

目次

1.8 添付文書	2
1.8.1 添付文書（案）	2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.2.1 効能又は効果（案）	8
1.8.2.2 設定根拠.....	8
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	11
1.8.3.1 用法及び用量（案）	11
1.8.3.2 設定根拠.....	11
1.8.3.2.1 国内 GD2-PI 試験における用法及び用量の検討	11
1.8.3.2.1.1 有効性.....	12
1.8.3.2.1.2 安全性.....	13
1.8.3.2.1.2.1 治験薬の曝露状況.....	13
1.8.3.2.1.2.2 DLT の発現状況（第 I 相パート）	13
1.8.3.2.1.2.3 安全性の結論.....	14
1.8.3.2.1.3 用法及び用量の設定.....	15
1.8.3.2.2 用法及び用量の有効性と安全性.....	16
1.8.3.2.2.1 国内 GD2-PII 試験における用法及び用量.....	16
1.8.3.2.2.2 有効性.....	18
1.8.3.2.2.3 安全性.....	19
1.8.3.2.2.4 用法及び用量の適切性.....	20
1.8.3.2.3 まとめ.....	21
参考文献	21
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	23

1.8 添付文書

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に示す。

0000年00月 作成（第1版）

抗悪性腫瘍剤
抗GD2モノクローナル抗体
ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
ユニツキシン[®]点滴静注
17.5mg/5mL
UNITUXIN[®] I.V. injection 17.5mg/5mL

日本標準商品分類番号	
874291	
承認番号	000000000000
販売開始	0000年00月

貯 法： 凍結を避け、
2～8℃で保存
有効期間： 18箇月
未定
処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

注1) マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体である。

3.2 製剤の性状

販売名	ユニツキシン [®] 点滴静注17.5mg/5mL
剤形	水性注射剤
性状	無色澄明の液
pH	6.6～7.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

大量化学療法後の神経芽腫

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者のリスク群、腫瘍の状況等について「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は1時間あたり0.875 mg/m²で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合、投与開始20～40分以降は1時間あたり1.75 mg/m²で点滴静注する。副作用のため減速した場合は、最大20時間で投与終了とする。[14.2.1、14.2.2参照]
- 7.2 本剤投与による疼痛を軽減させるため、本剤の投与前から投与2時間後まで、オピオイド鎮痛剤を投与すること。[11.1.2参照]
- 7.3 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。[11.1.1参照]
- 7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。

副作用発現時の調節基準

事象	重症度 ^{注)} 等	処置	
infusion reaction	Grade 1又は2	初回発現	発現時の投与速度の50%に減速する。回復後、投与速度を1時間あたり1.75 mg/m ² まで漸増できる。
		2回目以降の発現	投与を中断する。回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
	Grade 3	初回発現	投与を中断する。気道に影響のない血管性浮腫及び他の症状を伴わない軽度の気管支痙攣の場合、回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		2回目発現	投与を中断し、同日は再開しない。回復し、かつ投与継続が適切と考えられる場合には、翌日以降、綿密なモニタリング下でステロイドを前投与した上で、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		3回目発現	投与を中止する。
	Grade 4		投与を中止する。

事象	重症度 ^{注)} 等	処置
低血圧	以下のいずれかに該当する場合 ・症候性 ・収縮期血圧 80 mmHg未満 (12歳以上)、 70 mmHg未満 (1歳以上 12歳未満)、 65 mmHg未満 (1歳未満) ・収縮期血圧が ベースライン から15%以上 の低下	初回発現 投与を中断する。 回復後、発現時の50%の 投与速度で再開できる。 血圧が安定している場合 は、発現時の投与速度 まで漸増できる。
	2回目以降 の発現	投与を中断し、同日は 再開しない。 翌日以降、回復した場合 は、発現時の50%の投与 速度で再開できる。
毛細血管 漏出症候群	Grade 3	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の 投与速度で再開できる。
	Grade 4	初回発現 投与を中断し、同一サイ クルでは再開しない。 回復後、次のサイクル 以降、発現時の50%の 投与速度で再開できる。
		2回目発現
疼痛	投与開始から1時間 以内に発現した疼痛	発現時の投与速度の 50%に減速する。 回復後に、投与速度を 漸増し、発現時の投与 速度まで漸増できる。
	投与開始から1時間以降 に発現したコントロール 不良の疼痛	投与速度を減速する。 翌日以降、減速した速度 で投与を開始し、発現 がなければ、発現時の 投与速度まで漸増できる。
眼障害	Grade 2	初回発現 投与を中断する。 回復後、発現時の50%の 投与速度で再開できる。
		2回目発現 投与を中止する。
	Grade 3又は4	投与を中止する。
感染症	Grade 3又は4	投与を中断し、同一サイ クルでは再開しない。 回復後、次のサイクル 以降、発現時と同一の 投与速度で再開できる。
末梢性感覚 ニューロ パチー	Grade 3又は4	2週間以上 持続する 場合 投与を中止する。
末梢性運動 ニューロ パチー	Grade 2以上	全身性の 筋力低下 が認めら れる場合 投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の標的であるGD2は、ヒト胎児において脳、神経幹細胞及び骨髄間葉系幹細胞に発現が認められており¹⁻³⁾、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.4、18.1参照]

9.6 授乳婦

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 infusion reaction (100%)

発熱、嘔吐、咳嗽、蕁麻疹、過敏症、悪心等を含む infusion reaction があらわれることがある。

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

11.1.2 疼痛 (81.3%)

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

11.1.3 眼障害 (37.5%)

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

11.1.4 毛細血管漏出症候群 (頻度不明)

[8.1、8.3参照]

11.1.5 低血圧 (12.5%)

[8.2、8.3参照]

11.1.6 感染症 (43.8%)

医療機器関連感染 (12.5%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.7 骨髄抑制 (93.8%)

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

11.1.8 電解質異常 (75.0%)

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

11.2 その他の副作用

	50%以上	10%以上～50%未満	10%未満	頻度不明
胃腸障害	便秘 (75.0%)、下痢 (56.3%)		口内炎、単径ヘルニア	口唇炎、口角口唇炎、肛門出血、下部消化管出血、イレウス、肛門の炎症、膵炎、齧歯、口唇乾燥、消化管浮腫、舌障害、舌発疹、大腸炎、肛門周囲紅斑、上部消化管出血、吐血
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面浮腫 (81.3%)、倦怠感 (68.8%)	末梢性浮腫、浮腫、限局性浮腫、疲労	カテーテル留置部位そう痒感	注射部位反応、全身性浮腫、注射部位そう痒感、注入部位血管外漏出
代謝および栄養障害	低アルブミン血症 (93.8%)、食欲減退 (68.8%)			脱水、高尿酸血症、低血糖、高トリグリセリド血症、高血糖
肝 胆 道 系 障 害	ALT増加 (87.5%)、AST増加 (81.3%)、γ-GTP増加 (81.3%)	血中ビリルビン増加	ALT増加	
腎 および 尿 路 障 害	血中尿素増加 (50.0%)	白血球尿、血中クレアチニン増加、蛋白尿	血尿	尿閉、尿量減少、尿路出血、腎出血

	50%以上	10%以上～50%未満	10%未満	頻度不明
臨床検査		体重増加	ヘマトクリット増加、尿中ブドウ糖陽性	体重減少、心電図QT延長、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、リンパ球数増加、尿中ケトン体陽性
呼吸器、胸郭および縦隔障害		低酸素症、発声障害	鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、肺水腫	鼻漏、鼻閉、呼吸困難、口腔咽頭不快感、呼吸抑制、胸水、上気道の炎症、気道出血
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、皮膚乾燥、発疹、湿疹	斑状丘疹状皮疹、多形紅斑、紅斑、全身性剥脱性皮膚炎、点状出血	皮脂欠乏性湿疹、水疱性皮膚炎、皮膚剥脱、汗疹、紫斑、剥脱性皮膚炎、皮膚腫脹
神経系障害		頭痛	熱性痙攣	横断性脊髄炎、振戦、末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、痙攣発作、末梢性ニューロパチー
その他				高血圧、心臓障害、心不全、挫傷、擦過傷、脾腫、心室性不整脈、不安、激越、不眠症、回転性めまい、聴覚障害、包茎、頻脈、出血、播種性血管内凝固

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアル内の溶液の濁り、粒状物質又は着色が認められた場合は、使用せず廃棄すること。

14.1.2 無菌環境下において、本剤 (17.5 mg/5 mL) から正確な投与量を取り日局生理食塩液50～250 mLに加え、0.044～0.52 mg/mLの希釈範囲となるように調製すること。

14.1.3 希釈の際は、静かに転倒混和し、振らないこと。

14.1.4 本剤の希釈液は、凍結を避け2～8℃で保存し、調製から4時間以内に投与を開始すること。

14.1.5 本剤のバイアルは、1回使い切りである。未使用残液は、適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。[7.1参照]

14.2.2 点滴時間が20時間に到達した時点で投与を終了し、残液は廃棄すること。[7.1参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

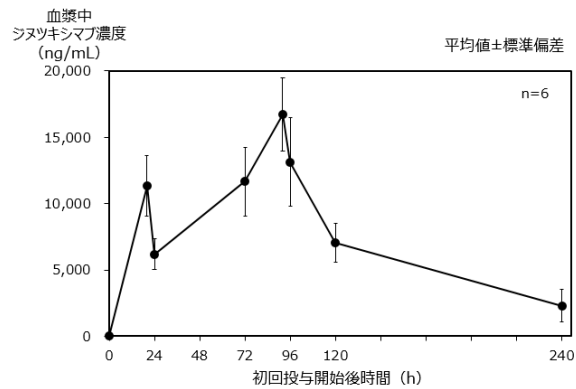
16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(1) 日本人における成績

大量化学療法を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者^{注1)}に、フィルグラスチム及びピテセロイキンとの併用下で本剤17.5 mg/m²を第1サイクルの第4～7日目に静脈内投与したときの血漿中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりであった⁵⁾。

注1) 臨床試験においてPKが評価された患者の年齢は3～10歳であった。



本剤の血漿中濃度推移

本剤のPKパラメータ

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

平均値±標準偏差

注2) 中央値 (範囲)

注3) n=5

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

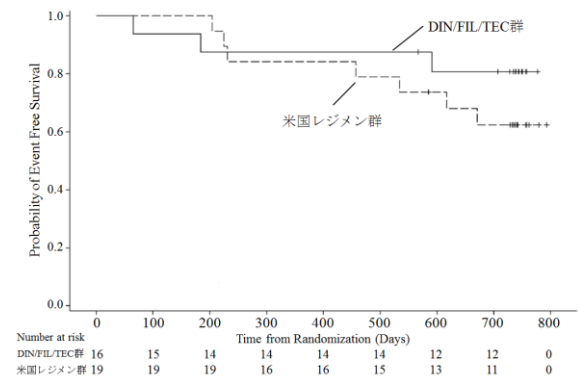
17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (GD2-PII試験)

初回診断時に31歳未満の大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者^{注1)} 35例を対象として、本剤、フィルグラスチム及びピテセロイキンの併用投与^{注2)} (DIN/FIL/TEC群)と、本剤、sargramostim、aldesleukin及びisotretinoinの併用投与 (米国レジメン群) の有効性及び安全性を検討する非盲検無作為化比較試験を実施した。主要評価項目である治験責任医師判定による2年無イベント生存率 [95%信頼区間] は、DIN/FIL/TEC群で80.8 [51.4～93.4] %、米国レジメン群で62.3 [36.7～80.0] %であった。

DIN/FIL/TEC群16例において、副作用が全例 (100%) に認められた。主な副作用は、発熱16例 (100%)、低アルブミン血症15例 (93.8%)、ALT増加14例 (87.5%)、GGT増加、嘔吐、好中球数減少、貧血、AST増加、顔面浮腫 [以上13例 (81.3%)]、血小板数減少、便秘 [以上12例 (75.0%)]、倦怠感、食欲減退 [以上11例 (68.8%)]、腹痛、疼痛 [以上10例 (62.5%)]、下痢9例 (56.3%)、血中尿素増加、咳嗽 [以上8例 (50.0%)] であった (2019年9月6日データカットオフ)⁶⁾。 [5.参照]

注1) 臨床試験に組み入れられた患者の年齢は2～8歳であった。

注2) 28日間を1サイクルとして、①本剤17.5 mg/m²を第1、3、5サイクルの第4～7日目に及び第2、4、6サイクルの第8～11日目に静脈内投与、②フィルグラスチム5 μg/kgを第1、3、5サイクルの第1～14日目に皮下投与、③ピテセロイキン75万単位/m²を第2、4、6サイクルの第1～4日目に及び100万単位/m²を同サイクルの第8～11日目に静脈内投与



無イベント生存期間の主要解析時のKaplan-Meier曲線

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ジヌツキシマブは、ヒトGD2に対する抗体であり、神経芽腫細胞等の細胞膜上に発現するGD2に結合し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{1,7-9)}。 [9.5参照]

18.2 抗腫瘍作用

ジヌツキシマブは、*in vitro*において、ヒト神経芽腫由来SMS-KCN、SMS-LHN及びLA-N-1細胞株に対して、ヒト末梢血単核球又は好中球存在下で増殖抑制作用を示した¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ジヌツキシマブ (遺伝子組換え)

Dinutuximab (Genetical Recombination)

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

H鎖：C₂₁₅₃H₃₃₃₅N₅₆₇O₆₆₈S₁₈

L鎖：C₁₀₅₈H₁₆₆₀N₂₉₄O₃₃₆S₆

分子量：約150,000

本質：ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ガングリオシドGD2モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる。ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) は、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞により産生される。ジヌツキシマブ (遺伝子組換え) は、443個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ1鎖) 2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ鎖) 2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

20.1 遮光のため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

20.2 振盪しないこと。

20.3 凍結を避け、2～8℃で保存すること。

21. 承認条件

21.1

22. 包装

1バイアル (5mL)

23. 主要文献


- 1) Mujoo K, et al. Cancer Res. 1987 ; 47(4), 1098-1104.
- 2) Yanagisawa M, et al. ASN NEURO. 2011 ; 3(2), 69-74.
- 3) Xu J, et al. Cell Physiol Biochem. 2009 ; 23(4-6), 415-424.
- 4) 社内資料：免疫原性 (YYYY/MM/DD承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2.3)
- 5) 社内資料：国内第I/Ia相試験 (試験番号：GD2-PI) (YYYY/MM/DD承認、CTD 2.7.6.2)
- 6) 社内資料：国内第IIb相試験 (試験番号：GD2-PII) (YYYY/MM/DD承認、CTD 2.7.6.4)
- 7) Barker, et al. Cancer Res. 1991, 51(1), 144-149.
- 8) Kendra, K, et al. J Immunother. 1999, 22(5), 423-430.
- 9) Zeng, Y, et al. Mol Immunol. 2005, 42(11), 1311-1319.
- 10) Chen, R.L, et al. Cancer Immunol Immunother. 2000, 48(11), 603-612.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大原薬品工業株式会社 安全管理部 お客様相談室
〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階
☎ 0120-419-363 FAX 03-6740-7703
URL <https://www.ohara-ch.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大原薬品工業株式会社**
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

大量化学療法後の神経芽腫

1.8.2.2 設定根拠

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）の予定する効能・効果は神経芽腫であり、国内では最大年間 164 人程度¹⁻³⁾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* 遺伝子増幅、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⁴⁾、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、約 6 割の患者は高リスク群に分類され、その 5 年無病生存率は 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⁵⁾。

本剤は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ジシアロガングリオシド（GD）2 と特異的に反応し、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。

本剤は、キメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ガングリオシド GD2 モノクローナル抗体の変部及びヒト 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。本剤は、1 バイアル（5 mL）中にジヌツキシマブ（遺伝子組換え）17.5 mg を含有する無色澄明の水溶性注射剤である。

国外における本剤の開発は当初、米国国立がん研究所により製剤開発及び臨床開発が進められ、その後、United Therapeutics Corporation（UTC）が製造を引継ぎ、2010 年 12 月 20 日に Food and Drug Administration（FDA）からオーファンドラッグの指定を受けた。本剤による ADCC 作用を増強する目的で aldesleukin（インターロイキン-2（IL-2）製剤）、sargramostim（顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）製剤）を併用し、標準的治療として使用されていた isotretinoin へ上乗せを併用する療法（米国レジメン）は、高リスク神経芽腫を対象に isotretinoin 単独療法を対照とした第 III 相無作為比較試験で 2 年 Event free survival（EFS）を向上させることが確認され、United Therapeutics Corporation（UTC）が承認申請を行い、米国で 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（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。

国内における本剤の開発は医師主導で進められた。国内臨床試験の開始にあたり、医師側の相談者は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）との医薬品■■■■相談（平成■■年■■月■■日実施：受付番号■■■■，平成■■年■■月■■日実施：受付番号■■■■）を行ったところ、■■■■との指摘を受けた。このため、■■■■

国内の臨床試験での療法としては、aldesleukinに代わる国内で使用可能な同じIL-2製剤である既承認のテセロイキン（遺伝子組換え）（以下、「テセロイキン」）を選択した。GM-CSF製剤は抗GD2抗体と併用することにより、そのADCC活性を増強することが報告されているが、国内で製造販売承認されていない。また、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）、マクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）もADCCのエフェクター細胞に作用し、抗GD2抗体のADCC活性を増強することが知られている^{6,7)}。好中球、マクロファージ、NK細胞といったADCC活性に関わるエフェクター細胞のうち、M-CSFはマクロファージを活性化することや、GM-CSFやG-CSFを生成することでADCC活性を増強することが確認されている。また、G-CSFは好中球を活性化することにより、神経芽腫細胞に対する抗GD2抗体のADCC活性を増強することが報告されている。したがって、国内第I/IIa相試験（GD2-PI試験）では既承認のミリモスチム（M-CSF）とフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「フィルグラスチム」）（G-CSF）をそれぞれ選択した^{7,8)}。

GD2-PI試験での療法は、テセロイキンとミリモスチムを併用する療法（M療法）あるいはテセロイキンとフィルグラスチムを併用する療法（G療法）の2療法を用いて各併用薬剤の用量を決定することとした。

GD2-PI試験は医師主導治験として、再発神経芽腫及び高リスク神経芽腫患者25例を対象に、M療法及びG療法の2療法の実行可能性を確認することを主目的として、2013年10月から2015年12月まで実施された。有効性及び安全性の検討結果から、M療法及びG療法の2療法共に奏効と忍容性が認められたが、■■■■こと、■■■■ことから、最終的に本剤とテセロイキン及びフィルグラスチムを併用するG療法を選択した。

その後、GD2-PI試験で有効性及び安全性が確認されたG療法と海外で承認されている米国レジメンとの比較を国内第IIb相試験（GD2-PII試験）として実施した。

GD2-PII試験は医師主導治験として、高リスク神経芽腫患者35名を対象に行った。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月から2019年9月まで実施した。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。これらのことから、高リスク神経芽腫に対する G 療法の有効性と安全性は米国レジメンに劣らないことが確認されたと考えた。

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、現時点では本剤の臨床的位置づけと同様に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。したがって、既承認医薬品のうち神経芽腫の効能又は効果がある医薬品の記載を参考に、本剤の効能又は効果（案）を大量化学療法後の神経芽腫に設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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

1.8.3.2 設定根拠

1.8.3.2.1 国内GD2-PI試験における用法及び用量の検討

本剤の国内における用法及び用量の検討は、米国で承認された本剤の用法・用量を参考にして、国内第I/IIa相試験（GD2-PI試験）で行った。さらに、本剤との併用療法における併用薬剤についても検討を行い、テセロイキン、ミリモスチム及び本剤の免疫療法（M療法）とミリモスチムをフィルグラスチムに変更した療法（G療法）の2療法の実行可能性についても確認した。本試験で検討した本剤と併用薬の用量レベルを表1.8.3.2.1-1に、検討したM療法及びG療法の概略を図1.8.3.2.1-1及び図1.8.3.2.1-2に示す。

表 1.8.3.2.1-1 本剤と併用薬の用量レベル

薬剤	Level -1	Level 0	Level 1
本剤 (OP-08)	—	14 mg/m ² /10時間 (～20時間) 点滴静注	17.5 mg/m ² /10時間 (～20時間) 点滴静注
ミリモスチム (M-CSF)	—	300万単位/m ² /2時間 点滴静注	600万単位/m ² /2時間 点滴静注
フィルグラスチム (G-CSF)	—	2 µg/kg 皮下注	5 µg/kg 皮下注
テセロイキン (IL-2) (1週目)	55万単位/m ² /24時間 点滴静注	75万単位/m ² /24時間 点滴静注	100万単位/m ² /24時間 点滴静注
(2週目)	75万単位/m ² /24時間 点滴静注	100万単位/m ² /24時間 点滴静注	150万単位/m ² /24時間 点滴静注

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.4.1.3

図 1.8.3.2.1-1 M 療法の概略

コースの順序（5 コースまで投与を繰り返し、最大 7 コースまで可能とした）

コース (各 28 日)	1 コース	2 コース	3 コース	4 コース	5 コース	6 コース	7 コース
レジメン	M-CSF	IL-2	M-CSF	IL-2	M-CSF	IL-2	M-CSF

M-CSF レジメン

投与日	1~3	4~7	8~14	15~28
ミリモスチム (M-CSF)	○	○	○	
OP-08		○		

IL-2 レジメン

投与日	1~4	5~7	8~11	12~28
テセロイキン	○			
テセロイキン			○	
OP-08			○	

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.4.1.3

図 1.8.3.2.1-2 G 療法の概略

コースの順序（5 コースまで投与を繰り返し、最大 7 コースまで可能とした）

コース (各 28 日)	1 コース	2 コース	3 コース	4 コース	5 コース	6 コース	7 コース
レジメン	G-CSF	IL-2	G-CSF	IL-2	G-CSF	IL-2	G-CSF

G-CSF レジメン

投与日	1~3	4~7	8~14	15~28
フィルグラスチム (G-CSF)	○	○	○	
OP-08		○		

IL-2 レジメン

投与日	1~4	5~7	8~11	12~28
テセロイキン	○			
テセロイキン			○	
OP-08			○	

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.4.1.3

1.8.3.2.1.1 有効性

本試験では 25 例の被験者が登録され、全例が本剤の投与を受けた。第 I 相パート 12 例（M 療法 6 例，G 療法 6 例），第 IIa 相パート 13 例（M 療法 5 例，G 療法 8 例）で合計 25 例であった。

腫瘍縮小効果の検討では、投与完了又は中止時点での INRC（International Neuroblastoma

Response Criteria) 効果判定結果は、M 療法で 1 例 (12.5%) が完全奏効 (CR) , 1 例 (12.5%) が部分奏効 (PR) , 5 例 (62.5%) が反応なし/安定 (NR/SD) で、1 例 (12.5%) が進行 (PD) であった。一方、G 療法では 1 例 (10.0%) が CR, 2 例 (20.0%) が PR, 5 例 (50.0%) が NR/SD で、2 例 (20.0%) が PD であった。また、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 効果判定に基づく最良総合効果は、M 療法のコースで 1 例 (11.1%) が PR, 8 例 (88.9%) が安定 (SD) で、PD の被験者はなかった。一方、G 療法のコースでは 1 例 (10.0%) が CR, 8 例 (80.0%) が SD, 1 例 (10.0%) が PD であった。M 療法、G 療法共に奏効例が認められ、G 療法では完全奏効例がみられた。

M 療法と G 療法では追跡期間の違いがあるため直接比較することはできないが、登録日を開始日とした追跡調査の結果、全生存期間について M 療法 (11 例) 及び G 療法 (14 例) の累積生存率は、それぞれ 62.5% 及び 92.9% であった。同様に、無病生存期間についての累積生存率は、それぞれ 37.4% 及び 61.7% であった。また、無増悪生存期間についての累積生存率は、それぞれ 36.6% 及び 61.7% であった。

1.8.3.2.1.2 安全性

1.8.3.2.1.2.1 治験薬の曝露状況

治験薬が投与された被験者数は第 I 相パート 12 例 (M 療法 6 例, G 療法 6 例) , 第 IIa 相パート 13 例 (M 療法 5 例, G 療法 8 例) で合計 25 例であった。

IL-2 レジメンでは、M 療法の 1 例で、2 コース目に発現した非特異的 DLT (Grade 3 の低カリウム血症) により、4 コース及び 6 コースでのテセロイキンの用量レベルが -1, 本剤の用量レベルが 0 となった。また、G 療法の 1 例で、2 コース目に発現した第 I 相パートの非特異的 DLT の基準に該当する有害事象 (Grade 3 の低カリウム血症) により、4 コースでのテセロイキンの用量レベルが -1, 本剤の用量レベルが 0 となった。

CSF レジメンでは、G 療法の 1 例で、1 コース目で発現した第 I 相パートの非特異的 DLT の基準に該当する有害事象 (1 コースに 7 日を超える Grade 3 の食欲不振) により、3 コース及び 5 コースでのフィルグラスチムの用量レベルが 0, 本剤の用量レベルが 0 となった。

その他の被験者では、DLT の発現による治験薬の用量レベルの変更は行われなかった。

また、体重減少・増加による投与量の変更が G 療法の 1 例で、体重増加による投与量の変更が M 療法の 1 例で行われた。

1.8.3.2.1.2.2 DLT の発現状況 (第 I 相パート)

M 療法、G 療法別に被験者毎の DLT 発現件数を表 1.8.3.2.1.2.2-1 に示した。

1 コース目に実施した CSF レジメンによる治療では、M 療法、G 療法共に DLT を発現した被験者はなかった。一方、2 コース目の IL-2 レジメンでは、12 例中 2 例 (16.7%) に DLT が発現し、その内訳は、M 療法でのテセロイキン特異的 DLT 及び非特異的 DLT の発現例が各 1 例 (8.3%) であった。

DLT を発現した 2 例のうち、テセロイキン特異的 DLT を発現した 1 例では、Grade 4 の

血小板数減少が発現した。また、非特異的 DLT を発現した 1 例では、他の DLT に分類されない Grade 3 の非血液毒性（低カリウム血症）が発現した。

また、第 I 相パートの結果、M 療法では、ミリモスチム、本剤共に開始用量のレベル 1（600 万単位/m², 17.5 mg/m²）を、G 療法では、フィルグラスチム、本剤共に開始用量のレベル 1（5 µg/kg, 17.5 mg/m²）を推奨用量に決定した。また、IL-2 レジメンにおいては、本剤は開始用量のレベル 1（17.5 mg/m²）を、テセロイキンは増量コホートの検討なく、開始用量のレベル 0（75 万単位/m²（1 週目）、100 万単位/m²（2 週目））を推奨用量に決定した。

表 1.8.3.2.1.2.2-1 被験者毎の DLT 発現件数（療法別）

コース／療法	M 療法	G 療法
1 コース	0/6	0/6
2 コース	2/6	0/6

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-1

1.8.3.2.1.2.3 安全性の結論

本試験は、難治性神経芽腫の再発例を対象として CSF レジメン、IL-2 レジメンについて、それぞれ 28 日間を 1 コースとして、1 コース目での DLT 発現の有無を検討する第 I 相パートと、再発例及び高リスク寛解例を対象として G 療法及び M 療法の全 5 コースの実行可能性を検討する第 IIa 相パートからなる。

第 I 相パートでは、難治性神経芽腫の再発例を対象として M 療法、G 療法について各 6 例、合計 12 例とし、M 療法 6 例、次に G 療法 6 例の順に実施した。また、CSF レジメンと IL-2 レジメンの DLT 発現の有無を検討した。

M 療法、G 療法共に、CSF レジメンでの 1 コース目に DLT 発現はなかった。一方、2 コース目の IL-2 レジメンでは、12 例中 2 例（16.7%）に DLT が発現した。発現した DLT は、Grade 4 の血小板減少症及び Grade 3 の低カリウム血症の各 1 件であった。

各レジメンでの投与量は、本剤が CSF レジメン、IL-2 レジメン共にレベル 1（17.5 mg/m²/10 時間（～20 時間））で、M 療法でのミリモスチムがレベル 1（600 万単位/m²/2 時間）、G 療法でのフィルグラスチムがレベル 1（5 µg/kg）で、IL-2 レジメンでのテセロイキンはレベル 0（1 週目：75 万単位/m²/24 時間、2 週目：100 万単位/m²/24 時間）であった。

IL-2 レジメンでは、M 療法の 1 例で、2 コース目に発現した非特異的 DLT（Grade 3 の低カリウム血症）により、4 コース及び 6 コースでのテセロイキンの用量レベルが -1、本剤の用量レベルが 0 となった。その他の被験者では、DLT の発現による治験薬の用量レベルの変更は行われなかった。本試験では、第 I 相パートから治療を継続した 12 例（M 療法：6 例、G 療法：6 例）に、第 IIa 相パートで新規登録した 13 例（M 療法：5 例、G 療法：8 例）を加えた 25 例（M 療法：11 例、G 療法：14 例）を対象として、主要評価項目である M 療法、G 療法の全 5 コースの完遂状況をはじめ、有効性及び安全性の検討を行った。

本試験の中止例は 5 例、第 I 相パートは 2 例（M 療法：1 例、G 療法：1 例）でそれぞれアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3, 2 コース）、原病悪化（4 コース）であ

った。一方、第 IIa 相パートは 3 例（M 療法：1 例、G 療法：2 例）でそれぞれ骨髄抑制（Grade 4, 1 コース）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4, 1 コース）、原病悪化（1 コース）であった。M 療法、G 療法の全 5 コースを完遂した被験者は、20 例（M 療法：9 例、G 療法：11 例）で、全 5 コースを完遂した被験者の割合は、80.0%（M 療法：81.8%、G 療法：78.6%）となった。全 5 コース完遂例 20 例のうち、6 コース以上の投与継続となった被験者は 16 例（M 療法：8 例、G 療法：8 例）であり、M 療法、G 療法共に高い治療継続性が得られた。

IL-2 レジメンでは、M 療法の 1 例で、2 コース目に発現した非特異的 DLT（Grade 3 の低カリウム血症）により、4 コース及び 6 コースでのテセロイキンの用量レベルが -1、本剤の用量レベルが 0 となり、G 療法の 1 例で、2 コース目に発現した第 I 相パートの非特異的 DLT の基準に該当する有害事象（Grade 3 の低カリウム血症）により、4 コースでのテセロイキンの用量レベルが -1、本剤の用量レベルが 0 となった。

CSF レジメンでは、G 療法の 1 例で、1 コース目で発現した第 I 相パートの非特異的 DLT の基準に該当する有害事象（1 コースに 7 日を超える Grade 3 の食欲不振）により、3 コース及び 5 コースでのフィルグラスチムの用量レベルが 0、本剤の用量レベルが 0 となった。

本試験の有害事象発現割合及び副作用発現割合は、M 療法、G 療法共に全ての薬剤で 100% であった。

各コースにおける有害事象発現割合及び副作用発現割合について、M 療法と G 療法間において、大きな差は認められず、また、中止に至った有害事象及び副作用の発現割合についても、M 療法及び G 療法間の差は認められなかった。

M 療法と G 療法で発現した副作用について、ほとんどが Grade 2 以下であった。

本試験では、死亡に至った事象並びに転帰が後遺症ありと判定された事象はなかった。

本試験中に発現した重篤な有害事象は 11 例 13 件（M 療法 4 例 6 件、G 療法 7 例 7 件）で、内訳はカテーテル関連感染が 8 件、肺感染、発熱、膵炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び視神経萎縮が各 1 件であった。視神経萎縮の転帰は未回復であったが、その他の事象の転帰はいずれも回復又は軽快であった。

本試験で発現した有害事象並びに臨床検査値異常変動から、M 療法、G 療法共に貧血、各種血球減少並びに肝機能の異常が注意観察を要する事象と考えられた。

PS、体重、胸部 X 線検査、胸部 CT 及び標準 12 誘導心電図検査では、臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

以上を踏まえて、国内の再発神経芽腫及び高リスク初回治療寛解神経芽腫に対するテセロイキン、CSF（ミリモスチム又はフィルグラスチム）の本剤との併用は実行可能であり、本剤との免疫療法の有効性と安全性が示唆された。

1.8.3.2.1.3 用法及び用量の設定

本試験の有効性及び安全性の検討結果から、テセロイキン、M-CSF を併用する本剤の免疫療法（M 療法）及び M-CSF を G-CSF に変更した療法（G 療法）の 2 療法共に再発神経芽

腫及び高リスク初回治療寛解神経芽腫に対する奏効が認められ、忍容性は良好であり、米国試験の結果とも大きな相違はないと考えられた。さらに、XXXXXXXXXXこと、XXXXXXXXXXことから、本試験後に実施する第 IIb 相試験では、承認後の製剤供給の安定性を考慮し、国内療法として G 療法を採用することとした。

また、再発及び高リスク初回治療寛解神経芽腫に対して、本剤の併用 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）の各レジメンの交互使用は治療法として適切と考えた。

1.8.3.2.2 用法及び用量の有効性と安全性

1.8.3.2.2.1 国内 GD2-PII 試験における用法及び用量

今回の承認申請における本剤の用法及び用量（案）は、国内第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）で使用した G 療法と同じである。GD2-PII 試験における G 療法及び比較対照とした米国レジメンの概略を図 1.8.3.2.2.1-1 及び図 1.8.3.2.2.1-2 に示す。米国レジメンは既に米国やカナダで承認されている用法・用量である。

図 1.8.3.2.2.1-1 G 療法（承認申請する用法・用量（案））

G 療法全 6 コースの順序						
コース (各 28 日)	1 コース	2 コース	3 コース	4 コース	5 コース	6 コース
レジメン	CSF レジメン	IL-2 レジメン	CSF レジメン	IL-2 レジメン	CSF レジメン	IL-2 レジメン

G 療法 CSF レジメン						
投与日	1~3	4~7	8~14	15~28		
フィルグラスチム (5 µg/kg 皮下注)	○	○	○			
OP-08 [17.5 mg/m ² /10 時間 (~20 時間)]		○				

G 療法 IL-2 レジメン						
投与日	1~4	5~7	8~11	12~28		
テセロイキン (75 万単位/m ² /24 時間)	○					
テセロイキン (100 万単位/m ² /24 時間)			○			
OP-08 [17.5 mg/m ² /10 時間 (~20 時間)]			○			

図 1.8.3.2.2.1-2 米国レジメン（米国などで承認されている用法・用量）

米国レジメン全 6 コースの順序						
コース	1 コース (28 日)	2 コース (28 日)	3 コース (28 日)	4 コース (28 日)	5 コース (28 日)	6 コース (14 日)
レジメン	CSF レジメン	IL-2 レジメン	CSF レジメン	IL-2 レジメン	CSF レジメン	isotretinoin 単独レジメン

米国 CSF レジメン							
投与日	1~3	4~7	8~10	11~14	15~24	25~28	
サルグラモスチム (250 µg/m ² 皮下注)	○	○	○	○			
OP-08 [17.5 mg/m ² /10 時間 (~20 時間)]		○					
isotretinoin [160 mg/m ² (BW > 12 kg) 又は 5.33 mg/kg (BW ≤ 12 kg) 分 2 内服]				○	○		

米国 IL-2 レジメン					
投与日	1~4	5~7	8~11	12~14	15~28
aldesleukin (300 万単位/m ² /24 時間)	○				
aldesleukin (450 万単位/m ² /24 時間)			○		
OP-08 [17.5 mg/m ² /10 時間 (~20 時間)]			○		
isotretinoin [160 mg/m ² (BW > 12 kg) 又は 5.33 mg/kg (BW ≤ 12 kg) 分 2 内服]					○

米国 isotretinoin 単独レジメン	
投与日	1~14
isotretinoin [160 mg/m ² (BW > 12 kg) 又は 5.33 mg/kg (BW ≤ 12 kg) 分 2 内服]	○

本試験において、投与量 (/body) は身長・体重から計算された体表面積から算出した。体表面積の算出は小児科領域で最も一般的な以下の Mosteller 式⁹⁾を用いた。

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = ([\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}] / 3600)^{1/2}$$

また、本剤の投与は全てのレジメンに共通して、本剤 17.5 mg/5 mL を、0.044~0.56 mg/mL の希釈範囲となるように適量の生理食塩水 (50~250 mL を目安) で調整して 10 時間かけて点滴静注した。開始時はゆっくり投与し、問題ないことを確認してから投与速度を上げることとした (例：開始から 20~40 分は速度 1.75 mg ÷ 2 = 0.875 mg/m²/時間とし、残りを 1.75 mg/m²/時間で投与)。これを 4 日繰り返した。

疼痛、発熱、頻脈、呼吸促迫、低血圧が出現した場合は、20 時間投与となるように投与速度を減じることとした。投与速度を減じたことで開始から 20 時間後に投与終了できなかった場合、20 時間で投与終了とした。20 時間以上の投与は行わないこととした。

1.8.3.2.2.2 有効性

GD2-PII 試験は高リスク神経芽腫患者 35 例を対象とした G 療法と米国レジメンとの比較試験で、主要評価項目は 2 年 Event free survival (EFS) とし、G 療法の米国レジメンに対する非劣性を確認した。Full analysis set (FAS) における EFS を表 1.8.3.2.2.2-1 に、EFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1.8.3.2.2.2-1 に示す。

FAS では、EFS の 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。

最終解析の時点でイベント（死因を問わない全死亡、再発、増悪、2次がん発生）が認められた被験者は、G 療法で 3 例/19 例、米国レジメンで 7 例/16 例であり、いずれのイベントも再発又は増悪であった。EFS の中央値は、両群共に推定されず、統計的に有意な群間差は認められなかった (Cox 比例ハザードモデル：p=0.3076)。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%) であった。

Per protocol set (PPS) における解析でも同様に非劣性が示された (ハザード比 0.487 (片側 70%信頼区間の上限：0.707))。

表 1.8.3.2.2.2-1 Event free survival (FAS)

対象：FAS		ハザード比	片側70%信頼区間
療法群	G療法 / 米国レジメン	0.494	[-, 0.710]
信頼上限が1.854 (両群の期待2年EFS65%、非劣性マージン20%に対応) を下回った場合に非劣性と判断する。			
		G療法	米国レジメン
解析対象被験者数		16	19
Event Free Survival			
	中央値 (日), 95%信頼区間*	- [-, -]	- [534.0, -]
	2年生存割合, 95%信頼区間	80.8% [51.4%, 93.4%]	62.3% [36.7%, 80.0%]
群間比較	p値 (Cox 比例Hazard モデル)	0.3076	-
	p値 (ログランク検定)	0.2975	-

* Brookmeyer-Crowley法を用いて推定した

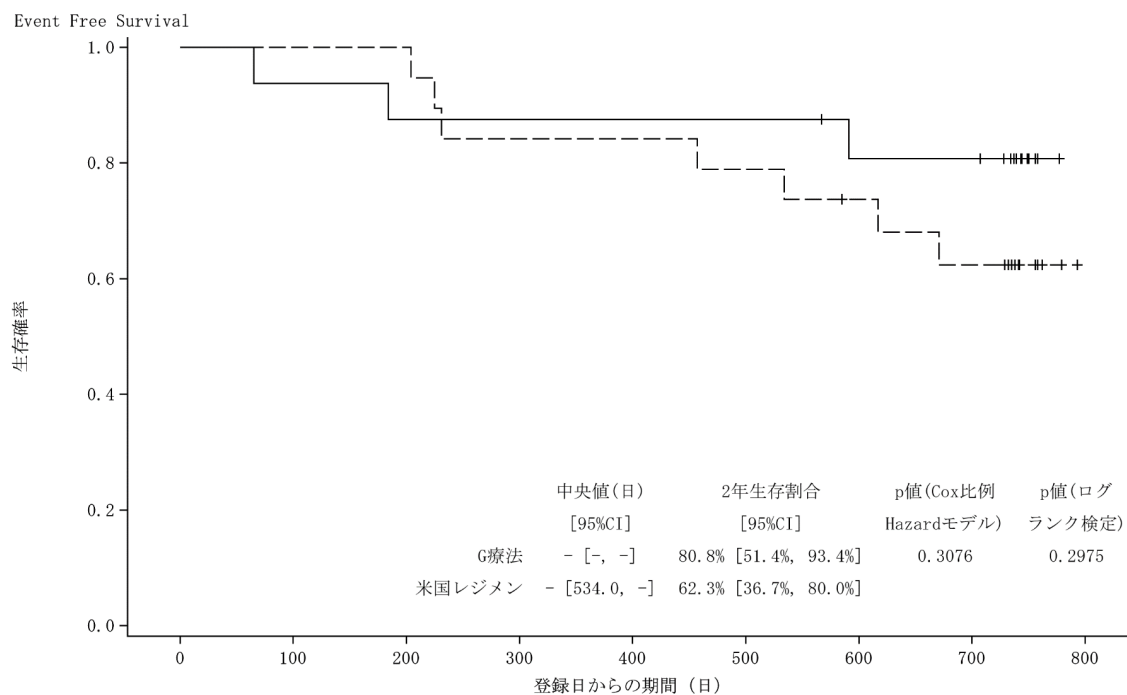
登録日から2年間の追跡データの解析結果

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 11-7

図 1.8.3.2.2.2-1 Event free survival の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

対象：FAS

+ 打ち切り



NO. AT RISK		療法群： ——— G療法 ——— 米国レジメン								
G療法	16	15	14	14	14	14	12	12	0	
米国レジメン	19	19	19	16	16	15	13	11	0	

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：図 11-5

1.8.3.2.2.3 安全性

本試験の対象例数は 35 例で、G 療法 16 例、米国レジメン 19 例であった。

有害事象及び副作用は、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者に発現した。

いずれかの群で 50%以上に発現した有害事象は、発熱（G 療法 100.0%，米国レジメン 100.0%，以下同順），低アルブミン血症（93.8%，100.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（87.5%，78.9%）， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（81.3%，84.2%），嘔吐（81.3%，78.9%），好中球数減少（81.3%，78.9%），貧血（81.3%，68.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（81.3%，68.4%），顔面浮腫（81.3%，63.2%），血小板数減少（75.0%，73.7%），便秘（75.0%，57.9%），倦怠感（68.8%，73.7%），食欲減退（68.8%，63.2%），腹痛（62.5%，57.9%），疼痛（62.5%，57.9%），下痢（56.3%，57.9%），血中尿素増加（50.0%，36.8%），咳嗽（50.0%，31.6%），低ナトリウム血症（25.0%，52.6%）であった。

G 療法で米国レジメンに比べて発現率が 20%以上高かった有害事象は、リンパ球数減少（G 療法 43.8%，米国レジメン 21.1%），体重増加（43.8%，15.8%），尿中白血球陽性（37.5%，15.8%），眼瞼浮腫（37.5%，0.0%）であった。

一方、米国レジメンで G 療法に比べて発現割合が 20%以上高かった有害事象は、低ナトリウム血症（G 療法 25.0%，米国レジメン 52.6%）、皮膚乾燥（18.8%，47.4%）、白血球数減少（18.8%，42.1%）、高カルシウム血症（6.3%，36.8%）、斑状丘疹状皮疹（6.3%，26.3%）であった。

両群共に、主な有害事象は発熱、血液毒性、肝機能値異常等であり、免疫療法の副作用として知られているものであり、有害事象の発現傾向に群間差はないと考えられた。

ほとんどの有害事象では、治験レジメンとの因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は、両群共にすべての被験者に発現した。Grade 4 の有害事象は G 療法で 8 例（好中球数減少 6 例、血小板数減少 2 例、リンパ球数減少 1 例）、米国レジメンで 9 例（好中球数減少 4 例、血小板数減少 4 例、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例、リンパ球数減少 1 例）に発現した。米国レジメンでは 1 例が Grade 4 の好中球数減少のため、他の 1 例が Grade 4 の血小板数減少のため投与を中止した。G 療法において有害事象による中止例はなかった。

投与期間中及び最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はいなかった。

重篤な有害事象は G 療法で 4 例に 4 件（医療機器関連感染が 2 例 2 件、肺臓炎及び肺水腫が各 1 例 1 件）、米国レジメンで 1 例に 1 件（口唇感染）発現した。重篤な副作用は G 療法で 2 例に 2 件（肺臓炎及び肺水腫が各 1 例 1 件）、米国レジメンで 1 例に 1 件（口唇感染）発現した。

重要な有害事象のうち、疼痛は G 療法で 10 例、米国レジメンで 11 例に発現し、過敏症はそれぞれ 3 例、2 例に発現した。

米国レジメンにおける有害事象の発現率及び重症度は、米国標準治療での既知の安全性プロファイルを逸脱するものではなかったことから、本試験の米国レジメンの安全性は米国標準治療で報告されている範囲内と考えられた。G 療法、米国レジメンにより疼痛、発熱、アレルギー反応の発現が予測されるが、本治験ではこれらの有害事象に対する支持療法を実施した結果、投与中止に至った事象はなかったことから、G 療法、米国レジメン共に本治験で設定した支持療法によって忍容できると考えられた。

臨床検査値では、有害事象として報告された異常を除き、臨床的に意義のある変動はみられなかった。12 誘導心電図、心エコー、胸部 X-P 及び胸部 CT では、治療開始後に有害事象に関連する異常が認められた被験者は米国レジメンの 2 例であった。

また、いずれの療法においても併用薬剤の用量レベルを下げた被験者はいなかった。

以上より、米国にて承認されている米国レジメンと比較して、G 療法の安全性プロファイルに大きな差はなく、高リスク神経芽腫患者に対して使用可能と考えられる。

1.8.3.2.2.4 用法及び用量の適切性

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%）、また 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、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療法の有効性が示された。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、海外における標準的治療と同じ用法及び用量である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る。

1.8.3.2.3 まとめ

以上、国外における難治性神経芽腫の標準的治療法（米国レジメン）を参考に、国内療法（M療法とG療法）を設定し、国内第I/IIa相試験の第I相パートでは神経芽腫患者の再発例を対象にM療法とG療法の実施可能性を検討した後、本剤の推奨用量を検討した。さらに、国内第IIa相パートでは神経芽腫患者の再発例及びハイリスク初回治療寛解例を対象に、第I相パートで確認した用法及び用量でM療法とG療法の実行可能性を検討した。国内第I/IIa相試験の結果からM療法とG療法の有効性及び安全性がそれぞれ認められ、推奨用量が同定された。なお、[] こと、[] [] 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。

国内第IIIb相試験では、高リスク神経芽腫患者35例を対象にG療法と米国レジメンの有効性と安全性を検討し、有効性についてはG療法の米国レジメンに対する非劣性を確認し、安全性については、G療法と米国レジメンの安全性プロファイルに大きな相違は認められなかった。

したがって、上述の通り本剤の用法及び用量（案）は適切であると考ええる。

参考文献

- 1) 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.org/disease_record.html https://www.jspho.jp/disease_record.html
- 2) 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, 120(4), 219-224.
- 3) 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, 52(1), 135-170.
- 4) Cohn SL., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. J Clin Oncol. 2009, 27(2), 289-297.
- 5) 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, 47(1), 46-52.
- 6) Munn D., Garnick M and Cheung N, Effects of parenteral recombinant human macrophage colony-stimulating factor on monocyte number, phenotype, and antitumor cytotoxicity in nonhuman primates. Blood. 1990. 75(10), 2042-2048.
- 7) Michon J, Moutel S, Barbet J, et al. In vitro killing of neuroblastoma cells by neutrophils derived

- from granulocyte colony-stimulating factor-treated cancer patients using an anti-disialoganglioside/anti-FcγRI bispecific antibody. *Blood*. 1995, 86, 1124-1130.
- 8) Cheung IY, Hsu K, Cheung NK. Activation of peripheral-blood granulocytes is strongly correlated with patient outcome after immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 2012, 30, 426-432.
- 9) Mosteller, R.D., Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987, 317(17), 1098.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の国内及び国外の臨床試験の結果、非臨床試験の結果、米国添付文書（2020年9月版）及び企業中核データシート（CCDS, 20■年■月■日版）を参考に設定した。

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.4-1 に示す。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（次頁に続く）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 警告</p> <p>1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p>	<p>1.1 本剤は主として小児に投与される抗悪性腫瘍剤であり、副作用発現時や容態の急変時にも十分に対応できる施設及び医師のもと、本剤の投与が適切と判断される症例を適切に選択する必要があるため、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。</p>

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.1 医薬品の一般的事項として設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 臨床試験に組み入れられた患者のリスク群，腫瘍の状況等について「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。 [17.1.1 参照]	5. 17. 臨床成績 国内第II相試験（GD2-PII試験）には，当該試験の対象被験者及び使用した併用薬の用法及び用量を記載しており，適正使用を促すため，設定した。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 本剤は1時間あたり 0.875 mg/m²で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合、投与開始 20～40 分以降は1時間あたり 1.75 mg/m²で点滴静注する。副作用のため減速した場合は、最大 20 時間で投与終了とする。 [14.2.1, 14.2.2 参照]</p> <p>7.2 本剤投与による疼痛を軽減させるため、本剤の投与前から投与 2 時間後まで、オピオイド鎮痛剤を投与すること。 [11.1.2 参照]</p> <p>7.3 本剤投与による infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。 [11.1.1 参照]</p>	<p>7.1 本剤の投与開始時及びその後の具体的な投与速度、投与時間について、GD2-PII 試験及び米国添付文書（2.1 Recommended Dose）を参考に設定した。</p> <p>7.2 本剤の薬効薬理上、重篤な神経系の副作用の発現が想定されており、国内第 I/IIa 相試験（GD2-PI 試験）及び GD2-PII 試験において神経障害性疼痛に対する支持療法としてオピオイド等が投与されているため、設定した。</p> <p>7.3 国内の臨床試験において重篤な infusion reaction／アナフィラキシーは認められていないが、米国の臨床試験（DIV-NB-301 試験）において、Grade 3 又は Grade 4 の infusion reaction が 26%に発現したと米国添付文書（5. WARNINGS AND PRECAUTIONS）の SERIOUS INFUSION REACTIONS に記載されており、国内においても発現する可能性がある。このため、米国添付文書を参考に設定した。</p>

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）			設定根拠
7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。			7.4 本剤による infusion reaction, 低血圧, 毛細血管漏出症候群, 疼痛, 眼障害, 感染症, 末梢性感覚ニューロパチー, 末梢性運動ニューロパチーの副作用発現時の投与中止及び投与速度の調節方法等について, GD2-PII試験の治験総括報告書 9.4.5.1 コース治療中の治療変更規定, 米国の臨床試験 (DIV-NB-301 試験) の治験実施計画書 (6.314 Treatment of Hypotension during Ch14.18) 及び米国添付文書 (2 DOSAGE AND ADMINISTRATION) 及び CCDS ([REDACTED]) 等を参考に設定した。
副作用発現時の調節基準			
事象	重症度 ^{注)} 等	処置	
infusion reaction	Grade 1 又は 2	初回発現	
		2 回目以降の発現	投与を中断する。 回復後, 発現時の 50% の投与速度で再開できる。
	Grade 3	初回発現	投与を中断する。 気道に影響のない血管性浮腫及び他の症状を伴わない軽度の気管支痙攣の場合, 回復後, 発現時の 50% の投与速度で再開できる。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）			設定根拠
事象	重症度 ^{注)} 等		処置
infusion reaction	Grade 3	2回目発現	投与を中断し、同日は再開しない。 回復し、かつ投与継続が適切と考えられる場合には、翌日以降、綿密なモニタリング下でステロイドを前投与した上で、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		3回目発現	投与を中止する。
	Grade 4		投与を中止する。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）			設定根拠
事象	重症度 ^注 等	処置	
低血圧	以下のいずれかに該当する場合 ・症候性 ・収縮期血圧 80 mmHg 未満（12 歳以上）、70 mmHg 未満（1 歳以上 12 歳未満）、65 mmHg 未満（1 歳未満）	初回発現 投与を中断する。 回復後、発現時の 50%の投与速度で再開できる。血圧が安定している場合は、発現時の投与速度まで漸増できる。	
	・収縮期血圧がベースラインから 15%以上の低下	2 回目以降の発現 投与を中断し、同日は再開しない。 翌日以降、回復した場合は、発現時の 50%の投与速度で再開できる。	

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）			設定根拠
事象	重症度 ^注 等	処置	
毛細血管 漏出症候群	Grade 3	投与を中断する。 回復後、発現時の 50%の投与速度で再開できる。	
	Grade 4	初回発現	投与を中断し、同一サイクルでは再開しない。 回復後、次のサイクル以降、発現時の 50%の投与速度で再開できる。
		2 回目発現	投与を中止する。
疼痛	投与開始から 1 時間以内に発現した疼痛	発現時の投与速度の 50%に減速する。 回復後に、投与速度を漸増し、発現時の投与速度まで漸増できる。	
	投与開始から 1 時間以降に発現したコントロール不良の疼痛	投与速度を減速する。 翌日以降、減速した速度で投与を開始し、発現がなければ、発現時の投与速度まで漸増できる。	

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）			設定根拠
事象	重症度 ^{注)} 等	処置	
眼障害	Grade 2	初回発現	投与を中断する。 回復後、発現時の 50%の投与速度で再開できる。
		2 回目発現	投与を中止する。
	Grade 3 又は 4		投与を中止する。
感染症	Grade 3 又は 4		投与を中断し、同一サイクルでは再開しない。 回復後、次のサイクル以降、発現時と同一の投与速度で再開できる。
末梢性感覚ニューロパチー	Grade 3 又は 4	2 週間以上持続する場合	投与を中止する。
末梢性運動ニューロパチー	Grade 2 以上	全身性の筋力低下が認められる場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血圧、体液バランス、尿比重、体重、血清アルブミン値の測定を行う等、患者の状態を十分に観察すること。 [8.3, 11.1.4 参照]</p> <p>8.2 低血圧があらわれることがあるので、本剤の投与中は頻回に血圧測定を行う等、患者の状態を十分に観察すること。 [8.3, 11.1.5 参照]</p> <p>8.3 infusion reaction, 毛細血管漏出症候群, 低血圧等があらわれることがあるので、本剤の投与前には、必要な静脈内輸液を行うこと。 [8.1, 8.2, 11.1.1, 11.1.4, 11.1.5 参照]</p> <p>8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.7 参照]</p> <p>8.5 電解質異常の発現が報告されているので、本剤の投与中は定期的に血清中電解質検査(カリウム, ナトリウム, マグネシウム等)を行うこと。 [11.1.8 参照]</p> <p>8.6 眼障害があらわれることがあり、失明に至った例も報告されているので、本剤の投与中は定期的に眼科検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.3 参照]</p>	<p>8.1, 8.2, 8.4～8.6 本剤の投与に際し、患者の適切性を確認するため米国添付文書（2 DOSAGE AND ADMINISTRATION）等の記載を参考に設定した。</p> <p>8.3 国内臨床試験における投与方法及び米国添付文書（5 WARNINGS AND PRECAUTIONS）等を参考に設定した。</p>

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する患者</p> <p>妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]</p>	<p>9.4 米国添付文書(5.9 Embryo-Fetal Toxicity)及びCCDS()を参考に設定した。</p> <p>なお、米国においては、最終投与後5半減期の避妊の推奨をFDAからアドバイスされ、本剤の半減期が10日（米国添付文書12.3 Pharmacokinetics）であるため、最終投与終了後2箇月間は適切な避妊を行うよう設定された。</p>

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の標的である GD2 は、ヒト胎児において脳、神経幹細胞及び骨髄間葉系幹細胞に発現が認められており、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.4, 18.1 参照]</p>	<p>9.5 本剤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に関する情報はないが、本剤の標的である GD2 は、ヒト胎児において脳、神経幹細胞及び骨髄間葉系幹細胞に発現が認められており、本剤の薬理作用から本剤が胎児等に悪影響を及ぼす可能性がある。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し、本剤の対象疾患の重篤性、治療選択肢等（1.5.2.5 参照）を踏まえ、本剤の投与を可能とする必要性を考慮し、設定した。</p>
<p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG 抗体は、ヒト乳汁中に排出されることが知られている。</p>	<p>9.6 本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG 抗体はヒト乳汁中に排出されることが知られており、本剤の薬理作用から本剤が乳児等に悪影響を及ぼす可能性があるため、設定した。</p>

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 infusion reaction（100%）</p> <p>発熱、嘔吐、咳嗽、蕁麻疹、過敏症、悪心等を含むinfusion reactionがあらわれることがある。</p> <p>重度のinfusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.3, 8.3参照]</p> <p>11.1.2 疼痛（81.3%）</p> <p>腹痛（62.5%）、四肢痛（18.8%）、頸部痛（12.5%）、筋骨格痛（6.3%）、背部痛（6.3%）等の疼痛があらわれることがある。[7.2参照]</p> <p>11.1.3 眼障害（37.5%）</p> <p>失明（頻度不明）、羞明（頻度不明）、瞳孔散大（頻度不明）等の眼障害があらわれることがある。[8.6参照]</p> <p>11.1.4 毛細血管漏出症候群（頻度不明）</p> <p>[8.1, 8.3 参照]</p>	<p>11.1.1～11.1.8 注意喚起を行うため、国内臨床試験における発現状況等、米国添付文書（5 WARNING AND PRECAUTIONS）及び CCDS（XXXXXXXXXX）等を参考に設定した。</p>

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>11.1.5 低血圧（12.5%） [8.2, 8.3 参照]</p> <p>11.1.6 感染症（43.8%） 医療機器関連感染（12.5%）等の重篤な感染症があらわれることがある。</p> <p>11.1.7 骨髄抑制（93.8%） 好中球減少（81.3%）、貧血（81.3%）、血小板減少（75.0%）、リンパ球減少（43.8%）、白血球減少（18.8%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.4 参照]</p> <p>11.1.8 電解質異常（75.0%） 低リン酸血症（43.8%）、高カリウム血症（31.3%）、高ナトリウム血症（31.3%）、低カリウム血症（25.0%）、低ナトリウム血症（25.0%）、高マグネシウム血症（12.5%）、高カルシウム血症（6.3%）、低マグネシウム血症（頻度不明）等の電解質異常があらわれることがある。[8.5 参照]</p>	

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）					設定根拠
11.2 その他の副作用					11.2 GD2-PII 試験の G 療法群（16 例）で発現した副作用を頻度別に 50%以上（8 例以上）、10%以上～50%未満（2 例以上～8 例未満）、10%未満（2 例未満）に分けて記載し、50%以上の副作用には、括弧内に発現頻度（%）を示した。 また、GD2-PII 試験の米国レジメン群及び GD2-PI 試験で発現した副作用並びに海外第 III 相試験（DIV-NB-301 試験）の本剤投与群の 10%以上に発現し、本剤非投与群と比較して 2%（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE version.3.0 で Grade 3～5）又は 5%以上の高頻度で発現した副作用等を頻度不明として記載した。
	50%以上	10%以上～50%未満	10%未満	頻度不明	
胃腸障害	便秘 (75.0%), 下痢 (56.3%)		口内炎, 単径ヘルニア	口唇炎, 口角口唇炎, 肛門出血, 下部消化管出血, イレウス, 肛門の炎症, 膵炎, 齲歯, 口唇乾燥, 消化管浮腫, 舌障害, 舌発疹, 大腸炎, 肛門周囲紅斑, 上部消化管出血, 吐血	
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面浮腫 (81.3%), 倦怠感 (68.8%)	末梢性浮腫, 浮腫, 限局性浮腫, 疲労	カテーテル留置部位 そう痒感	注射部位反応, 全身性浮腫, 注射部位 そう痒感, 注入部位血管外漏出	
代謝および栄養障害	低アルブミン血症 (93.8%), 食欲減退 (68.8%)			脱水, 高尿酸血症, 低血糖, 高トリグリセリド血症, 高血糖	

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）					設定根拠
	50%以上	10%以上～ 50%未満	10%未満	頻度不明	
肝胆道系障害	ALT 増加 (87.5%), AST 増加 (81.3%), γ-GTP 増加 (81.3%)	血中ビリル ビン増加	ALP 増加		
腎および 尿路障害	血中尿素 増加 (50.0%)	白血球尿, 血中クレア チニン増加 , 蛋白尿	血尿	尿閉, 尿量減少, 尿 路出血, 腎出血	

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）					設定根拠
	50%以上	10%以上～ 50%未満	10%未満	頻度不明	
臨床検査		体重増加	ヘマトクリット増加，尿中ブドウ糖陽性	体重減少，心電図QT延長，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，リンパ球数増加，尿中ケトン体陽性	
呼吸器，胸郭および縦隔障害		低酸素症，発声障害	鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，肺水腫	鼻漏，鼻閉，呼吸困難，口腔咽頭不快感，呼吸抑制，胸水，上気道の炎症，気道出血	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症，皮膚乾燥，発疹，湿疹	斑状丘疹状皮疹，多形紅斑，紅斑，全身性剥脱性皮膚炎，点状出血	皮脂欠乏性湿疹，水疱性皮膚炎，皮膚剥脱，汗疹，紫斑，剥脱性皮膚炎，皮膚腫脹	

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）					設定根拠
	50%以上	10%以上～ 50%未満	10%未満	頻度不明	
神経系障害		頭痛	熱性痙攣	横断性脊髄炎，振戦，末梢性感覚ニューロパチー，味覚異常，痙攣発作，末梢性ニューロパチー	
その他				高血圧，心臓障害，心不全，挫傷，擦過傷，脾腫，心室性不整脈，不安，激越，不眠症，回転性めまい，聴覚障害，包茎，頻脈，出血，播種性血管内凝固	

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 バイアル内の溶液の濁り，粒状物質又は着色が認められた場合は，使用せず廃棄すること。</p> <p>14.1.2 無菌環境下において，本剤（17.5 mg/5 mL）から正確な投与量を取り日局生理食塩液 50～250 mL に加え，0.044～0.52 mg/mL の希釈範囲となるように調製すること。</p> <p>14.1.3 希釈の際は，静かに転倒混和し，振らないこと。</p> <p>14.1.4 本剤の希釈液は，凍結を避け 2～8℃で保存し，調製から 4 時間以内に投与を開始すること。</p> <p>14.1.5 本剤のバイアルは，1 回使い切りである。未使用残液は，適切に廃棄すること。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 投与は点滴静注のみとし，急速静注は行わないこと。 [7.1 参照]</p> <p>14.2.2 点滴時間が 20 時間に到達した時点で投与を終了し，残液は廃棄すること。 [7.1 参照]</p>	<p>14. GD2-PII 試験での使用方法，米国添付文書 (2.4 Instructions for Preparation and Administration) 及び CCDS () に記載されている調製及び投与方法等に準じて設定した。</p> <p>なお，米国で実施した希釈時の安定性試験で，本剤の濃度が 0.0432～0.5213 mg/mL の範囲となるよう生理食塩液を用いて希釈した際，24 時間安定であることが確認されている。</p>

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 臨床試験において、本剤投与により本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は68%（15/22例）であり、このうち11例においては、本剤に対する中和抗体が認められた。</p>	<p>15.1.1 GD2-PI 試験で、抗キメラ抗体（HACA）陽性が認められた被験者は、早期中止により投与後のHACAの抗体価の測定値が得られなかった被験者3例を除く22例中15例（68.2%）であった。中和抗体は、HACA陽性例15例中11例（73.3%）に認められた。</p> <p>なお、国外の臨床試験（DIV-NB-302試験、DIV-NB-303試験及びDIV-NB-201試験）で、HACAが418例中86例（20.6%）に認められ、この86例中45例（52.3%）で中和抗体が認められた。中和抗体が陽性の被験者と陰性の被験者で有害事象及び重篤な有害事象の発現状況をレビューした結果、本剤の安全性プロファイルへの中和抗体の影響は認められなかった。</p>

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....	2
1.9.1 一般的名称に係る文書.....	2
1.9.2 医薬品の一般的名称に係る通知.....	4

1.9 一般の名称に係る文書

1.9.1 一般の名称に係る文書

1.9.1.1 JAN

平成 30 年 10 月 25 日付け薬生薬審発 1025 第 3 号により通知された。

(日本名) : ジヌツキシマブ (遺伝子組換え)

(英名) : Dinutuximab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

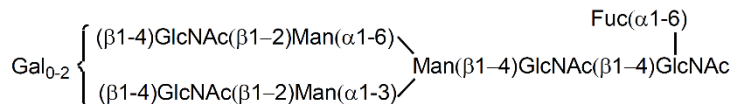
L鎖 EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK
 LLIHKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVP
 PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
 KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
 EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H鎖 EVQLLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYMNWVRQN IGKSLEWIGA
 IDPYYGGTSY NQKFKGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM
 EYWQGTSTVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV
 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH
 KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
 REEMTKNQVS LTCLVKGFPY SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF
 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLG PGK

H鎖 N293 : 糖鎖結合 ; H鎖 K443 : 部分的プロセッシング

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

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₄₂₂H₉₉₈₂N₁₇₂₂O₂₀₀₈S₄₈ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₅₃H₃₃₃₅N₅₆₇O₆₆₈S₁₈

L鎖 C₁₀₅₈H₁₆₆₀N₂₉₄O₃₃₆S₆

1.9.1.2 INN

(r-INN) dinutuximab

Recommended INN List 71 : WHO Drug Information, Vol.28, No.1, 2014, p84.

1.9.2 医薬品の一般的名称に係る通知

当該医薬品の一般的名称に係る通知である「医薬品の一般的名称について」（平成 30 年 10 月 25 日付け薬生薬審発 1025 第 3 号）を次頁に添付する。

薬生薬審発 1025 第 3 号
平成 30 年 10 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添 1 のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 8 年 6 月 25 日薬研第 24 号厚生省薬務局研究開発振興課長通知）の別表 2 中、登録番号 8-3-2 の記載内容及び「我が国における医薬品の一般的名称の変更について」（平成 30 年 9 月 4 日薬生薬審発 0904 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別紙 2 中、No.40 の記載内容について、別添 2 のとおり変更するので併せて御留意願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表 1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 30-1-A2

JAN (日本名) : インコボツリヌストキシンA

JAN (英 名) : IncobotulinumtoxinA

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖 PFV NKQFN YK DPV NGVDIAY IKIPNAGQMQ PVKAFKIHNK IWVIPERDTE
 TNPEEGDLNP PPEAKQVPVS YYDSTYLSTD NEKDNYLKGV TKL FERIYST
 DLGRMLLTSI VRGIPFWGGS TIDTELKVID TNCINVIQPD GSYRSEELNL
 VIIGPSADII QFECKSFGHE VLNLTRNGYG STQYIRFSPD FTFGFEE SLE
 VDTNPLL GAG KFATDPAVTL AHELIHAGHR LYGIAINPNR VFKVNTNAYY
 EMSGLEVSFE ELRTFGGHDA KFIDSLQENE FRLYYNKF K DIAS TLNKAK
 SIVGTTASLQ YMKNVFKEKY LLED TSGKF SVDK LKFDKL YKMLTEIYTE
 DNFVKFFKVL NRKTYLNF DK AVFKINIVPK VNYTIYDGFN LRNTNLAANF
 NGQNT E INNM NFKLKNFTG LFEFYKLLCV RGIITSK

H鎖 ALNDLCIKVN NWDLFFSPSE DNFTNDLNKG EEITSDTNIE AAEENISLDL
 IQQYYLTFNF DNEPENISIE NLSSDIIGQL ELMPNIERFP NGKKYEIDKY
 TMFHYLRAQE FEHGKSRIAL TNSVNEALLN PSRVYTFSS DYVKKVKNKAT
 EAAMFLGWVE QLVYDFTDET SEVSTTDKIA DITIIIPYIG PALNIGNMLY
 KDDFVGALIF SGAVILLEFI PEIAIPVLGT FALVSYIANK VLTVQTIDNA
 LSKRNEKWDE VYKYIVTNWL AKVNTQIDLI RKKMKEALEN QAEATKAIIN
 YQYNQYTEEE KNNINFNIDD LSSKLNESIN KAMININKFL NQCSVSYLMN
 SMIPYGVKRL EDFDASLKDA LLKYIYDNRG TLIGQVDRK DKVNNTLSTD
 IPFQLSKYVD NQRLSTFTE YIKNIINTSI LNLRYESNHL IDLSRYASKI
 NIGSKVNFDP IDKNQIQLFN LESSKIEVIL KNAIVYNSMY ENFSTSFWIR
 IPKYFNSISL NNEYTIINCM ENNSGWKVSL NYGEIIWTLQ DTQEIKQRVV
 FKYSQMINIS DYINRWIFVT ITNNRLNNSK IYINGRLIDQ KPISNLGNIH
 ASNNIMFKLD GCRDTHRYIW IKYFNLFDKL LNEKEIKDLY DNQSNNGILK
 DFWGDYLQYD KPYMLNLYD PNKYVDVNNV GIRGYMYLKG PRGSVMTTNI
 YLNSSLYRGT KFIKKYASG NKDNIVRNND RVYINVVVKN KEYRLATNAS
 QAGVEKILSA LEIPDVGNLS QVVVMKSKND QGITNKCKMN LQDNNGNDIG
 FIGFHQFNNI AKLVASNWYN RQIERSRTL GCSWEFIPVD DGWGERPL

L鎖 C429 – H鎖 C6 : ジスルフィド結合

C₆₇₀₈H₁₀₃₅₉N₁₇₂₉O₁₉₉₅S₃₂ (2本鎖)

L鎖 C₂₂₈₆H₃₅₀₀N₅₇₈O₆₆₆S₉

H鎖 C₄₄₂₂H₆₈₆₁N₁₁₅₁O₁₃₂₉S₂₃

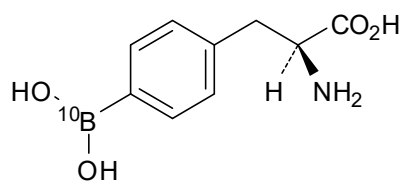
インコボツリヌストキシン A は、ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素 A 型であり、437 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 1 本及び 848 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 1 本からなるタンパク質である。

IncobotulinumtoxinA is a botulinum neurotoxin type A produced in *Clostridium botulinum*, which is a protein composed of an L-chain consisting of 437 amino acid residues and an H-chain consisting of 848 amino acid residues.

登録番号 30-3-A1

JAN (日本名) : ボロファラン (^{10}B)

JAN (英名) : Borofalan (^{10}B)



$\text{C}_9\text{H}_{12}^{10}\text{BNO}_4$

4-[(^{10}B)ボロノ]-L-フェニルアラニン

4-[(^{10}B)Borono]-L-phenylalanine

(別表2) INNに記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

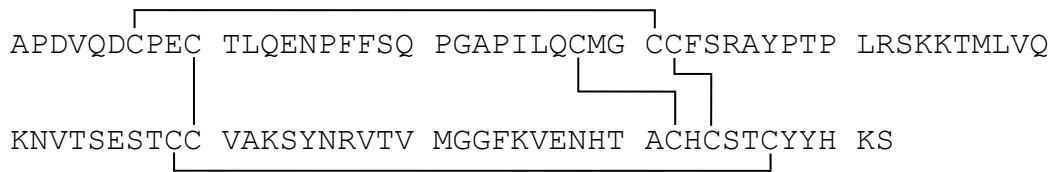
登録番号 29-4-B12

JAN (日本名) : ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

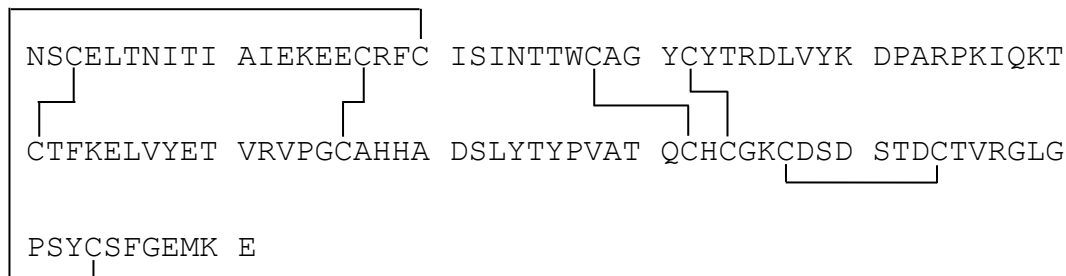
JAN (英名) : Follitropin Delta (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

α サブユニット :

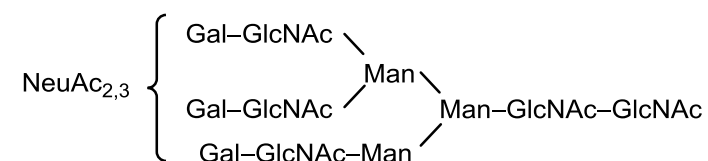
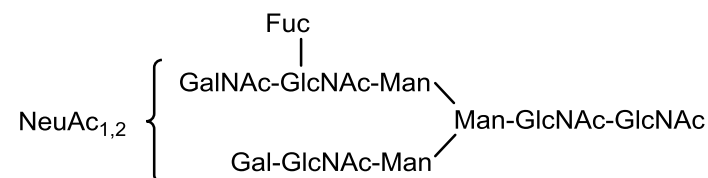
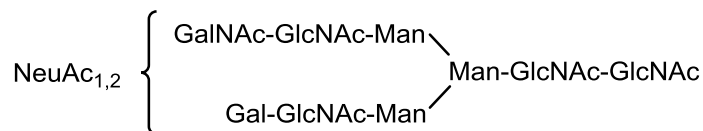


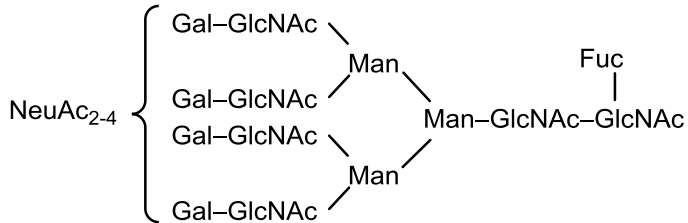
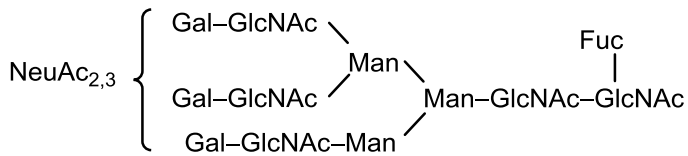
β サブユニット :



α サブユニット N52, N78, β サブユニット N7, N24 : 糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造





$\text{C}_{975}\text{H}_{1493}\text{N}_{267}\text{O}_{305}\text{S}_{26}$ (タンパク質部分, 2 量体)

α サブユニット $\text{C}_{437}\text{H}_{672}\text{N}_{122}\text{O}_{134}\text{S}_{13}$

β サブユニット $\text{C}_{538}\text{H}_{821}\text{N}_{145}\text{O}_{171}\text{S}_{13}$

ホリトロピン デルタは、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンであり、 β -ガラクトシド α -2,3-シアル酸転移酵素 4 の遺伝子が導入されたヒト胚性網膜芽細胞により産生される。ホリトロピン デルタは、92 個のアミノ酸残基からなる α サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質 (分子量: 約 34,000) である。

Follitropin Delta is a recombinant human follicle-stimulating hormone, which is produced in human embryonic retinoblast cells transfected with β -galactoside α -2,3-sialyltransferase 4 gene. Follitropin Delta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 34,000) composed of an α subunit consisting of 92 amino acid residues and a β subunit consisting of 111 amino acid residues.

登録番号 30-2-B8

JAN (日本名) : ジヌツキシマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Dinutuximab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

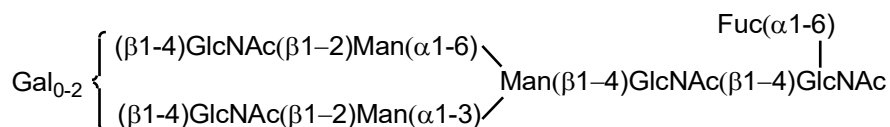
L鎖 EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK
LLIHKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVP
PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H鎖 EVQLLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYMNWVRQN IGKSLEWIGA
IDPYYGGTSY NQKFKGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM
EYWGQGTSVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV
TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH
KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF
FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL S PGK

H鎖 N293 : 糖鎖結合 ; H鎖 K443 : 部分的プロセッシング

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

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₄₂₂H₉₉₈₂N₁₇₂₂O₂₀₀₈S₄₈ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₅₃H₃₃₃₅N₅₆₇O₆₆₈S₁₈

L鎖 C₁₀₅₈H₁₆₆₀N₂₉₄O₃₃₆S₆

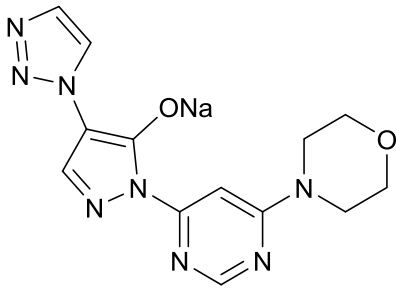
ジヌツキシマブは、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ガングリオシド GD2 モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。ジヌツキシマブは、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞により産生される。ジヌツキシマブは、443 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 150,000) である。

Dinutuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-ganglioside GD2 monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Dinutuximab is produced in murine myeloma (Sp2/0) cells. Dinutuximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 443 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 220 amino acid residues each.

登録番号 30-3-B1

JAN（日本名）：モリデュスタットナトリウム

JAN（英名）：Molidustat Sodium



$C_{13}H_{13}N_8NaO_2$

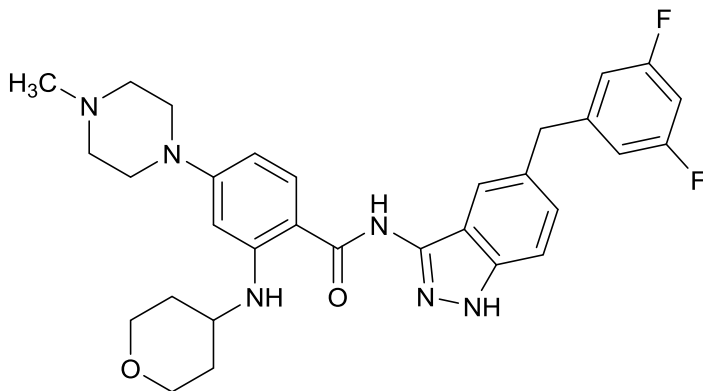
1-[6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1*H*-ピラゾール-5-オラートナトリウム

Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate

登録番号 30-3-B3

JAN (日本名) : エヌトレクチニブ

JAN (英名) : Entrectinib



$C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$

N-{5-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1*H*-インダゾール-3-イル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-[(オキサン-4-イル)アミノ]ベンズアミド

N-{5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

平成 8 年 6 月 25 日薬研第 24 号厚生省薬務局研究開発振興課長通知の別表 2

登録番号 8-3-2

	変更前	変更後
JAN (英 名)	Pentetoreotide	Pentetreotide

※ (参考) JAN 日本名 : ペンテトレオチド

平成 30 年 9 月 4 日薬生薬審発 0904 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知
の別紙 2

変更前				変更後			
No.	旧JAN日本名		新JAN日本名	No.	旧JAN日本名		新JAN日本名
40	塩酸レナペネム 水和物	→	レナペネネム塩 酸塩水和物	40	塩酸レナペネム 水和物	→	レナペネム塩酸 塩水和物

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめの表を次頁に示す。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ジヌツキシマブは、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ガングリオシド GD2 モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。本品は、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生され、443 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。 （別名：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）及びその製剤）
構造式	443 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質 別紙 アミノ酸配列及びジスルフィド結合並びに主な糖鎖の推定構造
効能・効果	大量化学療法後の神経芽腫
用法・用量	フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びテセロイキン（遺伝子組換え）との併用において、通常、ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 17.5 mg/m ² （体表面積）を 10～20 時間かけて点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、1, 3, 5 サイクルは 4～7 日目、2, 4, 6 サイクルは 8～11 日目に投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え） 製剤：ユニツキシシン点滴静注 17.5mg/5mL（1 バイアル中（5mL）にジヌツキシマブ（遺伝子組換え）17.5mg 含有）

		単回投与毒性			概略の致死量 (mg/kg/日)		
		動物種	投与経路				
毒	性	ラット雌雄 (1 試験)	静脈内		>45		
		サル雌雄 (1 試験)	静脈内		>21		
		幼若サル雌雄 (2 試験)	静脈内		>30		
			静脈内		>10		
		反復投与毒性					
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		ラット (1 試験)	28 日間	静脈内	0, 5, 15, 45	<5	肝臓毒性並びに赤血球数, ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少, 網状赤血球 (%) の増加, 肝臓, 脾臓の髄外造血及び骨髄での造血亢進
		幼若サル (2 試験)	(1) 4 日間	静脈内	0, 3, 10, 30	<3	一般状態の変化, 神経毒性, 炎症
			(2) 5 ヶ月間	静脈内	0, 1, 3, 10	<1	一般状態の変化, 神経毒性

副 作 用	1. 国内第 I/IIa 相試験（GD2-PI 試験）	
	【G 療法（14 例）】	
	副作用発現率	14/14=100.0%
	副作用の種類	例数
	低アルブミン血症	14
	疼痛	14
	発熱	13
	倦怠感	12
	便秘	11
	嘔吐	11 等
	臨床検査異常発現率	14/14=100.0%
	臨床検査異常の種類	例数
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13
	好中球数減少	12
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	
血小板数減少	11 等	
【M 療法（11 例）】		
副作用発現率	11/11=100.0%	
副作用の種類	例数	
疼痛	11	
貧血	11	
低アルブミン血症	11	
発熱	11	
低ナトリウム血症	10 等	
臨床検査異常発現率	11/11=100.0%	
臨床検査異常の種類	例数	
好中球数減少	11	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	
血小板減少	10	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 等	

副作用	2. 国内第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）	
	【G 療法（16 例）】	
	副作用発現率 16/16=100.0%	
	副作用の種類	例数
	発熱	16
	低アルブミン血症	15
	嘔吐	13
	貧血	13
	顔面浮腫	13 等
	臨床検査異常発現率 16/16=100.0%	
	臨床検査異常の種類	例数
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13
	好中球数減少	13
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	
血小板数減少	12 等	
【米国レジメン（19 例）】		
副作用発現率 19/19=100.0%		
副作用の種類	例数	
発熱	19	
低アルブミン血症	19	
嘔吐	15	
倦怠感	14	
貧血	13 等	
臨床検査異常発現率 19/19=100.0%		
臨床検査異常の種類	例数	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	
好中球数減少	15	
血小板数減少	14	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 等	
会社	大原薬品工業株式会社 製剤：輸入	

別紙 アミノ酸配列及びジスルフィド結合並びに主な糖鎖の推定構造

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

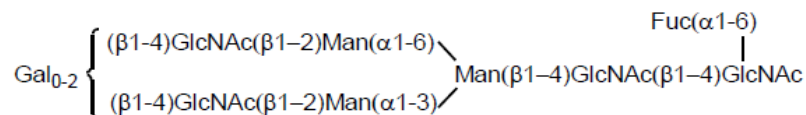
L鎖 EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK
 LLIHKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVP
 PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
 KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
 EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H鎖 EVQLLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYNNMNWVRQN IGKSLEWIGA
 IDPYYGGTSY NQKFKGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM
 EYWGQGTSVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYPPEPV
 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH
 KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
 REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PVLDSGDSF
 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLG PGK

H鎖 N293：糖鎖結合；H鎖 K443：部分的プロセッシング

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

主な糖鎖の推定構造：



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ユニツキシシン点滴静注 17.5 mg / 5 mL
申請者：	大原薬品工業株式会社
効能・効果：	大量化学療法後の神経芽腫
用法・用量：	フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びテセロイキン（遺伝子組換え）との併用において、通常、ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 17.5mg/m ² （体表面積）を 10～20 時間かけて点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルは 4～7 日目、2、4、6 サイクルは 8～11 日目に投与する。
生物由来原料等の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用→使用している場合は以下の欄を記入 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；マウスミエローマ（Sp2/0）細胞
生物由来原料等の使用目的	<input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	宿主細胞（マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞）を用いてジヌツキシマブ産生細胞株を作製し、MCB から WCB を構築した。MCB 及び WCB は、ICH Q5A 及び Q5D に従って純度試験を行い、いずれも細菌、真菌、マイコプラズマ及びウシ又は外来性ウイルスの混入は認められなかった。 (MCB 及び WCB に対する純度試験結果：別添 1 参照)
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	実施せず
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 3 参照

別添 1 MCB 及び WCB に対する純度試験結果

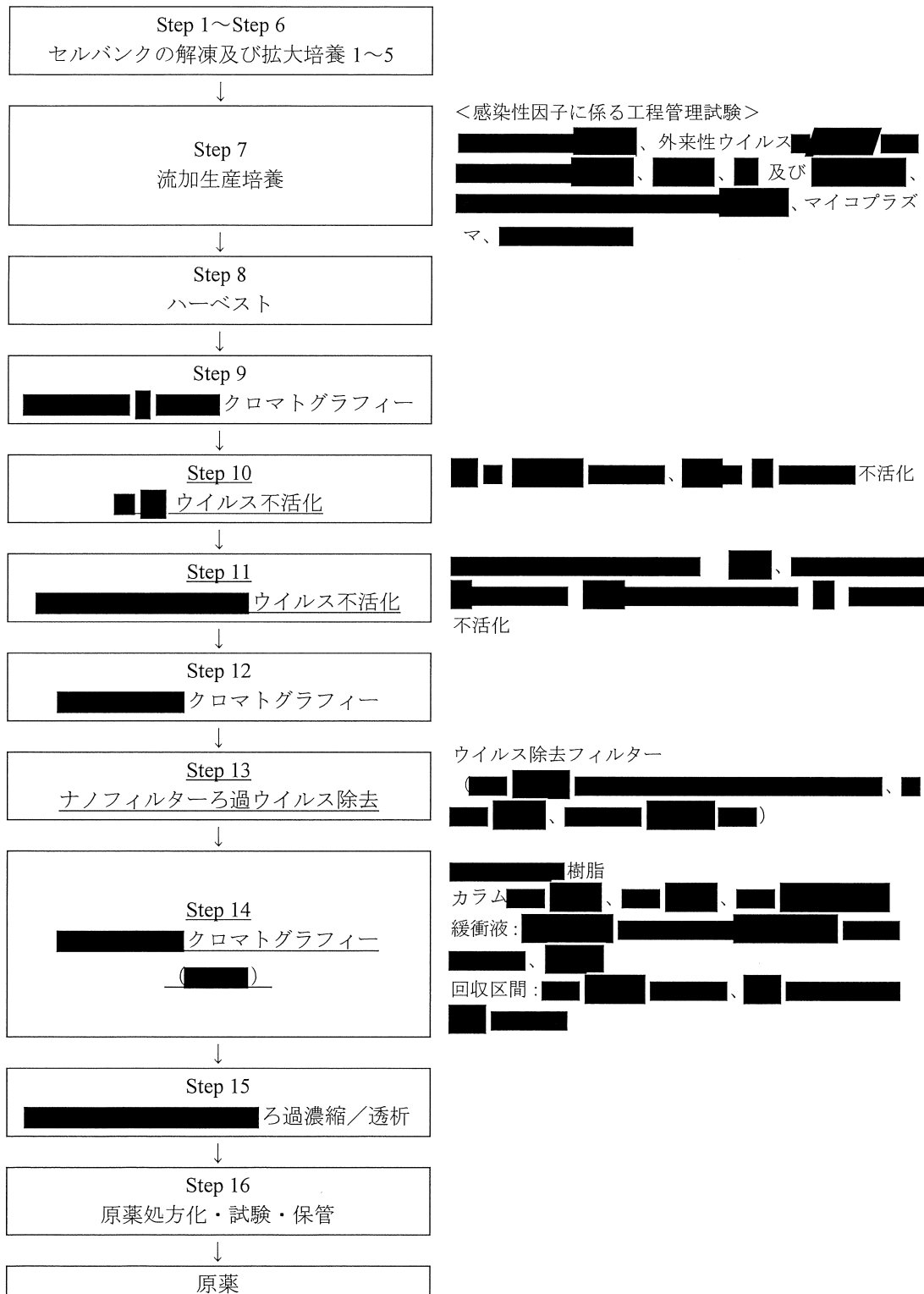
試験項目	MCB 結果	WCB 結果
静菌作用／静真菌作用試験	静菌／静真菌活性を示さなかった。	静菌／静真菌活性を示さなかった。
無菌試験	無菌（生育せず）	無菌（生育せず）
マイコプラズマ試験	マイコプラズマ汚染は確認されなかった。	マイコプラズマ汚染は確認されなかった。
マウス抗体産生試験	マウス感染性の外来性ウイルスの存在は検出されなかった。	—
■■■■ アッセイ	同種指向性の MuLV は検出されなかった。	—
<i>In vivo</i> 試験 (■■■■、■■■■ 及び ■■■■)	ウイルス汚染は確認されなかった。	—
■■■■ 細胞との共培養試験	異種指向性、両種指向性又は MCF MuLV レトロウイルス汚染の存在が確認された。共培養後の ■■■■ アッセイは陽性を示した*。	—
ウシウイルス試験	ウシウイルス汚染は確認されなかった。	—
逆転写酵素	逆転写酵素活性が検出されなかった。	—
電子顕微鏡観察	レトロウイルス様粒子のみ確認。 A 型粒子 ■■%、C 型粒子 ■■% 本結果はマウス細胞として典型的で予想される結果であった。 他の微生物汚染は認められなかった。	レトロウイルス様粒子のみ確認。 A 型粒子 ■■%、C 型粒子 ■■% 本結果はマウス細胞として典型的で予想される結果であった。 他の微生物汚染は認められなかった。
外来性ブタウイルス試験	ウイルス汚染は確認されなかった。	—
ウシポリオーマウイルス試験	ウシポリオーマウイルス ■■■■ は検出されなかった。	—
マウスマイニョートウイルス (MVM) 試験	MVM ■■ ■■■■ は検出されなかった。	—
<i>In vitro</i> 試験 (指示細胞：■■■■、■■■■ 及び ■■■■)	外来性ウイルスの存在は確認されなかった。	—

MCF MuLV：ミンク細胞フォーカス形成マウス白血病ウイルス

*：異種指向性マウス白血病ウイルスは存在するが、これはマウス細胞培養においては一般的である。

—：該当なし

別添2 原薬（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え））製造工程の概要（フローチャート）



下線部（ ）：ウイルスの不活化及び除去工程

別添3 ウイルスクリアランス試験結果の概要

原薬の製造工程におけるウイルススクリアランス能は、4種のウイルスを用いて、ICH Q5Aに基づきウイルススクリアランス試験を実施し、評価した。特異的モデルウイルスとして、マウス由来の宿主細胞 Sp2/0 に存在し得る内在性レトロウイルスとして知られている異種指向性マウス白血病ウイルス (XMuLV) を選択した。その他、外来性ウイルスとして混入する可能性があり、物理的・化学的に広範な特性 (ウイルスの種類、エンベロープの有無、サイズ) を有する、仮性狂犬病ウイルス (PRV)、レオウイルス3型 (Reo Type3) 及びマウスマイニュートウイルス (MVM) の3種を選択した。

製造工程のうち、ウイルス不活化/除去に関与する、Step 10 (■■■ ウイルス不活化)、Step 11 (■■■■■■■■■■ ウイルス不活化)、Step 13 (ナノフィルターろ過ウイルス除去) 及び Step 14 (■■■■■■■■ クロマトグラフィー) におけるウイルススクリアランス指数を下記表 1 に示す。なお、各工程で実施した2回の試験のうちウイルススクリアランス指数の低い値を用いた。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	XMuLV	PRV	Reo Type3	MVM
Step 10 (■■■ ウイルス不活化)	■■■	■■■	■■■	■■■
Step 11 (■■■■■■■■■■ ウイルス不活化)	■■■	■■■	■■■	■■■
Step 13 (ナノフィルターろ過ウイルス除去)	■■■	■■■	■■■	■■■
Step 14 (■■■■■■■■ クロマトグラフィー)	■■■	■■■	■■■	■■■
総ウイルススクリアランス指数	24.49	21.83	10.54	12.52

以上の結果より、原薬 (ジヌツキシマブ (遺伝子組換え)) の製造工程は、十分なウイルススクリアランス能を有していることが示された。

【第3部】

添付資料番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2 データ又は報告書								
3.2.S 原薬（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.1 一般情報（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.1.1 名称（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.1.1-1	NOMENCLATURE		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.1.2 構造（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.1.2-1	STRUCTURE		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.1.3 一般特性（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.1.3-1	GENERAL PROPERTIES		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2 製造（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.2.1 製造業者（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.2.1-1	MANUFACTURER(S)		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.2.2-1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.3 原材料の管理（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.2.3-1	CONTROL OF MATERIALS		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.3-2 (3.2.S.2.6-5, 3.2.A.2-3 と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.3-3 (3.2.A.2-4 と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.3-4			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.3-5			—		海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.2.3-6	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.3-7 (3.2.S.2.4- 2, 3.2.S.2.5-2, 3.2.S.2.6-13 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (ジヌツキシマブ (遺伝子組換え), United Therapeutics Corporation)								
3.2.S.2.4-1	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.4-2 (3.2.S.2.3-7 , 3.2.S.2.5-2, 3.2.S.2.6- 13 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.4-3 (3.2.S.2.6- 21 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.4-4	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.4-5 (3.2.S.2.6- 22 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (ジヌツキシマブ (遺伝子組換え), United Therapeutics Corporation)								
3.2.S.2.5-1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-2 (3.2.S.2.3- 7, 3.2.S.2.4-2, 3.2.S.2.6-13 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-3	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-4	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-5	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-6	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-7	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.2.5-8	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-9	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-10	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-11	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-12	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-13	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-14 (3.2.A.2-2 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-15	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.5-16	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (ジヌツキシマブ (遺伝子組換え), United Therapeutics Corporation)								
3.2.S.2.6-1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-2 (3.2.S.3.1- 3, 3.2.P.2.2-2, 3.2.P.5.4-4, 3.2.P.6-3と 同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.2.6-3 (3.2.S.3.1-5, 3.2.S.3.2-2, 3.2.P.8.1-2 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-4	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-5 (3.2.S.2.3-2, 3.2.A.2-3 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-6	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-7	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-8	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-9	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-10	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-11	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-12	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-13 (3.2.S.2.3-7, 3.2.S.2.4-2, 3.2.S.2.5-2 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-14	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-15	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-16	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-17	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.2.6-18	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-19	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-20	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-21 (3.2.S.2.4- 3と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.2.6-22 (3.2.S.2.4- 5と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3 特性（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.3.1-1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3.1-2 (3.2.P.5.4-2 及び3.2.P.6-2と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3.1-3 (3.2.S.2.6- 2, 3.2.P.2.2-2, 3.2.P.5.4-4及び3.2.P.6- 3と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3.1-4 (3.2.P.5.4-3 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3.1-5 (3.2.S.2.6- 3, 3.2.S.3.2-2, 3.2.P.8.1-2と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3.1-6	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.3.1-7(3.2.S.3.2-3 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3.1-8	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3.1-9	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3.2 不純物（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.3.2-1	IMPURITIES	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3.2-2 (3.2.S.2.6- 3, 3.2.S.3.1-5, 3.2.P.8.1-2 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.3.2-3 (3.2.S.3.1-7 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4 原薬の管理（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.4.1	SPECIFICATION	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.4.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-2 (3.2.P.5.2-2 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-3 (3.2.P.5.2-3 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-4	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-5 (3.2.P.5.2-4 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-6 (3.2.P.5.2-5 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.4.2-7	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-8	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-9 (3.2.P.5.2-6 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-10 (3.2.P.5.2- 7と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-11	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-12 (3.2.P.5.2- 8と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-13 (3.2.P.5.2- 9と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-14 (3.2.P.5.2- 10と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-15 (3.2.P.5.2- 11と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-16 (3.2.P.5.2- 12と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-17 (3.2.P.5.2- 13と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-18 (3.2.P.5.2- 14と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-19	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-20 (3.2.P.5.2- 15と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-21	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.4.2-22	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-23	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-24	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-25	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-26	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-27	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-28 (3.2.P.5.2- 16と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-29 (3.2.P.5.2- 17と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.2-30 (3.2.P.5.2- 18と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (ジヌツキシマブ (遺伝子組換え), United Therapeutics Corporation)								
3.2.S.4.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-2 (3.2.P.5.3-2 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-3 (3.2.P.5.3-3 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-4	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-5	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-6 (3.2.P.5.3-4 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.4.3-7(3.2.P.5.3-5 と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-8(3.2.P.5.3-6 と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-9(3.2.P.5.3-7 と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-10			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-11			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-12			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-13(3.2.P.5.3- 8と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-14(3.2.P.5.3- 9と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-15(3.2.P.5.3- 10と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-16(3.2.P.5.3- 11と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-17(3.2.P.5.3- 12と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-18(3.2.P.5.3- 13と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-19(3.2.P.5.3- 14と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-20(3.2.P.5.3- 15と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-21(3.2.P.5.3- 16と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-22(3.2.P.5.3- 17と同一)			—		海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.4.3-23 (3.2.P.5.3-18と同一)	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-24 (3.2.P.5.3-19と同一)	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-25 (3.2.P.5.3-20と同一)	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-26	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-27 (3.2.S.4.5-4及び3.2.P.5.3-21と同一)	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-28 (3.2.P.5.3-22と同一)	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-29	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-30	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-31	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-32	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-33	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-34	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-35	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-36	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-37	[Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.4.3-38	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-39	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-40	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-41	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-42	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.3-43	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.4 ロット分析（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.4.4	BATCH ANALYSES	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.4.5-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.5-2	[REDACTED]	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.5-3（3.2.P.5.4-5 及び3.2.P.6-5と同一）	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.4.5-4（3.2.S.4.3- 27及び3.2.P.5.3-21と 同一）	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.5 標準品又は標準物質（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.5	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.6 容器及び施栓系（ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）， United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.6-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.6-2	[REDACTED]	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.6-3	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.6-4	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.6-5	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.S.7 安定性 (ジヌツキシマブ (遺伝子組換え), United Therapeutics Corporation)								
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (ジヌツキシマブ (遺伝子組換え), United Therapeutics Corporation)								
3.2.S.7.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (ジヌツキシマブ (遺伝子組換え), United Therapeutics Corporation)								
3.2.S.7.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.S.7.3 安定性データ (ジヌツキシマブ (遺伝子組換え), United Therapeutics Corporation)								
3.2.S.7.3	STABILITY DATA	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P 製剤 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.1 製剤及び処方 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.1-1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.2.1 製剤成分 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.2.1-1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2.2 製剤 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.2.2-1	DRUG PRODUCT	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.2.2-2 (3.2.S.2.6-2, 3.2.S.3.1-3, 3.2.P.5.4-4及び3.2.P.6-3と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.2.3-1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2.4 容器及び施栓系 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.2.4-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.2.5-1	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2.5-2	[REDACTED]	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.2.6-1	COMPATIBILITY	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2.6-2	[REDACTED]	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2.6-3	[REDACTED]	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2.6-4	[REDACTED]	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.2.6-5	[REDACTED]	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3 製造 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.3.1 製造者 (OP-08, 水性注射剤)								

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.3.1-1	MANUFACTURER(S)	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.2 製造処方 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.3.2-1	BATCH FORMULA	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.3.3-1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.3.4-1	IN-PROCESS CONTROL DESCRIPTION	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.3.5-1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.5-2	■	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.5-3	■	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.5-4	■	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.5-5	■	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.5-6	■	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.5-7	■	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.5-8	■	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.5-9	■	■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.3.5-10	■	■	—	—	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.3.5-11			—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.4 添加剤の管理 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.4.1-1	CONTROL OF EXCIPIENTS		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法) (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.4.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.4.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.4.4-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.4.5-1	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.4.6 新規添加剤 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.4.6-1	NOVEL EXCIPIENTS		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5 製剤の管理 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.5.1 規格及び試験方法 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.5.1-1	SPECIFICATIONS		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法) (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.5.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-2 (3.2.S.4.2-2 と同一)			—		海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.5.2-3 (3.2.S.4.2-3 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-4 (3.2.S.4.2-5 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-5 (3.2.S.4.2-6 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-6 (3.2.S.4.2-9 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-7 (3.2.S.4.2- 10と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-8 (3.2.S.4.2- 12と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-9 (3.2.S.4.2- 13と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-10 (3.2.S.4.2- 14と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-11 (3.2.S.4.2- 15と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-12 (3.2.S.4.2- 16と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-13 (3.2.S.4.2- 17と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-14 (3.2.S.4.2- 18と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-15 (3.2.S.4.2- 20と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-16 (3.2.S.4.2- 28と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.5.2-17(3.2.S.4.2- 29と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.2-18(3.2.S.4.2- 30と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.5.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-2(3.2.S.4.3-2 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-3(3.2.S.4.3-3 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-4(3.2.S.4.3-6 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-5(3.2.S.4.3-7 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-6(3.2.S.4.3-8 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-7(3.2.S.4.3-9 と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-8(3.2.S.4.3- 13と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-9(3.2.S.4.3- 14と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-10(3.2.S.4.3- 15と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-11(3.2.S.4.3- 16と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-12(3.2.S.4.3- 17と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-13(3.2.S.4.3- 18と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.5.3-14 (3.2.S.4.3-19と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-15 (3.2.S.4.3-20と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-16 (3.2.S.4.3-21と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-17 (3.2.S.4.3-22と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-18 (3.2.S.4.3-23と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-19 (3.2.S.4.3-24と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-20 (3.2.S.4.3-25と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-21 (3.2.S.4.3-27及び3.2.S.4.5-4と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-22 (3.2.S.4.3-28と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-23			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-24			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-25			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-26		大原薬品工業株式会社	—	—	国内	—	参考資料	無
3.2.P.5.3-27			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.3-28			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.4 ロット分析 (OP-08, 水性注射剤)								

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.5.4-1	BATCH ANALYSES	■■■■■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.4-2 (3.2.S.3.1-2 及び3.2.P.6-2と同一)	■■■■■	■■■■■	—	■■■■■	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.4-3 (3.2.S.3.1-4 と同一)	■■■■■	■■■■■	—	■■■■■	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.4-4 (3.2.S.2.6- 2, 3.2.S.3.1-3, 3.2.P.2.2-2及び3.2.P.6- 3と同一)	■■■■■	■■■■■	—	■■■■■	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.4-5 (3.2.S.4.5-3 及び3.2.P.6-5と同一)	■■■■■	■■■■■	—	■■■■■	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.5 不純物の特性 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.5.5-1	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES	■■■■■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.5-2	■■■■■	■■■■■	—	■■■■■	海外	—	評価資料	無
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.5.6-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	■■■■■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.6 標準品又は標準物質 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.6-1	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	■■■■■	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.6-2 (3.2.S.3.1-2及 び3.2.P.5.4-2と同一)	■■■■■	■■■■■	—	■■■■■	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.6-3 (3.2.S.2.6-2, 3.2.S.3.1-3, 3.2.P.2.2-2 及び3.2.P.5.4-4と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.6-4	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.6-5 (3.2.S.4.5-3及 び3.2.P.5.4-5と同一)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.6-6	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.6-7	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.6-8	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.7 容器及び施栓系 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.7-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.7-2	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.7-3	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.7-4	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.7-5	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無
3.2.P.7-6	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.7-7			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.8 安定性 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.8.1-1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.8.1-2 (3.2.S.2.6-3, 3.2.S.3.1-5及び3.2.S.3.2-2と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.8.2-1	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.8.3 安定性データ (OP-08, 水性注射剤)								
3.2.P.8.3-1	STABILITY DATA		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.P.8.3-2			—		海外	—	評価資料	無
3.2.P.8.3-3		大原薬品工業株式会社	—	—	国内	—	参考資料	無
3.2.P.8.3-4			—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.A その他								
3.2.A.1 製造施設及び設備 (OP-08, United Therapeutics Corporation)								
3.2.A.1-1	FACILITIES AND EQUIPMENT		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.A.1-2			—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.A.1-3			—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 (OP-08, 水性注射剤, United Therapeutics Corporation)								
3.2.A.2-1	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION		—	—	海外	—	評価資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.A.2-2 (3.2.S.2.5-14 と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.A.2-3 (3.2.S.2.3-2, 3.2.S.2.6-5 と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.A.2-4 (3.2.S.2.3-3 と同一)			—		海外	—	評価資料	無
3.2.A.3 添加剤								
3.2.A.3-1	EXICIPIENTS		—	—	海外	—	評価資料	無
3.2.R 各種の要求資料								
3.2.R-1	REGIONAL INFORMATION		—	—	海外	—	評価資料	無
3.3 参考文献								
3.3-1	Utilization of osmoprotective compounds by hybridoma cells exposed to hyperosmotic stress.	Oyaas K, et al.	1994	—	海外	Biotechnol Bioeng.	参考資料	無
3.3-2	Analysis of lysine clipping of a humanized Lewis-Y specific IgG antibody and its relation to FC-mediated effector function.	Antes B, et al.	2007	—	海外	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.	参考資料	無
3.3-3	Cetuximab-induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose- α -1,3-Galactose.	Chung CH, et al.	2008	—	海外	N Engl J Med.	参考資料	無
3.3-4	C-terminal lysine variation in fully human monoclonal antibodies: investigation of test methods and possible causes.	Dick LW, et al.	2008	—	海外	Biotechnol Bioeng.	参考資料	無
3.3-5	Optimal and consistent protein glycosylation in mammalian cell culture.	Hossler P, et al.	2009	—	海外	Glycobiology	参考資料	無
3.3-6	A-Mab: a case study in bioprocess development, Version 2.1	CMC Biotech Working Group	2009	—	海外	—	参考資料	無

【第4部】

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
該当なし								
4.2.1.2 副次的薬理試験								
該当なし								
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-1	354-004 抗GD-2抗体であるch14.18のカニクイザルにおける用量設定試験	■■■■■	20■■■ -20■■■	■■■■■	国内	—	参考資料	無
4.2.1.3-2	354-005 Effects of the Anti-GD2 Antibody ch14.18 on the Cardiovascular and Respiratory Systems in Conscious Cynomolgus Monkeys	■■■■■	20■■■ -20■■■	■■■■■	国内	—	評価資料	無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
該当なし								
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1-1	8265-980 Validation of an ELISA Method for Quantification of ch14.18 in Rat Plasma	■■■■■	20■■■ -20■■■	■■■■■	海外	—	参考資料	無
4.2.2.1-2	■■■■■-070-041 Qualification of an Electrochemiluminescence Assay for the Determination of anti-GD2 Antibody Ch14.18 Concentration in Cynomolgous Monkey Sodium Heparin Plasma	■■■■■	20■■■ -20■■■	■■■■■	海外	—	参考資料	無
4.2.2.1-3	■■■■■-070-073 Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Quantification of ch14.18 in Cynomolgus Monkey K ₂ -EDTA Plasma	■■■■■	20■■■ -20■■■	■■■■■	海外	—	参考資料	無
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2-1	354-006 Determination of the Anti-GD2 Antibody ch14.18 Concentration in Cynomolgus Monkey Plasma	■■■■■	20■■■ -20■■■	■■■■■	国内 (Test Site: 海 外)	—	評価資料	無
4.2.2.2-2 (4.2.3.2-1と同一)	354-003 A 4-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of the Anti-GD2 Antibody ch14.18 in Rats with a 6-Week Recovery Period	■■■■■	20■■■ -20■■■	■■■■■	国内	—	評価資料	無
4.2.2.2-3 (4.2.3.2-2と同一)	ch14.18 TOX-001 Ch14.18: A 28-Day (Single Cycle) Intravenous Infusion Tolerability and Toxicokinetic Study in the Juvenile Cynomolgus Monkey	■■■■■	20■■■ -20■■■	■■■■■	海外	—	参考資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.2-4 (4.2.3.2-3と同一)	ch14.18 TOX-002 Ch14.18 (Dinutuximab): A 5-Cycle Intravenous Infusion Toxicity Study in the Juvenile Cynomolgus Monkey	20	20 -20		海外	—	評価資料	無
4.2.2.3 分布								
該当なし								
4.2.2.4 代謝								
該当なし								
4.2.2.5 排泄								
該当なし								
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
該当なし								
4.2.2.7 その他薬物動態試験								
該当なし								
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1-1 (4.2.1.3-1と同一)	354-004 抗GD-2抗体であるch14.18のカニクイザルにおける用量設定試験		20 -20		国内	—	参考資料	無
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-1	354-003 A 4-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of the Anti-GD2 Antibody ch14.18 in Rats with a 6-Week Recovery Period		20 -20		国内	—	評価資料	無
4.2.3.2-2	ch14.18 TOX-001 Ch14.18: A 28-Day (Single Cycle) Intravenous Infusion Tolerability and Toxicokinetic Study in the Juvenile Cynomolgus Monkey		20 -20		海外	—	参考資料	無
4.2.3.2-3	ch14.18 TOX-002 Ch14.18 (Dinutuximab): A 5-Cycle Intravenous Infusion Toxicity Study in the Juvenile Cynomolgus Monkey	20	20 -20		海外	—	評価資料	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro 試験								
該当なし								

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.3.2 In Vivo 試験								
該当なし								
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
該当なし								
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
該当なし								
4.2.3.4.3 その他の試験								
該当なし								
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
該当なし								
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
該当なし								
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
該当なし								
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
該当なし								
4.2.3.6 局所刺激性試験								
4.2.3.6-1 (4.2.3.2-1と同一)	354-003 A 4-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of the Anti-GD2 Antibody ch14.18 in Rats with a 6-Week Recovery Period	■■■■	20■■ -20■■	■■■■■■■■	国内	—	評価資料	無
4.2.3.6-2 (4.2.3.2-2と同一)	ch14.18 TOX-001 Ch14.18: A 28-Day (Single Cycle) Intravenous Infusion Tolerability and Toxicokinetic Study in the Juvenile Cynomolgus Monkey	■■■■	20■■ -20■■	■■■■■■■■	海外	—	参考資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.6-3 (4.2.3.2-3と同一)	ch14.18 TOX-002 Ch14.18 (Dinutuximab): A 5-Cycle Intravenous Infusion Toxicity Study in the Juvenile Cynomolgus Monkey	██████████ 20██████████	20██████████ -20██████████	██████████	海外	—	評価資料	無
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
該当なし								
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
該当なし								
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
該当なし								
4.2.3.7.4 依存毒性試験								
該当なし								
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
該当なし								
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
該当なし								
4.2.3.7.7 その他の試験								
4.2.3.7.7-1	IM2038 A Tissue Cross-Reactivity Study of ch14.18 in Limited Human Juvenile and Adult Tissues	██████████	20██████████ -20██████████	██████████	海外	—	評価資料	無
4.2.3.7.7-2	IM2189 A Tissue Cross-Reactivity Study of ch14.18 in Normal Sprague-Dawley Rat Tissues	██████████	20██████████ -20██████████	██████████	海外	—	評価資料	無
4.2.3.7.7-3	IM2190 A Tissue Cross-Reactivity Study of ch14.18 in Normal New Zealand White Rabbit Tissues	██████████	20██████████ -20██████████	██████████	海外	—	評価資料	無
4.2.3.7.7-4	IM2615 A Tissue Cross-Reactivity Study of ch14.18 in Normal Juvenile Cynomolgus Monkey Tissues	██████████	20██████████ -20██████████	██████████	海外	—	評価資料	無
4.3 参考文献								

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.3-1	Disialoganglioside GD ₂ on Human Neuroblastoma Cells: Target Antigen for Monoclonal Antibody-mediated Cytolysis and Suppression of Tumor Growth	Mujoo K et al.	1987	—	海外	Cancer Res.	参考資料	無
4.3-2	Functional Properties and Effect on Growth Suppression of Human Neuroblastoma Tumors by Isotype Switch Variants of Monoclonal Antiganglioside GD ₂ Antibody 14.18	Mujoo K et al.	1989	—	海外	Cancer Res.	参考資料	無
4.3-3	ENHANCEMENT OF ANTIBODY-DEPENDENT CYTOTOXICITY WITH A CHIMERIC ANTI-GD2 ANTIBODY	Mueller BM et al.	1990	—	海外	J Immunol.	参考資料	無
4.3-4	Effect of a Chimeric Anti-Ganglioside GD ₂ Antibody on Cell-mediated Lysis of Human Neuroblastoma Cells	Barker E et al.	1991	—	海外	Cancer Res.	参考資料	無
4.3-5	In Vivo Binding and Antitumor Activity of Ch14.18	Kendra K et al.	1999	—	海外	J Immunother.	参考資料	無
4.3-6	Anti-neuroblastoma effect of ch14.18 antibody produced in CHO cells is mediated by NK-cells in mice	Zeng Y et al.	2005	—	海外	Mol Immunol.	参考資料	無
4.3-7	Neutrophils are cytotoxic and growth-inhibiting for neuroblastoma cells with an anti-GD2 antibody but, without cytotoxicity, can be growth-stimulating	Chen RL et al.	2000	—	海外	Cancer Immunol Immunother.	参考資料	無
4.3-8	Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers	Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	2005	—	海外	—	参考資料	無
4.3-9	Preclinical Analysis of Radiolabeled Anti-GD2 Immunoglobulin G	Vriesendorp FJ et al.	1997	—	海外	Cancer	参考資料	無
4.3-10	An animal model of pain produced by systemic administration of an immunotherapeutic anti-ganglioside antibody	Slart R et al.	1997	—	海外	Pain	参考資料	無
4.3-11	Electrophysiological characteristics of primary afferent fibers after systemic administration of anti-GD2 ganglioside antibody	Xiao WH et al.	1997	—	海外	Pain	参考資料	無
4.3-12	Antibody directed against GD ₂ produces mechanical allodynia, but not thermal hyperalgesia when administered systemically or intrathecally despite its dependence on capsaicin sensitive afferents	Sorkin LS et al.	2002	—	海外	Brain Res.	参考資料	無
4.3-13	Anti-GD ₂ with an FC point mutation reduces complement fixation and decreases antibody-induced allodynia	Sorkin LS et al.	2010	—	海外	Pain	参考資料	無
4.3-14	In vitro killing of neuroblastoma cells by neutrophils derived from granulocyte colony-stimulating factor - treated cancer patients using an anti-disialoganglioside/ anti-FcγRI bispecific antibody	Michon J et al.	1995	—	海外	Blood	参考資料	無
4.3-15	Enhancement of in vitro and in vivo anti-tumor activity of anti-GD2 monoclonal antibody 220-51 against human neuroblastoma by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor	Fukuda M et al.	1998	—	海外	Int J Mol Med.	参考資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.3-16	Mechanisms of G-CSF- or GM-CSF-stimulated tumor cell killing by Fc receptor-directed bispecific antibodies	Stockmeyer B et al.	2001	—	海外	J Immunol Methods.	参考資料	無
4.3-17	Enhanced killing of B lymphoma cells by granulocyte colony-stimulating factor-primed effector cells and Hu1D10 - a humanized human leucocyte antigen DR antibody	Stockmeyer B et al.	2002	—	海外	Br J Haematol.	参考資料	無
4.3-18	Intravenous Lidocaine: Effects on Controlling Pain After Anti-GD ₂ Antibody Therapy in Children with Neuroblastoma - A Report of a Series	Wallace MS et al.	1997	—	海外	Anesth Analg.	参考資料	無
4.3-19	TRP Channels in Pain and Inflammation: Therapeutic Opportunities	Schumacher MA et al.	2010	—	海外	Pain Pract.	参考資料	無
4.3-20	APC Mouse Anti-Rat CD3, Technical Data Sheet, 557030 Rev. 5, BD Pharmingen™	BD Biosciences	2011	—	海外	—	参考資料	無
4.3-21	FITC Mouse Anti-Rat CD4, Technical Data Sheet, 554843 Rev. 13, BD Pharmingen™	BD Biosciences	2017	—	海外	—	参考資料	無
4.3-22	PE Mouse Anti-Rat CD8a, Technical Data Sheet, 554857 Rev. 16, BD Pharmingen™	BD Biosciences	2011	—	海外	—	参考資料	無
4.3-23	FITC Mouse Anti-Rat CD45RA, Technical Data Sheet, 554883 Rev. 10, BD Pharmingen™	BD Biosciences	2006	—	海外	—	参考資料	無
4.3-24	PE Mouse Anti-Rat CD161a, Technical Data Sheet, 555009 Rev. 12, BD Pharmingen™	BD Biosciences	2016	—	海外	—	参考資料	無

【第5部】

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.2 全臨床試験一覧表								
5.3 臨床試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書								
該当なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書								
5.3.1.2.1	[DIV-NB-201] A Comparative Pharmacokinetic and Safety Study of Chimeric Monoclonal Antibody ch14.18 with Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF), Interleukin-2 (IL-2) and Isotretinoin in High Risk Neuroblastoma Patients Following Myeloablative Therapy	Allison Lim	2012年8月～ 2014年2月	米国を含む13施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.3 In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書								
該当なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4.1	██████-070-053 Amended Bioanalytical Validation Report Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Quantification of Ch14.18 in Human Sodium Heparin Plasma	Krystal J. Alligood	20██年██月～ 20██年██月	米国	海外	社内資料	—	無
5.3.1.4.2	「Quantikine® ELISA Human IL-2 Immunoassay」キットを用いたヒト血漿中IL-2測定法のバリデーション	大谷洋司	2013年3月～ 2013年10月	日本	国内	社内資料	—	無
5.3.1.4.3	ヒト血漿中13-cis-レチノイン酸濃度測定のための血漿採取手順	濱田哲暢	2013年10月～ 2015年12月	日本	国内	社内資料	—	無
5.3.1.4.4	██████-070-039 Validation of a Cell-based NAb Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to the Drug Product ch14.18 in Human Plasma	Kathryn Lindley	20██年██月～ 20██年██月	米国	海外	社内資料	—	無
5.3.1.4.5	██████-070-071 Validation of an FCγ-IIIR Reporter Assay to Detect Neutralizing Antibodies to ch14.18	David W. Rusnak	20██年██月～ 20██年██月	米国	海外	社内資料	—	無
5.3.1.4.6	██████-070-056 Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of Anti-ch14.18 Antibodies in Human Plasma	Kathryn Lindley	20██年██月～ 20██年██月	米国	海外	社内資料	—	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
該当なし								

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
該当なし								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
該当なし								
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書								
該当なし								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
該当なし								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当なし								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5	pop-pk-final-report	—	—	—	海外	社内資料	—	有
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当なし								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当なし								

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1.1	【GD2-PI】 難治性神経芽腫に対するteceleukin、CSF(mirimostim、filgrastim)併用ch14.18免疫療法の実行可能性試験及び薬物動態試験	原 純一	2013年10月～ 2015年12月	日本, 4施設	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1.2	【GD2-PII】 高リスク神経芽腫に対するdinutuximab、interleukin-2、G-CSF併用療法の第IIb相試験	原 純一	2016年7月～ 2019年9月	日本, 7施設 (被験者登録, 5施設)	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1.3	【DIV-NB-301】 Clinical Study Report: Phase III Randomized Study of Chimeric Antibody 14.18 (ch14.18) in High-Risk Neuroblastoma Following Myeloablative Therapy and Autologous Stem Cell Rescue	Allison Lim	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)	米国を含む90施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	【CCG-0935】 A Phase 1 Study of Chimeric Human/Murine Anti-GD2 Monoclonal Antibody (ch14.18) with GM-CSF in Children with Neuroblastoma and Other GD2 Positive Malignancies Immediately Post Autologous Bone Marrow Transplantation	Leigh Peterson	1995年8月～ 1997年10月	米国を含む14施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2.2	【CCG-0935A】 A Phase 1 Study of Chimeric Human/Murine Anti-GD2 Monoclonal Antibody (ch14.18) with GM-CSF and Interleukin-2 (IL-2) in Children with Neuroblastoma and Other GD2 Positive Malignancies Immediately Post Autologous BMT or PBSC Rescue	Leigh Peterson	1997年10月～ 2001年11月	米国を含む18施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2.3	【POG-9347】 COMBINED USE OF HUMAN-MOUSE CHIMERIC ANTI-GD2 MONOCLONAL ANTIBODY AND GM-CSF IN THE TREATMENT OF RECURRENT NEUROBLASTOMA, A Pediatric Oncology Group Phase II Study	L. Mary Smith	1994年11月～ 1997年9月	米国を含む26施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2.4	【DIV-NB-302】 Clinical Study Report: Phase III Randomized Study of Chimeric Antibody 14.18 (ch14.18) in High-Risk Neuroblastoma Following Myeloablative Therapy and Autologous Stem Cell Rescue	Allison Lim	2009年5月～ 2013年12月 (カットオフ)	米国を含む151施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2.5	【DIV-NB-303】 Clinical Study Report: A Comprehensive Safety Trial of Chimeric Antibody 14.18 (ch14.18) with GM-CSF, IL-2 and Isotretinoin in High-Risk Neuroblastoma Patients Following Myeloablative Therapy	Allison Lim	2010年1月～ 2012年1月	米国を含む26施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3	ISS(Integrated Summary of Safety)	—	—	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
該当なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1	Post Marketing Report	—	発売～ 2016年10月	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.2	PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)	—	2019年3月～ 2020年3月	—	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	5.3.7-1_GD2-PI試験_人口統計学的及び他の基準値の特性(16.2.4)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.7-2	5.3.7-1_GD2-PII試験_人口統計学的データ一覧(16.2.4-1)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.7-3	5.3.7-2_GD2-PI試験_有害事象一覧_CSFレジメン(16.2.7-3)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.7-4	5.3.7-2_GD2-PI試験_有害事象一覧_IL-2レジメン(16.2.7-4)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.7-5	5.3.7-2_GD2-PII試験_患者ごとの有害事象一覧(16.2.7-1)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.7-6	5.3.7-3_GD2-PI試験_重篤な有害事象一覧(16.2.7-3,4)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.7-7	5.3.7-3_GD2-PII試験_重篤な有害事象一覧(16.2.7-2)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.7-8	5.3.7-4_GD2-PI試験_臨床検査値一覧(16.2.7-5)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.7-9	5.3.7-4_GD2-PII試験_臨床検査の異常値一覧(16.2.8-3)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.7-10	5.3.7-5_GD2-PI試験_被験者ごとの臨床検査値の推移(14.4.3)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.7-11	5.3.7-5_GD2-PII試験_臨床検査値の療法群・症例別推移図(14.3.5-2-2)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	有
5.4 参考文献								
5.4-1	治験相談記録(写)受付番号:#戦P7	—	—	—	—	—	—	—
5.4-2	治験相談記録(写)受付番号:#戦P149	—	—	—	—	—	—	—
5.4-3	医薬品安全性相談記録(写)受付番号:#P4995	—	—	—	—	—	—	—

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.4-4	医薬品申請前相談記録(写)受付番号:#P5748	—	—	—	—	—	—	—
5.4-5	FDA: Administrative Document & Correspondence	—	—	—	—	—	—	—
5.4-6	FDA: Approval Letter(s)	—	—	—	—	—	—	—
5.4-7	FDA: Chemistry Review(s)	—	—	—	—	—	—	—
5.4-8	FDA: Clinical Pharmacology Biopharmaceuticals Review	—	—	—	—	—	—	—
5.4-9	FDA: Cross Discipline Team Leader Review	—	—	—	—	—	—	—
5.4-10	FDA: Medical Review	—	—	—	—	—	—	—
5.4-11	FDA: Microbiology Review	—	—	—	—	—	—	—
5.4-12	FDA: Office Director Memo	—	—	—	—	—	—	—
5.4-13	FDA: Officer_Employee List	—	—	—	—	—	—	—
5.4-14	FDA: Other Review	—	—	—	—	—	—	—
5.4-15	FDA: Pharmacology Review	—	—	—	—	—	—	—
5.4-16	FDA: Printed Review	—	—	—	—	—	—	—
5.4-17	FDA: Proprietary Name Review	—	—	—	—	—	—	—
5.4-18	FDA: Risk Assessment and Risk Mitigation Review	—	—	—	—	—	—	—

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.4-19	FDA: Statistical Review	—	—	—	—	—	—	—
5.4-20	FDA: Summary Review	—	—	—	—	—	—	—
5.4-21	Detection of ganglioside GD2 in tumor tissues and sera of neuroblastoma patients.	Schulz G, et al.	1984	—	—	Cancer Res.	—	—
5.4-22	Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord.	Svennerholm L, et al.	1994	—	—	Biochim Biophys Acta.	—	—
5.4-23	Disialoganglioside GD2 on human neuroblastoma cells: target antigen for monoclonal antibody-mediated cytotoxicity and suppression of tumor growth.	Mujoo K, et al.	1987	—	—	Cancer Res.	—	—
5.4-24	A phase I study of neuroblastoma with the anti-ganglioside GD2 antibody 14.G2a.	Handgretinger R, et al.	1992	—	—	Cancer Immunol Immunother	—	—
5.4-25	Phase I trial of murine monoclonal antibody 14G2a administered by prolonged intravenous infusion in patients with neuroectodermal tumors.	Murray J, et al.	1994	—	—	J Clin Oncol.	—	—
5.4-26	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.	Frost JD, et al.	1997	—	—	Cancer	—	—
5.4-27	The development of antibody-IL-2 based immunotherapy with hu14.18-IL2(EMD-273063) in melanoma and neuroblastoma.	Yamane BH, et al.	2009	—	—	Expert Opin Investig Drugs	—	—
5.4-28	Phase I study of chimeric human/murine anti-ganglioside G(D2) monoclonal antibody (ch14.18) with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in children with neuroblastoma immediately after hematopoietic stem-cell transplantation: a Children's Cancer Group Study.	Ozkaynak MF, et al.	2000	—	—	J Clin Oncol.	—	—
5.4-29	Phase I trial of a human-mouse chimeric anti-disialoganglioside monoclonal antibody dinutuximab in patients with refractory neuroblastoma and osteosarcoma.	Yu A, et al.	1998	—	—	J Clin Oncol	—	—
5.4-30	Phase IB trial of chimeric antidisialoganglioside antibody plus interleukin 2 for melanoma patients.	Albertini MR, et al.	1997	—	—	Clinical Cancer Research	—	—
5.4-31	Neutrophils are cytotoxic and growth-inhibiting for neuroblastoma cells with an anti-GD2 antibody but, without cytotoxicity, can be growth-stimulating.	Chen RL, Reynolds CP, Seeger RC.	2000	—	—	Cancer Immunol Immunother.	—	—
5.4-32	Phase Ia/Ib trial of anti-GD2 chimeric monoclonal antibody 14.18 (ch 14. 18) and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) in metastatic melanoma.	Murray JL, et al.	1996	—	—	J Immunother Emphasis Tumor Immunol	—	—
5.4-33	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.	Gilman A, et al.	2009	—	—	J Clin Oncol	—	—

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.4-34	Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma.	Yu AL, et al.	2010	—	—	N Engl J Med.	—	—
5.4-35	日本小児血液がん学会 疾患登録数 2020年8月アクセス	日本小児血液がん学 会	2020	—	—	https://www.ispho.jp/disease r ecord.html	—	—
5.4-36	小児がん登録 —神経芽腫登録を中心に—.	家原 他	2011	—	—	京都府立医科大学雑誌.	—	—
5.4-37	小児の外科的悪性腫瘍, 登録症例の全国集計結果の報告.	日本小児外科学会悪 性腫瘍委員会	2016	—	—	日本小児外科学会誌	—	—
5.4-38	小児の外科的悪性腫瘍, 登録症例の全国集計結果の報告.	日本小児外科学会悪 性腫瘍委員会	2018	—	—	日本小児外科学会誌	—	—
5.4-39	小児の外科的悪性腫瘍, 登録症例の全国集計結果の報告.	日本小児外科学会悪 性腫瘍委員会	2019	—	—	日本小児外科学会誌	—	—
5.4-40	The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report.	Cohn SL, et al.	2009	—	—	J Clin Oncol.	—	—
5.4-41	神経芽腫に対する集学的治療法: 化学療法を中心に.	七野 他	2010	—	—	小児がん	—	—
5.4-42	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)	—	2020	—	—	PDQ®日本語版のがん情報要約 http://cancerinfo.tri- kobe.org/pdq/summary/japaneses. jsp?Pdq_ID=CDR0000062786#wrappe	—	—
5.4-43	Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma.	Kaneko M, et al.	1999	—	—	J Pediatr Hematol Oncol.	—	—
5.4-44	Effects of parenteral recombinant human macrophage colony-stimulating factor on monocyte number, phenotype, and antitumor cytotoxicity in nonhuman primates.	Munn D, et al.	1990	—	—	Blood.	—	—
5.4-45	In vitro killing of neuroblastoma cells by neutrophils derived from granulocyte colony-stimulating factor-treated cancer patients using an anti-disialoganglioside/anti-FcγRI bispecific antibody.	Michon J, et al.	1995	—	—	Blood.	—	—
5.4-46	Activation of peripheral-blood granulocytes is strongly correlated with patient outcome after immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.	Cheung IY, et al.	2012	—	—	J Clin Oncol.	—	—
5.4-47	Simplified calculation of body-surface area.	Mosteller R.D.	1987	—	—	N Engl J Med.	—	—
5.4-48	日本小児血液・がん学会編. 小児がん診療ガイドライン(2016年版). http://www.jspho.jp	日本小児血液・がん 学会	2016	—	—	金原出版 第6章 神経芽腫. http://www.jspho.jp	—	—

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.4-49	Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma.	Pinto NR, et al.	2015	—	—	J Clin Oncol	—	—
5.4-50	Pharmacokinetics of human-mouse chimeric anti-GD2 mAb ch14.18 in a phase I trial in neuroblastoma patients.	Uttenreuther-Fischer MM, et al.	1995	—	—	Cancer Immunol Immunother.	—	—
5.4-51	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Keizer RJ, et al.	2010	—	—	Clin Pharmacokinet.	—	—
5.4-52	Pharmacokinetics of the chimeric anti-GD2 antibody, ch14.18, in children with high risk neuroblastoma.	Desai AV, et al.	2014	—	—	Cancer Chemother Pharmacol.	—	—
5.4-53	Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins--scientific discussion.	Rodriguez I, et al.	2010	—	—	Am Heart J.	—	—
5.4-54	Clinical pharmacology considerations in biologics development.	Zhao L, et al.	2012	—	—	Acta Pharmacol Sin.	—	—
5.4-55	リコンビナント・インターロイキン-2 の活性単位の表示—WHAT IS TRUE OR FALSE?	土田 哲雄	1994	—	—	Biotherapy Today	—	—
5.4-56	Enhancement of in vitro and in vivo anti-tumor activity of anti-GD2 monoclonal antibody 220-51 against human neuroblastoma by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor	Fukuda M, et al.	1998	—	—	Int J Mol Med.	—	—
5.4-57	Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study.	Matthay KK, et al.	2009	—	—	J Clin Oncol.	—	—
5.4-58	Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group.	London WB, et al.	2005	—	—	J Clin Oncol.	—	—
5.4-59	Phase I trial of the chimeric anti-GD2 monoclonal antibody ch14.18 in patients with malignant melanoma.	Saleh MN, Khazaeli MB, Wheeler RH, et al.	1992	—	—	Hum Antibodies Hybridomas.	—	—
5.4-60	A phase I study of human/mouse chimeric antiganglioside GD2 antibody ch14.18 in patients with neuroblastoma.	Handgretinger R, et al.	1995	—	—	Eur J Cancer.	—	—
5.4-61	Usefulness of a chimeric anti-GD2 (ch14.18) and GM-CSF for refractory neuroblastoma: a POG phase II study.	Yu AL, et al.	1997	—	—	Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.	—	—
5.4-62	Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy.	Simon T, et al.	2011	—	—	BMC Cancer.	—	—
5.4-63	Consolidation treatment with chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 in children older than 1 year with metastatic neuroblastoma.	Simon T, et al.	2004	—	—	J Clin Oncol.	—	—

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.4-64	Infants with stage 4 neuroblastoma: the impact of the chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 consolidation therapy.	Simon T, et al.	2005	—	—	Klin Padiatr.	—	—
5.4-65	Recent advances in neuroblastoma.	Maris JM.	2010	—	—	N Engl J Med.	—	—
5.4-66	Targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma—the role of monoclonal antibodies.	Parsons K, et al.	2013	—	—	Ann Pharmacother.	—	—
5.4-67	Proleukin (aldesleukin) [prescribing information].	Prometheus Laboratories Inc.	2015	—	—	San Diego, CA: Prometheus Laboratories Inc.	—	—
5.4-68	Leukine (sargramostim) [prescribing information].	Sanofi-Aventis	2017	—	—	Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis,	—	—
5.4-69	A mechanism for neutrophil-mediated lysis of human neuroblastoma cells.	Barker E, et al.	1993	—	—	Cancer Res.	—	—
5.4-70	Treatment of neuroblastoma patients with antiganglioside GD2 antibody plus interleukin-2 induces antibody-dependent cellular cytotoxicity against neuroblastoma detected in vitro.	Hank JA, et al.	1994	—	—	J Immunother Emphasis Tumor Immunol.	—	—
5.4-71	Lymphokine-activated killer cells targeted by monoclonal antibodies to the disialogangliosides GD2 and GD3 specifically lyse human tumor cells of neuroectodermal origin.	Honsik CJ, et al.	1986	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A.	—	—
5.4-72	Clinical toxicity of cytokines used as haemopoietic growth factors.	Vial T, et al.	1995	—	—	Drug Saf.	—	—
5.4-73	Managing toxicities of high-dose interleukin-2.	Schwartz RN, et al.	2002	—	—	Oncology (Williston Park).	—	—
5.4-74	Management of toxicities associated with high-dose interleukin-2 and biochemotherapy.	Poust JC, et al.	2013	—	—	Anticancer Drugs.	—	—
5.4-75	Preclinical analysis of radiolabeled anti-GD2 immunoglobulin G.	Vriesendorp FJ, et al.	1997	—	—	Cancer.	—	—
5.4-76	Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord.	Svennerholm L, et al.	1994	—	—	Biochim Biophys Acta.	—	—
5.4-77	An animal model of pain produced by systemic administration of an immunotherapeutic anti-ganglioside antibody.	Slart R, et al.	1997	—	—	Pain.	—	—
5.4-78	Electrophysiological characteristics of primary afferent fibers after systemic administration of anti-GD2 ganglioside antibody.	Xiao WH, et al.	1997	—	—	Pain.	—	—

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.4-79	Antibody directed against GD2 produces mechanical allodynia, but not thermal hyperalgesia when administered systemically or intrathecally despite its dependence on capsaicin sensitive afferents.	Sorkin LS, et al.	2002	—	—	Brain Res.	—	—
5.4-80	Molecular microscopy of brain gangliosides: illustrating their distribution in hippocampal cell layers.	Colsch B, et al.	2011	—	—	ACS Chem Neurosci.	—	—
5.4-81	Ganglioside profiling of the human retina: comparison with other ocular structures, brain, and plasma reveals tissue specificities.	Sibille E, et al.	2016	—	—	PLoS One.	—	—
5.4-82	Neuropathic pain in cancer.	Fallon MT.	2013	—	—	Br J Anaesth.	—	—
5.4-83	Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy.	Ferrier J, et al.	2013	—	—	Curr Pain Headache Rep.	—	—
5.4-84	Ocular symptoms in children treated with human-mouse chimeric anti-GD2 mAb ch14.18 for neuroblastoma.	Kremens B, et al.	2002	—	—	Cancer Immunol Immunother	—	—
5.4-85	Anti-GD2 with an FC point mutation reduces complement fixation and decreases antibody-induced allodynia.	Sorkin LS, et al.	2010	—	—	Pain	—	—
5.4-86	Ligands binding to cell surface ganglioside GD2 cause Src-dependent activation of N-methyl-d-aspartate receptor signaling and changes in cellular morphology.	Tong W, et al.	2015	—	—	PLoS One	—	—
5.4-87	Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma.	Kaneko M, et al.	1999	—	—	J Pediatr Hematol Oncol	—	—
5.4-88	High-level expression of chimeric antibodies using adapted cDNA variable region cassettes.	Gillies SD, et al.	1989	—	—	J Immunol Methods.	—	—
5.4-89	Mechanisms for the apoptosis of small cell lung cancer cells induced by anti-GD2 monoclonal antibodies: roles of anoikis.	Aixinjueluo W, et al.	2005	—	—	J Biol Chem.	—	—
5.4-90	Effect of a chimeric anti-ganglioside GD2 antibody on cell-mediated lysis of human neuroblastoma cells. Cancer Res.	Barker E, et al.	1991	—	—	Cancer Res.	—	—
5.4-91	Ganglioside GD2 in reception and transduction of cell death signal in tumor cells.	Doronin II, et al.	2014	—	—	BMC Cancer.	—	—
5.4-92	Complement-mediated mechanisms in anti-GD2 monoclonal antibody therapy of murine metastatic cancer.	Imai M, et al.	2005	—	—	Cancer Res.	—	—
5.4-93	Enhancement of antibody-dependent cytotoxicity with a chimeric anti-GD2 antibody.	Mueller BM, et al.	1990	—	—	J Immunol.	—	—

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.4-94	Ganglioside GD2 in small cell lung cancer cell lines: enhancement of cell proliferation and mediation of apoptosis.	Yoshida S, et al.	2001	—	—	Cancer Res.	—	—
5.4-95	An anti-GD2 monoclonal antibody enhances apoptotic effects of anti-cancer drugs against small cell lung cancer cells via JNK (c-Jun terminal kinase) activation.	Yoshida S, et al.	2002	—	—	Jpn J Cancer Res.	—	—
5.4-96	ch14.18 level ELISA Standard Operating Procedure	—	2011	—	—	Sondel Laboratory UWCCC.	—	—
5.4-97	A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine.	Schwartz GJ, et al.	1976	—	—	Pediatrics.	—	—
5.4-98	A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group.	Levey AS, et al.	1999	—	—	Ann Intern Med.	—	—
5.4-99	Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma.	Brodeur GM.	2003	—	—	Nat Rev Cancer.	—	—
5.4-100	Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG).	Hishiki T, et al.	2018	—	—	Int J Clin Oncol.	—	—
5.4-101	小児に対するHuman Urinary CSF (P-100) の臨床第II相試験結果.	土田昌宏 他	1988	—	—	臨床血液	—	—
5.4-102	2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. From the American Society of Clinical Oncology.	Ozer H, et al,	2000	—	—	From the American Society of Clinical Oncology.	—	—
5.4-103	Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment.	Brodeur GM, et al.	1993	—	—	J Clin Oncol.	—	—
5.4-104	New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).	Eisenhauer EA, et al.	2009	—	—	Eur J Cancer.	—	—
5.4-105	The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system).	Shimada H, et al.	1999	—	—	Cancer.	—	—
5.4-106	Expression of GD2 and GD3 gangliosides in human embryonic neural stem cells.	Yanagisawa M, et al.	2011	—	—	ASN Neuro.	—	—
5.4-107	A monoclonal antibody to O-acetyl-GD2 ganglioside and not to GD2 shows potent anti-tumor activity without peripheral nervous system cross-reactivity.	Alvarez-Rueda N, et al.	2011	—	—	PLoS One.	—	—

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.4-108	Transverse myelitis as an unexpected complication following treatment with dinutuximab in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: A case series.	Ding YY, et al.	2018	—	—	Pediatr Blood Cancer.	—	—
5.4-109	Unituxin® (dinutuximab) injection [prescribing information]. Silver Spring, MD:	United Therapeutics Corporation;	2017	—	—	United Therapeutics Corporation	—	—
5.4-110	Disialoganglioside directed immunotherapy of neuroblastoma.	Modak S, et al.	2007	—	—	Cancer Invest.	—	—
5.4-111	Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics.	Meibohm B, et al.	2012	—	—	J Clin Pharmacol.	—	—
5.4-112	Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions.	Zhou H, et al.	2011	—	—	Annu Rev Pharmacol Toxicol.	—	—
5.4-113	A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys.	Schwartz GJ, et al.	1985	—	—	J Pediatr.	—	—
5.4-114	A Comprehensive Safety Trial of Chimeric Antibody 14.18 (ch14.18) with GM-CSF, IL-2 and Isotretinoin in High-Risk Neuroblastoma Patients Following Myeloablative Therapy:	Ozkaynak MF, et al.	2014	—	—	A Children's Oncology Group Study. 2014, Advances in Neuroblastoma Research. Cologne, Germany.	—	—
5.4-115	Changing trends of research and treatment in infant neuroblastoma.	Friedman GK, et al.	2007	—	—	Pediatr Blood Cancer.	—	—
5.4-116	Neuroblastoma: Therapeutic strategies for a clinical enigma.	Modak S, et al.	2010	—	—	Cancer Treat Rev.	—	—
5.4-117	Phase I trial of the murine monoclonal anti-GD2 antibody 14G2a in metastatic melanoma.	Saleh MN, et al.	1992	—	—	Cancer Res.	—	—