目次

2.5.1 製品開発の根拠....8
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類....8
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面....8
2.5.1.3 目標適応症に対し申請医薬品を開発することを支持する科学的背景....9
2.5.1.4 国内の臨床開発の経緯....9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価....11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価....12
2.5.3.1 本剤の薬物動態....12
2.5.3.1.1 吸収....12
2.5.3.1.2 分布....13
2.5.3.1.3 代謝....13
2.5.3.1.4 排泄....14
2.5.3.1.5 母集団薬物動態解析（CHP1002 試験，DIV-NB-201 試験，DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（Pop PK）....14
2.5.3.1.6 内因性要因の検討....14
2.5.3.1.6.1 性別....14
2.5.3.1.6.2 年齢....15
2.5.3.1.6.3 人種及び民族....15
2.5.3.1.6.4 腎機能及び肝機能....15
2.5.3.1.7 外因性要因の検討....15
2.5.3.1.7.1 薬物相互作用....15
2.5.3.2 キメラ抗体に対するヒト抗体（HACA）....15
2.5.3.2.1 本剤の薬物動態プロファイルに及ぼす免疫原性の影響....16
2.5.3.3 本剤の QT 間隔に及ぼす影響....16
2.5.4 有効性の概括評価....18
2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験....18
2.5.4.2 試験デザイン....18
2.5.4.2.1 国内 GD2-PI 試験....18
2.5.4.2.2 国内 GD2-PII 試験....20
2.5.4.2.3 国外 DIV-NB-301 試験....22
2.5.4.2.4 国外 DIV-NB-302 試験....23
2.5.4.3 有効性の評価方法....24
2.5.4.3.1 有効性評価項目....24
2.5.4.3.2 有効性の解析対象集団....25

2.5.4.3.3 解析方法.....25
2.5.4.4 試験対象集団の特性.....27
2.5.4.4.1 対象疾患.....27
2.5.4.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性.....27
2.5.4.5 有効性の解析結果.....30
2.5.4.5.1 無イベント生存率（EFS）.....30
2.5.4.5.2 全生存率（OS）.....31
2.5.4.5.3 無増悪生存期間及び無増悪生存率.....32
2.5.4.5.4 腫瘍縮小効果及び疾患ステータス.....32
2.5.4.5.5 疾患ステータス及び尿中カテコラミン.....33
2.5.4.5.6 ADCC 活性.....33
2.5.4.5.7 部分集団における検討.....34
2.5.4.5.8 有効性と用法・用量の関係.....36
2.5.4.5.9 長期投与時の有効性及び耐薬性.....37
2.5.4.6 有効性の結論.....38
2.5.5 安全性の概括評価.....40
2.5.5.1 安全性の評価計画.....40
2.5.5.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験.....40
2.5.5.1.2 安全性の評価方法.....42
2.5.5.1.2.1 安全性の評価項目.....42
2.5.5.1.2.2 安全性解析対象集団.....42
2.5.5.1.2.3 安全性の解析方法.....43
2.5.5.2 曝露状況.....43
2.5.5.2.1 国内試験.....43
2.5.5.2.1.1 GD2-PII 試験.....43
2.5.5.2.1.2 GD2-PI 試験.....43
2.5.5.2.2 国外試験.....44
2.5.5.2.2.1 DIV-NB-301 試験.....44
2.5.5.2.2.2 DIV-NB-302 試験.....44
2.5.5.2.2.3 DIV-NB-303 試験.....44
2.5.5.2.2.4 DIV-NB-201 試験.....44
2.5.5.2.2.5 国外試験の併合解析.....44
2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性.....45
2.5.5.4 有害事象.....45
2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象.....45
2.5.5.4.1.1 国内試験.....45
2.5.5.4.1.2 国外試験.....46

2.5.5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象.....50
2.5.5.4.2.1 死亡.....50
2.5.5.4.2.2 重篤な有害事象.....51
2.5.5.4.2.3 その他の重要な有害事象.....53
2.5.5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析.....54
2.5.5.4.3.1 アレルギー反応.....55
2.5.5.4.3.2 神経毒性.....56
2.5.5.4.3.3 毛細血管漏出症候群.....58
2.5.5.4.3.4 疼痛に関連する事象.....59
2.5.5.4.3.5 感染に関連する事象.....60
2.5.5.4.3.6 低酸素症及び呼吸困難に関連する事象.....60
2.5.5.4.3.7 非定型溶血性尿毒症症候群.....60
2.5.5.4.3.8 肝機能障害.....61
2.5.5.4.3.9 低血圧に関連する事象.....61
2.5.5.4.3.10 血液毒性.....62
2.5.5.4.3.11 注入時反応.....62
2.5.5.4.3.12 免疫原性.....63
2.5.5.5 臨床検査，バイタルサイン及び心電図.....63
2.5.5.5.1 国内試験.....63
2.5.5.5.1.1 GD2-PII 試験.....63
2.5.5.5.1.2 GD2-PI 試験.....63
2.5.5.5.2 国外試験.....64
2.5.5.5.2.1 DIV-NB-301 試験.....64
2.5.5.5.2.2 DIV-NB-302 試験.....64
2.5.5.5.2.3 DIV-NB-303 試験.....64
2.5.5.5.2.4 DIV-NB-201 試験.....64
2.5.5.6 免疫原性.....64
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性.....65
2.5.5.7.1 サブグループ解析.....65
2.5.5.7.2 特別な患者集団における安全性.....65
2.5.5.7.3 特別な状況下における安全性.....65
2.5.5.8 動物における毒性学的情報.....66
2.5.5.9 市販後データ.....66
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....68
2.5.6.1 治療の背景.....68
2.5.6.1.1 疾患又は症状.....68
2.5.6.1.2 現行の治療.....68

2.5.6.2 ベネフィット.....68
2.5.6.3 リスク.....69
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価.....72
2.5.6.4.1 OP-08 のリスク管理計画.....73
2.5.6.4.2 テセロイキンのリスク管理計画.....73
2.5.6.4.3 フィルグラスチムのリスク管理計画.....73
2.5.7 参考文献.....74

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
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家幹細胞移植
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours post-dose	投与開始後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CBR	clinical benefit ratio	臨床的ベネフィットの割合
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
ch14.18-NCI	－	米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI））により製造されたキメラ抗体 14.18（OP-08 参照）
ch14.18-UTC	－	United Therapeutics Corporation（UTC）により製造されたキメラ抗体 14.18（OP-08 参照）
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COG	Children’s Oncology Group	米国小児がん多施設共同臨床試験グループ
CR	complete response	完全奏効
CSF	colony-stimulating factor	コロニー刺激因子
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
C_{trough}	concentration at trough	トラフ濃度
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EAP	expanded access program	拡大アクセスプログラム
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EFS	event-free survival	無イベント生存率
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GD2	disialoganglioside 2	ジシアロガングリオシド 2

略語	英語	日本語
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	キメラ抗体に対するヒト抗体
hERG	human Ether-à-go-go Related Gene	－
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
INPC	International Neuroblastoma Pathology Classification	国際神経芽腫病理学分類
INRC	International Neuroblastoma Response Criteria	国際神経芽腫奏効基準
INSS	International Neuroblastoma Staging System	国際神経芽腫病期分類
ITT	intent-to-treat	－
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor	マクロファージコロニー刺激因子
MIBG	3(meta)-iodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MR	mixed response	混合奏効
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NR	no response	反応なし
OP-08	－	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の製剤（NCI 製剤，UTC 製剤の総称）
OS	overall survival	全生存，全生存率
PD	progressive disease	進行
Pop PK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態解析
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	partial response	部分奏効
RA	isotretinoin	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
RMP	risk management plan	リスク管理計画
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類

略語	英語	日本語
$t_{1/2}$	elimination half-life at terminal phase	消失相半減期
$t_{1/2\beta}$	elimination half-life at terminal phase β	β相半減期
UTC	United Therapeutics Corporation	－
V1	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積（母集団薬物動態モデル）
Vc	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積（2-コンパートメントモデル）
V_{dss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
VGPR	very good partial response	非常に良い部分奏効
VMA	vanillylmandelic acid	バニリルマンデル酸

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）（OP-08．以下，本剤）はジシアロガングリオシド（disialoganglioside：GD）2 抗原の 14.18 といわれるエピトープのヒトーマウスキメラ抗体（chimeric 14.18）である．抗体医薬であるジヌツキシマブ（OP-08）と免疫賦活剤として顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor：G-CSF）であるフィルグラスチム（遺伝子組換え）及びインターロイキン-2（interleukin-2：IL-2）製剤であるテセロイキン（遺伝子組換え）とを併用する免疫療法によって，神経芽腫患者を治療する抗悪性腫瘍剤である．

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

神経芽腫は胎生期の神経堤細胞を起源とする細胞がん化したもので，体幹の交感神経節及び副腎髄質に多く発生する[1)]．日本小児血液がん学会，小児慢性特定疾患治療研究事業報告及び日本小児外科学会による疾患登録数から，最大で年間に 164 人程度が発症していると考えられ，小児がんの中では白血病，脳腫瘍に次いで多く見られる腫瘍である[1)]．

神経芽腫の予後は診断時の年齢，臨床病期，生物学的因子と関連し，1 歳未満の乳児は進行期にあっても長期生存の可能性が高い一方で，年長児の進行期にある神経芽腫に対しては強力な治療を行っても長期生存の可能性が低いのが現状である．このため，個々の患者に対する治療方針はリスク分類に従って決定するのが一般的である[1)]．

日本小児血液・がん学会が作成した小児がん診療ガイドライン（2016 年版）では，International Neuroblastoma Risk Group のリスク分類[2)]を参考にして，神経芽腫を低リスク・中間リスク・高リスクに分けた治療アルゴリズムを作成している[1)]．それによれば，低リスクの患者に対しては，外科的に全摘出が可能であれば，外科的全摘出術のみにて経過観察し，外科的全摘出術が実施不可能であれば，ビンクリスチン，シクロホスファミドなどの低用量の化学療法を試行する．ただし，1 歳未満で発症した限局性神経芽腫に対しては無治療での経過観察が適応となる．中間リスクの患者に対しては，標準的な治療方法が確立していないものの，生検後にカルボプラチン，シクロホスファミド，ドキソルビシン，エトポシドを用いた中等度の化学療法を施行し，二期的に原発腫瘍を摘出するのが一般的である．低リスク及び中間リスクの患者に対する治療成績は良好で，低リスク群の治癒率は 90%以上，中間リスク群の近年の治癒率は 90%を超える[1)]．

一方，神経芽腫全体の約 6 割を占める高リスク患者に対しては寛解導入療法，大量化学療法，自家造血幹細胞移植を行うのが一般的であるが，その予後は不良で，臨床的に寛解した患者の約半数では再発が認められる[3)]．このため，国外では，寛解導入療法，大量化学療法及び自家造血幹細胞移植を行った後，維持療法として免疫療法を行うことが標準的な治療方法となっている[3)]．しかし，国内では寛解した患者に対する標準的な治療方法が確立していない．

2.5.1.3 目標適応症に対し申請医薬品を開発することを支持する科学的背景

GD2 は正常な神経細胞，メラノサイト，末梢神経に局在しているが，神経芽腫細胞にも特異的に発現する糖脂質である．本剤は GD2 を抗原とするキメラモノクローナル抗体であり，抗原 GD2 と特異的に反応して抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：ADCC）作用及び補体依存性細胞傷害（complement-dependent cytotoxicity：CDC）作用を介して，神経芽腫細胞の溶解を惹起する．

現在十分な治療法がなく予後の悪い高リスク群を含む神経芽腫の治療薬として有効性が期待される．また，併用するテセロイキン（遺伝子組換え）（以下，テセロイキン），フィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下，フィルグラスチム）は本剤による ADCC 作用を増強し，本剤の抗腫瘍効果を発揮するために必要な薬剤である．

米国では，米国小児がん多施設共同臨床試験グループ（Children's Oncology Group：COG）が集学的治療終了後に再発の徴候がない高リスク神経芽腫患者を対象として，第 III 相無作為化比較試験（DIV-NB-301 試験）を実施している．この試験では，本剤，IL-2 製剤である aldesleukin（国内未承認），顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor：GM-CSF）である sargramostim（国内未承認）及びビタミン A 誘導体である isotretinoin（RA）（国内未承認）を併用するレジメンを被験治療群として，RA の単独療法群との間で有効性を比較した．主要評価項目は無イベント生存率（event-free survival：EFS）とした．その結果，2 年 EFS は被験治療群が有意に優れ，本剤を含む併用療法の有効性が検証された．この結果から，本剤を含む併用療法は高リスク神経芽腫患者に対する治療方法として 2015 年 3 月に米国において既に承認されている．以上の科学的背景から，本申請医薬品の開発は支持されるものと考えられた．

2.5.1.4 国内の臨床開発の経緯

国内では，再発神経芽腫及び高リスク神経芽腫患者を対象とした第 I／IIa 相試験（GD2-PI 試験），高リスク神経芽腫患者を対象とした第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）の 2 試験が実施された．これらはいずれも医師主導治験として実施され，OP-08 を含有する製剤には米国 United Therapeutics Corporation（UTC）が製造した水性注射剤を使用した．

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

aldesleukin に代わる国内で使用可能な IL-2 製剤としては，既承認のテセロイキン「販売名：イムネース®」を選択した．GM-CSF は抗 GD2 抗体と併用することにより，その ADCC 活性を増強することが報告されているが，国内では承認されていない．また，G-CSF，マク

ロファージコロニー刺激因子（macrophage colony-stimulating factor：M-CSF）もADCCのエフェクター細胞（好中球，マクロファージ，ナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞など）に作用し，抗GD2抗体のADCC活性を増強することが知られている[4]．M-CSFはマクロファージを活性化することや，GM-CSFやG-CSFを生成することでADCC活性を増強することが確認されている．また，G-CSFは好中球を活性化することにより，神経芽腫細胞に対する抗GD2抗体のADCC活性を増強することが報告されていることから，国内第I／IIa相試験（GD2-PI試験）では既承認のミリモスチム（M-CSF）とフィルグラスチム（G-CSF）「販売名：グラン®」を選択した[5,6]．

本試験でのレジメンは，本剤に加えて，テセロイキンとミリモスチムを併用する療法（M療法）あるいはテセロイキンとフィルグラスチムを併用する療法（G療法）の2レジメンを用いて各薬剤の推奨用量を決定することとした．

本試験は医師主導治験として，再発神経芽腫及び高リスク神経芽腫患者 25 例を対象に，M療法及びG療法の2療法の実行可能性を確認することを主目的として，2013年10月から2015年12月まで実施された．有効性及び安全性の検討結果から，M療法及びG療法のいずれも奏効と忍容性が認められたが，[redacted]こと，[redacted]ことから，最終的にG療法を選択した．

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

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の初期の臨床試験（CCG-0935 試験，POG-9347 試験，CCG-0935A 試験，DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験，DIV-NB-303 試験）では，米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）が製造した NCI プロセスの原薬を使用した製剤（以下，「ch14.18-NCI」）を使用した．その後，2010 年 7 月に UTC が NCI と共同研究開発契約を締結したことから，その後に実施した試験（GD2-PI 試験，GD2-PII 試験）では，UTC が製造した UTC プロセスの原薬を使用した製剤（以下，「ch14.18-UTC」）を使用した．

NCI プロセスから UTC プロセスへの変更では，製造所を NCI から UTC へ変更し，原薬を実生産スケールで製造するために製造工程を変更した．NCI プロセス及び UTC プロセスの異なるプロセスで製造された原薬のロット間の特性解析試験を実施した結果，NCI プロセスと UTC プロセスで製造した原薬は同等／同質であることが示された（2.3.S.2.6 参照）．さらに，高リスク神経芽腫の小児患者を対象とした臨床試験を実施し，ch14.18-UTC 及び ch14.18-NCI の両製剤の生物学的同等性を評価した（DIV-NB-201 試験）．その結果，両製剤の生物学的同等性が示された（2.7.1.2.1 参照）．

GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験に使用したフィルグラスチム製剤は，グラン注射液又はグランシリンジ（協和キリン株式会社）である．

GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験に使用したテセロイキン 2 製剤は，イムネース注 35（塩野義製薬株式会社）と同じ製剤である．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

神経芽腫患者を対象に実施した計 9 試験の結果に基づき本剤の薬物動態を評価した．9 試験の内訳は，Uttenreuther-Fischer らによる第 I 相薬物動態試験 [7]，医師主導による国内試験 2 試験（GD2-PI 試験，GD2-PII 試験），UTC が実施した 3 試験（DIV-NB-201 試験，DIV-NB-302 試験，DIV-NB-303 試験）及び NCI が実施した 3 試験（CCG-0935 試験，DIV-NB-301 試験，CHP1002 試験）であった．

Uttenreuther-Fischer らによる第 I 相薬物動態試験では，本剤を 10～200 mg/m^2 で単回又は 2～3 回に分けて静脈内投与し，その他の試験では，いずれも 1 コース（約 28 日間）あたり，本剤を 25 mg/m^2 又は 17.5 mg/m^2 でおおむね 10～20 時間かけて 1 日 1 回 4 日間静脈内投与した．本剤の薬物動態に及ぼす共変量の影響を検討するため，国外第 III 相試験（DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験，DIV-NB-303 試験）で得られた本剤の血漿中濃度データと，薬物動態試験（CHP1002 試験）及び生物学的同等性試験（DIV-NB-201 試験）の血漿中濃度データを併合し，母集団薬物動態解析（population pharmacokinetics：Pop PK）を実施した．

本開発期間中に 2 つの OP-08 製剤（ch14.18-NCI，ch14.18-UTC）を使用した．開発初期の試験では OP-08 製剤として ch14.18-NCI を用いた．DIV-NB-201 試験の結果，両製剤の生物学的同等性が示されたことから，GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験では OP-08 製剤として ch14.18-UTC を用いた．なお，OP-08 製剤の表示濃度（OP-08 のタンパク量）の算出には，ch14.18-NCI では理論上の吸光係数（モル吸光係数）である 1.00 を使用したのに対して，ch14.18-UTC では実際の吸光係数である 1.41 を使用したため，ch14.18-NCI の 5.0 mg/mL は ch14.18-UTC の 3.5 mg/mL に相当し，ch14.18-NCI の 1 回投与量 25 mg/m^2 は ch14.18-UTC の 17.5 mg/m^2 に相当する．

2.5.3.1 本剤の薬物動態

2.5.3.1.1 吸収

国内 GD2-PI 試験の M 療法及び G 療法において，1 コースあたり，本剤（ch14.18-UTC）17.5 mg/m^2 を 10～20 時間かけて 1 日 1 回 4 日間静脈内投与したとき，本剤は初回投与終了直後（初回投与開始 10～20 時間後）には血漿中から検出された．M 療法及び G 療法共に，血漿中 OP-08 濃度は初回投与開始 82～92 時間後に最高値に達し，最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）（平均値±SD），以下同様）は，M 療法で 14.3±3.93 μg/mL，G 療法で 16.7±2.75 μg/mL であった．投与開始後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours post-dose：$AUC_{0\text{-}24h}$）及び無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）は，M 療法で 146.3±35.46 μg·h/mL 及び 1,814.0±599.04 μg·h/mL，G 療法で 177.8±25.14 μg·h/mL 及び 2,163.9±180.12 μg·h/mL であり，OP-08 の曝露量（C_{max}，血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve：AUC））は M 療法と G 療法で同程度であった．

国内 GD2-PII 試験において，1 コースあたり本剤（ch14.18-UTC）17.5 mg/m^2 を 10～20 時

間かけて 1 日 1 回 4 日間静脈内投与したとき，コース 1，2 及び 5 の血漿中 OP-08 濃度（トラフ濃度（concentration at trough：C_{trough}））（平均値±SD）は，G 療法でそれぞれ 0.63±0.218 μg/mL，0.69±0.261 μg/mL，1.01±0.484 μg/mL，米国レジメンでそれぞれ 0.68±0.322 μg/mL，0.73±0.330 μg/mL，0.59±0.202 μg/mL であり，G 療法ではコース数の増加に伴い血漿中濃度が上昇する傾向が認められ，時間経過に伴って本剤の一部が蓄積する可能性が考えられた．

CHP1002 試験において，1 コースあたり，本剤（ch14.18-NCI）25 mg/m^2 を 10 時間かけて 1 日 1 回 4 日間静脈内投与したとき，C_{max}（平均値±SD）は 11±3.1 μg/mL，AUC_{inf} は 1,380±398 μg·h/mL であり，コース 1～5 の全てのコースで C_{max} は同程度であった．

第 III 相試験 2 試験（DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）において，1 コースあたり，本剤（ch14.18-NCI）25 mg/m^2 を 10～20 時間かけて 1 日 1 回 4 日間静脈内投与したとき，評価したコース 1，4 及び 5 において，各コースの血漿中 OP-08 濃度の平均値は，1 回目の採血ポイント（各コースの本剤投与開始前）と比較して 2 回目の採血ポイント（本剤投与 4 日目の投与前）で高かった．DIV-NB-302 試験では，コース 1，4 及び 5 の各コースの投与 4 日目の投与前の血漿中 OP-08 濃度の平均値は，それぞれ 5.91 μg/mL，5.06 μg/mL 及び 6.64 μg/mL であり，血漿中濃度の最高値はコース 5 で認められた．Pop PK の最終モデルによるシミュレーションの結果においても，コース 1～5 の期間に本剤の蓄積があることが明らかとなった．しかし，C_{max} 及び AUC を元に算出した蓄積係数は 1.25 未満であり，コース 1～5 の期間に認められた本剤の蓄積は臨床的に問題ないと考えられた．

2.5.3.1.2 分布

Uttenreuther-Fischer らによる第 I 相薬物動態試験 [7]において，本剤を 10～200 mg/m^2 の範囲で単回又は反復静脈内投与したとき，分布容積（volume of distribution：V_d）にばらつきが認められ，その値は 0.8～164.9 L/m^2 の範囲であった．V_d のばらつきの原因として腫瘍組織量及び腫瘍発現部位の違いが一因となっている可能性が考えられた．モノクローナル抗体（monoclonal antibody：mAb）は一般的に分子量が大きく，親水性であるため，V_d は血漿量（0.04 L/kg）に等しいと考えられた [8]．CHP1002 試験において，血漿中 OP-08 濃度を 2-コンパートメントモデルで推定したときの中心コンパートメントの分布容積（central volume of distribution：Vc）の平均値は 0.14 L/kg であり，Vc は血漿量の 3 倍を超えており，定常状態の分布容積（volume of distribution at steady state：V_{dss}）の平均値は 0.55 L/kg であったことから，本剤は血流を介して主に組織中に分布すると考えられた．

2.5.3.1.3 代謝

免疫グロブリン G（immunoglobulin G：IgG）抗体である本剤は，他のタンパク質と同様に主に体内で異化作用を受けて排泄されると推定される．したがって本剤について，ヒトを対象とした正式な代謝試験は実施していない．

2.5.3.1.4 排泄

Uttenreuther-Fischer らによる第 I 相薬物動態試験 [7]において，10 例の神経芽腫の小児患者に 10～200 mg/m^2 の用量範囲で計 19 コースの本剤を投与したとき，クリアランス（clearance：CL）の範囲は 17.2～666.7 mL/h/m^2 であった．本剤のアイソタイプスイッチ変異型である 14G2a の投与歴を有する 1 例を除く 9 例において，β 相半減期（elimination half-life at terminal phase β：$t_{1/2\beta}$）（平均値±SD，以下同様）は 66.6±27.4 時間であった．

国内 GD2-PI 試験において，第 I 相パートのコース 1 の消失相半減期（elimination half-life at terminal phase : $t_{1/2}$）（平均値±SD）は，G 療法（n=5）で 66.4±8.43 時間及び M 療法（n=6）で 70.0±8.77 時間であり，Uttenreuther-Fischer らにより報告された 14G2a の投与歴を有する 1 例を除く 9 例の $t_{1/2\beta}$（平均値±SD：66.6±27.4 時間）と同程度であった．

2.5.3.1.5 母集団薬物動態解析（CHP1002 試験，DIV-NB-201 試験，DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（Pop PK）

CHP1002 試験，DIV-NB-201 試験，DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験の計 526 例から 2822 点の血漿中濃度データを用いて．Pop PK モデルを構築した．3-コンパートメントモデルを基本モデルとし，製剤（ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI）をバイオアベイラビリティ（F1）に対する固定効果とした（OP-08 製剤 ch14.18-NCI では F1 を 0.7 に固定した）．比例誤差モデルを用いて CL 及び中心コンパートメントの分布容積（central volume of distribution：V1）に個体間変動を組み込んだ．

本剤の血漿中濃度データは，3-コンパートメントモデルで適切に記述された．Bootstrap 法及び visual predictive check によりモデルの適合度を評価した結果，モデルは実測値を適切に反映しており，適合度は良好であった．

統計学的に有意と判定された共変量は，バイオアベイラビリティに対する製剤，並びに CL 及び V1 に対する，キメラ抗体に対するヒト抗体（human anti-chimeric antibody : HACA）産生の有無のみであった．統計学的に有意と判断された共変量（製剤（ch14.18-UTC vs. ch14.18-NCI），HACA 産生の有無）について，本剤の薬物動態プロファイルに及ぼす影響を評価するため，シミュレーションを実施した．HACA 産生が認められた被験者では本剤の CL 及び V1 は，それぞれ 60%及び 25%増加した．最終モデルを用いたシミュレーションの結果においても，HACA 産生が認められた被験者では本剤の AUC は約 40%低下し，この結果は公表文献での結果と一致するものであった [9]．一方，製剤は，Pop PK において統計学的に有意な共変量であったが，最終モデルを用いたシミュレーションの結果，両製剤投与時の曝露量（AUC 及び C_{max}）は同程度であった．

2.5.3.1.6 内因性要因の検討

2.5.3.1.6.1 性別

全ての試験で男性及び女性を対象に実施した結果，安全性及び有効性プロファイルに明らかな性別の差は認められなかった．

Pop PK の最終モデルにおいて，性別は，本剤の CL 及び V1 に対して有意な影響を及ぼす因子ではなかった．

2.5.3.1.6.2 年齢

Pop PK の最終モデルにおいて，年齢は，本剤の CL 及び V1 に対して有意な影響を及ぼす因子ではなかった．また，国内 GD2-PI 試験の 3～14 歳の 12 例におけるコース 1 の薬物動態パラメータに，年齢に関連した一貫した傾向は認められなかった．また，国内 GD2-PII 試験の血漿中本剤の C_{trough} についても年齢に関連した一貫した傾向は認められなかった．

2.5.3.1.6.3 人種及び民族

本剤の臨床試験は，これまで米国，カナダ，オーストラリア，ニュージーランド及びプエルトリコで実施している．人種及び民族に関する影響を検討するための特別な試験は実施していないが，Pop PK の最終モデルにおいて，人種（黒人及びアジア人 vs.白人）は，本剤の CL 及び V1 に対して有意な影響を及ぼす因子ではなかった．また，安全性に関する結果においても，人種に関する差は認められていない（2.5.5.7.1 参照）．

2.5.3.1.6.4 腎機能及び肝機能

腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施していない．Pop PK の最終モデルにおいて，腎機能及び肝機能は，本剤の CL 及び V1 に対して有意な影響を及ぼす因子ではなかった．

2.5.3.1.7 外因性要因の検討

2.5.3.1.7.1 薬物相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施していない．IgG 抗体である本剤は，多くの mAb と同様に主に体内で異化作用を受けて排泄されると推定される．したがって，低分子化合物のシトクローム P450 による代謝及び排泄には，影響しないと推測される．

なお，Pop PK の最終モデルでは，併用薬（IL-2，GM-CSF）は，本剤の CL 及び V1 に対して，有意な影響を及ぼす因子ではなかった．

2.5.3.2 キメラ抗体に対するヒト抗体（HACA）

本剤はキメラ mAb であることから，全ての試験で血中の HACA を測定し，本剤の免疫原性を評価した．

国内 GD2-PI 試験では，本剤投与前に HACA が陽性であった被験者は認められなかった．早期中止により本剤投与後の測定値が得られなかった被験者 3 例（被験者番号：15G，16G，22M）を除く 22 例（M 療法 10 例，G 療法 12 例，第 I 相及び第 IIa 相パート）において，本剤投与後に少なくとも 1 回 HACA 産生が認められた被験者の割合（HACA 陽性例／検査実施例）は，M 療法で 60.0%（6/10 例），G 療法で 75.0%（9/12 例）であった．22 例のうち，

本剤投与後に中和抗体が認められた被験者の割合（中和抗体陽性例／検査実施例）は，M 療法で 30.0%（3/10 例），G 療法で 66.6%（8/12 例）であった（CDC 法）．HACA 陽性例及び中和抗体現例の割合は M 療法より G 療法でやや高かった．

国内 GD2-PII 試験では，本剤投与後に少なくとも 1 回 HACA 産生が認められた被験者の割合（HACA 陽性例／検査実施例）は，G 療法で 18.8%（3/16 例），米国レジメンで 38.9%（7/18 例）であった．本剤投与後に中和抗体が認められた被験者の割合は，G 療法で 12.5%（2/16 例），米国レジメンで 27.8%（5/18 例）であった（ADCC 法）．HACA 陽性例及び中和抗体発現例の割合は G 療法より米国レジメンで高かった．

DIV-NB-201 試験及び DIV-NB-302 試験において，本剤投与後に少なくとも 1 回 HACA 産生が認められた被験者の割合（HACA 陽性例／検査実施例）は，それぞれ 22.2%（6/27 例）及び 20.8%（59/284 例）であった．本剤投与後に中和抗体が認められた被験者の割合（中和抗体陽性例／検査実施例）は，それぞれ 3.7%（1/27 例）及び 4.6%（13/284 例）であった（CDC 法）．

DIV-NB-201 試験，DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験の 415 例中 86 例（HACA 陽性例／検査実施例：20.7%）の HACA 陽性例に対して実施した ADCC 法による中和抗体の再測定では，HACA 陽性例 86 例中 45 例（52.3%）に本剤投与後に中和抗体が認められ，検査実施例 415 例に対する中和抗体陽性例の割合は 10.8%（45/415 例）であった（PMR 2878-4 Postmarketing Report，5.3.6.1 参照）．

2.5.3.2.1 本剤の薬物動態プロファイルに及ぼす免疫原性の影響

国内 GD2-PI 試験の第 I 相パートで本剤の投与を受けた 12 例（M 療法及び G 療法で各 6 例）における各コースの本剤の C_{max}（本剤の 4 回目の投与終了直後）と免疫原性の結果より，本剤の薬物動態プロファイルに及ぼす免疫原性の影響を検討した．12 例の限られたデータであるものの，本剤の C_{max} は HACA の産生に伴い低下し，中和抗体産生後には更に低下する傾向が認められた．

Pop PK の最終モデルにおいて，HACA 産生が認められた被験者では，本剤の CL 及び V1 はそれぞれ 60%及び 25%増加した．最終モデルを用いたシミュレーションの結果においても，HACA 産生が認められた被験者では本剤の AUC は約 40%低下し，この結果は Desai らの報告 [9] と一致するものであった．

2.5.3.3 本剤の QT 間隔に及ぼす影響

正式な QT/QTc 評価試験は実施しなかったが，安全性プロファイルの一貫として，DIV-NB-201 試験及び DIV-NB-302 試験において QT 間隔を評価した．これらの試験結果より，本剤による QTc 間隔の延長はないと考えられた．また，心電図検査を実施したその他の試験においても臨床的に重要な心電図異常は認められなかった．本剤は高分子タンパク質（分子量：約 150,000）であり，このような高分子タンパク質は，human Ether-à-go-go Related Gene（hERG）チャネル阻害作用を有さないと考えられた [10,11]．また，非臨床試験において

も，本剤は心電図パラメータに対して直接的な作用を示さなかった（2.6.4.3，2.6.6.3.2 及び 2.6.6.3 参照）．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

本承認申請では，神経芽腫に対する IL-2，コロニー刺激因子（colony-stimulating factor：CSF）併用 OP-08 免疫療法の有効性は，国内で医師主導にて実施された第 I／IIa 相試験（GD2-PI 試験）及び第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）の結果に基づいて評価した．

GD2-PI 試験では，再発神経芽腫及び高リスク神経芽腫に対する OP-08 免疫療法の実行可能性を M 療法（OP-08 と IL-2，M-CSF の併用）及び M-CSF を G-CSF に変更した G 療法（OP-08 と IL-2，G-CSF の併用）で検討した．

GD2-PII 試験では，高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例に対する維持療法として，米国標準 OP-08 免疫療法のレジメン（OP-08 と IL-2，GM-CSF 及び RA の併用）を対照群（以下，「米国レジメン」）と設定し，今回承認申請を行う G 療法の米国レジメンに対する非劣性を検討した．

国内 2 試験の要約を本項に示した．また，国外試験のうち，米国レジメンを用いた第 III 相試験（DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験）の有効性結果を参考として本項に要約した．OP-08 と GM-CSF を併用した国外第 I 相試験（CCG-0935 試験）及び第 II 相試験（POG-9347 試験），OP-08 と IL-2 及び GM-CSF を併用した国外第 I 相試験（CCG-0935A 試験）の有効性の結果を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した．

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 国内 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験は，再発神経芽腫及び高リスク神経芽腫患者を対象として，M 療法（OP-08 とテセロイキン，ミリモスチムの併用）及び G 療法（OP-08 とテセロイキン，フィルグラスチムの併用）の実行可能性を確認するための多施設共同，非盲検試験であり，第 I 相パートと第 IIa 相パートから構成された．

第 I 相パートでは神経芽腫の再発例を対象に CSF レジメン，IL-2 レジメン共に 28 日間を 1 コースとして，1 及び 2 コース目の用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）の有無を検討し，推奨用量を決定した．第 IIa 相パートでは神経芽腫の再発例及び高リスク初回治療寛解例を対象に，第 I 相パートで確認された用法・用量で G 療法及び M 療法の全 5 コースの実行可能性を検討した．

試験対象は，年齢が 2 歳以上 45 歳以下で，組織学的に神経芽腫と診断された患者，又は骨髄検体で神経芽腫細胞に矛盾しない細胞が確認され，同時期に尿中カテコラミン（ホモバニリン酸（homovanillic acid：HVA）若しくはバニリルマンデル酸（vanillylmandelic acid：VMA））の明らかな上昇があった患者で，大量化学療法後に化学療法歴があった再発例（第 I 相，IIa 相）及び大量化学療法後に化学療法歴はなく，自己幹細胞輸注後 180 日を超えない初回治療寛解例（第 IIa 相のみ）とした．

OP-08 及びテセロイキンの用法・用量は，それぞれ国外で実施された CCG-0935A 試験 [12] 及び DIV-NB-301 試験 [13] に基づき設定した．なお，OP-08 は UTC 製造の製剤を使用した．

テセロイキンは国外で用いられた aldesleukin と力価が異なり，その換算量は aldesleukin 3 IU=テセロイキン 1 単位とされている [14]．aldesleukin の OP-08 併用時の投与量（1 週目 1 日 300 万 IU/m^2 4 日間，2 週目 1 日 450 万 IU/m^2 4 日間）を参考にその換算量 1 週目 1 日 100 万単位/m^2 4 日間，2 週目 1 日 150 万単位/m^2 4 日間を目標投与量とし，安全性を考慮して直接換算量の 25%減を開始用量として治験を実施した．

日本で未承認の GM-CSF の代替製剤としては，M-CSF（ミリモスチム）及び G-CSF（フィルグラスチム）製剤を選定した．G-CSF については ADCC のエフェクター細胞に作用し mAb の殺細胞性効果を増強することが知られている [15]．ミリモスチムの用法・用量は，化学療法又は骨髄移植後の顆粒球回復の適応での国内承認用法・用量（体表面積で換算）に基づき設定した．フィルグラスチムの用法・用量は，欧米での化学療法時の顆粒球減少症に対する予防的投与量（体重で換算）に基づき設定した．本試験で検討した本剤と併用薬の用量レベルを表 2.5.4.2.1-1 に，検討した M 療法及び G 療法の概略を図 2.5.4.2.1-1 及び図 2.5.4.2.1-2 に示す．

表 2.5.4.2.1-1　本剤と併用薬の用量レベル

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

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.4.1.3

図 2.5.4.2.1-1　M 療法の概略

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

コース	1 コース	2 コース	3 コース	4 コース	5 コース	6 コース	7 コース
レジメン	M-CSF	IL-2	M-CSF	IL-2	M-CSF	IL-2	M-CSF

M-CSF レジメン

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

IL-2 レジメン

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

図 2.5.4.2.1-2　G 療法の概略

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

コース	1 コース	2 コース	3 コース	4 コース	5 コース	6 コース	7 コース
レジメン	G-CSF	IL-2	G-CSF	IL-2	G-CSF	IL-2	G-CSF

G-CSF レジメン

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

IL-2 レジメン

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

第 I 相パートでは用量探索を行い，以下の推奨用量を決定した．

CSF レジメンについて，M 療法ではミリモスチムを 600 万単位/m^2，OP-08 を 17.5 mg/m^2，G 療法ではフィルグラスチムを 5 μg /kg，OP-08 を 17.5 mg/m^2 とした．IL-2 レジメンについて，OP-08 を 17.5 mg/m^2，テセロイキンを 75 万単位/m^2（第 1 週）及び 100 万単位/m^2（第 2 週）とした．

第 IIa 相パートでは第 I 相パートで決定した用法・用量を用い，以下の投与スケジュールに従い各薬剤を投与した．

CSF レジメン，IL-2 レジメン共に，投薬期間と休薬期間を合わせて 1 コース 28 日を基準とした．CSF レジメンについて Day 1 から Day 14 まで，M 療法ではミリモスチムを 600 万単位/m^2 で 2 時間以上かけて，OP-08 の投与前に点滴投与し，G 療法ではフィルグラスチムを 5 μg/kg で，OP-08 の投与前に皮下注射した．両療法共に Day 4 から Day 7 まで，CSF（M 療法：ミリモスチム，G 療法：フィルグラスチム）投与後に 1 時間以上空けて，OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 10～20 時間かけて点滴投与した．

IL-2 レジメンについて，第 1 週は Day 1 から Day 4 までテセロイキンを 75 万単位/m^2，第 2 週は Day 8 から Day 11 までテセロイキンを 100 万単位/m^2 で 24 時間かけて点滴投与した．第 2 週の Day 8 から Day 11 まで，テセロイキン投与開始後（1 時間後を目安）に，OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 10～20 時間かけて点滴投与した（2.7.6.2 参照）．

2.5.4.2.2　国内 GD2-PII 試験

GD2-PII 試験は，高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例に対する維持療法として，G 療法の有用性を米国レジメンと比較して評価するための多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間比較試験である．本試験は有効性の主要評価項目 EFS について G 療法の米国レジメンに対する非劣性を確認するための試験と位置付けられた．

対照群の選択について，国内では RA を含め，維持療法は保険診療下では使用されていないが，既に米国において米国レジメンは高リスク神経芽腫の部分奏効以上を達成した患者

に対する標準治療となっている．プラセボ又は経過観察を対照とすることは倫理的な問題があるだけでなく，同意取得においても試験の実施可能性が著しく低下すると考えられるため，RA を含む米国レジメンを比較対照として EFS に関する G 療法の非劣性を検討することとした．

試験デザインや選択基準及び除外基準，用法・用量，評価項目などは国外 DIV-NB-301 試験を参考に設定した．

試験対象は，初回診断時の年齢が 31 歳未満で，組織学的に神経芽腫と診断された患者，又は骨髄検体で神経芽腫細胞に矛盾ない細胞が確認され，同時期に尿中カテコラミン（HVA 若しくは VMA）の明らかな上昇があった患者で，かつ高リスクと診断若しくは高リスク以外で治療抵抗・再発のため高リスクとして治療を受療している．大量化学療法歴と原発巣がある場合に放射線治療歴があり，寛解導入療法終了時の画像評価では初回化学療法の開始日±28 日以内の画像に比して原発巣，軟部組織・骨の転移巣のいずれの病変も増大がなく又は縮小が確認されている．

投与法は，G 療法，米国レジメン共に 28±4 日を 1 コースとして，CSF レジメン（G 療法のコース 1，3 及び 5 でフィルグラスチム及び OP-08 を投与，米国レジメンのコース 1，3 及び 5 で sargramostim，OP-08 及び RA を投与）と IL-2 レジメン（G 療法のコース 2，4 及び 6 でテセロイキン及び OP-08 を投与，米国レジメンのコース 2 及び 4 で aldesleukin，OP-08 及び RA を投与）を交互に実施した．G 療法は 6 コース繰り返した．米国レジメンは，CSF レジメンと IL-2 レジメンを計 5 コース実施し，6 コース目は RA 単独内服のみとした．G 療法の投与量は，GD2-PI 試験で決定した推奨用量とし，米国レジメンは国外 DIV-NB-301 試験の試験治療の用量とした．2 つのレジメンを表 2.5.4.2.2-1 に要約した．

表 2.5.4.2.2-1 G 療法と米国レジメン（GD2-PII 試験）

G 療法（承認申請するレジメン）	CSF レジメン（コース 1，3，5）	IL-2 レジメン（コース 2，4，6）
	Day 1～Day 14 にフィルグラスチム（5 μg/kg）を皮下注射した．時間は問わなかった．ただし OP-08 と併用する際は，OP-08 の投与前にフィルグラスチムを投与した． Day 4～Day 7 にフィルグラスチム投与終了後 10 mL/kg の生理食塩水を 1 時間かけて投与した後に，OP-08*（17.5 mg/m^2）を 10～20 時間かけて点滴投与した．	1 週目は Day 1～Day 4 にテセロイキン 75 万単位/m^2，2 週目は OP-08 投与日と同じ Day 8～Day 11 にテセロイキン 100 万単位/m^2 を 200 mL 以上の生理食塩水に溶かして 24 時間かけて点滴投与した．2 週目は OP-08 投与前（2 時間程度を目安）から開始した． Day 8～Day 11 にテセロイキン投与開始後（1 時間後を目安），10 mL/kg の生理食塩水を 1 時間かけて投与した後に，OP-08*（17.5 mg/m^2）を 10～20 時間かけて点滴投与した．
米国レジメン	CSF レジメン（コース 1，3，5）	IL-2 レジメン（コース 2，4）
	Day 1～Day 14 までに sargramostim（250 μg/m^2）を皮下注射した．時間は問わなかった．ただし OP-08 と併用する際は，OP-08 の投与前に sargramostim を投与した． Day 4～Day 7 に sargramostim 投与終了後 10 mL/kg の生理食塩水を 1 時間前後かけて投与した後に，OP-08*（17.5 mg/m^2）を 10～20 時間かけて点滴投与した． Day 11～Day 24 に RA を 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）で分 2 にて内服した．	1 週目は Day 1～Day 4 に aldesleukin（300 万 IU/m^2），2 週目は OP-08 投与日と同じ Day 8～Day 11 に aldesleukin（450 万 IU/m^2）を 200 mL 以上の生理食塩水に溶かして 24 時間かけて点滴投与した．2 週目は OP-08 投与前（2 時間程度を目安）から開始した． Day 8～Day 11 に aldesleukin 投与開始後（1 時間後を目安），10 mL/kg の生理食塩水を 1 時間かけて投与した後に，OP-08*（17.5 mg/m^2）を 10～20 時間かけて点滴投与した． Day 15～Day 28 に RA を 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）で分 2 にて内服した．
		RA 単独レジメン（コース 6）
		5 コース目の RA 最終内服日から 11 日以上経過後に，15 日目を基準に Day 1～Day 14 に RA を 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）で分 2 にて内服した．

CSF＝コロニー刺激因子　IL-2＝インターロイキン-2　RA＝isotretinoin
＊：UTC 社製剤

2.5.4.2.3 国外 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験は，骨髄破壊療法及び自家幹細胞移植（autologous stem cell transplantation：ASCT）救済療法後の高リスク神経芽腫患者（ASCT 施行前の治療に対する奏効例）を対象に，GM-CSF 及び IL-2 との併用による OP-08 免疫療法を RA 療法に追加した場合（免疫療法＋RA）と単独の RA 療法を比較し，EFS が改善されるかどうかを検討するための多施設共同，無作為化，非盲検，第 III 相試験である．

試験対象は，診断時の年齢が 31 歳未満で，高リスク神経芽腫と診断され，導入化学療法による集学的治療とその後の ASCT 及び放射線治療を含む先行治療を完了し，ASCT 施行前の治療に対して完全奏効（complete response：CR），非常に良い部分奏効（very good partial response：VGPR）又は部分奏効（partial response：PR）を達成した患者とした．

被験者を標準治療である RA 療法（レジメン A）又は免疫療法＋RA（レジメン B）に 1：1 で無作為に割り付けた．ただし，ASCT 施行後の生検により残存病変が確認された被験者

は，免疫療法＋RA に非無作為に割り付けた（以下，「Stratum 07 の被験者」）．

RA 療法（レジメン A）ではコース 1～6 の最後の 2 週間に，RA を 160 mg/m^2（体重 12 kg 以下の被験者では 5.33 mg/kg）で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した．免疫療法＋RA（レジメン B）では，コース 1～5 に GM-CSF 及び IL-2 との併用による OP-08 免疫療法を RA 療法（コース 1～6）に追加した．OP-08 は NCI 製剤を用い，コース 1，3 及び 5 に GM-CSF と併用投与し，コース 2 及び 4 に IL-2 と併用投与した．コース 1 の開始（Day 0）からコース 6 の RA 最終投与までの期間は，最大 164 日間とした．

コース 1～5 に OP-08 を 25 mg/m^2（UTC 社製剤の 17.5 mg/m^2 に相当）で 5.75～20 時間かけて静脈内投与した．投与は 4 日間連続で行い，次のコースの OP-08 投与までは 28 日間の間隔を設けた．コース 1，3 及び 5 に GM-CSF を 250 μg/m^2 で皮下投与（推奨）又は 2 時間かけて静脈内投与した．GM-CSF 投与は，OP-08 投与の 3 日前から開始して計 14 日間行った．コース 2 及び 4 の第 1 週に IL-2 を 300 万 IU/m^2 で，第 2 週に IL-2 を 450 万 IU/m^2 でそれぞれ持続点滴静注し，4 日間投与した．

2.5.4.2.4 国外 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験は，骨髄破壊療法及び ASCT 救済療法後の高リスク神経芽腫患者（ASCT 施行前の治療に対する奏効例）を対象に，DIV-NB-301 試験の無作為化の締め切り後に実施した多施設共同，非無作為化，非盲検，第 III 相試験である．全被験者を 1）免疫療法＋RA に切り替え（DIV-NB-301 試験での RA 療法群），2）免疫療法＋RA を継続（DIV-NB-301 試験での免疫療法＋RA 群），又は 3）免疫療法＋RA 群（無作為化の締め切り以降に登録された被験者）に組み入れた．

試験対象は，診断時の年齢が 31 歳未満で，高リスク神経芽腫と診断され，導入化学療法による集学的治療とその後の ASCT 及び放射線治療を含む先行治療を完了し，ASCT 施行前の治療に対して CR，VGPR 又は PR を達成した患者とした．

GM-CSF 及び IL-2 との併用による OP-08 免疫療法（コース 1～5）を RA 療法（コース 1～6）に追加した．OP-08 は NCI 製剤を用い，コース 1，3 及び 5 では GM-CSF と併用投与し，コース 2 及び 4 では IL-2 と併用投与した．コース 1 の開始（Day 0）からコース 6 の RA 最終投与までの期間は，最大 164 日間であった．

コース 1～5 に OP-08 を 25 mg/m^2（UTC 社製剤の 17.5 mg/m^2 に相当）で 10～20 時間かけて静脈内投与した．投与は 4 日間連続で行い，次のコースの OP-08 投与までは 28 日間の間隔を設けた．コース 1，3 及び 5 に GM-CSF を 250 μg/m^2 で皮下投与（推奨）又は 2 時間かけて静脈内投与した. GM-CSF 投与は, OP-08 投与の 3 日前から開始して計 14 日間行った．コース 2 及び 4 の第 1 週に IL-2 を 300 万 IU/m^2 で，第 2 週に IL-2 を 450 万 IU/m^2 でそれぞれ持続点滴静注し，4 日間投与した．コース 1～6 の最後の 2 週間に，RA を 160 mg/m^2（体重 12 kg 以下の被験者では 5.33 mg/kg）で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した．

2.5.4.3 有効性の評価方法

2.5.4.3.1 有効性評価項目

国内 GD2-PI 試験

有効性評価は副次目的としており，評価項目は，腫瘍縮小効果（国際神経芽腫奏効基準（International Neuroblastoma Response Criteria : INRC）及び固形がんの効果判定基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors : RECIST）による効果判定）並びに追跡調査による評価（全生存期間，無イベント生存期間，無増悪生存期間）とした．試験対象は再発例であるため，評価項目に奏効割合を加えた．また，5 ヵ月以上の安定（stable disease : SD）例を PR，CR に加えた臨床的ベネフィットの割合（clinical benefit ratio : CBR）を算出し，有用性検討に資することとした．さらに，有効性を補強する情報を得る目的として，G 療法及び M 療法の ADCC 活性をテラスキャンにより測定した．

全生存期間は，登録日を開始日として，イベントの発生を死亡日の有無で判定した．終了日は，イベント発生ありの場合は，死亡日とし，イベント発生なしの場合は，最終生存確認日とした．無イベント生存期間は，登録日を開始日として，イベントの発生を初回増悪日と死亡日の有無で判定した．終了日は，イベント発生ありの場合は，初回増悪日と死亡日とし，イベント発生なしの場合は，最終生存確認日とした．無増悪生存期間は，登録日を開始日として，イベントの発生を増悪の有無で判定した（増悪の有無が不明の場合は判定に用いないこととし，解析対象には含まなかった）．終了日は，イベント発生ありの場合は，初回増悪日とし，イベント発生なしの場合は，無増悪最終確認日とした．

国内 GD2-PII 試験

国外 DIV-NB-301 試験では，EFS（死亡，再発，増悪，2 次がん発症をイベントとする）を主要評価項目と設定しており，DIV-NB-301 試験との整合性を考慮し，本試験でも EFS を有効性の主要評価項目と設定した．副次評価項目は，生存期間，腫瘍残存例での奏効割合（RECIST，INRC），無増悪生存期間を設定した．また，有効性を補強する情報を得る目的として，G 療法及び米国レジメンの ADCC 活性をテラスキャンにより測定した．

EFS は，登録日を起算日として，死因を問わない全死亡，再発，増悪，2 次がん発生のうち，最も早く観察されたイベントまでの期間とした．これらイベントが解析時点までに観察されなかった被験者については，最終無イベント確認日にて打ち切りとした．生存期間は，登録日を起算日として死因を問わないあらゆる死亡までの期間とし，死亡が観察されなかった被験者については最終生存確認日にて打ち切りとした．無増悪生存期間は，登録日を起算日として死因を問わない全死亡，再発，増悪のうち，最も早く観察されたイベントまでの期間とし，これらイベントが観察時点までに観察されなかった被験者については，最終無増悪確認日にて打ち切りとした．

国外 DIV-NB-301 試験

EFS（死亡，再発，増悪，2 次がん発症をイベントとする）を主要評価項目と設定した．

副次評価項目は，全生存（overall survival：OS），疾患ステータス，微小残存病変（minimal residual disease：MRD）を設定した．

国外 DIV-NB-302 試験

国外 DIV-NB-301 試験と同様，EFS を主要評価項目と設定し，OS，疾患ステータス，MRD を副次評価項目と設定した．

2.5.4.3.2 有効性の解析対象集団

国内 GD2-PI 試験

有効性の解析は，本試験に登録され，一度でも治験薬の投与を受けた被験者，すなわち最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）を対象として実施した．治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set：PPS）を対象としても実施した．

国内 GD2-PII 試験

有効性の解析は，本試験に登録され，一度でも治験薬の投与を受けた被験者，すなわち FAS を対象として実施した．PPS を対象としても実施した．

国外 DIV-NB-301 試験

有効性の解析は，本試験に登録され，無作為化された全ての被験者，すなわち intent-to-treat（ITT）解析対象集団を対象として実施した．非無作為に免疫療法＋RA に割り付けられた Stratum 07 の被験者は，ITT 解析対象集団から除外した．

国外 DIV-NB-302 試験

有効性の解析は，本試験に登録され，非無作為に免疫療法＋RA に割り付けられた被験者のうち，Stratum 07 の被験者を除く全ての被験者，すなわち ITT 解析対象集団を対象として実施した．

2.5.4.3.3 解析方法

国内 GD2-PI 試験

FAS 及び PPS を対象に，2 コースごとの腫瘍縮小効果（INRC 及び RECIST による効果判定）について，M 療法，G 療法別に評価項目の各カテゴリの頻度と割合を集計した．ベースラインをもつ項目については，ベースラインと各コースとのクロステーブルを作成し，各セルに該当する頻度と割合を算出した．腫瘍縮小効果の詳細について，被験者別の一覧表を作成した．

さらに，追跡調査が実施された被験者では，追跡調査における後治療の有無，増悪の有無及び転帰（生存，死亡）を療法別に集計した．また，生存率（全生存期間，無イベント生存期間及び無増悪生存期間）に対するカプラン・マイヤー生存曲線を療法別に作成した．追跡

調査項目の詳細について，被験者別の一覧表を作成した．

国内 GD2-PII 試験

FAS 及び PPS を対象に，主要評価項目 EFS（死亡，再発・増悪，2 次がん発生をイベントとする）を解析した．G 療法，米国レジメンごとの生存曲線，生存期間中央値及びその両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）をカプラン・マイヤー法により推定した．FAS を対象に，Cox 回帰に基づいてハザード比の片側 70%CI の上限を求め，当該上限値が 1.854 を下回った場合に非劣性と判断することとした．参考のため，PPS を対象として同様の解析を実施した．

国外 DIV-NB-301 試験で，免疫療法＋RA 群の 2 年 EFS の推定値（65%）は，RA 療法群（46%）と約 20%の違いがあった．本試験でも主要評価項目に EFS を設定し，2 年 EFS の推定値に対し，20%を非劣性マージンとして探索的に検討することとした．

副次評価項目のうち生存期間及び無増悪生存期間について，FAS 及び PPS を対象に G 療法，米国レジメンごとの生存曲線，生存期間中央値及びその両側 95%CI をカプラン・マイヤー法により推定した．群間比較には Cox 比例ハザードモデルを用いた．また，参考のため，ログランク検定も実施した．

また，腫瘍残存例を対象に奏効（INRC では CR，VGPR 又は PR，RECIST では CR 又は PR）割合を G 療法，米国レジメンごと算出した．二項分布に基づく正確な方法を用いて，奏効割合の両側 95%CI を求めた．腫瘍縮小割合は，RECIST の標的病変を有する被験者を対象に解析した．ベースラインからの腫瘍縮小割合について，療法群別，コース別の要約統計量を算出した．

国外 DIV-NB-301 試験

本試験の無作為化部分は，中間解析（データカットオフ日：2009 年 1 月 13 日）の結果に基づき早期終了となったため，利用可能なカットオフデータのうち，2009 年 1 月 13 日に最も近い 2009 年 6 月 30 日をデータカットオフ日として，ITT 解析対象集団を対象に検証的有効性解析を実施した．さらに，2012 年 6 月 30 日をデータカットオフ日としてフォローアップ解析を実施した．有意水準 0.05 の両側ログランク検定を用いて，免疫療法＋RA 群と RA 療法群の間で EFS 及び OS における有意差の有無を検討した．カプラン・マイヤー法により求めた product-limit 推定量を用いて治療群ごとにイベント（OS では死亡）までの期間を要約し，カプラン・マイヤー生存曲線のグラフを作成した．

国際神経芽腫病期分類（International Neuroblastoma Staging Systems：INSS）ステージ 4 の高リスク神経芽腫患者を対象に，EFS 及び OS についてサブグループの解析を実施した．名目上の有意水準 0.05 の両側ログランク検定を用いて，治療群間で EFS 及び OS における有意差の有無を検討した．また，Stratum 07 の被験者を対象に EFS を評価し，2 年 EFS の推定値を算出し，国外 CCG-3891 試験で報告された 3 年 EFS の推定値 [16] と比較した．

国外 DIV-NB-302 試験

ITT 解析対象集団において，カプラン・マイヤー法により求めた product-limit 推定量を用いてイベント（OS では死亡）までの期間を要約し，カプラン・マイヤー曲線のグラフを作成した．EFS 及び OS に関する推計統計学的解析は行わなかった．

2.5.4.4 試験対象集団の特性

2.5.4.4.1 対象疾患

有効性評価に用いた 2 つの国内試験のうち，GD2-PI 試験は神経芽腫の再発例及び高リスク神経芽腫初回治療後寛解例を対象とし，GD2-PII 試験は高リスク神経芽腫の集学的治療終了後の寛解例を対象とした．GD2-PI 試験には 25 例（再発 22 例，高リスク 3 例）が登録され，全例が有効性の解析対象（FAS 及び PPS）となった．GD2-PII 試験には 35 例が登録され，全例が有効性の主要解析対象（FAS）となり，治験実施計画書からの逸脱が認められた 3 例を除いた 32 例が PPS となった．

国外 DIV-NB-301 試験は骨髄破壊療法及び ASCT 救済療法後の高リスク神経芽腫患者（ASCT 施行前の治療に対する奏効例）を対象とした．251 例が登録され，226 例が免疫療法＋RA 群（113 例）又は RA 療法群（113 例）に無作為に割り付けられ，ITT 解析対象集団となった．他の 25 例は，ASCT 施行後の生検により残存病変が確認されたため，免疫療法＋RA 群に非無作為に割り付けられ（Stratum 07 の被験者），ITT 解析対象集団から除外された．また，国外 DIV-NB-302 試験（無作為化締め切り後の DIV-NB-301 試験）は，骨髄破壊療法及び ASCT 救済療法後の高リスク神経芽腫患者（ASCT 施行前の治療に対する奏効例）を対象とした．838 例が登録され，全被験者が免疫療法＋RA 群に非無作為に割り付けられた．Stratum 07 の被験者 10 例を除く 828 例が ITT 解析対象集団となった．

2.5.4.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

国内 2 試験のベースラインの主な人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.5.4.4.2-1 に示した．

表 2.5.4.4.2-1 ベースラインの主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目			国内 GD2-PI 試験				国内 GD2-PII 試験	
			第 I 相パート		第 IIa 相パート		G 療法	米国レジメン
			M 療法(n=6)	G 療法(n=6)	M 療法(n=5)	G 療法(n=8)	(n=16)	(n=19)
性別	男		4 (66.7%)	4 (66.7%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)	8 (50.0%)	11 (57.9%)
	女		2 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (60.0%)	5 (62.5%)	8 (50.0%)	8 (42.1%)
年齢（登録確認時：歳）	平均値±標準偏差		6.8±4.2	5.3±2.7	5.2±1.9	3.5±1.6	3.4±1.26	4.1±1.82
	中央値（最小値 - 最大値）		6.0 (2 - 14)	4.5 (3 - 10)	5.0 (3 - 8)	3.0 (2 - 7)	3.0 (2 - 5)	4.0 (2 - 8)
体重（登録確認時：kg）	平均値±標準偏差		20.65±8.99	18.22±6.30	16.26±2.39	13.19±2.80	13.99±3.032	14.70±3.919
	中央値（最小値 - 最大値）		18.90 (10.8 - 36.5)	15.80 (11.9 - 28.3)	17.10 (12.2 - 18.4)	12.75 (10.0 - 18.5)	14.25 (8.5 - 20.1)	13.30 (9.7 - 23.3)
体表面積（登録確認時：m^2）	平均値±標準偏差		0.810±0.259	0.728±0.177	0.694±0.080	0.581±0.084	0.609±0.0986	0.635±0.1244
	中央値（最小値 - 最大値）		0.770 (0.50 - 1.25)	0.660 (0.55 - 1.00)	0.710 (0.56 - 0.77)	0.580 (0.48 - 0.72)	0.635 (0.43 - 0.79)	0.590 (0.46 - 0.89)
PS（Lansky 又は Karnofsky）（登録確認時：%）	100		6 (100.0)	5 (83.3)	5 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0%)	18 (94.7%)
	90		0 (0.0%)	1 (16.7)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	60		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
病理診断 [1)]（INPC 分類）	1		0 (0.0%)	0 (0.0)	1 (20.0%)	0 (0.0)	1 (6.3%)	2 (10.5%)
	2		3 (50.0%)	4 (66.7%)	3 (60.0%)	7 (87.5%)	14 (87.5%)	15 (78.9%)
	3		1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	4		1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	5		1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	6		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他		0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不明		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5)
初診時病期（INSS 分類）	Stage 4		5 (83.3%)	4 (66.7%)	4 (80.0%)	7 (87.5%)	16 (100.0%)	18 (94.7%)
	Stage 4 以外		1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
治療歴	手術歴	なし	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	4 (50.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
		あり	5 (83.3%)	4 (66.7%)	4 (80.0%)	4 (50.0%)	15 (93.8%)	19 (100.0%)
	放射線治療歴	なし	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
		あり	5 (83.3%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (75.0%)	15 (93.8%)	18 (94.7%)
治療歴：化学療法（大量療法レジメン）		なし	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		あり	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)	8 (100.0)	16 (100.0%)	19 (100.0%)

INPC＝国際神経芽腫病理学分類，INSS＝国際神経芽腫病期分類，n＝被験者数，PS＝全身状態の指標

1） 1：Neuroblastoma（Schwannian，stroma-poor），Undifferentiated（no obvious neuropil）
2：Neuroblastoma（Schwannian，stroma-poor），Poorly differentiated（ganglionic cell<5%）
3：Neuroblastoma（Schwannian，stroma-poor），Differentiating（5%<ganglionic cell）
4：Ganglioneuroblastoma，Intermixed（Schwannian stroma-rich, GNB stroma-rich）
5：Ganglioneuroblastoma，Nodular（composite Schwannian stroma-rich stroma-poor，GNB，nodular）
6：unfavourable

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-2，5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 11-1 及び表 11-から一部改変

国内 GD2-PI 試験における有効性の解析対象集団 FAS 25 例（M 療法 11 例, G 療法 14 例）の構成は，第 I 相パートでは，M 療法，G 療法共に男性 4 例（66.7%），女性 2 例（33.3%）で，第 IIa 相パートでは，M 療法で男性 2 例（40.0%），女性 3 例（60.0%），G 療法で男性 3 例（37.5%），女性 5 例（62.5%）であった．登録時の年齢（平均値±標準偏差）は第 I 相パートで M 療法が 6.8±4.2 歳，G 療法が 5.3±2.7 歳であり，第 IIa 相パートで M 療法が 5.2±1.9 歳，G 療法が 3.5±1.6 歳であった．病理学的診断結果（国際神経芽腫病理学分類（International Neuroblastoma Pathology Classification：INPC）分類）では両療法群共に“Neuroblastoma (Schwannian, stroma-poor), Poorly differentiated（ganglionic cell<5%）”が最も多く，M 療法で 3 例（60.0%），G 療法で 7 例（87.5%）であった．初診時病期が INSS ステージ 4 であった被験者は両療法群共に最も多く，第 I 相パートで M 療法が 5 例（83.3%），G 療法が 4 例（66.7%）であり，第 IIa 相パートで M 療法が 4 例（80.0%），G 療法が 7 例（87.5%）であった．

国内 GD2-PII 試験における有効性の主要解析対象集団 FAS 35 例（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）の構成は，G 療法で男性，女性共に 8 例（50.0%），米国レジメンで男性が 11 例（57.9%），女性が 8 例（42.1%）であった．登録時の年齢（平均値±標準偏差）は，G 療法で 3.4±1.26 歳，米国レジメンで 4.1±1.82 歳であった．病理学的診断結果（INPC 分類）では両療法群共にほとんどの被験者（G 療法 87.5%，米国レジメン 78.9%）が Neuroblastoma（Schwannian，stroma-poor），Poorly differentiated（ganglionic cell<5%）であった．INSS に基づく初診時病期は，米国レジメンのステージ 3 の 1 例を除いて全てステージ 4 であった．また，表 2.5.4.4.2-1 には示されていないが，罹患期間の中央値（最小値～最大値）は，G 療法で 303.0（190～361）日，米国レジメンで 292.0（203～392）日であった．人口統計学的及び他の基準値の特性は群間比較で統計学的に有意な差はなかった．

神経芽腫は 90%が 5 歳までに発症すること [17]，また約 60%以上の神経芽腫患者は高リスクに分類されることから，国内 2 試験の被験者集団（再発神経芽腫が計 22 例，高リスク神経芽腫が計 38 例（63.3%））は，G 療法の承認取得後に使用が予想される患者集団を反映していると考えられた．

国外 DIV-NB-301 試験における ITT 解析対象集団 226 例（データカット日：2009 年 6 月 30 日）の構成は，全体で男性が 135 例（59.7%），女性が 91 例（40.3%）であり，登録時の年齢（平均値±標準偏差）は，4.1±2.32 歳（範囲：0.94～15.29 歳）であった．被験者の多くは白人（82%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（87%）であった．被験者の 80%の診断時病期は INSS ステージ 4 であった．ASCT 施行前の治療に対して，被験者の 35%が CR，43%が VGPR，23%が PR を達成した．人口統計学的及び他の基準値の特性は RA 療法群と免疫療法＋RA 群でほぼ同様であった．

国外 DIV-NB-302 試験における ITT 解析対象集団 828 例（データカット日：2013 年 12 月 31 日）の構成は，男性が 494 例（59.7%），女性が 334 例（40.3%）であり，登録時の年齢（平均値±標準偏差）は，4.5±2.8 歳（範囲：0.75～29.4 歳）であった．被験者の多くは白人（73%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（87%）であった．診断時病期のデータを有

する 431 例のうち，371 例（86%）は INSS ステージ 4 であった．ASCT 施行前の治療に対して，被験者の 28%が CR，37%が VGPR，35%が PR を達成した．

2.5.4.5 有効性の解析結果

2.5.4.5.1 無イベント生存率（EFS）

国内 GD2-PI 試験（無病生存期間）

M 療法と G 療法では追跡期間の違いがあるため直接比較することはできないが，登録日を開始日とした追跡調査の結果，有効性の解析対象集団 FAS（M 療法 11 例，G 療法 14 例）における無病生存期間についての累積生存率は，M 療法で 37.4%，G 療法で 61.7%であった（2.7.3.3.2.1.1 参照）．

国内 GD2-PII 試験

登録日から 2 年間の追跡データを用いた最終解析の結果，有効性の解析対象集団 FAS（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）における EFS について，G 療法の米国レジメンに対するハザード比は 0.494（片側 70%CI の上限：0.710）であり，片側 70%CI の上限が 1.854 を下回ったことから，G 療法の米国レジメンに対する非劣性が示された（表 2.5.4.5.1-1）．PPS（G 療法 16 例，米国レジメン 16 例）でも同様の結果であった（ハザード比 0.487（片側 70%CI の上限：0.707））．

FAS における 2 年 EFS 推定値は，G 療法で 80.8%（95%CI：51.4%，93.4%），米国レジメンで 62.3%（95%CI：36.7%，80.0%）であり，Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では，統計学的に有意な差は見られなかった（p 値=0.3076）（2.7.3.3.2.1.2 参照）．

表 2.5.4.5.1-1 EFS（FAS）（GD2-PII 試験）

		ハザード比	片側 70%信頼区間
療法群	G 療法 / 米国レジメン	0.494	[-, 0.710]
信頼上限が 1.854（両群の期待 2 年 EFS 65%，非劣性マージン 20%に対応）を下回った場合に非劣性と判断する．			
		G 療法 (n=16)	米国レジメン (n=19)
EFS			
	中央値（日），95%信頼区間*	- [-, -]	- [534.0, -]
	2 年生存率，95%信頼区間	80.8% [51.4%, 93.4%]	62.3% [36.7%, 80.0%]
群間比較	p 値（Cox 比例 Hazard モデル）	0.3076	-
	p 値（ログランク検定）	0.2975	-

EFS＝無イベント生存率，n＝被験者数
＊：Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した．
登録日から 2 年間の追跡データの解析結果
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 11-7

国外 DIV-NB-301 試験

本試験では 3 年 EFS に免疫療法＋RA 群と RA 療法群の 15%の差を検出するように症例数を設定した．なお，ITT 解析対象集団（免疫療法＋RA 群 113 例，RA 療法群 113 例）における中間解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）で，2 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 66%（56%，76%），RA 療法群で 46%（36%，57%）であり，免疫療法＋

RA 群では RA 療法群と比較し，EFS に著明な改善（p 値=0.0115）が認められたため，本試験無作為化部分は早期終了となった．検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）の結果からも中間解析（主要解析）と同様な結果が得られた（免疫療法＋RA 群 66%（56%，75%），RA 療法群 48%（38%，58%），p 値= 0.0330）．検証的有効性解析から 3 年後のフォローアップ解析では，ITT 解析対象集団（免疫療法＋RA 群 114 例，RA 療法群 114 例）における 3 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 63%（54%，72%），RA 療法群で 51%（42%，60%）であった（p 値=0.0990）．フォローアップ解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群では 57%，RA 療法群では 49%であった（2.7.3.3.2.1.3 参照）．

国外 DIV-NB-302 試験

ITT 解析対象集団（827 例）における 2 年 EFS 推定値（95%CI）は 66%（62%，70%）であり，解析時点で打ち切りとなった被験者は 608 例（74%）であった（2.7.3.3.2.1.4 参照）．

2.5.4.5.2 全生存率（OS）

国内 GD2-PI 試験

M 療法と G 療法では追跡期間の違いがあるため直接比較することはできないが，登録日を開始日とした追跡調査の結果，有効性の解析対象集団 FAS（M 療法 11 例，G 療法 14 例）における全生存期間についての累積生存率は，M 療法で 62.5%，G 療法で 92.9%であった（2.7.3.3.2.2.1 参照）．

国内 GD2-PII 試験

登録日から 2 年間の追跡データを用いた最終解析の結果，イベント（死因を問わない全死亡）が認められた被験者は，G 療法の 1 例（原疾患による死亡）のみであった．OS の中央値は両療法群共に推定されなかった．FAS（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）における 2 年 OS 推定値は，G 療法で 93.8%（95%CI : 63.2%，99.1%），米国レジメンで 100.0%であり，Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では，統計学的に有意な差は見られなかった（p 値=0.9984）（2.7.3.3.2.2.2 参照）．

国外 DIV-NB-301 試験

ITT 解析対象集団（免疫療法＋RA113 例，RA 療法群 113 例）における主要解析の結果，2 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 86%（79%，94%），RA 療法群で 75%（65%，84%）であり，免疫療法＋RA 群では RA 単剤と比較して，OS に有意な改善が認められた（p 値=0.0223）．検証的有効性解析の結果からも主要解析と同様な結果が得られた（免疫療法＋RA 群 85%（78%，93%），RA 療法群 75%（66%，84%），p 値=0.0213）．検証的有効性解析から 3 年後のフォローアップ解析では，3 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 82%（75%，89%），RA 療法群で 68%（59%，77%）であった（p 値=0.0193）．フォロー

アップ解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群では 75%，RA 療法群では 61%であった（2.7.3.3.2.2.3 参照）．

国外 DIV-NB-302 試験

ITT 解析対象集団（828 例）での 2 年 OS 推定値（95%CI）は 83%（80%，87%）であり，解析時点で打ち切りとなった被験者は 714 例（86%）であった（2.7.3.3.2.2.4 参照）．

2.5.4.5.3 無増悪生存期間及び無増悪生存率

国内 GD2-PI 試験

M 療法と G 療法では追跡期間の違いがあるため直接比較することはできないが，登録日を開始日とした追跡調査の結果，有効性の解析対象集団 FAS（M 療法 11 例，G 療法 14 例）における無増悪生存期間についての累積生存率は，M 療法で 36.6%，G 療法で 61.7%であった（2.7.3.3.2.3 参照）．

国内 GD2-PII 試験

登録日から 2 年間の追跡データを用いた最終解析の結果，イベント（死因を問わない全死亡，再発，増悪）が認められた被験者は，G 療法で 3 例，米国レジメンで 7 例であった．無増悪生存期間は中央値において両療法群共に推定されなかった．FAS（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）における 2 年無増悪生存率は，G 療法で 80.8%（95%CI：51.4%，93.4%）で，米国レジメンで 62.3%（95%CI：36.7%，80.0%）であり，Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では，統計学的に有意な差は見られなかった（p 値=0.3076）（2.7.3.3.2.3 参照）．

2.5.4.5.4 腫瘍縮小効果及び疾患ステータス

国内 GD2-PI 試験における INRC 効果判定の結果では，奏効割合（CR＋VGPR＋PR）は，M 療法，G 療法共にコースが進むにつれて増加した．FAS における治療完了又は中止時の奏効割合（CR＋VGPR＋PR）は M 療法 25.0%（2/8 例）で，G 療法 30.0%（3/10 例）であった．奏効例の内訳は，M 療法で CR が 1 例，PR が 1 例，G 療法で CR が 1 例，PR が 2 例であった（2.7.3.3.2.4.1.1 参照）．RECIST 効果判定に基づく最良総合効果の FAS における集計結果では，M 療法の最終コースで PR が 9 例中 1 例（11.1%），G 療法の最終コースでは CR が 10 例中 1 例（10.0%）であった．M 療法，G 療法共に奏効例が認められた（2.7.3.3.2.4.2.1 参照）．

国内 GD2-PII 試験では，FAS（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）のうち腫瘍残存例（G 療法 11 例，米国レジメン 12 例）における INRC に基づく効果判定では，両療法群共にいずれの時期においても CR，VGPR 又は PR は認められなかった．治療完了又は中止時の効果判定結果は，G 療法で反応なし（no response：NR）／SD が 9 例，進行（progressive disease：PD）が 2 例であり，米国レジメンで MR が 2 例，NR／SD が 8 例，PD が 2 例であった（2.7.3.3.2.4.1.2 参照）．腫瘍残存例における RECIST 効果判定に基づく最良総合効果の集計

結果でも，両療法群共に CR 及び PR は認められなかった．評価不能が両療法群共に最も多く（G 療法 9 例，米国レジメン 8 例），PD が両療法群各 2 例，SD が米国レジメンで 2 例あった（2.7.3.3.2.4.2.2 参照）．

2.5.4.5.5 疾患ステータス及び尿中カテコラミン

国外 DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験では，有効性の副次評価項目として疾患ステータス（寛解／SD，再発，PD，続発性悪性腫瘍又は死亡）を評価した．DIV-NB-301 試験で安全性解析対象集団（免疫療法＋RA 群 138 例，RA 療法群 111 例）におけるコース 1～6 の評価では，死亡又は続発性悪性腫瘍は報告されなかった．疾患ステータスが「寛解／SD」であった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群と比較して RA 療法群で低い傾向が認められた．DIV-NB-302 試験で ITT 解析対象集団（828 例）におけるコース 1～6 の評価では，被験者の多くは，プロトコール治療期間を通して「寛解／SD」であった．死亡はコース 1 及びコース 3 に各 1 例で報告され，続発性悪性腫瘍はいずれのコースにも報告されなかった．

国外 DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験共に，試験期間中の尿中カテコラミン値はおおむね安定していた．尿中カテコラミン評価では大多数の被験者は「疾患の徴候なし」と報告された．DIV-NB-301 試験の安全性解析で「疾患進行／新規病変」が 9 例（免疫療法＋RA 群 2 例，RA 療法群 7 例）と報告されたが，RA 療法群に比べ，免疫療法＋RA 群で少なかった．国外 DIV-NB-302 試験で「疾患進行／新規病変」が 18 例（コース 2 で 2 例，コース 3 で 4 例，コース 4 で 3 例，コース 5 で 3 例．コース 6 で 6 例）と報告され，6 例を除き，いずれも PD により死亡又は試験中止に至った（2.7.3.3.2.5 参照）．

2.5.4.5.6 ADCC 活性

国内 2 試験共に有効性の副次的評価項目として ADCC 活性を測定した．

GD2-PI 試験で ADCC 活性は M 療法，G 療法共に測定可能かつエフェクター細胞（effector cell）と標的細胞（target cell）の比（以下，E：T）=10 とした際の活性値は同等レベルを示し，当該免疫療法期間中は維持されていたことが示唆された．G 療法において NK 細胞数の経時的な上昇傾向が認められた．ADCC 活性と好中球，NK 細胞及び単球の相関を明確に示唆するデータは得られなかった．

テラスキャンを用いた ADCC 活性測定では，全被験者を合わせた ADCC 活性の経時的変化はコースを経るごとに低下していく傾向が見られたが，これは主に M 療法に顕著であり，G 療法では ADCC 活性が経時的に維持できる傾向にあった．

また，GD2-PII 試験でテラスキャンを用いた ADCC 活性測定では，E：T 比 10 が最も典型的な値を得られると考え，E：T=10 とした際の ADCC 活性を米国レジメンと G 療法で比較した．ADCC 活性は，ポピュレーションカイネティックにおいて「2 コース目 Day 22 以降 3 コース目治療開始前」及び「5 コース目 Day 22 以降 6 コース目治療開始前」に，G 療法では米国レジメンと比較してやや高い傾向が示されたが，両療法で有意な群間差はなかった．よって，G 療法の ADCC 活性が米国レジメンに比して劣ることはないと考えられた．

2.5.4.5.7 部分集団における検討

国内 2 試験では目標被験者数が限られているため，部分集団での検討は計画しなかった．

国外 DIV-NB-301 試験で，全被験者数の 80%を占める INSS ステージ 4 の被験者（免疫療法＋RA 群 89 例，RA 療法群 92 例）をサブグループとして解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）した結果，2 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 63%（52%，74%），RA 療法群で 42%（31%，54%）であり，免疫療法＋RA 群では RA 療法群と比較し，EFS の統計学的に有意な改善（p 値=0.0150）が認められ，全体と同様な結果であった．また，2 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 85%（76%，93%），RA 療法群で 76%（66%，86%）であり，免疫療法＋RA 群では RA 療法群と比較して，統計学的に有意ではなかったものの（p 値=0.0866），全体での結果と同様，OS に改善の傾向が認められた．

国外 DIV-NB-302 試験で，INSS ステージ 4 の被験者（免疫療法＋RA 群 371 例）におけるサブグループ解析（データカット日：2013 年 12 月 31 日）の結果，2 年 EFS 推定値（95%CI）は 65%（60%，70%）で，2 年 OS 推定値（95%CI）は 84%（80%，88%）であり，解析時点で打ち切りとなった被験者はそれぞれ 236 例（64%）及び 299 例（81%）であった．いずれも全体と同様な結果であった．

また，国外 DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験で，生検により残存病変が確認され，免疫療法＋RA に非無作為に割り付けられた Stratum 07 の被験者を対象に，EFS について国外 CCG-3891 試験[16)]のヒストリカル・コントロール（単独の RA 療法）と比較した．その結果，DIV-NB-301 試験の 25 例における 2 年 EFS 推定値（95%CI）は 32%（11%，53%）で，3 年後のフォローアップ解析での 3 年 EFS 推定値は 33%（16%，51%）であり，いずれも CCG-3891 試験 37 例の 3 年 EFS 推定値（12%±6%）より高かったが，生検で残存病変が認められず免疫療法＋RA に無作為化された被験者の 2 年 EFS 推定値（66%（95%CI：56%，76%））より低かった．したがって，EFS は残存病変が認められる被験者でも免疫療法＋RA により改善されるものの，残存病変の認められない被験者の方が，より優れた改善効果を得ることが示唆された．また，DIV-NB-302 試験で免疫療法＋RA を受けた Stratum 07 の被験者 10 例の 3 年 EFS 推定値（95%CI）は 39%（1%，77%）であり，CCG-3891 試験で単独の RA 療法を受けた被験者の 3 年 EFS 推定値（12%±6%）より高く，DIV-NB-301 試験の Stratum 07 の被験者の 3 年 EFS 推定値（33%（16%，51%））と同程度であった．

国外 DIV-NB-301 試験で，ベースライン時点で測定した重要な予後因子を二分化して EFS 及び OS をグループ間で比較した．その結果を表 2.5.4.5.7-1 に示した．ITT 解析対象集団（全体 226 例）における 2 年 EFS 推定値の比較（データカット日：2009 年 1 月 13 日）では，診断カテゴリ上の年齢区分（p 値=0.0194），登録カテゴリ上の年齢区分（p 値=0.0066），INSS ステージ（p 値=0.0029）及び ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果（p 値=0.0439）で EFS アウトカムに統計学的な有意差が認められた．EFS の改善は，「小児」よりも「幼児及び青年」，INSS ステージ「ステージ 4」よりも「ステージ 2a，3 及び 4s」，ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果「PR」よりも「CR 及び VGPR」の方が大きかった．また，2 年 OS 推定値について，デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid：DNA）倍数性（p 値=0.0068）

及び ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果（p 値=0.0175）で OS アウトカムに統計学的な有意差が認められた．OS の改善は，DNA 倍数性「二倍体」よりも「高二倍体」，ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果「PR」よりも「CR 及び VGPR」の方が大きかった．

表 2.5.4.5.7-1 予後因子別の EFS，OS の解析結果（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）（DIV-NB-301 試験）

ベースラインの予後因子	被験者数 (n=226) n (%)	2 年 EFS %（95%CI）	p 値*1	2 年 OS %（95%CI）	p 値*1
診断時の年齢	--	--	0.3355	--	0.8850
18 ヵ月未満	8 (3.5%)	72.9% (40.6, 105)	--	72.9% (40.6, 105)	--
18 ヵ月以上	218 (96.5%)	55.5% (47.8, 63.1)	--	80.6% (74.4, 86.7)	--
診断時年齢のカテゴリ区分	--	--	0.0194*2	--	0.8453*2
青年（12～18 歳）	5 (2.2%)	--	--	--	--
小児（2～11 歳）	150 (66.4%)	48.2% (38.7, 57.7)	--	82.2% (74.8, 89.6)	--
幼児（28 日～23 ヵ月）	63 (27.9%)	70.5% (58.9, 82.1)	--	74.9% (63.8, 86.0)	--
不明	8 (3.5%)	--	--	--	--
登録時年齢のカテゴリ区分	--	--	0.0066*2	--	0.2560*2
青年（12～18 歳）	5 (2.2%)	--	--	--	--
小児（2～11 歳）	191 (84.5%)	51.0% (42.6, 59.4)	--	79.8% (73.0, 86.6)	--
幼児（28 日～23 ヵ月）	30 (13.3%)	78.9% (65.0, 92.9)	--	81.7% (68.3, 95.0)	--
INSS ステージ	--	--	0.0029*3	--	0.1218*3
ステージ 2a	4 (1.8%)	86.6% (72.1, 101)	--	85.4% (70.1, 101)	--
ステージ 3	26 (11.5%)	--	--	--	--
ステージ 4s	2 (0.9%)	--	--	--	--
ステージ 4	181 (80.1%)	52.3% (44.1, 60.5)	--	79.9% (73.3, 86.6)	--
不明	13 (5.8%)	--	--	--	--
MYCN 遺伝子	--	--	0.2898	--	0.1934
増幅あり	81 (35.8%)	53.1% (41.0, 65.2)	--	72.8% (62.0, 83.7)	--
増幅なし	103 (45.6%)	62.8% (52.0, 73.6)	--	85.9% (77.7, 94.1)	--
不明	42 (18.6%)	--	--	--	--
DNA 倍数性	--	--	0.1589	--	0.0068
二倍体	81 (35.8%)	48.5% (36.4, 60.5)	--	72.2% (61.4, 82.9)	--
高二倍体	97 (42.9%)	62.1% (50.7, 73.5)	--	85.4% (76.8, 94.0)	--
不明	48(21.2%)	--	--	--	--
腫瘍細胞の組織型	--	--	0.0957	--	0.1311
予後良好の組織型	9 (4.0%)	88.9% (68.4, 109)	--	100.0% (100, 100)	--
予後不良の組織型	149 (65.9%)	55.7% (46.6, 64.9)	--	81.0% (73.6, 88.4)	--
不明	68 (30.1%)	--	--	--	--
ASCT 施行前の治療に対する	--	--	0.0439*4	--	0.0175*4
CR	78 (34.5%)	59.8% (51.4, 68.3)	--	84.8% (78.7, 90.9)	--
VGPR	96 (42.5%)	--	--	--	--
PR	52 (23.0%)	45.1% (29.9, 60.3)	--	66.6% (51.6, 81.6)	--
移植した幹細胞のタイプ	--	--	0.3397	--	0.9046
腫瘍細胞除去を行った	57 (25.2%)	64.7% (51.8, 77.5)	--	83.3% (73.4, 93.3)	--
腫瘍細胞除去を行わない	119 (52.7%)	55.7% (45.6, 65.7)	--	81.2% (73.2, 89.1)	--
不明	50 (22.1%)	--	--	--	--

ASCT=自家幹細胞移植，CI=信頼区間，CR=完全奏効，DNA=デオキシリボ核酸，EFS=無イベント生存率，INSS=国際神経芽腫病期分類，n=被験者数，OS=全生存率，PR=部分奏効，VGPR=非常に良い部分奏効
＊1：p 値はログランク検定を用いて算出した．予後因子が「不明」の被験者は解析から除外した．
＊2：各年齢区分に関する p 値は，「小児」vs.「幼児及び青年」の比較における値を報告した．
＊3：INSS ステージに関する p 値は，「ステージ 4」vs.「ステージ 2a，3 及び 4s」の比較における値を報告した．
＊4：ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果に関する p 値は，「CR 及び VGPR」vs.「PR」の比較における値を報告した．
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-11，Table 11-12）から一部改変

2.5.4.5.8 有効性と用法・用量の関係

国内 GD2-PI 試験の第 I 相パートでは, OP-08 は初回採血ポイントである 1 コース目の OP-08 初回投与終了直後（初回投与開始 10～20 時間後）に血漿中から検出された．血漿中 OP-08 濃度は，初回投与開始 82～92 時間後に M 療法及び G 療法共に最高値に達し，C_{max}（平均値±標準偏差，以下同様）は，M 療法で 14.3±3.93 μg/mL，G 療法で 16.7±2.75 μg/mL であった．$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び AUC_{inf} は，M 療法で 146.3±35.46 μg· h/mL 及び 1,814.0±599.04 μg· h/mL，G 療法で 177.8±25.14 μg· h/mL 及び 2,163.9±180.1 μg· h/mL であり，OP-08 の曝露量（C_{max}，AUC）は M 療法と G 療法で同程度であった．

国内 GD2-PII 試験の個々の被験者における各コースの血漿中 OP-08 濃度（C_{trough}）の推移では, コース 1, 2 及び 5 の血漿中 OP-08 濃度（C_{trough}）は, G 療法でそれぞれ 0.63±0.218 μg/mL, 0.69±0.260 μg/mL，1.01±0.484 μg/mL，米国レジメンでそれぞれ 0.68±0.321 μg/mL，0.73±0.330 μg/mL，0.59±0.201 μg/mL であり，G 療法では国外 DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験と同様にコース数の増加に伴い血漿中 OP-08 濃度が上昇する傾向が認められた（2.7.2.3.1.1 参照）．

国外で行われた OP-08 の単独投与試験 [7,18,19]，GM-CSF との併用投与試験 [20-22]，IL-2 との併用投与試験 [23]並びに GM-CSF 及び IL-2 との併用投与試験 [12,13]では，OP-08 の用量を検討した. IL-2 及び GM-CSF と併用投与したときの OP-08 の最大耐量はコースを通して 25 mg/m^2 と定められた．国外 DV-NB-301 試験では，骨髄破壊療法及び ASCT 救済療法後の高リスク神経芽腫患者（ASCT 施行前の治療に対する CR，VGPR 又は PR の奏効例）を対象に，コース 1～5 に OP-08 を 25 mg/m^2 で 5.75～20 時間かけて 4 日間連続して静脈内投与し, GM-CSF 及び IL-2 との併用による OP-08 免疫療法を RA 療法に追加した場合（免疫療法＋RA 群）は，単独の RA 療法と比べ，EFS 及び OS が優れることが示された（2.5.4.5.1 及び 2.5.4.5.2 参照）．部分集団の検討でも全体と同様な結果が得られた．

また，国外 DV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験では，免疫療法＋RA 群で 3 コース以下又は 4 コース以上受けた被験者を対象に曝露－反応関係に関する解析を探索的に実施した．その結果，4 コース以上の治療では 3 コース以下の治療と比較し，EFS 及び OS へのベネフィットが認められ，生存転帰が有意に改善することが示された（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body : Figure 14.2.1.5 及び Figure 14.2.2.4）及び 5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body : Figure 14.2.6 及び Figure 14.2.7）参照）．この 2 試験共に，免疫療法＋RA 群で投与コース数の増加に伴い血漿中 OP-08 濃度が上昇する傾向が認められており（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-15）及び 5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Table 11-9）参照），有効性を裏付ける結果であった．

国内 GD2-PII 試験では，高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例を対象に登録日から 2 年間の追跡データを用いた最終解析の結果, 有用性が確認された米国レジメンに対し，EFS に関する G 療法の非劣性が示された（表 2.5.4.5.1-1 参照）．2 年 EFS 割合，OS 割合及び無増悪生存率はいずれも G 療法と米国レジメンで有意な差は認められず，安全性にも大きな差はなかったことから，高リスク神経芽腫における G 療法の有用性が示唆された．

以上より，神経芽腫患者における OP-08 免疫療法として，G 療法の用法・用量は適切であると判断した．

2.5.4.5.9 長期投与時の有効性及び耐薬性

国外 DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験では，コース 1 の開始（Day 0）からコース 6 の RA 最終投与までの期間は，最大 164 日間であった．本承認申請で予定される用法・用量は，28±4 日を 1 コースとして計 6 コース実施する計画であり，長期間の使用は想定していない．

国内 GD2-PII 試験では，登録日から 2 年間まで追跡調査を実施した．2 年 EFS 推定値（95%CI）は，G 療法で 80.8%（51.4%，93.4%），米国レジメンで 62.3%（36.7%，80.0%）であり，2 年 OS 推定値（95%CI）は，G 療法で 93.8%（63.2%，99.1%），米国レジメンで 100.0%であった．いずれも高い EFS 及び OS が得られた．

また, 米国レジメンを用いた国外 DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験の追跡調査から，OP-08 免疫療法の長期有効性を示唆する以下のデータが得られた．

国外 DIV-NB-301 試験では，登録後の追跡調査期間の中央値（最小値～最大値）は OP-08 免疫療法及び RA を受けた被験者で 830（4～2522）日，RA のみを受けた被験者で 731（7～2495）日であった．ITT 解析対象集団（免疫療法＋RA 群 113 例，RA 療法群 113 例）における主要有効性解析の結果，2 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 66%（56%，76%），RA 療法群で 46%（36%，57%）であった．2 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 86%（79%，94%），RA 療法群で 75%（65%，84%）であった．主要解析から 5 ヵ月後に実施された検証的有効性解析においても同様な結果が得られた．検証的有効性解析から 3 年後のフォローアップ解析では，3 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 63%（54%，72%），RA 療法群で 51%（42%，60%）であり，3 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 82%（75%，89%），RA 療法群で 68%（59%，77%）であった．RA 療法群と比較し，免疫療法＋RA 群で高い生存率を維持する傾向が見られた．INSS ステージ 4 の被験者での 2 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 63%（52%，74%），RA 療法群で 42%（31%，54%）であり，2 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 85%（76%，93%），RA 療法群で 76%（66%，86%）であり，全体と同様な結果であった．

国外 DIV-NB-302 試験では，登録後の追跡調査期間の中央値（最小値～最大値）は 545（6～1663）日であった．2 年 EFS 及び OS の推定値（95%CI）はそれぞれ 66%（62%，70%）及び 83%（80%，87%）であり，DIV-NB-301 試験の主要有効性解析結果とほぼ同様であった．また，INSS ステージ 4 の被験者での 2 年 EFS 推定値（95%CI）は 65%（60%，70%）で，2 年 OS 推定値（95%CI）は 84%（80%，88%）であり，全体と同様な結果であった．

Simon ら[24]が多剤併用化学療法による寛解後のステージ 4 の高リスク神経芽腫患者（1 歳以上，334 例）の長期転帰を 2 つの前向き臨床試験（NB90 試験[25]及び NB97 試験[26]）の患者コホート（観察期間中央値 11.11 年）で比較検討した．2011 年に報告された結果によれば，NB97 試験で OP-08 維持療法を受けた被験者（166 例）では有意な生存ベネフィットが

認められた．9 年 OS 推定値は，NB97 試験の OP-08 維持療法群で 46±4%であり，NB90 試験の低用量化学療法維持群（99 例，34±5%）及び 2 試験の維持療法未実施群（69 例，35±6%）と比較して有意に高かった（それぞれ p 値=0.026，p 値=0.019）．9 年 EFS 推定値は，OP-08 維持療法群（41±4%）で低用量化学療法維持群（31±5%）及び維持療法未実施群（32±6%）と比較して有意ではなかったが（p 値=0.098），高い傾向が見られた．Cox 回帰分析による多変量解析では，OP-08 維持療法群は，維持療法未実施群と比較して，ステージ 4 の高リスク神経芽腫の転帰を有意に改善させた（EFS : p 値=0.021 ; OS : p 値=0.011）．この研究報告の試験対象，デザイン及び用法・用量などは，本承認申請に用いられた国内 2 試験と異なるものの，多剤併用化学療法による寛解後のステージ 4 の高リスク神経芽腫患者に対し OP-08 維持療法による有意な長期生存ベネフィットが認められたことから，参考として本項に示した．

2.5.4.6 有効性の結論

高リスク神経芽腫を対象とした国内 2 試験（GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験）の結果から，G 療法（IL-2，G-CSF 併用 OP-08 免疫療法）の有効性について以下の結論を得た．

GD2-PI 試験では，2～14 歳の神経芽腫の再発例及び高リスク初回治療寛解例を対象に行った追跡調査の結果，G 療法（14 例）の全生存期間についての累積生存率は 92.9%であった．無イベント生存期間及び無増悪生存期間の平均値はいずれも 307.2 日で，無イベント生存期間及び無増悪生存期間についての累積生存率はいずれも 61.7%であった．

GD2-PII 試験では，2～8 歳の高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例を対象に登録日から 2 年間の追跡調査を実施した結果，主要評価項目（EFS）について，登録日から 2 年の EFS 推定値は G 療法 80.8%（95%CI : 51.4%，93.4%），米国レジメン 62.3%（95%CI : 36.7%，80.0%）であった．G 療法の米国レジメンに対するハザード比は 0.494（片側 70%CI の上限 : 0.710）であり，片側 70%CI の上限が 1.854 を下回ったことから，G 療法の米国レジメンに対する非劣性が示された．また，G 療法の登録日から 2 年の OS 推定値は 93.8%（95%CI : 63.2%，99.1%），無増悪生存率の推定値は 80.8%（95%CI : 51.4%，93.4%）であり，いずれも米国レジメン（OS : 100.0%，無増悪生存率 : 62.3%（95%CI : 36.7%，80.0%））と同程度であった．

腫瘍残存例における腫瘍縮小効果の検討では，INRC 及び RECIST に基づく PR 以上の奏効例は認められなかったが，PD は G 療法と米国レジメン共に 2 例のみであった．一方，テラスキャンを用いた ADCC 活性測定では，E : T=10 とした際の ADCC 活性をポピュレーションカイネティックにおいて G 療法と米国レジメンで比較した結果，有意な群間差はなかったものの，「2 コース目 Day 22 以降 3 コース目治療開始前」及び「5 コース目 Day 22 以降 6 コース目治療開始前」に，G 療法の ADCC 活性は米国レジメンに比べてやや高い傾向が示された．この結果は少なくとも G 療法の ADCC 活性は米国レジメンに比して劣るものではないことを示唆した．

以上より，OP-08 をテセロイキン及びフィルグラスチムと交互に併用する G 療法は，高

リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例の維持療法として米国レジメンに劣らない有効性を有すると考えられる.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価計画

2.5.5.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

OP-08，テセロイキン及びフィルグラスチムの 3 剤併用療法の安全性は，再発神経芽腫及び高リスク初回治療寛解例を対象とした GD2-PI 試験と高リスク神経芽腫の集学的治療後寛解例を対象とした GD2-PII 試験で評価した．また，GD2-PII 試験で比較対照とした米国レジメン（OP-08，IL-2（aldesleukin），GM-CSF（sargramostim）及び RA の併用療法）の安全性を評価した 4 つの国外試験（DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験，DIV-NB-303 試験及び DIV-NB-201 試験）の安全性成績も参照した．これらの他に，POG-9347 試験，CCG-0935 試験及び CCG-0935A 試験の 3 試験を加えた 7 国外試験を対象とした併合解析の結果を適宜示した．各試験の概要を表 2.5.5.1.1-1 に示した（試験デザインの詳細は 2.7.3.1.1 参照）．

表 2.5.5.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（次頁に続く）

プロトコール番号 実施国 添付資料番号	対象集団 試験デザイン 試験の相	主要目的	投与方法 投与期間	登録例 安全性評価対象例
国内試験				
GD2-PII 日本 5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章	高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例 無作為化，非盲検，多施設共同，第 IIb 相並行群間比較試験	寛解例の維持療法として，日本レジメン（G 療法）の有用性を米国レジメンと比較・評価する	G 療法 [a] 米国レジメン [b]	登録例：35 例（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例） 安全性解析対象集団：同上
GD2-PI 日本 5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文	難治性（再発例，高リスク初回治療寛解例）神経芽腫患者 非無作為化，非盲検，多施設共同，第 I/IIa 相試験	テセロイキン，M-CSF 併用 OP-08 免疫療法（M 療法）及び M-CSF を G-CSF に変更した療法（G 療法）の 2 療法の実行可能性を確認する	M 療法 [c] G 療法 [a]	登録例：25 例（第 I 相パート 12 例，第 IIa 相パート 13 例） FAS：25 例（M 療法 11 例，G 療法 14 例） 第 I 相パート：M 療法 6 例，G 療法 6 例 第 IIa 相パート：M 療法 5 例，G 療法 8 例

表 2.5.5.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

プロトコール番号 実施国 添付資料番号	対象集団 試験デザイン 試験の相	主要目的	投与方法 投与期間	登録例 安全性評価対象例
国外試験				
DIV-NB-301 米国 5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body	高リスク神経芽腫患者 無作為化，非盲検，多施設共同，第 III 相並行群間比較試験	ASCT 施行前に受けた治療に対して CR，VGPR 又は PR を達成した被験者に，OP-08，GM-CSF 及び IL-2 併用 OP-08 免疫療法を RA 療法に追加した場合（免疫療法＋RA）に，骨髄破壊療法及び自家幹細胞救済療法後の EFS を単独の RA 療法と比較検討する	RA 療法 [d] 免疫療法＋RA[b]	登録例：251 例 安全性解析対象集団：240 例 （免疫療法＋RA 群 134 例，RA 療法群 106 例）
DIV-NB-302 米国 5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body	高リスク神経芽腫患者 非無作為化，非盲検，多施設共同，第 III 相試験（無作為化締め切り後の DIV-NB-301 試験を本試験とする）	DIV-NB-301 試験と同じ	免疫療法＋RA[b]	登録例：838 例 安全性解析対象集団：783 例
DIV-NB-303 米国 5.3.5.2.5-DIV-NB-303-report-body	高リスク神経芽腫患者 非無作為化，非盲検，多施設共同，第 III 相試験	ASCT 施行後の高リスク神経芽腫患者を対象として，GM-CSF，IL-2 及び RA と併用したときの OP-08 の安全性プロファイルを包括的に検討する	免疫療法＋RA[b]	登録例：105 例 安全性解析対象集団：104 例
DIV-NB-201 米国 5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body	高リスク神経芽腫患者 無作為化，非盲検，多施設共同，2 投与順，第 II 相クロスオーバー試験	2 つの独立した施設（UTC 及び NCI）により製造されたキメラ抗体 14.18（ch14.18-UTC 及び ch14.18-NCI）の薬物動態の同等性を評価する	ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI，GM-CSF，IL-2 及び RA を投与 [c]	登録例：28 例 安全性解析対象集団：28 例
POG-9347 試験 米国及びカナダ 5.3.5.2.3-POG-9347-report-body	再発性又は難治性の神経芽腫患者 非盲検，非対照，多施設共同，第 II 相試験	再発性又は難治性の神経芽腫患者を対象に，OP-08 の安全性及び有効性を評価する	OP-08 及び GM-CSF を 2 コース投与（治験責任医師の判断でコース 3 以降も継続可能）	登録例：32 例 安全性解析対象集団：32 例

表 2.5.5.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

プロトコール番号 実施国 添付資料番号	対象集団 試験デザイン 試験の相	主要目的	投与方法 投与期間	登録例 安全性評価対象例
CCG-0935 試験 米国 5.3.5.2.1-CCG-0935-report-body	自家骨髄移植又は末梢血幹細胞移植を施行した，神経芽腫及び他の GD2 陽性悪性腫瘍の小児患者 非盲検，非対照，非無作為化，多施設共同，第 I 相試験	自家骨髄移植又は末梢血幹細胞移植を施行した，神経芽腫及び他の GD2 陽性悪性腫瘍の小児患者を対象に，OP-08 の安全性及び有効性を評価する	OP-08 及び GM-CSF を最大 6 コース投与	登録例：23 例 安全性解析対象集団：23 例
CCG-0935A 試験 米国 5.3.5.2.2-CCG-0935A-report-body	自家骨髄移植直後又は末梢血幹細胞移植救済療法後の神経芽腫及び他の GD2 陽性悪性腫瘍の小児患者 非盲検，非対照，非無作為化，多施設共同，第 I 相試験	自家骨髄移植直後又は末梢血幹細胞移植救済療法後の神経芽腫及び他の GD2 陽性悪性腫瘍の小児患者を対象に，OP-08 の有効性及び安全性を評価する	OP-08，GM-CSF，IL-2 及び RA を投与 [f]（レジメン 3）	登録例：25 例 安全性解析対象集団：25 例

a) コース 1，3，5 では OP-08 に G-CSF（フィルグラスチム）を併用投与し，コース 2，4，6 では OP-08 に IL-2（テセロイキン）を併用投与する．
b) コース 1，3，5 では OP-08 に GM-CSF と RA を併用投与し，コース 2，4 では OP-08 に IL-2 と RA を併用投与し，コース 6 では RA を単独投与する．
c) コース 1，3，5 では OP-08 に M-CSF（ミリモスチム）を併用投与し，コース 2，4，6 では OP-08 に IL-2（テセロイキン）を併用投与する．
d) RA を 6 コース投与する．
e) コース 1 及び 2 で ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI のうち一方を投与し，コース 3，4 及び 5 でもう一方を投与する．これに加え，コース 1，3，5 では GM-CSF と RA を併用投与し，コース 2，4 では IL-2 と RA を併用投与する．
f) コース 1 では OP-08 に GM-CSF を併用投与し，コース 3，5 では OP-08 に GM-CSF と RA を併用投与し，コース 2，4 では OP-08 に IL-2 と RA を併用投与する．

2.5.5.1.2 安全性の評価方法

2.5.5.1.2.1 安全性の評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及びその他の検査項目とした（有害事象の定義及び収集期間等，臨床検査項目，並びにバイタルサイン及びその他の検査項目に関する試験ごとの詳細は 2.7.4.1.1.3 参照）．

2.5.5.1.2.2 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は，いずれの試験も原則，一度でも治験薬が投与された又はプロトコール治療を受けた被験者の集団とした（試験ごとの安全性解析対象集団の詳細は 2.5.5.2 参

照）.

2.5.5.1.2.3 安全性の解析方法

有害事象については，各試験での有害事象，重篤な有害事象，プロトコール治療の中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の発現件数，発現例数及び発現割合を治療群別に要約すると共に，重症度別及び発現時期別の有害事象の発現状況も要約した.

臨床検査及びバイタルサインについては，各検査の測定値が記録された試験では，試験期間中の平均値の変動を要約し，測定値が記録されなかった試験では，有害事象として報告された臨床検査又はバイタルサインの異常の発現状況を要約した（安全性の解析方法の詳細は 2.7.4.1.1.4.2 参照）.

2.5.5.2 曝露状況

2.5.5.2.1 国内試験

2.5.5.2.1.1 GD2-PII 試験

高リスク神経芽腫集学的治療寛解例を対象とした GD2-PII 試験の安全性解析対象集団は，治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者 35 例（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）であった．プロトコール治療を完了した被験者は，35 例のうち G 療法で 15 例（93.8%），米国レジメンで 17 例（89.5%）であった.

両群共にいずれの薬剤についても，用量レベルを下げた被験者はいなかった．コース 1～6 合計の相対用量強度の平均値は，各薬剤で 99.4～112.5%の範囲であった.

2.5.5.2.1.2 GD2-PI 試験

再発神経芽腫（I，IIa）及び高リスク初回治療寛解例（IIa）を対象とした GD2-PI 試験の安全性の解析対象（FAS）は，登録されプロトコール治療を受けた全被験者の 25 例であった．第 I 相パートとしてプロトコール治療を受けた被験者は 12 例（M 療法，G 療法各 6 例），第 IIa 相パートとしてプロトコール治療を受けた被験者は 13 例（M 療法が 5 例，G 療法が 8 例）であった．第 I 相パートではコース 5 までの完了例は M 療法及び G 療法共に 5 例（83.3%）で，第 IIa 相パートではコース 5 までの完了例は M 療法で 4 例（80.0%），G 療法で 6 例（75.0%）であった.

第 I 相パートでは 1 コース目及び 2 コース目の DLT 発現状況に基づき推奨用量が検討された．CSF レジメンについては M 療法，G 療法共に DLT は発現せず，減量コホートの検討は行わなかった．IL-2 レジメンについては M 療法 6 例中 2 例で DLT が発現し，増量コホートの検討は行わなかった．この結果，すべての薬剤は開始用量を推奨用量とすることとなった.

DLT の発現のため，M 療法の 1 例（9.1%）及び G 療法の 1 例（7.1%）でテセロイキンが減量され，G 療法の 1 例（7.1%）でフィルグラスチムが減量された.

2.5.5.2.2 国外試験

2.5.5.2.2.1 DIV-NB-301 試験

高リスク神経芽腫患者を対象としたDIV-NB-301試験の安全性解析対象集団（データカット日：2009年6月30日）は，本試験に登録されプロトコール治療を受けた240例（免疫療法＋RA群134例，RA療法群106例）であった．また，フォローアップ解析時（データカット日：2012年6月30日）の安全性解析対象集団は，本試験に登録されプロトコール治療を受けた246例であった．

安全性解析対象集団（データカット日：2009年6月30日）において，完了したプロトコール治療のコース数（平均値±SD）は5.3±1.49コース，中央値は6コースであり，治療群間で顕著な差異は認められなかった．全6コースのプロトコール治療を完了した被験者の割合は，免疫療法＋RA群及びRA療法群のいずれにおいても70%以上であった．

2.5.5.2.2.2 DIV-NB-302 試験

高リスク神経芽腫患者を対象としたDIV-NB-302試験の安全性解析対象集団は，本試験に登録されプロトコール治療を受け，データカット時点（2013年12月31日）で投与に関するデータが利用可能であった783例であった．

安全性解析対象集団において，完了したプロトコール治療のコース数（平均値±SD）は5.3±1.5コース，中央値は6コースであった．

2.5.5.2.2.3 DIV-NB-303 試験

高リスク神経芽腫患者を対象としたDIV-NB-303試験の安全性解析対象集団は，本試験に登録されプロトコール治療を受けた104例であった．

安全性解析対象集団において，完了したプロトコール治療のコース数（平均値±SD）は5.4±1.33コース，中央値は6コースであった．

2.5.5.2.2.4 DIV-NB-201 試験

高リスク神経芽腫患者を対象としたDIV-NB-201試験の安全性解析対象集団は，本試験に登録されプロトコール治療を受けた28例であった．

ch14.18-UTCの総投与量の平均値±SDは，投与順1で131±22 mg/m^2，投与順2で200±22 mg/m^{2}であった．また，ch14.18-NCIの総投与量の平均値±SDは，投与順1で265±75 mg/m^2，投与順2で199±2 mg/m^{2}であった．なお，投与順1と投与順2ではch14.18-UTC及びch14.18-NCIのコース数が異なることに注意が必要である．

2.5.5.2.2.5 国外試験の併合解析

国外のDIV-NB-301試験，DIV-NB-302試験，DIV-NB-303試験，DIV-NB-201試験，POG-9347試験，CCG-0935試験及びCCG-0935A試験（国外試験全体）では，高リスク神経芽腫患者1184例がOP-08免疫療法の投与を受けた．OP-08の投与コース数は，大多数の被験者

（76%）で 4～5 コースであった．各コースで大多数の被験者に ch14.18-NCI の予定投与量である 100 mg/m^2（ch14.18-UTC 換算で 70 mg/m^2）に近い用量が投与された．OP-08 の投与を受けた被験者の年齢は，高リスク神経芽腫の疫学[27]から予測されたとおり大多数が 2～11 歳であった．また，OP-08 の投与を受けた被験者の大多数（75%）は白人であり，完了したコース数に人種間での明らかな差異は認められなかった．

2.5.5.3　人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は，人種を除き，試験間でおおむね類似していた．高リスク神経芽腫の患者集団の特徴と一致し，被験者の多くは小児であり，INSS に基づく初診時病期が Stage 4 であった．試験ごとの人口統計学的特性及びその他の特性は，2.7.4.1.3 に示した．

2.5.5.4　有害事象

2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象

OP-08，3F8（GD2 に結合するマウス IgG 3 モノクローナル抗体）及び hu14.18-IL-2（IL-2 に遺伝的にリンクされたヒト化 14.18 モノクローナル抗体）などの抗 GD2 抗体を用いた免疫療法に関連する有害事象として，疼痛，過敏症，アレルギー反応及び発熱が多く報告されている．また，蕁麻疹，高血圧，悪心，嘔吐，下痢，視力変化，低カリウム血症，低ナトリウム血症及び肝酵素上昇など，その他の有害事象も抗 GD2 抗体の投与を受けた被験者で報告されている[28]．

2.5.5.4.1.1　国内試験

国内試験では被験者数が少ないこともあり，国外試験のような明確な傾向は認められなかったが，日本レジメンである G 療法での有害事象についてはおおむね以下のような結論が得られた．

- G 療法での主な有害事象は，発熱，血液毒性，肝機能値異常等であった．これらは免疫療法の副作用として知られているものであり，米国レジメンと比較して有害事象の発現傾向に差異は認められなかった．このことから，G 療法と米国レジメンの安全性に大きな差異はないと考えられた．
- G 療法及び米国レジメンにより，疼痛，発熱，アレルギー反応の発現が予測されるが，これらの有害事象に対する支持療法をプロトコール治療として実施した結果，有害事象による投与中止は少なかった．このことから，G 療法により発現が予測される有害事象は，支持療法を実施することで忍容可能と考えられた．

2.5.5.4.1.1.1　GD2-PII 試験

有害事象は，安全性解析対象集団の全ての被験者 35 例（G 療法 16/16 例，米国レジメン 19/19 例）に発現した．

いずれかの群で 50%以上に発現した有害事象は，発熱，低アルブミン血症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，嘔吐，好中球数減少，貧血，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，顔面浮腫，血小板数減少，便秘，倦怠感，食欲減退，腹痛，疼痛，下痢，血中尿素増加，咳嗽，低ナトリウム血症であった．

Grade 3 以上の有害事象は，安全性解析対象集団の全ての被験者（G 療法 16/16 例，米国レジメン 19/19 例）で認められた．Grade 4 の有害事象は，G 療法では好中球数減少，血小板数減少及びリンパ球数減少であり，米国レジメンでは好中球数減少，血小板数減少，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及びリンパ球数減少であった．主な Grade 3 の有害事象は，G 療法では発熱，貧血，血小板数減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少であり，米国レジメンでは発熱，好中球数減少，貧血及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であった．

有害事象の発現状況に関して，G 療法と米国レジメンの間で特筆すべき差異は認められなかった．

2.5.5.4.1.1.2 GD2-PI 試験

有害事象は，FAS の全ての被験者 25 例（M 療法 11/11 例，G 療法 14/14 例）に発現した．

M 療法及び G 療法の双方で発現割合が高かった主な有害事象は，疼痛，低アルブミン血症，好中球数減少，発熱，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血小板数減少，便秘，嘔吐及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であった．

本試験で発現した有害事象の大多数は Grade 1 又は 2 であり，Grade 5 の有害事象は発現しなかった．Grade 3 以上の主な有害事象は，M 療法では好中球数減少，血小板数減少，貧血，発熱，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び白血球数減少であり，G 療法では好中球数減少，血小板数減少，発熱，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，貧血及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった．

有害事象の発現状況に関して，M 療法と G 療法の間で特筆すべき差異は認められなかった．

2.5.5.4.1.2 国外試験

2.5.5.4.1.2.1 DIV-NB-301 試験

有害事象の発現割合（データカット日：2009 年 6 月 30 日）は，免疫療法＋RA 群が 98.5%（132/134 例），RA 療法群が 84.0%（89/106 例）であった．発現割合の高かった有害事象は，免疫療法＋RA 群では発熱，血小板障害，リンパ球減少症，薬物過敏症，低血圧，低ナトリウム血症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，腹痛，ヘモグロビン，嘔吐，下痢及び低カリウム血症であり，RA 療法群では血小板障害，リンパ球減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった．

Grade 3 以上の有害事象は，免疫療法＋RA 群の 96.3%（129/134 例），RA 療法群の 62.3%（66/106 例）に認められた．発現割合の高かった Grade 3 以上の有害事象は，免疫療法＋RA 群ではリンパ球減少症，発熱，血小板障害，低カリウム血症，ヘモグロビン及び顆粒球異常であり，RA 療法群では血小板障害，リンパ球減少症，ヘモグロビン及び顆粒球異常であった. 本試験の被験者が登録前に骨髄破壊的化学療法及び ASCT を受けたことを考慮すると，リンパ球減少症，血小板障害，ヘモグロビン及び顆粒球異常は，本試験の患者集団において想定範囲内の事象であった．

有害事象の発現時期別では，免疫療法＋RA 群は，コース 2，4（IL-2 を投与するコース）で有害事象の発現が多く，重症度の高い有害事象が多く認められ，RA を単独投与したコース 6 では有害事象は少なかった．RA 療法群は，コース 1，2 で有害事象の発現が多く，コースの進行と共に有害事象の発現が減少し重症度も低下した．

フォローアップ解析時（データカット日：2012 年 6 月 30 日）に報告された有害事象は，安全性解析時（データカット日：2009 年 6 月 30 日）に報告された有害事象と類似していた．

2.5.5.4.1.2.2 DIV-NB-302 試験

本試験（免疫療法＋RA を受けた被験者）の有害事象の発現割合は 96.9%（759/783 例）であった．発現割合の高かった有害事象は，低血圧，過敏症，蕁麻疹，毛細血管漏出症候群，発熱，貧血，低カリウム血症及び疼痛であった．

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 85.7%（671/783 例）であった．発現割合の高かった Grade 3 以上の有害事象は発熱，貧血，低カリウム血症，血小板数減少，好中球数減少及びリンパ球数減少であった．本試験の被験者が骨髄破壊的化学療法及び ASCT を完了した直後であったことから，血液学的検査値に関連する有害事象は想定範囲内であった．

有害事象の発現時期別では，発現件数が多かったのはコース 1，2，4 で有害事象の発現が多く，それらのコースでは重症度の高い有害事象が多く認められた．単独の RA 療法を行ったコース 6 では有害事象の発現は少なかった．

2.5.5.4.1.2.3 DIV-NB-303 試験

本試験（免疫療法＋RA を受けた被験者）では，全ての被験者（104/104 例）に有害事象が認められた．主な有害事象は，発熱，低アルブミン血症，貧血，低カルシウム血症，血小板数減少，低ナトリウム血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，白血球数減少，低カリウム血症，低血圧，疼痛，洞性頻脈，高トリグリセリド血症及び咳嗽であった．

Grade 3，4 及び 5 の有害事象はそれぞれ 98%（102/104 例），65%（68/104 例）及び 1%（1/104 例）の被験者に認められた．有害事象の発現件数及び重症度はコースが進むにつれて減少し，有害事象の発現件数が多く重症度が高かったのはコース 1，2 で，有害事象の発現件数が少なく重症度が低かったのはコース 3，5 であった．

2.5.5.4.1.2.4 DIV-NB-201 試験

本試験（免疫療法＋RA を受けた被験者）では，全ての被験者（28/28 例）に有害事象が認められた．主な有害事象は，発熱，低カリウム血症，低アルブミン血症，低ナトリウム血症，咳嗽，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，貧血，低カルシウム血症，疼痛，そう痒症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，高トリグリセリド血症及び腹痛であった．

Grade 3 以上の有害事象は 96.4%（27/28 例）に認められた．主な Grade 3 以上の有害事象は，発熱，低カリウム血症，貧血，低ナトリウム血症及び血小板数減少であった．

本試験では有害事象の発現割合に ch14.18-UTC と ch14.18-UTC の間で幾らかの差異を認めたが，試験全体では顕著な差異は認められなかった．

2.5.5.4.1.2.5 国外試験の併合解析

国外試験全体で，発現割合の高かった有害事象は，低血圧（65%），発熱（55%），過敏症（54%），蕁麻疹（47%），毛細血管漏出症候群（44%），貧血（41%），疼痛（38%），低カリウム血症（38%），血小板数減少（36%），低ナトリウム血症（34%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（32%），リンパ球数減少（31%）及び腹痛（31%）であった．これらの有害事象は，他の抗 GD2 抗体の投与時に多く認められる有害事象と概して一致しており，高リスク神経芽腫の患者集団で予測されるものであった [28]．

免疫療法＋RA 群での有害事象の発現をコース及び重症度別に評価した結果，有害事象の発現割合及び重症度は概してコース 1，2，4 の方がコース 3，5，6 よりも高かった．これらの結果から，経時的に忍容性が改善することと，GM-CSF を投与するコースの方が IL-2 を投与するコースよりも忍容性が良好であることが示唆された．これらの結果は，IL-2 及び GM-CSF の既知の有害事象プロファイル [29,30]から予測されるものであった．

国外試験では，国外第 III 相試験で用いる最終用量が決定されるまで，様々な用量が評価された．Yu らは，再発神経芽腫患者（32 例）を対象とした POG-9347 試験（GM-CSF 併用下で OP-08 の安全性及び有効性プロファイルを評価する第 II 相試験）を実施した [21]．本試験では，GM-CSF を 10 μg/kg で 14 日間投与の併用下で，最大 50 mg/m^2 で 4 日間の OP-08 静脈内投与が最長で 12 コース実施された．OP-08 及び GM-CSF の併用療法の忍容性は良好であり，有害事象のために投与を中止した被験者は 2 例であった．また，本試験中に DLT は報告されなかった．

POG-9347 試験が実施された後，Ozykaynak らは ASCT 後の高リスク神経芽腫患者（23 例）を対象とした CCG-0935 試験（OP-08 及び GM-CSF の併用療法を評価する試験）を実施した [22]．GM-CSF 併用下での OP-08 の最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）は 40 mg/m^2 であった．OP-08 の 50 mg/m^2 投与群では，3 例に DLT が認められた（Grade 3 の過敏症（皮膚発疹），Grade 4 の疼痛及び Grade 4 の嘔吐）．40 mg/m^2 投与群でも DLT（Grade 3 の血液毒性）が認められたが，同投与群での DLT の発現はこの 1 件のみであったため，GM-CSF 併用下での OP-08 の MTD は 40 mg/m^2 と決定された．

本試験の結果に基づき CCG-0935 試験を修正し，GM-CSF，IL-2 及び RA を投与する CCG-

0935A を実施した[12]．CCG-0935A 試験には 25 例が登録され，23 例が OP-08 の投与を受けた．GM-CSF，IL-2，及び RA 併用下での OP-08 の MTD は 25 mg/m^2 であった．DLT として，Grade 3 の感染症（敗血症），Grade 3 の高ビリルビン血症，Grade 3 の活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び Grade 4 の嘔吐が認められた．

CCG-0935 試験及び CCG-0935A 試験は，DIV-NB-301 試験（高リスク神経芽腫患者を対象に免疫療法＋RA の有効性及び安全性を RA 単独療法と比較する第 III 相無作為化試験）で用いる OP-08 免疫療法の投与スケジュールを決定するための先行試験として COG が実施した．本試験では当初，OP-08 を 5～20 時間かけて静脈内投与していたが，試験の実施中に，注入時間が長い方が被験者の忍容性が改善することが判明したため，その後，治験実施計画書を改訂し，注入時間を現在の推奨と同じ 10～20 時間とした．

特定の有害事象の発現割合は，DIV-NB-301 試験の免疫療法＋RA 群の方が，他の試験の OP-08 投与例よりも高かった．発現割合が高かった有害事象（OP-08 投与例全体の 10%超で認められた有害事象）のうち，DIV-NB-301 試験の OP-08＋RA 免疫療法群と他の試験の OP-08 投与例で発現割合に 15%超の差があった有害事象は，発熱，疼痛，血小板数減少，低ナトリウム血症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，腹痛，白血球数減少，下痢及び嘔吐であった．この顕著な差は，有害事象の収集方法及び重症度の評価方法（有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）又は POG/CCG 毒性基準）の違いに起因した可能性がある．また，この差は，DIV-NB-301 試験と他の国外第 III 相試験（DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）での有害事象の報告方法の違いに関連する可能性も考えられる．

DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験では，標的とされた有害事象以外の有害事象の報告対象は重症度が Grade 3 以上としたが, DIV-NB-301 試験では報告対象外とした Grade 1 及び 2 の有害事象がそれぞれ 67%及び 72%の被験者で報告された．一方，DIV-NB-302 試験では報告対象外とした Grade 1 及び 2 の有害事象はそれぞれ 28%及び 52%の被験者で報告された．DIV-NB-301 試験では Grade 1 又は 2 の有害事象の発現割合が相対的に高く，治験実施計画書で要求された以上の有害事象報告を反映している可能性があり, このため DIV-NB-301 試験の有害事象の発現割合が他の試験よりも高くなった可能性がある．有害事象の報告要件を治験実施計画書に追加する（改訂 9B 版）以前は，定期報告が必要な有害事象の要件は電子症例報告書にしか記載されていなかった．その結果として，実施医療機関からの Grade 1 又は 2 の有害事象の報告は，DIV-NB-301 試験（治験実施計画書改訂 9B 版の改訂より前に実施）の方が，DIV-NB-302 試験（治験実施計画書改訂 9B 版の改訂後に実施）よりも多かった可能性が示唆される．Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，DIV-NB-301 試験と DIV-NB-302 試験でおおむね同程度であった．

最終的に，OP-08 の安全性プロファイルを詳細に評価する目的で DIV-NB-303 試験を実施し，Grade 1～5 の有害事象の発現を評価した．DIV-NB-303 試験で報告された有害事象のプロファイルは，他の試験結果から想定されたプロファイルと一致していた．

2.5.5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

2.5.5.4.2.1 死亡

2.5.5.4.2.1.1 国内試験

####### 2.5.5.4.2.1.1.1 GD2-PII 試験

GD2-PII 試験では，早期死亡（試験中又は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡）は認められなかった．なお，G 療法の 1 例が原病により，最終投与後 137 日に死亡した．

####### 2.5.5.4.2.1.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験では，早期死亡（試験中又は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡）は認められなかった．なお，追跡調査中に 3 例の死亡が確認された．M 療法の 1 例は後治療による合併症のため，最終投与後 385 日に死亡した．M 療法の別の 1 例は原病により，最終投与後 425 日に死亡した．また，G 療法の 1 例は原病により，最終投与後 89 日に死亡した．

2.5.5.4.2.1.2 国外試験

####### 2.5.5.4.2.1.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験の安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）では，本試験中の死亡が免疫療法＋RA 群の 20.9%（28/134 例）及び RA 療法群の 29.2%（31/106 例）で報告された．最も多かった死亡理由は「疾患関連」であり，次いで「多臓器不全」，「その他」及び「詳細不明」であった．「その他」の死亡理由には，IL-2 過量投与後の全身性炎症反応症候群が含まれた．

死亡した 59 例のうち，免疫療法＋RA 群の 4 例と RA 療法群の 1 例は治験薬最終投与から 30 日以内に死亡した．死亡理由は，免疫療法＋RA 群の「その他」（IL-2 過量投与後の全身性炎症反応症候群）1 例を除き，いずれも「疾患関連」であった．

フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）では，免疫療法＋RA 群の 28.5%（39/141 例），RA 療法群の 39.4%（43/109 例）で死亡が報告された．

####### 2.5.5.4.2.1.2.2 DIV-NB-302 試験

データカット時点（2013 年 12 月 31 日）において，被験者の 14.8%（116/783 例）で死亡が報告された．最も多かった死亡理由は「疾患関連」であった．

死亡した 116 例のうち，9 例は治験薬最終投与から 30 日以内に死亡した．死亡理由の内訳は，「疾患関連」が 5 例，「感染症」が 1 例，「多臓器不全」が 1 例，「その他」が 2 例（急性呼吸窮迫症候群及び頭蓋内出血）であった．

####### 2.5.5.4.2.1.2.3 DIV-NB-303 試験

データカット時点において，被験者の 1.9%（2/104 例）で死亡が報告された．死亡理由は，PD に伴う低酸素症が 1 例，心停止（NCI は後に事象名を「突然死」に変更）が 1 例であった．

2.5.5.4.2.1.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験では死亡は報告されなかった.

2.5.5.4.2.1.2.5 国外試験の併合解析

国外試験全体（1184 例）では，死亡が 227 例（19%）で報告された.

治験薬最終投与から 30 日以内の死亡が 28 例(2%)で報告された. 死亡理由は大多数(79%)が治験責任医師により疾患関連と判断されたが，4 例の死亡理由は「その他」であり，内訳は IL-2 の過量投与後の全身性炎症反応症候群／毛細血管漏出症候群，肺出血，心停止及び頭蓋内出血であった.

また，治験薬最終投与から 30 日より後の死亡が 199 例（17%）で報告された．死亡理由は大多数（94%）が治験責任医師により疾患関連と判断されたが，8 例の死亡理由は「その他」であり，内訳は転移性疾患による心肺停止（1 例），心不全（1 例），呼吸不全（2 例），疾患進行に続発する呼吸不全（1 例），頭蓋内／中枢神経系出血（3 例）であった.

国外試験で報告された OP-08 を含むレジメンでの死亡は，DIV-NB-301 試験の IL-2 の過量投与による死亡例を除き，おおむね高リスク神経芽腫の患者集団で予測されるものであった.

2.5.5.4.2.2 重篤な有害事象

OP-08 の臨床試験中に報告された重篤な有害事象は, 以下の点を考慮すると予測される範囲内であった. ただし，重篤な有害事象の発現割合は高く，神経芽腫患者に OP-08 免疫療法を実施する際には注意深くモニタリングする必要がある.

1）神経芽腫はほとんどが小児年齢であり，重篤な疾患であること
2）骨髄破壊的化学療法及び ASCT 施行後の患者を試験に組み入れていること
3）被験者には治験薬の投与のために中心静脈カテーテルが挿入されていること
4）被験者が治験薬以外に様々な併用薬剤を投与されていること

2.5.5.4.2.2.1 国内試験

2.5.5.4.2.2.1.1 GD2-PII 試験

重篤な有害事象の発現割合は，G 療法が 25.0%（4/16 例）（医療機器関連感染 2 例，肺臓炎及び肺水腫各 1 例），米国レジメンが 5.3%（1/19 例）（口唇感染 1 例）であった．肺臓炎，肺水腫及び口唇感染は副作用であった．いずれの重篤な有害事象も，転帰は「回復」であった.

2.5.5.4.2.2.1.2 GD2-PI 試験

重篤な有害事象の発現割合は，M 療法が 36.4%（4/11 例）（カテーテル関連感染 2 例，カテーテル関連感染及び発熱 1 例，視神経萎縮 1 例），G 療法が 50.0%（7/14 例）（カテーテル関連感染 4 例，肺感染 1 例，膵炎 1 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例）で

あった.

治験薬との因果関係は，M 療法の 1 例（視神経萎縮）及び G 療法の 3 例（カテーテル関連感染，膵炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）では治験薬との因果関係が否定されなかったが，その他の事象は因果関係が否定された．転帰は，M 療法の視神経萎縮が「未回復」であったが，その他の事象の転帰は「回復」又は「軽快」であった.

2.5.5.4.2.2.2 国外試験

2.5.5.4.2.2.2.1 DIV-NB-301 試験

重篤な有害事象の発現割合（データカット日：2009 年 9 月 30 日）は，免疫療法＋RA 群が 51%（70/138 例），RA 療法群が 4%（4/106 例）であった．本試験の治験実施計画書では，市販薬の投与下で有害事象が発現した場合，Grade 4 の未知の有害事象及び Grade 5 の有害事象のみを報告するよう規定した．重篤な有害事象の発現割合及び発現件数に関する治療群間の差は，この有害事象報告要件の違いに一部起因すると考えられた.

発現割合の高かった重篤な有害事象は，免疫療法＋RA 群では感染症および寄生虫症，その他，低血圧，低カリウム血症，カテーテル関連感染，アナフィラキシー，発熱及び毛細血管漏出症候群であり，RA 療法群ではカテーテル関連感染であった.

フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）に含まれた被験者（2012 年 9 月 30 日までに発現）での重篤な有害事象の発現割合は，免疫療法＋RA 群が 51%（72/141 例），RA 療法群が 4%（4/109 例）であり，発現割合の高かった重篤な有害事象は，前のデーカットとおおむね同様であった.

2.5.5.4.2.2.2.2 DIV-NB-302 試験

本試験（免疫療法＋RA を受けた被験者）の重篤な有害事象の発現割合は 57%（447/783 例）であった．発現割合の高かった重篤な有害事象は，低血圧，発熱，毛細血管漏出症候群，感染症および寄生虫症，その他及びアナフィラキシーであった.

2.5.5.4.2.2.2.3 DIV-NB-303 試験

本試験（免疫療法＋RA を受けた被験者）の重篤な有害事象の発現割合は 90%（94/104 例）であった．発現割合の高かった重篤な有害事象は，リンパ球数減少，貧血，好中球数減少，カテーテル関連感染，低血圧，発熱，低カルシウム血症，低ナトリウム血症及び白血球減少であった.

2.5.5.4.2.2.2.4 DIV-NB-201 試験

重篤な有害事象の発現割合は，ch14.18-UTC 投与時が 63.0%（17/27 例），ch14.18-NCI 投与時が 44.4%（12/27 例）であった．発現割合の高かった重篤な有害事象は，発熱，医療機器関連感染，ウイルス性胃腸炎及び低カリウム血症であった.

2.5.5.4.2.2.2.5 国外試験の併合解析

国外試験全体のうち，国外第 III 相試験（DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）で免疫療法＋RA を受けた被験者で多く認められた重篤な有害事象は，低血圧（16%），発熱（13%），毛細血管漏出症候群（11%），感染症および寄生虫症（11%），カテーテル関連感染（10%），アナフィラキシー（9%）及び低カリウム血症（8%）であった．有害事象と同様に，重篤な有害事象の発現割合及び重症度はコース 1，2 の方がコース 3，4，5，6 よりも高かった．

2.5.5.4.2.3 その他の重要な有害事象

プロトコール治療中止に至った有害事象及び国外試験で得られた安全性プロファイル及び本併用療法の薬理作用から関連が考えられる有害事象を特に注目すべき有害事象として定義した．なお，国内試験では「治療を中止」又は「治験薬投与を中止」，国外試験では「プロトコール治療を中止」の表記を使用したが，本項ではプロトコール治療中止に至った有害事象で統一した．

2.5.5.4.2.3.1 プロトコール治療中止に至った有害事象

プロトコール治療中止に至った有害事象の発現は，いずれの試験でも少なく，事象の種類等に一定の傾向は認められなかった．

2.5.5.4.2.3.2 国内試験

2.5.5.4.2.3.2.1 GD2-PII 試験

プロトコール治療中止に至った有害事象は，G 療法では認められず，米国レジメンでは被験者の 10.5%（2/19 例）に認められた．内訳は，好中球数減少（Grade 4）及び血小板数減少（Grade 4）であった．

2.5.5.4.2.3.2.2 GD2-PI 試験

プロトコール治療の中止に至った有害事象は，第 I 相パートの被験者の 8.3%（1/12 例）に 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加），第 IIa 相パートの被験者の 23.1%（3/13 例）に 5 件（白血球数減少，好中球数減少及び血小板数減少が 1 例，膵炎が 1 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例）報告された．

2.5.5.4.2.3.3 国外試験

本項には DIV-NB-303 試験及び DIV-NB-201 試験で報告されたプロトコール治療の中止に至った有害事象を示した．なお，国外試験の併合解析の結果も併せて示した．

2.5.5.4.2.3.3.1 DIV-NB-303 試験

本試験（免疫療法＋RA を受けた被験者）では，プロトコール治療中止に至った有害事象は被験者の 7.7%（8/104 例）に認められた．内訳はアレルギー反応が 4 例，アナフィラキシー，疼痛，不随意運動及び高血圧が各 1 例であった．

2.5.5.4.2.3.3.2 DIV-NB-201 試験

本試験（免疫療法＋RA を受けた被験者）では，プロトコール治療中止に至った有害事象は被験者の 10.7%（3/28 例）に認められた．内訳は，疾患進行，血清病及び左眼の散瞳が各 1 例であった．

2.5.5.4.2.3.3.3 国外試験の併合解析

国外試験全体で, 221 例(19%)が試験を早期中止した. 中止の主な理由は, 疾患進行(37%), 被験者の申し出（18%），有害事象（15%），疾患進行／効果不十分（10%）及び治験責任医師の判断（10%）であった．試験の早期中止に至った有害事象について一貫した記録はされていないが，利用可能なデータに基づくと，その内訳は，アレルギー反応／アナフィラキシーが 6 例（CCG-0935A 試験及び DIV-NB-303 試験），低血圧が 1 例（CCG-0935A 試験），高血圧が 1 例，不随意運動が 1 例（DIV-NB-303 試験），疼痛が 1 例，IL-2 の過量投与後の毛細血管漏出症候群が 1 例（DIV-NB-301 試験），血清病が 1 例，ニューロパチーが 1 例（DIV-NB-201 試験）であった．

2.5.5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

国外試験では，RA 療法に OP-08 免疫療法を追加することで，RA 療法群と比較して有害事象の発現件数及び重症度は顕著に増加した．この所見は，OP-08 免疫療法の追加に伴い，その既知の有害事象プロファイル及びその作用機序から予測されるものであった．GM-CSF 及び IL-2 などのサイトカインは，好中球，好酸球，単球，マクロファージ，T 細胞，B 細胞，NK 細胞及びリンホカイン活性化キラー細胞などの免疫細胞の増殖・分化を刺激することで，ADCC を活性化させる [31-33]．この免疫活性化は，毛細血管漏出症候群，電解質異常及び過敏症反応など，多くの有害事象に関連している [29,30,34-36]．サイトカインの投与で発現することが知られているこれらの有害事象に加えて，OP-08 作用機序より，OP-08 の投与によって特定の有害事象が発現することが予測された．

OP-08 の国外試験で得られた安全性プロファイル及び本剤の薬理作用から関連が考えられる特に注目すべき有害事象として，アレルギー反応，神経毒性，毛細血管漏出症候群，疼痛に関連する事象，感染に関連する事象，低酸素症及び呼吸困難に関連する事象，非定型溶血症候群，肝機能障害，低血圧に関連する事象，血液毒性，注入時反応及び免疫原性の発現を設定した．低血圧に関連する事象，血液毒性，注入時反応及び免疫原性以外の定義には，米国等での製造販売承認申請のために実施された国外試験の併合解析で用いたものと同じ定義を用いた（注目すべき有害事象の試験ごとの詳細は 2.7.4.2.1.5 参照）．

2.5.5.4.3.1 アレルギー反応

OP-08 がマウス-ヒトキメラ型 mAb であること，また OP-08 が CDC 及び ADCC を媒介することを考慮すると，アレルギー反応を含む免疫関連の有害事象の発現が予測される.

アレルギー反応に含めた基本語は，過敏症，蕁麻疹，アナフィラキシー反応，そう痒症，顔面浮腫，気管支痙攣，発疹，限局性浮腫，喘鳴，斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹などであった.

2.5.5.4.3.1.1 国内試験

国内試験で発現割合が高かったアレルギー反応（発現割合が 20%以上）は，GD2-PII 試験では, G 療法で顔面浮腫 (81.3%) , 蕁麻疹 (37.5%) , 末梢性浮腫 (25.0%) 及び浮腫 (25.0%) , 米国レジメンで顔面浮腫（63.2%），そう痒症（36.8%），斑状丘疹状皮疹（26.3%），蕁麻疹（21.1%），末梢性浮腫（21.1%）及び発疹（21.1%）であり，G 療法と米国レジメンで顕著な差異は認められなかった.

GD2-PI 試験では，M 療法でそう痒症（72.7%），顔面浮腫（45.5%）及び蕁麻疹（45.5%），G 療法で顔面浮腫（71.4%），そう痒症（50.0%），蕁麻疹（35.7%），過敏症（28.6%），末梢性浮腫（21.4%）及び発疹（21.4%）であった.

国内 2 試験で認められた発現割合が高かったアレルギー反応は, おおむね同様であった.

2.5.5.4.3.1.2 国外試験

国外試験で発現割合が高かったアレルギー反応（発現割合が 10%以上）は，DIV-NB-301 試験では免疫療法＋RA 群で蕁麻疹（36.6%），浮腫（17.2%）及び発疹（14.2%），RA 療法群で発疹（11.3%）であった.

DIV-NB-302 試験では, 過敏症 (58.9%) , 蕁麻疹 (53.8%) 及びアナフィラキシー反応 (17.4%) であり, DIV-NB-303 試験では, そう痒症 (59.6%) , 丘疹性皮疹 (54.8%) , 顔面浮腫 (51.0%) , 蕁麻疹（43.3%），過敏症（36.5%），末梢性浮腫（32.7%），喘鳴（15.4%），眼窩周囲浮腫（14.4%），限局性浮腫（14.4%）及び気管支痙攣（10.6%）であった.

DIV-NB-201 試験では，ch14.18-UTC 投与時でそう痒症（63.0%），顔面浮腫（37.0%），蕁麻疹（器官別大分類（system organ class : SOC）「皮膚および皮下組織障害」）（29.6%），発疹（25.9%），末梢性浮腫（14.8%），眼窩周囲浮腫（14.8%），浮腫（11.1%）及び斑状丘疹状皮疹（11.1%），ch14.18-NCI 投与時でそう痒症（51.9%），顔面浮腫（29.6%），発疹（25.9%），蕁麻疹（SOC「皮膚および皮下組織障害」）（22.2%），浮腫（11.1%），末梢性浮腫（11.1%）及び過敏症（11.1%）であった.

なお，国外試験の併合解析では，治験薬に関連したアレルギー反応は 883 例に 3704 件であった．アレルギー反応の発現割合はコース 1，2，4 の方がコース 3，5，6 よりも高かった．また，Grade 3 及び 4 のアレルギー反応の発現割合はコース 2，4 の方がコース 1，3，5，6 よりも高く，アレルギー反応の重症度はコース 2，4 で高かった.

アレルギー反応は，神経芽腫の特性に関連した症状ではないため，異種タンパク（モノク

ローナルキメラ抗体）の注入が原因と考えられ，モノクローナルキメラ抗体の投与を受けた患者でよく見られる症状であり，併用療法で用いた薬剤の一部又は全てに起因すると考えられる．

結論として，OP-08 の投与時にアレルギー反応の発現が予測されるが，OP-08 と併用する GM-CSF[30]や IL-2[29]などのサイトカインも添付文書にて過敏症反応に関連することに留意することが必要であると注意喚起している．米国の prescribing information では重篤な注射時反応を予防するため投与前の輸液投与及び予防薬の投与を求めている．この注意に準じて国内試験では，アレルギー反応を予防するため OP-08 の各投与コースの前に支持療法薬を投与して実施した．

2.5.5.4.3.2 神経毒性

OP-08 は，末梢神経細胞及び眼構造に発現する GD2 抗原に結合することが知られている[37-43]．この作用機序より，神経系及び眼組織に発現している GD2 抗原に OP-08 が結合し，神経毒性を生じることが予測される．OP-08 に関連する神経毒性には，末梢性感覚ニューロパチー，末梢性運動ニューロパチー，霧視，羞明，散瞳，脊髄炎及び横断性脊髄炎などが含まれる．UTC が実施した幼若サルを用いた 4 日間の反復投与忍容性試験（ch14.18 TOX-001）及び 5 ヵ月間反復投与毒性試験（ch14.18 TOX-002）でニューロパチーと一致する組織病理学的変化が認められたことにより，OP-08 と神経毒性との関連が更に支持された（2.6.6.3.2 及び 2.6.6.3.3 参照）

2.5.5.4.3.2.1 末梢性ニューロパチー関連の事象

末梢性ニューロパチーの発現機序は不明であるが，GD2 は様々な神経組織の構成物に発現することが知られており，OP-08 が末梢神経又はミエリン上の GD2 抗原に結合することで末梢性ニューロパチーを引き起こす可能性が考えられる[37-41]．さらに，化学療法が末梢性ニューロパチーと関連することが知られている．ASCT で用いた化学療法により末梢性ニューロパチーが発現し[44,45]，これが OP-08 免疫療法の開始時まで継続又は悪化した可能性が考えられる．

2.5.5.4.3.2.1.1 国内試験

GD2-PII 試験では末梢性ニューロパチー関連の事象に該当する有害事象は認められなかったが，GD2-PI 試験において G 療法の 1 例（7.1%）に末梢性感覚ニューロパチーが認められた．

2.5.5.4.3.2.1.2 国外試験

国外試験で認められた末梢性ニューロパチー関連の事象（発現割合，以下同様）は，DIV-NB-301 試験では免疫療法＋RA 群，RA 療法群共に末梢性ニューロパチー（免疫療法＋RA 群：13.4%，RA 療法群：5.7%）及び筋力低下（免疫療法＋RA 群：0.7%，RA 療法群：0.9%）

であった.

DIV-NB-302 試験では末梢性感覚ニューロパチー（1.3%），末梢性運動ニューロパチー（0.8%）及び筋力低下（0.5%）であり，DIV-NB-303 試験では末梢性感覚ニューロパチー（11.5%），筋力低下（2.9%），錯感覚（1.9%）及び末梢性運動ニューロパチー（1.0%）であった.

DIV-NB-201 試験では，ch14.18-UTC 投与時の 1 例（3.7%）に発現した錯感覚及び ch14.18-NCI 投与時の 1 例（3.7%）に発現した末梢性ニューロパチーであった.

なお，国外試験の併合解析では，末梢性ニューロパチー関連の事象（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など）は 71 件であった.

以上のように，国外試験で認められた末梢性ニューロパチー関連の事象の発現割合は，DIV-NB-301 試験の末梢性ニューロパチー（13.4%）及び DIV-NB-303 試験の末梢性感覚ニューロパチー（11.5%）を除いて 5%未満であった.

2.5.5.4.3.2.2 眼部神経学的障害

眼部神経学的障害の報告はまれであるものの，GD2 が眼部及び眼関連の神経血管構造に発現していることから，特に注目すべき有害事象とした.

眼部神経学的障害に関しては以下のような報告がある.

非臨床では，様々な動物種及びヒトにおいて，網膜及び眼部構造で GD2 が染色されることが確認されている．Sibille らは液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて，ヒトの網膜及び関連する神経血管構造（視神経）におけるガングリオシドの発現を包括的に解析した[43]. 網膜では広範なガングリオシドの発現が確認され，複数の主要なガングリオシドは脳と共通していた．網膜では a-シリーズ及び b-シリーズのガングリオシドが豊富に発現することが示され，特に網膜，毛様体及び視神経では GD2 の発現も検出された．また，臨床関連では Kremens らより，German Collaborative Neuroblastoma Study NB97 において OP-08 の投与を受けた高リスク神経芽腫の小児患者 85 例の結果[46]より，眼部症状の大半は投与完了後に発現したが，経時的に改善又は消失し OP-08 の再投与時に再発又は悪化は認められなかったとの報告がある.

2.5.5.4.3.2.2.1 国内試験

GD2-PII 試験では，眼部神経学的障害に該当する有害事象は認められず，GD2-PI 試験では，G 療法の 1 例（7.1%）に視力低下，M 療法の 1 例（9.1%）に視神経障害が認められた.

2.5.5.4.3.2.2.2 国外試験

国外試験で認められた主な眼部神経学的障害は, DIV-NB-301 試験では, 免疫療法＋RA 群で羞明（2.2%）及び霧視（2.2%），RA 療法群で羞明（1.9%）であった.

DIV-NB-302 試験では，霧視（1.5%），羞明（0.9%），散瞳（0.6%）及び固定瞳孔（0.4%）であり，DIV-NB-303 試験では，霧視（4.8%），羞明（3.8%），視神経障害（1.9%）及び光

線過敏性反応（1.9%）であった.

DIV-NB-201 試験では，ch14.18-UTC 投与時で散瞳（SOC「眼障害」）（3.7%）及び瞳孔反射障害（3.7%），ch14.18-NCI 投与時で羞明（7.4%），霧視（7.4%），散瞳（SOC「眼障害」）（3.7%）及び散瞳（SOC「神経系障害」）（3.7%）であった.

なお，国外試験の併合解析では，眼部神経学的障害の発現は 44 例（64 件）で，コース 2 での発現が多かった（24 例，2%）．また，眼部神経学的障害の重症度は大多数が Grade 1 又は 2 で，Grade 3 及び 4 はそれぞれ 17 件及び 2 件であった.

2.5.5.4.3.2.3 横断性脊髄炎

横断性脊髄炎は，国外での OP-08 の製造販売承認後の安全性シグナル検出活動で重要なリスクとして特定された．事象名に脊髄炎又は横断性脊髄炎を含む有害事象は，国外の安全性評価対象試験（DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験，DIV-NB-303 試験及び DIV-NB-201 試験）以外の臨床試験及び市販後でそれぞれ 1 件及び 3 件認められた．国内の臨床試験では横断性脊髄炎は報告されなかった.

2.5.5.4.3.2.4 可逆性後白質脳症症候群

脳症は aldesleukin（IL-2）の投与時に予測される有害事象である [29]．OP-08 の投与を受けた国外の患者で可逆性後白質脳症症候群が報告されている．国内の臨床試験では可逆性後白質脳症症候群は報告されなかった.

2.5.5.4.3.3 毛細血管漏出症候群

2.5.5.4.3.3.1 国内試験

GD2-PII 試験及び GD2-PI 試験では，毛細血管漏出症候群は認められなかった.

2.5.5.4.3.3.2 国外試験

国外試験の毛細血管漏出症候群の発現割合は，RA 単独群と比較した DIV-NB-301 試験では免疫療法＋RA 群（39.6%）が RA 療法群（0.9%）よりも高かった．DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験では，それぞれ 47.0%及び 50.0%であり，DIV-NB-201 試験では，ch14.18-UTC 投与時，ch14.18-NCI 投与時共に 22.2%（6/27 例）であった.

なお，国外試験の併合解析では，毛細血管漏出症候群の発現割合は 45%で，おおむねコースの進行と共に発現割合が減少した（毛細血管漏出症候群の発現割合：コース 1～6 でそれぞれ 19%，29%，12%，22%，10%及び 1%未満）.

なお，DIV-NB-301 試験では，毛細血管漏出症候群の発現割合はコース 2，4 の方がコース 1，3，5 よりも 2 倍近く高く，毛細血管漏出症候群の発現は IL-2 に起因することが示唆された．IL-2 は毛細血管漏出症候群を引き起こすことが知られているため，この結果は予測されるものであった.

2.5.5.4.3.4 疼痛に関連する事象

疼痛は OP-08 の投与時に最も多く認められる有害事象の 1 つである．In vitro 試験では，OP-08 に起因する疼痛には，末梢神経繊維での ADCC 活性及び CDC 活性の誘導が関与していることが示された．公表文献によると，OP-08 が GD2 抗原に結合することで，ラット動物モデルの機械的疼痛閾値を低下させ，異所性神経活動を誘導し [39]，機械的アロディニアを引き起こす [40]とされている．また，Sorkin らは，ラットにおける OP-08 によるアロディニアは，補体カスケードの活性化によるものであり，部分的には膜攻撃複合体の形成，特に補体因子 C5a の放出によるものであるとしている [47]．近年，Tong らにより，疼痛の発生に関与することが知られるN-メチル-D-アスパラギン酸受容体NR2Bサブユニット経路にGD2が関与している可能性が in vitro で示された [48]．

2.5.5.4.3.4.1 国内試験

国内試験では，疼痛予防の前投与をプロトコール治療として行った．

国内試験で発現割合が高かった疼痛に関連する事象（発現割合が 10%以上）は，GD2-PII 試験では G 療法で腹痛（62.5%），疼痛（62.5%），四肢痛（18.8%）及び頚部痛（12.5%）であり，米国レジメンで腹痛（57.9%），疼痛（57.9%），四肢痛（15.8%），口腔内痛（10.5%）及び肛門周囲痛（10.5%）であり，G 療法と米国レジメンで顕著な差異は認められなかった．

GD2-PI 試験では，M 療法で疼痛（100.0%）歯肉痛，腹痛，背部痛（各 9.1%），G 療法で疼痛（100.0%），腹痛（7.1%）であり，M 療法と G 療法で顕著な差異は認められなかった．

2.5.5.4.3.4.2 国外試験

国外試験では，疼痛予防の前投与を推奨治療として行った．

国外試験で発現割合が高かった疼痛に関連する事象（発現割合が 10%以上）は，RA 単独群と比較した DIV-NB-301 試験では免疫療法＋RA 群で腹痛（56.0%），疼痛（33.6%），四肢痛（18.7%），背部痛（11.9%）及び神経痛（11.9%）であり，RA 療法群で 10%以上に発現した事象はなかった．

DIV-NB-302 試験では，疼痛（33.0%），腹痛（23.6%）及び四肢痛（11.7%）であり，DIV-NB-303 試験では，疼痛（77.9%），腹痛（65.4%），四肢痛（47.1%），背部痛（24.0%）及び頚部痛（16.3%）であった．

DIV-NB-201 試験では, ch14.18-UTC 投与時で疼痛（59.3%）, 腹痛（48.1%）, 四肢痛（33.3%）及び背部痛（14.8%）, ch14.18-NCI 投与時で疼痛（44.4%）, 腹痛（40.7%）及び四肢痛（40.7%）であった．

なお，国外試験の併合解析で，治験薬と関連ありの疼痛に関連する事象は 733 例に 3,366 件発現した．

2.5.5.4.3.5 感染に関連する事象

2.5.5.4.3.5.1 国内試験

国内試験で発現割合が高かった感染に関連する事象（発現割合が 10%以上）は，以下になる. GD2-PII 試験では G 療法で医療機器関連感染（25.0%），米国レジメンで結膜炎（15.8%），医療機器関連感染（10.5%）及び上気道感染（10.5%）であり，G 療法と米国レジメンで顕著な差異は認められなかった.

GD2-PI 試験では，M 療法で医療機器関連感染（27.3%）及び上気道感染（27.3%），G 療法で医療機器関連感染（28.6%）であった.

2.5.5.4.3.5.2 国外試験

国外試験で発現割合が高かった感染に関連する事象（発現割合が 10%以上）は，DIV-NB-301 試験では免疫療法＋RA 群で敗血症（17.9%）及び医療機器関連感染（17.2%），RA 療法群で医療機器関連感染（11.3%）であった.

DIV-NB-302 試験では，医療機器関連感染（13.9%）であり，DIV-NB-303 試験では，医療機器関連感染（38.5%）及び感染性小腸結腸炎（10.6%）であった.

DIV-NB-201 試験では，ch14.18-UTC 投与時で医療機器関連感染（14.8%）であり，ch14.18-NCI 投与時で 10%以上に発現した事象はなかった.

2.5.5.4.3.6 低酸素症及び呼吸困難に関連する事象

2.5.5.4.3.6.1 国内試験

国内試験で認められた主な低酸素症及び呼吸困難に関連する事象は，低酸素症であった. 低酸素症の発現割合は，GD2-PII 試験では G 療法で 31.3%，米国レジメンで 21.1%であり，GD2-PI 試験では M 療法で 18.2%，G 療法で 64.3%であった.

2.5.5.4.3.6.2 国外試験

国外試験で認められた主な低酸素症及び呼吸困難に関連する事象は，低酸素症であった. 低酸素症の発現割合は，DIV-NB-301 試験では免疫療法＋RA 群で 23.9%，RA 療法群で 1.9%であった. DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験では，それぞれ 14.2%及び 43.3%であり，DIV-NB-201 試験では，ch14.18-UTC 投与時及び ch14.18-NCI 投与時のいずれも 18.5%であった.

2.5.5.4.3.7 非定型溶血性尿毒症症候群

国外試験である DIV-NB-302 試験では，OP-08 の初回コースを受けた後，感染を伴わず，腎不全，電解質異常，貧血及び高血圧に至った非定型溶血性尿毒症症候群（基本語：溶血性尿毒症症候群）が 1 例に 2 件発現した．2 件目の事象は，OP-08 の再投与によって再発した非定型溶血性尿毒症症候群であった．国内の臨床試験では非定型溶血性尿毒症症候群は報告されなかった.

2.5.5.4.3.8 肝機能障害

2.5.5.4.3.8.1 国内試験

国内試験で発現割合が高かった肝機能障害（発現割合が 30%以上）は，GD2-PII 試験では G 療法，米国レジメン共にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（G 療法：87.5%，米国レジメン：78.9%，以下同順），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（81.3%，84.2%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（81.3%，68.4%）であり，いずれも発現割合は同程度であった．

GD2-PI 試験でも，M 療法，G 療法共にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（M 療法：90.9%，G 療法：100.0%，以下同順），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（90.9%，92.9%）及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（81.8%，78.6%）であった．

2.5.5.4.3.8.2 国外試験

国外試験で発現割合が高かった肝機能障害（発現割合が 20%以上）は，DIV-NB-301 試験では免疫療法＋RA 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（56.0%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（27.6%），RA 療法群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（31.1%）であった．

DIV-NB-302 試験では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（20.2%）であり，DIV-NB-303 試験では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（87.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（84.6%），血中アルカリホスファターゼ増加（21.2%）及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（21.2%）であった．

DIV-NB-201 試験では，ch14.18-UTC 投与時でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（66.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（51.9%）及び血中ビリルビン増加（22.2%），ch14.18-NCI 投与時でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（51.9%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（33.3%）であった．

2.5.5.4.3.9 低血圧に関連する事象

2.5.5.4.3.9.1 国内試験

国内試験で認められた低血圧に関連する事象は，いずれも低血圧であった．低血圧の発現割合は，GD2-PII 試験では G 療法で 12.5%，米国レジメンで 10.5%であり，GD2-PI 試験では M 療法で 9.1%，G 療法で 42.9%であった．

2.5.5.4.3.9.2 国外試験

国外試験で認められた低血圧に関連する事象は，いずれも低血圧であった．低血圧の発現割合は，DIV-NB-301 試験では免疫療法＋RA 群で 59.7%，RA 療法群で 2.8%であった．DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験では，それぞれ 67.6%及び 78.8%であり，DIV-NB-201 試験では，ch14.18-UTC 投与時で 44.4%，ch14.18-NCI 投与時で 33.3%であった．

2.5.5.4.3.10 血液毒性

2.5.5.4.3.10.1 国内試験

国内試験で発現割合が高かった血液毒性（発現割合が 50%以上）は，GD2-PII 試験では G 療法，米国レジメン共に好中球数減少（G 療法 : 81.3%，米国レジメン : 78.9%，以下同順），貧血（81.3%，68.4%）及び血小板数減少（75.0%，73.7%）であり，G 療法と米国レジメンで顕著な差異は認められなかった.

GD2-PI 試験では，M 療法，G 療法共に好中球数減少（M 療法 : 100.0%，G 療法 : 85.7%，以下同順），貧血（100.0%, 71.4%），血小板数減少（90.9%, 78.6%）及び白血球数減少（63.6%, 57.1%）であった.

2.5.5.4.3.10.2 国外試験

DIV-NB-301 試験で発現割合が高かった血液毒性（発現割合が 30%以上）は，免疫療法＋RA 群では血小板障害（66.4%），リンパ球減少症（64.2%），顆粒球異常（38.8%）及び白血球障害（34.3%），RA 療法群では血小板障害（43.4%）及びリンパ球減少症（36.8%）であった.

DIV-NB-302 試験では，貧血（36.1%）であり，DIV-NB-303 試験では，貧血（93.3%），血小板数減少（92.3%），リンパ球数減少（83.7%），白血球数減少（82.7%）及び好中球数減少（65.4%）であった.

DIV-NB-201 試験では，ch14.18-UTC 投与時，ch14.18-NCI 投与時共に貧血（ch14.18-UTC : 55.6%，ch14.18-NCI : 48.1%，以下同順），血小板数減少（44.4%，44.4%）及び好中球数減少（40.7%，33.3%）であった.

2.5.5.4.3.11 注入時反応

2.5.5.4.3.11.1 国内試験

国内試験で発現割合が高かった注入時反応（発現割合が 30%以上）は，GD2-PII 試験では G 療法で発熱（100.0%），嘔吐（81.3%）及び咳嗽（50.0%），米国レジメンで発熱（100.0%），嘔吐（78.9%），咳嗽（31.6%）及び悪心（31.6%）であり，G 療法と米国レジメンで顕著な差異は認められなかった.

GD2-PI 試験では，M 療法，G 療法共に発熱（M 療法 : 100.0%，G 療法 : 92.9%，以下同順），嘔吐（81.8%，78.6%），咳嗽（45.5%，64.3%），悪心（45.5%，57.1%）及び悪寒（45.5%，42.9%）であった.

2.5.5.4.3.11.2 国外試験

DIV-NB-301 試験で発現割合が高かった注入時反応（発現割合が 40%以上）は，免疫療法＋RA 群で発熱（72.4%），低血圧（59.7%）及び嘔吐（45.5%）であった．なお，RA 療法群では OP-08 を投与していない.

DIV-NB-302 試験では，低血圧（67.6%）及び発熱（41.9%）であり，DIV-NB-303 試験で

は，発熱（96.2%），低血圧（78.8%），咳嗽（70.2%），嘔吐（61.5%）及び悪心（51.0%）であった．

DIV-NB-201 試験では，ch14.18-UTC 投与時で発熱（100.0%），咳嗽（48.1%），低血圧（44.4%）及び頻脈（40.7%），ch14.18-NCI 投与時で発熱（100.0%），咳嗽（48.1%）及び嘔吐（44.4%）であった．

2.5.5.4.3.12 免疫原性

免疫原性に該当する事象は，いずれの試験でも認められなかった．

神経芽腫患者を対象とした国外試験の結果より，骨髄破壊療法及び幹細胞救済療法後の高リスク神経芽腫患者に，第 III 相試験（DIV-NB-301 試験）で投与した用量（ch14.18-NCI 25 mg/m^2 又は ch14.18-UTC 17.5 mg/m^2）以下の OP-08 を投与した場合，HACA 陽性となった被験者は 17%未満であった．

なお，アレルギー反応が発現した患者に対する OP-08 及びサイトカインの投与管理の詳細は，「用法・用量に関連する注意」として添付文書に記載予定である．また，アレルギー反応の予防及び管理のため，ヒスタミン受容体拮抗薬の前投与を推奨することとし，OP-08 の投与中に生命を脅かす過敏症及びアレルギー反応が認められた場合は，速やかにアドレナリン及びヒドロコルチゾンを静脈内投与することとする．

2.5.5.5 臨床検査，バイタルサイン及び心電図

2.5.5.5.1 国内試験

2.5.5.5.1.1 GD2-PII 試験

白血球数及び好中球数の平均値は，G 療法及び米国レジメン共にコース 1，3，5 で治療前に比べて高く，G 療法の方が米国レジメンに比べて大きな増加が認められた．また，アルブミンの平均値は，両群共に治療開始後のいずれの時点でも治療前に比べて低かった．その他の臨床検査値の平均値では，G 療法及び米国レジメン共に明らかな変動は認められなかった．

本試験では，全被験者を対象とした定期的なバイタルサインの測定は行わなかった．

12 誘導心電図では，G 療法の 1 例（コース 1：心室性期外収縮）で治療開始後に異常が認められた．

2.5.5.5.1.2 GD2-PI 試験

M 療法及び G 療法共に各コース終了時に白血球数，好中球数の増加を認め，特に G 療法ではコース 1，3，5，7 で顕著な増加が認められた．また，M 療法及び G 療法共に，プロトコール治療開始後にγ－グルタミルトランスフェラーゼ及び C 反応性蛋白の増加が認められた．その他の臨床検査値では，病態に伴う生理的変動範囲内と考え，臨床的には問題ないと判断された．

本試験では，全被験者を対象とした定期的なバイタルサインの測定は行わなかった．

安静時 12 誘導心電図検査では，M 療法のプロトコール治療前，コース 1，2，4，7 終了時に各 1 例，G 療法のコース 1，6 終了時に各 1 例，コース 4 終了時に 2 例で異常所見を認めたが，臨床的に問題となる異常所見は認められなかった．

2.5.5.5.2 国外試験

2.5.5.5.2.1 DIV-NB-301 試験

本試験では，基準値から逸脱し，CTCAE の基準に基づき Grade 3 以上に分類された臨床検査値を有害事象として報告した．また，バイタルサイン及び身体検査のデータを eCRF に記録せず，臨床的に重要な所見を有害事象として報告した．

臨床検査，バイタルサイン及び心電図に関する有害事象の結果は，2.5.5.4.1.2.1 に示した．これらの有害事象の発現割合は，全般的に免疫療法＋RA 群の方が RA 療法群よりも高かった．

2.5.5.5.2.2 DIV-NB-302 試験

本試験では，DIV-NB-301 試験と同様に，臨床検査，バイタルサイン及び心電図の異常は有害事象として報告した．これらの結果は 2.5.5.4.1.2.2 に示した．

本試験の心機能安全性サブスタディに参加し，心電図データが得られた約 44 例のデータを中間解析した結果，心電図パラメータに臨床的に意義のある変化は認められず，OP-08 が QTcF 間隔を延長しないことが示唆された．

2.5.5.5.2.3 DIV-NB-303 試験

臨床検査値，バイタルサイン又は身体検査の異常は，CTCAE 報告基準に従って有害事象として報告された．これらの結果は 2.5.5.4.1.2.3 に示した．

興味深いこととして，好酸球及びアルブミン値などの臨床検査値に，コース 3，5 と比較して，コース 1，2，4 では大きく変動する傾向が認められた．これらの差はアレルギー性の有害事象（すなわち，過敏症，アナフィラキシー，低血圧及び蕁麻疹）の報告と相関しており，アレルギー反応の背景にある機序がコース 1，3，5 とコース 2，4 で異なることを示唆するものである．これは，コースによって異なるサイトカイン（GM-CSF と IL-2）を使用していることに起因すると考えられる．

2.5.5.5.2.4 DIV-NB-201 試験

臨床検査値及び身体検査所見の結果は，投与順及び製剤間で一致していた．また，本試験で得られた心電図データからは，ch14.18-UTC 及び ch14.18-NCI の投与により QTcF 間隔は延長しないことが示され，心電図パラメータに投与順の間で顕著な差異は認められなかった．

2.5.5.6 免疫原性

国外 3 試験（DIV-NB-302 試験，DIV-NB-303 試験及び DIV-NB-201 試験）で採取された血液検体を対象に，感度の高い新規アッセイを用いて中和抗体を再解析し，安全性に対する中和抗体の影響について検討した．

対象となった 415 例のうち，HACA 陽性が確認された被験者は 86 例（20.7%）であった．これら 86 例の血液検体について，新規アッセイを用いて中和抗体を再解析した結果，45 例（52.3%）が陽性であり，41 例（47.7%）が陰性であった．中和抗体陽性の被験者と陰性の被験者で有害事象及び重篤な有害事象の発現状況をレビューした結果，臨床的に意義のある差異は認められなかった．

結論として，OP-08 の安全性プロファイルに，中和抗体による影響は認められなかった．

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 サブグループ解析

国内試験では，被験者数が少なかったため，内因性要因に基づくサブグループ解析は実施しなかった．

国外試験では，米国等での OP-08 の製造販売承認申請のために実施された 7 試験を対象に，年齢別，性別，人種別及び疾患の重症度別のサブグループ解析として併合解析を実施した．その結果，年齢別，性別及び人種別のグループ間で，有害事象の発現割合に特筆すべき差異は認められなかった．また，INSS ステージ 4 の神経芽腫を有する被験者と被験者集団全体で，有害事象の件数，重症度及び種類に特筆すべき差異は認められなかった．

2.5.5.7.2 特別な患者集団における安全性

顕著な腎機能障害又は肝機能障害を有する患者は, OP-08 の臨床試験から除外した. なお, OP-08 は分子が大きいタンパク質であり（分子量：約 150,000），主に異化によって代謝されることを考慮すると，腎機能障害は OP-08 の投与に顕著な影響を及ぼさないと考えられる．

また，妊娠及び授乳時の OP-08 の使用は評価されていない．他の免疫グロブリン製剤と同様，OP-08 は胎盤通過，母乳移行があると考えられる．

2.5.5.7.3 特別な状況下における安全性

乱用／過量投与

OP-08 は入院治療により管理された体制下で点滴を行うため，また，乱用の可能性が知られている他の薬剤と構造及び薬理学的性質が異なるため，乱用の可能性はないと考えられる．また，OP-08 の過量投与は報告されていない．

離脱症状

OP-08 の消失半減期は比較的長いことから，離脱症状は発現しないと考えられる．

自動車運転及び機器操作に対する影響

OP-08 の自動車運転及び機器操作に対する影響は検討されていない．ただし，神経芽腫は

ほとんどが小児に発症し，また，OP-08 は入院下で投与されるため，OP-08 の投与中に自動車を運転又は機器を操作することはないと考えられる．

2.5.5.8 動物における毒性学的情報

毒性試験として，ラット及び幼若サルを用いた反復投与毒性試験並びにヒト及び動物の組織に対する組織交差反応性試験を実施した．独立した単回投与毒性試験は実施していないが，安全性薬理試験のために実施したサルにおける用量設定試験成績から単回投与毒性を評価した．また，その他の毒性試験として臨床で認められる疼痛の機序を検討するために，14.G2a あるいは ch14.18 を用いて，マウス，ラット及びウサギにおける単回投与試験並びにイヌにおける反復投与試験が実施されている（公表文献）．

カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験（試験番号：SBL354-005，2.6.2.4.3 参照）で，血圧（収縮期，拡張期及び平均）上昇及び心拍数の増加が認められたが対照と比較して有意差は認められなかった．Sprague-Dawley ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験（試験番号：SBL354-003，2.6.6.3.1 参照）で，造血や肝臓毒性が認められている．投与期間に認められたこれらの主な所見（肝臓の小葉中心性うっ血を除く）は，回復期間に回復又は回復傾向にあった．幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験（試験番号：ch14.18 TOX-00，2.6.6.3.2 参照）及び幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験（試験番号：ch14.18 TOX-002，2.6.6.3.3 参照）において神経毒性が認められた．幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験の神経系の変化は 24 日間の回復期間終了時に回復性を確認できなかったものの，幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験の神経系の変化は，168 日間の回復期間終了時に回復又はその傾向が認められた．ヒト及び動物の組織交差反応試験の染色結果は，既報の GD2 発現部位とおおむね一致した（2.6.7.16.1 参照）．

生殖発生毒性試験は，[redacted]また，胎児に対して有害作用を及ぼすと考えられることから，実施しなかった．なお，本方針については医薬品[redacted]相談（[redacted]，実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて確認している（2.6.6.6 参照）．

2.5.5.9 市販後データ

OP-08 は 2015 年 3 月 10 日に米国で初めて承認された．また，現在 OP-08 の製造販売承認が得られていない国，又は製造販売承認が得られているものの OP-08 の市販が開始されていない国で，拡大アクセスプログラム（expanded access program：EAP）による OP-08 の供給が行われている．EAP を通して，2020 年 3 月 10 日までに 15 の国又は地域で，累計 239 例の患者が OP-08 の投与を受けた．

米国での OP-08 の製造販売承認（2015 年 3 月 10 日）から 2020 年 3 月 10 日までの米国及びカナダにおける OP-08 への曝露量は約 41,195 患者日と推定された．全ての患者が承認された用法・用量で治療コースを完了し，20 バイアルの投与を受けたと仮定すると，米国及びカナダにおいて 2,060 例，EAP による投与を合算すると全世界で 2,299 例が OP-08 の曝露

を受けたと推定される．

市販後の OP-08 への曝露量は増加し続けているものの，高リスク神経芽腫は患者数が少ないため，OP-08 の市販後の使用量は限定的である．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

神経芽腫は胎生期の神経堤細胞を起源とする細胞ががん化したもので，小児がんの中では白血病，脳腫瘍に次いで多く見られる腫瘍である．神経芽腫の予後は診断時の年齢，臨床病期，生物学的因子と関連するため，個々の患者に対する治療方針は小児がん診療ガイドライン（2016 年版）[1)]（以下，「ガイドライン」）のリスク分類に従って決定するのが一般的である．

2.5.6.1.2 現行の治療

国内では，下記に示すとおり高リスク群の神経芽腫患者に対する寛解導入療法はあるものの，当該寛解維持療法に対して製造販売承認された医薬品は現時点ではない．

国内の神経芽腫の治療法として，ガイドラインの CQ15『高リスク群神経芽腫に対する寛解導入療法は』の解説を要約して下記に示す．

高リスク群神経芽腫に対する寛解導入療法は，シスプラチン，エトポシド，ドキソルビシン，シクロホスファミド，トポテカンなどを用いた多剤併用療法が一般的で，約 80%あるいはそれ以上の寛解導入率が得られている．

しかし，寛解例の多くは再発し，再発例に対する確立した救済療法もないため予後は非常に悪い．1990 年代後半に行われた国内の研究グループの調査によると，高リスク神経芽腫初発例の予後は，2 年全生存率 59%，5 年全生存率 34%，10 年全生存率 29%と報告されている [49)]．

また，高リスク群の再発後治療について，ガイドラインの CQ18 には『高リスク群の再発では確立した救済療法はなく，予後は不良である．この群に対しては臨床試験に基づく試験的治療を検討しても良い．』と記載されている．

実際の再発後治療は，化学療法レジメンや I^{131}-メタヨードベンジルグアニジン（3(meta)-iodobenzylguanidine : MIBG）療法が検討されるが，奏効率は 3 割程度で，多くは再発する．その後は有効な治療がなく，寛解導入時と同様のレジメンでの治療が行われるが，初回時と同程度の効果は得られない．なお，大量化学療法により寛解した後の維持療法として，RA 投与の有効性が示唆されている [16)]が，現時点で国内では RA は未承認であり，個人輸入した薬剤で治療している状況である．本剤の米国レジメンは RA 単独投与より高い有効性が示されている．

承認された維持療法がない国内において，本剤に対する医療ニーズは高い．

2.5.6.2 ベネフィット

DIV-NB-301 試験では，併用療法群の EFS は RA の単独投与群よりも統計学的に有意に優れることが検証された．しかし，国内では sargramostim，aldesleukin 及び RA が承認されて

いないことから，同一の併用療法を実施することはできない.

こうした背景から, 国内の第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）では, sargramostim 及び aldesleukin の代わりにそれぞれ国内で販売されているフィルグラスチム及びテセロイキンを選択し，米国で承認された併用療法を対照群として，OP-08，フィルグラスチム及びテセロイキンを併用する治療法の有効性が対照群に劣らないことを評価した. 以上の背景に基づいて, GD2-PII 試験の主要評価項目である EFS を主要なベネフィットとして, この試験の結果から, OP-08，フィルグラスチム及びテセロイキンを併用する治療法（G 療法）と米国の標準的なレジメンとのベネフィットを比較することとした.

GD2-PII 試験では，G 療法群の米国レジメン群に対する EFS のハザード比は 0.494（片側 70%CI の上限：0.710）で，片側 70%CI の上限が 1.854 を下回ったことから，G 療法の米国レジメンに対する非劣性が示された．Cox 比例ハザードモデルを用いた群間比較では，統計学的有意差はみられなかった（p＝0.3076）．EFS の中央値は両群共に推定されず，2 年 EFS は G 療法群で 80.8%（95%CI：51.4%～93.4%），米国レジメン群で 62.3%（95%CI：36.7%～80.0%）であった．以上から，G 療法のベネフィットは米国の標準的なレジメンと同様と判断した.

2.5.6.3 リスク

本併用療法のリスクについては，国外における臨床試験の結果及び米国の市販後経験，EAP の使用経験及び国内治験から検討されている．主要なリスクは，アレルギー反応，疼痛，神経毒性，毛細血管漏出症候群，注入時反応，血液毒性，免疫原性，非定型尿毒症症候群，肝機能障害とした．また，これらに加えて注目すべき有害事象とした感染，低酸素症及び呼吸困難，低血圧に関連する事象も併せて記載する.

一定のリスクは認められたが，全体的に管理可能，あるいは，忍容可能であった．また，米国レジメンと G 療法に差はなく，G 療法のリスクは米国標準療法と同様と判断した.

（1） アレルギー反応

アレルギー反応は国外臨床試験で認められ，米国標準療法ではアレルギー反応に対して支持療法が推奨されている．GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験においては，プロトコール治療として支持療法を行った．GD2-PII 試験において，アレルギー反応に関連する有害事象で発現割合が高かったものは，G 療法群では顔面浮腫（81.3%），蕁麻疹（37.5%），末梢性浮腫（25.0%），浮腫（25.0%），そう痒症（18.8%），過敏症（18.8%）及び限局性浮腫（18.8%），米国レジメン群では顔面浮腫（63.2%），そう痒症（36.8%），斑状丘疹状皮疹（26.3%），蕁麻疹（21.1%），末梢性浮腫（21.1%）及び発疹（21.1%）であった．いずれも発現割合は同程度であった. アレルギー反応による投与中止はなく, 支持療法により管理可能であった.

（2） 疼痛

疼痛は動物試験及び臨床初期から認められ，米国標準療法では疼痛に対して支持療法が推奨されている．GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験においては，プロトコール治療として支持療法を行った．GD2-PII 試験において，G 療法群，米国レジメン群共に腹痛（G 療法群：62.5%，米国レジメン群：57.9%，以下同順），疼痛（62.5%，57.9%）及び四肢痛（18.8%，15.8%）であり，いずれも発現割合は同程度であった．疼痛による投与中止はなく，前投与の支持療法により軽減され，発現後も投与速度低下，時間延長，支持療法にて管理可能であった．

（3） 神経毒性

神経毒性は動物試験及び国外臨床試験で認められた．神経毒性は，末梢性ニューロパチー，眼障害，横断性脊髄炎が認められた．

国外臨床試験において，末梢性感覚ニューロパチー3%，末梢性運動ニューロパチー2%に発現したが，重篤な末梢性ニューロパチーは 1%未満であった．GD2-PII 試験では末梢性ニューロパチーに関連する有害事象は認められなかった．

眼障害は稀であり頻度不明であるが，国外臨床試験において，霧視 7 例，散瞳 6 例，視神経障害 3 例が報告されており，いずれも可逆性であった．

GD2-PII 試験では眼障害に関連する有害事象は認められなかった．

横断性脊髄炎は国外の市販後で認められ，頻度は不明である．GD2-PII 試験では横断性脊髄炎に関連する有害事象は認められなかった．

（4） 毛細血管漏出症候群

毛細血管漏出症候群は，国外臨床試験で 45%に認められ，14%が重症であった．GD2-PII 試験では毛細血管漏出症候群に関連する有害事象は認められなかった．

（5） 注入時反応

注入時反応は，臨床的にはアレルギー反応と重複した症状を示すこともあり，アレルギー反応として報告されてきた可能性がある．注入時反応は国外臨床試験の 1 試験において 26%に報告された．GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験においては，過敏反応や発熱に対するプロトコール治療として支持療法を行っており，これは注入時反応に対する支持療法にも該当した．GD2-PII 試験では注入時反応としての報告はなかったが，関連事象として，G 療法群では発熱（100.0%），嘔吐（81.3%）及び咳嗽（50.0%），米国レジメン群では発熱（100.0%）及び嘔吐（78.9%）であった．いずれも発現割合は同程度であった．注入時反応による投与中止はなく，支持療法により管理可能であった．

（6） 血液毒性

血液毒性は，国外臨床試験で認められ，DIV-NB-301 試験において，血液学的検査に関連する有害事象の発現割合は，免疫療法＋RA の方が RA 療法群より高く，OP-08 を含む免疫療法のリスクと考えられた．

GD2-PII 試験では，血液毒性に関連する有害事象で発現割合が高かったものは，G 療法群では好中球数減少（81.3%），貧血（81.3%）及び血小板数減少（75.0%），米国レジメン群では好中球数減少（78.9%），血小板数減少（73.7%）及び貧血（68.4%）であり，両群に差はなかった．

（7） 免疫原性

mAb 製剤では一般的に mAb への免疫原性が認められる．国外臨床試験及び国内臨床試験において HACA 及び中和抗体の測定を実施し，有害事象発現状況をレビューした．結果的に, HACA 及び中和抗体とも臨床的意義のある差は認められなかった．しかしながら HACA 陽性，中和抗体陽性は認められている．

GD2-PII 試験では，HACA の産生割合（検査結果が陽性となった被験者数／検査を受けた被験者数）は, G 療法群では 1 コース終了後が 6.3%（1/16）, 2 コース終了後が 18.8%（3/16）, 5 コース終了後が 6.7%（1/15）で, 米国レジメン群ではそれぞれ 33.3%（6/18）, 27.8%（5/18）, 29.4%（5/17）であった．

また，中和抗体の産生割合（中和抗体が陽性となった被験者数／HACA が陽性となった被験者数）は，G 療法群では 1 コース終了後が 0%（0/1），2 コース終了後が 66.7%（2/3），5 コース終了後が 100.0%（1/1）で, 米国レジメン群ではそれぞれ 16.7%（1/6）, 80.0%（4/5）, 100.0%（5/5）であった．

（8） 非定型溶血性尿毒症症候群

非定型尿毒症症候群は，DIV-NB-302 試験で 1 例 2 件に発現し，再投与にて再発した．頻度は稀で低いが，再投与再発例がある．国内臨床試験においては，非定型溶血性尿毒症症候群は認められなかった．

（9） 肝機能障害

肝機能障害は，非臨床試験において肝毒性につながる所見が報告された．臨床試験では，DIV-NB-301 試験で，肝機能障害は免疫療法＋RA 群及び RA 群の両群で認められたが，発現割合は免疫療法＋RA 群が高かった．

GD2-PII 試験では，肝機能障害に関連する有害事象で発現割合が高かったものは，G 療法群，米国レジメン群共にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（G 療法群：87.5%，米国レジメン群 : 78.9%，以下同順），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（81.3%，84.2%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（81.3%，68.4%）であり，いずれも発現割合は同程度であった．

（10）感染に関連する有害事象

感染は，患者が維持療法開始前に ASCT 等で免疫抑制状態にあり，維持療法において中心静脈カテーテルを使用し感染リスクがあるため，注目すべき有害事象とした．国内臨床試験（GD2-PI，GD2-PII）で最も多く報告された重篤な感染症は医療機器感染で，9 例 10 件報告されたが，大部分は併用療法とは関連なしとされた．GD2-PII 試験において，感染に関連する有害事象で発現割合が高かったものは，G 療法群では医療機器関連感染（25.0%），米国レジメン群では結膜炎（15.8%），医療機器関連感染（10.5%）及び上気道感染（10.5%）であった．感染に関連する有害事象の発現割合に G 療法群と米国レジメン群で顕著な差は認められなかった．感染は予測されるが管理可能であった．

（11）低酸素症及び呼吸困難に関連する有害事象

低酸素症及び呼吸困難は，アレルギー反応の症状としても現れるが，国内臨床試験開始時に報告された ANBL0032 試験の研究報告（DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験）において Grade3, 4 の有害事象として報告されていたため，注目すべき有害事象とした．GD2-PII 試験では，低酸素症及び呼吸困難に関連する有害事象としては低酸素症が認められ，発現割合は G 療法群で 31.3%，米国レジメン群で 21.1%と同程度であった．

（12）低血圧に関連する有害事象

低血圧は，毛細血管漏出症候群やアナフィラキシー等のアレルギー反応の症状としても現れるが，国内臨床試験開始時に報告された ANBL0032 試験の研究報告（DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験）において Grade3, 4 の有害事象として報告されていたため，注目すべき有害事象とした．GD2-PII 試験では，低血圧に関連する有害事象として認められたものは低血圧で，発現割合は G 療法群で 12.5%，米国レジメン群で 10.5%と同程度であった．

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

神経芽腫は小児がんの中では白血病，脳腫瘍に次いで多く見られる腫瘍である．高リスク神経芽腫に対する寛解導入療法により約 80%あるいはそれ以上の寛解導入率が得られているが，寛解例の多くは再発し，再発例に対する確立した救済療法はないため予後が非常に悪い現状である．

DIV-NB-301 試験では，米国レジメンによる 2 年 EFS は RA の単独投与群よりも統計学的に有意に優れることが検証された．米国及びカナダでは，高リスク神経芽腫集学的治療寛解例に対して，米国レジメンが標準治療となっている．国内の第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）では，米国レジメンを対照群として，OP-08，フィルグラスチム及びテセロイキンを併用する治療法の有効性が対照群に劣らないことを評価し，主要評価項目である EFS について，G 療法の米国レジメンに対する非劣性が示された．また，G 療法の OS 推定値、無憎悪生存率の推定値は米国レジメンと同程度であった．

これにより，G 療法は国内で満足な治療法のない患者に対し，有用な治療法として証明さ

れた.

G 療法において発現の多かった有害事象は，発熱，血液毒性，肝機能検査値異常等であった．これらは免疫療法の副作用として知られているものであり，米国レジメンと比較して有害事象の発現傾向に差異は認められなかった．このことから，G 療法と米国レジメンの安全性に大きな差異はないと考えられた.

G 療法中に，疼痛，発熱，アレルギー反応の発現が予測されるが，これらの有害事象に対する支持療法をプロトコール治療として実施した結果，有害事象による投与中止は少なく、支持療法の実施により忍容可能と考えられた.

これにより G 療法のリスクは米国の標準レジメンと同様と判断した.

記載したベネフィット及びリスクの比較から，OP-08，フィルグラスチム及びテセロイキンを併用する G 療法のベネフィット／リスク比は米国の標準的なレジメンと同様に良好であると結論した.

G 療法の各併用薬剤のリスクは次項の通りに管理していく.

2.5.6.4.1　OP-08 のリスク管理計画

1.11　医薬品リスク管理計画書（案）参照

2.5.6.4.2　テセロイキンのリスク管理計画

本資料の 2.5.6.3 にて検討したリスクのうち，テセロイキンのベネフィット・リスク比に影響を与えるものはなかった.

したがって，既存の適応症での使用経験に基づいて作成したリスク管理計画を遵守することで管理可能である.

2.5.6.4.3　フィルグラスチムのリスク管理計画

本資料の 2.5.6.3 にて検討したリスクのうち，フィルグラスチムのベネフィット・リスク比に影響を与えるものはなかった.

したがって，既存の適応症での使用経験に基づいて作成したリスク管理計画を遵守することで管理可能である.

2.5.7 参考文献

1) 日本小児血液・がん学会. 小児がん診療ガイドライン（2016 年版）. http://www.jspho.jp
2) Cohn SL, Pearson AD, London WB. et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. J Clin Oncol. 2009; 27, 289-297.
3) Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL. et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. J Clin Oncol. 2015; 33, 3008-3017.
4) Munn DH, Garnick MB, Cheung NK. Effects of parenteral recombinant human macrophage colony-stimulating factor on monocyte number, phenotype, and antitumor cytotoxicity in nonhuman primates. Blood, 1990. 75(10), 2042-2048.
5) Michon J, Moutel S, Barbet J. et al. In vitro killing of neuroblastoma cells by neutrophils derived from granulocyte colony-stimulating factor-treated cancer patients using an anti-disialoganglioside/anti-FcγRI bispecific antibody. Blood. 1995;86, 1124-1130.
6) Cheung IY, Hsu K, Cheung NK. Activation of peripheral-blood granulocytes is strongly correlated with patient outcome after immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Clin Oncol. 2012;30, 426-432.
7) Uttenreuther-Fischer MM, Huang CS, Yu A.L. Pharmacokinetics of human-mouse chimeric anti-GD2 mAb ch14.18 in a phase I trial in neuroblastoma patients. Cancer Immunol Immunother. 1995, 41(6), 331-338.
8) Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH. et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010, 49(8), 493-507.
9) Desai AV, Fox E, Smith L.M. et al. Pharmacokinetics of the chimeric anti-GD2 antibody, ch14.18, in children with high risk neuroblastoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2014, 74(5), 1047-1055.
10) Rodriguez I, Erdman A, Padhi D. et al. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins--scientific discussion. Am Heart J. 2010, 160(4), 627-634.
11) Zhao L, Ren TH, Wang DD. Clinical pharmacology considerations in biologics development. Acta Pharmacol Sin. 2012, 33(11), 1339-1347.
12) Gilman, A. Ozkaynak MF, Matthay KK, et al. Phase I study of ch14.18 with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 in children with neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation or stem-cell rescue: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2009, 27(1), 85-91.
13) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med. 2010, 363(14), 1324-1334.
14) 土田 哲雄. リコンビナント・インターロイキン-2 の活性単位の表示―WHAT IS TRUE OR FALSE?. Biotherapy Today. 1994, 1(2), 41-43.
15) Fukuda M, Horibe K, Furukawa K. Enhancement of in vitro and in vivo anti-tumor activity of anti-GD2 monoclonal antibody 220-51 against human neuroblastoma by granulocyte-

macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor. Int J Mol Med. 1998 Oct, 2(4), 471-475.

16) Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. J Clin Oncol. 2009, 27(7), 1007-1013.

17) London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2005, 23(27), 6459-6465.

18) Saleh MN, Khazaeli MB, Wheeler RH, et al. Phase I trial of the chimeric anti-GD2 monoclonal antibody ch14.18 in patients with malignant melanoma. Hum Antibodies Hybridomas. 1992, 3(1), 19-24.

19) Handgretinger R, Anderson K, Lang P, et al. A phase I study of human/mouse chimeric antiganglioside GD2 antibody ch14.18 in patients with neuroblastoma. Eur J Cancer. 1995, 31A(2), 261-267.

20) Murray JL, Kleinerman ES, Jia SF, et al. Phase Ia/Ib trial of anti-GD2 chimeric monoclonal antibody 14.18 (ch14.18) and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) in metastatic melanoma. J Immunother Emphasis Tumor Immunol. 1996, 19(3), 206-217.

21) Yu AL, Batova A, Alvarado C, et al. Usefulness of a chimeric anti-GD2 (ch14.18) and GM-CSF for refractory neuroblastoma: a POG phase II study. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 1997, 16, 513a.

22) Ozkaynak MF, Sondel PM, Krailo MD, et al. Phase I study of chimeric human/murine anti-ganglioside G(D2) monoclonal antibody (ch14.18) with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in children with neuroblastoma immediately after hematopoietic stem-cell transplantation: a Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol. 2000, 18(24), 4077-4085.

23) Albertini MR, Hank JA, Schiller JH, et al. Phase IB trial of chimeric antidisialoganglioside antibody plus interleukin 2 for melanoma patients. Clin Cancer Res. 1997, 3(8), 1277-1288.

24) Simon T, Hero B, Faldum A, et al. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. BMC Cancer. 2011; 11: 21.

25) Simon T, Hero B, Faldum A, et al. Consolidation treatment with chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 in children older than 1 year with metastatic neuroblastoma. J Clin Oncol. 2004, 22(17), 3549-3557.

26) Simon T, Hero B, Faldum A, et al. Infants with stage 4 neuroblastoma: the impact of the chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 consolidation therapy. Klin Padiatr. 2005, 217(3), 147-152.

27) Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. N Engl J Med. 2010, 362(23), 2202-2211.

28) Parsons K, Bernhardt B, Strickland B. Targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma—the role of monoclonal antibodies. Ann Pharmacother. 2013, 47(2), 210-218.
29) Proleukin (aldesleukin) [prescribing information]. San Diego, CA: Prometheus Laboratories Inc. , 2015.
30) Leukine (sargramostim) [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis, 2013.
31) Barker E, Reisfeld RA. A mechanism for neutrophil-mediated lysis of human neuroblastoma cells. Cancer Res. 1993, 53(2), 362-367.
32) Hank JA, Surfus J, Gan J, et al. Treatment of neuroblastoma patients with antiganglioside GD2 antibody plus interleukin-2 induces antibody-dependent cellular cytotoxicity against neuroblastoma detected in vitro. J Immunother Emphasis Tumor Immunol. 1994, 15(1), 29-37.
33) Honsik CJ, Jung G, Reisfeld RA. Lymphokine-activated killer cells targeted by monoclonal antibodies to the disialogangliosides GD2 and GD3 specifically lyse human tumor cells of neuroectodermal origin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986, 83(20), 7893-7897.
34) Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of cytokines used as haemopoietic growth factors. Drug Saf. 1995, 13(6), 371-406.
35) Schwartz RN, Stover L, Dutcher JP. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. Oncology (Williston Park). 2002, 16(11 Suppl 13), 11-20.
36) Poust JC, Woolery JE, Green MR. Management of toxicities associated with high-dose interleukin-2 and biochemotherapy. Anticancer Drugs. 2013, 24(1), 1-13.
37) Vriesendorp FJ, Quadri SM, Flynn RE, et al. Preclinical analysis of radiolabeled anti-GD2 immunoglobulin G. Cancer. 1997, 80(12 Suppl), 2642-2649.
38) Svennerholm L, Bostrom K, Fredman P, et al. Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord. Biochim Biophys Acta. 1994, 1214(2), 115-123.
39) Slart R, Yu AL, Yaksh TL, et al. An animal model of pain produced by systemic administration of an immunotherapeutic anti-ganglioside antibody. Pain. 1997, 69(1-2), 119-125.
40) Xiao WH, Yu AL, Sorkin LS. Electrophysiological characteristics of primary afferent fibers after systemic administration of anti-GD2 ganglioside antibody. Pain. 1997, 69(1-2), 145-151.
41) Sorkin LS, Yu AL, Junger H, et al. Antibody directed against GD_2 produces mechanical allodynia, but not thermal hyperalgesia when administered systemically or intrathecally despite its dependence on capsaicin sensitive afferents. Brain Res. 2002, 930(1-2), 67-74.
42) Colsch B, Jackson SN, Dutta S, et al. Molecular microscopy of brain gangliosides: illustrating their distribution in hippocampal cell layers. ACS Chemical Neuroscience. 2011, 2(4), 213-222.
43) Sibille E, Berdeaux O, Martine L, et al. Ganglioside profiling of the human retina: comparison with other ocular structures, brain and plasma reveals tissue specificities. PLoS ONE. 2016, 11(12):e0168794.
44) Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. Br J Anaesth. 2013, 111(1), 105-111.
45) Ferrier J, Pereira V, Busserolles J, et al. Emerging trends in understanding chemotherapy-

induced peripheral neuropathy. Curr Pain Headache Rep. 2013, 17(10), 364.

46) Kremens B, Hero B, Esser J, et al. Ocular symptoms in children treated with human-mouse chimeric anti-GD2 mAb ch14.18 for neuroblastoma. Cancer Immunol Immunother. 2002, 51(2), 107-110.

47) Sorkin LS, Otto M, Baldwin WM, et al. Anti-GD2 with an FC point mutation reduces complement fixation and decreases antibody-induced allodynia. Pain. 2010, 149(1), 135-142.

48) Tong W, Maira M, Gagnon M, et al. Ligands binding to cell surface ganglioside GD2 cause Src-dependent activation of N-methyl-d-aspartate receptor signaling and changes in cellular morphology. PLoS One. 2015, 10(8):e134255.

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