目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....2
1.6.1　外国における使用状況等.....2
1.6.2　米国添付文書.....3
1.6.2.1　米国添付文書の原文.....3
1.6.2.2　米国添付文書の和訳（概要）.....24
1.6.3　企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の原文.....49

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）は，2015 年 3 月 10 日に米国において「前治療の一次治療である多剤・集学的療法で少なくとも部分奏効以上を示した高リスク神経芽腫の小児患者における顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF），インターロイキン-2（IL-2）及び 13-cis-retinoic-acid（RA）との併用療法」の適応で承認され，同年 8 月 14 日に欧州において承認された．また，2018 年 11 月 28 日にカナダにおいて米国と同様の適応で承認された．なお，欧州では供給上の問題から 2017 年に承認取下げが行われている．2020 年 7 月現在，米国及びカナダの 2 ヵ国で承認されている．

国外の添付文書として米国添付文書の原文及び和訳（概要）を 1.6.2 に，企業中核データシート（Company Core Data Sheet:CCDS）の原文を 1.6.3 に示す．

本剤の米国及びカナダにおける承認状況の概要を表 1.6.1-1 に示す．

表 1.6.1-1　米国及びカナダにおける承認状況の概要

国名	米国	カナダ
会社名	United Therapeutics Corp.	
販売名	UNITUXIN® - dinutuximab injection	PrUNITUXIN® Dinutuximab for injection
承認年月日	2015 年 3 月 10 日	2018 年 11 月 28 日
剤形 含量	注射剤（単回使用バイアル入り） 17.5 mg/5 mL（3.5 mg/mL）	
効能・効果	前治療の一次治療である多剤・集学的療法で少なくとも部分奏効以上を示した高リスク神経芽腫の小児患者における，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF），インターロイキン-2（IL-2）及び 13-cis-retinoic acid（RA）との併用療法	
用法・用量	・本剤の推奨用量は 17.5 mg/m^2/日であり，10～20 時間かけて点滴静脈内投与する．連続 4 日間，最高 5 サイクルの投与を行う． ・投与開始 30 分間，投与速度は 0.875 mg/m^2/時とする．投与速度は忍容性に応じ，最高 1.75 mg/m^2/時まで漸増可能である．副作用が認められた場合は，投与変更法に従うこと．	
最新版作成・改訂年月日	2020 年 9 月	2018 年 11 月 28 日

1.6.2　米国添付文書

1.6.2.1　米国添付文書の原文

米国添付文書（2020 年 9 月改訂）を以下に示す.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use UNITUXIN safely and effectively. See Full Prescribing Information for UNITUXIN.

UNITUXIN® (dinutuximab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2015

WARNING: SERIOUS INFUSION REACTIONS AND NEUROTOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Infusion Reactions: Life-threatening infusion adverse reactions occur with Unituxin. Administer required prehydration and premedication. Immediately interrupt for severe infusion reactions and permanently discontinue for anaphylaxis *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3) and Warnings and Precautions (5.1)]*.**
- **Neurotoxicity: Unituxin causes severe neuropathic pain. Administer intravenous opioid prior to, during, and for 2 hours following completion of the Unituxin infusion. Severe peripheral sensory neuropathy ranged from 2% to 9% in patients with neuroblastoma. Severe peripheral motor neuropathy has also been reported. Discontinue for severe unresponsive pain, severe sensory neuropathy, and moderate to severe peripheral motor neuropathy *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3) and Warnings and Precautions (5.2)]*.**

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

Unituxin is a GD2-binding monoclonal antibody 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. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

- 17.5 mg/m^2/day as a diluted intravenous infusion over 10 to 20 hours for 4 consecutive days for up to 5 cycles. (2.1, 2.4)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

- Injection: 17.5 mg/5 mL (3.5 mg/mL) in a single-dose vial. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

- History of anaphylaxis to dinutuximab. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Neurological Disorders of the Eye: Interrupt Unituxin for dilated pupil with sluggish light reflex or other visual disturbances and permanently discontinue Unituxin for recurrent eye disorders or loss of vision. (5.2)
- Prolonged Urinary Retention and Transverse Myelitis: Permanently discontinue Unituxin and institute supportive care. (5.2)
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS): Permanently discontinue Unituxin and institute supportive care for signs and symptoms of RPLS. (5.2)
- Capillary Leak Syndrome and Hypotension: Administer required prehydration and monitor patients closely during treatment. Depending upon severity, manage by interruption, infusion rate reduction, or permanent discontinuation. (5.3, 5.4)
- Infection: Interrupt until resolution of systemic infection. (5.5)
- Bone Marrow Suppression: Monitor peripheral blood counts during Unituxin therapy. (5.6)
- Electrolyte Abnormalities: Monitor serum electrolytes closely. (5.7)
- Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Permanently discontinue Unituxin and institute supportive management. (5.8)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.9, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

The most common adverse drug reactions (≥25%) are pain, pyrexia, thrombocytopenia, lymphopenia, infusion reactions, hypotension, hyponatremia, increased alanine aminotransferase, anemia, vomiting, diarrhea, hypokalemia, capillary leak syndrome, neutropenia, urticaria, hypoalbuminemia, increased aspartate aminotransferase, and hypocalcemia. (5, 6.1)

The most common serious adverse reactions (≥5%) are infections, infusion reactions, hypokalemia, hypotension, pain, fever, and capillary leak syndrome. (5, 6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact United Therapeutics Corp. at 1-866-458-6479 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 09/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFUSION REACTIONS AND NEUROTOXICITY
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dose
2.2 Required Pre-treatment Guidelines
2.3 Dosage Modifications
2.4 Instructions for Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Infusion Reactions
5.2 Neurotoxicity
5.3 Capillary Leak Syndrome
5.4 Hypotension
5.5 Infection
5.6 Bone Marrow Suppression
5.7 Electrolyte Abnormalities
5.8 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome
5.9 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS INFUSION REACTIONS AND NEUROTOXICITY

Infusion Reactions

- **Serious and potentially life-threatening infusion reactions occurred in 26% of patients treated with Unituxin. Administer required prehydration and premedication including antihistamines prior to each Unituxin infusion. Monitor patients closely for signs and symptoms of an infusion reaction during and for at least four hours following completion of each Unituxin infusion. Immediately interrupt Unituxin for severe infusion reactions and permanently discontinue Unituxin for anaphylaxis (*2.2, 2.3, 5.1*).**

Neurotoxicity

- **Unituxin causes serious neurologic adverse reactions including severe neuropathic pain and peripheral neuropathy.**

  Severe neuropathic pain occurs in the majority of patients. Administer intravenous opioid prior to, during, and for 2 hours following completion of the Unituxin infusion.

  In clinical studies of patients with high-risk neuroblastoma, Grade 3 peripheral sensory neuropathy occurred in 2% to 9% of patients. In clinical studies of Unituxin and related GD2-binding antibodies, severe motor neuropathy has occurred. Resolution of motor neuropathy did not occur in all cases. Discontinue Unituxin for severe unresponsive pain, severe sensory neuropathy, and moderate to severe peripheral motor neuropathy (*2.2, 2.3, 5.2*).

1 INDICATIONS AND USAGE

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 *[see Clinical Studies (14)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Verify that patients have adequate hematologic, respiratory, hepatic, and renal function prior to initiating each course of Unituxin *[see Clinical Studies (14)]*.
- Administer required premedication and hydration prior to initiation of each Unituxin infusion *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

2.1 Recommended Dose

- The recommended dose of Unituxin is 17.5 mg/m^2/day administered as an intravenous infusion over 10 to 20 hours for 4 consecutive days for a maximum of 5 cycles (Table 1 and Table 2) *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Studies (14)]*.
- Initiate at an infusion rate of 0.875 mg/m^2/hour for 30 minutes. The infusion rate can be gradually increased as tolerated to a maximum rate of 1.75 mg/m^2/hour. Follow dose modification instructions for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Table 1: Schedule of Unituxin Administration for Cycles 1, 3, and 5

Cycle Day	1 through 3	4	5	6	7	8 through 24[a]
Unituxin		X	X	X	X	

[a] Cycles 1, 3, and 5 are 24 days in duration.

Table 2: Schedule of Unituxin Administration for Cycles 2 and 4

Cycle Day	1 through 7	8	9	10	11	12 through 32[a]
Unituxin		X	X	X	X	

[a] Cycles 2 and 4 are 32 days in duration.

2.2 Required Pre-treatment Guidelines

Intravenous Hydration

- Administer 0.9% Sodium Chloride Injection, USP 10 mL/kg as an intravenous infusion over 1 hour just prior to initiating each Unituxin infusion.

Analgesics

- Administer morphine sulfate (50 mcg/kg) intravenously immediately prior to initiation of Unituxin and then continue as a morphine sulfate drip at an infusion rate of 20 to 50 mcg/kg/hour during and for 2 hours following completion of Unituxin.
- Administer additional 25 mcg/kg to 50 mcg/kg intravenous doses of morphine sulfate as needed for pain up to once every 2 hours followed by an increase in the morphine sulfate infusion rate in clinically stable patients.
- Consider using fentanyl or hydromorphone if morphine sulfate is not tolerated.
- If pain is inadequately managed with opioids, consider use of gabapentin or lidocaine in conjunction with intravenous morphine.

Antihistamines and Antipyretics

- Administer an antihistamine such as diphenhydramine (0.5 to 1 mg/kg; maximum dose 50 mg) intravenously over 10 to 15 minutes starting 20 minutes prior to initiation of Unituxin and as tolerated every 4 to 6 hours during the Unituxin infusion.
- Administer acetaminophen (10 to 15 mg/kg; maximum dose 650 mg) 20 minutes prior to each Unituxin infusion and every 4 to 6 hours as needed for fever or pain. Administer ibuprofen (5 to 10 mg/kg) every 6 hours as needed for control of persistent fever or pain.

2.3 Dosage Modifications

Manage adverse reactions by infusion interruption, infusion rate reduction, dose reduction, or permanent discontinuation of Unituxin (Table 3 and Table 4) *[see Warnings and Precautions (5), Adverse Reactions (6), and Clinical Studies (14)]*.

Table 3: Adverse Reactions Requiring Permanent Discontinuation of Unituxin

Grade 3 or 4 anaphylaxis
Grade 3 or 4 serum sickness
Grade 3 pain unresponsive to maximum supportive measures
Grade 4 sensory neuropathy or Grade 3 sensory neuropathy that interferes with daily activities for more than 2 weeks
Grade 2 or greater peripheral motor neuropathy
Urinary retention that persists following discontinuation of opioids
Transverse myelitis
Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)
Subtotal or total vision loss
Grade 4 hyponatremia despite appropriate fluid management

Table 4: Dose Modification for Selected Unituxin Adverse Reactions

Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	
Mild to moderate adverse reactions, such as transient rash, fever, rigors, and localized urticaria, that respond promptly to symptomatic treatment	
Onset of reaction:	Reduce Unituxin infusion rate to 50% of the previous rate and monitor closely.
After resolution:	Gradually increase infusion rate up to a maximum rate of 1.75 mg/m^2/hour.
Prolonged or severe adverse reactions, such as mild bronchospasm without other symptoms, or angioedema that does not affect the airway	
Onset of reaction:	Immediately interrupt Unituxin.
After resolution:	If signs and symptoms resolve rapidly, resume Unituxin at 50% of the previous rate and observe closely.
First recurrence:	Discontinue Unituxin until the following day. If symptoms resolve and continued treatment is warranted, premedicate with hydrocortisone 1 mg/kg (maximum dose 50 mg) intravenously and administer Unituxin at a rate of 0.875 mg/m^2/hour in an intensive care unit.
Second recurrence:	Permanently discontinue Unituxin.
Neurological disorders of the eye *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	
Onset of reaction:	Discontinue Unituxin infusion until resolution.
After resolution:	Reduce the Unituxin dose by 50%.
First recurrence or if accompanied by visual impairment:	Permanently discontinue Unituxin.
Capillary leak syndrome *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	
Moderate to severe but not life-threatening capillary leak syndrome	
Onset of reaction:	Immediately interrupt Unituxin.
After resolution:	Resume Unituxin infusion at 50% of the previous rate.
Life-threatening capillary leak syndrome	

Onset of reaction:	Discontinue Unituxin for the current cycle.
After resolution:	In subsequent cycles, administer Unituxin at 50% of the previous rate.
First recurrence:	Permanently discontinue Unituxin.
Hypotension[a] requiring medical intervention *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	
Onset of reaction:	Interrupt Unituxin infusion.
After resolution:	Resume Unituxin infusion at 50% of the previous rate. If blood pressure remains stable for at least 2 hours, increase the infusion rate as tolerated up to a maximum rate of 1.75 mg/m^2/hour.
Severe systemic infection or sepsis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	
Onset of reaction:	Discontinue Unituxin until resolution of infection, and then proceed with subsequent cycles of therapy.

[a] Symptomatic hypotension, systolic blood pressure (SBP) less than lower limit of normal for age, or SBP decreased by more than 15% compared to baseline.

2.4 Instructions for Preparation and Administration

Preparation

- Store vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Protect from light by storing in the outer carton. **DO NOT FREEZE OR SHAKE** vials.
- Inspect visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not administer Unituxin and discard the single-dose vial if the solution is cloudy, has pronounced discoloration, or contains particulate matter.
- Aseptically withdraw the required volume of Unituxin from the single-dose vial and inject into a 100-mL bag of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Mix by gentle inversion. Do not shake. Discard unused contents of the vial.
- Store the diluted Unituxin solution under refrigeration (2°C to 8°C). Initiate infusion within 4 hours of preparation.
- Discard diluted Unituxin solution 24 hours after preparation.

Administration

- Administer Unituxin as a diluted intravenous infusion only *[see Dosage and Administration (2.1)]*. **Do not administer Unituxin as an intravenous push or bolus.**

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 17.5 mg/5 mL (3.5 mg/mL) as a clear and colorless to slightly opalescent solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

Unituxin is contraindicated in patients with a history of anaphylaxis to dinutuximab.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infusion Reactions

Serious infusion reactions requiring urgent intervention, including blood pressure support, bronchodilator therapy, corticosteroids, infusion rate reduction, infusion interruption, or permanent discontinuation of Unituxin, included facial and upper airway edema, dyspnea, bronchospasm, stridor, urticaria, and hypotension. Infusion reactions generally occurred during or within 24 hours of completing the Unituxin infusion. Due to overlapping signs and symptoms, it was not possible to distinguish between infusion reactions and hypersensitivity reactions in some cases.

In Study 1, Severe (Grade 3 or 4) infusion reactions occurred in 35 (26%) patients in the Unituxin/13-cis-retinoic acid (RA) group compared to 1 (1%) patient receiving RA alone. Severe urticaria occurred in 17 (13%) patients in the Unituxin/RA group but did not occur in the RA group. Serious adverse reactions consistent with anaphylaxis and resulting in permanent discontinuation of Unituxin occurred in 2 (1%) patients in the Unituxin/RA group. Additionally, 1 (0.1%) patient had multiple cardiac arrests and died within 24 hours after having received Unituxin in Study 2.

Prior to each Unituxin dose, administer required intravenous hydration and premedication with antihistamines, analgesics, and antipyretics *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Monitor patients closely for signs and symptoms of infusion reactions during and for at least 4 hours following completion of each Unituxin infusion in a setting where cardiopulmonary resuscitation medication and equipment are available.

For mild to moderate infusion reactions, such as transient rash, fever, rigors, and localized urticaria, that respond promptly to antihistamines or antipyretics, decrease the Unituxin infusion rate and monitor closely. Immediately interrupt or permanently discontinue Unituxin and institute supportive management for severe or prolonged infusion reactions. Permanently discontinue Unituxin and institute supportive management for life-threatening infusion reactions *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Neurotoxicity

Pain

In Study 1, 114 (85%) patients treated in the Unituxin/RA group experienced pain despite pre-treatment with analgesics, including morphine sulfate infusion. Severe (Grade 3) pain occurred in 68 (51%) patients in the Unituxin/RA group compared to 5 (5%) patients in the RA group. Pain typically occurred during the Unituxin infusion and was most commonly reported as abdominal pain, generalized pain, extremity pain, back pain, neuralgia, musculoskeletal chest pain, and arthralgia.

Premedicate with analgesics, including intravenous opioids, prior to each dose of Unituxin and continue analgesics until 2 hours following completion of Unituxin *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

For severe pain, decrease the Unituxin infusion rate to 0.875 mg/m^2/hour. Discontinue Unituxin if pain is not adequately controlled despite infusion rate reduction and institution of maximum supportive measures *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Peripheral Neuropathy

In Study 1, severe (Grade 3) peripheral sensory neuropathy occurred in 2 (1%) patients and severe peripheral motor neuropathy occurred in 2 (1%) patients in the Unituxin/RA group. No patients treated with RA alone experienced severe peripheral neuropathy. The duration and reversibility of peripheral neuropathy occurring in Study 1 was not documented. In Study 3, no patients experienced peripheral motor neuropathy. Among the 9 (9%) patients who experienced peripheral sensory neuropathy of any severity, the median (min, max) duration of peripheral sensory neuropathy was 9 (3, 163) days.

In a study of a related anti-GD2 antibody conducted in 12 adult patients with metastatic melanoma, 2 (13%) patients developed severe motor neuropathy. One patient developed lower extremity weakness and inability to ambulate that persisted for approximately 6 weeks. Another patient developed severe lower extremity weakness resulting in an inability to ambulate without assistance that lasted for approximately 16 weeks and neurogenic bladder that lasted for approximately 3 weeks. Complete resolution of motor neuropathy was not documented in this case.

Permanently discontinue Unituxin in patients with peripheral motor neuropathy of Grade 2 or greater severity, Grade 3 sensory neuropathy that interferes with daily activities for more than 2 weeks, or Grade 4 sensory neuropathy *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Neurological Disorders of the Eye

Neurological disorders of the eye experienced by 2 or more patients treated with Unituxin in Studies 1, 2, or 3 included blurred vision, photophobia, mydriasis, fixed or unequal pupils, optic nerve disorder, eyelid ptosis, and papilledema.

In Study 1, 3 (2%) patients in the Unituxin/RA group experienced blurred vision, compared to no patients in the RA group. Diplopia, mydriasis, and unequal pupillary size occurred in 1 patient each in the Unituxin/RA group, compared to no patients in the RA group. The duration of eye disorders occurring in Study 1 was not documented. In Study 3, eye disorders occurred in 16 (15%) patients, and in 3 (3%) patients resolution of the eye disorder was not documented. Among the cases with documented resolution, the median duration of eye disorders was 4 days (range: 0, 221 days).

Interrupt Unituxin in patients experiencing dilated pupil with sluggish light reflex or other visual disturbances that do not cause visual loss. Upon resolution and if continued treatment with Unituxin is warranted, decrease the Unituxin dose by 50%. Permanently discontinue Unituxin in patients with recurrent signs or symptoms of an eye disorder following dose reduction and in patients who experience loss of vision *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Prolonged Urinary Retention

Urinary retention that persists for weeks to months following discontinuation of opioids has occurred in patients treated with Unituxin. Permanently discontinue Unituxin in patients with urinary retention that does not resolve following discontinuation of opioids *[see Dosage and Administration (2.3) and Postmarketing Experience (6.3)]*.

Transverse Myelitis

Transverse myelitis has occurred in patients treated with Unituxin. Promptly evaluate any patient with signs or symptoms of transverse myelitis, such as weakness, paresthesia, sensory loss, or incontinence. Permanently discontinue Unituxin in patients who develop transverse myelitis *[see Dosage and Administration (2.3) and Postmarketing Experience (6.3)]*.

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) has occurred in patients treated with Unituxin. Institute appropriate medical treatment and permanently discontinue Unituxin in patients with signs and symptoms of RPLS (eg, severe headache, hypertension, visual changes, lethargy, or seizures) *[see Dosage and Administration (2.3) and Postmarketing Experience (6.3)]*.

5.3 Capillary Leak Syndrome

In Study 1, severe (Grade 3 to 5) capillary leak syndrome occurred in 31 (23%) patients in the Unituxin/RA group and in no patients treated with RA alone. Additionally, capillary leak syndrome was reported as a serious adverse reaction in 9 (6%) patients in the Unituxin/RA group and in no patients treated with RA alone. Immediately interrupt or discontinue Unituxin and institute supportive management in patients with symptomatic or severe capillary leak syndrome *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.4 Hypotension

In Study 1, severe (Grade 3 or 4) hypotension occurred in 22 (16%) patients in the Unituxin/RA group compared to no patients in the RA group.

Prior to each Unituxin infusion, administer required intravenous hydration. Closely monitor blood pressure during Unituxin treatment. Immediately interrupt or discontinue Unituxin and institute supportive management in patients with symptomatic hypotension, systolic blood pressure (SBP) less than lower limit of normal for age, or SBP that is decreased by more than 15% compared to baseline *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*.

5.5 Infection

In Study 1, severe (Grade 3 or 4) bacteremia requiring intravenous antibiotics or other urgent intervention occurred in 17 (13%) patients in the Unituxin/RA group compared to 5 (5%) patients treated with RA alone. Sepsis occurred in 24 (18%) patients in the Unituxin/RA group and in 10 (9%) patients in the RA group.

Monitor patients closely for signs and symptoms of systemic infection and temporarily discontinue Unituxin in patients who develop systemic infection until resolution of the infection *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.6 Bone Marrow Suppression

In Study 1, severe (Grade 3 or 4) thrombocytopenia (39% vs. 25%), anemia (34% vs. 16%), neutropenia (34% vs. 13%), and febrile neutropenia (4% vs. 0 patients) occurred more commonly in patients in the Unituxin/RA group compared to patients treated with RA alone. Monitor peripheral blood counts closely during therapy with Unituxin.

5.7 Electrolyte Abnormalities

In Study 1, electrolyte abnormalities occurring in at least 25% of patients who received Unituxin/RA included hyponatremia, hypokalemia, and hypocalcemia. Severe (Grade 3 or 4) hypokalemia and hyponatremia occurred in 37% and 23% of patients in the Unituxin/RA group, respectively, compared to 2% and 4% of patients in the RA group. In a study of a related anti-GD2 antibody conducted in 12 adult patients with metastatic melanoma, 2 (13%) patients developed syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion resulting in severe hyponatremia. Monitor serum electrolytes daily during therapy with Unituxin.

5.8 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Hemolytic uremic syndrome in the absence of documented infection and resulting in renal insufficiency, electrolyte abnormalities, anemia, and hypertension occurred in 2 patients enrolled in Study 2 following receipt of the first cycle of Unituxin. Atypical hemolytic uremic syndrome recurred following rechallenge with Unituxin in 1 patient. Permanently discontinue Unituxin and institute supportive management for signs of hemolytic uremic syndrome.

5.9 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, Unituxin may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment, and for 2 months after the last dose of Unituxin *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Serious Infusion Reactions *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neurotoxicity, including Pain, Peripheral Neuropathy, Neurological Disorders of the Eye, Prolonged Urinary Retention, Transverse Myelitis, and Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)]*
- Capillary Leak Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hypotension *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Infection *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Bone Marrow Suppression *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Electrolyte Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Atypical Hemolytic Uremic Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Embryo-Fetal Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect rates observed in clinical practice.

The data described below reflect exposure to Unituxin at the recommended dose and schedule in 1021 patients with high-risk neuroblastoma enrolled in an open-label, randomized (Study 1), or single-arm clinical trials (Study 2 and Study 3). Prior to enrollment, patients received therapy consisting of induction combination chemotherapy, maximum feasible surgical resection, myeloablative consolidation chemotherapy followed by autologous stem cell transplant, and radiation therapy to residual soft tissue disease. Patients received Unituxin in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin-2 (IL-2), and 13-cis-retinoic acid (RA). Treatment commenced within 95 days post autologous stem cell transplant in Study 1, within 210 days of autologous stem cell transplant in Study 2, and within 110 days of autologous stem cell transplant in Study 3.

<u>Study 1</u>

In a randomized, open-label, multicenter study (Study 1), 134 patients received Unituxin in combination with GM-CSF, IL-2, and RA (Unituxin/RA group), including 109 randomized patients and 25 patients with biopsy-proven residual disease who were non-randomly assigned to receive Unituxin. A total of 106 randomized patients received RA alone (RA group) *[see Dosage*

and Administration (2) and Clinical Studies (14)]. Patients had a median age at enrollment of 3.8 years (range: 0.94 to 15.3 years), and were predominantly male (60%) and White (82%). In Study 1, adverse reactions of Grade 3 or greater severity were comprehensively collected, but adverse reactions of Grade 1 or 2 severity were collected sporadically and laboratory data were not comprehensively collected.

Approximately 71% of patients in the Unituxin/RA group and 77% of patients in the RA group completed planned treatment. The most common reason for premature discontinuation of study therapy was adverse reactions in the Unituxin/RA group (19%) and progressive disease (17%) in the RA group.

The most common adverse drug reactions (≥25%) in the Unituxin/RA group were pain, pyrexia, thrombocytopenia, lymphopenia, infusion reactions, hypotension, hyponatremia, increased alanine aminotransferase, anemia, vomiting, diarrhea, hypokalemia, capillary leak syndrome, neutropenia, urticaria, hypoalbuminemia, increased aspartate aminotransferase, and hypocalcemia. The most common serious adverse reactions (≥5%) in the Unituxin/RA group were infections, infusion reactions, hypokalemia, hypotension, pain, fever, and capillary leak syndrome.

Table 5 lists the adverse reactions reported in at least 10% of patients in the Unituxin/RA group for which there was a between group difference of at least 5% (all grades) or 2% (Grade 3 or greater severity).

Table 5: Selected Adverse Reactions Occurring in at Least 10% of Patients in the Unituxin/RA Group in Study 1

Adverse Reaction[a,b]	Unituxin/RA (N=134)		RA (N=106)	
	All Grades (%)	Grades 3 to 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 to 4 (%)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Pain[c]	85	51	16	6
Pyrexia	72	40	27	6
Edema	17	0	0	0
Blood and Lymphatic System Disorders[d]				
Thrombocytopenia	66	39	43	25
Lymphopenia[d]	62	51	36	20
Anemia	51	34	22	16
Neutropenia	39	34	16	13
Immune System Disorders				
Infusion reactions	60	25	9	1
Vascular Disorders				
Hypotension	60	16	3	0
Capillary leak syndrome[e]	40	23	1	0
Hemorrhage[f]	17	6	6	3
Hypertension	14	2	7	1
Metabolism and Nutrition Disorders				
Hyponatremia[d]	58	23	12	4
Hypokalemia[d]	43	37	4	2

Adverse Reaction[a,b]	Unituxin/RA (N=134)		RA (N=106)	
	All Grades (%)	Grades 3 to 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 to 4 (%)
Hypoalbuminemia[d]	33	7	3	0
Hypocalcemia[d]	27	7	0	0
Hypophosphatemia[d]	20	8	3	0
Hyperglycemia[d]	18	6	4	1
Hypertriglyceridemia[d]	16	1	11	1
Decreased appetite	15	10	5	4
Hypomagnesemia[d]	12	2	1	0
Investigations				
Increased alanine aminotransferase[d]	56	23	31	3
Increased aspartate aminotransferase[d]	28	10	7	0
Increased serum creatinine[d]	15	2	6	0
Increased weight	10	0	0	0
Gastrointestinal Disorders				
Vomiting	46	6	19	3
Diarrhea	43	13	15	1
Nausea	10	2	3	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Urticaria	37	13	3	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Hypoxia	24	12	2	1
Cardiac Disorders				
Tachycardia[g]	19	2	1	0
Infections and Infestations				
Sepsis	18	16	9	9
Device related infection	16	16	11	11
Renal and Urinary Disorders				
Proteinuria[d]	16	0	3	1
Nervous System Disorders				
Peripheral neuropathy	13	3	6	0

[a] Includes adverse reactions that occurred in at least 10% of patients in the Unituxin/RA group with at least a 5% (All Grades) or 2% (Grades 3 to 5) absolute higher incidence in the Unituxin/RA group compared to the RA group.

[b] Adverse drug reactions were graded using CTCAE version 3.0.

[c] Includes preferred terms abdominal pain, abdominal pain upper, arthralgia, back pain, bladder pain, bone pain, chest pain, facial pain, gingival pain, infusion related reaction, musculoskeletal chest pain, myalgia, neck pain, neuralgia, oropharyngeal pain, pain, pain in extremity, and proctalgia.

[d] Based on investigator reported adverse reactions.

[e] One Grade 5 adverse reaction.

[f] Includes preferred terms gastrointestinal hemorrhage, hematochezia, rectal hemorrhage, hematemesis, upper gastrointestinal hemorrhage, hematuria, hemorrhage urinary tract, renal hemorrhage, epistaxis, respiratory tract hemorrhage, disseminated intravascular coagulation, catheter site hemorrhage, hemorrhage, and hematoma.

[g] Includes preferred terms tachycardia and sinus tachycardia.

Table 6 compares the per-patient incidence of selected adverse reactions occurring during cycles containing Unituxin in combination with GM-CSF (Cycles 1, 3, and 5) with cycles containing Unituxin in combination with IL-2 (Cycles 2 and 4).

Table 6: Comparison of Adverse Events by Treatment Cycle in the Unituxin/RA Group in Study 1

Preferred Term[a,b]	All Grades		Severe	
	GM-CSF N=134 (%)	IL-2[c] N=127 (%)	GM-CSF N=134 (%)	IL-2[c] N=127 (%)
General Disorders and administration site conditions				
Pyrexia	55	65	10	37
Pain[e]	77	61	43	35
Blood and Lymphatic System Disorders[d]				
Thrombocytopenia	62	61	31	33
Lymphopenia	54	61	33	50
Anemia	42	42	21	24
Neutropenia	25	32	19	28
Immune System Disorders				
Infusion reactions	47	54	10	20
Vascular Disorders				
Hypotension	43	54	5	16
Capillary leak syndrome	22	36	11	20
Metabolism and Nutrition Disorders[d]				
Hyponatremia	36	55	5	21
Hypokalemia	26	39	13	33
Hypoalbuminemia	29	29	3	5
Hypocalcemia	20	21	2	6
Investigations[d]				
Increased alanine aminotransferase	43	48	15	13
Aspartate aminotransferase increased	16	21	4	7
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	31	37	6	13
Vomiting	33	35	3	2
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Urticaria	25	29	7	7

GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL-2, interleukin-2; RA, 13-cis-retinoic acid

[a] Includes preferred terms with a per-patient incidence of at least 20% in the Unituxin and RA group for either IL-2 or GM-CSF containing cycles.

[b] Adverse drug reactions were graded using CTCAE version 3.0.

[c] Seven patients who received GM-CSF in Cycle 1 discontinued prior to starting Cycle 2.

[d] Based on investigator-reported adverse reactions.

[e] Includes preferred terms abdominal pain, abdominal pain upper, arthralgia, back pain, bladder pain, bone pain, chest pain, facial pain, gingival pain, infusion related reaction, musculoskeletal chest pain, myalgia, neck pain, neuralgia, oropharyngeal pain, pain, pain in extremity, and proctalgia.

Study 2 and Study 3

Study 2 was a single-arm, multicenter, expanded access trial that enrolled patients with high-risk neuroblastoma (N=783). The reported adverse event profile of Unituxin in Study 2 was similar to that observed in Study 1.

Study 3 was a multicenter, single-arm safety study of Unituxin in combination with GM-CSF, IL-2, and RA. In Study 3, adverse events of all CTCAE grades and laboratory data were systematically and comprehensively collected. Of 104 patients enrolled and treated in Study 3, 77% of patients completed study therapy. In general, the adverse reaction profile of Unituxin observed in Study 3 was similar to that observed in Study 1 and Study 2. The following adverse reactions not previously reported in Study 1 were reported in at least 10% of patients in Study 3: nasal congestion (20%) and wheezing (15%). Table 7 provides the per-patient incidence of laboratory abnormalities in Study 3.

Table 7: Per-patient Incidence of Selected (≥5% Grade 3 to 4) Laboratory Abnormalities in Study 3

Laboratory Test[a]	Grade[b]	
	All Grades %	Grades 3 to 4 %
Hematology		
Anemia	100	46
Neutropenia	99	63
Thrombocytopenia	98	49
Chemistry		
Hypoalbuminemia	100	8
Hypocalcemia	97	7
Hyponatremia	93	36
Hyperglycemia	87	6
Aspartate Aminotransferase Increased	84	8
Alanine Aminotransferase Increased	83	13
Hypokalemia	82	41
Hypophosphatemia	78	6
Urinalysis[c]		
Urine protein	66	ND
Red blood cell casts	38	ND

ND, not determined

[a] Laboratory abnormalities with a per-patient incidence of at least 20% (all grades) and at least a 5% per-patient incidence of severe (Grade 3 or 4) laboratory abnormalities.

[b] Based on CTCAE version 4.0.

[c] Urinalysis results were reported as positive or negative without assessment of grade.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Among the 418 patients who were treated with Unituxin in combination with GM-CSF, IL-2, and RA in Study 2, Study 3 and Study DIV-NB-201, 86 patients (20.6%) tested positive for anti-

dinutuximab antibodies (ADA). Of the 86 ADA positive patients, 45 (52.3%) tested positive for neutralizing antibodies.

Among the 27 patients who were treated with Unituxin in combination with lenalidomide and isotretinoin in Study NANT 2011-04, 13 patients (48.1%) tested positive for ADA. Of the 13 ADA positive patients, 2 (15.4%) also tested positive for neutralizing antibodies.

The clearance of dinutuximab was 60% higher for the ADA positive patients than the ADA negative patients. The presence of ADA did not have a clinically significant effect on the incidence or severity of adverse reactions. There were insufficient number of patients with ADA to determine whether ADA alters the efficacy of Unituxin.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Unituxin. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Neurotoxicity: prolonged urinary retention, transverse myelitis, and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug-drug interaction studies have been conducted with dinutuximab.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, Unituxin may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no studies in pregnant women and no reproductive studies in animals to inform the drug-associated risk. Monoclonal antibodies are transported across the placenta in a linear fashion as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2 to 4% and of miscarriage is 15 to 20% of clinically recognized pregnancies.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information available on the presence of dinutuximab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. However, human IgG is present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, advise a nursing woman to discontinue breastfeeding during treatment with Unituxin.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Unituxin may cause fetal harm *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 2 months after the last dose of Unituxin.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Unituxin as part of multi-agent, multimodality therapy have been established in pediatric patients with high-risk neuroblastoma based on results of an open-label, randomized (1:1) trial conducted in 226 patients aged 11 months to 15 years (median age 3.8 years) (Study 1). Prior to enrollment, patients achieved at least a partial response to prior first-line therapy for high-risk neuroblastoma consisting of induction combination chemotherapy, maximum feasible surgical resection, myeloablative consolidation chemotherapy followed by autologous stem cell transplant, and received radiation therapy to residual soft tissue disease. Patients randomized to the Unituxin/13-cis-retinoic acid (RA) arm (Unituxin/RA) received up to 5 cycles of Unituxin in combination with alternating cycles of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-2 (IL-2) plus RA, followed by 1 cycle of RA alone. Patients randomized to the RA arm received up to 6 cycles of RA monotherapy. Study 1 demonstrated an improvement in event-free survival (EFS) and overall survival (OS) in patients in the Unituxin/RA arm compared to those in the RA arm *[see Adverse Reactions (6), Clinical Pharmacology (12), and Clinical Studies (14)]*.

Juvenile Animal Toxicity Data

Juvenile monkeys (13 to 18 months of age at study start) received dinutuximab daily via intravenous infusion for 4 consecutive days over five 28-day cycles at doses of 1, 3, or 10 mg/kg. Monkeys also received morphine during infusion for pain management. At the high dose of 10 mg/kg (approximately equal to the 17.5 mg/m^2 clinical dose), mild degeneration of nerve fibers in the brain (medulla oblongata) and moderate degeneration of nerve fibers in the spinal cord (cervical, thoracic, and lumbar) were present. Mild neuronal and nerve fiber degeneration were also present in the dorsal root ganglia (cervical, thoracic, and lumbar). Nerve fiber degeneration in the spinal cord and neuronal degeneration in dorsal root ganglia persisted 6 months after the end of dosing, though at lower severity. At the 10 mg/kg dose level, nerve conduction velocity (NCV) analysis showed motor and sensory NCV decreases of less than 10% compared to vehicle controls, starting on Day 27 and continuing to Day 83. Sensory NCV decreases were still present at the end of the dosing period but were on a trend towards recovery 6 months after the end of dosing.

8.5 Geriatric Use

The safety and effectiveness of Unituxin in geriatric patients have not been established.

8.6 Renal Impairment

Unituxin has not been studied in patients with renal impairment.

8.7 Hepatic Impairment

Unituxin has not been studied in patients with hepatic impairment.

11 DESCRIPTION

Dinutuximab is a glycolipid disialoganglioside (GD2)-binding chimeric monoclonal antibody composed of murine variable heavy and light chain regions and the human constant region for the heavy chain IgG_1 and light chain kappa. Dinutuximab is produced in the murine myeloma cell line, SP2/0 and has an approximate molecular weight of 150 kDa.

Unituxin (dinutuximab) injection is a sterile, preservative-free, clear and colorless to slightly opalescent solution for intravenous infusion. Unituxin is supplied in single-dose vials of 17.5 mg/5 mL. Each mL of solution contains 3.5 mg of dinutuximab, and histidine (3.10 mg),

polysorbate 20 (0.55 mg), sodium chloride (8.77 mg), and Water for Injection, USP; hydrochloric acid is added to adjust pH to 6.8.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dinutuximab binds to the glycolipid GD2. This glycolipid is expressed on neuroblastoma cells and on normal cells of neuroectodermal origin, including the central nervous system and peripheral nerves. Dinutuximab binds to cell surface GD2 and induces cell lysis of GD2-expressing cells through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) and complement-dependent cytotoxicity (CDC).

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of dinutuximab was evaluated by a population pharmacokinetic analysis in a clinical study of Unituxin in combination with GM-CSF, IL-2, and RA. In this study, 27 children with high-risk neuroblastoma (age: 3.9±1.9 years) received up to 5 cycles of Unituxin at 17.5 mg/m^2/day as an intravenous infusion over 10 to 20 hours for 4 consecutive days every 28 days. The observed maximum plasma dinutuximab concentration (C_{max}) was 11.5 mcg/mL (20%, coefficient of variation [CV]). The mean volume of distribution at steady state (Vd_{ss}) was 5.4 L (28%). The clearance was 0.21 L/day (62%) and increased with body size. The terminal half-life was 10 days (56%).

No formal pharmacokinetic studies were conducted in patients with renal or hepatic impairment.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No animal studies have been conducted to evaluate the carcinogenic or mutagenic potential of dinutuximab.

Dedicated studies examining the effects of dinutuximab on fertility in animals have not been conducted. No clear effects on reproductive organs were observed in general toxicology studies conducted in rats.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Nonclinical studies suggest that dinutuximab-induced neuropathic pain and neurotoxicity are mediated by binding of the antibody to the GD2 antigen located on the surface of nerve fibers and myelin and subsequent induction of CDC and ADCC activity.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and effectiveness of Unituxin was evaluated in a randomized, open-label, multicenter trial conducted in pediatric patients with high-risk neuroblastoma (Study 1). All patients had received prior therapy consisting of induction combination chemotherapy, maximum feasible surgical resection, myeloablative consolidation chemotherapy followed by autologous stem cell transplant, and radiation therapy to residual soft tissue disease. Patients were randomized between Day 50 and Day 77 post-autologous stem cell transplantation.

Patients were required to have achieved at least a partial response prior to autologous stem cell transplantation, have no evidence of disease progression following completion of front-line multi-modality therapy, have adequate pulmonary function (no dyspnea at rest and peripheral arterial oxygen saturation of at least 94% on room air), adequate hepatic function (total bilirubin <1.5x the upper limit of normal and ALT <5x the upper limit of normal), adequate cardiac function

(shortening fraction of >30% by echocardiogram, or if shortening fraction abnormal, ejection fraction of 55% by gated radionuclide study), and adequate renal function (glomerular filtration rate at least 70 mL/min/1.73 m^2). Patients with systemic infections or a requirement for concomitant systemic corticosteroids or immunosuppressant usage were not eligible for enrollment.

Patients randomized to the Unituxin/RA arm received up to 5 cycles of Unituxin (clinical trials material) in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (Table 8) or interleukin-2 (IL-2) (Table 9) plus 13-cis-retinoic acid (RA), followed by 1 cycle of RA alone. Patients randomized to the RA arm received 6 cycles of RA. Unituxin was administered at a dose of 17.5 mg/m^2/day (equivalent to 25 mg/m^2/day of clinical trials material) on 4 consecutive days. Patients in both treatment arms received 6 cycles of RA at a dose of 160 mg/m^2/day orally (for patients weighing more than 12 kg) or 5.33 mg/kg/day (for patients weighing less than or equal to 12 kg) in 2 divided doses for 14 consecutive days.

Table 8: Dosage Regimen in the Unituxin/RA Arm for Cycles 1, 3, and 5

Cycle Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
GM-CSF[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Unituxin[b]				X	X	X	X								
RA[c]											X	X	X	X	X

[a] GM-CSF: 250 µg/m^2/day, administered by either subcutaneous injection (recommended) or IV infusion administered over 2 hours.

[b] Unituxin: 17.5 mg/m^2/day, administered by diluted IV infusion over 10 to 20 hours.

[c] RA: for >12 kg body weight, 80 mg/m^2 orally twice daily for a total dose of 160 mg/m^2/day; for ≤12 kg body weight, 2.67 mg/kg orally twice daily for a total daily dose of 5.33 mg/kg/day (round dose up to nearest 10 mg).

Table 9: Dosage Regimen in the Unituxin/RA Arm for Cycles 2 and 4

Cycle Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28	29-32
IL-2[a]	X	X	X	X				X	X	X	X			
Unituxin[b]								X	X	X	X			
RA[c]													X	

[a] IL-2: 3 MIU/m^2/day administered by continuous IV infusion over 96 hours on Days 1 to 4 and 4.5 MIU/m^2/day on Days 8 to 11.

[b] Unituxin: 17.5 mg/m^2/day, administered by diluted IV infusion over 10 to 20 hours.

[c] RA: for >12 kg body weight, 80 mg/m^2 orally twice daily for a total dose of 160 mg/m^2/day; for ≤12 kg body weight, 2.67 mg/kg orally twice daily for a total daily dose of 5.33 mg/kg/day (round dose up to nearest 10 mg).

A total of 226 patients were randomized, 113 patients to each arm. In general, demographic and baseline tumor characteristics were similar across study arms. Across the study population, 60% were male, the median age was 3.8 years and 3% of patients were less than 1.5 years, 82% were White and 7% were Black. The majority (80%) of patients had International Neuroblastoma Staging System Stage 4 disease. Thirty-five percent of patients had a complete response, 43% had a very good partial response, and 23% had a partial response to therapy received prior to autologous stem cell transplant. Forty-six percent of patients had neuroblastoma that was not MYCN-amplified, 36% had tumors with known MYCN-amplification, and MYCN status was unknown or missing in 19% of patients. Forty-three percent of patients had hyperdiploid tumors, 36% had diploid tumors, and DNA ploidy status was unknown or missing in 21% of patients.

The major efficacy outcome measure was investigator-assessed event-free survival (EFS), defined as the time from randomization to the first occurrence of relapse, progressive disease, secondary malignancy, or death. Overall survival (OS) was also evaluated. After observing a numerical improvement in EFS based on the seventh interim analysis, the Data Monitoring Committee recommended termination of accrual. Efficacy results are shown in Table 10.

Table 10: Efficacy Results

Efficacy Parameter		Unituxin/RA arm n=113	RA arm n=113
EFS	No. of Events (%)	33 (29%)	50 (44%)
	Median (95% CI) (years)	NR (3.4, NR)	1.9 (1.3, NR)
	Hazard Ratio (95% CI)	0.57 (0.37, 0.89)	
	p-value (log-rank test)[a]	0.01	
OS[b]	No. of Events (%)	31 (27%)	48 (42%)
	Median (95% CI) (years)	NR (7.5, NR)	NR (3.9, NR)
	Hazard Ratio (95% CI)	0.58 (0.37, 0.91)	

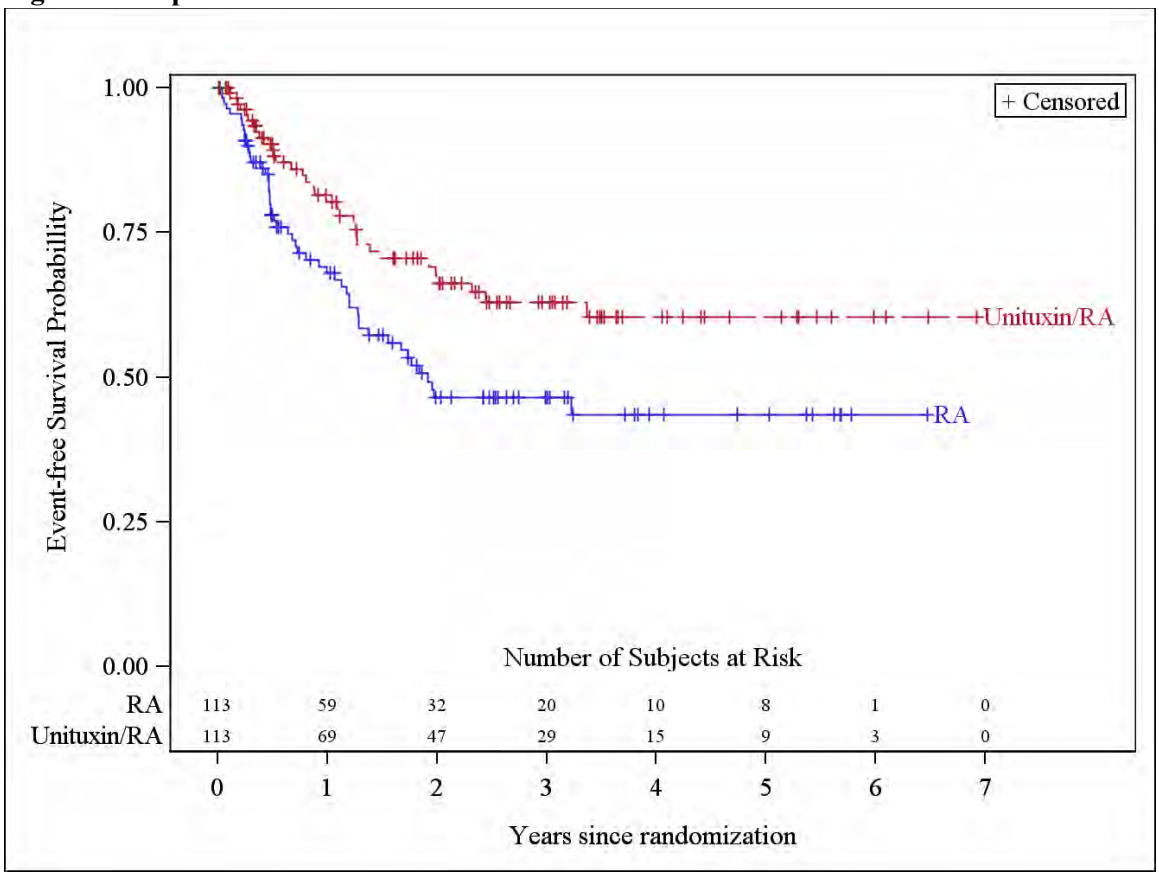
NR, not reached

[a] Compared to the allocated alpha of 0.01 pre-specified for the seventh interim analysis of EFS

[b] Based on an additional 3 years of follow up after the seventh interim analysis of EFS

The Kaplan-Meier curve of EFS is shown in Figure 1.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of Event-Free Survival



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Unituxin (dinutuximab) injection as a clear and colorless to slightly opalescent solution is supplied in a carton containing one 17.5 mg/5 mL (3.5 mg/mL) single-dose vial.

NDC 66302-014-01

Store Unituxin vials under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the outer carton to protect from light until time of use. Do not freeze or shake the vial.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- *Serious Infusion Reactions*
  Inform patients and caregivers of the risk of serious infusion reactions and anaphylaxis and to immediately report any signs or symptoms, such as facial or lip swelling, urticaria, difficulty breathing, lightheadedness, or dizziness that occur during or within 24 hours following the infusion *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- *Pain, Peripheral Neuropathy, Prolonged Urinary Retention, and Transverse Myelitis*
  Inform patients and caregivers of the risk of severe pain, sensory and motor neuropathy, prolonged urinary retention, and transverse myelitis, and to promptly report severe or worsening pain and signs and symptoms, such as numbness, tingling, burning, weakness, or inability to urinate *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- *Neurological Disorders of the Eye*
  Inform patients and caregivers of the risk of neurological disorders of the eye and to promptly report signs or symptoms, such as blurred vision, photophobia, ptosis, diplopia, or unequal pupil size *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)*
  Inform patients and caregivers of the risk of RPLS and to immediately report signs or symptoms, such as severe headache, hypertension, visual changes, lethargy, or seizures *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- *Capillary Leak Syndrome*
  Inform patients and caregivers of the risk of capillary leak syndrome and to immediately report any signs or symptoms *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- *Hypotension*
  Inform patients and caregivers of the risk of hypotension during the infusion and to immediately report any signs or symptoms *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- *Infection*
  Inform patients and caregivers of the risk of infection following treatment and to immediately report any signs or symptoms *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- *Bone Marrow Suppression*
  Inform patients and caregivers of the risk of bone marrow suppression, and to promptly report signs or symptoms of anemia, thrombocytopenia, or infection *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- *Electrolyte Abnormalities*
  Inform patients and caregivers of the risk of electrolyte abnormalities, including hypokalemia, hyponatremia, and hypocalcemia, and to report any signs or symptoms, such as seizures, heart palpitations, and muscle cramping *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome*
  Inform patients and caregivers of the risk of hemolytic uremic syndrome and to report any signs or symptoms, such as fatigue, dizziness, fainting, pallor, edema, decreased urine output, or hematuria *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

- *Embryo-Fetal Toxicity*
  Advise women of reproductive potential of the potential risk to the fetus if administered during pregnancy and the need for use of effective contraception during and for at least 2 months after completing therapy *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

®Copyright 2020 United Therapeutics Corp. All rights reserved.

Unituxin manufactured by:

United Therapeutics Corp.
Research Triangle Park, NC 27709
US License No. 1993

1.6.2.2　米国添付文書の和訳（概要）

米国添付文書の和訳（概要）を以下に示す（項目番号は原文の番号に合わせた）.

添付文書ハイライト

本ハイライトは，UNITUXIN（以下，本剤）を安全かつ有効に使用するために必要な情報の全てを含むものではない．本剤の添付文書（完全版）を参照のこと．

UNITUXIN®（ジヌツキシマブ）注射剤，静脈内投与用

米国初回承認：2015 年

警告：重篤な infusion reaction 及び神経毒性
枠組み警告の詳細については添付文書（完全版）を参照のこと

・Infusion reaction：本剤の使用に伴い，副作用として生命を脅かし得る infusion reaction が見られる．あらかじめ必要な水分補給や薬剤投与を行うこと．重度の infusion reaction が認められた場合は直ちに本剤投与を中断し，アナフィラキシーが認められた場合には本剤投与を中止すること［用法・用量（2.2，2.3），警告及び使用上の注意（5.1）参照］.

・神経毒性：本剤投与は，重度の神経障害性疼痛を引き起こす．本剤の投与前，投与中及び投与完了後 2 時間は，オピオイドの静脈内投与を行うこと．神経芽腫患者では，2%～9%で重度の末梢性感覚ニューロパチーが見られる．また，重度の末梢性運動ニューロパチーも報告されている．重度で対症療法に反応しない疼痛，重度の感覚ニューロパチー及び中等度～重度の末梢性運動ニューロパチーが認められた場合は本剤投与を中止すること［用法・用量（2.2，2.3）並びに警告及び使用上の注意（5.2）参照］.

効能・効果

本剤は GD2 に結合するモノクローナル抗体であり，前治療の一次治療である多剤・集学的療法で少なくとも部分奏効以上を示した高リスク神経芽腫の小児患者に対する，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF），インターロイキン-2（IL-2）及び 13-cis-retinoic acid（RA）との併用療法を適応とする．（1）

用法・用量

・希釈液を用い，10～20 時間かけて 17.5 mg/m^2/日を連続 4 日間，最高 5 サイクル，点滴静脈内投与する．（2.1，2.4）

剤形・含量

・注射剤：17.5 mg/5 mL（3.5 mg/mL），単回使用バイアル入り（3）

禁忌

・ジヌツキシマブに対するアナフィラキシーの既往歴のある患者（4）

警告及び使用上の注意

・眼部神経学的障害：散大瞳孔が認められ，対光反射遅延又はその他の視覚障害を伴う場合は本剤投与を中断し，眼障害の再発又は視力喪失の場合には本剤投与を中止すること．（5.2）

・持続性尿閉及び横断性脊髄炎：本剤投与を中止し，対症療法を行うこと．（5.2）

・可逆性後白質脳症症候群（RPLS）：本剤の投与を中止し，RPLS の徴候・症状に応じて対症療法を行うこと．（5.2）

・毛細血管漏出症候群及び低血圧：必要な水分補給を行い，治療中は患者を注意深く観察すること．重症度に応じ，投与中断，投与速度の低減又は投与中止により管理すること．（5.3，5.4）

・感染症：全身性感染から回復するまで投与は中断すること．（5.5）

・骨髄抑制：本剤による治療中は末梢血球数をモニタリングすること．（5.6）

・電解質異常：血清電解質を注意深くモニタリングすること．（5.7）

・非定型溶血性尿毒症症候群：本剤投与を中止し，対症療法により管理すること．（5.8）

・胚・胎児毒性：胎児に悪影響を及ぼす可能性がある．妊娠可能な女性には胎児に対する潜在的リスクを説明すると共に，効果的な避妊法の使用を勧めること．（5.9，8.1，8.3）

副作用

最もよくみられた副作用（≧25%）は，疼痛，発熱，血小板減少症，リンパ球減少症，infusion reaction，低血圧，低ナトリウム血症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，貧血，嘔吐，下痢，低カリウム血症，毛細血管漏出症候群，好中球減少症，蕁麻疹，低アルブミン血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低カルシウム血症であった．（5，6.1）

最もよくみられた重篤な副作用（≧5%）は，感染症，infusion reaction，低カリウム血症，低血圧，疼痛，発熱及び毛細血管漏出症候群であった（5，6.1）

副作用が疑われる場合の報告は，United Therapeutics Corp.（1-866-458-6479）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡のこと．

患者カウンセリング情報については「17」を参照のこと．

改訂：2020 年 9 月

添付文書（完全版）：目次*

警告：重篤な infusion reaction 及び神経毒性
1　効能・効果
2　用法・用量
2.1　推奨用量
2.2　必要な前処置ガイドライン
2.3　投与の変更
2.4　調製及び投与の方法
3　剤形・含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1　重篤な infusion reaction
5.2　神経毒性
5.3　毛細血管漏出症候群
5.4　低血圧
5.5　感染症
5.6　骨髄抑制
5.7　電解質異常
5.8　非定型溶血性尿毒症症候群
5.9　胚・胎児毒性
6　副作用
6.1　臨床試験での経験
6.2　免疫原性
6.3　市販後の経験
7　薬物相互作用
8　特定の集団における使用
8.1　妊婦
8.2　授乳婦
8.3　生殖能力を有する女性及び男性
8.4　小児
8.5　高齢者
8.6　腎機能障害患者
8.7　肝機能障害患者
11　組成・性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性
13.1　がん原性，変異原性，受胎能障害
13.2　動物における毒性及び／又は薬理作用
14　臨床試験
16　包装／保管及び取扱い
17　患者カウンセリング情報

*　本添付文書（完全版）で省略されたセクション及びサブセクションは提示していない.

添付文書（完全版）

警告：重篤な infusion reaction 及び神経毒性

Infusion reaction

・重篤で生命を脅かす可能性のある infusion reaction が，本剤投与患者の 26%に発現した．本剤投与前には毎回，必要な水分補給及び抗ヒスタミン剤などの前投与を行うこと．本剤投与中及び少なくとも投与完了後 4 時間は，患者を注意深く観察すること．重度の infusion reaction が認められた場合は直ちに投与を中断し，アナフィラキシーが認められた場合には投与を中止すること（2.2，2.3，5.1）．

神経毒性

・本剤は，重度の神経障害性疼痛及び末梢性ニューロパチーなど，重篤な神経系の副作用を引き起こす．

重度の神経障害性疼痛は，ほとんどの患者で発現する．本剤投与前，投与中及び投与完了後 2 時間は，オピオイドの静脈内投与を行うこと．高リスク神経芽腫患者における臨床試験では，2%～9%の患者に Grade 3 の末梢性感覚ニューロパチーが発現した．本剤及び類縁の抗 GD2 抗体の臨床試験では，重度の運動ニューロパチーが発現している．いずれの症例でも，運動ニューロパチーからの回復は認められなかった．重度で対症療法に無反応な疼痛，重度の感覚ニューロパチー及び中等度～重度の末梢性運動ニューロパチーが認められた場合は投与を中止すること（2.2，2.3，5.2）．

1　効能・効果

本剤（ジヌツキシマブ）は，前治療の一次治療である多剤・集学的療法で少なくとも部分奏効以上を示した高リスク神経芽腫の小児患者における，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF），インターロイキン-2（IL-2）及び 13-cis-retinoic acid（RA）との併用療法を適応とする［臨床試験（14）参照］．

2　用法・用量

・本剤投与コース開始前には毎回，血液，呼吸器，肝臓及び腎臓の機能について適切性を確認すること［臨床試験（14）参照］．

・本剤投与開始前には毎回，必要な薬剤の前投与及び水分補給を行うこと［用法・用量（2.2）参照］．

2.1　推奨用量

・本剤の推奨用量は 17.5 mg/m^2/日であり，10～20 時間かけて点滴静脈内投与する．連続 4 日間，最高 5 サイクルの投与を行う（表 1 及び表 2）［用法・用量（2.4）及び臨床試験（14）参照］．

・投与開始 30 分間，投与速度は 0.875 mg/m²/時とする．投与速度は忍容性に応じ，最高 1.75 mg/m²/時まで漸増可能である．副作用が認められた場合は，投与変更法に従うこと［用法・用量（2.3）参照］．

表 1　Cycle 1，3 及び 5 における本剤投与スケジュール

Cycle Day	1～3	4	5	6	7	8～24[a]
本剤		X	X	X	X	

[a]　Cycle 1，3 及び 5 の期間は 24 日間

表 2　Cycle 2 及び 4 における本剤投与スケジュール

Cycle Day	1～7	8	9	10	11	12～32[a]
本剤		X	X	X	X	

[a]　Cycle 2 及び 4 の期間は 32 日間

2.2　必要な前処置ガイドライン

静脈内水分補給

・本剤投与開始直前に毎回，0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）10 mL/kg を，1 時間かけて静脈内投与する．

鎮痛剤

・本剤投与開始直前に硫酸モルヒネ（50 μg/kg）を静脈内投与し，その後，本剤投与中及び投与完了後 2 時間，硫酸モルヒネを 20～50 μg/kg/時の速度で点滴静脈内投与する．
・臨床的に安定している患者では，疼痛に応じて 2 時間に 1 回まで，追加の硫酸モルヒネ 25～50 μg/kg を静脈内投与し，その後，硫酸モルヒネ投与速度を上げる．
・硫酸モルヒネに不耐容の場合は，フェンタニル又はヒドロモルフォンの使用を考慮する．
・オピオイドでは疼痛管理が不十分な場合，モルヒネ静脈内投与との併用で，ガバペンチン又はリドカインの使用を考慮する．

抗ヒスタミン剤及び解熱剤

・ジフェンヒドラミン（0.5～1 mg/kg，最大投与量 50 mg）などの抗ヒスタミン剤を，本剤投与 20 分前から 10～15 分かけて静脈内投与すると共に，忍容性が認められる場合，本剤投与中 4～6 時間ごとに当該投与を行う．
・本剤投与時には毎回，20 分前にアセトアミノフェン（10～15 mg/kg，最大投与量 650 mg）を投与すると共に，発熱又は疼痛に応じて 4～6 時間ごとに当該投与を行う．持続する発熱や疼痛の管理状況によっては，6 時間ごとにイブプロフェン（5～10 mg/kg）を投与する．

2.3　投与の変更

副作用が認められた場合は，本剤投与の中断，投与速度の低減，用量の低減又は本剤投与の中止により管理する（表 3 及び表 4）［警告及び使用上の注意（5），副作用（6）並びに臨床試験（14）参照］．

表 3　本剤投与の中止を要する副作用

Grade 3 又は 4 のアナフィラキシー
Grade 3 又は 4 の血清病
最大限の対症療法にも無反応な Grade 3 の疼痛
Grade 4 の感覚ニューロパチー又は 2 週間以上日常的活動の妨げとなっている Grade 3 の感覚ニューロパチー
Grade 2 以上の末梢性運動ニューロパチー
オピオイド中止後も持続する尿閉
横断性脊髄炎
可逆性後白質脳症症候群（RPLS）
部分的又は全視力喪失
適切な体液管理にもかかわらず発現した Grade 4 の低ナトリウム血症

表 4　本剤による一部の副作用が認められた場合の投与の変更

Infusion reaction［警告及び使用上の注意（5.1）参照］
一過性の発疹，発熱，悪寒及び限局性の蕁麻疹など対症療法に速やかに反応する軽度～中等度の副作用 発現時：本剤投与速度をそれまでの 50%に低減し，注意深く観察する． 消失後：投与速度を最高投与速度である 1.75 mg/m^2/時まで漸増する．
他の症状がない軽度の気管支痙攣，気道に影響を及ぼさない血管浮腫など，持続性又は重度の副作用 発現時：直ちに本剤を中断する． 消失後：徴候・症状が速やかに消失した場合，投与速度をそれまでの 50%に低減して本剤を再開し，注意深く観察する． 再発 1 回目：翌日まで本剤を中断する．症状が消失し，治療継続が妥当である場合，集中治療室において，ヒドロコルチゾン 1 mg/kg（最高投与量 50 mg）を静脈内に前投与後，本剤を 0.875 mg/m^2/時の速度で投与する． 再発 2 回目：本剤投与を中止する．

眼部神経学的障害［警告及び使用上の注意（5.2）参照］
発現時：消失するまで本剤を中断する． 消失後：本剤の用量を 50%に低減する． 再発 1 回目又は視力障害併発の場合：本剤投与を中止する．
毛細血管漏出症候群［警告及び使用上の注意（5.3）参照］
中等度～重度だが，生命を脅かすほどではない毛細血管漏出症候群 発現時：直ちに本剤を中断する． 消失後：投与速度をそれまでの 50%に低減して本剤を再開する． 生命を脅かす毛細血管漏出症候群 発現時：現投与サイクルでは本剤を中止する． 消失後：次のサイクルで，投与速度をそれまでの 50%に低減して本剤を投与する． 再発 1 回目：本剤投与を中止する．
医療介入を要する低血圧[a]［警告及び使用上の注意（5.4）参照］
発現時：本剤を中断する． 消失後：投与速度をそれまでの 50%に低減して本剤を再開する．血圧が 2 時間以上安定している場合，忍容性に応じ，最高投与速度である 1.75 mg/m^2/時まで上げる．
重度の全身性感染又は敗血症［警告及び使用上の注意（5.5）参照］
発現時：感染が消失するまで本剤を中断し，その後，次のサイクルで治療を再開する．

[a] 症候性の低血圧や，収縮期血圧（SBP）が年齢に応じた基準の下限値未満又は SBP がベースラインと比較して 15%超低下の場合

2.4 調製及び投与の方法

準備／調製法

・バイアルは 2℃～8℃（36°F～46°F）に保管する．外箱に入れたまま保管し，遮光する．**凍結させたり，振盪してはならない**．
・投与に先立ち，不溶性微粒子や変色がないか視覚的に確認する．溶液が濁っていたり，顕著な変色や不溶性微粒子が認められた場合は，その単回使用バイアルは投与せず廃棄すること．
・無菌的に本剤必要量を単回使用バイアルからとり，0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）100 mL バッグに加える．緩やかに転倒・混和する．振盪しないこと．使用しなかったバイアル内容物は廃棄する．
・本剤希釈液は冷蔵保管する（2℃～8℃）．調製から 4 時間以内に投与を開始すること．
・本剤希釈液は，調製から 24 時間後には廃棄すること．

投与法

・投与は希釈液の点滴静脈内投与のみとする［用法・用量（2.1）参照］．**急速静脈内投与は行わないこと．**

3 剤形・含量

注射剤：無色透明～微乳白色の 17.5 mg/5 mL（3.5 mg/mL）溶液，単回使用バイアル入り

4 禁忌

本剤は，ジヌツキシマブに対しアナフィラキシーの既往歴のある患者には投与しないこと．

5 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な infusion reaction

血圧維持の処置，気管支拡張療法，コルチコステロイド投与，本剤の投与速度の低減，本剤投与の中断又は中止など，緊急介入が必要な重篤な infusion reaction として，顔面及び上気道の浮腫，呼吸困難，気管支痙攣，上気道性喘鳴，蕁麻疹及び低血圧などが認められた．Infusion reaction は，通常，本剤の投与中又は投与完了後 24 時間以内に発現した．徴候・症状が重複するため，infusion reaction と過敏症反応が区別不能な症例も存在した．

試験 1 では，重度（Grade 3 又は 4）の infusion reaction が，本剤／13-cis-retinoic acid（RA）併用投与群の 35 例（26%），RA 単剤投与群の 1 例（1%）に発現した．重度の蕁麻疹は，本剤／RA 併用投与群の 17 例（13%）に発現したが，RA 単剤投与群では認められなかった．アナフィラキシーや本剤投与の中止に至った重篤な副作用は，本剤／RA 併用投与群の 2 例（1%）に認められた．また，試験 2 では，本剤投与後 24 時間以内に 1 例（0.1%）が，複数回の心停止を起こし，死亡した．

本剤投与前には毎回，必要な静脈内水分補給及び抗ヒスタミン剤，鎮痛剤並びに解熱剤の前投与を行うこと［用法・用量（2.2）参照］．本剤投与中及び少なくとも投与完了後 4 時間は，心肺蘇生用の薬剤及び装置が利用可能な状況下で infusion reaction の徴候・症状に関し，患者を注意深く観察すること．

抗ヒスタミン剤又は解熱剤に速やかに反応する一過性の発疹，発熱，悪寒及び限局性の蕁麻疹など，軽度～中等度の infusion reaction については，本剤の投与速度を低減し，注意深く観察すること．重度又は持続する infusion reaction では，本剤投与を直ちに中断又は中止し，対症療法を行うこと．生命を脅かし得る infusion reaction の場合には，本剤投与を中止し，対症療法を行うこと［用法・用量（2.3）参照］．

5.2 神経毒性

疼痛

試験 1 では，硫酸モルヒネなどの鎮痛剤の前投与にもかかわらず，本剤／RA 併用投与群の 114 例（85%）が疼痛を発現した．重度（Grade 3）の疼痛は，本剤／RA 併用投与群の 68 例（51%），RA 単剤投与群の 5 例（5%）に発現した．通常，疼痛は本剤の投与中に認めら

れ，最もよくみられた事象は，腹痛，全身の痛み，四肢痛，背部痛，神経痛，筋骨格系胸痛及び関節痛であった．

本剤投与前には毎回，オピオイドの静脈内投与など，鎮痛剤をあらかじめ投与し，本剤投与完了後 2 時間は鎮痛剤投与を継続すること［用法・用量（2.2）参照］．

重度の疼痛では，本剤投与速度を 0.875 mg/m^2/時に下げること．投与速度の低減及び対症療法の施行にもかかわらず疼痛管理が不十分な場合は，本剤投与を中止すること［用法・用量（2.3）参照］．

末梢性ニューロパチー

試験 1 の本剤／RA 併用投与群において，重度（Grade 3）の末梢性感覚ニューロパチーが 2 例（1%），重度の末梢性運動ニューロパチーが 2 例（1%）に発現した．RA 単剤投与群で重度の末梢性ニューロパチーは認められなかった．試験 1 でみられた末梢性ニューロパチーの持続期間や回復性については記録がなかった．試験 3 では，末梢性運動ニューロパチーは認められなかった．末梢性感覚ニューロパチーが 9 例（9%）に発現し，持続期間の中央値（最小値～最大値）は 9 日間（3～163 日間）であった．

転移性メラノーマの成人被験者 12 例を対象に実施した類縁の抗 GD2 抗体に関する試験では，2 例（13%）に重度の運動ニューロパチーがみられた．1 例では約 6 週間持続する下肢脱力及び歩行不能が認められた．また，もう 1 例では約 16 週間持続する補助なしでは歩行不能の重度下肢脱力及び約 3 週間持続する神経因性膀胱が認められた．本症例における運動ニューロパチーの完全な回復については記録がなかった．

Grade 2 以上の末梢性運動ニューロパチー，2 週間以上にわたり日常的活動の妨げとなる Grade 3 の感覚ニューロパチー又は Grade 4 の感覚ニューロパチーを発現した患者では，本剤投与を中止すること［用法・用量（2.3）参照］．

眼部神経学的障害

試験 1，2 又は 3 で本剤投与を受けた被験者において 2 例以上に発現した眼部神経学的障害は，霧視，羞明，散瞳，固定瞳孔，瞳孔不同，視神経障害，眼瞼下垂及び視神経乳頭浮腫などであった．

試験 1 では，本剤／RA 併用投与群の 3 例（2%）に霧視が発現したが，RA 単剤投与群では認められなかった. 複視, 散瞳及び瞳孔不同は, 本剤／RA 併用投与群の各 1 例に発現し，RA 単剤投与群では認められなかった．試験 1 での眼障害の持続期間については記録がなかった．試験 3 では，16 例（15%）に眼障害がみられ，3 例（3%）の眼障害の回復は記録がなかった．回復例において，眼障害の持続期間の中央値は 4 日間（範囲：0～221 日間）であった．

散大瞳孔が認められ，対光反射遅延やその他の視覚障害を伴うが視力喪失はみられない患者では，本剤投与を中断すること．障害が消失し，本剤による治療の継続が妥当である場

合は，用量を 50%に低減すること．用量低減後に眼障害の徴候・症状の再発が認められる患者や視力喪失が見られる患者では，本剤投与を中止すること［用法・用量（2.3）参照］．

持続性尿閉

本剤投与患者では，オピオイド中止後も数週～数ヵ月間持続する尿閉が認められている．オピオイドを中止しても尿閉が回復しない患者では，本剤投与を中止すること［用法・用量（2.3）及び市販後の経験（6.3）参照］．

横断性脊髄炎

本剤投与患者では，横断性脊髄炎が認められている．脱力，錯感覚，感覚消失又は失禁のような横断性脊髄炎の徴候・症状が見られる患者は，速やかに診断すること．横断性脊髄炎を発現した患者では，本剤投与を中止すること［用法・用量（2.3）及び市販後の経験（6.3）参照］．

可逆性後白質脳症症候群

本剤投与患者では，可逆性後白質脳症症候群（RPLS）が認められている．RPLS の徴候・症状（例：重度の頭痛，高血圧，視覚変化，嗜眠又は発作）が認められる患者では，適切な治療を行うと共に，本剤投与を中止すること［用法・用量（2.3）及び市販後の経験（6.3）参照］．

5.3 毛細血管漏出症候群

試験 1 では，重度（Grade 3～5）の毛細血管漏出症候群が，本剤／RA 併用投与群の 31 例（23%）に発現したが，RA 単剤投与群では認められなかった．また，本剤／RA 併用投与群では 9 例（6%）において毛細血管漏出症候群が重篤な副作用として報告されているが，RA 単剤投与群での報告はなかった．症候性又は重度の毛細血管漏出症候群が認められた患者では，本剤投与を直ちに中断又は中止し，対症療法を行うこと［用法・用量（2.3）参照］．

5.4 低血圧

試験 1 では，本剤／RA 併用投与群の 22 例（16%）に重度（Grade 3 又は 4）の低血圧が発現したが，RA 単剤投与群では認められなかった．

本剤投与前には毎回，必要な静脈内水分補給を行うこと．本剤による治療中は血圧を注意深くモニタリングすること．症候性の低血圧が見られる患者，収縮期血圧（SBP）が年齢に応じた基準の下限値未満の患者又は SBP がベースラインと比較して 15%超低下した患者では，本剤投与を直ちに中断又は中止し，対症療法を行うこと［用法・用量（2.2，2.3）参照］．

5.5 感染症

試験 1 では，抗生剤の静脈内投与又は緊急介入を要する重度（Grade 3 又は 4）の菌血症が，本剤／RA 併用投与群の 17 例（13%），RA 単剤投与群の 5 例（5%）に発現した．敗血症は，本剤／RA 併用投与群の 24 例（18%），RA 単剤投与群の 10 例（9%）に認められた．

全身性感染の徴候・症状について患者を注意深く観察し，全身性感染が認められる患者では，感染が消失するまで本剤投与を中断すること［用法・用量（2.3）参照］．

5.6 骨髄抑制

試験 1 において，本剤／RA 併用投与群で RA 単剤投与群より発現割合が高かった重度（Grade 3 又は 4）の事象は，血小板減少症（39% vs. 25%），貧血（34% vs. 16%），好中球減少症（34% vs. 13%）及び発熱性好中球減少症（4% vs. 0%）であった．本剤による治療中は，末梢血球数を注意深くモニタリングすること．

5.7 電解質異常

試験 1 では，本剤／RA 併用投与群の 25%以上に，低ナトリウム血症，低カリウム血症，低カルシウム血症などの電解質異常が認められた．重度（Grade 3 又は 4）の低カリウム血症及び低ナトリウム血症はそれぞれ，本剤／RA 併用投与群の 37%及び 23%，RA 単剤投与群の 2%及び 4%に認められた．転移性メラノーマの成人被験者 12 例を対象に実施した類縁の抗 GD2 抗体に関する試験では，重度の低ナトリウム血症をもたらす抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が 2 例（13%）に発現した．本剤による治療中は日常的に，血清電解質を注意深くモニタリングすること．

5.8 非定型溶血性尿毒症症候群

試験 2 の 2 例で，感染症が認められた記録がない腎不全，電解質異常，貧血及び高血圧をもたらす溶血性尿毒症症候群が，1 サイクル目の本剤投与後に発現した．1 例では本剤再投与後に非定型溶血性尿毒症症候群が再発した．溶血性尿毒症症候群の徴候が認められた場合は，本剤投与を中止し，対症療法により管理すること．

5.9 胚・胎児毒性

作用機序に基づくと本剤は，妊婦に投与した場合，胎児に悪影響を及ぼす可能性がある．妊婦には，胎児に対する潜在的リスクについて説明すること．妊娠可能な女性には，本剤による治療中及び最終投与後 2 ヵ月間は，効果的な避妊法を使用するよう勧めること［特定の集団における使用（8.1，8.3）及び臨床薬理（12.1）参照］．

6 副作用

下記の副作用については，本添付文書の他のセクションに，更に詳細な記載を示している．

・重篤な infusion reaction［枠組み警告並びに警告及び使用上の注意（5.1）参照］
・神経毒性：疼痛，末梢性ニューロパチー，眼部神経学的障害，持続性尿閉，横断性脊髄炎及び可逆性後白質脳症症候群［枠組み警告並びに警告及び使用上の注意（5.2）参照］
・毛細血管漏出症候群［警告及び使用上の注意（5.3）参照］
・低血圧［警告及び使用上の注意（5.4）参照］
・感染症［警告及び使用上の注意（5.5）参照］
・骨髄抑制［警告及び使用上の注意（5.6）参照］
・電解質異常［警告及び使用上の注意（5.7）参照］
・非定型溶血性尿毒症症候群［警告及び使用上の注意（5.8）参照］
・胚・胎児毒性［警告及び使用上の注意（5.9）参照］

6.1 臨床試験での経験

臨床試験は広く多様な条件下で実施されるため，ある薬剤の試験における副作用発現割合は，別の薬剤の試験における副作用発現割合と直接比較することは不可能であると共に，実臨床での副作用発現割合を反映していない可能性がある．

以下に示すデータは，無作為化非盲検試験（試験 1）又は単群試験（試験 2 及び 3）に登録された高リスク神経芽腫被験者 1,021 例における，推奨の用量及びスケジュールによる本剤投与を反映している．試験登録前に被験者は，併用導入化学療法，最大限の外科的切除，骨髄破壊的地固め化学療法後の自家幹細胞移植及び軟部組織残存腫瘍の放射線療法からなる治療を受けた．本剤は，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF），インターロイキン-2（IL-2）及び 13-cis-retinoic acid（RA）との併用で投与された．試験治療は自家幹細胞移植後，試験 1 では 95 日以内，試験 2 では 210 日以内，試験 3 では 110 日以内に開始した．

試験 1

本試験は，多施設共同無作為化非盲検試験であり，GM-CSF，IL-2 及び RA との併用で 134 例が本剤投与を受けた（本剤／RA 併用投与群；109 例は無作為化被験者，25 例は生検で残存腫瘍が確認された非無作為化被験者）．RA 単剤投与には 106 例が無作為化された（RA 単剤投与群）［用法・用量（2）及び臨床試験（14）参照］．被験者の登録時の年齢中央値は 3.8 歳（範囲：0.94～15.3 歳）で，男性（60%）及び白人（82%）が多かった．試験 1 では，Grade 3 以上の副作用情報を網羅的に収集したが，Grade 1 又は 2 の副作用情報については散発的な収集とし，臨床検査値データも網羅的には収集しなかった．

本剤／RA 併用投与群の約 71%及び RA 単剤投与群の 77%が，治療計画を完了した．完了前の試験治療中止の理由として最も多かったのは，本剤／RA 併用投与群では副作用（19%），RA 単剤投与群では疾患進行（17%）であった．

本剤／RA 併用投与群で最もよくみられた副作用（発現割合 25%以上）は，疼痛，発熱，血小板減少症，リンパ球減少症，infusion reaction，低血圧，低ナトリウム血症，アラニンア

ミノトランスフェラーゼ増加，貧血，嘔吐，下痢，低カリウム血症，毛細血管漏出症候群，好中球減少症，蕁麻疹，低アルブミン血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低カルシウム血症であった．本剤／RA 併用投与群で最もよくみられた重篤な副作用（発現割合 5%以上）は，感染症，infusion reaction，低カリウム血症，低血圧，疼痛，発熱及び毛細血管漏出症候群であった．

表 5 に，本剤／RA 併用投与群で 10%以上に報告され，群間差が 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3 以上）の副作用の一覧を示す．

表 5　試験 1 の本剤／RA 併用投与群で 10%以上に発現した副作用

副作用 [a,b]	本剤／RA（N＝134）		RA （N＝106）	
	全 Grade （%）	Grade 3～4 （%）	全 Grade （%）	Grade 3～4 （%）
一般・全身障害および投与部位の状態				
疼痛 [c]	85	51	16	6
発熱	72	40	27	6
浮腫	17	0	0	0
血液およびリンパ系障害 [d]				
血小板減少症	66	39	43	25
リンパ球減少症 [d]	62	51	36	20
貧血	51	34	22	16
好中球減少症	39	34	16	13
免疫系障害				
Infusion reactions	60	25	9	1
血管障害				
低血圧	60	16	3	0
毛細血管漏出症候群 [e]	40	23	1	0
出血 [f]	17	6	6	3
高血圧	14	2	7	1
代謝および栄養障害				
低ナトリウム血症 [d]	58	23	12	4
低カリウム血症 [d]	43	37	4	2
低アルブミン血症 [d]	33	7	3	0
低カルシウム血症 [d]	27	7	0	0
低リン酸血症 [d]	20	8	3	0
高血糖 [d]	18	6	4	1
高トリグリセリド血症 [d]	16	1	11	1
食欲減退	15	10	5	4

副作用 [a,b]	本剤／RA（N＝134）		RA （N＝106）	
	全 Grade（%）	Grade 3～4（%）	全 Grade（%）	Grade 3～4（%）
低マグネシウム血症 [d]	12	2	1	0
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [d]	56	23	31	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [d]	28	10	7	0
血清クレアチニン増加 [d]	15	2	6	0
体重増加	10	0	0	0
胃腸障害				
嘔吐	46	6	19	3
下痢	43	13	15	1
悪心	10	2	3	1
皮膚および皮下組織障害				
蕁麻疹	37	13	3	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
低酸素症	24	12	2	1
心臓障害				
頻脈 [g]	19	2	1	0
感染症および寄生虫症				
敗血症	18	16	9	9
医療機器関連感染	16	16	11	11
腎および尿路障害				
蛋白尿 [d]	16	0	3	1
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	13	3	6	0

[a] 本剤／RA 併用投与群の 10%以上に発現し，RA 単剤投与群と比較して本剤／RA 併用投与群において発現割合が 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3～5）の絶対的高値を示した副作用.

[b] 副作用は CTCAE version 3.0 を用いてグレード付けした.

[c] 基本語 : 腹痛，上腹部痛，関節痛，背部痛，膀胱痛，骨痛，胸痛，顔面痛，歯肉痛，infusion reactions，筋骨格系胸痛，筋肉痛，頸部痛，神経痛，口腔咽頭痛，疼痛，四肢痛及び肛門周囲痛.

[d] 治験責任医師により報告された副作用に基づく.

[e] 1 例は Grade 5.

[f] 基本語：胃腸出血，血便排泄，直腸出血，吐血，上部消化管出血，血尿，尿路出血，腎出血，鼻出血，気道出血，播種性血管内凝固，カテーテル留置部位出血，出血及び血腫.

[g] 基本語：頻脈及び洞性頻脈.

表 6 には，GM-CSF 併用を含むサイクル（Cycle 1，3 及び 5）と IL-2 併用を含むサイクル（Cycle 2 及び 4）における一部の副作用の発現割合の比較を示す.

表 6 試験 1 の本剤／RA 併用投与群における治療サイクルごとの副作用の比較

基本語 [a, b]	全 Grade		重度	
	GM-CSF N＝134 (%)	IL-2[c] N＝127 (%)	GM-CSF N＝134 (%)	IL-2[c] N＝127 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	55	65	10	37
疼痛 [e]	77	61	43	35
血液およびリンパ系障害 [d]				
血小板減少症	62	61	31	33
リンパ球減少症	54	61	33	50
貧血	42	42	21	24
好中球減少症	25	32	19	28
免疫系障害				
Infusion reactions	47	54	10	20
血管障害				
低血圧	43	54	5	16
毛細血管漏出症候群	22	36	11	20
代謝および栄養障害 [d]				
低ナトリウム血症	36	55	5	21
低カリウム血症	26	39	13	33
低アルブミン血症	29	29	3	5
低カルシウム血症	20	21	2	6
臨床検査 [d]				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43	48	15	13
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	21	4	7
胃腸障害				
下痢	31	37	6	13

基本語 [a, b]	全 Grade		重度	
	GM-CSF N＝134 (%)	IL-2[c] N＝127 (%)	GM-CSF N＝134 (%)	IL-2[c] N＝127 (%)
嘔吐	33	35	3	2
皮膚および皮下組織障害				
蕁麻疹	25	29	7	7

GM-CSF : 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，IL-2 : インターロイキン-2，RA : 13-cis-retinoic acid.

[a] IL-2 併用を含むサイクル又は GM-CSF 併用を含むサイクルのいずれかで本剤／RA 併用投与群における発現割合が 20%以上の副作用の基本語.

[b] 副作用は CTCAE version 3.0 を用いてグレード付けした.

[c] Cycle 1 で GM-CSF 投与を受けた 7 例が，Cycle 2 開始前に試験を中止した.

[d] 治験責任医師により報告された副作用に基づく.

[e] 基本語 : 腹痛，上腹部痛，関節痛，背部痛，膀胱痛，骨痛，胸痛，顔面痛，歯肉痛，infusion reactions，筋骨格系胸痛，筋肉痛，頸部痛，神経痛，口腔咽頭痛，疼痛，四肢痛及び肛門周囲痛.

試験 2 及び 3

試験 2 は，高リスク神経芽腫被験者（783 例）を対象とした多施設共同単群拡大アクセス試験であった．本試験で報告された本剤の有害事象プロファイルは，試験 1 の場合と同様であった.

試験 3 は，GM-CSF，IL-2 及び RA 併用下における本剤の多施設共同単群安全性試験であった．本試験では，有害事象（CTCAE の全グレード）及び臨床検査データを体系的かつ網羅的に収集した．登録・投与被験者 104 例のうち 77%が試験治療を完了した．全般的に，本試験における副作用プロファイルは，試験 1 及び 2 の場合と同様であった．過去に試験 1 では報告されなかったが，試験 3 で 10%以上の被験者に認められた副作用は，鼻閉（20%）及び喘鳴（15%）であった.

表 7 には，試験 3 における臨床検査値異常の発現割合を示す.

表 7 試験 3 における一部の臨床検査値異常（Grade 3 又は 4 で 5%以上）の発現割合

臨床検査 [a]	Grade[b]	
	全 Grade %	Grade 3～4 %
血液学的検査		
貧血	100	46
好中球減少症	99	63
血小板減少症	98	49

臨床検査 [a]	Grade[b]	
	全 Grade %	Grade 3～4 %
血液生化学検査		
低アルブミン血症	100	8
低カルシウム血症	97	7
低ナトリウム血症	93	36
高血糖	87	6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	84	8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	83	13
低カリウム血症	82	41
低リン酸血症	78	6
尿検査 [c]		
尿蛋白	66	ND
赤血球円柱	38	ND

ND：評価せず

[a] 発現割合が 20%以上（全 Grade）及び重度（Grade 3 又は 4）の発現割合が 5%以上の臨床検査値異常

[b] CTCAE version 4.0 に基づく.

[c] 尿検査は，結果の報告が陽性又は陰性であり，グレード評価は行われなかった.

6.2 免疫原性

全ての治療用タンパク質と同様に，免疫原性を有する可能性がある．抗体産生の検出は，測定法の感度及び特異性に強く依存する．また，ある測定で認められた（中和抗体を含む）抗体陽性の検出割合は，測定法，検体の取扱い，検体採取時期，併用薬及び基礎疾患など，いくつかの要因による影響を受けると考えられる．そのため，以下に記載する試験における抗体の発現割合を，他の試験における又は他剤に対する抗体の発現割合と比較することは，誤解を招く可能性がある．

試験 2，試験 3 及び DIV-NB-201 試験において，本剤，GM－CSF，IL-2 及び RA との併用投与を行った 418 例の内，86 例（20.6%）が抗ジヌツキシマブ抗体（以下，「ADA」）陽性であった。ADA 陽性 86 例のうち，45 例（52.3%）が中和抗体陽性であった。

NANT2011-04 試験においてレナリドミド及び isotretinoin と併用して本剤を投与した 27 例の内 13 例（48.1%）が ADA 陽性であった。ADA 陽性 13 例のうち，2 例（15.4%）は中和抗体も陽性であった。

ジヌツキシマブのクリアランスは ADA 陰性患者よりも ADA 陽性患者で 60%高かった。ADA の存在は，副作用の発生率又は重症度に臨床的に有意な影響を及ぼさなかった。ADA が本剤の有効性を変化させるかどうかを判断するには，ADA 患者数が不十分であった。

6.3　市販後の経験

下記の副作用は，本剤承認後に認められた．これらは，規模が不明な集団からの自発的な報告であり，その頻度の確かな評価や薬剤曝露との因果関係の確定は，必ずしも可能ではない．

・神経毒性：持続性尿閉，横断性脊髄炎及び可逆性後白質脳症症候群（RPLS）［警告及び使用上の注意（5.2）参照］．

7　薬物相互作用

本剤を用いた薬物―薬物相互作用試験は実施していない．

8　特定の集団における使用

8.1　妊婦

リスクの要約

作用機序に基づくと本剤は，妊婦に投与した場合，胎児に悪影響を及ぼす可能性がある［臨床薬理（12.1）参照］．本剤に関連したリスクを明らかにするための妊婦を対象とした試験及び動物を用いた生殖毒性試験は実施していない．モノクローナル抗体は，妊娠の進行と共に直線的に胎盤通過性が高まり，第 3 期中に移行量が最大となる．妊婦には，胎児に対する潜在的リスクについて説明すること．適応集団における主要な先天性欠損や流産の背景リスクについては不明である．なお，米国の一般集団における主要な先天性欠損のリスクは 2～4%であり，流産は臨床的に認識された妊娠の 15～20%で認められる．

8.2　授乳婦

リスクの要約

本剤のヒト母乳中への移行，授乳を受ける乳児への影響又は母乳産生に対する影響についての情報はない．ただし，ヒト母乳中にヒト IgG は存在する．授乳を受ける乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため，授乳婦には，本剤による治療中は授乳を中止するよう指導すること．

8.3　生殖能力を有する女性及び男性

避妊

女性

本剤は，胎児に悪影響を及ぼす可能性がある［特定の集団における使用（8.1）参照］．妊娠可能な女性には，本剤による治療中及び最終投与後 2 ヵ月間は，効果的な避妊法を使用するよう勧めること．

8.4 小児

多剤・集学的療法の一環としての本剤の安全性及び有効性は，11 ヵ月齢～15 歳（年齢央値 3.8 歳）の高リスク神経芽腫の小児被験者 226 例を対象に実施した，無作為化（1：1）非盲検試験（試験 1）の成績に基づき確立されている．試験登録前に被験者は，前治療として，併用導入化学療法，最大限の外科的切除，骨髄破壊的地固め化学療法後の自家幹細胞移植及び軟部組織残存腫瘍の放射線療法からなる高リスク神経芽腫の一次治療を受け，部分奏効以上を示していることとした．本剤／13-cis-retinoic-acid（RA）併用投与群に無作為化された被験者は，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）又はインターロイキン-2（IL-2）及び RA との併用を異なるサイクルで実施する最高 5 サイクルの本剤投与を受け，その後，1 サイクルの RA 単剤投与を受けた．RA 単剤投与群に無作為化された被験者は，最高 6 サイクルの RA 投与を受けた．試験 1 では，RA 単剤投与群と比較して，本剤／RA 併用投与群における無イベント生存期間（EFS）及び全生存期間（OS）は改善した［副作用（6），臨床薬理（12）及び臨床試験（14）参照］．

幼若動物における毒性データ

幼若サル（試験開始時 13～18 ヵ月齢）に，1 サイクルを 28 日間とし，5 サイクルにわたって，1，3 又は 10 mg/mL 用量のジヌツキシマブを連続 4 日間静脈内投与した。また，サルには疼痛管理のため，投与中にモルヒネを投与した。10 mg/kg の高用量（17.5 mg/m^2 臨床用量とほぼ等しい）投与時，脳内の神経線維（延髄）の軽度変性及び脊髄（頸部，胸部及び腰部）の神経線維の中等度変性を認めた。後根神経節（頸部，胸椎及び腰部）にも軽度の神経及び神経線維の変性を認めた。脊髄の神経線維変性及び後根神経節の神経変性は，投与終了後 6 ヵ月間持続したが，重症度は低かった。10 mg/kg 用量レベルで，神経伝導速度（NCV）分析は，27 日目～83 日目まで継続して行い，溶媒対照と比較して 10%未満の運動及び感覚 NCV 減少を認めた。感覚 NCV の低下は，投与期間終了時には依然として認められたが，投与終了 6 ヵ月後には回復傾向にあった。

8.5 高齢者

高齢者における本剤の安全性及び有効性は確立していない．

8.6 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした本剤の試験は実施していない．

8.7 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした本剤の試験は実施していない．

11 組成・性状

ジヌツキシマブは糖脂質のジシアロガングリオシド（GD2）結合キメラモノクローナル抗体であり，可変部がマウス抗体の重鎖及び軽鎖，定常部がヒト IgG_1 重鎖及び κ 型軽鎖から

なる．ジヌツキシマブはマウスミエローマ細胞 SP2/0 を用いて製造され，分子量は約 150 kDa である．

本剤（ジヌツキシマブ）は点滴静脈内投与用の，無菌的で，保存剤無添加の，無色透明～微乳白色の液体である．本剤は，17.5 mg/5 mL の単回使用バイアルとして供給される．溶液 1 mL あたり 3.5 mg/mL のジヌツキシマブ，ヒスチジン（3.10 mg），ポリソルベート 20（0.55 mg），塩化ナトリウム（8.77 mg）及び米国薬局方注射用水を含み，塩酸添加により pH が 6.8 に調整されている．

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ジヌツキシマブは糖脂質 GD2 に結合する．GD2 は，神経芽腫細胞や中枢神経系及び末梢神経を含む正常な神経外胚葉由来の細胞に発現している．ジヌツキシマブは細胞表面の GD2 に結合し，抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び補体依存性細胞傷害（CDC）により GD2 発現細胞の破壊を誘導する．

12.3 薬物動態

ジヌツキシマブの薬物動態は，GM-CSF，IL-2 及び RA との併用による本剤の臨床試験において，母集団薬物動態解析により評価した．当該試験では，高リスク神経芽腫の小児被験者 27 例（年齢：3.9±1.9 歳）に，本剤 17.5 mg/m^2/日を 10～20 時間かけて，28 日ごとに連続 4 日間，最高 5 サイクル，点滴静脈内投与した．認められたジヌツキシマブの最高血漿中濃度（C_{max}）は 11.5 μg/mL（変動係数（CV）：20%）であった．定常状態での分布容積（V_{dss}）の平均値は 5.4 L（28%）であった．クリアランスは 0.21 L/日（62%）であり，体格に応じて増加した．終末相半減期は 10 日間（56%）であった．

腎機能障害患者及び肝機能障害患者における正式な薬物動態試験は実施しなかった．

13 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

ジヌツキシマブのがん原性及び変異原性を評価する動物試験は実施していない．

ジヌツキシマブが動物の受胎能に及ぼす影響に関する特定の試験は実施していない．ラットを用いて実施した一般毒性試験では，生殖器に対する明らかな影響は観察されなかった．

13.2 動物における毒性及び／又は薬理作用

非臨床試験では，本剤に起因する神経障害性疼痛及び神経毒性は，神経線維及びミエリンの表面に局在する GD2 抗原にジヌツキシマブが結合し，CDC 及び ADCC 作用を誘導することによると示唆されている．

14　臨床試験

本剤の安全性及び有効性は，高リスク神経芽腫の小児被験者を対象とした多施設共同無作為化非盲検試験（試験 1）で評価した．全ての被験者は前治療として，併用導入化学療法，最大限の外科的切除，骨髄破壊的地固め化学療法後の自家幹細胞移植及び軟部組織残存腫瘍の放射線療法からなる治療を受けた．被験者の無作為化は，自家幹細胞移植後 50～77 日の間に実施した．

被験者は，自家幹細胞移植前に部分奏効以上を達成し，一次治療の集学的療法の完了後に疾患進行が認められず，十分な肺機能（休息時に呼吸困難がなく，室内気吸入下の動脈血酸素飽和度が 94%以上），肝機能（総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満，かつ ALT が基準値上限の 5 倍未満），心機能（心エコー図で左室内径短縮割合が 30%超か，短縮割合が異常の場合は，心電図同期核医学検査による左室駆出率が 55%）及び腎機能（糸球体濾過量が 70 mL/min/1.73 m^2 以上）を有することとした．全身性感染が認められる又はコルチコステロイドの全身投与や免疫抑制剤の使用が必要な患者は，試験登録に不適格とした．

本剤／RA 併用投与群に無作為化された被験者は，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）（表 8）又はインターロイキン-2（IL-2）（表 9）及び 13-cis-retinoic acid（RA）との併用で，最高 5 サイクルの本剤（治験薬）投与を受け，その後，1 サイクルの RA 単剤投与を受けた. RA 単剤投与群に無作為化された被験者は, 6 サイクルの RA 投与を受けた．本剤は 17.5 mg/m^2/日（治験薬として 25 mg/m^2/日相当）の用量で連続 4 日間投与した．いずれの投与群でも，RA は 160 mg/m^2/日（体重＞12 kg の被験者）又は 5.33 mg/kg/日（体重≦12 kg の被験者）を 2 回に分けて連続 14 日間，6 サイクルの経口投与した．

表 8　本剤／RA 併用投与群における Cycle 1，3 及び 5 の投与レジメン

Cycle Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15～24
GM-CSF[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
本剤[b]				X	X	X	X								
RA[c]											X	X	X	X	X

[a] GM-CSF：250 μg/m^2/日を，皮下注（推奨）又は 2 時間かけて点滴静脈内投与.

[b] 本剤：17.5 mg/m^2/日を，希釈液を用い 10～20 時間かけて点滴静脈内投与.

[c] RA：体重>12 kg の被験者には 80 mg/m^2 を 1 日 2 回（160 mg/m^2/日），体重≦12 kg の被験者には 2.67 mg/kg を 1 日 2 回（5.33 mg/kg/日）経口投与（用量は 10 mg 単位で切り上げた）.

表 9　本剤／RA 併用投与群における Cycle 2 及び 4 の投与レジメン

Cycle Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12～14	15～28	29～32
IL-2[a]	X	X	X	X				X	X	X	X			
本剤[b]								X	X	X	X			
RA[c]													X	

[a] IL-2：3 MIU/m²/日を Day 1～Day 4 の 96 時間及び 4.5 MIU/m²/日を Day 8～Day 11 の 96 時間，連続で点滴静脈内投与.

[b] 本剤：17.5 mg/m²/日を，希釈液を用い 10～20 時間かけて点滴静脈内投与.

[c] RA：体重>12 kg の被験者には 80 mg/m² を 1 日 2 回（160 mg/m²/日），体重≦12 kg の被験者には 2.67 mg/kg を 1 日 2 回（5.33 mg/kg/日）経口投与（用量は 10 mg 単位で切り上げた）.

各群 113 例，合計 226 例の被験者を無作為化した．全般的に，試験群間で人口統計学的特性及びベースラインの腫瘍の特徴は類似していた．試験集団全体では，男性 60%，年齢中央値 3.8 歳，1.5 歳未満 3%，白人 82%，黒人 7%であった．大多数の被験者（80%）の腫瘍は，神経芽腫国際病期分類で Stage 4 であった.

自家幹細胞移植前の治療に対する反応は，完全奏効 35%，最良部分奏効 43%，部分奏効 23%であった．神経芽腫は，MYCN 非増幅例 46%，MYCN 増幅例 36%，MYCN 増幅不明又は欠測 19%であった．腫瘍の核 DNA 量は，高 2 倍体 43%，2 倍体 36%，不明又は欠測 21%であった.

有効性アウトカムの主要評価項目は，治験責任医師の評価による無イベント生存期間（EFS）であり，EFS は無作為化から最初の再発，疾患進行又は二次性悪性腫瘍あるいは死亡までの期間と定義した．また，全生存期間（OS）を評価した．第 7 回中間解析に基づく EFS の数値的改善を確認後，データモニタリング委員会は，EFS 追跡の終了を推奨した．有効性に関する結果を表 10 に示す.

表 10　有効性の評価結果

有効性パラメータ		本剤／RA 併用投与群 n＝113	RA 単剤投与群 n＝113
EFS	イベント数（%）	33（29%）	50（44%）
	中央値（95%CI）（年）	NR（3.4, NR）	1.9（1.3, NR）
	ハザード比（95%CI）	0.57（0.37, 0.89）	
	p 値（ログランク検定）[a]	0.01	
OS[b]	イベント数（%）	31（27%）	48（42%）
	中央値（95%CI）（年）	NR（7.5, NR）	NR（3.9, NR）
	ハザード比（95%CI）	0.58（0.37, 0.91）	

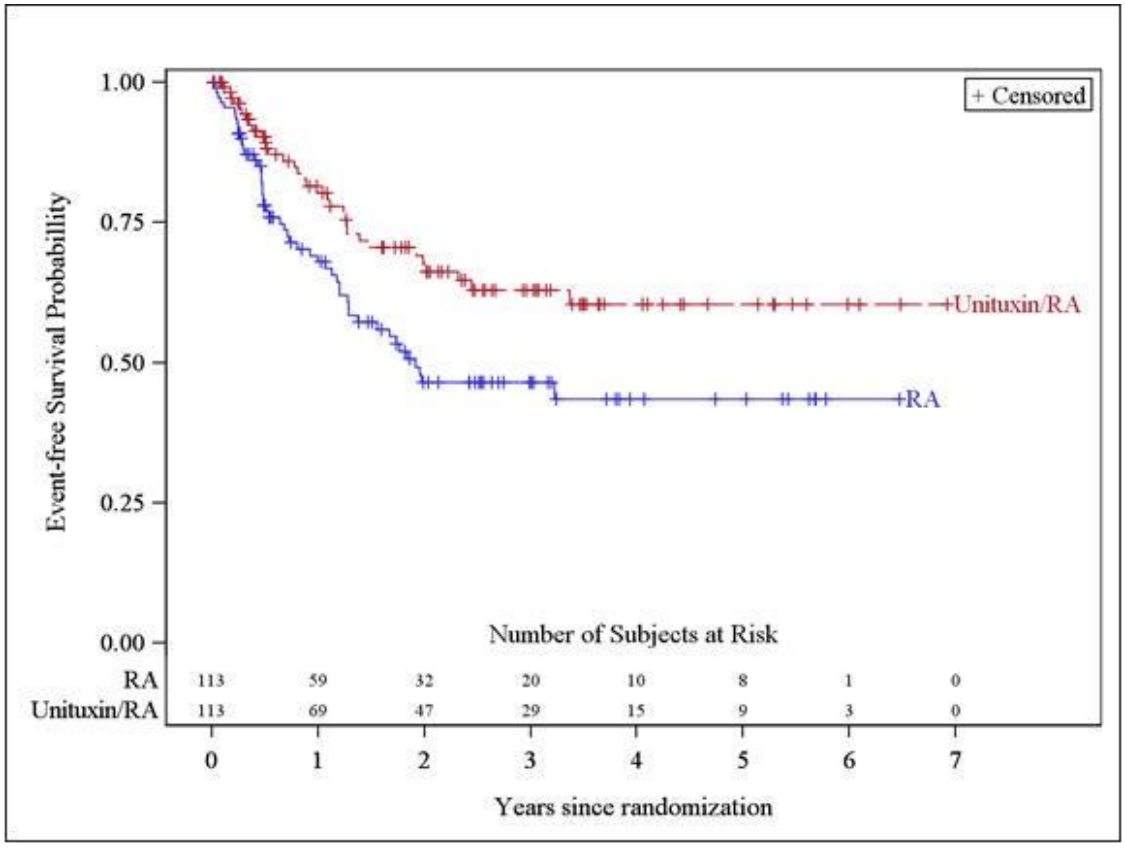
NR，未達

[a] EFS の第 7 回中間解析用にあらかじめ設定した有意水準 0.01 と比較した.

[b] EFS の第 7 回中間解析後の更なる 3 年間の追跡に基づく.

EFS のカプランマイヤー曲線を図 1 に示す.

図 1　EFS のカプランマイヤー曲線



16　包装／保管及び取扱い

本剤（dinutuximab）は，無色透明～微乳白色の 17.5 mg/5 mL（3.5 mg/mL）溶液で，単回使用バイアル 1 個が入った箱包装にて供給される．

NDC 66302-014-01

本剤バイアルは，遮光のため外箱に入れたまま 2℃～8℃（36°F～46°F）に冷蔵保管すること．凍結させたり，振盪してはならない．

17　患者カウンセリング情報

・重篤な infusion reaction

患者及び介護者には，重篤な infusion reaction 及びアナフィラキシーのリスクに関する情報を提供し，本剤投与中又は投与後 24 時間以内に認められた顔面や口唇の腫脹，蕁麻疹，呼吸困難，意識朦朧又はめまいなどの徴候・症状については，直ちに報告するよう伝えること［警告及び使用上の注意（5.1）参照］.

・疼痛，末梢性ニューロパチー，持続性尿閉及び横断性脊髄炎

患者及び介護者には，重度の疼痛，感覚及び運動ニューロパチー，持続性尿閉及び横断性脊髄炎のリスクに関する情報を提供し，重度又は悪化する痛みや知覚麻痺，刺痛，灼熱痛，脱力感又は排尿不能などの徴候・症状については，直ちに報告するよう伝えること［警告及び使用上の注意（5.2）参照］.

・眼部神経学的障害

患者及び介護者には，眼部神経学的障害のリスクに関する情報を提供し，霧視，羞明，眼瞼下垂，複視又は瞳孔不同などの徴候・症状については，直ちに報告するよう伝えること［警告及び使用上の注意（5.2）参照］.

・可逆性後白質脳症症候群（RPLS）

患者及び介護者には，RPLS のリスクに関する情報を提供し，重度の頭痛，高血圧，視覚変化，嗜眠又は発作などの徴候・症状については，直ちに報告するよう伝えること［警告及び使用上の注意（5.2）参照］.

・毛細血管漏出症候群

患者及び介護者には，毛細血管漏出症候群のリスクに関する情報を提供し，何らかの徴候・症状がみられた場合は，直ちに報告するよう伝えること［警告及び使用上の注意（5.3）参照］.

・低血圧

患者及び介護者には，本剤投与中の低血圧のリスクに関する情報を提供し，何らかの徴候・症状がみられた場合は，直ちに報告するよう伝えること［警告及び使用上の注意（5.4）参照］.

・感染症

患者及び介護者には，投与後の感染症のリスクに関する情報を提供し，何らかの徴候・症状がみられた場合は，直ちに報告するよう伝えること［警告及び使用上の注意（5.5）参照］.

・骨髄抑制

患者及び介護者には，骨髄抑制のリスクに関する情報を提供し，貧血，血小板減少症又は感染などの徴候・症状がみられた場合は，直ちに報告するよう伝えること［警告及び使用上の注意（5.6）参照］.

・電解質異常

患者及び介護者には，低カリウム血症，低ナトリウム血症及び低カルシウム血症など，電解質異常のリスクに関する情報を提供し，発作，動悸及び筋痙攣などの徴候・症状がみられた場合は，直ちに報告するよう伝えること［警告及び使用上の注意（5.7）参照］.

・非定型溶血性尿毒症症候群

患者及び介護者には，溶血性尿毒症症候群のリスクに関する情報を提供し，疲労，めまい，失神，蒼白，浮腫，尿量減少又は血尿などの徴候・症状がみられた場合は，直ちに報告するよう伝えること［警告及び使用上の注意（5.8）参照］.

・胚・胎児毒性

妊娠可能な女性には，妊娠中に本剤投与を受けた場合の胎児に対する潜在的リスクについて説明すると共に，治療中及び最終投与後 2 ヵ月間は，効果的な避妊法を使用する必要性を伝えること［警告及び使用上の注意（5.9）参照］.

®Copyright 2020 United Therapeutics Corp. All rights reserved.

Unituxin 製造者：

United Therapeutics Corp.

Research Triangle Park, NC 27709

US License No. 1993

メインラベル - 5 mL バイアルの箱

NDC 66302-014-01

Unituxin™

（ジヌツキシマブ）

注射剤

17.5 mg/5 mL

（3.5 mg/mL）

点滴静脈内投与用

投与前に希釈すること

単回使用バイアル

未使用残液は廃棄すること

処方箋医薬品

1.6.3 企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の原文

最新の CCDS（20■ 年■ 月作成）を以下に示す.

COMPANY CORE DATA SHEET

Sponsor:	**United Therapeutics Corporation**
Product:	**Chimeric monoclonal antibody 14.18; ch14.18**
Generic Name:	**Dinutuximab**
Brand Name:	**Unituxin®**
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

以下、非公開のためPage2～39を省略

目次

1.7　同種同効品一覧表.....2

1.7　同種同効品一覧表

国内で製造販売承認された神経芽腫の効能・効果を有する薬剤はカルボプラチン，ビンクリスチン塩酸塩，ドキソルビシン塩酸塩，イホスファミド，エトポシド及びシスプラチン等でこれらは化学療法剤である．一方，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薬剤であり，他の神経芽腫の化学療法剤とは作用機序が異なる．また，本剤は化学療法剤による寛解導入後に使用する薬剤である．このため同種同効品はない．