

審査報告書

令和3年5月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] イムネース注 35
[一 般 名] テセロイキン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和2年10月9日
[剤 形 ・ 含 量] 1 瓶中にテセロイキン（遺伝子組換え）35 万単位を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 迅速審査（令和2年10月30日付け薬生薬審発 1030 第2号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- (1) 血管肉腫
- (2) 腎癌
- (3) 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強

（下線部追加）

[用法及び用量]

- (1) 血管肉腫

~~生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、~~通常、成人にはテセロイキン（遺伝子組換え）として1日70万単位を、1日1～2回に分けて連日点滴静注する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが最大投与量は1日140万単位とする。

- (2) 腎癌

~~生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、~~通常、成人にはテセロイキン（遺伝子組換え）として1日70万単位を、1日1～2回に分けて連日点滴静注する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが最大投与量は1日210万単位とする。

増量することにより、肝機能検査値異常、体液貯留が発現しやすくなるため、注意すること。

(3) 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）及びフィルグラスチム（遺伝子組換え）との併用において、通常、
テセロイキン（遺伝子組換え）として1日1回75万単位/m²（体表面積）又は1日1回100万単位/m²
（体表面積）を24時間持続点滴静注する。28日間を1サイクルとし、2、4、6サイクルの1～4日目に1日1回75万単位/m²（体表面積）、8～11日目に1日1回100万単位/m²（体表面積）を投与する。

（下線部追加、取消線部削除）

審査報告 (1)

令和3年3月31日

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

申請品目

[販 売 名] イムネース注 35
[一 般 名] テセロイキン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年10月9日
[剤形・含量] 1 瓶中にテセロイキン（遺伝子組換え）35 万単位を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果] (1) 血管肉腫
(2) 腎癌
(3) 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強
(下線部追加)

[申請時の用法・用量] (1) 血管肉腫
生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人には 1 日 70 万単位を、1 日 1～2 回にわけて連日点滴静注する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが最大投与量は 1 日 140 万単位とする。
(2) 腎癌
生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人には 1 日 70 万単位を、1 日 1～2 回にわけて連日点滴静注する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが最大投与量は 1 日 210 万単位とする。
増量することにより、肝機能検査異常、体液貯留が発現しやすくなるため、注意すること。
(3) 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強
生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）投与開始の 7 日前から 1 日 75 万単位/m²（体表面積）を 4 日間連続、ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）投与初日から 1 日 100 万単位/m²（体表面積）を 4 日間連続で、連日 24 時間持続点滴静注する。1 コースを 28 日とした全 6 コースのうち 2、4、6 コース目に繰り返す。
(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	52
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	52

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

TEC は、ヒト脾臓由来のリンパ球から得られた mRNA を出発材料として、遺伝子組換え技術により大腸菌内で産生されるヒト IL-2 製剤である。TEC は、ADCC のエフェクター細胞である NK 細胞等を活性化することにより、DIN による ADCC 活性を増強すると考えられている。

本邦において、TEC は、1992 年 3 月に「血管肉腫」、1999 年 3 月に「腎癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

神経芽腫に係る TEC の臨床開発として、地方独立行政法人大阪市民病院機構 大阪市立総合医療センターにより、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の革新的がん医療実用化研究事業等による医師主導治験として、以下の 2 試験がそれぞれ 2013 年 10 月及び 2016 年 7 月から実施された。

- 大量化学療法歴を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者を対象とした DIN/FIL/TEC 投与の国内第 I / II a 相試験 (GD2-P I 試験)
- 大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者を対象とした DIN/FIL/TEC 投与の国内第 II b 相試験 (GD2-P II 試験)

なお、2021 年 3 月時点において、神経芽腫に係る効能・効果で TEC が承認されている国又は地域はない。

今般、GD2-P II 試験を主要な試験成績として、神経芽腫に係る効能・効果及び用法・用量を追加する TEC の一変申請が行われた。

なお、神経芽腫に係る効能・効果及び用法・用量を追加する TEC の一変申請については、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛に発出されている（令和 2 年 10 月 30 日付け薬生薬審発 1030 第 2 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	GD2-P I	I / II a	大量化学療法を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者	第 I 相パート： 12 ①6 ②6 第 II a 相パート： 13 ①8 ②5	①DIN/FIL/TEC 群：DIN (UTC 製剤)、FIL 及び TEC を投与 ②DIN/ミリモスチム/TEC 群：DIN (UTC 製剤)、ミリモスチム及び TEC を投与	安全性 忍容性 PK
		GD2-P II	II b	大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者	35 例 ①16 ②19	①DIN/FIL/TEC 群：DIN (UTC 製剤)、FIL 及び TEC を投与 ②米国レジメン群：DIN (UTC 製剤)、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin を投与	有効性 安全性
参考	海外	0935	I	大量化学療法を含む集学的治療施行後の神経芽腫患者等	23	DIN (NCI 製剤) 及び sargramostim を投与	PK 安全性
		0935A	I	大量化学療法を含む集学的治療施行後の神経芽腫患者等	25	DIN (NCI 製剤)、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin を投与	PK 安全性
		9347	II	再発又は難治性の神経芽腫患者	32	DIN (NCI 製剤) 及び sargramostim を投与	有効性 安全性
		201	II	大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者	28	sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin との併用で、DIN (UTC 製剤) 又は DIN (NCI 製剤) を第 1 及び 2 サイクルに投与し、第 3～5 サイクルはクロスオーバー投与	PK 安全性
		301	III	大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者	無作為化パート*1： 226 ①113 ②113 非無作為化パート*2： ①25	①米国レジメン群：DIN (NCI 製剤)、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin を投与 ②isotretinoin 群：isotretinoin を投与	有効性 安全性
		302	III	大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者	838*3	DIN (NCI 製剤)、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin を投与	有効性 安全性
		303	III	大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者	105	DIN (NCI 製剤)、sargramostim、aldesleukin 及び isotretinoin を投与	安全性

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

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤等の用法・用量は、特記しない限り表 2 のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 2 各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤等の用法・用量の一覧

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

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

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

2 歳以上 45 歳以下の大量化学療法を含む集学的治療歴のある神経芽腫患者（目標症例数：第 I 相パート 18 例、第 II a 相パート 12 例）を対象に、DIN/FIL/TEC 投与又は DIN/ミリモスチム/TEC 投与の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

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

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

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

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

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

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

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

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

初回診断時に 31 歳未満の大量化学療法を含む集学的治療施行後²⁾に疾患進行が認められない³⁾ 高リスク群⁴⁾ 神経芽腫患者 (目標症例数 : 34 例) を対象に、DIN/FIL/TEC 投与と米国レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内 7 施設で実施された。

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

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

なお、いずれの群においても、治験実施計画書の規定に基づき、全例に DIN の投与に合わせてヒドロキシジン塩酸塩、アセトアミノフェン及びモルヒネ塩酸塩等⁵⁾ の投与が行われた。

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

本試験の主要評価項目は、INRC (2013 年版) 又は RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による EFS⁶⁾ とされた。

有効性について、主要評価項目とされた INRC 又は RECIST に基づく治験責任医師判定による EFS の主要解析 (2019 年 9 月 6 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 3 及び図 1 のとおり

²⁾ 以下のすべてを満たす患者が組み入れられた。

- ・ 大量化学療法歴及び放射線治療歴がある。ただし、腫瘍の完全切除が施行された場合及び原発巣が不明の場合は放射線治療歴がない患者も対象とされた。
- ・ 自家造血細胞移植から登録までの期間が 100 日未満。ただし、移植後に腫瘍切除術が施行された場合の登録までの期間は 150 日未満とされた。

³⁾ 以下のすべてを満たす患者が組み入れられた。

- ・ 寛解導入療法終了時の画像評価においていずれの病変も増大が認められない又は縮小が確認された。
- ・ 切除術後に腫瘍残存が認められる場合には、直近の画像評価においていずれの病変も増大が認められない。
- ・ 骨髄穿刺又は骨髄生検にて腫瘍細胞割合が 10%以下。

⁴⁾ 高リスク群の判定基準について、INRG によるリスク分類 (2009 年版) が参考にされたものの、特定の基準に限定されなかった。再発又は治療抵抗性のため高リスク群に相当すると判定された神経芽腫患者も対象とされた。

⁵⁾ (i) モルヒネ塩酸塩持続静注又は (ii) リドカイン塩酸塩持続静注及び疼痛出現後のモルヒネ塩酸塩間歇静注のいずれかを選択して投与することとされた。

⁶⁾ 死亡、再発、増悪又は二次癌発生がイベントとされた。再発及び増悪については、INRC 又は RECIST ver.1.1 のいずれかにおいて再発又は増悪と判定された場合と定義された。

であった⁷⁾。

表 3 EFS の主要解析結果
(GD2-PⅡ試験、治験責任医師判定、有効性の解析対象、2019 年 9 月 6 日データカットオフ)

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

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

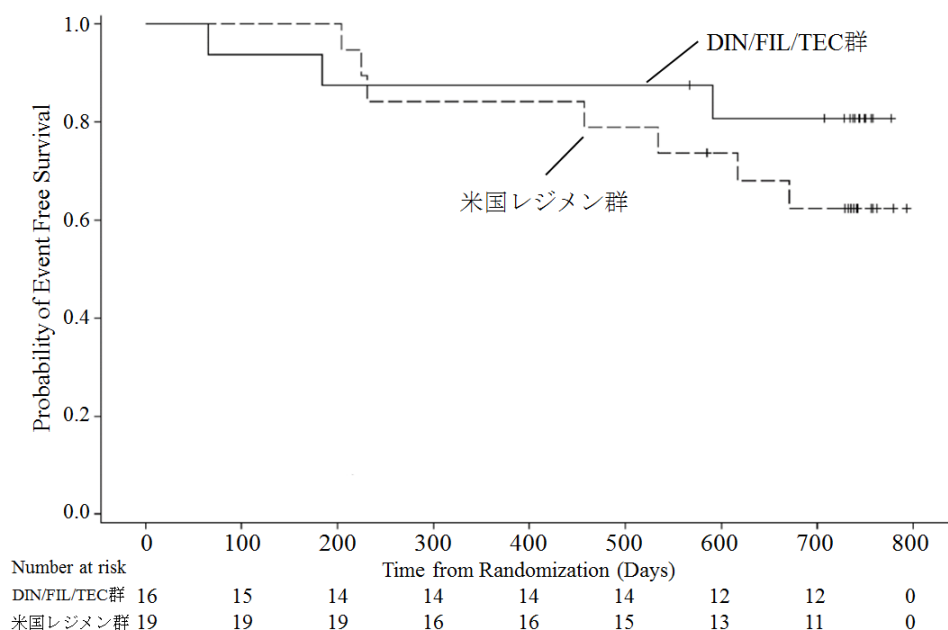


図 1 EFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、有効性の解析対象、2019 年 9 月 6 日データカットオフ)

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

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出された。治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

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

⁷⁾ 米国レジメン群に対する DIN/FIL/TEC 群の非劣性について探索的に検討された。301 試験の米国レジメン群における 2 年 EFS 率に基づいて GD2-PⅡ試験における両群の 2 年 EFS 率を 65%と仮定し、米国レジメン群に対する DIN/FIL/TEC 群の EFS のハザード比の 70%CI (片側) の上限が 1.854 (2 年 EFS 率における 20%の差に相当) を下回ることが本試験の目標とされた。

7.2.2 海外臨床試験

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

大量化学療法を含む集学的治療施行後の神経芽腫患者等⁸⁾ (目標症例数: 21 例) を対象に、DIN/sargramostim 投与の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 14 施設で実施された。

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

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

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

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

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

大量化学療法を含む集学的治療施行後の神経芽腫患者等⁸⁾ (目標症例数: 16 例) を対象に、米国レジメンの安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 18 施設で実施された。

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

- レジメン 1 :
 - DIN 40 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日目、及び 20 mg/m² を第 2、4、6 サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - sargramostim 250 µg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 1～10 日目に皮下投与又は静脈内投与。
 - aldesleukin 450 万単位/m² を第 2、4、6 サイクルの第 1～4、8～11、15～18 日目に静脈内投与。
- レジメン 2 :
 - DIN 40 mg/m² を第 1、3 サイクルの第 4～7 日目、及び 20 mg/m² を第 2 サイクルの第 8～11 日目に静脈内投与。
 - sargramostim 250 µg/m² を第 1、3 サイクルの第 1～14 日目に皮下投与又は静脈内投与。
 - aldesleukin 450 万単位/m² を第 2 サイクルの第 1～4、8～11、15～18 日目に静脈内投与。
- レジメン 3 :
 - DIN 25 mg/m² を第 1、3、5 サイクルの第 4～7 日及び第 2、4 サイクルの第 8～11 日目に静脈内

⁸⁾ GD2 陽性の他の悪性腫瘍も対象とされた。

投与。

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

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

本試験において、第2サイクル開始後32日目までがDLT評価期間とされた⁹⁾。その結果、レジメン2の1/5例（Grade3の敗血症/高ビリルビン血症）及びレジメン3の2/15例（Grade3の活性化部分トロンボプラスチン時間延長、Grade4の嘔吐）にDLTが認められ、米国レジメンにおけるDINのMTDは25 mg/m²（レジメン3）とされた。

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

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

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

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

本試験に登録された32例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

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

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

大量化学療法を含む集学的治療施行後¹⁰⁾に疾患進行が認められない¹¹⁾高リスク群¹²⁾神経芽腫患者（目標症例数：386例）を対象に、米国レジメンとisotretinoinの有効性及び安全性を比較することを目的と

⁹⁾ DIN/sargramostim投与の忍容性は0935試験で評価済みであり、0935A試験ではDINとaldesleukinとの併用の忍容性を評価することとされた。

¹⁰⁾ 以下のすべてを満たす患者が組み入れられた。

- ・ 導入化学療法、自家造血細胞移植及び放射線治療を完遂している。ただし、腫瘍の完全切除が施行された場合及び原発巣が不明の場合は放射線治療歴がない患者も対象とされた。
- ・ 自家造血細胞移植から登録までの期間が100日以下。

¹¹⁾ 以下のすべてを満たす患者が組み入れられた。

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

¹²⁾ 初発時には非高リスク群と診断され、再発後等に高リスク群と診断された患者も対象とされた。

した非盲検無作為化比較試験の無作為化パートが、海外 90 施設で実施された。なお、自家造血細胞移植後の生検により腫瘍の残存が認められた患者等は、非無作為化パートに割り付けられ、米国レジメンが投与された。

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

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

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

有効性について、主要評価項目とされた INRC 基準（1993 年版）に基づく治験責任医師判定による EFS¹³⁾ の主要解析（2009 年 1 月 13 日カットオフ）の結果は表 4 のとおりであった。

表 4 EFS の主要解析結果（301 試験、治験責任医師判定、ITT 集団、2009 年 1 月 13 日データカットオフ）

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

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

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、米国レジメン群 4/134 例 (3.0%)、isotretinoin 群 1/106 例 (0.9%) に認められた。疾患進行による死亡（米国レジメン群 3 例、isotretinoin 群 1 例）を除く死因は、米国レジメン群でその他 1 例¹⁴⁾ であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

¹³⁾ 死亡、再発、増悪又は二次癌発生がイベントとされた。増悪は、INRC 基準に基づいて、(i) 新規病変が認められる、(ii) 測定可能病変が 25%超増大する、(iii) 骨髄検査陰性例が陽性化する又は (iv) 骨髄検査 10%以下であった例が 10%超となる、のいずれかの場合と定義された。

¹⁴⁾ aldesleukin 過量投与（単位/m² とするところを単位/kg として投与された）後の全身性炎症反応症候群。

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

大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者（目標症例数：1,660 例）を対象に、米国レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 152 施設で実施された。

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

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

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

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

大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者（目標症例数：105 例）を対象に、米国レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 26 施設で実施された。

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

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

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

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、DIN/FIL/TEC 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者を対象に、DIN/FIL/TEC 投与と米国レジメンの有効性及び安全性を比較することを目的とした国内第Ⅱb 相試験（GD2-PⅡ試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対して、DIN/FIL/TEC 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 臨床的位置付けについて

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

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

のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 国内診療ガイドライン：
大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対して、DINの有効性が示されている。
- 米国 NCI-PDQ（2020 年 12 月 2 日版）：
大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対して、DIN、GM-CSF、IL-2 及び isotretinoin の併用療法が治療選択肢の一つである。

<教科書>

- Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology, 8th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2020, USA)：大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対してDINを含む治療が強く推奨される。
- Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6th Edition (Academic Press, 2016, USA)：大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対してDINを含む治療法が標準的である。

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

神経芽腫患者は、臨床病期、年齢、MYCN 遺伝子増幅の有無、11 番染色体長腕の欠失等のリスク因子に基づいて低リスク群、中間リスク群、高リスク群に分類され、リスク群別に治療法が推奨されている (J Clin Oncol 2009; 27: 289-97)。なお、初回治療時に低リスク群又は中間リスク群として治療された患者について、再発等が認められた際に、再発時の病態に基づいて高リスク群に再度分類される場合もある。

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

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

以上のような状況に加え、GD2-P II 試験における EFS の結果 (7.1.1.2 参照) 等を踏まえると、DIN/FIL/TEC 投与は、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

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

7.R.2.2 対照群の設定について

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

GD2-P II 試験の計画時点における Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2010, USA) 等において、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者を対象とした 301 試験の結果、米国レジメンの高い有効性が認められた旨の報告 (N Engl J Med 2010; 363: 1324-34) に基づき、GD2-P II 試験の対象患者に対して米国レジメン等の DIN、GM-CSF、IL-2 及び isotretinoin の併用療法が治療選択肢の一つとされていたことから、GD2-P II 試験の対照群として米国レジメンを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

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

7.R.2.3 有効性の評価項目について

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

大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者において、治療の目的は治癒であり、再発した場合には治癒が期待できないため再発までの期間を延長させることには臨床的意義があると考えことから、GD2-P II 試験の主要評価項目として EFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、GD2-P II 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における EFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、DIN/FIL/TEC 投与の有効性については、GD2-P II 試験において主要評価項目とされた EFS の結果に加えて、OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

7.R.2.4 有効性の評価結果について

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

GD2-P II 試験において、主要評価項目とされた EFS について、米国レジメン群と比較して DIN/FIL/TEC

群で劣らない結果であった（7.1.1.2 参照）。

副次評価項目とされた OS について、主要解析（2019 年 9 月 6 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 5 及び図 2 のとおりであった。

表 5 OS の主要解析結果（GD2-P II 試験、有効性の解析対象、2019 年 9 月 6 日データカットオフ）

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

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

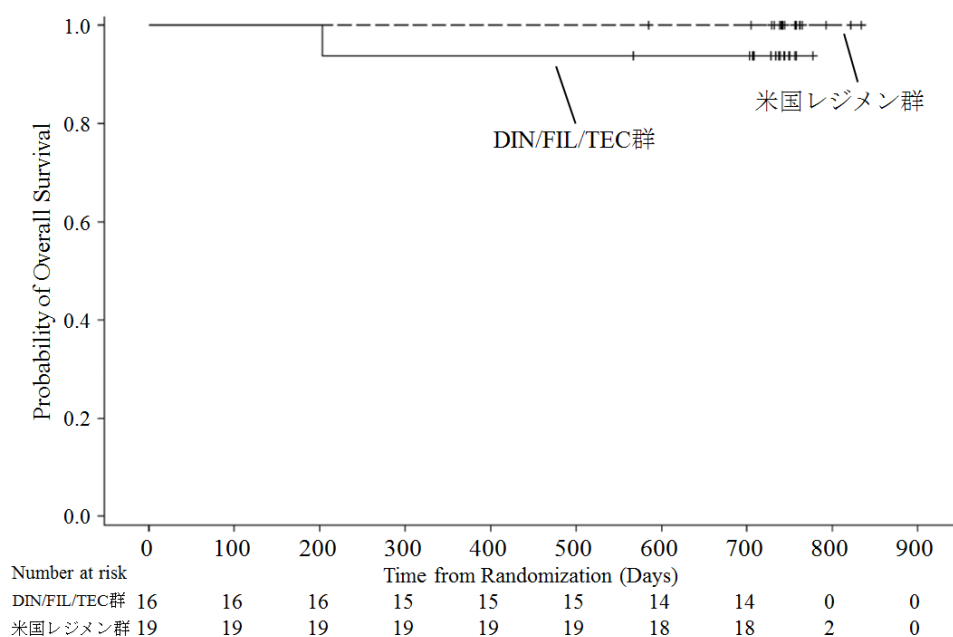


図 2 OS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（有効性の解析対象、2019 年 9 月 6 日データカットオフ）

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

以上に加えて、下記の点等を考慮すると、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対して、DIN/FIL/TEC 投与の有効性は期待できると考える。

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

探索的な位置付けで実施された GD2-P II 試験の結果に基づき、当該試験の対象患者に対する DIN/FIL/TEC 投与の有効性が示されたと結論付けることは困難であると考え。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対して、DIN/FIL/TEC 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- GD2-P II 試験における DIN/FIL/TEC 群の EFS 及び OS の結果について、米国レジメンと比較して、明らかに劣る傾向は認められなかったこと。
- DIN 等の抗 GD2 抗体は GD2-P II 試験の対象患者に対して海外の診療ガイドライン等において推奨され、米国、欧州等で承認されていること。
- 本邦において GD2-P II 試験の対象とされた大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫に対して承認されている抗悪性腫瘍剤はないこと。
- 再発が認められた高リスク群神経芽腫患者に対する標準的な治療は確立しておらず予後不良であることを踏まえると、GD2-P II 試験の対象患者に、追加の治療を行うことにより、再発・増悪又は二次癌発生までの期間を延長することには臨床的意義があると考えられること。
- 神経芽腫は小児における希少かつ重篤な疾病であること。

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

機構は、以下に示す検討の結果、DIN/FIL/TEC 投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、疼痛、毛細血管漏出症候群、低血圧、感染症、骨髄抑制、電解質異常、眼部神経障害及び成長発達障害であり、DIN/FIL/TEC 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

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

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

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

GD2-P I 試験、GD2-P II 試験及び 301 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。なお、301 試験では、有害事象の重篤性に関する情報は症例報告書の記載対象ではなかったことから、AdEERS により報告された事象を重篤な有害事象として集計した。

表 6 安全性の概要 (GD2-P I 試験、GD2-P II 試験及び 301 試験)

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

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

① DIN/FIL/TEC 群における有害事象:

GD-P I 試験の DIN/FIL/TEC 群において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、疼痛、AST 増加及び低アルブミン血症各 14 例 (100%)、発熱及び ALT 増加各 13 例 (92.9%)、倦怠感及び好中球数減少各 12 例 (85.7%)、便秘、嘔吐、GGT 増加及び血小板数減少各 11 例 (78.6%)、貧血、下痢、顔面浮腫及び食欲減退各 10 例 (71.4%)、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、咳嗽及び低酸素症各 9 例 (64.3%)、悪心、体重減少及び白血球数減少各 8 例 (57.1%)、そう痒症 7 例 (50.0%)、悪寒、高血圧及び低血圧各 6 例 (42.9%)、血中クレアチニン増加、体重増加、蛋白尿、尿閉及び蕁麻疹各 5 例 (35.7%)、過敏症、医療機器関連感染、血中ビリルビン増加、血中 ALP 増加及び血尿各 4 例 (28.6%)、末梢性浮腫、頭痛、白血球尿、皮膚乾燥、多形紅斑、発疹及びほてり各 3 例 (21.4%) であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 8 例 (57.1%)、発熱及び血小板数減少各 7 例 (50.0%)、ALT 増加 6 例 (42.9%)、GGT 増加 5 例 (35.7%)、貧血及び AST 増加各 4 例 (28.6%)、白血球数減少及び低カリウム血症各 2 例 (14.3%) であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象¹⁵⁾ は、医療機器関連感染 4 例 (28.6%) であった。2 例以上に認められた投与開始速度の減速に至った有害事象は、疼痛及び咳嗽各 2 例 (14.3%) であった。2 例以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

② DIN/FIL/TEC 群と米国レジメン群の比較:

¹⁵⁾ AdEERS により報告された事象 (データカットオフ日: 2012 年 9 月 30 日)。以下、同様。

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

③ 米国レジメン群と isotretinoin 群の比較 :

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

④ FIL 投与サイクルと TEC 投与サイクルの比較：

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

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

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

⑤ 日本人患者と外国人患者の比較：

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

¹⁶⁾ 有害事象として集計されていない。

例（10.5%）、0 例）であった。なお、301 試験の米国レジメン群において Grade 3 以上の顆粒球異常、血小板障害及びリンパ球減少症はそれぞれ 33.6%、38.8%及び 52.2%であった。発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、口唇感染（1 例（5.3%）、0 例）であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GD2-P I 試験及び GD2-P II 試験の DIN/FIL/TEC 投与等において発現率が高かった有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、DIN/FIL/TEC 投与時に発現する可能性が高いため、投与時には DIN/FIL/TEC との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、大部分が DIN、FIL 又は TEC の用量調節等により対処可能であった。以上の点等を考慮すると、小児のがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、DIN、FIL 及び TEC の用量調節等の適切な対応がなされる場合には、DIN/FIL/TEC 投与は忍容可能であると判断した。また、GD2-P II 試験において検討された日本人の患者数は限られており、DIN を含む併用療法の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、DIN、CSF 製剤又は IL-2 製剤の用量調節等の適切な対応により、日本人患者においても DIN を含む併用療法は忍容可能と判断した。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要であり、当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

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

7.R.3.2 年齢区分別の安全性について

申請者は、DIN 投与時の年齢区分別の安全性について、GD2-P I 試験及び GD2-P II 試験の DIN/FIL/TEC 群に登録された患者の年齢は 2～10 歳であり、ICHE11 ガイドラインを参考にした年齢区分¹⁷⁾別の検討が困難であったことから、301 試験の米国レジメン群の結果に基づき、以下のように説明している。

301 試験における年齢区分別の安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 年齢区分別の安全性の概要（301 試験の米国レジメン群）

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

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

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

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

有害事象は認められなかった。

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

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

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

7.R.3.3 infusion reaction

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

ている。

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における infusion reaction の発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 infusion reaction の発現状況 (GD2-P II 試験及び 301 試験)

PT*1	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction*2	16 (100)	11 (68.8)	19 (100)	13 (68.4)	122 (91.0)	82 (61.2)	47 (44.3)	10 (9.4)
発熱	16 (100)	10 (62.5)	18 (94.7)	13 (68.4)	94 (70.1)	53 (39.6)	29 (27.4)	6 (5.7)
嘔吐	10 (62.5)	0	15 (78.9)	0	59 (44.0)	7 (5.2)	20 (18.9)	3 (2.8)
咳嗽	7 (43.8)	0	4 (21.1)	0	12 (9.0)	2 (1.5)	2 (1.9)	0
蕁麻疹	5 (31.3)	0	3 (15.8)	0	48 (35.8)	16 (11.9)	3 (2.8)	0
過敏症	3 (18.8)	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	79 (59.0)	33 (24.6)	8 (7.5)	0
悪心	2 (12.5)	0	6 (31.6)	0	13 (9.7)	3 (2.2)	3 (2.8)	1 (0.9)
低血圧	2 (12.5)	0	1 (5.3)	0	79 (59.0)	21 (15.7)	3 (2.8)	0
アナフィラキシー反応	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
悪寒	1 (6.3)	0	2 (10.5)	0	11 (8.2)	2 (1.5)	0	0
潮紅	1 (6.3)	0	1 (5.3)	0	3 (2.2)	0	0	0
ほてり	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	12 (9.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	9 (6.7)	3 (2.2)	1 (0.9)	1 (0.9)
気管支痙攣	0	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.7)	0	0
喉頭浮腫	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

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

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

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

infusion reaction の発現時期¹⁸⁾ の中央値 (範囲) は、GD2-P II 試験の①DIN/FIL/TEC 群及び②米国レジメン群並びに 301 試験の③米国レジメン群及び④isotretinoin 群において、それぞれ①56.5 日 (4～160 日)、②40 日 (4～147 日)、③42 日 (1～164 日) 及び④66 日 (1～204 日) であった。

¹⁸⁾ GD2-P II 試験及び 301 試験 (isotretinoin 群) では治験薬投与開始からの日数、301 試験 (米国レジメン群) では DIN 投与開始からの日数とされた。

なお、GD2-P II 試験において、治験実施計画書の規定に基づき、全例に DIN 投与に合わせてヒドロキシジン塩酸塩、アセトアミノフェン及びモルヒネ塩酸塩等⁵⁾ が投与された。

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.3.4 疼痛

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

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における疼痛の発現状況は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で発現率が 3%以上の疼痛の発現状況 (GD2-P II 試験及び 301 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疼痛 ^{*2}	13 (81.3)	2 (12.5)	19 (100)	4 (21.1)	114 (85.1)	68 (50.7)	17 (16.0)	5 (4.7)
疼痛	10 (62.5)	1 (6.3)	11 (57.9)	3 (15.8)	45 (33.6)	28 (20.9)	1 (0.9)	0
腹痛	10 (62.5)	0	11 (57.9)	1 (5.3)	75 (56.0)	39 (29.1)	9 (8.5)	0
四肢痛	3 (18.8)	0	3 (15.8)	0	25 (18.7)	12 (9.0)	5 (4.7)	2 (1.9)
頸部痛	2 (12.5)	0	1 (5.3)	0	7 (5.2)	2 (1.5)	0	0
筋骨格痛	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	3 (2.2)	0	0	0
背部痛	1 (6.3)	0	0	0	16 (11.9)	9 (6.7)	1 (0.9)	0
口腔内痛	0	0	2 (10.5)	1 (5.3)	4 (3.0)	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	2 (10.5)	0	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
神経痛	0	0	1 (5.3)	0	16 (11.9)	11 (8.2)	0	0
関節痛	0	0	1 (5.3)	0	8 (6.0)	4 (3.0)	2 (1.9)	2 (1.9)
口腔咽頭痛	0	0	1 (5.3)	0	5 (3.7)	3 (2.2)	0	0
生殖器痛	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	11 (8.2)	6 (4.5)	2 (1.9)	0
胸痛	0	0	0	0	6 (4.5)	5 (3.7)	0	0
骨痛	0	0	0	0	6 (4.5)	3 (2.2)	1 (0.9)	1 (0.9)
筋肉痛	0	0	0	0	5 (3.7)	3 (2.2)	1 (0.9)	0
上腹部痛	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.9)	0

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

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

301 試験において、重篤な疼痛は米国レジメン群で 16/134 例 (11.9%：疼痛 5 例、腹痛 4 例、関節痛及

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

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

なお、GD2-P II 試験においては、治験実施計画書の規定に基づき、全例に DIN の投与に合わせてヒドロキシジン塩酸塩、アセトアミノフェン及びモルヒネ塩酸塩等⁵⁾の投与が行われた。

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.3.5 毛細血管漏出症候群

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

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における毛細血管漏出症候群の発現状況は表 10 のとおりであった。なお、GD2-P II 試験において、毛細血管漏出症候群は認められなかった。

表 10 毛細血管漏出症候群の発現状況（301 試験）				
PT (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
毛細血管漏出症候群	53 (39.6)	31 (23.1)	1 (0.9)	0

301 試験において、死亡に至った毛細血管漏出症候群は米国レジメン群で 1/134 例（0.7%：毛細血管漏

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.3.6 低血圧

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

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における低血圧の発現状況は表 11 のとおりであった。

表 11 低血圧の発現状況 (GD2-P II 試験及び 301 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低血圧 ^{*2}	2 (12.5)	0	2 (10.5)	0	80 (59.7)	22 (16.4)	3 (2.8)	0
低血圧	2 (12.5)	0	2 (10.5)	0	80 (59.7)	22 (16.4)	3 (2.8)	0

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

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.3.7 感染症

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

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における感染症の発現状況は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で発現率が 3%以上の感染症の発現状況 (GD2-P II 試験及び 301 試験)

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

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

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

301 試験において、重篤な感染症は米国レジメン群で 31/134 例 (23.1%: 医療機器関連感染 10 例、ブドウ球菌性菌血症 3 例、尿路感染及びレンサ球菌性菌血症各 2 例、耳感染、菌血症、血液培養陽性、中耳炎、敗血症、肺臓炎、感染、上気道感染及び末梢神経感染各 1 例)、isotretinoin 群で 3/106 例 (2.8%: 医療機器関連感染 3 例) に認められ、うち、米国レジメン群の 17 例 (感染症及び寄生虫症-その他¹⁹⁾ 8 例、ブドウ球菌性菌血症 4 例、レンサ球菌性菌血症及び尿路感染各 2 例、医療機器関連感染、外耳炎、菌血症、中耳炎、肺臓炎及び上気道感染各 1 例 (重複あり)) は、DIN との因果関係が否定されなかった。死亡に至った感染症は認められなかった。

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

¹⁹⁾ CTCAE ver4.0 による。

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

7.R.3.8 骨髄抑制

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

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における骨髄抑制の発現状況は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率が 3%以上の骨髄抑制の発現状況（GD2-P II 試験及び 301 試験）

PT*1	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制*2	15 (93.8)	14 (87.5)	18 (94.7)	15 (78.9)	106 (79.1)	95 (70.9)	57 (53.8)	39 (36.8)
好中球数減少	13 (81.3)	11 (68.8)	15 (78.9)	12 (63.2)	0	0	0	0
貧血	13 (81.3)	8 (50.0)	13 (68.4)	7 (36.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
血小板数減少	12 (75.0)	7 (43.8)	14 (73.7)	7 (36.8)	0	0	0	0
リンパ球数減少	7 (43.8)	5 (31.3)	3 (15.8)	1 (5.3)	0	0	0	0
白血球数減少	3 (18.8)	1 (6.3)	8 (42.1)	3 (15.8)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	5 (3.7)	5 (3.7)	0	0
血小板障害	0	0	0	0	89 (66.4)	52 (38.8)	45 (42.5)	26 (24.5)
リンパ球減少症	0	0	0	0	86 (64.2)	70 (52.2)	39 (36.8)	21 (19.8)
顆粒球異常	0	0	0	0	52 (38.8)	45 (33.6)	17 (16.0)	14 (13.2)
白血球障害	0	0	0	0	46 (34.3)	26 (19.4)	16 (15.1)	9 (8.5)

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

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

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.3.9 電解質異常

申請者は、DIN/FIL/TEC 投与又は米国レジメンによる電解質異常について、以下のように説明している。電解質異常として、MedDRA SMQ の「高カリウム血症」、「高カルシウム血症」、「高ナトリウム血症」、「高マグネシウム血症」、「低カリウム血症」、「低カルシウム血症」、「低ナトリウム血症」、「低マグネシウム血症」及び「低リン酸血症」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における電解質異常の発現状況は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 3%以上の電解質異常の発現状況（GD2-P II 試験及び 301 試験）

PT*1	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
電解質異常*2	12 (75.0)	0	17 (89.5)	3 (15.8)	98 (73.1)	72 (53.7)	21 (19.8)	11 (10.4)
低リン酸血症	7 (43.8)	0	8 (42.1)	0	27 (20.1)	10 (7.5)	3 (2.8)	0
高カリウム血症	5 (31.3)	0	6 (31.6)	0	10 (7.5)	4 (3.0)	4 (3.8)	0
高ナトリウム血症	5 (31.3)	0	3 (15.8)	0	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.9)	0
低ナトリウム血症	4 (25.0)	0	10 (52.6)	1 (5.3)	77 (57.5)	31 (23.1)	13 (12.3)	4 (3.8)
低カリウム血症	4 (25.0)	0	8 (42.1)	1 (5.3)	58 (43.3)	49 (36.6)	4 (3.8)	2 (1.9)
高マグネシウム血症	2 (12.5)	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	0
高カルシウム血症	1 (6.3)	0	7 (36.8)	1 (5.3)	11 (8.2)	7 (5.2)	8 (7.5)	6 (5.7)
低マグネシウム血症	0	0	2 (10.5)	0	17 (12.7)	2 (1.5)	1 (0.9)	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	36 (26.9)	9 (6.7)	0	0

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

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.3.10 眼部神経障害

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

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における眼部神経障害の発現状況は表 15 のとおりであった。

表 15 眼部神経障害の発現状況（GD2-P II 試験及び 301 試験）

PT*1	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼部神経障害*2	7 (43.8)	0	3 (15.8)	0	10 (7.5)	0	6 (5.7)	1 (0.9)
眼瞼浮腫	6 (37.5)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼感染	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	3 (15.8)	0	1 (0.7)	0	1 (0.9)	0
羞明	0	0	0	0	3 (2.2)	0	2 (1.9)	0
霧視	0	0	0	0	3 (2.2)	0	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.9)	0
散瞳	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
瞳孔不同	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
複視	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
失明	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0

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

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

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

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

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

与により重篤な眼部神経障害(DIN との因果関係あり)を発現した患者の詳細は表 16 のとおりであった。

表 16 重篤な眼部神経障害 (DIN との因果関係あり) を発現した患者一覧

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.3.11 成長発達障害

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.3.12 その他

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

① 末梢神経障害

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

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における末梢神経障害の発現状況は表 17 のとおりであった。なお、GD2-P

II 試験において、末梢神経障害は認められなかった。

表 17 いずれかの群で発現率が 3%以上の末梢神経障害の発現状況 (301 試験)

PT (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害*	18 (13.4)	4 (3.0)	6 (5.7)	0
末梢性ニューロパチー	18 (13.4)	4 (3.0)	6 (5.7)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

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

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

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な末梢神経障害 (DIN との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 18 のとおりであった。

表 18 重篤な末梢神経障害 (DIN との因果関係あり) を発現した患者一覧

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

*: 302 試験及び 303 試験では MedDRA ver.13.1

② 可逆性後白質脳症症候群

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

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における可逆性後白質脳症症候群の発現状況は表 19 のとおりであった。な
お、GD2-P II 試験において、可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

表 19 可逆性後白質脳症症候群の発現状況 (301 試験)

PT (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
可逆性後白質脳症症候群*	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
脳症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

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

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な可逆性後白質脳症症候群 (DIN との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 20 のとおりであった。

表 20 重篤な可逆性後白質脳症症候群 (DIN との因果関係あり) を発現した患者一覧

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

*：301 試験及び 302 試験では MedDRA ver.13.1

③ 尿閉

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

尿閉として、MedDRA PT の「尿閉」に該当する事象を集計した。

GD2-P II 試験及び 301 試験における尿閉の発現状況は表 21 のとおりであった。なお、GD2-P II 試験において、尿閉は認められなかった。

表 21 尿閉の発現状況 (301 試験)

PT (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
尿閉	11 (8.2)	3 (2.2)	0	0

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

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

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な尿閉（DIN との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 22 のとおりであった。

表 22 重篤な尿閉（DIN との因果関係あり）を発現した患者一覧

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

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

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

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

④ 横断性脊髄炎

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

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

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

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な横断性脊髄炎（DIN との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 23 のとおりであった。

表 23 重篤な横断性脊髄炎（DIN との因果関係あり）を発現した患者一覧

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

⑤ 血栓性微小血管症

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

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における血栓性微小血管症の発現状況は表 24 のとおりであった。なお、GD2-P II 試験において、血栓性微小血管症は認められなかった。

表 24 血栓性微小血管症の発現状況 (301 試験)

PT (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓性微小血管症*	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
血栓性微小血管症	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)

*：集計対象とされた事象の合計

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

また、上記以外の臨床試験も含めた DIN の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、DIN 投与により重篤な血栓性微小血管症 (DIN との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 25 のとおりであった。

表 25 重篤な血栓性微小血管症 (DIN との因果関係あり) を発現した患者一覧

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

*：302 試験では MedDRA ver.13.1

⑥ 肝機能障害

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

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

GD2-P II 試験及び 301 試験における肝機能障害の発現状況は表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかの群で発現率が3%以上の肝機能障害の発現状況 (GD2-P II 試験及び 301 試験)

PT*1	例数 (%)							
	GD2-P II 試験				301 試験			
	DIN/FIL/TEC 群 16 例		米国レジメン群 19 例		米国レジメン群 134 例		isotretinoin 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*2	15 (93.8)	4 (25.0)	18 (94.7)	4 (21.1)	79 (59.0)	35 (26.1)	37 (34.9)	3 (2.8)
ALT 増加	14 (87.5)	4 (25.0)	15 (78.9)	0	75 (56.0)	31 (23.1)	33 (31.1)	3 (2.8)
GGT 増加	13 (81.3)	0	16 (84.2)	4 (21.1)	0	0	0	0
AST 増加	13 (81.3)	0	13 (68.4)	1 (5.3)	37 (27.6)	14 (10.4)	7 (6.6)	0
血中ビリルビン増加	2 (12.5)	0	2 (10.5)	0	0	0	0	0
血中 ALP 増加	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (5.3)	0	12 (9.0)	1 (0.7)	5 (4.7)	0

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

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

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

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

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

また、国内の臨床試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は GD2-P I 試験で 1 例認められた。なお、海外製造販売後の使用経験において、薬剤性肝障害に該当する事象²⁰⁾ は認められていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

²⁰⁾ 「ALT 増加」、「AST 増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「GGT 増加」、「肝機能検査異常」及び「DIN 関連の肝障害に起因する肝不全」のいずれかに該当する事象と定義された。

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

7.R.4 抗薬物抗体について

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

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

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.5 効能・効果について

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

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
DIN	神経芽腫	設定なし
FIL	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	- FIL の「臨床成績」の項の内容を熟知し、FIL の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。 - DIN 及び TEC との併用療法においてのみ使用すること。
TEC	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし

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

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
DIN	大量化学療法後の神経芽腫	臨床試験に組み入れられた患者のリスク群、腫瘍の状況等について「臨床成績」の項の内容を熟知し、DIN の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
FIL	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし
TEC	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし

7.R.5.1 DIN/FIL/TEC 投与の効能・効果について

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

GD2-P II 試験の結果から、DIN/FIL/TEC 投与は、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる。

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

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

- GD2-P I 試験に組み入れられた前治療後に再発が認められた患者において、DIN/FIL/TEC 投与後に奏効が認められた²¹⁾ こと。
- 前治療後に疾患進行が認められた患者に対しては、多剤併用化学療法等が行われるものの、標準的な治療は確立していないこと。

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

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

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

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

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
DIN	大量化学療法後の神経芽腫	臨床試験に組み入れられた患者のリスク群、腫瘍の状況等について「臨床成績」の項の内容を熟知し、DIN の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
FIL	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし
TEC	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし

7.R.6 用法・用量について

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

²¹⁾ GD2-P I 試験において DIN/FIL/TEC 投与された再発神経芽腫患者のうち治療開始前に標的病変を有していた 11 例において、INRC 基準に基づく判定では CR 1 例、VGPR 0 例、PR 2 例、NR/SD 5 例、PD 3 例、RECIST 基準に基づく判定では CR 1 例、PR 0 例、SD 8 例、PD 2 例であった。

項は、それぞれ下表のように設定されていた。

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

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

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
DIN	FIL 及び TEC との併用において、通常、DIN として 1 日 1 回 17.5 mg/m ² (体表面積) を 10～20 時間かけて点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルは 4～7 日目、2、4、6 サイクルは 8～11 日目に投与する。	• DIN は 1 時間あたり 0.875 mg/m² で点滴静注を開始し、投与開始 20～40 分以降に患者の忍容性が良好の場合は、1 時間あたり 1.75 mg/m² で点滴静注する。副作用のために減速した場合は、最大 20 時間で投与終了とする。 • DIN 投与時にあらわれることがある疼痛を軽減させるため、DIN の投与前から投与 2 時間後まで、オピオイドを投与すること。 • DIN 投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、DIN の投与前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。 • 副作用発現時における DIN の調節の目安について。
FIL	DIN 及び TEC との併用において、通常、FIL として 1 日 1 回 5 µg/kg (体重) を皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルの 1～14 日目に投与する。ただし、白血球数が 50,000/mm ³ 以上に増加した場合は休薬する。なお、状態に応じて適宜減量する。	• FIL の投与により、白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は休薬し、その後白血球数が 20,000/mm³ 以下になった場合、FIL を減量して投与再開を検討すること。
TEC	DIN 及び FIL との併用において、通常、TEC として 1 日 1 回 75 万単位/m ² (体表面積) 又は 1 日 1 回 100 万単位/m ² (体表面積) を 24 時間持続点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、2、4、6 サイクルの 1～4 日目に 1 日 1 回 75 万単位/m ² (体表面積)、8～11 日目に 1 日 1 回 100 万単位/m ² (体表面積) を投与する。	設定なし

7.R.6.1 DIN/FIL/TEC 投与の用法・用量について

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

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で GD2-P II 試験が実施され、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対する DIN/FIL/TEC 投与の臨床的有用性が示されたこと等から、GD2-P II 試験における設定に基づき、DIN、FIL 及び TEC の申請用法・用量を設定した。

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

²²⁾ NCI 製剤では理論上の吸光係数 (モル吸光係数) である 1.00 が使用されたが、UTC 製剤では実際の吸光係数である 1.41 が使用されたため、NCI 製剤の 5.0 mg/mL 及び 25 mg/m² は UTC 製剤の 3.5 mg/mL 及び 17.5 mg/m² に相当する。

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

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

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、神経芽腫患者に対して、DIN/FIL/TEC 投与以外の用法で TEC を投与した際の有効性及び安全性は確立していないことから、DIN 及び FIL との併用において TEC を投与する旨については、用法・用量で明確にすることが適切であると判断した。また、GD2-P II 試験においては、疼痛及び infusion reaction の軽減を目的としてオピオイド並びに抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を併用投与する旨が規定されていたことから（7.R.3.3 及び 7.R.3.4 参照）、DIN の用法・用量に関連する注意の項において、当該内容を注意喚起することが適切であると判断した。

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

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

<DIN>

- 用法・用量

FIL 及び TEC との併用において、通常、DIN として 1 日 1 回 17.5 mg/m^2 （体表面積）を 10～20 時間かけて点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルは 4～7 日目、2、4、6 サイクルは 8～11 日目に投与する。

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

<FIL>

- 用法・用量

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

<TEC>

- 用法・用量

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

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性上の懸念事項はなく、現時点では、大量化学療法後の神経芽腫患者を対象とした TEC の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- GD2-PI 試験及び GD2-P II 試験の DIN/FIL/TEC 群において発現が認められた重篤な副作用は、いずれも TEC 又は FIL の既知の事象若しくは DIN に起因すると考えられる事象であり、上記 2 試験と既承認の効能・効果における TEC の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められなかったこと。

- 既承認の効能・効果の製造販売後において、問題となる安全性上の懸念は認められていないこと。
また、既承認の効能・効果での使用成績調査の結果が既に得られており、日本人患者に対する TEC 投与時の安全性情報は一定程度蓄積されていると考えること。
- TEC が投与された小児患者について、既承認の効能・効果の臨床試験等において検討された例数は限られているものの、問題となる有害事象は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国内第 I / II a 相試験 (GD2-P I 試験)

有害事象は全例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

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

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で 2/14 例 (14.3%)、DIN/ミリモスチム/TEC 群で 2/11 例 (18.2%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で肺炎及び ALT 増加各 1 例 (7.1%)、DIN/ミリモスチム/TEC 群で ALT 増加、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少各 1 例 (9.1%) であり、うち、DIN/ミリモスチム/TEC 群で認められた有害事象

はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第Ⅱb 相試験 (GD2-PⅡ試験)

有害事象は全例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

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

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

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

7.3.3 海外第Ⅱ相試験（201 試験）

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

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

7.3.4 海外第Ⅰ相試験（0935 試験）

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

重篤な有害事象は、いずれのコホートにおいても認められなかった。

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

7.3.5 海外第Ⅰ相試験（0935A 試験）

有害事象は①レジメン 1 で 3/3 例（100%）、②レジメン 2 で 5/5 例（100%）、③レジメン 3 で 15/15 例（100%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。各レジメンで発現率が 45%以上の有害事象は、①発疹及び過敏症各 3 例（100%）、発熱、ALT 増加及び AST 増加各 2 例（66.7%）、②血小板障害、発熱、ALT 増加及び神経痛各 5 例（100%）、悪心、嘔吐、ヘモグロビン異常、毛細血管漏出症候群及び低血圧各 4 例（80.0%）、白血球障害、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、AST 増加、血中ビリルビン異常、血中カルシウム異常、血中カリウム異常、拡張期血圧異常、好中球数異常、低ナトリウム血症、頭痛、傾眠、肺障害及び発疹各 3 例（60.0%）、③神経痛 15 例（100%）、発熱及び低ナトリウム血症各 14 例（93.3%）、悪心及びヘモグロビン異常各 13 例（86.7%）、血中カリウム異常 12 例（80.0%）、嘔吐、ALT 増加、発疹及び毛細血管漏出症候群各 11 例（73.3%）、AST 増加 10 例（66.7%）、血小板障害及び過敏症各 9 例（60.0%）、白血球障害、感染及び好中球数異常各 8 例（53.3%）、神経系障害及び傾眠各 7 例（46.7%）であった。

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

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

7.3.6 海外第Ⅱ相試験 (9347 試験)

有害事象は 32/32 例 (100%) に認められ²³⁾、発現率が 30%以上の有害事象は、発熱 27 例 (84.4%)、血中アルブミン異常 25 例 (78.1%)、血小板障害 22 例 (68.8%)、血中ナトリウム異常 19 例 (59.4%)、血中カリウム異常 16 例 (50.0%)、嘔吐 13 例 (40.6%)、不整脈 12 例 (37.5%)、肝機能検査異常 11 例 (34.4%)、低血圧 10 例 (31.3%) であった。

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

7.3.7 海外第Ⅲ相試験 (301 試験)

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

重篤な有害事象は、①71/134 例 (53.0%)、②5/106 例 (4.7%) に認められた。4 例以上に認められた重篤な有害事象は、①感染症および寄生虫症²⁴⁾ 17 例 (12.7%)、低血圧 12 例 (9.0%)、低カリウム血症 11 例 (8.2%)、アナフィラキシー、毛細血管漏出症候群、カテーテル関連感染及び発熱各 9 例 (6.7%)、高カルシウム血症、低アルブミン血症、リンパ球数減少及び疼痛各 5 例 (3.7%)、腹痛、下痢、低カルシウム血症及び低酸素症各 4 例 (3.0%) であった。このうち、感染症および寄生虫症²⁴⁾ 13 例、カテーテル関連感染 4 例、高カルシウム血症及び低血圧 3 例、腹痛、毛細血管漏出症候群、低カルシウム血症、低カリウム血症及びリンパ球数減少各 2 例、アナフィラキシー及び低酸素症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

7.3.8 海外第Ⅲ相試験 (302 試験)

有害事象は 759/783 例 (96.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、749/783

²³⁾ 重篤な有害事象以外は、治験薬との因果関係が報告されなかった。

²⁴⁾ 報告された事象名が SOC 名であったため、具体的な事象名は不明。

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

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

7.3.9 海外第Ⅲ相試験 (303 試験)

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

重篤な有害事象は 95/104 例 (91.3%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、リンパ球数減少 39 例 (37.5%)、好中球数減少 34 例 (32.7%)、貧血 33 例 (31.7%)、カテーテル関連感染 32 例 (30.8%)、低血圧 29 例 (27.9%)、発熱 26 例 (25.0%)、低カルシウム血症及び低ナトリウム血症各 25 例 (24.0%)、白血球減少 23 例 (22.1%)、四肢痛及び低カリウム血症各 18 例 (17.3%)、低リン酸血症 17 例 (16.3%)、疼痛 16 例 (15.4%)、血小板数減少及びアレルギー反応各 14 例 (13.5%)、低酸素症 13 例 (12.5%)、腹痛、呼吸困難及び蕁麻疹各 11 例 (10.6%)、高血圧 10 例 (9.6%)、気管支痙攣、毛細血管漏出症候群、下痢及び体重増加各 9 例 (8.7%)、ALT 増加 8 例 (7.7%)、アナフィラキシー、背部痛、悪寒、顔面浮腫及び易刺激性各 7 例 (6.7%)、血中ビリルビン増加、咳嗽、GGT 増加、頭痛及び肺感染各 6 例 (5.8%)、AST 増加、感染性小腸結腸炎、発熱性好中球減少症、傾眠及び尿閉各 5 例 (4.8%) であった。

このうち、カテーテル関連感染 25 例、リンパ球数減少 17 例、貧血 12 例、低血圧 11 例、好中球数減少及び血小板数減少各 8 例、白血球減少及び発熱各 7 例、低カリウム血症及び低酸素症各 6 例、感染性小腸結腸炎及び低リン酸血症各 4 例、低ナトリウム血症、下痢及び低カルシウム血症各 3 例、腹痛、呼吸困難、高血圧、肺感染、疼痛及び四肢痛各 2 例、ALT 増加、アレルギー反応、背部痛、気管支痙攣、毛細血管漏出症候群、咳嗽、GGT 増加及び易刺激性各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、神経芽腫に対する DIN/FIL/TEC 投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。DIN/FIL/TEC 投与は、神経芽腫に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また、機構は、TEC の効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和3年5月17日

申請品目

[販 売 名] イムネース注
[一 般 名] テセロイキン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年10月9日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者を対象とした国内第Ⅱb相試験（GD2-PⅡ試験）において、DIN/FIL/TEC 群及び米国レジメン群における2年EFS率[95%CI]（%）はそれぞれ80.8 [51.4, 93.4] 及び62.3 [36.7, 80.0]、2年OS率[95%CI]（%）はそれぞれ93.8 [63.2, 99.1] 及び100 [－, －] であった。

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、上記の2年EFS率等の結果に加えて以下の点等を考慮すると、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対して、DIN/FIL/TEC 投与の一定の有効性は示され、DIN/FIL/TEC 投与は当該患者に対する治療選択肢として位置付けられると判断した。

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

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者に対して、DIN/FIL/TEC 投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、疼痛、毛細血管漏出症候群、低血圧、感染症、骨髄抑制、電解質異常、眼部神経障害及び成長発達障害であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

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

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
DIN	大量化学療法後の神経芽腫	臨床試験に組み入れられた患者のリスク群、腫瘍の状況等について「臨床成績」の項の内容を熟知し、DIN の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
FIL	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし
TEC	神経芽腫に対する DIN の抗腫瘍効果の増強	設定なし

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

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

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
DIN	FIL 及び TEC との併用において、通常、DIN として 1 日 1 回 17.5 mg/m ² (体表面積) を 10～20 時間かけて点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルは 4～7 日目、2、4、6 サイクルは 8～11 日目に投与する。	• DIN は 1 時間あたり 0.875 mg/m² で点滴静注を開始し、投与開始 20～40 分以降に患者の忍容性が良好の場合は、1 時間あたり 1.75 mg/m² で点滴静注する。副作用のために減速した場合は、最大 20 時間で投与終了とする。 • DIN 投与時にあらわれることがある疼痛を軽減させるため、DIN の投与前から投与 2 時間後まで、オピオイドを投与すること。 • DIN 投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、DIN の投与前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。 • 副作用発現時における DIN の調節の目安について。
FIL	DIN 及び TEC との併用において、通常、FIL として 1 日 1 回 5 µg/kg (体重) を皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルの 1～14 日目に投与する。ただし、白血球数が 50,000/mm ³ 以上に増加した場合は休薬する。なお、状態に応じて適宜減量する。	• FIL の投与により、白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は休薬し、その後白血球数が 20,000/mm³ 以下になった場合、FIL を減量して投与再開を検討すること。
TEC	DIN 及び FIL との併用において、通常、TEC として 1 日 1 回 75 万単位/m ² (体表面積) 又は 1 日 1 回 100 万単位/m ² (体表面積) を 24 時間持続点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、2、4、6 サイクルの 1～4 日目に 1 日 1 回 75 万単位/m ² (体表面積)、8～11 日目に 1 日 1 回 100 万単位/m ² (体表面積) を投与する。	設定なし

専門協議において、以上の TEC に関する機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、大量化学療法後の神経芽腫患者を対象とした TEC の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

- (1) 血管肉腫
- (2) 腎癌
- (3) 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

（1）血管肉腫

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人にはテセロイキン（遺伝子組換え）として
1日70万単位を、1日1～2回に分けて連日点滴静注する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが最大投与量は1日140万単位とする。

（2）腎癌

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人にはテセロイキン（遺伝子組換え）として
1日70万単位を、1日1～2回に分けて連日点滴静注する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが最大投与量は1日210万単位とする。

増量することにより、肝機能検査値異常、体液貯留が発現しやすくなるため、注意すること。

（3）神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）及びフィルグラスチム（遺伝子組換え）との併用において、通常、
テセロイキン（遺伝子組換え）として1日1回75万単位/m²（体表面積）又は1日1回100万単位/m²
（体表面積）を24時間持続点滴静注する。28日間を1サイクルとし、2、4、6サイクルの1～4日目に
1日1回75万単位/m²（体表面積）、8～11日目に1日1回100万単位/m²（体表面積）を投与する。

[禁 忌]（変更なし）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ワクチン等の生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AdEERS	Adverse Event Expedited Reporting System	NCI の有害事象緊急報告システム
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CSF	colony-stimulating factor	コロニー刺激因子
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DIN	dinutuximab	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
DIN/FIL		DIN と FIL との併用
DIN/FIL/TEC		DIN、FIL 及び TEC の併用
DIN/sargramostim		DIN と sargramostim との併用
DIN/ミリモスチム/TEC		DIN、ミリモスチム及び TEC の併用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EFS	event free survival	無イベント生存期間
FIL	filgrastim	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
GD2	disialoganglioside 2	ジシアロガングリオシド 2
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
HLGT	high level group term	高位グループ語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH E11 ガイドライン		「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審発第 1334 号）
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
INRC	International Neuroblastoma Response Criteria	
INRG	International Neuroblastoma Risk Group	
ITT	intention-to-treat	
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIBG	3(meta)-iodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MYCN	MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor	
NCI	National Cancer Institute	国立がん研究所

NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Neuroblastoma Treatment	
NCI 製剤		米国 NCI が製造した原薬より製造された製剤
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NR	no response	反応なし
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相パートの推奨用量
SD	stable disease	安定
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEC	teceleukin	テセロイキン（遺伝子組換え）
UTC	United Therapeutics Corporation	
UTC 製剤		米国 UTC が製造した原薬より製造された製剤
VGPR	very good partial response	非常に良い部分奏効
0935 試験		CCG-0935 試験
0935A 試験		CCG-0935A 試験
201 試験		DIV-NB-201 試験
301 試験		DIV-NB-301 試験
302 試験		DIV-NB-302 試験
303 試験		DIV-NB-303 試験
9347 試験		POG-9347 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		小児がん診療ガイドライン 2016 年版、日本小児血液・がん学会編
申請		製造販売承認申請
米国レジメン		DIN 、 sargramostim 、 aldesleukin 及び isotretinoin の併用