 3以上の事象件数	1,532	300

CTCAE ver. 3.0

■ 主な有害事象 (いずれかの群で全Grade50%以上の事象)

安全性解析対象集団	RA+免疫療法群 (n=134)		RA療法群 (n=106)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全事象例数	132 (98.5%)	129 (96.3%)	89 (84.0%)	66 (62.3%)
発熱	97 (72.4%)	54 (40.3%)	30 (28.3%)	6 (5.7%)
血小板障害	89 (66.4%)	52 (38.8%)	46 (43.4%)	26 (24.5%)
リンパ球減少症	86 (64.2%)	70 (52.2%)	39 (36.8%)	21 (19.8%)
薬物過敏症	81 (60.4%)	35 (26.1%)	9 (8.5%)	1 (0.9%)
低血圧	80 (59.7%)	22 (16.4%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)
低ナトリウム血症	77 (57.5%)	31 (23.1%)	13 (12.3%)	4 (3.8%)
腹痛	75 (56.0%)	39 (29.1%)	9 (8.5%)	0 (0.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	75 (56.0%)	31 (23.1%)	33 (31.1%)	3 (2.8%)
ヘモグロビン ^{*2}	68 (50.7%)	45 (33.6%)	23 (21.7%)	17 (16.0%)

*2 「ヘモグロビン」は、CTCAE ver. 3.0に基づき、基準値下限未満のヘモグロビン値 (すなわち、ヘモグロビン低値) を示す。

MedDRA ver. 13.1、CTCAE ver. 3.0

■ 重篤な有害事象、投与中止及び死亡に至った有害事象の内訳

安全性解析対象集団	RA+免疫療法群 (n=134)	RA療法群 (n=106)
重篤な有害事象 ^{*1}	感染症及び寄生虫症17例、低カリウム血症11例、低血圧11例、カテーテル関連感染10例、アナフィラキシー9例など	カテーテル関連感染2例など
投与中止に至った有害事象	6例 (内訳の詳細な記録なし)	不明
死亡に至った有害事象	毛細血管漏出症候群1例	なし

*1 重篤な有害事象：RA+免疫療法群は安全性解析対象集団の134例に加えて、7サイクル目にRA療法群からクロスオーバー4例を含めて138例で解析
MedDRA ver. 13.1

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

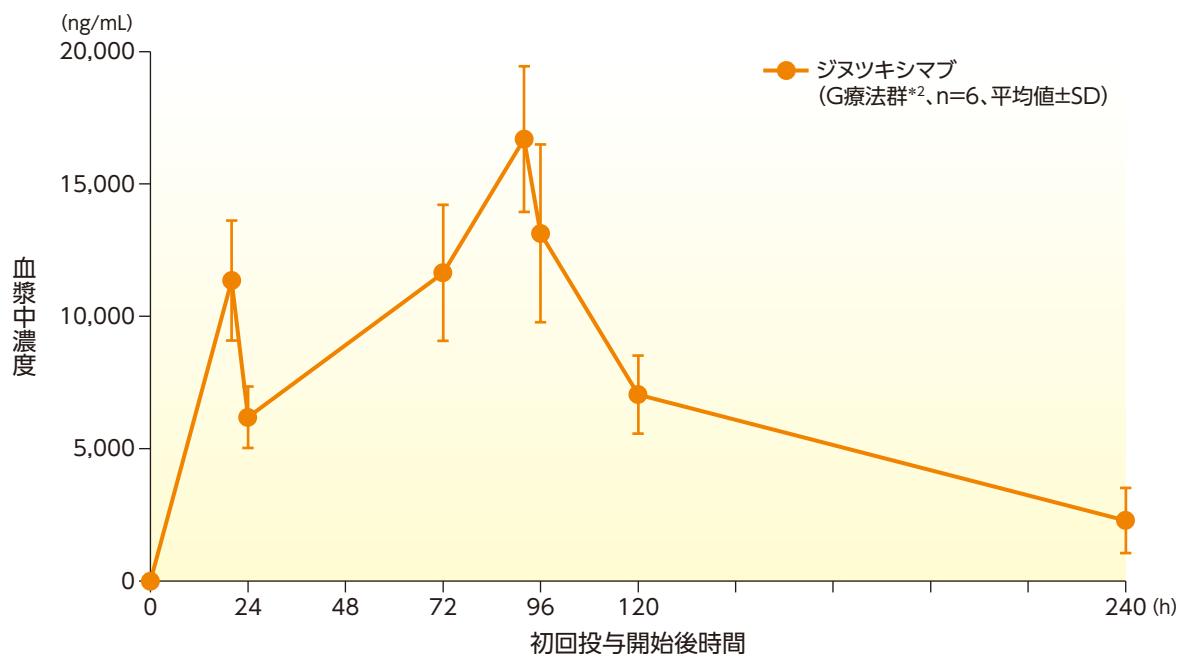
V. 薬物動態

1. 血中濃度 (反復投与)

(1) 日本人における成績 (GD2-PI試験)⁸⁾

大量化学療法を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者^{*1}に、フィルグラスチム及びテセロイキンとの併用下でユニツキシシン[®]17.5mg/m²を第1サイクルの第4～7日目に静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。

■ 第1サイクルのユニツキシシン[®]反復投与時におけるジヌツキシマブの血漿中濃度推移



■ ジヌツキシマブの薬物動態パラメータ

n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*3} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _z (L)
6	16.7 ± 2.75	82.3 (81.9, 83.4)	178 ± 25.1	2,164 ± 180 ^{*4}	66.4 ± 8.43 ^{*4}	0.0237 ± 0.00563 ^{*4}	2.27 ± 0.580 ^{*4}

平均値 ± SD

*1 臨床試験において薬物動態が評価された患者の年齢は3～10歳であった。

*2 G療法群：ユニツキシシン[®]、フィルグラスチム、テセロイキンを併用 [DIN/FIL/TEC群]

*3 中央値 (範囲)

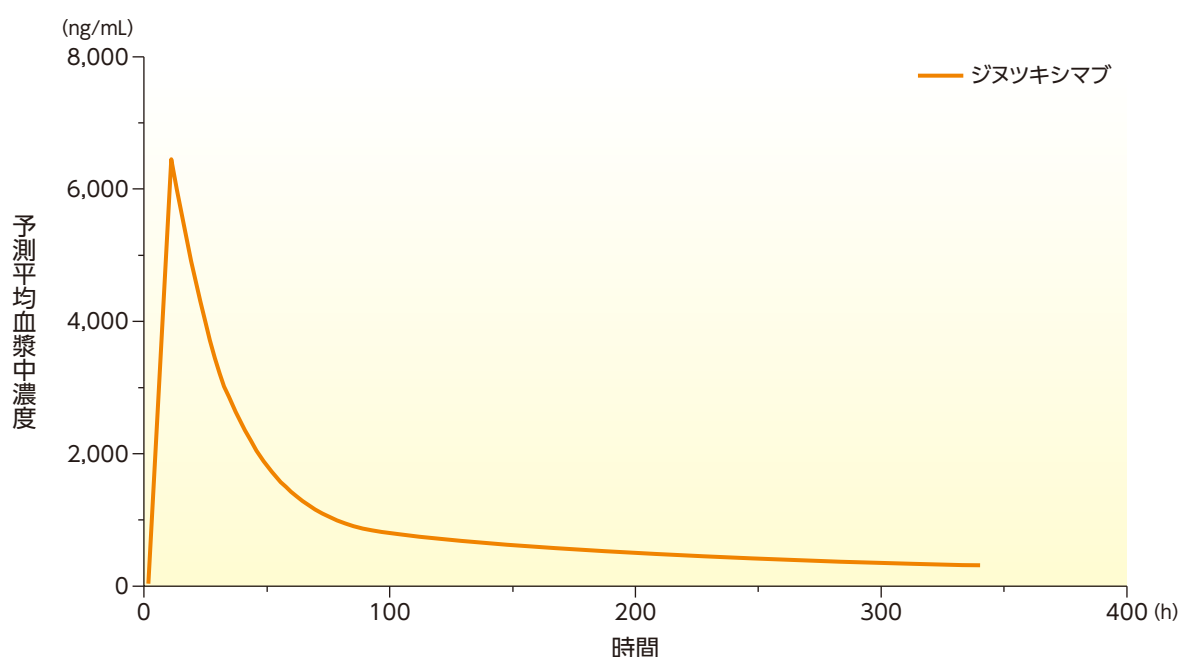
*4 n=5

(2) 外国人における成績 (DIV-NB-201試験) (外国人データ)⁹⁾

米国において、高リスク群神経芽腫患者27例を対象に、国内未承認のサルグラモスチム、アルデスロイキン及びイソトレチノイン併用下でユニツキシ[®]17.5mg/m²を4日間点滴静注した際のベイジアン法で推定したジヌツキシマブの薬物動態パラメータは以下の通りであった。なお、母集団予測平均血漿中濃度時間推移は、NONMEM*で得られた最終的な薬物動態パラメータ推定値に基づき、17.5mg/m²を10時間かけて静脈内投与する標準的な投与レジメンを用いて作成した。

*NONMEM：非線形混合効果モデル

■ ジヌツキシマブの母集団予測平均血漿中濃度時間推移



■ ベイジアン法で推定したジヌツキシマブの薬物動態パラメータ

n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	V _{ss} (L)	t _{1/2} (h)
27	6,468±719	518±418	5.37±1.47	240±135

平均値±SD、V_{ss}：定常状態の分布容積

※本試験で使用されているサルグラモスチム、アルデスロイキン、イソトレチノインは神経芽腫に対しては国内未承認の薬剤です。

※国内におけるユニツキシ[®]点滴静注17.5mg/5mLの承認された用法及び用量は「フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びテセロイキン（遺伝子組換え）との併用において、通常、ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）として1日1回17.5mg/m²（体表面積）を10～20時間かけて点滴静注する。28日間を1サイクルとし、1、3、5サイクルは4～7日目、2、4、6サイクルは8～11日目に投与する。」です。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

V. 薬物動態

2. 分布

ヒト(外国人データ)

海外で実施された第 I 相試験¹⁰⁾において、ジヌツキシマブを10~200mg/m²の範囲で単回又は反復投与したとき、V_dにばらつきが認められ、その値は0.8~164.9L/m²の範囲であった。V_dのばらつきの原因として腫瘍組織量及び腫瘍発現部位の違いが一因となっている可能性が考えられた。モノクローナル抗体は一般的に分子量が大きく、親水性であるため、V_dは血漿量(0.04L/kg)に等しいと考えられた¹¹⁾。

CHP1002試験¹²⁾で血漿中ジヌツキシマブ濃度を2-コンパートメントモデルで推定したV_cの平均値は0.14L/kgであり、V_cは血漿量の3倍を超えており、V_{dss}の平均値は0.55L/kgであったことから、ジヌツキシマブは血流を介して主に組織中に分布すると考えられた。

V_d: 分布容積、V_c: 中心コンパートメントの分布容積、V_{dss}: 定常状態の分布容積

3. 代謝

他の外来性タンパク質と同様に、ジヌツキシマブの代謝は、最終的に個々の構成アミノ酸への異化であると予測される。そのため、動物及びヒトを対象とした代謝試験は実施していない。

4. 排泄

ジヌツキシマブに関して、ヒトを対象とした代謝に関する正式な試験は実施していない。

国内第 I 相試験(GD2-PI試験)⁶⁾の1サイクルにおけるt_{1/2}(平均値±SD)はG療法群(n=5)で66.4±8.43時間であり、海外第 I 相試験¹⁰⁾で報告された14.G2a(ジヌツキシマブのアイソタイプスイッチ変異型)の投与歴のない被験者9例のt_{1/2β}(平均値±SD: 66.6±27.4時間)と同程度であった。

t_{1/2β}: β相半減期

※国内におけるユニツキシ[®]点滴静注17.5mg/5mLの承認された用法及び用量は「フィルグラスチム(遺伝子組換え)及びデセロイキン(遺伝子組換え)との併用において、通常、ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)として1日1回17.5mg/m²(体表面積)を10~20時間かけて点滴静注する。28日間を1サイクルとし、1、3、5サイクルは4~7日目、2、4、6サイクルは8~11日目に投与する。」です。

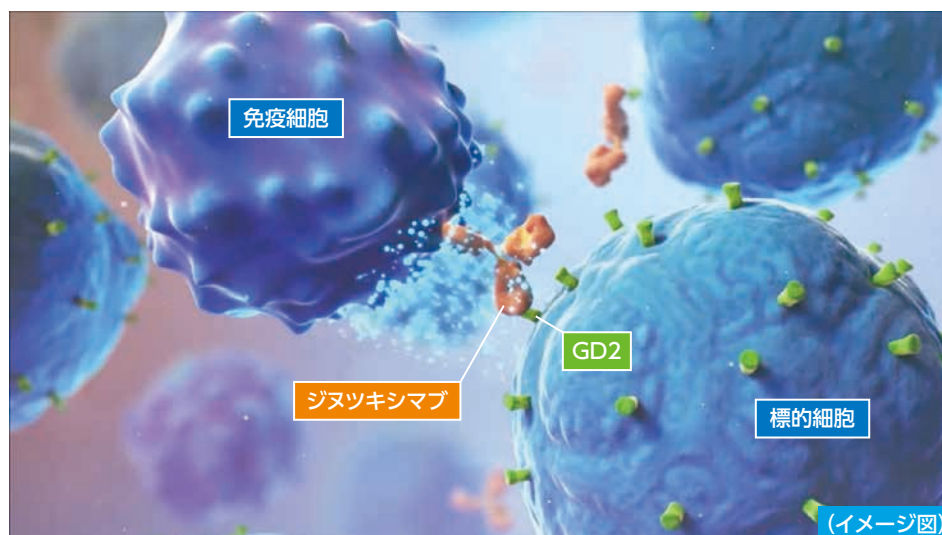
1. 作用機序

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

ジヌツキシマブは、GD2に対する抗体であり、神経芽腫細胞等の細胞膜上に発現するGD2に結合し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{1,13-15)}。また、ジヌツキシマブは、*in vitro*において、ヒト神経芽腫由来SMS-KCN、SMS-LHN及びLA-N-1細胞株に対して、ヒト末梢血単核球又は好中球存在下で増殖抑制作用を示した¹⁶⁾。

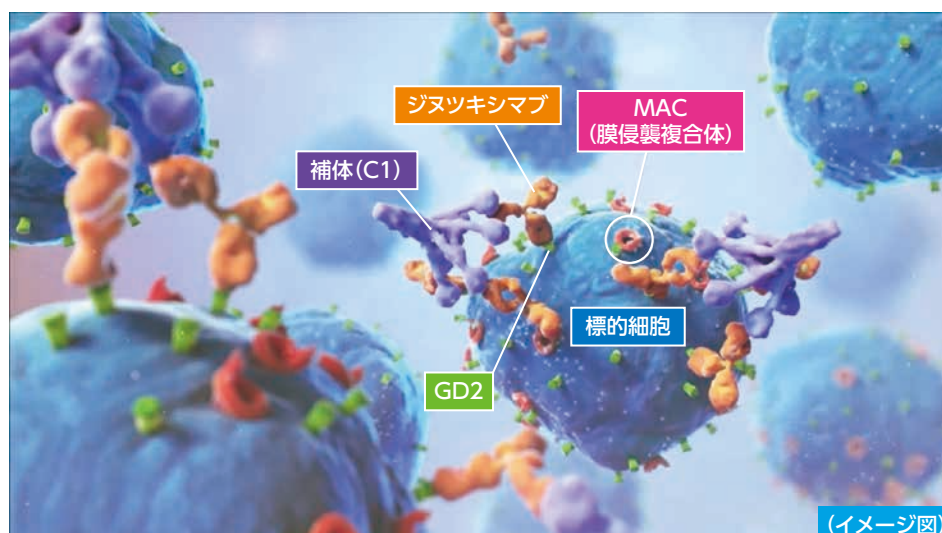
(1) ADCC活性¹⁾

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



(2) CDC活性¹⁾

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



開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

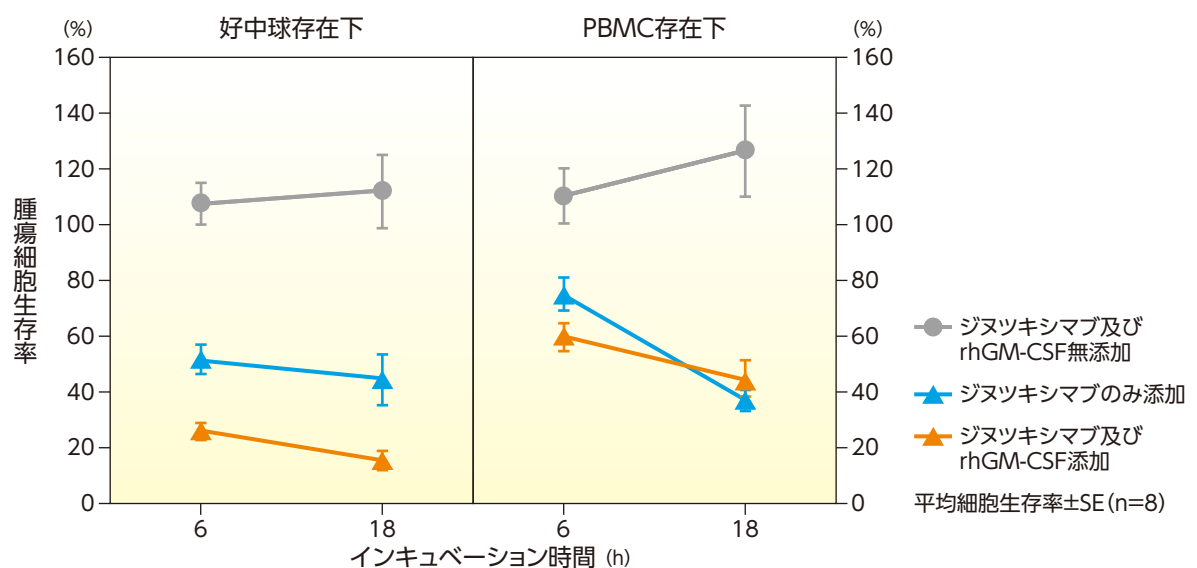
VI. 薬効薬理

2. 非臨床試験

(1) SMS-LHN^{*1}神経芽腫細胞におけるジヌツキシマブを介したADCC活性及びrhGM-CSF^{*2}併用時の抗腫瘍効果<in vitro>¹⁶⁾

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

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



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

*1 SMS-LHN：GD2陽性の神経芽腫細胞、*2 rhGM-CSF：遺伝子組換え型ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子

(2) 神経芽腫のマウスXenograftモデル^{*1}における抗GD2抗体(220-51)、rmGM-CSF^{*2}及びrhG-CSF^{*3}併用時の抗腫瘍効果<マウス>¹⁷⁾

神経芽腫のマウスXenograftモデルに抗GD2抗体(220-51)、rmGM-CSF及びrhG-CSFを組み合わせ投与した結果、220-51単独群と比較して、220-51+rmGM-CSF又は220-51+rhG-CSF群で、Day 7及び14の腫瘍体積比が有意に小さく、G-CSF併用による抗腫瘍効果の増強が示唆された。

■ 各群のDay 7、14及び21における腫瘍体積比(n=6/群)

群	Day 7	Day 14	Day 21
PBS(対照)	8.7±0.4	32.9±3.5	88.2±14.4
220-51単独	4.1±0.8 ^{*4}	19.6±4.0 ^{*4}	87.6±26.9
220-51+rmGM-CSF	3.2±0.6 ^{*5}	13.1±2.3 ^{*5}	47.0±11.5
220-51+rhG-CSF	3.3±0.4 ^{*5}	12.3±2.1 ^{*5}	49.3±6.9
220-51+rmGM-CSF+rhG-CSF	2.0±0.3 ^{*6}	7.2±1.4 ^{*6}	32.4±3.3 ^{*5}
rmGM-CSF単独	8.2±0.7	30.3±3.3	77.9±13.3
rhG-CSF単独	10.6±0.9	44.9±6.3	120.0±11.0
rmGM-CSF+rhG-CSF	8.3±1.0	33.5±3.6	96.5±8.5

平均値±SEM

方法：4～6週齢の雌の無胸腺マウス(n=6/群)の脇腹皮下にGD2陽性ヒト神経芽腫細胞(TGW)を移植し、腫瘍の最大径が5～10mmとなった後、上表の8群に分けた。

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

*2 rmGM-CSF：遺伝子組換え型マウス顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、*3 rhG-CSF：遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子

*4 p<0.05(vs 対照群)、*5 p<0.05(vs 220-51単独)、*6 p<0.05(vs 220-51+rmGM-CSF又は220-51+rhG-CSF)

[*4-6はMann-WhitneyのU検定]

PBS：リン酸緩衝生理食塩液、220-51：IgG3マウスモノクローナル抗体

VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験¹⁸⁾

(1) 中枢神経系に及ぼす影響<サル>

中枢神経系の安全性薬理試験は実施していない。

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

(2) 心血管系、呼吸器系に及ぼす影響<サル>

試験項目	動物種/系統	投与方法	用量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
一般状態に 及ぼす影響	カニクイザル (雄2例/群)	静脈内 (単回)	10.5、21	陰茎包皮の腫脹が、ジヌツキシマブ(遺伝子組換え) [以下、ジヌツキシマブ] 10.5mg/kg/日投与群の2例で投与中又は投与終了直後～投与終了2時間後まで認められた。また、21mg/kg/日投与群の1例で、投与中～投与終了2時間後まで認められた。陰部皮膚の赤変化が、10.5mg/kg/日投与群の1例で投与中のみ認められた。嘔吐が21mg/kg/日投与群の2例で、投与終了直後から30分の間に発現した。
心血管及び 呼吸系に 及ぼす影響	カニクイザル (雄3例)	静脈内 (単回)	14	投与前と比較して、投与後5～24時間に収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の上昇、心拍数の増加、PR間隔及びQT間隔の短縮並びに嘔吐が認められた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<サル>¹⁹⁾

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量 (mg/kg/日)	概略致死量、所見
カニクイザル (雄2例/群)	静脈内	1日間(1日1回)	10.5、21	概略致死量：>21mg/kg/日 10.5mg/kg/日：陰茎包皮の腫脹が2例、陰部皮膚の赤変化が1例 21mg/kg/日：陰茎包皮の腫脹が1例、嘔吐が2例

(2) 反復投与毒性試験<ラット、サル>²⁰⁾

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量 (mg/kg/日)	無毒性量 (NOAEL)、所見
SDラット (雌雄各10匹/群)	静脈内	28日間 (1日1回、 4日間連続投与後 3日間休薬する サイクルを4回 繰り返す)	0、5、15、45	NOAEL：<5mg/kg/日 【肝臓毒性】 AST、ALT、ALP及びコレステロールの増加、肝臓の小葉中心性うっ血、クッパー細胞の増加や肥大、肝細胞の核の大小不同及び肝細胞壊死並びに肝臓重量の増加等を用量相関的に観察。 【その他】 赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、網状赤血球(%)の増加、肝臓、脾臓の髓外造血及び骨髓での造血亢進等
幼若 カニクイザル (雌雄各1例/群)	静脈内	4日間(1日1回)	0、3、10、30	NOAEL：<3mg/kg/日 【一般状態の変化】 円背、振戦、運動性低下、歩行異常、散瞳、皮膚の赤変化等 【神経毒性】 背根神経節の神経線維変性及び神経細胞壊死等
幼若 カニクイザル (雌雄各4例/群)	静脈内	140日間 (1日1回、 4日間連続投与後 24日間休薬する サイクルを5回 繰り返す)	0、1、3、10	NOAEL：<1mg/kg/日 【一般状態の変化】 円背、振戦、運動性低下、歩行異常、散瞳、皮膚の赤変化等

(3) 遺伝毒性試験

ジヌツキシマブは組換えタンパクであり、デオキシリボ核酸、あるいはほかの染色体物質と直接反応する可能性が極めて低いと考えられることから、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

ジヌツキシマブは進行がん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していない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施していない。

なお、SDラットにおける28日間反復投与毒性試験、幼若カニクイザルにおける4日間投与忍容性試験及び幼若カニクイザルにおける5ヵ月間反復投与毒性試験において、雌雄の生殖器に臓器重量の変動あるいは病理組織学的変化は認められなかった²⁰⁾。

(6) 局所刺激性試験<ラット、サル>²¹⁾

局所刺激性はSDラットにおける28日間反復投与毒性試験、幼若カニクイザルにおける4日間投与忍容性試験及び幼若カニクイザルにおける5ヵ月間反復投与毒性試験の成績から評価した。SDラットにおける28日間反復投与毒性試験及び幼若カニクイザルにおける5ヵ月間反復投与毒性試験で、投与部位の病理組織学的所見に、対照群と投与群との間で差は認められなかった。幼若カニクイザルにおける4日間投与忍容性試験の病理組織学的検査で、投与部位の血管や血管周囲の炎症が30mg/kg/日投与群の雄及び10mg/kg/日投与群の雌で認められた。しかし、これらの所見は幼若カニクイザルにおける5ヵ月間反復投与毒性試験で対照群も含め認められていること、また30mg/kg/日投与群の雄で認められた投与部位の血管や血管周囲の炎症は、血栓形成を伴っていたことを考えあわせ、カテーテル留置に関連した変化であると判断した。

以上から、ジヌツキシマブの局所刺激性はないと考えられた。

(7) その他の毒性試験

① 組織交差反応性試験<in vitro>²²⁾

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

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

② 疼痛に関する機序検討試験<マウス、ラット、ウサギ、イヌ>²³⁾

臨床で認められる疼痛の機序を検討するために、14.G2a (GD2に対するマウスIgG2aモノクローナル抗体)あるいはジヌツキシマブを用いて、マウス、ラット及びウサギにおける単回投与試験並びにイヌにおける反復投与試験が実施されている²⁴⁻²⁷⁾。総じて、ジヌツキシマブ投与に伴う疼痛は、末梢神経又はミエリンあるいはその両方におけるGD2抗原へのジヌツキシマブの結合によって刺激された、機械的アロディニアの誘導が原因であることが示唆された。

VIII. 有効成分に関する理化学的知見／IX. 製剤学的事項

VIII. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称：ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)

Dinutuximab (Genetical Recombination)

分子式： $C_{6422}H_{9982}N_{1722}O_{2008}S_{48}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖： $C_{2153}H_{3335}N_{567}O_{668}S_{18}$

L鎖： $C_{1058}H_{1660}N_{294}O_{336}S_6$

分子量：約150,000

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

IX. 製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

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

測定項目：性状、pH、純度試験、生物活性及びタンパク質含量等

X. 取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存*¹

有効期間：18箇月

そ の 他：（1）遮光のため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。（凍結を避け、2～8℃で保存）*²
（2）振盪しないこと。

*¹ 製剤が包装された状態での貯法、*² 開封後の保存条件

XI. 包装

ユニツキシシ[®]点滴静注17.5mg/5mL：1バイアル（5mL）



（実寸大）

XII. 関連情報

承認 番 号：30300AMX00291000

承認 年 月：2021年6月

薬価基準収載年月：2021年8月

販売 開 始 年 月：2021年9月

再審査期間満了年月：2031年6月

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。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

XII. 主要文献

- 1) Mujoo K, et al. Cancer Res. 1987, 47 (4), 1098-1104.
- 2) Yanagisawa M, et al. ASN NEURO. 2011, 3 (2), 69-74.
- 3) Xu J, et al. Cell Physiol Biochem. 2009, 23 (4-6), 415-424.
- 4) 社内資料：免疫原性(2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2.3)
- 5) 承認時評価資料：国内第Ⅱb相試験(GD2-PⅡ試験)
- 6) 承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱa相試験(GD2-PI試験)
- 7) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験(DIV-NB-301試験)
- 8) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱa相試験(試験番号：GD2-PI)(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 9) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験(DIV-NB-201試験)
- 10) Huang CS, et al. Uttenreuther-Fischer MM. 1995, 41 (6), 331-338.
- 11) Keizer RJ, et al. Clin Pharmacokinet. 2010, 49 (8), 493-507.
- 12) Desai AV, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2014, 74 (5), 1047-1055.
- 13) Barker, et al. Cancer Res. 1991, 51 (1), 144-149.
- 14) Kendra K, et al. J Immunother. 1999, 22 (5), 423-430.
- 15) Zeng Y, et al. Mol Immunol. 2005, 42 (11), 1311-1319.
- 16) 社内資料：神経芽腫細胞の増殖におけるch14.18を介したADCC及び好中球の役割
(Chen RL, et al. Cancer Immunol Immunother. 2000, 48 (11), 603-612.)
- 17) Fukuda M, et al. Int J Mol Med. 1998, 2 (4), 471-475.
- 18) 社内資料：安全性薬理試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.4)
- 19) 社内資料：単回投与毒性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.2)
- 20) 社内資料：反復投与毒性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3)
- 21) 社内資料：局所刺激性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.7)
- 22) 社内資料：組織交差反応性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.8.1)
- 23) 社内資料：疼痛に関する機序検討試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.8.2)
- 24) Vriesendorp FJ, et al. Cancer. 1997, 80 (12 Suppl), 2642-2649.
- 25) Slart R, et al. Pain. 1997, 69 (1-2), 119-125.
- 26) Xiao WH, et al. Pain. 1997, 69 (1-2), 145-151.
- 27) Sorkin LS, et al. Brain Res. 2002, 930 (1-2), 67-74.

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：

大原薬品工業株式会社

文献請求先及び問い合わせ先：

大原薬品工業株式会社 お客様相談室

〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階

電話：0120-419-363 FAX：03-6740-7703

URL：<https://www.ohara-ch.co.jp>

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所



URL : <https://unituxin.jp>



大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15