ユニツキシン点滴静注 17.5mg/5mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は大原薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大原薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....3
1.5.2 開発の経緯.....3
1.5.2.1 抗 GD2 抗体治療の開発.....3
1.5.2.2 サイトカインを併用した抗 GD2 抗体免疫治療の開発.....3
1.5.2.3 高リスク神経芽腫に対する開発.....4
1.5.2.4 欧米での承認状況.....5
1.5.2.5 対象疾患／治療法／開発の意義.....5
1.5.3 医薬品医療機器総合機構との対面助言.....7
1.5.4 神経芽腫を対象にした開発の経緯.....8
1.5.4.1 品質.....10
1.5.4.2 非臨床試験.....10
1.5.4.3 臨床試験（国外）.....10
1.5.4.4 臨床試験（国内）.....11
1.5.5 特徴及び有用性.....12
1.5.6 臨床データパッケージの概要.....12
1.5.7 申請時の効能・効果及び用法・用量.....18
1.5.8 参考文献.....19

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
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
	chimeric 14.18	（OP-08 の別名）
ch14.18-NCI	－	米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI））により製造されたキメラ抗体 14.18
ch14.18-UTC	－	United Therapeutics Corporation（UTC）により製造されたキメラ抗体 14.18
COG	Children’s Oncology Group	米国小児がん多施設共同臨床試験グループ
CSF	colony-stimulating factor	コロニー刺激因子
EFS	event-free survival	無イベント生存率
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
GD	disialoganglioside	ジシアロガングリオシド
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OP-08	－	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
RA	isotretinoin	－
UTC	United Therapeutics Corporation	－

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ジシアロガングリオシド（disialoganglioside：GD）2 は正常な神経細胞，メラノサイト，末梢神経に局在しているが，神経芽腫細胞にも特異的に発現する糖脂質である[1,2]．GD2 は神経芽腫の他にメラノーマ，脳腫瘍，小細胞肺癌，肉腫の一部にも発現する．抗 GD2 抗体の開発当初はマウス免疫グロブリン G（IgG）3 クラス抗体として 3F8 及び Mab 14.18 が同定され，成人メラノーマでの臨床試験が行われた．この抗体の神経芽腫への抗腫瘍効果は 1980 年代に Mujoo らにより確認されている[3]．

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）（以下，本剤）は，GD2 抗原の 14.18 といわれるエピトープのヒトーマウスキメラ抗体（chimeric 14.18）（以下，ch14.18）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 の定常部から構成される分子量約 150,000 の糖タンパク質である．本剤の抗腫瘍作用は抗原 GD2 と特異的に反応して，抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：ADCC）作用及び補体依存性細胞傷害（complement-dependent cytotoxicity：CDC）作用を介して，神経芽腫細胞の溶解を惹起する．

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 抗 GD2 抗体治療の開発

マウス免疫グロブリン G（IgG）3 クラス抗体の 1 つである 3F8 は最も早く臨床応用された抗 GD2 抗体で，1980 年代終わりに Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）で単剤での第 I 相試験が実施された．

一方，欧州及び米国では IgG3 クラスの Mab 14.18 を改良した製剤が開発された．Mab 14.18 の定常部を IgG2a にした 14.G2a がヒトにおける ADCC 活性，CDC 活性の増強が期待できることから，非臨床試験（神経細胞で起こる補体結合反応が疼痛を惹起することや反復毒性試験など）に続いて，神経芽腫に対する第 I 相試験が単剤[4,5]及び ADCC 活性増強目的で interleukin-2（IL-2）製剤との併用[6]で行われ，CDC 活性が 14.G2a を投与したヒト血清でも確認された．

その後，発現した抗マウス抗体（HAMA）や，アレルギー反応などを抑制するため及び効果減弱を避けるために，Mab 14.18 及び 14G2a の可変部分と，ヒト IgG1 の定常部からなるキメラ抗体のジヌツキシマブが開発された．

1990 年に入り，国外で成人メラノーマ患者を対象に本剤の第 I 相試験が最初に行われ（protocol B89-0005）[7]，次いで Yu らにより神経芽腫患者を対象に第 I 相試験が実施された（protocol POG-9347）[8]．

1.5.2.2 サイトカインを併用した抗 GD2 抗体免疫治療の開発

14.G2a の神経芽腫に対する第 I 相試験[9]で ADCC 作用及び CDC 作用[10]を介した抗腫瘍効果が確認されたため，上記の通り Children’s Cancer Group（CCG）により GD2 陽性腫瘍

（神経芽腫，骨肉腫，メラノーマなど）に対して 14.G2a に IL-2 を併用した第 Ib 相試験が実施された[6]．その結果，IL-2 併用により 14.G2a の一回投与量は単剤投与に比べ若干の減量となった．併用での安全性評価では Grade3～4 の疼痛の発現割合は 42%と単剤の発現割合と同程度であり，その他，アレルギー反応，アナフィラキシー，発疹なども認められた．IL-2 特異的な感染と特定されない Grade 3 の発熱の発現割合が 52%であり忍容性に影響があったが，いずれの有害事象も支持療法により管理可能であった．有効性評価では 23 例中神経芽腫患者で部分奏効が 1 例, 骨肉腫患者で完全奏効が 1 例と奏効も確認された. また HAMA は 9／21 例で単剤よりも抑制されていることが確認された.

米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）により製造されたキメラ抗体 14.18（ch14.18-NCI）では，成人メラノーマ患者を対象に IL-2 製剤としてテセロイキンを用いた併用第 I 相試験（protocol B90-0014）が実施され，リンパ球数の増加，ADCC 活性能増強により，メラノーマにおいて奏効例が確認された[11]．神経芽腫患者単独でのジヌツキシマブと IL-2 併用の第 I 相試験は実施されていない.

また ADCC 活性は，単核球以外に好中球の関与が大きいこと[12]が知られていることから，成人メラノーマ患者（protocol B93-0009）[13]，神経芽腫患者[8]に対して ch14.18 と顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）を併用する第 I 相試験も実施された.

その結果，ジヌツキシマブ 50 mg/m^2 では神経因性疼痛，Grade 3 の蕁麻疹，Grade 4 の嘔吐が確認されたため，40 mg/m^2 が推奨用量として決定された.

1.5.2.3 高リスク神経芽腫に対する開発

IL-2 と GM-CSF の両サイトカイン製剤を交互に併用する治療法として，第 I 相試験が Children’s Oncology Group（COG）により実施された（CCG-0935A 試験）[14]．その結果，用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）の発生状況に基づきジヌツキシマブは 25 mg/m^2×4 日静脈内投与し，1，3，5 コースは GM-CSF 250 μg/m^2 をジヌツキシマブと同日の 4 日間，2，4 コースは IL-2（aldesleukin）をジヌツキシマブ投与前の 1 週目に 300 万 IU/m^2 を 4 日間, 2 週目に 450 万 IU/m^2 を 4 日間とするレジメンに決定した. なお, 有害事象に関しては, 神経因性疼痛が最も発現頻度が高く，次に発熱，低血圧，毛細血管漏出症候群（CLS）が認められた．しかし，これら有害事象は対症療法で管理可能であると判断された.

DIV-NB-301 試験（ジヌツキシマブの有効性を示した試験）

CCG-0935A 試験の結果を受けて COG は，高リスク神経芽腫患者で大量化学療法を含む集学的治療が終了し部分奏効以上が得られている被験者（終了後再発徴候のない例）を対象に本試験を実施した． isotretinoin（RA）単独投与群を対照として（RA 療法群），RA にジヌツキシマブ及びコロニー刺激因子（CSF）を併用した場合と，CSF を IL-2 に変更した交代療法のレジメン（RA+免疫療法群）を 28 日 1 コースで 5 コース行う群にランダムに割り付けた．無イベント生存率（EFS）をエンドポイントにした試験を実施した結果，2 年時の中間解析で有効中止（α 消費関数 Lan-DeMets）が勧告された（2 年 EFS において RA 療法群

46% vs RA＋免疫療法群 66%（p=0.01），2 年全生存割合において同様に 75% vs 86%（p=0.02））[15]．

1.5.2.4 欧米での承認状況

DIV-NB-301 試験の結果を踏まえて，NCI より開発を引継いだ United Therapeutics Corporation（UTC）は米国で承認申請を行い，高リスク神経芽腫の集学的治療後寛解例について，GM-CSF（sargramostim），IL-2（aldesleukin）を交互で併用する本剤の免疫療法及び isotretinoin 長期間歇内服の分化誘導療法の併用療法は，2015 年 3 月 10 日に「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」の効能・効果で承認され，UTC が本剤「米国販売名：Unituxin®」を販売している．

欧州連合（European Union：EU）では 2015 年 8 月 14 日，カナダでは 2018 年 11 月 28 日に同様の効能・効果にて承認されている．

なお，供給上の問題（短期及び中期的に世界的な需要を満たすのに十分な量の本剤を供給することが困難）により，UTC は EU における承認を 2017 年に取り下げた．

1.5.2.5 対象疾患／治療法／開発の意義

1.5.2.5.1 対象疾患

神経芽腫は，国内では最大で年間 164 人程度[16-22]が発症する小児固形腫瘍である．神経芽腫は胎児期の神経堤細胞を起源とする細胞ががん化したもので，小児がんの中では白血病，脳腫瘍に次いで多く見られる腫瘍である．

なお，神経芽腫は，臨床病期，年齢，腫瘍細胞内の *MYCN* 遺伝子のコピー数，国際病理分類及び腫瘍細胞内の染色体の数の 5 つの予後因子を用いて低・中間・高の 3 つのリスク群に分類され[23]，低～中間リスク群の患者においては，治癒率は 9 割を超える．しかし，神経芽腫患者の約 6 割は高リスク群に分類され，その 5 年生存率は 5 割以下であり，小児固形腫瘍全体からみると最も予後が悪い疾患とされている[24]．

1.5.2.5.2 治療法

低～中間リスク群では無治療での経過観察あるいは化学療法や腫瘍の摘出手術が行われる．高リスク群では化学療法，外科療法，放射線治療，自己幹細胞移植を併用する大量化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われる．寛解が得られた症例については分化誘導療法，免疫療法あるいはメタヨードベンジルグアニジン（MIBG）療法等による維持療法が推奨されている．

初期の化学療法ではシスプラチン，エトポシド，ドキソルビシン，シクロホスファミドなどを用いた多剤併用療法が行われ，約 80%あるいはそれ以上の寛解導入率が得られている．

しかし，寛解例の多くは再発し，再発例に対する確立した救済療法もないため予後は非常に悪い．このため，現在の小児がん診療ガイドラインでは，高リスク群の再発後治療について『高リスク群の再発では確立した救済療法はなく，予後は不良である．この群に対しては臨床試験に基づく試験的治療を検討しても良い．』と記載されている．

集学的治療により寛解した後の維持療法として，RA 投与の有効性が示唆されているが，現時点で国内では未承認であり，個人輸入した薬剤で治療されている状況である．

米国において本剤を含む免疫療法は，DIV-NB-301 試験の結果を踏まえて承認されており，本剤を含む併用療法は高リスク神経芽腫の維持療法として使用され，長期生存率の改善をもたらしている．このため NCI が公表しているがん情報要約（PDQ®）[23] において，小児神経芽腫治療の標準治療として位置づけられている．一方，国内の神経芽腫治療においては本剤を含め維持療法として使用できる薬剤が承認されておらず，欧米に比べ予後の悪い状況が続いている．国内研究グループにより 1990 年代後半に行われた調査結果 [24] における高リスク神経芽腫患者の 2 年全生存 59%，5 年全生存 34%，10 年生存 29%から改善していない状況である．

1.5.2.5.3 開発の意義及び臨床的位置付け

前述したように国内では高リスク神経芽腫患者に対する化学療法剤による寛解導入療法はあるものの，現時点では寛解維持療法に対して製造販売承認された同種同効品や類似薬はない．そのため，高リスク神経芽腫患者の生存率はこれまでと大きな変化はなく，欧米に比して長期生存割合が低いものと推測される．承認された維持療法がない国内において，本剤に対する医療ニーズは高い．

本剤は米国において承認され，同様の効能・効果にて EU 及びカナダにおいても承認されている．米国では本剤を含む併用療法は高リスク神経芽腫患者の維持療法として使用され，NCI が公表している PDQ®において，小児神経芽腫治療の標準治療として位置づけられている．

以上より，本剤は国内においても神経芽腫治療における必須療法の一つになり得ると期待される．

なお，本剤は厚生労働省の「国内で医薬品医療機器法上未承認または適応外である医薬品等のリスト（2019 年 12 月 20 日時点のデータ）」に掲載されている．また，本剤の国内での開発における医師主導治験 2 試験は，いずれも日本医療研究開発機構（AMED）の「革新的がん医療実用化研究事業」として実施された．

1.5.2.5.4 国内における開発方針

欧米で承認されているレジメンを構成する併用薬剤が国内では製造販売承認が得られていないため，国内で使用可能な併用薬剤を用いたレジメンにおける有効性及び安全性を評価する開発方針とした．

国内で未承認の aldesleukin に代わる国内で使用可能な同じ IL-2 製剤として，テセロイキ

ン（遺伝子組換え）「販売名：イムネース®」を選択した．また，GM-CSF に代わる薬剤としてフィルグラスチム（遺伝子組換え）「販売名：グラン®」（G-CSF）を併用することを選択した．

投与方法は，フィルグラスチム又はテセロイキンとの併用療法であり，それぞれの用法及び用量は下記を予定している．

「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．」

1，3，5 コースにはフィルグラスチム（遺伝子組換え）として 5 μg/kg を 1 日目～14 日目に皮下投与する．

2，4，6 コースにはテセロイキン（遺伝子組換え）として 1 日 75 万単位/m^2（体表面積）を 1 日目～4 日目に，1 日 100 万単位/m^2（体表面積）を 8 日目～11 日目に 24 時間かけて点滴静注する．

なお，本剤は神経芽腫を予定される効能又は効果として 2020 年 8 月に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号（R2 薬）第 478 号］．

1.5.3 医薬品医療機器総合機構との対面助言

国内での本剤の開発は，平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）の研究採択を受け，大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科　原純一医師が研究代表者となり開始された．

開発計画及び治験計画に関しては，[redacted]が医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談を実施した（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施・[redacted]，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施・[redacted]）．その結果，[redacted]との PMDA から助言を受けた．このため，[redacted]そのため，第一段階として再発例を中心に日本独自の療法の実施可能性を数施設で確認し，国内療法における投与量及び投与法をともに固定後に，第二段階として[redacted]全国から選定された主要施設 10 施設程度で[redacted]という戦略が決定され，第一段階で決定された日本独自の療法が米国で承認されている療法と明らかに劣らないことを示す治験が計画された．

第一段階に関しては，医師主導治験として，2013 年 10 月～2015 年 12 月に国内第 I／IIa 相試験（GD2-PI 試験）が実施された．米国レジメン（DIV-NB-301 試験におけるレジメン）の併用薬 GM-CSF を G-CSF に変更した G 療法及び M-CSF に変更した M 療法の用量探索と忍容性を確認し，両療法ともに用量を決定し，有効性及び安全性の検討結果から，実施可能

性が示された．また，有効性に関して奏効割合も検討したところ両療法に有意な差はなかったが，薬剤の安定供給の観点から，G 療法が選択された．

その後，第二段階は医師主導治験として，主要評価項目を 2 年 EFS とし，G 療法の米国レジメンに対する非劣性を確認する目的で，2016 年 7 月～2019 年 9 月に国内第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）が実施された．その結果，主要評価項目の 2 年 EFS は G 療法で 80.8%（95%信頼区間：51.4～93.4%），米国レジメンで 62.3%（95%信頼区間：36.7～80.0%）であり，米国レジメンに対する G 療法のハザード比は 0.494（片側 70%信頼区間の上限:0.710）と治験実施計画書で規定した判断基準である片側 70%信頼区間の上限が 1.854 を下回ったことから，G 療法の米国レジメンに対する非劣性が示された．なお，安全性においては G 療法と米国レジメンに大きな違いはないと考えられた．

[redacted]，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PMDA と医薬品[redacted]相談（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施・[redacted]）を行なった結果，[redacted]との機構意見を得た．

また，平成[redacted]（20[redacted]）年[redacted] 月実施の医薬品[redacted]相談時に，「[redacted]」との指摘を受け，その実施の必要性について弊社は PMDA と医薬品[redacted]相談（平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施・[redacted]）を実施した結果，「[redacted]ことは受入れ可能と考える」との機構意見を得た．

1.5.4 神経芽腫を対象にした開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.4-1 に示す．

図 1.5.4-1 開発の経緯図

試験項目			担当会社
品質	物理化学的性質，規格及び試験方法		[redacted]
	安定性試験	原薬	
		製剤	

試験項目		担当会社
非臨床*	薬理（安全性薬理試験）	[redacted]
	薬物動態（吸収，分布，代謝，排泄）	
	毒性	

試験項目			担当会社	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
臨床	国外	CCG-0935 試験 (第I相)	UTC		8		10																					
		CCG-0935A 試験 (第I／IIa 相)	UTC				10				11																		
		POG-9347 試験 (第II相)	UTC	11			9																						
		DIV-NB-201 試験 (第II相)	UTC																			8		2					
		DIV-NB-301 試験 (第III相)	UTC								10							11											
		DIV-NB-302 試験 (第III相)	UTC																5				12	(継続中)					
		DIV-NB-303 試験 (第III相)	UTC																	1		1							
	国内	GD2-PI 試験 (第I／IIa 相)	医師主導治験																				10		12				
		GD2-PII /試験 (第IIb 相)	医師主導治験																							7			9

※：表中の 1~2 桁数字は月を表す.

1.5.4.1 品質

製剤の開発の経緯を「2.3.P.2. 製剤開発の経緯」に示す．本剤の保管温度は 2～8℃で，有効期間は 18 箇月と設定した．

1.5.4.2 非臨床試験

本剤は米国で 2015 年 3 月，EU で 2015 年 8 月及びカナダで 2018 年 11 月に承認され，臨床における有効性及び薬剤プロファイルは広く知られている．国内では新たに非臨床試験を実施せず，米国での生物製剤承認申請（BLA）の資料を用いた．

1.5.4.2.1 薬理試験

ch14.18 の薬理作用については，14.G2a 及び Mab 14.18 も含めて評価した．

In vitro 試験で，ch14.18，14.G2a 又は Mab 14.18 における，種々の腫瘍，神経芽腫細胞又はメラノーマ細胞への結合, GD2 陽性神経芽腫細胞及びメラノーマ細胞に対する ADCC 作用並びに CDC 作用について評価した．*In vivo* 試験で，メラノーマ細胞又は神経芽腫細胞を移植した動物における，ch14.18 又は Mab 14.18 の結合及び抗腫瘍活性を評価した．また副次的薬理試験として，ch14.18 又は 14.G2a を投与した際の疼痛誘発作用について検討した．

さらに，サルにジヌツキシマブを投与した際の，心血管系及び呼吸系に対する影響を評価した．

1.5.4.2.2 薬物動態試験

ジヌツキシマブの薬物動態は，サル，ラット又は幼若サルにおける反復静脈内投与試験で評価した．また，ch14.18 又は 14.G2a の分布をマウス及びイヌを用いて評価した．

1.5.4.2.3 毒性試験

ジヌツキシマブのラット（28 日間）及び幼若サル（4 日間及び 5 ヵ月間）の反復投与毒性試験，ラット，ウサギ及び幼若サルを用いて組織交差反応性試験を評価した．さらに，疼痛に関する機序について，マウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いて評価した．

1.5.4.3 臨床試験（国外）

第 I 相試験として CCG-0935 試験及び CCG-0935A 試験が実施され，第 II 相試験として POG-9347 試験，第 III 相試験として DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験，NCI 製剤と UT 製剤の同等性試験として DIV-NB-201 試験が実施された．

CCG-0935 試験では，自家骨髄移植又は幹細胞移植を施行した神経芽腫及び他の GD2 陽性悪性腫瘍の小児被験者を対象に OP-08 を 20 mg/m^2 で 4 日間静脈内投与し，DLT が認められるまで 30，40 及び 50 mg/m^2 と漸増し，安全性及び有効性が評価された．

CCG-0935A 試験では, 自家骨髄移植又は幹細胞移植救済療法後の神経芽腫及び他の GD2

陽性悪性腫瘍の小児被験者を対象に OP-08 を 20～40 mg/m^2 で 4 日間静脈内投与し，安全性及び有効性が評価された．

POG-9347 試験では，再発性又は難治性の神経芽腫の被験者を対象に OP-08 を 50 mg/m^2 で 4 日間静脈内投与し，有効性と安全性が評価された．

DIV-NB-301 試験では，骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の高リスク神経芽腫患者を対象に，OP-08 を 25 mg/m^2 で 4 日間静脈内投与するコースを 5 コース実施する米国レジメン群と，RA 免疫療法群とを比較し，有効性と安全性が評価された．

DIV-NB-302 試験では，高リスク神経芽腫患者を対象に，DIV-NB-301 試験無作為化後の継続試験として，有効性と安全性が評価された．

DIV-NB-303 試験では，高リスク神経芽腫患者を対象に，OP-08 を 25 mg/m^2 で 4 日間静脈内投与するコースを 5 コース実施し，安全性が評価された．

DIV-NB-201 試験では，骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の高リスク神経芽腫患者を対象に，OP-08 の NCI 製剤 25 mg/m^2 を 4 日間静脈内投与，又は OP-08 の UTC 製剤 17.5 mg/m^2 を 4 日間静脈内投与するコースをそれぞれ 5 コース実施し，薬物動態，安全性及び免疫原性が評価された．

1.5.4.4 臨床試験（国内）

医師主導治験として 2 試験が実施された．

第 I／IIa 相試験である GD2-PI 試験は，難治性神経芽腫に対する本剤のテセロイキン，M-CSF 製剤（ミリモスチム）併用免疫療法（M 療法）及び M-CSF 製剤を G-CSF 製剤（フィルグラスチム）に変更した併用免疫療法（G 療法）の実行可能性試験及び薬物動態試験が実施された．

用量探索の結果，CSF レジメンにおける DLT は発現せず，M 療法では，ミリモスチム，本剤ともに開始用量のレベル 1（600 万 U/m^2，17.5 mg/m^2）を，G 療法では，フィルグラスチム，本剤ともに開始用量のレベル 1（5 μg/kg，17.5 mg/m^2）を推奨用量に決定した．また，IL-2 レジメンにおいては，6 例中 2 例にテセロイキンについての DLT が発現したため，本剤は開始用量のレベル 1（17.5 mg/m^2）を，テセロイキンは増量コホートの検討はなく，開始用量のレベル 0（75 万 U/m^2（1 週目），100 万 U/m^2（2 週目））を推奨用量に決定した．

有効性及び安全性の検討結果から，本剤の M 療法及び G 療法の 2 療法ともに難治性神経芽腫に対する奏効と忍容性が認められ，難治性神経芽腫の治療法としてのこれら 2 療法の実行可能性が確認された．

また，GD2-PI 試験の第 IIa 相パートでは再発例及び高リスク初回治療寛解例に対して本剤併用 CSF レジメン（M 療法，G 療法 1,3,5 コース）及び IL-2 レジメン（2,4 コース）の各レジメンは治療法として可能であり，推奨用量を同定できた．国内では[redacted]こと，[redacted]ことから，最終的に本剤とテセロイキン及び G-CSF を併用する G 療法を選択した．

第 IIb 相試験である GD2-PII 試験は，高リスク神経芽腫に対する本剤，テセロイキン，

G-CSF 併用療法（G 療法）の有用性を米国レジメンと比較する試験が実施された.

主要評価項目とした無イベント生存率（EFS）について，G 療法の米国レジメンに対するハザード比は 0.494（片側 70%信頼区間の上限：0.710）であり，片側 70%信頼区間の上限が 1.854 を下回ったことから, G 療法の米国レジメンに対する非劣性が示された. Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では, 統計学的に有意な差はみられなかった（p＝0.3076）. EFS の中央値は両群ともに推定されず，2 年無イベント生存割合は G 療法で 80.8%（95%信頼区間：51.4～93.4%），米国レジメンで 62.3%（95%信頼区間：36.7～80.0%）であった.

以上のことから，高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例に対する維持療法として G 療法の有用性が示唆された．また，有害事象の発現傾向に群間差はないと考えられたことから，米国レジメンと比較して，G 療法の安全性に大きな差はないと考えられた.

1.5.5　特徴及び有用性

本剤は，キメラモノクローナル抗体であり，ヒトの神経外胚葉性腫瘍（神経芽腫など）に多く発現している抗原 GD2 と特異的に反応し，ADCC 作用及び CDC 作用を介して，神経芽腫細胞の溶解を惹起する.

高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例に対して本剤，IL-2，G-CSF 併用療法による維持療法で，神経芽腫の再発，増悪及び死亡を抑制する.

1.5.6　臨床データパッケージの概要

本剤の製造販売承認申請における臨床データパッケージの概要を表 1.5.6-1 に示した.

表 1.5.6-1　臨床データパッケージの概要（次頁に続く）

試験番号／実施国	試験の目的	試験デザイン	治験薬，投与方法	被験者数	対象	実施期間	評価／参考
GD2-PI／日本	安全性，薬物動態，有効性	第 I／IIa 相，多施設共同，非盲検，並行群間比較試験	第 I 相では，IL-2 レジメン，CSF レジメンの実行可能性を各レジメンのコース 1 の DLT の有無に従って決定する． 第 IIa 相では第 I 相で決定した用法・用量で各薬剤を投与する． 【G 療法】 1，3，5，7 コース：CSF レジメン 1）フィルグラスチム：Day1～14 まで，フィルグラスチム 5 μg/kg を皮下注射． 2）OP-08：Day4～7 まで，フィルグラスチム投与終了後，OP-08 を 17.5 mg/m^2，10～20 時間で静脈内投与． 2，4，6 コース：IL-2 レジメン 1）テセロイキン：Day1～4 まで，テセロイキン 75 万単位/m^2，Day8～11 までテセロイキン 100 万単位/m^2 を 24 時間で静脈内投与． 2）OP-08：Day8～11 まで，テセロイキン投与開始後に，OP-08 を 17.5 mg/m^2，10～20 時間で静脈内投与． 【M 療法】 1，3，5，7 コース：CSF レジメン 1）ミリモスチム：Day1～14 まで，ミリモスチム 600 万単位/ m^2 を 2 時間で静脈内投与． 2）OP-08：Day4～7 まで，ミリモスチム投与終了後，OP-08 を 17.5 mg/m^2，10～20 時間で静脈内投与． 2，4，6 コース：IL-2 レジメン 1）テセロイキン：Day1～4 まで，テセロイキン 75 万 U/m^2，Day8～11 までテセロイキン 100 万単位/m^2 を 24 時間で静脈内投与． 2）OP-08：Day8～11 まで，テセロイキン投与開始後に，OP-08 を 17.5 mg/m^2，10～20 時間で静脈内投与．	25 例（第 I 相 12 例，第 IIa 相 13 例）	第 I 相：難治性神経芽腫再発例 第 IIa 相：難治性神経芽腫再発例及び高リスク初回治療寛解例	2013 年 10 月～2015 年 12 月	評価

表 1.5.6-1　臨床データパッケージの概要（続き）

試験番号／実施国	試験の目的	試験デザイン	治験薬，投与方法	被験者数	対象	実施期間	評価 / 参考
GD2-PII ／ 日本	有効性，安全性，薬物動態	第 IIb 相，多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間比較試験	【G 療法】 1，3，5 コース：G 療法 CSF レジメン 1）フィルグラスチム：Day1～14 まで，フィルグラスチム 5 μg/kg を皮下注射. 2）OP-08：Day4～7 まで，フィルグラスチム投与終了後，OP-08 を 17.5 mg/m^2，10～20 時間で静脈内投与. 2，4，6 コース：G 療法 IL-2 レジメン 1）テセロイキン：Day1～4 まで，テセロイキン 75 万単位/m^2，Day8～11 までテセロイキン 100 万単位/m^2 を 24 時間で静脈内投与. 2）OP-08：Day8～11 まで，テセロイキン投与開始後に，OP-08 を 17.5 mg/m^2，10～20 時間で静脈内投与. 【米国レジメン】 1，3，5 コース：米国 CSF レジメン 1）sargramostim：Day1～14 まで，sargramostim 250 μg/m^2 を皮下注射. 2）OP-08：Day4～7 まで，sargramostim 投与終了後，OP-08 を 17.5 mg/m^2，10～20 時間で静脈内投与. 3）isotretinoin：Day11～24 まで，isotretinoin 160 mg/m^2（体重≦ >12 kg）又は 5.33 mg/kg（体重≦12 kg）を 1 日 2 回に分けて内服. 2，4 コース：米国 IL-2 レジメン 1）aldesleukin：Day1～4 まで，aldesleukin 300 万単位/m^2，Day8～11 まで aldesleukin 450 万単位/m^2 を 24 時間で静脈内投与. 2）OP-08：Day8～11 まで，aldesleukin 投与開始後に，OP-08 を 17.5 mg/m^2，10～20 時間で静脈内投与. 3）isotretinoin：Day15～28 まで，isotretinoin 160 mg/m^2（体重> 12 kg）又は 5.33 mg/kg（体重≦12 kg)を 1 日 2 回に分けて内服. 6 コース：米国 isotretinoin 単独レジメン Day1～14 まで，isotretinoin 160 mg/m^2（体重>12 kg）又は 5.33 mg/kg（体重≦12 kg）を 1 日 2 回に分けて内服.	35 例 （G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）	高リスク神経芽腫の集学的治療後寛解例	2016 年 7 月～2019 年 9 月	評価

表 1.5.6-1　臨床データパッケージの概要（続き）

試験番号／実施国	試験の目的	試験デザイン	治験薬，投与方法	被験者数	対象	実施期間	評価／参考
CCG-0935／米国	安全性，有効性	第 I 相，多施設共同，非盲検，非対照，非無作為化試験	【OP-08 の用法・用量】 OP-08 の投与量を 20 mg/m^2/日とし，用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）が認められるまで 30，40 及び 50 mg/m^2/日と漸増． 5 時間から 10 時間かけて静脈内投与，4 日間． 【GM-CSF の用法・用量】 GM-CSF を 250 μg/m^2/日，7 日間連続（Day 0～6）で 2 時間かけて静脈内投与．	23 例	自家骨髄移植又は幹細胞移植を施行した，神経芽腫及び他の GD2 陽性悪性腫瘍の小児患者	1995 年 8 月～1997 年 10 月	参考
CCG-0935A／米国	安全性有効性	第 I 相，多施設共同，非盲検，非対照，非無作為化試験	【OP-08 の用法・用量】 OP-08 を 20-40 mg/m^2/日，5～10 時間かけて静脈内投与．4 日間連続投与． 【GM-CSF の用法・用量】 1，3，5 コースに，GM-CSF を 250 μg/m^2/日，皮下投与（推奨）又は静脈内投与． 【IL-2 の用法・用量】 2，4 コースに IL-2 を 350 万 IU/m^2/日，4 日間静脈内投与し，第 2 週に IL-2 を 450 万 IU/m^2/日を 4 日間静脈内投与． 【RA の用法・用量】 1～6 コースの最後の 2 週間に，RA を 160 mg/m^2/日，1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与．	25 例	自家骨髄移植直後又は幹細胞移植救済療法後の神経芽腫及び他の GD2 陽性悪性腫瘍の小児患者	1997 年 10 月～2001 年 11 月	参考
POG-9347／米国及びカナダ	有効性安全性	第 II 相，多施設共同，非盲検，非対照試験	【OP-08 の用法・用量】 Day 1～4：OP-08 を 50 mg/m^2/日，5 時間かけて静脈内投与（合計 200 mg/m^2）．4 日間投与． 【GM-CSF の用法・用量】 Day 1～14：GM-CSF を 10 μg/kg/日，就寝前に皮下投与又は静脈内投与．14 日間投与．	32 例	再発性又は難治性の神経芽腫患者	1994 年 11 月～1997 年 9 月	参考

表 1.5.6-1　臨床データパッケージの概要（続き）

試験番号／実施国	試験の目的	試験デザイン	治験薬，投与方法	被験者数	対象	実施期間	評価／参考
DIV-NB-301／米国，カナダ，オーストラリア	有効性，安全性	第 III 相，多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間比較試験	【OP-08 の用法・用量】 1～5 コースに，OP-08 を 25 mg/m^2/日，5.75～20 時間かけて静脈内投与．4 日間連続投与． 【GM-CSF の用法・用量】 1，3，5 コースに，GM-CSF を 250 μg/m^2/日，皮下投与（推奨）又は 2 時間かけて静脈内投与． 【IL-2 の用法・用量】 2，4 コースの第 1 週に IL-2 を 300 万 IU/m^2/日，4 日間静脈内投与し，第 2 週に IL-2 を 450 万 IU/m^2/日，4 日間静脈内投与． 【RA の用法・用量】 1～6 コースの最後の 2 週間に，RA を 160 mg/m^2/日，1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与． ※上記は RA+免疫療法群の投与方法．RA 群では RA のみ上記のスケジュールで投与．	主要有効性解析時 (2009/1/13) 251 例 検証的解析時 (2009/6/30) 251 例 フォローアップ解析時 (2012/6/30) 255 例	骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の高リスク群神経芽腫患者	2001 年 10 月～2008 年 11 月 (無作為化された被験者の最後の登録日)	参考
DIV-NB-302／米国，カナダ，プエルトリコ，オーストラリア	有効性，安全性	第 III 相，多施設共同，非無作為化，非盲検試験 (DIV-NB-301 試験無作為化締め切り後の継続試験：RA+免疫療法群単群)	【OP-08 の用法・用量】 1～5 コースに，OP-08 を 25 mg/m^2/日，10～20 時間かけて静脈内投与．4 日間連続投与． 【GM-CSF の用法・用量】 1，3，5 コースに，GM-CSF を 250 μg/m^2/日，皮下投与(推奨)又は 2 時間かけて静脈内投与． 【IL-2 の用法・用量】 2，4 コースの第 1 週に IL-2 を 300 万 IU/m^2/日，4 日間静脈内投与，第 2 週に IL-2 を 450 万 IU/m^2/日，4 日間静脈内投与． 【RA の用法・用量】 1～6 コースの最後の 2 週間に，RA を 160 mg/m^2/日，1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与．	838 例 (無作為化の締切以降に収集された被験者のデータ：2013/12/31 データカット)	高リスク群神経芽腫患者	2009 年 5 月～2013 年 12 月カットオフ（本報告書の作成日（2014 年 3 月 21 日時点）で治験継続中）	参考

表 1.5.6-1 臨床データパッケージの概要（続き）

試験番号／実施国	試験の目的	試験デザイン	治験薬，投与方法	被験者数	対象	実施期間	評価／参考
DIV-NB-303／米国	安全性	第 III 相，多施設共同, 非無作為化, 非盲検試験	【OP-08 の用法・用量】 1～5 コースに，OP-08 を 25 mg/m^2/日，10～20 時間かけて静脈内投与．4 日間連続投与. 【GM-CSF の用法・用量】 1，3，5 コースに，GM-CSF を 250 μg/m^2/日，皮下投与（推奨）又は 2 時間かけて静脈内投与. 【IL-2 の用法・用量】 2，4 コースの第 1 週に IL-2 を 300 万 IU/m^2/日，4 日間乗客内投与，第 2 週に IL-2 を 450 万 IU/m^2/日，4 日間静脈内投与. 【RA の用法・用量】 1～6 コースの最後の 2 週間に，RA を 160 mg/m^2/日，1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与.	105 例	高リスク群神経芽腫患者	2010 年 1 月～2012 年 1 月	参考
DIV-NB-201／米国	薬物動態, 安全性, 免疫原性	第 II 相, 多施設共同，無作為化, 非盲検, 2 投与順, クロスオーバー試験 (NCI 製剤と UTC 製剤の同等性評価)	【OP-08 の用法・用量】 OP-08（ch14.18-UTC）：17.5 mg/m^2/日，各コース 4 日間静脈内投与. OP-08（ch14.18-NCI）：25 mg/m^2/日，各コース 4 日間静脈内投与. 【GM-CSF の用法・用量】 1，3，5 コースに，GM-CSF を 250 μ g/m^2/日，14 日間静脈内投与又は皮下投与. 【IL-2 の用法・用量】 2，4 コースの第 1 週に，IL-2 を 300 万 IU/m^2/日，4 日間静脈内投与し，第 2 週に 450 万 IU/m^2/日を 4 日間静脈内投与. 【RA の用法・用量】 1～6 コースの全てで，以下の用量を 14 日間経口投与. 体重 12 kg 超の場合：RA を 80 mg/m^2，1 日 2 回投与（1 日投与量：160 mg/m^2/日）．体重 12 kg 以下の場合：RA を 2.67 mg/kg，1 日 2 回投与（1 日投与量：5.33 mg/kg/日）．	28 例	骨髄破壊療法及び自家幹細胞移植による救援療法成功後の高リスク群神経芽腫患者	2012 年 8 月～2014 年 2 月	参考

1.5.7　申請時の効能・効果及び用法・用量

申請時の効能・効果及び用法・用量を表 1.5.7-1 に示す.

表 1.5.7-1　申請時の効能・効果及び用法・用量

効能・効果（申請時）	神経芽腫
用法・用量（申請時）	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.

1.5.8 参考文献

1） Schulz, G., et al., Detection of ganglioside GD2 in tumor tissues and sera of neuroblastoma patients. Cancer Res, 1984. 44(12 Pt 1): p. 5914-20.

2） Svennerholm, L., et al., Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord. Biochim Biophys Acta, 1994. 1214(2): p. 115-23.

3） Mujoo, K., et al., Disialoganglioside GD2 on Human Neuroblastoma Cells: Target Antigen for Monoclonal Antibody-mediated Cytolysis and Suppression of Tumor Growth. Cancer Research, 1987. 47(4): p. 1098-1104.

4） Handgretinger, R., et al., A phase I study of neuroblastoma with the anti-ganglioside GD2 antibody 14.G2a. Cancer Immunol Immunother, 1992. 35(3): p. 199-204.

5） Murray, J., et al., Phase I trial of murine monoclonal antibody 14G2a administered by prolonged intravenous infusion in patients with neuroectodermal tumors. J Clin Oncol, 1994. 12(1): p. 184 - 193.

6） Frost, J.D., et al., A phase I/IB trial of murine monoclonal anti-GD2 antibody 14.G2a plus interleukin-2 in children with refractory neuroblastoma: a report of the Children's Cancer Group. Cancer, 1997. 80(2): p. 317-33.

7） Yamane, B.H., et al., The development of antibody-IL-2 based immunotherapy with hu14.18-IL2(EMD-273063) in melanoma and neuroblastoma. Expert Opin Investig Drugs, 2009. 18(7): p.991-1000.

8） Ozkaynak, M., et al., Phase I study of chimeric human/murine anti-ganglioside G(D2) monoclonal antibody (dinutuximab) with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in children with neuroblastoma immediately after hematopoietic stem-cell transplantation: a Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol, 2000. 18(24): p. 4077 - 4085.

9） Handgretinger, R., et al., A phase I study of neuroblastoma with the anti-ganglioside GD2 antibody 14.G2a. Cancer Immunol Immunother, 1992. 35(3): p. 199-204.

10） Yu, A., et al., Phase I trial of a human-mouse chimeric anti-disialoganglioside monoclonal antibody dinutuximab in patients with refractory neuroblastoma and osteosarcoma. J Clin Oncol, 1998. 16(6): p. 2169 - 2180.

11） Albertini, M.R., et al., Phase IB trial of chimeric antidisialoganglioside antibody plus interleukin 2 for melanoma patients. Clinical Cancer Research, 1997. 3(8): p. 1277-1288.

12） Chen, R.L., C.P. Reynolds, and R.C. Seeger, Neutrophils are cytotoxic and growth-inhibiting for neuroblastoma cells with an anti-GD2 antibody but, without cytotoxicity, can be growth-stimulating. Cancer Immunol Immunother, 2000. 48(11): p. 603-12.

13） Murray, J.L, et al, Phase Ia/Ib trial of anti-GD2 chimeric monoclonal antibody 14.18 (ch l4. 18) and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) in metastatic melanoma. J Immunother Emphasis Tumor Immunol, 1996. 19:206-217.

14） Gilman, A., et al., Phase I study of dinutuximab with granulocyte-macrophage colony-

stimulating factor and interleukin-2 in children with neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation or stem-cell rescue: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol, 2009. 27(1): p. 85 - 91.

15）Yu, A., et al., Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med, 2010. 363(14): p. 1324 - 1334.

16）日本小児血液がん学会 疾患登録数 2020 年 6 月 5 日現在 https://www.jspho.jp/disease_record.html

17）家原 他. 小児がん登録 ―神経芽腫登録を中心に―. 京都府立医科大学雑誌. 2011, Vol. 120, No. 4, p. 219-224.

18）日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍,2014 年登録症例の全国集計結果の報告. 日本小児外科学会会誌. 2016, Vol. 52, No. 1, p. 135-170.

19）日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍,2016 年登録症例の全国集計結果の報告. 日本小児外科学会会誌. 2018, Vol. 54, No. 1, p. 136-172.

20）日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍,2017 年登録症例の全国集計結果の報告. 日本小児外科学会会誌. 2019, Vol. 55, No. 1, p. 135-173.

21）Cohn SL., et al. The International Neuroblastoma Risk Group （INRG） Classification System:An INRG Task Force Report. J Clin Oncol. 2009, Vol. 27, No. 2, p. 289-297.

22）七野 他. 神経芽腫に対する集学的治療法：化学療法を中心に. 小児がん. 2010, Vol. 47, No.1, p. 046-052.

23）PDQ®日本語版のがん情報要約 2）より抜粋 神経芽腫の治療（高リスク神経芽腫の治療）http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japaneses.jsp?Pdq_ID=CDR0000062786#wrapper

24）Kaneko M., et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol. 1999, Vol. 21, No. 3, p. 190-197.