

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関する事項

会社名	ノーベルファーマ株式会社	
要望番号	IV-183	
成分名 (一般名)	Naxitamab-gqgk [Naxitamab、ナキシタマブ]	
販売名	DANYELZA	
要望された医薬品	<p>未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)</p> <p>□ あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>□ 適応外薬</p>	
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	骨あるいは骨髄転移を有する再発・難治神経芽腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	各投与サイクルの1日目、3日目、5日目に本剤3 mg/kg/日（最大150 mg/日）を静脈内点滴で投与し、併用療法としてGM-CSFの250 µg/m ² /日を-4日目から0日目に、500 µg/m ² /日を1日目から5日目に皮下投与する。 完全奏効または部分奏効するまで4週間ごとに繰り返す。 その後は4週間ごとに5サイクル追加する。その後8週間ごとに繰り返すことができる。
	備考	(特記事項等)

		<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）		<p>約 50 人</p> <p>＜推定方法＞</p> <p>国内では、毎年 150～200 人が神経芽腫を発症するとの報告がある^{企業-1)}。本剤の投与対象となる高リスクの患者は全体の 50%程度であり、骨または骨髄に転移する場合が多い（90%程度と仮定）。また、高リスク神経芽腫の 10～20%程度は難治であり、治療が奏効した場合でも 50～60%程度が再発するとされている^{企業-2)}。</p> <p>以上より、難治と再発を合わせて本剤の投与対象は約 50 人と推定される。</p>
現在の国内の開発状況		<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし]</p> <p>（特記事項等）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現在、権利元の Y-mAbs Therapeutics, Inc. と契約交渉中 ・併用薬 GM-CSF (sargramostim) の神経芽腫適応の国内開発販売権は有している
企業としての開発の意思		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病的重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） <input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 本剤の投与対象である再発／難治性の高リスク神経芽腫、特に骨または骨髄に病巣を有する患者の予後は極めて悪い。神経芽腫患者の進行／再発後の1年生存率は57%、4年生存率は20%と報告されている^{企業-3)}。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 再発／難治性の高リスク神経芽腫に対して承認された薬剤は国内に存在せず、治療方法は確立されていない。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>〔欧米等 6 か国での承認内容〕</p> <table border="1" data-bbox="406 1635 1378 2021"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="406 1635 477 1724">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 1635 477 1724">米国 企業-4)</td><td data-bbox="477 1635 747 1724">販売名（企業名）</td><td data-bbox="747 1635 1378 1724">DANYELZA (Y-mAbs Therapeutics, Inc.)</td></tr> <tr> <td data-bbox="406 1724 477 1949"></td><td data-bbox="477 1724 747 1949">効能・効果</td><td data-bbox="747 1724 1378 1949"> <u>前治療に対して部分奏効、軽度奏効または病勢安定を示し、骨または骨髄に病巣を有する1歳以上の小児及び成人の再発／難治性高リスク神経芽腫</u> </td></tr> <tr> <td data-bbox="406 1949 477 2021"></td><td data-bbox="477 1949 747 2021">用法・用量</td><td data-bbox="747 1949 1378 2021"> <u>各投与サイクルの1日目、3日目、5日目にDANYELZA 3 mg/kg/日（最大 150 mg/日）を</u> </td></tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）			米国 企業-4)	販売名（企業名）	DANYELZA (Y-mAbs Therapeutics, Inc.)		効能・効果	<u>前治療に対して部分奏効、軽度奏効または病勢安定を示し、骨または骨髄に病巣を有する1歳以上の小児及び成人の再発／難治性高リスク神経芽腫</u>		用法・用量	<u>各投与サイクルの1日目、3日目、5日目にDANYELZA 3 mg/kg/日（最大 150 mg/日）を</u>
欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）													
米国 企業-4)	販売名（企業名）	DANYELZA (Y-mAbs Therapeutics, Inc.)											
	効能・効果	<u>前治療に対して部分奏効、軽度奏効または病勢安定を示し、骨または骨髄に病巣を有する1歳以上の小児及び成人の再発／難治性高リスク神経芽腫</u>											
	用法・用量	<u>各投与サイクルの1日目、3日目、5日目にDANYELZA 3 mg/kg/日（最大 150 mg/日）を</u>											

			静脈内点滴投与する。併用療法として、 GM-CSF の $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ を-4 日目から 0 日目に、 $500 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ を 1 日目から 5 日目に皮下投与する。完全奏効または部分奏効するまで 4 週間ごとに繰り返し、続いて 4 週間ごとに 5 サイクル繰り返す。その後、8 週間ごとに繰り返すことができる。
		備考	2020 年 11 月に迅速承認された。
英国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
独国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
米国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・		

		用量に関する記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
英国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
独国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
仏国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
加国	ガイドライン名		

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
豪州	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>
学会見解に補足等なし

<海外における臨床試験等>

【補足】

学会見解の 1) FDA 公開文書と 4)の論文は同一試験に関するものである。

<日本における臨床試験等* >

学会見解に補足等なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

【補足】

PubMed で Naxitamab、neuroblastoma もしくは、humanized 3F8、neuroblastoma で検索（検索日 2024 年 5 月 15 日、検索範囲 2023 年 11 月 19 日以降）し、抽出した Naxitamab に関する総説を 1 編追加する^{企業-5)}。

1) Mora J, Modak S, Kinsey J, Ragsdale CE, Lazarus HM. GM-CSF, G-CSF or no cytokine therapy with anti-GD2 immunotherapy for high-risk neuroblastoma. *Int J Cancer.* 2024;154(8):1340-64.

高リスク神経芽腫に対する抗 GD2 抗体療法について、GM-CSF 併用、G-CSF 併用又はサイトカインを併用しない場合の非臨床及び臨床データが要約されている。GM-CSF との併用に関する記載を以下に抜粋する。

GM-CSF は、複数の経路を介して神経芽腫細胞の細胞障害を促進すると考えられており、好中球を刺激して抗体依存性細胞障害（ADCC）を促進することにより、抗 GD2 抗体の抗腫瘍効果を増強することが示されている。高リスク神経芽腫に対する GM-CSF と抗 GD2 抗体の併用療法に関する臨床データは多数存在し、その有効性と安全性が示されている。

抗 GD2 抗体のアジュvantとして GM-CSF を支持するエビデンスの深さは、GM-CSF の併用を支持するものであると述べられている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

学会見解に補足等なし

<日本における教科書等>

学会見解に補足等なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

【補足】

1) American Cancer Society (ACS) の All About Cancer ^{企業-6, 7)}

ACS は、各種がんに関する情報を配信している。All About Cancer の

Neuroblastoma の情報の中に、神経芽腫の治療に使用されている免疫療法の一つとして、また、再発した高リスク神経芽腫の治療の選択肢として本剤が記載されている。

＜日本におけるガイドライン等＞

学会見解に補足等なし

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

学会見解に補足等なし

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

海外で実施された臨床試験（Trial 12-230、Trial 201 及び Trial 2PR01）^{企業-8)}の結果に基づき、米国では要望効能・効果で迅速承認され、発売から 3 年以上にわたり使用されている。また、米国のみならず、イスラエル、中国、ブラジル等でも同様の効能・効果で承認されている他、欧州では Early Access Program を通じて本剤の使用が可能となっている。以上より、要望された効能・効果は妥当であると考える。

＜要望用法・用量について＞

要望用法・用量は、米国で承認された用法・用量と同様である。本剤は抗体医薬品であり、タンパク分解経路により消失すると考えられ、薬物動態に人種間で大きな差異はないと想定できる。本剤の母集団薬物動態解析で、本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子は体重であり、年齢（1～34 歳）、性別及び民族性（ethnicity）は影響を及ぼさないことが示された^{企業-9)}。以上より、米国の用法・用量で国内の患者に対しても高い有効性及び安全性が期待できると考えられ、要望された用法・用量は妥当であると考える。

＜臨床的位置づけについて＞

高リスク神経芽腫は、長期生存率が 50% 未満と予後不良な疾患である。国内の高リスク神経芽腫に対する治療成績は 20 年以上改善が得られていなかったが、2021 年 6 月に抗 GD2 キメラ抗体であるジヌツキシマブが承認され、高リスク神経芽腫の治療成績が向上することが期待される。

しかし、ジヌツキシマブは寛解導入後の維持療法として開発された薬剤であり、寛解が得られない難治性の患者や、再発した患者は適応とならない。国内のガイドラインでは、再発の高リスク神経芽腫に対する確立した救済療法はなく、臨床試験に基づく試験的治療を検討しても良いとされている^{企業-10)}。現在、再発／難治性の高リスク神経芽腫に対して国内で承認されている薬剤はなく、

新たな治療薬、治療法の開発が必要とされている。

再発／難治性の高リスク神経芽腫患者の予後は極めて悪く、神経芽腫患者の進行／再発後の1年生存率は57%、4年生存率は20%と報告されている^{企業-3)}。

以上より、本剤は予後が極めて悪く、治療法が確立されていない再発／難治性の高リスク神経芽腫の治療成績の向上に貢献できる薬剤であると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 骨または骨髄に病変を有する再発／難治性の高リスク神経芽腫患者に対するNaxitamab及びGM-CSF併用療法の日本人での忍容性を確認するオープン試験

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

企業-1) Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. Jpn J Clin Oncol. 2018;48(3):214-41.

企業-2) Cole KA, Maris JM. New strategies in refractory and recurrent neuroblastoma: translational opportunities to impact patient outcome. Clin Cancer Res. 2012;18(9):2423-8.

企業-3) London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Van Ryn C, et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. Cancer. 2017;123(24):4914-23.

企業-4) 米国添付文書

企業-5) Mora J, Modak S, Kinsey J, Ragsdale CE, Lazarus HM. GM-CSF, G-CSF or no cytokine therapy with anti-GD2 immunotherapy for high-risk neuroblastoma. Int J Cancer. 2024;154(8):1340-64.

企業-6) American Cancer Society. Immunotherapy for Neuroblastoma. [Neuroblastoma Immunotherapy | Treatment for Neuroblastoma | American Cancer Society](#)

企業-7) American Cancer Society. Treatment of Neuroblastoma by Risk Group. [Neuroblastoma Treatment | American Cancer Society](#)

企業-8) FDA Drug Approval Package: DANYELZA FDA Application Review Files Multi-Discipline Review. [Review \(fda.gov\)](#)

企業-9) Markham A. Naxitamab: First Approval. Drugs. 2021;81(2):291-6.

企業-10) 6章 神経芽腫. 日本小児血液・がん学会編 小児がん診療ガイドライ

✓ 2016年版 第2版. 東京：金原出版 2016.