目次

2.7.1.1 背景及び概観.....3
2.7.1.1.1 ジヌツキシマブの概要.....3
2.7.1.1.2 生物薬剤試験の概要.....5
2.7.1.1.3 分析方法の概要.....5
2.7.1.1.3.1 血中 OP-08 濃度.....5
2.7.1.1.3.2 ヒト血漿中テセロイキン濃度.....6
2.7.1.1.3.3 ヒト血漿中 isotretinoin 濃度.....7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....8
2.7.1.2.1 DIV-NB-201 試験： 骨髄破壊療法後の高リスク神経芽腫患者における顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF），インターロイキン-2（IL-2）及び isotretinoin（RA）を用いたキメラモノクローナル抗体 ch14.18 の薬物動態及び安全性に関する比較試験.....8
2.7.1.2.1.1 試験方法.....8
2.7.1.2.1.2 試験結果.....9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....12
2.7.1.4 付録.....12

略語等一覧

略語	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	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
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F，CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
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
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限値
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OP-08	－	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
QC	quality control	－
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限値
UTC	United Therapeutics Corporation	－
V_d	volume of distribution	分布容積

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　ジヌツキシマブの概要

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）（OP-08，以下本剤）は，キメラモノクローナル抗体（monoclonal antibody：mAb）であり，マウス Mab 14.18 の重鎖及び軽鎖の可変領域[1)]並びにヒト重鎖免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1：IgG1）及び軽鎖 κ 鎖のヒト定常領域遺伝子から構成される[2)]．ジヌツキシマブは，神経芽腫やメラノーマなどのヒトの神経外胚葉性腫瘍に極めて多量に存在するジシアロガングリオシド（disialoganglioside：GD）2 を標的とする[3)]．

ジヌツキシマブは，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，神経芽腫細胞及びメラノーマ細胞のアポトーシスを惹起することが示されている[4-12)]．

United Therapeutics Corporation（UTC）は米国で承認申請を行い，高リスク神経芽腫の集学的治療後寛解例について，GM-CSF（sargramostim），IL-2（aldesleukin）を交互で併用する本剤の免疫療法及び isotretinoin 長期間歇内服の分化誘導療法の併用療法は，2015 年 3 月 10 日に「Unituxin (dinutuximab) is indicated, in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin-2 (IL-2) and 13-cis-retinoic acid (RA), for the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma who achieve at least a partial response to prior first-line multiagent, multimodality therapy」の効能・効果で承認され，UTC が本剤「米国販売名：Unituxin®」を販売している．なお，欧州連合（European Union：EU）では 2015 年 8 月 14 日，カナダでは 2018 年 11 月 28 日に同様の効能・効果にて承認されている．

なお，供給上の問題（短期及び中期的に世界的な需要を満たすのに十分な量の本剤を供給することが困難）により，UTC は EU における承認を 2017 年に取り下げた．

国内では大量化学療法後の神経芽腫を効能又は効果（案）として承認申請した．

初期の臨床試験では，米国国立がん研究所（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．本申請に関して神経芽腫患者を対象に実施した国内 GD2-PI 試験及び国内 GD2-PII 試験でも ch14.18-UTC を使用した．

原薬における 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，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，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）．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．なお，このように両製剤の表示濃度が異なることから，クリアランス（clearance：CL）及び分布容積（volume of distribution：V_d）などの投与量に依存する薬物動態パラメータを比較する場合には注意する必要がある．

8 歳以下の高リスク神経芽腫の小児患者を対象とした国外臨床試験で，ch14.18-UTC 及び ch14.18-NCI を静脈内投与し，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）．また，母集団薬物動態解析法により算出した薬物動態パラメータ（最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）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}））を用いて評価した結果，製剤の製造所の違いは，バイオアベイラビリティに対して統計的に有意な共変量であったが，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（2.7.2.3.1.5）．

日本での市販製剤は米国及びカナダと同様に ch14.18-UTC を予定している．なお，本剤は静脈内投与用のタンパク製剤であるため，バイオアベイラビリティ試験及びマスバランス試験は実施していない．

本申請に関して各試験で使用した OP-08 製剤を表 2.7.1.1.3.1-1 に示した．

表 2.7.1.1.3.1-1　各試験で使用した OP-08 製剤

試験	製剤
CCG-0935	ch14.18-NCI
POG-9347	ch14.18-NCI
CCG-0935A	ch14.18-NCI
DIV-NB-201	ch14.18-NCI，ch14.18-UTC
DIV-NB-301	ch14.18-NCI
DIV-NB-302	ch14.18-NCI
DIV-NB-303	ch14.18-NCI
GD2-PI	ch14.18-UTC
GD2-PII	ch14.18-UTC

米国及びカナダと同様に，UTC で製造した ch14.18-UTC を日本の市販製剤とする予定である．本剤は 5 mL 中に OP-08 を 17.5 mg，L-ヒスチジンを 15.5 mg，塩化ナトリウムを 43.85 mg，ポリソルベート 20 を 2.75 mg 含有する pH 6.6～7.0 の点滴静注用の水性注射剤であり，1 回使い切りのバイアル内に充填されて供給される．本剤を投与する際は，無菌環境下において，バイアルから OP-08 として 17.5 mg/m^2 の正確な投与量をとり日局生理食塩液 50～250 mL に加え，0.044～0.52 mg/mL の希釈範囲となるように調製する．なお，本剤の未開封のバイアルは，遮光のため外箱に入れた状態で，凍結を避け 2～8℃で保存すること．

2.7.1.1.2 生物薬剤試験の概要

本剤は静脈内投与用製剤であることから *in vitro* 溶出試験及びバイオアベイラビリティ試験は実施しなかった．OP-08 の臨床開発で使用した 2 つの製剤（ch14.18-NCI 及び ch14.18-UTC）の生物学的同等性について，8 歳以下の高リスク神経芽腫の小児患者を対象とした臨床試験（DIV-NB-201 試験）で検討した（2.7.1.2.1）．

2.7.1.1.3 分析方法の概要

2.7.1.1.3.1 血中 OP-08 濃度

ヒト血中の OP-08 の定量は，初期の試験では酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）を用いた．しかし，複数の被験者の投与前検体で妨害物質の存在が確認されたため，Meso Scale Discovery 社のキットを用いた電気化学発光（electrochemiluminescence：ECL）法を[redacted]社が開発し，その後の試験では ECL 法を用いて血漿中 OP-08 を定量した．各試験で用いた血中 OP-08 の分析法を表 2.7.1.1.3.1-1 に示した．

表 2.7.1.1.3.1-1 各試験で用いた血中ジヌツキシマブ濃度の分析法

試験	分析法／バリデーション報告書番号	試験実施機関／分析報告書番号
DIV-NB-301*1	ELISA／該当なし	アカデミア
CCG-0935*1	ELISA／該当なし	アカデミア
DIV-NB-201	ECL／[redacted]-070-053	[redacted]／[redacted]-070-058
DIV-NB-303	ECL／[redacted]-070-053	[redacted]／[redacted]-070-045
DIV-NB-302	ECL／[redacted]-070-053	[redacted]／[redacted]-070-047
CHP1002	ECL／[redacted]-070-053	[redacted]／アカデミア*2
GD2-PI	ECL／[redacted]-070-053	[redacted]／[redacted]-107-001, -002-REP
GD2-PII	ECL／[redacted]-070-053	[redacted]／[redacted]-107-005-REP

ECL：電気化学発光法，ELISA=酵素免疫測定法
＊1：DIV-NB-301 試験及び CCG-0935 試験の ELISA 法はアカデミアにより実施されたものであり，バリデーションは実施していない．実試料分析の際には毎回 quality control（QC）試料を作成し，再現性を確認した．
＊2：（Desai 2014）[13]

2.7.1.1.3.1.1 ELISA 法

DIV-NB-301 試験及び CCG-0935 試験では ELISA 法を用いて血中 OP-08 濃度を測定した．本法は標準サンドイッチ ELISA 法であり，OP-08 の捕捉抗体としてマウスモノクローナル抗体 1A7 を用いた．分析方法の詳細は Standard Operating Procedure 2011[14] に示した．なお，本法はアカデミアが実施したものであり，バリデーションは実施されていない．

2.7.1.1.3.1.2 ECL 法

開発後期に実施した国内試験 2 試験を含む 6 試験（DIV-NB-201 試験，DIV-NB-303 試験，DIV-NB-302 試験，CHP1002 試験，GD2-PI 試験，GD2-PII 試験）では，[redacted]社が新た

に開発したサンドイッチ ECL 法を用いて血漿中 OP-08 濃度を測定した．本法では OP-08 に結合する捕捉抗体及び検出抗体として，それぞれモノクローナル 1A7-B 及びルテニウム標識（SULFO-TAG-(ruthenium) labeled）モノクローナル検出抗体（ヒト IgG (Fc) SB1-Ru）を使用した．以下に本法の要約を記載する．

ストレプトアビジンコーティングされた市販の 96 ウェルプレート（Streptavidin Gold Assay Plate，Meso Scale Discovery 社製）にウシ胎児血清（Fetal bovine serum：FBS）を添加し，室温で約 1 時間反応させた．プレートを洗浄後，捕捉抗体であるビオチン標識モノクローナル 1A7-B を添加し，室温で約 1 時間反応させた．プレートを洗浄後，OP-08 の標準溶液，バリデーション試料及び測定対象検体を添加し，室温で約 1 時間反応させた．プレートを洗浄後，ルテニウム標識（SULFO-TAG-(ruthenium) labeled）したモノクローナル検出抗体（ヒト IgG (Fc) SB1-Ru）を添加し，室温で約 1 時間反応させた．プレートを洗浄後，Read buffer T（Meso Scale Discovery 社）を添加し，Sector Imager 6000 MSD プレートリーダーを用いて発光強度を計測した．計測値の常用対数（$\log_{10}$）変換値の 5-パラメータロジスティックモデルにより検量線を作成した．なお，検量線作成時のデータ処理ソフトは Gen5 Secure software（BioTek Instruments 社）を用いた．

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice：GLP）適合下で本法のバリデーションを実施した．以下にバリデーション結果の要約を示す．

ヘパリンナトリウムを添加したヒトプール血漿における 100 倍希釈後の検量線の定量範囲（定量下限値（lower limit of quantification：LLOQ）～定量上限値（upper limit of quantification：ULOQ））は 10.0 ～180 ng/mL であった（100 倍希釈前濃度の 1000 ng/mL～18000 ng/mL に相当する）．分析単位内及び分析単位間の真度及び精度はいずれも±20%以下（LLOQ 及び ULOQ では±25%以下）であり，許容範囲内であった．選択性，特異性及び再現性などのその他のバリデーションパラメータについても全て許容範囲内であり，検体の最小希釈倍率（minimum required dilution：MRD）は 10 倍であった．フック効果（プロゾーン）は認められなかった．ヘパリンナトリウムを添加したヒトプール血漿中の OP-08 は 4˚C で少なくとも 17 時間，室温で少なくとも 4 時間安定であった．−20±10˚C 又は−80±15˚C で少なくとも 12 時間以上凍結保存後に，少なくとも 1 時間室温で融解させたとき，凍結融解は 5 回まで安定であることが確認された．バリデーション結果の詳細はバリデーション報告書[redacted]-070-053（5.3.1.4-[redacted]-070-053_ch14.18_Validation）に示した．

2.7.1.1.3.2　ヒト血漿中テセロイキン濃度

国内 GD2-PI 試験では併用薬として使用したインターロイキン-2（interleukin-2：IL-2）製剤であるテセロイキンの血漿中濃度を測定した．血漿中のテセロイキンの定量及び本法のバリデーション（バリデーション報告書番号：GCC-IL2-12009MV，5.3.1.4-GCC-IL2-12009MV_IL-2_Validation）は，申請資料の信頼性の基準（医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」（昭和 36 年厚生省令第 1 号第 43 条）を遵守し，[redacted]が実施した．テセロイキンの測定には市販のキット

（Quantikine® ELISA Human IL-2 Immunoassay，R&D Systems Inc.社）を用いた．波長 450 nm の吸光度を測定し，データ処理ソフトの SoftMax Pro を用いて Log-Log モデルにより検量線を作成した．検量線の逆回帰値と理論値との乖離度は±20.0%以内であり，各試料の二重測定における吸光度の変動係数は±20.0%以内，検量線の相関係数の二乗（R^2）は 0.980 以上で，分析単位内及び分析単位間の真度及び精度はいずれも±20.0%以内であり，許容範囲内であった．同時再現性，分析単位間再現性，希釈定量性などのその他のバリデーションパラメータも全て許容範囲内であった．血漿試料中のテセロイキンは−20˚C 以下で少なくとも 6 カ月間安定であった．凍結融解は少なくとも 3 回までは安定であることが確認された．また，実試料分析の際には，ISR（incurred sample reanalysis）を実施し，再現性を確認した．バリデーション結果の詳細はバリデーション報告書 GCC-IL2-12009MV（5.3.1.4-GCC-IL2-12009MV_IL-2_Validation）に示した．

2.7.1.1.3.3　ヒト血漿中 isotretinoin 濃度

国内 GD2-PII 試験では併用薬として使用したビタミン A 誘導体である isotretinoin（13-*cis*-レチノイン酸）の血漿中濃度を測定した．isotretinoin の定量は国立がん研究センター研究所により液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry : LC/MS/MS）を用いて実施した．試料の分析時に QC 試料を用いて再現性を確認した．

5，10，50，100，500，1,000 及び 2,000 ng/mL の標準試料を用いて作成した検量線は，傾き 0.00840 及び Y 切片 0.00787 の一次関数であり，相関係数は 0.99769 であった．検量線に対する真度はいずれの濃度でも±20%以内であった．5，15，150 及び 1,600 ng/mL の QC 試料をそれぞれ 5 回測定したときの真度はそれぞれ 106.4%，99.6%，100.9%及び 107.9%であり，精度（CV）はそれぞれ 5.6%，1.1%，3.0%及び 3.9%であった．血漿試料中の 13-*cis*-レチノイン酸は−80˚C で 35 日間安定であり，凍結融解は少なくとも 3 回までは安定であった．詳細は「ヒト血漿中 13-cis-レチノイン酸濃度測定のための血漿採取手順」（5.3.1.4-13-cis-RA_Sampling）に示した．

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　DIV-NB-201 試験：

骨髄破壊療法後の高リスク神経芽腫患者における顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF），インターロイキン-2（IL-2）及び isotretinoin（RA）を用いたキメラモノクローナル抗体 ch14.18 の薬物動態及び安全性に関する比較試験

2.7.1.2.1.1　試験方法

8 歳以下の高リスク神経芽腫の小児患者を対象に，2 つの製剤（ch14.18-UTC 及び ch14.18-NCI）を用いて OP-08 を投与し，両製剤の生物学的同等性を評価した．

被験者を投与順序 1 又は 2 のいずれかの投与順序に無作為に割り付け，コース 1 及び 2 で ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI のいずれか一方を投与し，コース 3，4 及び 5 でもう一方を投与した．ch14.18-UTC は 17.5 mg/m^2 の用量で，ch14.18-NCI は 25 mg/m^2 の用量で 1 コースあたり 4 日間，いずれも 1 日 1 回 10～20 時間かけて静脈内投与した．各コース間の OP-08 の投与間隔は 28 日以上とし，コース 1～5 で ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI を投与した．また，コース 1，3 及び 5 で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）を静脈内投与又は皮下投与し，コース 2 及び 4 で IL-2 を静脈内投与し，コース 1～6 で isotretinoin を経口投与した．治験薬の投与スケジュールを表 2.7.1.2.1.1-1 に示す．なお，前述したように（2.7.1.1.1），ch14.18-UTC の 1 回投与量の 17.5 mg/m^2 は ch14.18-NCI の 25 mg/m^2 に相当する．試験デザインの詳細は 2.7.6.1 に示した．

表 2.7.1.2.1.1-1　治験薬の投与スケジュール（DIV-NB-201 試験）

コース	各コースの初日を Day 0 とした各コースの投与日（day）			
	OP-08[a] (ch14.18-NCI 又は ch14.18-UTC)	GM-CSF (250 μg/m^2)	IL-2	isotretinoin [b]
1	3～6	0～13	NA	11～23
2	7～10	NA	0～3 [c], 7～10 [d]	0, 14～27
クロスオーバー(ch14.18-NCI, ch14.18-UTC)				
3	3～6	0～13	NA	10～23
4	7～10	NA	0～3 [c], 7～10 [d]	14～27
5	3～6	0～13	NA	10～23
6	NA	NA	NA	14～27

ch14.18-NCI：NCI により製造された OP-08 製剤，ch14.18-UTC：UTC により製造された OP-08 製剤，NA：該当なし

a：用法・用量は ch14.18-UTC は 17.5 mg/m^2, ch14.18-NCI は 25 mg/m^2 とした．なお，ch14.18-UTC の 17.5 mg/m^2 と ch14.18-NCI の 25 mg/m^2 の OP-08 のタンパク量は等しい．

b：isotretinoin は体重 12 kg 超の場合：80 mg/m^2 を 1 日 2 回投与（1 日投与量：160 mg/m^2），体重 12 kg 以下の場合：2.67 mg/kg を 1 日 2 回投与（1 日投与量：5.33 mg/kg）とした．

c：IL-2 の用量は 3 MIU/m^2 とした．

d：IL-2 の用量は 4.5 MIU/m^2 とした．

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201-report body：Table 9-3 及び 5.3.1.2.1-DIV-NB-201-population-pk-report：Table 3 より一部改変（各コースの初日を Day 0 としたときの各コースの投与日（Day）を示した）

薬物動態評価のための採血ポイントを表 2.7.1.2.1.1-2 に示した.

本試験は 8 歳以下の高リスク神経芽腫の小児患者を対象とした試験であったため, 1 例あたりの採血ポイントは 22 ポイントのみであった. このように検体数が少ないこと, 被験者によって OP-08 の実投与量が異なること（投与量を体表面積あたりで規定しているため）, OP-08 の投与時間（10～20 時間）の違いがあることなどから, 本試験では母集団薬物動態解析法を用いて生物学的同等性を評価した.

表 2.7.1.2.1.1-2　薬物動態評価のための採血ポイント（DIV-NB-201 試験）

検体採取日 [a] 及びタイミング	
コース 1 及び 3	
Day 0	GM-CSF 投与前（コース 1 のみ）
Day 3	OP-08 投与前（コース 3 のみ）, OP-08 投与終了後 15 分以内
Day 4～6	OP-08 投与終了後 15 分以内
Day 7	OP-08 投与終了後 10～14 時間
Day 9～11	Day 9～11 の間に 1 回採血
Day 14～17	Day 14～17 の間に 1 回採血
コース 2 及び 4	
Day 0	IL-2 投与前
Day 7	コース 2 及び 4 における OP-08 の初回投与前
Day 10	OP-08 投与終了直後（コース 4 のみ）
コース 6 終了後	
コース 6 の最終日である isotretinoin の最終投与日の 2 週間以内	

a：検体採取日は各コースの初日を Day 0 としたときの各コースの Day を示した.

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201-report body：Table 9-7 より一部改変

2.7.1.2.1.2　試験結果

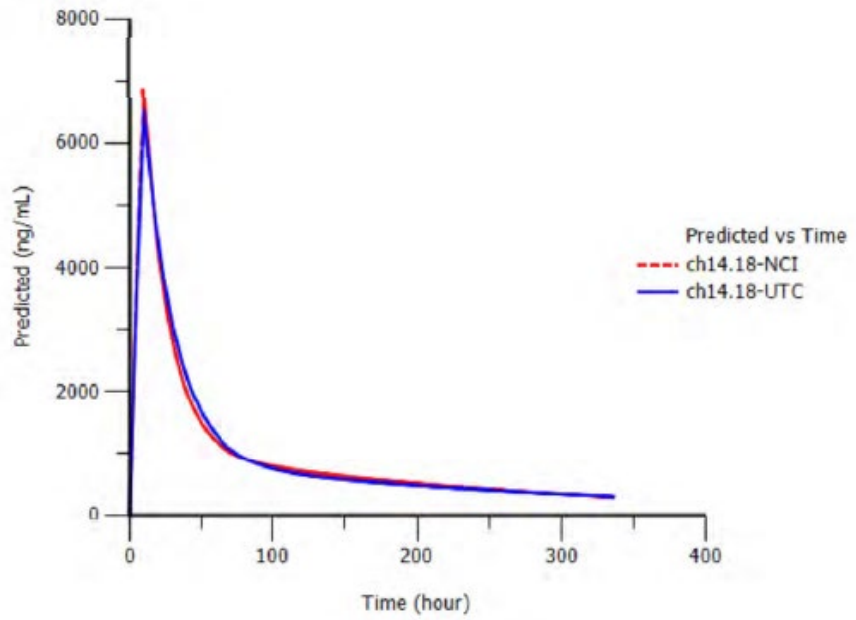
本試験には 28 例が登録され, 全例がプロトコール治療を受けた. このうち 1 例（被験者番号 007002）は, OP-08 の投与回数の増加に伴い全身曝露量が顕著に低下し, コース 3 に中和抗体の陽性が確認された（2.7.6.1.2.2, 図 2.7.6.1.2.2.2-1 参照）. このため, 当該被験者 1 例を除外した 27 例から得られた 464 件の薬物濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した.

DIV-NB-302 試験のサブ試験として実施した CHP1002 試験（DIV-NB-302 試験に参加した被験者のうちの一定の条件を満たした被験者を対象に実施した臨床薬理試験）（2.7.2.2.3.3）で得られた最終モデルを本母集団薬物動態解析の構造モデルとした. この構造モデルにあらかじめ共変量として, クリアランス（CL）及び分布容積（V_d）に対する製剤（ch14.18-UTC vs ch14.18-NCI）の効果を組み込んだ上で, 本試験の濃度データを当てはめた. その後, ベイジアン法により, 各製剤投与時の薬物動態パラメータを被検者ごとに算出した. また, NONMEM を用いて推定した最終の母集団薬物動態パラメータに基づき, 標準的な投与レジメンである 17.5 mg/m^2 を 10 時間かけて静脈内投与したときの平均血漿中濃度推移プロファイルを製剤別に図示した.

母集団薬物動態パラメータより推定した ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の平均血漿中濃度

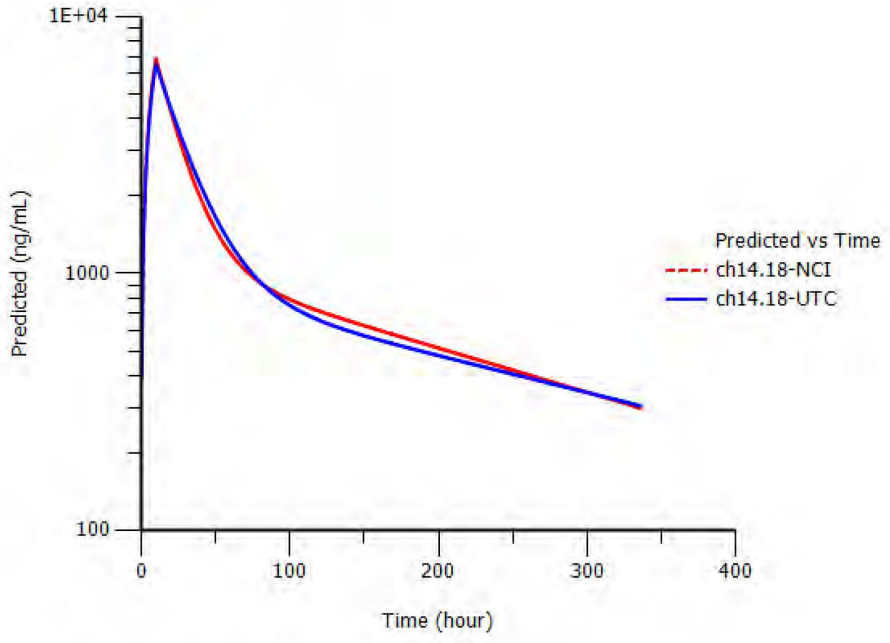
推移の比較を図 2.7.1.2.1.2-1（線形目盛）及び図 2.7.1.2.1.2-2（片対数目盛）に示した.

図 2.7.1.2.1.2-1　ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の母集団予測平均血漿中濃度推移の比較（線形目盛）（DIV-NB-201 試験）（n=27）



ch14.18-NCI：NCI により製造された OP-08 製剤，ch14.18-UTC＝UTC により製造された OP-08 製剤
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201-population pk report：Figure 3

図 2.7.1.2.1.2-2　ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の母集団予測平均血漿中濃度時間推移の比較（片対数目盛）（DIV-NB-201 試験）（n=27）



ch14.18-NCI：NCI により製造された OP-08 製剤，ch14.18-UTC＝UTC により製造された OP-08 製剤
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201-population pk report：Figure 4

ベイジアン法で推定した薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.2-1 に示した.

表 2.7.1.2.1.2-1　ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の薬物動態パラメータ（DIV-NB-201 試験）（n=27）

項目	C_{max} (ng/mL)			AUC_{inf} (μg·h/mL)			Vss (L)		$t_{1/2}$ (h)	
	UTC	NCI	比（UTC / NCI）	UTC	NCI	比（UTC / NCI）	UTC	NCI	UTC	NCI
平均値	6468	6689	0.963	518	470	1.051	5.37	5.13	240	197
標準偏差	719	853	0.054	418	376	0.048	1.47	1.50	135	116

C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{inf}：無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，Vss：定常状態の分布容積，$t_{1/2}$：消失相半減期，UTC：ch14.18-UTC（試験製剤），NCI：ch14.18-NCI（標準製剤）
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201-report body：SYNOPSIS

また，製剤の生物学的同等性に関する主要解析の結果を表 2.7.1.2.1.2-2 に示した.

表 2.7.1.2.1.2-2　ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の生物学的同等性の主要解析結果（DIV-NB-201 試験）（n=27）

薬物動態パラメータ	ch14.18-UTC（試験製剤）の幾何平均値	ch14.18-NCI（標準製剤）の幾何平均値	幾何平均値の比（UTC / NCI）	幾何平均値の比の 90%CI	
				下限	上限
AUC_{inf} (μg·h/mL)	431.2	413.5	1.04	0.98	1.11
C_{max} (ng/mL)	6568.2	6876.9	0.96	0.88	1.04

AUC_{inf}：無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，CI：信頼区間，C_{max}：最高血漿中濃度，
ch14.18-NCI：NCI により製造された OP-08 製剤，ch14.18-UTC：UTC により製造された OP-08 製剤
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201-report body：Table 11-4

AUC_{inf} 及び C_{max} を指標とした OP-08 の曝露量は ch14.18-UTC と ch14.18-NCI で同程度であり，曝露量の比の 90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）に含まれており，両製剤の生物学的同等性が示された

主要解析に含まれた 3 例では，OP-08 投与前の濃度が C_{max} の 5%を超えていた．外れ値によって解析結果の解釈が変わる可能性を考慮し，これらの被験者を除外した 24 例における副次的解析を実施した．結果を表 2.7.1.2.1.2-3 に示す．副次的解析の結果においても曝露量の比の 90%CI は生物学的同等性（0.80～1.25）の範囲に含まれており，両製剤の生物学的同等性が示された.

表 2.7.1.2.1.2-3　ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の生物学的同等性の副次解析結果（DIV-NB-201 試験）（n=24）

薬物動態パラメータ	ch14.18-UTC（試験製剤）の幾何平均値	ch14.18-NCI（標準製剤）の幾何平均値	幾何平均値の比（UTC／NCI）	幾何平均値の比の 90%CI	
				下限	上限
AUC_{inf} (μg·h/mL)	382.9	364.8	1.05	1.00	1.11
C_{max} (ng/mL)	6780.4	6710.0	1.01	0.93	1.10

AUC_{inf}：無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，CI：信頼区間，C_{max}：最高血漿中濃度，
ch14.18-NCI：NCI により製造された OP-08 製剤，ch14.18-UTC：UTC により製造された OP-08 製剤
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201-population-pk-report：Table 10

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤は静脈内投与用製剤であるため，*in vitro* 溶出試験及びバイオアベイラビリティ試験は実施しなかった．OP-08 の 2 つの製剤（ch14.18-NCI 及び ch14.18-UTC）は生物学的に同等であることが示された．

2.7.1.4　付録

該当なし