目次

2.7.2.1 背景及び概観.....6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要.....6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観.....6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....8
2.7.2.2.1 国内試験.....9
2.7.2.2.1.1 GD2-PI 試験： 難治性神経芽腫に対するテセロイキン，コロニー刺激因子（CSF）（ミリモスチム，フィルグラスチム）併用 OP-08 免疫療法の実行可能性試験及び薬物動態試験.....9
2.7.2.2.1.2 GD2-PII 試験： 高リスク神経芽腫に対する OP-08，インターロイキン-2（IL-2），顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）併用療法の第 IIb 相試験（試験番号：GD2-PII）.....22
2.7.2.2.2 国外試験：United Therapeutics Corporation（UTC）が実施した試験.....27
2.7.2.2.2.1 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.....27
2.7.2.2.2.2 DIV-NB-302 試験： 骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の高リスク神経芽腫における OP-08 の臨床第 III 相無作為化試験.....30
2.7.2.2.2.3 DIV-NB-303 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）を併用した OP-08 の包括的な安全性試験.....33
2.7.2.2.3 国外試験：National Cancer Institute（NCI）が実施した試験.....35
2.7.2.2.3.1 CCG-0935 試験： 自家骨髄移植（ABMT）直後の神経芽腫及び他の GD2 陽性の悪性腫瘍を有する小児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）を併用した OP-08 の臨床第 I 相試験.....35
2.7.2.2.3.2 DIV-NB-301 試験： 骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の高リスク神経芽腫における OP-08 の臨床第 III 相無作為化試験.....37
2.7.2.2.3.3 CHP1002 試験： 高リスク神経芽腫の小児患者におけるキメラ抗 GD2 抗体（ch14.18）の薬物動態.....41
2.7.2.2.4 公表論文 Uttenreuther-Fischer 1995： 神経芽腫患者におけるヒト／マウスキメラ抗 GD2 モノクローナル抗体（ch14.18）の薬物動態（第 I 相試験）.....46
2.7.2.2.4.1 試験方法.....46
2.7.2.2.4.2 試験結果.....46
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....49

2.7.2.3.1 OP-08 の薬物動態プロファイル 49
2.7.2.3.1.1 吸収 49
2.7.2.3.1.2 分布 50
2.7.2.3.1.3 代謝 50
2.7.2.3.1.4 排泄 50
2.7.2.3.1.5 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） 51
2.7.2.3.1.6 内因性要因の検討....58
2.7.2.3.1.7 外因性要因の検討....59
2.7.2.3.2 テセロイキンの薬物動態プロファイル....59
2.7.2.4 特別な試験 59
2.7.2.4.1 キメラ抗体に対するヒト抗体（HACA） 59
2.7.2.4.1.1 分析法....59
2.7.2.4.1.2 免疫原性の結果....62
2.7.2.4.2 OP-08 の QT 間隔に及ぼす影響....63
2.7.2.5 付録 64

略語等一覧

略語	英語	日本語
ABMT	autologous bone marrow transplantation	自家骨髄移植
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
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from the start of final dosing to last time point quantitatable	最終投与開始時から，最終的に血漿中濃度が定量可能な時間（t）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
BLQ	below the lower limit of quantitation	定量下限値未満
BSA	body surface area	体表面積
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
ch14.18	chimeric 14.18	（OP-08 の別名）
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSF	colony-stimulating factor	コロニー刺激因子
C_{trough}	concentration at trough	トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
F1	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
G-CSF	glanurocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
GD	disialoganglioside	ジシアロガングリオシド
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1

略語	英語	日本語
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
ITT	intent-to-treat	－
IV	intravenous	静脈内
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
MRD	minimum required dilution	最小希釈倍率
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NA	not applicable	該当なし
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NONMEM	NONlinear Mixed Effects Modeling	－
NR	not reported	報告なし
OP-08	－	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
PBSC	peripheral blood stem cell	末梢血幹細胞
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PO	by mouth	経口投与
Pop PK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態解析
Q	quartile point	四分位点
Q2	distributional clearance between central and 2nd peripheral compartment	中心コンパートメントと末梢コンパートメント 2 の間のクリアランス
Q3	distributional clearance between central and 3rd peripheral compartment	中心コンパートメントと末梢コンパートメント 3 の間のクリアランス
RA	isotretinoin	－
RLU	relative light unit	相対発光量
SC	subcutaneous	皮下
$t_{1/2}$	elimination half-life at terminal phase	消失相半減期
$t_{1/2\alpha}$	elimination half-life at terminal phase α	α 相半減期
$t_{1/2\beta}$	elimination half-life at terminal phase β	β 相半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
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）
V2	volume of distribution of 2nd compartment	末梢コンパートメント 2 の分布容積
V3	volume of distribution of 3rd compartment	末梢コンパートメント 3 の分布容積
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）

略語	英語	日本語
V_d	volume of distribution	分布容積
V_{dss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
VPC	visual predictive check	－
Vz	apparent volume of distribution based on the terminal phase	みかけの終末相分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）（以下 OP-08）は，キメラモノクローナル抗体（monoclonal antibody：mAb）であり，マウスモノクローナル抗体 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 G（immunoglobulin G：IgG）1（IgG1）及び軽鎖 κ 鎖の定常領域の遺伝子より構成される[2)]．OP-08 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)]．OP-08 は，GD2 過剰発現腫瘍細胞表面の GD2 抗原と特異的に結合することにより，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)]．

OP-08 は効能又は効果を前治療の一次治療で少なくとも部分奏効以上を示した高リスク神経芽腫の小児患者として United Therapeutics Corporation（UTC）により承認申請が行われ，2015 年 3 月に米国で及び 2018 年 11 月にカナダでそれぞれ承認され，商品名 Unituxin®として市販されている．また，OP-08 は 2015 年 8 月に EU でも米国及びカナダと同じ適応症で製造販売承認を取得した．その後 EU では，UTC の供給上の問題により 2017 年 3 月に販売承認を取り下げた．この決定は安全性の理由によるものではなかった．

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．

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は実施していない．

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観

本項では，公表文献 1 報[13)]に加えて，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）及び米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）が実施した 3 試験（CCG-0935 試験，DIV-NB-301 試験，CHP1002 試験）の計 9 試験の結果より，OP-08 の薬物動態を評価した．公表文献以外の 8 試験について，各試験の OP-08 の 1 コースあたりの投与量及び免疫療法に使用した治験薬を表 2.7.2.1.2-1 に示した．

本開発期間中に 2 つの OP-08 製剤（NCI により製造された OP-08 製剤（以下，「ch14.18-NCI」），UTC により製造された OP-08 製剤（以下，「ch14.18-UTC」）を使用した．両製剤の生物学的同等性を国外第 II 相 DIV-NB-201 試験で評価した．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）．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．したがって，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

態パラメータを解釈する際には注意する必要がある．

全ての試験は高リスク神経芽腫患者を対象に実施した．いずれの試験でも 1 コースを約 28 日間とし，1 コースあたり 4 日間，OP-08 を 1 日 1 回持続点滴投与（以下，「静脈内投与」）した．各試験で使用した治験薬を表 2.7.2.1.2-1 に示した．

国外第 I 相試験である CCG-0935 試験では，18 歳以下の小児患者を対象に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）の併用下で OP-08 の 20～50 mg/m^2 を，用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）が発現するまで漸増投与した．

国外第 III 相試験である DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験では，GM-CSF，インターロイキン-2（interleukin-2：IL-2）及び OP-08 からなる免疫療法にビタミン A 誘導体である 13-*cis*-レチノイン酸（isotretinoin：RA）を追加した場合（以下，「免疫療法＋RA」）の有効性を，isotretinoin 単独療法（以下，「RA 療法」）と比較した．その結果，免疫療法＋RA の有効性が確立されたことから，第 III 相安全性試験となる DIV-NB-303 試験を実施し，免疫療法＋RA における最長 164 日間の安全性を評価した．これら国外第 III 相試験（DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験，DIV-NB-303 試験）で得られた OP-08 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て母集団薬物動態解析（Pop PK）を実施し，OP-08 の薬物動態に及ぼす共変量の影響を検討した．

国外試験では，免疫療法＋RA には GM-CSF 製剤として sargramostim，IL-2 製剤として aldesleukin を使用した．国内第 I／IIa 相 GD2-PI 試験では，GM-CSF 製剤の sargramostim 及び IL-2 製剤の aldesleukin が国内で未承認であったことから，顆粒球コロニー形成刺激因子（glanurocyte colony-stimulating factor：G-CSF）製剤のフィルグラスチム及び IL-2 製剤のテセロイキンを用いる G 療法と，マクロファージコロニー刺激因子（macrophage colony-stimulating factor：M-CSF）製剤のミリモスチム及び IL-2 製剤のテセロイキンを用いる M 療法を実施した．その結果，G 療法及び M 療法の両療法における OP-08 の免疫療法の安全性と有効性が確認された．しかし，M 療法で使用するミリモスチムはヒト由来成分であり，原料確保に不安定さがあるため，国内レジメンとしてはがん化学療法による好中球減少症や造血幹細胞移植時の使用実績が豊富なフィルグラスチムを使用する G 療法を検討することとし，その後に実施した国内第 IIb 相 GD2-PII 試験では，フィルグラスチム及びテセロイキンを用いた G 療法と従来の免疫療法＋RA（米国レジメン）の安全性及び有効性を比較した．

なお，OP-08 はキメラ mAb であることから，全ての試験で血中のキメラ抗体に対するヒト抗体（human anti-chimeric antibody：HACA）を測定し，OP-08 の免疫原性を評価した．

表 2.7.2.1.2-1　OP-08 の 1 コースあたりの投与量及び OP-08 の免疫療法に使用した治験薬

試験番号 (試験の相)	1 コースあたりの OP-08 の投与量	CSF	IL-2	isotretinoin
CCG-0935 (第 I 相)	ch14.18-NCI：20 mg/m^2×4 日間 ch14.18-NCI：30 mg/m^2×4 日間 ch14.18-NCI：40 mg/m^2×4 日間 ch14.18-NCI：50 mg/m^2×4 日間 (DLT 発現まで漸増投与)	GM-CSF：： sargramostim	NA	NA
DIV-NB-201 (第 II 相)	ch14.18-UTC：17.5 mg/m^2×4 日間 ch14.18-NCI：25 mg/m^2×4 日間	GM-CSF： sargramostim	aldesleukin	isotretinoin
CHP1002 (Desai 2014)	ch14.18-NCI：25 mg/m^2×4 日間	GM-CSF： sargramostim	aldesleukin	isotretinoin
DIV-NB-301 (第 III 相)	ch14.18-NCI：25 mg/m^2×4 日間	GM-CSF： sargramostim	aldesleukin	isotretinoin
DIV-NB-302 (第 III 相)	ch14.18-NCI：25 mg/m^2×4 日間	GM-CSF： sargramostim	aldesleukin	isotretinoin
DIV-NB-303 (第 III 相)	ch14.18-NCI：25 mg/m^2×4 日間	GM-CSF： sargramostim	aldesleukin	isotretinoin
GD2-PI (第 I／IIa 相)	ch14.18-UTC：17.5 mg/m^2×4 日間	【G 療法】 G-CSF：： フィルグラスチム 【M 療法】 M-CSF： ミリモスチム	テセロイキン	NA
GD2-PII (第 IIb 相)	ch14.18-UTC：17.5 mg/m^2×4 日間	【G 療法】 G-CSF： フィルグラスチム	【G 療法】 テセロイキン	NA
		【米国レジメン】 GM-CSF： sargramostim	【米国レジメン】 aldesleukin	isotretinoin

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，CSF：コロニー刺激因子，DLT：用量制限毒性，G-CSF：顆粒球コロニー形成刺激因子，GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，IL-2：インターロイキン-2，M-CSF：マクロファージコロニー刺激因子，NA：該当なし

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項では，OP-08 の薬物動態を評価した個々の試験結果を示した．なお，有効性及び安全性の結果はそれぞれ 2.7.3 及び 2.7.4 に示した．また，神経芽腫患者に OP-08 を静脈内投与したときの薬物動態パラメータを試験別及び用量別に表 2.7.2.5-2 に要約した．

2.7.2.2.1 国内試験

2.7.2.2.1.1 GD2-PI 試験：

難治性神経芽腫に対するテセロイキン，コロニー刺激因子（CSF）（ミリモスチム，フィルグラスチム）併用 OP-08 免疫療法の実行可能性試験及び薬物動態試験

本試験は，難治性神経芽腫を対象に医師主導で実施した非盲検の第 I 相及び第 IIa 相試験である．再発例を対象として，1 コース目（28 日間）での DLT 発現の有無を検討する第 I 相パートと，再発例及び高リスク初回治療寛解例を対象として全 5 コースの実行可能性を検討する第 IIa 相パートから構成された．

2.7.2.2.1.1.1 試験方法

第 I 相及び第 IIa 相パート：

「CSF レジメン」には，M-CSF 製剤であるミリモスチムを投与する「M 療法」と，G-CSF 製剤であるフィルグラスチムを投与する「G 療法」を設定した．登録後に被験者を G 療法又は M 療法のいずれかに割り付けた．割付け方法は，M 療法から開始し，M 療法で忍容性を確認できた次の被験者から G 療法へ割り付けることとした．

第 I 相パート：

CSF レジメン，IL-2 レジメンの忍容性（テセロイキンのみ用量決定）を各レジメンの 1 コース目の DLT の有無に従って 3+3 デザインにより決定した．CSF レジメンについては，M 療法で忍容性を確認した後，次の被験者から G 療法の評価を開始した．OP-08 についてはレジメンごとに DLT 評価を行い，推奨用量を決定した．

第 IIa 相パート：

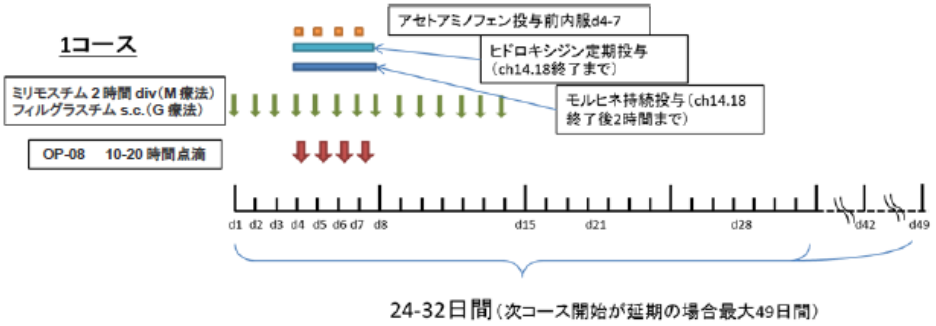
第 I 相パートで確認した用量・用法で G 療法，M 療法，それぞれの全 5 コースの実行可能性を評価するため，第 I 相パートで決定した推奨用量で G 療法，M 療法で投与を受ける被験者数が第 I 相パートと合わせて 8 例になるように被験者を追加し，追加コホートとして実施することとした．追加コホートは M 療法から開始した．

第 I 相／第 IIa 相パート

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，CSF レジメン（図 2.7.2.2.1.1.1-1）と IL-2 レジメン（図 2.7.2.2.1.1.1-2）を交互に実施した．G 療法ではコース 1，3，5 及び 7 で G-CSF（フィルグラスチム）及び OP-08 を投与し，コース 2，4 及び 6 で IL-2（テセロイキン）及び OP-08 を投与した．M 療法ではコース 1，3，5 及び 7 で GM-CSF（ミリモスチム）及び OP-08 を投与し，コース 2，4 及び 6 で IL-2（テセロイキン）及び OP-08 を投与した．なお，プロトコール治療の完了はコース 5 までとし，コース 6 及び 7 は，「プロトコール治療完了基準」を満たした再発例の希望者のみで実施した．

【CSF レジメン】

図 2.7.2.2.1.1.1-1　CSF レジメンの投与スケジュール（GD2-PI 試験）



引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.4.1.3 から一部改変

M 療法：M-CSF（ミリモスチム）

投与初日を Day 1 として Day 1～Day 14 までの 14 日間，ミリモスチムを所定の体表面積（body surface area：BSA）あたりの投与量で 2 時間以上かけて 1 日 1 回静脈内投与した．OP-08 の投与前に実施した．

G 療法：G-CSF（フィルグラスチム）

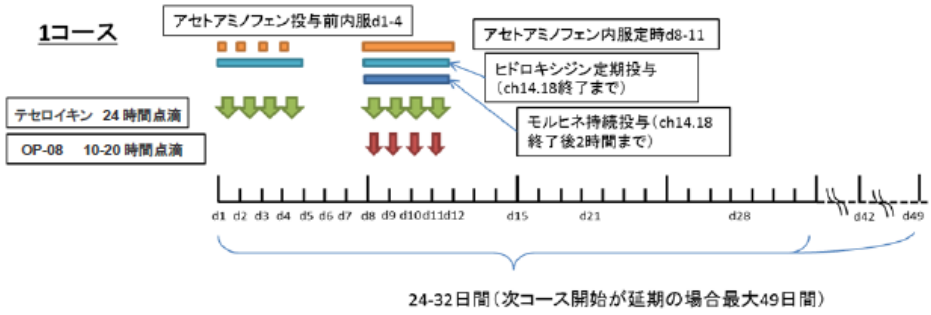
投与初日を Day 1 として Day 1～Day 14 までの 14 日間，フィルグラスチムを所定の体重あたりの投与量で 1 日 1 回皮下投与した．OP-08 の投与前に実施した．

M 療法，G 療法共通：OP-08

Day 4～Day 7 に，CSF（M 療法の場合ミリモスチム，G 療法の場合フィルグラスチム）投与の後，1 時間以上空けて，OP-08 を所定の BSA あたりの投与量で 1 回あたり 10～20 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与した．

【IL-2 レジメン】

図 2.7.2.2.1.1.1-2　IL-2 レジメンの投与スケジュール（GD2-PI 試験）



引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.4.1.3 から一部改変

IL-2（テセロイキン）

投与初日を Day 1 として第 1 週は Day 1～Day 4 までの 4 日間，第 2 週は OP-08 投与日と同じ Day 8～Day 11 までの 4 日間，テセロイキンを所定の BSA あたりの投与量で 24 時間か

けて 1 日 1 回静脈内投与した（96 時間持続投与）．2 週目は OP-08 投与前（2 時間程度を目安とする）から開始した．

OP-08

第 2 週の Day 8～Day 11 までの 4 日間，テセロイキンの投与開始後に，OP-08 を所定の BSA あたりの投与量で 1 回あたり 10～20 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与した．

薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイントを表 2.7.2.2.1.1.1-1 に示した．

表 2.7.2.2.1.1.1-1　薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイント（GD2-PI 試験）

採血日及びタイミング	
OP-08 の薬物動態	
第 I 相パートのコース 1（CSF レジメン）	
Day 4	初回投与前
Day 4	初回投与開始 10～20 時間後（OP-08 の 1 回目の投与終了直後）
Day 5	初回投与開始 24 時間後（OP-08 の 2 回目の投与直前）
Day 7	初回投与開始 72 時間後（OP-08 の 4 回目の投与直前）
Day 7	初回投与開始 82～92 時間後（OP-08 の 4 回目の投与終了直後）
Day 8	初回投与開始 96 時間後（OP-08 の 4 回目の投与開始 24 時間後）
Day 9	タイミングの規定なし
Day 14	タイミングの規定なし
Day 22 以降	タイミングの規定なし
第 I 相パートのコース 2 以降	
OP-08 最終投与直後及び最終投与開始 24 時間±3 時間，さらに，HACA 採血時に同時採取することとした．なお，第 IIa 相パートでは，コース 1 も同じポイントで採血を行うこととした．	
テセロイキンの薬物動態	
第 I 相パートの 2 コース目（IL-2 レジメン）のテセロイキン初回投与時の以下の時点	
Day 1	テセロイキン投与前
Day 5	テセロイキン投与終了直後
Day 5	投与終了 30 分後，1，2，4 時間後
HACA	
第 I 相及び第 IIa 相パートのコース 1，3，5（コース 7 実施の場合はコース 7 を追加）の OP-08 投与 1 日目の併用薬投与前，及びコース 1，3（コース 6 以降も実施の場合はコース 5 を追加）の Day 22 以降次コースの治療開始前までと最終コース Day 28（±5 日）に採血することとした（時間指定なし）．	

CSF：コロニー刺激因子，HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2：インターロイキン-2
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.5.1.6.1 より

OP-08 及びテセロイキンの薬物動態パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した．

2.7.2.2.1.1.2　試験結果

本試験では全体で 25 例の被験者が登録され，全例がプロトコール治療を受けた．

第 I 相パートでは，被験者の性別は M 療法，G 療法共に男性 4 例（66.7%），女性 2 例（33.3%）で，年齢（平均値±SD）は M 療法で 6.8±4.2 歳（範囲：2～14 歳），G 療法で

5.3±2.7 歳（範囲：3～10 歳）であった．同様に，体重（平均値±SD）は 20.7±9.0 kg 及び 18.2±6.3 kg，BSA（平均値±SD）は 0.81±0.26 m^2 及び 0.73±0.18 m^2 であった．

第 IIa 相パートでは，被験者の性別は 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，年齢（平均値±SD）は M 療法で 5.2±1.9 歳，G 療法で 3.5±1.6 歳であった．同様に，体重（平均値±SD）は 16.3±2.4 kg 及び 13.2±2.8 kg，BSA（平均値±SD）は 0.69±0.08 m^2 及び 0.58±0.08 m^2 であった．

第 I 相パートにおける用量探索の結果，CSF レジメンにおける DLT の出現は認められず，M 療法では，ミリモスチム，OP-08 共に開始用量レベル 1（600 万 IU/m^2，17.5 mg/m^2）を，G 療法では，フィルグラスチム，OP-08 共に開始用量レベル 1（5 μg/kg，17.5 mg/m^2）を推奨用量に決定した．また，IL-2 レジメンにおいては，最初に評価された M 療法の 3 例で開始用量のレベル 0（75 万 IU/m^2）において 1 例でテセロイキンの DLT が認められ，その後レベル 0 にて 3 例追加した 6 例中 2 例にテセロイキンについての DLT 出現が認められたため，テセロイキンは増量コホートの検討なく，開始用量のレベル 0（75 万単位/m^2（1 週目），100 万単位/m^2（2 週目））を推奨用量に決定した．OP-08 については評価対象の 6 例にて OP-08 についての DLT は認められなかったため，開始用量のレベル 1（17.5 mg/m^2）を推奨用量に決定した．なお，テセロイキンについては引き続き行われた G 療法 6 例での DLT 出現は認められなかった．

第 I 相パートで CSF レジメン（1 コース目）及び IL-2 レジメン（2 コース目）の投与を受けた被験者は計 12 例であり，全例が中止又は減量することなくコース 1 及びコース 2 の治験薬の投与を受けた．第 IIa 相パートでは M 療法に 5 例，G 療法に 8 例を追加し，第 I 相及び第 IIa 相パートで計 25 例に OP-08 を投与した．

2.7.2.2.1.1.2.1　OP-08 の薬物動態

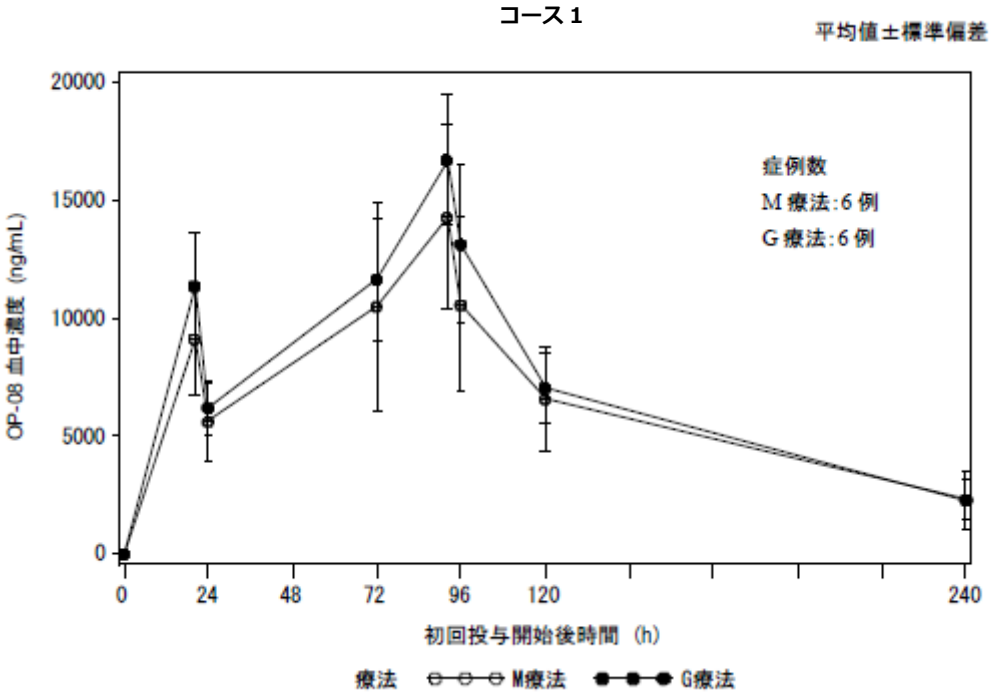
第 I 相パートで OP-08 の投与を受けた 12 例（M 療法及び G 療法で各 6 例）を対象に OP-08 の薬物動態を評価した．

OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 1 回あたり 10～20 時間かけて 4 日間静脈内投与したときの 1 コース目の血漿中 OP-08 濃度の推移（第 I 相パート）を図 2.7.2.2.1.1.2.1-1 に，OP-08 の薬物動態パラメータ（第 I 相パート）を表 2.7.2.2.1.1.2.1-1 に示した．また，各コースの採血ポイントにおける血漿中 OP-08 濃度の要約統計量（第 I 相及び第 IIa 相パート）を表 2.7.2.2.1.1.2.1-2 に示した．

コース 1 において，血漿中 OP-08 濃度の平均値は，初回投与開始 10～20 時間後（1 回目の投与終了直後）に M 療法で 9,118 ng/mL，G 療法で 11,354 ng/mL となり，初回投与開始 82～92 時間後（4 回目の投与終了直後）に M 療法で 14,268 ng/mL，G 療法で 16,698 ng/mL の最高値に達した後に減少した．

なお，表 2.7.2.2.1.1.2.1-2 ではコース 1 は第 I 相パートの各群 6 名の要約統計量を示し，コース 2 以降は第 IIa 相パートで血漿中 OP-08 濃度の測定値が得られた被験者の結果も含めた値を示した．

図 2.7.2.2.1.1.2.1-1　血漿中 OP-08 濃度の推移（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）



引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：図 11-4

表 2.7.2.2.1.1.2.1-1 OP-08 の薬物動態パラメータの要約統計量（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（次頁に続く）

薬剤	療法	統計量	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	1 回あたりの AUC_{inf} (μg·h/mL)
OP-08	M 療法	被験者数	6	6	6	6	6
		平均値 （標準偏差）	14.2677 (3.9327)	83.000 (0.683)	146.332277 (35.458671)	1814.019160 (599.037117)	453.504790 (149.759279)
		中央値 （最小値-最大値）	15.9445 (7.004 - 17.301)	82.842 (82.27 - 84.25)	157.875329 (100.78187 - 182.09526)	1935.611523 (821.16106 - 2508.47232)	483.902881 (205.29027 - 627.11808)
		幾何平均	13.6675	82.998	142.407487	1710.454237	427.613559
		幾何 CV	35.8	0.8	26.7	41.9	41.9
		Q1，Q3	12.5500，16.8620	82.633，83.167	104.403359，174.962511	1465.472770，2217.785761	366.368192，554.446440
	G 療法	被験者数	6	6	6	5	5
		平均値 （標準偏差）	16.6983 (2.7519)	82.472 (0.516)	177.764127 (25.140232)	2163.885748 (180.124675)	540.971437 (45.031169)
		中央値 （最小値-最大値）	17.1400 (12.113 - 19.764)	82.325 (81.93 - 83.40)	174.850364 (152.69764 - 205.44465)	2189.391897 (1897.81824 - 2400.10760)	547.347974 (474.45456 - 600.02690)
		幾何平均	16.4928	82.471	176.283633	2157.775241	539.443810
		幾何 CV	17.8	0.6	14.2	8.5	8.5
		Q1，Q3	15.5010，18.5320	82.167，82.683	156.234167，202.507587	2130.510233，2201.600779	532.627558，550.400195
	療法合計	被験者数	12	12	12	11	11
		平均値 （標準偏差）	15.4830 (3.4761)	82.736 (0.639)	162.048202 (33.589266)	1973.049427 (475.167675)	493.262357 (118.791919)
		中央値 （最小値-最大値）	16.1000 (7.004 - 19.764)	82.658 (81.93 - 84.25)	160.518763 (100.78187 - 205.44465)	2130.510233 (821.16106 - 2508.47232)	532.627558 (205.29027 - 627.11808)
		幾何平均	15.0138	82.734	158.442764	1900.958814	475.239703
		幾何 CV	28.6	0.8	23.3	32.2	32.2
		Q1，Q3	14.0255，17.7515	82.292，83.050	151.959564，187.643816	1857.786449，2217.785761	464.446612，554.446440

表 2.7.2.2.1.1.2.1-1　OP-08 の薬物動態パラメータの要約統計量（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

薬剤	療法	統計量	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Vz (L)
OP-08	M 療法	被験者数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	69.95 (8.77)	0.03275 (0.01385)	3.218 (1.063)
		中央値（最小値-最大値）	68.08 (59.2 - 83.1)	0.02842 (0.0175 - 0.0573)	3.279 (1.77 - 4.90)
		幾何平均	69.50	0.03058	3.066
		幾何 CV	12.4	41.7	35.8
		Q1，Q3	64.32，76.93	0.02583，0.03897	2.461，3.616
	G 療法	被験者数	5	5	5
		平均値（標準偏差）	66.37 (8.43)	0.02368 (0.00563)	2.265 (0.580)
		中央値（最小値-最大値）	65.09 (56.6 - 77.6)	0.02318 (0.0164 - 0.0319)	2.404 (1.54 - 2.80)
		幾何平均	65.95	0.02314	2.201
		幾何 CV	12.7	24.5	27.7
		Q1，Q3	60.78，71.88	0.02192，0.02500	1.789，2.797
	療法合計	被験者数	11	11	11
		平均値（標準偏差）	68.33 (8.39)	0.02863 (0.01145)	2.785 (0.973)
		中央値（最小値-最大値）	66.04 (56.6 - 83.1)	0.02583 (0.0164 - 0.0573)	2.797 (1.54 - 4.90)
		幾何平均	67.87	0.02694	2.637
		幾何 CV	12.2	36.4	35.7
		Q1，Q3	60.78，76.93	0.02192，0.03192	1.789，3.356

AUC_{inf}：無限時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}24h}$：投与開始後 24 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積，CL：クリアランス，C_{max}：最高血漿中濃度，CV：変動係数，Q：四分位点，$t_{1/2}$：消失相半減期，t_{max}：＝最高血漿中濃度到達時間，Vz：みかけの終末相分布容積
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-14

表 2.7.2.2.1.1.2.1-2 血漿中 OP-08 濃度の要約統計量（第 I 相及び第 IIa 相パート）（GD2-PI 試験）（次頁に続く）

薬剤	療法	コース	採血ポイント	被験者数	平均値（標準偏差）	中央値（最小値 - 最大値）	幾何平均	幾何CV	Q1，Q3
OP-08 血漿中濃度	M 療法	コース 1（CSF レジメン）	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	6	0.0 (0.0)	0.0 (0 - 0)	-	-	0.0，0.0
			②d4 初回投与開始 10-20 時間後（点滴終了直後）	6	9118.0 (2362.3)	9653.0 (6256 - 12459)	8852.9	27.5	6558.0，10129.0
			③d5 初回投与開始 24 時間後（2 回目投与直前）	6	5618.0 (1631.8)	5502.0 (3443 - 8240)	5420.7	30.2	4740.0，6281.0
			④d7 初回投与開始 72 時間後（4 回目投与直前）	6	10471.3 (4448.1)	11215.0 (4033 - 14860)	9504.3	55.2	6842.0，14663.0
			⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	6	14267.7 (3932.7)	15944.5 (7004 - 17301)	13667.5	35.8	12550.0，16862.0
			⑥d8 初回投与開始 96 時間後（4 回目投与開始 24 時間）	6	10565.0 (3722.2)	10418.5 (4858 - 14872)	9924.6	42.7	8561.0，14262.0
			⑦d9	6	6566.8 (2241.0)	6660.0 (2668 - 9557)	6145.9	45.6	6349.0，7507.0
			⑧d14	6	2311.0 (854.4)	2449.5 (937 - 3144)	2142.5	48.6	1744.0，3142.0
			⑨d22 以降	6	303.8 (392.4)	134.0 (0 - 924)	538.6	70.3	0.0，631.0
		コース 2（IL-2 レジメン）	①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	10	8850.6 (3795.6)	8240.0 (3981 - 14363)	8068.0	49.4	5733.0，12097.0
			②d12 最終投与開始 24 時間±3 時間後	10	5092.0 (3557.4)	4580.0 (471 - 11315)	3632.5	131.3	1683.0，7860.0
		コース 3（CSF レジメン）	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	9	346.3 (404.0)	326.0 (0 - 1177)	564.3	51.4	0.0，518.0
			②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	9	10678.3 (9648.3)	13001.0 (107 - 25337)	2931.6	1853.5	167.0，16319.0
			③d8 最終投与開始 24 時間±3 時間後	9	7289.0 (6810.9)	6254.0 (0 - 17526)	5194.6	424.3	130.0，13148.0
			④d22 以降	9	677.9 (822.1)	714.0 (0 - 2449)	1087.6	54.3	0.0，842.0
		コース 4（IL-2 レジメン）	①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	9	7635.7 (6024.9)	10042.0 (0 - 16731)	4313.7	470.7	365.0，10844.0
			②d12 最終投与開始 24 時間±3 時間後	9	5721.0 (5091.9)	5876.0 (0 - 14628)	4499.2	329.1	139.0，7820.0
		コース 5（CSF レジメン）	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	9	592.2 (699.5)	422.0 (0 - 1874)	934.0	64.4	0.0，829.0
			②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	9	11989.3 (9661.0)	16145.0 (0 - 26588)	10048.6	280.5	367.0，16978.0
			③d8 最終投与開始 24 時間±3 時間後	9	9640.0 (7461.2)	12587.0 (0 - 17763)	7768.1	352.1	205.0，14540.0
			④d22 以降	8	896.9 (1132.9)	482.5 (0 - 2992)	1624.1	55.0	0.0，1609.0
		コース 6（IL-2 レジメン）	①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	8	7960.6 (6875.6)	10383.0 (0 - 17373)	6740.9	296.5	158.5，12614.5
			②d12 最終投与開始 24 時間±3 時間後	8	5671.4 (5237.3)	6717.5 (0 - 14175)	4302.0	441.8	65.0，8815.5
		コース 7（CSF レジメン）	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	7	811.0 (951.5)	849.0 (0 - 2592)	1275.2	55.0	0.0，1338.0
			②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	7	10546.4 (9186.0)	13660.0 (0 - 21948)	5713.3	780.8	114.0，18514.0
			③d8 最終投与開始 24 時間±3 時間後	7	9025.0 (8261.6)	12231.0 (0 - 18989)	9725.1	132.0	0.0，17131.0
		最終コース時	④d28（±5 日）	10	1639.9 (1945.0)	1105.0 (0 - 5667)	2246.4	81.2	0.0，2572.0

表 2.7.2.2.1.1.2.1-2　血漿中 OP-08 濃度の要約統計量（第 I 相及び第 IIa 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

薬剤	療法	コース	採血ポイント	被験者数	平均値（標準偏差）	中央値（最小値 - 最大値）	幾何平均	幾何CV	Q1，Q3
OP-08 血漿中濃度	G 療法	コース 1（CSF レジメン）	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	6	0.0 (0.0)	0.0 (0 - 0)	-	-	0.0，0.0
			②d4 初回投与開始 10-20 時間後（点滴終了直後）	6	11353.7 (2266.9)	11405.0 (8345 - 13765)	11158.9	20.8	9692.0，13510.0
			③d5 初回投与開始 24 時間後（2 回目投与直前）	6	6189.8 (1161.1)	5995.0 (4885 - 8382)	6107.8	17.6	5815.0，6067.0
			④d7 初回投与開始 72 時間後（4 回目投与直前）	6	11646.2 (2570.1)	12160.5 (7653 - 14558)	11385.5	24.3	9666.0，13679.0
			⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	6	16698.3 (2751.9)	17140.0 (12113 - 19764)	16492.8	17.8	15501.0，18532.0
			⑥d8 初回投与開始 96 時間後（4 回目投与開始 24 時間）	6	13137.7 (3358.8)	14956.5 (7975 - 15964)	12720.8	29.6	9817.0，15157.0
			⑦d9	6	7045.0 (1474.2)	7403.0 (4584 - 8447)	6899.1	23.5	6115.0，8318.0
			⑧d14	6	2288.5 (1231.3)	2396.0 (0 - 3639)	2702.8	19.7	2307.0，2993.0
			⑨d22 以降	6	434.3 (674.1)	0.0 (0 - 1368)	1301.4	7.1	0.0，1238.0
		コース 2（IL-2 レジメン）	①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	11	5915.0 (4171.2)	8173.0 (0 - 10784)	3583.9	379.5	277.0，8905.0
			②d12 最終投与開始 24 時間±3 時間後	12	4468.3 (3393.2)	4252.0 (0 - 9137)	2727.6	328.0	995.5，7216.0
		コース 3（CSF レジメン）	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	12	444.2 (773.8)	0.0 (0 - 2485)	798.7	102.5	0.0，539.0
			②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	12	6099.9 (6450.3)	3239.5 (0 - 15709)	3123.8	473.6	211.5，12588.0
			③d8 最終投与開始 24 時間±3 時間後	12	4669.3 (5285.8)	1771.0 (0 - 14712)	3319.1	261.4	192.0，9737.0
			④d22 以降	12	371.7 (701.9)	0.0 (0 - 2373)	599.9	137.2	0.0，486.5
		コース 4（IL-2 レジメン）	①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	12	4494.3 (5118.0)	2851.5 (0 - 12561)	3474.8	406.7	0.0，8907.0
			②d12 最終投与開始 24 時間±3 時間後	12	3164.8 (3847.3)	1202.0 (0 - 9412)	3320.5	279.1	0.0，6641.5
		コース 5（CSF レジメン）	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	10	251.7 (327.4)	67.0 (0 - 760)	414.5	89.6	0.0，622.0
			②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	11	6428.1 (7515.7)	505.0 (0 - 18008)	3248.6	746.8	0.0，14091.0
			③d8 最終投与開始 24 時間±3 時間後	11	5200.5 (6215.3)	283.0 (0 - 16039)	3512.7	695.0	0.0，10825.0
			④d22 以降	8	371.3 (665.5)	0.0 (0 - 1693)	629.1	244.0	0.0，638.5
		コース 6（IL-2 レジメン）	①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	8	3539.5 (5035.3)	195.5 (0 - 12228)	1923.6	957.8	0.0，7848.5
			②d12 最終投与開始 24 時間±3 時間後	8	2769.5 (4163.4)	64.5 (0 - 10143)	2517.8	770.4	0.0，5942.0
		コース 7（CSF レジメン）	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	8	296.9 (510.5)	0.0 (0 - 1174)	555.2	183.1	0.0，600.5
			②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	7	4899.4 (9345.2)	0.0 (0 - 24441)	3105.9	5231.8	0.0，9729.0
			③d8 最終投与開始 24 時間±3 時間後	8	3406.6 (6260.2)	0.0 (0 - 17035)	6158.5	185.6	0.0，5109.0
		最終コース時	④d28（±5 日）	14	742.0 (1412.1)	55.0 (0 - 5199)	836.5	188.0	0.0，832.0

CSF：コロニー刺激因子，CV：変動係数，d：Day，IL-2：インターロイキン-2，Q：四分位点
平均値，中央値，幾何平均，Q1，Q3：ng/mL
幾何 CV：%
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-13

2.7.2.2.1.1.2.2　テセロイキン

第 I 相パートでテセロイキンの投与を受けた 12 例（M 療法及び G 療法で各 6 例）を対象に薬物動態を評価した.

コース 2（IL-2 レジメン）のテセロイキン投与初日を Day 1 として第 1 週の Day 1～Day 4 までの 4 日間，第 2 週の OP-08 投与日と同じ Day 8～Day 11 までの 4 日間，テセロイキンを 24 時間かけて静脈内投与したときの各時点の血漿中テセロイキン濃度（第 I 相パート）を表 2.7.2.2.1.1.2.2-1（テセロイキン投与 1 日目を「d1」と表示）に，テセロイキンの薬物動態パラメータの要約統計量（第 I 相パート）を表 2.7.2.2.1.1.2.2-2 に示した．なお，テセロイキンは治験実施計画書の規定に従って 1 週目は 75 万単位/m^2，2 週目は 100 万単位/m^2 で投与した.

血漿中テセロイキン濃度は，M 療法では Day 5（96 時間持続投与）の投与終了直後に最高値を示し，平均値±SD は 0.97±0.66 IU/mL であった．また，G 療法でも同様に Day 5（96 時間持続投与）の投与終了直後に最高値を示し，平均値±SD は 12.1±15.6 IU/mL であった.

表 2.7.2.2.1.1.2.2-1　血漿中テセロイキン濃度の要約統計量（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）

薬剤	コース	療法	採血ポイント	被験者数	平均値（標準偏差）	中央値（最小値～最大値）	幾何平均	幾何 CV	Q1，Q3
テセロイキン	コース 2（IL-2 レジメン）	M 療法	①d1 投与前	6	0.000 (0.000)	0.000 (0.00～0.00)	-	-	0.000，0.000
			②d5 投与（96 時間持続投与）終了直後	6	0.968 (0.660)	0.635 (0.43～2.01)	0.811	70.3	0.520，1.580
			③d5 投与終了 30 分後	6	0.707 (1.266)	0.300 (0.00～3.27)	0.574	170.1	0.000，0.370
			④d5 投与終了 1 時間後	5	0.216 (0.352)	0.000 (0.00～0.81)	0.468	91.0	0.000，0.270
			⑤d5 投与終了 2 時間後	6	0.123 (0.302)	0.000 (0.00～0.74)	0.740	-	0.000，0.000
			⑥d5 投与終了 4 時間後	6	0.278 (0.430)	0.130 (0.00～1.11)	0.442	94.7	0.000，0.300
		G 療法	①d1 投与前	6	0.000 (0.000)	0.000 (0.00～0.00)	-	-	0.000，0.000
			②d5 投与（96 時間持続投与）終了直後	6	12.082 (15.586)	6.255 (0.00～40.20)	6.669	351.7	0.810，18.970
			③d5 投与終了 30 分後	6	0.575 (0.371)	0.600 (0.00～1.06)	0.647	42.3	0.420，0.770
			④d5 投与終了 1 時間後	6	0.160 (0.181)	0.135 (0.00～0.40)	0.315	21.2	0.000，0.290
			⑤d5 投与終了 2 時間後	6	0.060 (0.147)	0.000 (0.00～0.36)	0.360	-	0.000，0.000
			⑥d5 投与終了 4 時間後	6	0.060 (0.147)	0.000 (0.00～0.36)	0.360	-	0.000，0.000
		療法合計	①d1 投与前	12	0.000 (0.000)	0.000 (0.00～0.00)	-	-	0.000，0.000
			②d5 投与（96 時間持続投与）終了直後	12	6.525 (12.012)	1.195 (0.00～40.20)	2.113	325.2	0.550，6.255
			③d5 投与終了 30 分後	12	0.641 (0.892)	0.395 (0.00～3.27)	0.613	90.3	0.140，0.770
			④d5 投与終了 1 時間後	11	0.185 (0.258)	0.000 (0.00～0.81)	0.369	49.5	0.000，0.290
			⑤d5 投与終了 2 時間後	12	0.092 (0.229)	0.000 (0.00～0.74)	0.516	54.4	0.000，0.000
			⑥d5 投与終了 4 時間後	12	0.169 (0.327)	0.000 (0.00～1.11)	0.420	74.0	0.000，0.280

CV：変動係数，d：Day，IL-2：インターロイキン-2，Q：四分位点
平均値，中央値，幾何平均，Q1，Q3：IU/mL
幾何 CV：%
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-15

表 2.7.2.2.1.1.2.2-2　テセロイキンの薬物動態パラメータの要約統計量（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）

薬剤	療法	統計量	C_{max}（IU/mL）	t_{max}（h）	AUC_{inf}（IU·h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（L/h）	Vz（L）
テセロイキン	M 療法	被験者数	4	4	3	3	3	3
		平均値（標準偏差）	1.860 (1.115)	0.13 (0.25)	9.8372 (6.0659)	16.113 (19.107)	110.3 (88.3)	1471.9 (857.5)
		中央値（最小値～最大値）	1.795 (0.58～3.27)	0.00 (0.0～0.5)	10.8989 (3.311～15.302)	6.251 (3.95～38.14)	85.3 (37～208)	1879.7 (487～2049)
		幾何平均	1.567	0.50	8.2037	9.803	87.2	1232.9
		幾何 CV	83.6	-	95.3	179.1	104.8	95.7
		Q1，Q3	1.080，2.640	0.00，0.25	3.3105，15.3021	3.952，38.135	37.2，208.4	486.5，2049.4
	G 療法	被験者数	5	5	3	3	3	3
		平均値（標準偏差）	14.498 (16.120)	0.00 (0.00)	6.1809 (5.3511)	0.708 (0.469)	221.7 (263.7)	284.2 (401.2)
		中央値（最小値～最大値）	10.470 (0.81～40.20)	0.00 (0.0～0.0)	5.4144 (1.254～11.874)	0.975 (0.17～0.98)	75.7 (63～526)	88.9 (18～746)
		幾何平均	6.669	-	4.3205	0.542	136.0	106.3
		幾何 CV	351.7	-	163.5	136.4	172.6	560.7
		Q1，Q3	2.040，18.970	0.00，0.00	1.2544，11.8740	0.166，0.982	63.2，526.1	18.1，745.7
	療法合計	被験者数	9	9	6	6	6	6
		平均値（標準偏差）	8.881 (13.219)	0.06 (0.17)	8.0091 (5.4939)	8.410 (14.741)	166.0 (186.2)	878.0 (884.1)
		中央値（最小値～最大値）	2.040 (0.58～40.20)	0.00 (0.0～0.5)	8.1567 (1.254～15.302)	2.467 (0.17～38.14)	80.5 (37～526)	616.1 (18～2049)
		幾何平均	3.503	0.50	5.9535	2.304	108.9	362.0
		幾何 CV	264.4	-	121.1	569.9	121.7	553.5
		Q1，Q3	1.580，10.470	0.00，0.00	3.3105，11.8740	0.975，6.251	63.2，208.4	88.9，1879.7

AUC_{inf}：無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，C_{max}：最高血漿中濃度，CV：変動係数，Q：四分位点，$t_{1/2}$：消失相半減期，
t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，Vz：みかけの終末相分布容積
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-16

2.7.2.2.1.1.2.3 免疫原性

HACA 陽性が認められた被験者を対象に HACA の抗体価を測定した．HACA の抗体価及び中和抗体の有無を被験者別（第 I 相及び第 IIa 相パート）に表 2.7.2.2.1.1.2.3-1 に示した．

第 I 及び第 IIa 相パートにおいて HACA 陽性が認められた被験者は，早期中止により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 例のうち，15 例（68.2%）であった．HACA 陽性例では，HACA 陽性は全て 1 コース目終了後に確認された．中和抗体は，HACA 陽性例 15 例中 11 例（73.3%）に認められた．

表 2.7.2.2.1.1.2.3-1 各被験者の HACA の抗体価及び中和抗体の有無
（第 I 相及び第 IIa 相パート）（GD2-PI 試験）

被験者	年齢	1st d4	1st d22	3rd d4	3rd d22	5th d4	5th d22	7th d4	final
M 療法									
01M	[redacted] 歳	0	640	-	-	-	-	-	-
02M	[redacted] 歳	0	80	5120	160	640	-	-	40
03M	[redacted] 歳	0	10	0	0	0	0	0	0
04M	[redacted] 歳	0	2560	40960*	20480*	10240*	10240*	20480	20480
05M	[redacted] 歳	0	0	0	0	0	0	0	0
06M	[redacted] 歳	0	0	0	0	0	0	0	0
13M	[redacted] 歳	0	320	20480*	40960*	163840*	327680*	163840*	327680*
14M	[redacted] 歳	0	0	0	0	0	0	0	0
20M	[redacted] 歳	0	5120	163840*	163840*	163840*	327680*	1310720*	327680*
22M	[redacted] 歳	0	-	-	-	-	-	-	0
24M	[redacted] 歳	0	0	0	0	0	0	-	0
G 療法									
07G	[redacted] 歳	0	2560	163840*	81920*	163840*	655360*	655360*	327680*
08G	[redacted] 歳	0	10	10240*	81920*	327680*	2621400*	655360*	1310720*
09G	[redacted] 歳	0	0	0	0	0	0	0	0
10G	[redacted] 歳	0	5120	20480	81920	81920*	327680*	327680*	327680*
11G	[redacted] 歳	0	5120	327680*	327680*	-	-	-	655360*
12G	[redacted] 歳	0	10240	5120*	40960*	163840	40960*	327680*	655360*
15G	[redacted] 歳	0	-	-	-	-	-	-	0
16G	[redacted] 歳	0	-	-	-	-	-	-	0
17G	[redacted] 歳	0	0	0	0	0	-	-	0
18G	[redacted] 歳	0	20	10	20	10	-	-	10
19G	[redacted] 歳	0	1280	20480*	163840*	5242880*	5242880*	5242880*	2621400*
21G	[redacted] 歳	0	640	1280*	2560*	40960*	-	-	10240*
23G	[redacted] 歳	0	160	320	80	160	640	20480*	10240*
25G	[redacted] 歳	0	0	0	0	0	0	0	0

＊：中和抗体陽性
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-17 より一部改変

2.7.2.2.1.2 GD2-PII 試験：

高リスク神経芽腫に対する OP-08，インターロイキン-2（IL-2），顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）併用療法の第 IIb 相試験（試験番号：GD2-PII）

本試験は，高リスク神経芽腫を対象に医師主導で実施した無作為化，非盲検，多施設共同，並行群間比較，第 IIb 相試験である．本試験では，集学的治療終了後寛解例に対する維持療法として，OP-08，IL-2 及び GM-CSF からなる免疫療法に isotretinoin を追加した米国レジメンと，OP-08，IL-2 及び G-CSF 併用を行う日本レジメン（G 療法）の有効性を評価した．

なお，米国レジメンでは，IL-2 として aldesleukin，GM-CSF として sargramostim を投与した．一方，G 療法では，IL-2 としてテセロイキンを，G-CSF としてフィルグラスチムを投与した．

2.7.2.2.1.2.1 試験方法

本試験は，G 療法，米国レジメン共に 1 コースを 28±4 日として，CSF レジメンと IL-2 レジメンを交互に 6 コースまで実施した．G 療法では，コース 1，3 及び 5 で G-CSF（フィルグラスチム）及び OP-08 を投与し，コース 2，4 及び 6 で IL-2（テセロイキン）及び OP-08 を投与した．米国レジメンでは，コース 1，3 及び 5 で GM-CSF（sargramostim），OP-08 及び isotretinoin を投与し，コース 2 及び 4 で IL-2（aldesleukin），OP-08 及び isotretinoin を投与し，コース 6 では isotretinoin を単独投与した．

登録後に被験者を G 療法又は米国レジメンのいずれかに 1 対 1 で無作為に割り付けた．割付方法は，実施医療機関，初発時病期，登録時腫瘍残存の有無を割付調整因子とした最小化法による動的割付を行った．なお，G 療法では国内 I 相試験（GD2-PI 試験）で決定した用量で治験薬を投与した．

【G 療法】

CSF レジメン（コース 1，3，5）：

G-CSF（フィルグラスチム）

投与初日を Day 1 として Day 1 から Day 14 までの 14 日間，フィルグラスチムを 5 μg/kg で 1 日 1 回皮下投与した．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．

OP-08

フィルグラスチムの投与初日を Day 1 として Day 4 から Day 7 までの 4 日間，フィルグラスチム投与終了後に OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 1 回あたり 10～20 時間かけて静脈内投与した．

IL-2 レジメン（コース 2，4，6）：

IL-2（テセロイキン）

テセロイキン投与初日を Day 1 として 1 週目は Day 1～Day 4 までの 4 日間，テセロイキンを 75 万単位/m^2 で，2 週目は OP-08 投与日と同じ Day 8 から Day 11 までの 4 日間，テセロイキンを 100 万単位/m^2 で 24 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与し（96 時間持続投与），2 週

目は OP-08 投与前（2 時間程度を目安とする）から投与を開始した.

OP-08

テセロイキン投与初日を Day 1 として Day 8 から Day 11 までの 4 日間，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，1 回あたり 10～20 時間かけて静脈内投与した.

【米国レジメン】

CSF レジメン（コース 1，3，5）：

GM-CSF（sargramostim）

GM-CSF 投与初日を Day 1 として Day 1 から Day 14 までの 14 日間, GM-CSF を 250 μg/m^2 で 1 日 1 回皮下投与した．OP-08 と併用する際は，OP-08 の投与前に GM-CSF を投与した.

OP-08

GM-CSF 投与初日を Day 1 として Day 4 から Day 7 までの 4 日間，GM-CSF 投与終了後に OP-08 を 17.5 mg/m^2 で，1 回あたり 10～20 時間かけて静脈内投与した.

isotretinoin

GM-CSF 投与初日を Day 1 として Day 11 から Day 24 までの 14 日間，isotretinoin を 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）で 1 日 2 回に分けて経口投与した.

IL-2 レジメン（コース 2，4）：

IL-2（aldesleukin）

IL-2 の投与初日を Day 1 として 1 週目は Day 1 から Day 4 までの 4 日間，IL-2 を 300 万 IU/m^2 で, 2 週目は OP-08 投与日と同じ Day 8 から Day 11 までの 4 日間, IL-2 を 450 万 IU/m^2 でいずれも 1 回あたり 24 時間かけて静脈内投与した（96 時間持続投与）．2 週目は OP-08 投与前（2 時間程度を目安とする）から開始した.

OP-08

IL-2 投与初日を Day 1 として Day 8 から Day 11 までの 4 日間，IL-2 投与開始後（1 時間後くらい）に OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 1 回あたり 10～20 時間かけて静脈内投与した.

isotretinoin

IL-2 投与初日を Day 1 として Day 15 から Day 28 までの 14 日間，isotretinoin を 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）で 1 日 2 回に分けて経口投与した.

isotretinoin 単独レジメン（コース 6）：

5 コース目の isotretinoin 最終内服日から 11 日以上経過後，15 日目を基準に，Day 1 から Day 14 までの 14 日間，isotretinoin を 60 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）で 1 日 2 回に分けて経口投与した.

薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイントを表 2.7.2.2.1.2.1-1 に示した.

表 2.7.2.2.1.2.1-1　薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイント（GD2-PII 試験）

採血日及びタイミング	
OP-08 の薬物動態	
コース 1（CSF レジメン）	
コース 1 の Day 22 以降からコース 2 の治験薬投与開始前	タイミング（時間）の規定なし
コース 2（IL-2 レジメン）	
コース 2 の Day 22 以降からコース 3 の治験薬投与開始前	タイミング（時間）の規定なし
コース 5（CSF レジメン）	
コース 5 の Day 22 以降からコース 6 の治験薬投与開始前	タイミング（時間）の規定なし
isotretinoin の薬物動態（【米国レジメン】）	
コース 1	
Day 24	1 回目の投与直前並びに投与後 1，3，6 及び 10 時間
HACA	
コース 1，2 及び 5 の Day 22 以降次コースの OP-08 投与開始前	

CSF：コロニー刺激因子，HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2：インターロイキン-2
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：9.5.1.6 より

isotretinoin の薬物動態パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した．

2.7.2.2.1.2.2　試験結果

35 例が登録され，各療法群（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）に無作為に割り付けられた．登録された被験者全てに治験薬が投与され，G 療法で 15 例，米国レジメンで 17 例がプロトコール治療を完了した．

35 例全例が FAS に採用された．FAS において，性別は，G 療法で男性が 8 例，女性が 8 例，米国レジメンでそれぞれ 11 例，8 例であった．年齢（同意取得時）の平均値±SD 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．体重の中央値（最小値～最大値）は，G 療法で 14.25（8.5～20.1）kg，米国レジメンで 13.30（9.7～23.3）kg であった．BSA の平均値±SD は，G 療法で 0.609±0.0986 m^2，米国レジメンで 0.635±0.1244 m^2 であった．

FAS のうち，OP-08 が 1 回以上投与され，薬物濃度が測定された 34 例（G 療法 16 例，米国レジメン 18 例）を薬物動態解析対象集団とした．isotretinoin が 1 回以上投与され，薬物濃度が測定された 17 例（G 療法 0 例，米国レジメン 17 例）を対象に isotretinoin 濃度を測定した．

2.7.2.2.1.2.2.1　OP-08 の薬物動態

コース 1（CSF レジメン），コース 2（IL-2 レジメン）及びコース 5（CSF レジメン）における次コース開始前の血漿中 OP-08 濃度の要約統計量を療法別（G 療法，米国レジメン）に表 2.7.2.2.1.2.2.1-1 に示した．

G 療法及び米国レジメンにおいて，1 コースあたり OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 1 回あたり 10

～20 時間かけて 4 日間静脈内投与したとき，次コース開始前のコース 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 632.5±218.1 ng/mL，686.1±260.5 µg/mL，1,013.5±483.9 ng/mL，米国レジメンでそれぞれ 678.1±321.8 ng/mL，726.9±330.0 ng/mL，586.8±201.7 ng/mL であった．

表 2.7.2.2.1.2.2.1-1　次コース開始前の血漿中 OP-08 濃度（C_{trough}）の要約統計量（薬物動態解析対象集団）（GD2-PII 試験）

療法群	コース	レジメン	被験者数	OP-08 血漿中濃度（C_{trough}）（ng/mL） 平均値 (標準偏差)	中央値 (最小値～最大値)	Q1，Q3
G 療法	1	CSF	11	632.5 (218.1)	582.0 (344～998)	435.0, 858.0
	2	IL-2	12	686.1 (260.5)	691.5 (354～1161)	441.5, 911.5
	5	CSF	13	1013.5 (483.9)	872.0 (614～2366)	761.0, 1055.0
米国レジメン	1	CSF	7	678.1 (321.8)	514.0 (367～1100)	371.0, 1016.0
	2	IL-2	11	726.9 (330.0)	654.0 (378～1307)	440.0, 1052.0
	5	CSF	8	586.8 (201.7)	556.0 (319～877)	448.0, 745.0
療法合計	1	CSF	18	650.3 (255.1)	554.5 (344～1100)	435.0, 875.0
	2	IL-2	23	705.6 (289.6)	685.0 (354～1307)	440.0, 930.0
	5	CSF	21	850.9 (447.0)	779.0 (319～2366)	614.0, 878.0

CSF：コロニー刺激因子，d：Day，IL-2：インターロイキン-2，Q：四分位点
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_14 章_TF：表 14.4.1 より一部改変

2.7.2.2.1.2.2.2　isotretinoin

isotretinoin が 1 回以上投与され，血漿中 isotretinoin 濃度が測定された 17 例（G 療法 0 例，米国レジメン 17 例）を対象に isotretinoin の薬物動態を評価した．

コース 1 の Day 24（isotretinoin 投与 14 日目）において，1 回目の isotretinoin 経口投与前並びに経口投与後 1，3，6 及び 10 時間の血漿中 isotretinoin 濃度を表 2.7.2.2.1.2.2.2-1 に，isotretinoin の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1.2.2.2-2 に示した．

コース 1 の Day 24 において，1 回目の isotretinoin 経口投与前の血漿中 isotretinoin 濃度（平均値±SD）は 318.2±195.3 ng/mL であり，経口投与後 1, 3, 6 及び 10 時間の血漿中 isotretinoin 濃度（平均値±SD）は，それぞれ 497.4±335.2 ng/mL, 669.2±568.3 ng/mL, 502.4±393.8 ng/mL, 318.8±270.7 ng/mL であった．isotretinoin の C_{max}（平均値±SD，以下同様）は 813±521 ng/mL であり，最終観測時点（経口投与後 10 時間）までの AUC は 4,974±3,458 ng·h/mL，最高血漿中濃度到達時間（time to maximum plasma concentration：t_{max}）は 3.24±1.79 時間であった．

表 2.7.2.2.1.2.2.2-1　コース 1 の Day 24 における血漿中 isotretinoin 濃度
（isotretinoin 薬物動態解析対象集団，N＝17）（GD2-PII 試験）

採血ポイント	平均値 （ng/mL）	中央値 （ng/mL）	標準偏差 （ng/mL）	CV （%）
isotretinoin 投与前	318.2	309	195.3	61.4
経口投与後 1 時間	497.4	396	335.2	67.4
経口投与後 3 時間	669.2	566	568.3	84.9
経口投与後 6 時間	502.4	447	393.8	78.4
経口投与後 10 時間	318.8	247	270.7	84.9

CV：変動係数，N：被験者数
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_14_4_4_1_Isotretinoin：表 14.4.4-1 より一部改変

表 2.7.2.2.1.2.2.2-2　isotretinoin の薬物動態パラメータ
（isotretinoin 薬物動態解析対象集団，N＝17）（GD2-PII 試験）

被験者番号	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC* (ng· h/mL)
GD2-01	317	3	2307
GD2-05	1550	3	7899
GD2-06	719	3	4474
GD2-07	525	6	3400
GD2-11	706	6	3990
GD2-13	692	1	3757
GD2-14	667	3	5205
GD2-20	566	3	3778
GD2-22	800	3	5503
GD2-24	447	6	2588
GD2-25	604	3	4013
GD2-26	643	3	4623
GD2-28	1390	1	6769
GD2-30	408	6	3193
GD2-31	2430	3	17122
GD2-32	721	1	3055
GD2-33	636	1	2890
平均値	813	3.24	4974
標準偏差	521	1.79	3458
CV (%)	64.1	55.2	69.5

AUC：血漿中濃度−時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度，CV：変動係数，N：被験者数，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
＊：最終観測時点（経口投与開始後 10 時間）までの AUC
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_14_4_4_2_Isotretinoin　：表 14.4.4-2 より一部改変

2.7.2.2.1.2.2.3 免疫原性

検査実施例における免疫原性の結果を表 2.7.2.2.1.2.2.3-1 に示した.

コース 1，2 及び 5 の Day 22 以降次コース開始前の HACA の産生割合（HACA 陽性例／検査実施例）は，G 療法ではコース 1 で 6.3%（1/16 例），コース 2 で 18.8%（3/16 例），コース 5 で 6.7%（1/15 例）であり，米国レジメンではそれぞれ 33.3%（6/18 例），27.8%（5/18 例），29.4%（5/17 例）であった.

中和抗体の産生割合（中和抗体陽性例／HACA 陽性例）は，G 療法ではコース 1 で 0%（0/1 例），コース 2 で 66.7%（2/3 例），コース 5 で 100.0%（1/1 例）であり，米国レジメンではそれぞれ 16.7%（1/6 例），80.0%（4/5 例），100.0%（5/5 例）であった.

表 2.7.2.2.1.2.2.3-1 免疫原性の結果（検査実施例）（GD2-PII 試験）

療法群	コース	レジメン	被験者数	HACA 陽性例	中和抗体陽性例
G 療法	コース 1	CSF	16	1	0
	コース 2	IL2	16	3	2
	コース 5	CSF	15	1	1
米国レジメン	コース 1	CSF	18	6	1
	コース 2	IL2	18	5	4
	コース 5	CSF	17	5	5
療法合計	コース 1	CSF	34	7	1
	コース 2	IL2	34	8	6
	コース 5	CSF	32	6	6

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_14 章_TF：表 14.4.3 より一部改変

2.7.2.2.2 国外試験：United Therapeutics Corporation（UTC）が実施した試験

DIV-NB-201 試験では 2 つの OP-08 製剤（ch14.18-UTC 及び ch14.18-NCI）を投与したときの生物学的同等性を評価した．DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験では ch14.18-NCI を使用した．OP-08 の血漿中濃度は，いずれの試験もバリデーションされた電気化学発光（electrochemiluminescence：ECL）法（バリデーション報告書番号：[redacted]-070-053）を用いて測定した.

2.7.2.2.2.1 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

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に実施した第 II 相試験である．本試験では OP-08 の薬物動態及び OP-08 の 2 つの異なる製剤（ch14.18-UTC 及び ch14.18-NCI）の生物学的同等性を評価した.

2.7.2.2.2.1.1 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及び薬物動態を評価した．

2.7.2.2.2.1.1.1 投与方法及び投与スケジュール

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 回あたり 10～20 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与した．各コース間の OP-08 の投与間隔は 28 日以上とし，1～5 コース目で ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI を投与した．OP-08 と併用して，GM-CSF（sargramostim），IL-2（aldesleukin）及び isotretinoin を投与した．治験薬の投与スケジュールを表 2.7.2.2.2.1.1.1-1 に示した．なお，前述したように（2.7.2.1.2），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．

表 2.7.2.2.2.1.1.1-1 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*1 (ch14.18-NCI 又は ch14.18-UTC)	GM-CSF (250 μg/m^2)	IL-2	Isotretinoin*2
1	3-6	0-13	NA	11-23
2	7-10	NA	0-3*3, 7-10*4	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*3, 7-10*4	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，GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，IL-2：インターロイキン-2，NA：該当なし
＊1：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．
＊2：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．
＊3：IL-2 の用量は 300 万 IU/m^2 とした．
＊4：IL-2 の用量は 450 万 IU/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）

薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイントを表 2.7.2.2.2.1.1.1-2 に示した．

本試験は 8 歳以下の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 BSA 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 Pop PK を用いて生物学的同等性を評価した．

表 2.7.2.2.2.1.1.1-2　薬物動態及び免疫原性評価のための採血ポイント
（DIV-NB-201 試験）

検体採取日*及びタイミング	
OP-08 の薬物動態	
コース 1 及び 3	
Day 0	GM-CSF 投与前（コース 1 のみ）
Day 3	OP-08 の初回投与前（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	
HACA	
コース 1～5 の各コースの OP-08 投与前	

GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2：インターロイキン-2
＊：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，9.5.2.2.6

2.7.2.2.2.1.2　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．無作為化時点の平均年齢は 3.9 歳（範囲：0.76～8.8 歳）であった．被験者の多くは，男性（57%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（79%），白人（82%）であった．投与順ごとの被験者の人口統計学的特性に大きな差はなかった．

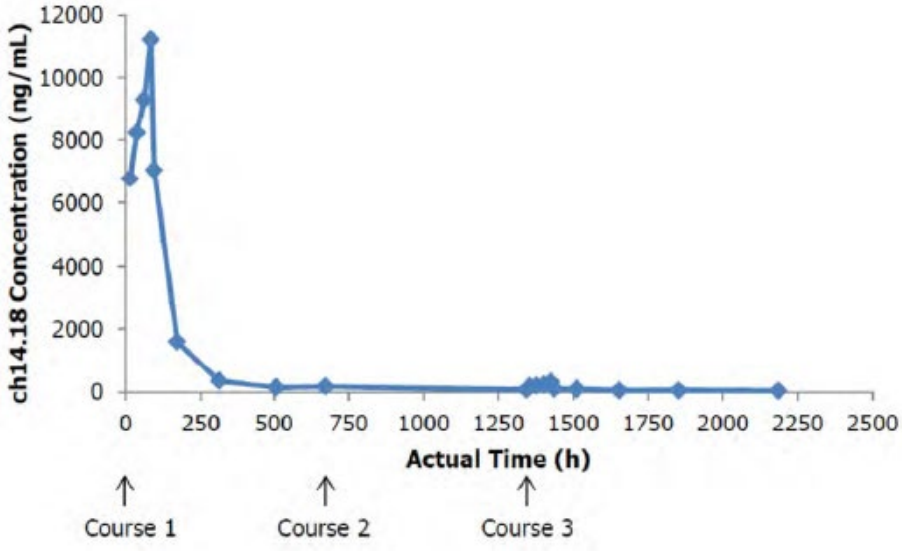
NCI が製造した NCI プロセスの原薬を使用した製剤（ch14.18-NCI）と UTC が製剤した UTC プロセスの原薬を使用した製剤（ch14.18-UTC）の生物学的同等性の結果は 2.7.1.2.1.2 に示した．

2.7.2.2.2.1.2.1　OP-08 の薬物動態

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 に中和抗体陽性が確認された．当該被験者における ch14.18 の血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2.2.1.2.1-1 に示した．当該被験者 1 例を除外した 27 例から得られた 464 の薬物濃度データを用いて Pop PK を実施した．Pop PK により評価した生物学的同等性の結果は 2.7.1.2.1 に示した．

DIV-NB-302 試験のサブ試験として実施した CHP1002 試験（2.7.2.2.3.3）のデータより得られた最終モデルを本 Pop PK の構造モデルとした．8 歳以下の高リスク神経芽腫の小児患者 9 例の詳細なデータを用いて推定した最終モデルは，2-コンパートメントモデルであった．

図 2.7.2.2.2.1.2.1-1　被験者番号 007002 における OP-08 の血漿中濃度推移



ch14.18：OP-08
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Figure 11-2

2.7.2.2.2.1.2.2　免疫原性

コース 1～5 の OP-08 投与前に免疫原性の評価を実施した．

本試験では，免疫原性の評価を受けた 27 例中 6 例（22.2%）（被験者番号 002004, 002006, 003002，007002，007003 及び 008001）で HACA 陽性が確認された．このうち 1 例（被験者番号 007002）が中和抗体陽性であった．中和抗体が陽性であることから予測される薬物動態学的な中和反応が明確に認められたため（コース 3 の Day 59），当該被験者を薬物動態解析から除外した（図 2.7.2.2.2.1.2.1-1）．

2.7.2.2.2.2　DIV-NB-302 試験：骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の高リスク神経芽腫における OP-08 の臨床第 III 相無作為化試験

本試験は高リスク神経芽腫患者を対象に実施した第 III 相試験である．本試験では GM-CSF（sargramostim），IL-2（aldesleukin）及び OP-08 からなる免疫療法に isotretinoin を追加した場合（以下，免疫療法＋RA）の有効性を isotretinoin 単独療法（以下，RA 療法）と比較した．

本試験は先行して実施された DIV-NB-301 試験の継続試験であり，非盲検，非無作為化試験として実施された．

2.7.2.2.2.2.1　試験方法

先行して実施された DIV-NB-301 試験の中間解析の結果，免疫療法＋RA 群では RA 療法群と比較して大きな臨床的有効性が認められ，早期中止に関する有効性基準を満たしたため，被験者の無作為化割付は早期終了となった（2009 年 1 月 13 日）．無作為化割付終了後

の DIV-NB-301 試験を本試験（DIV-NB-302 試験）とした．

本試験では全被験者を 1）免疫療法＋RA に切り替え（DIV-NB-301 試験で RA 療法を受けた被験者），2）免疫療法＋RA を継続（DIV-NB-301 試験で免疫療法＋RA を受けた被験者），又は 3）免疫療法＋RA 群（先行試験の割付終了後に登録された被験者）に組み入れた．

本試験の RA 療法群及び免疫療法＋RA 群における治験薬の投与スケジュール及び用法・用量は DIV-NB-301 試験と同様とした（2.7.2.2.3.2.1）．免疫療法＋RA 群における各治験薬の投与日の詳細は 2.7.6.8（表 2.7.6.8.1-2）に示した．コース 1 の開始（Day 0）からコース 6 における isotretinoin 最終投与までの期間は，最長 164 日間であった．

薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイントは先行試験である DIV-NB-301 試験と同一時点とした（2.7.2.2.3.2）．DIV-NB-301 試験及び本試験の採血ポイントを表 2.7.2.2.3.2.1-1 に示した．また，DIV-NB-301 試験と同様に，治験実施計画書 13 版において，心機能安全性サブスタディに参加した被験者のみを対象とした採血ポイントを新たに規定した．安全性試験に参加した被験者の採血ポイントを表 2.7.2.2.3.2.1-2 に示した．

2.7.2.2.2.2.2　試験結果

無作為化割付終了時点から 2013 年 12 月 31 日のデータカット時点までに，838 例が本試験に登録された．これらの被験者のうち，本試験に登録されプロトコール治療を受け，データカット時点で投与に関するデータが利用可能であった被験者（安全性解析対象集団）は 783 例であった．これらの被験者の 59%が男性，41%が女性であり，登録時の平均年齢は 4.5 歳（範囲：0.75～29.4 歳）であった．被験者の大多数は白人（73%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（87%）であった．

2.7.2.2.2.2.2.1　OP-08 の薬物動態

データが入手可能であった 283 例における血漿中 OP-08 濃度を表 2.7.2.2.2.2.2.1-1 に示した．

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（C_{trough}）の平均値は，1 回目の採血ポイントと比較して 2 回目の採血ポイント（OP-08 投与 4 日目の投与開始前）で高かった．一部の被験者では，OP-08 投与開始前である Day -1 の検体からも定量可能な濃度の OP-08 が検出された．OP-08 投与開始前の検体から OP-08 が検出された真の原因については不明である．

表 2.7.2.2.2.2.2.1-1　血漿中 OP-08 濃度（C_{trough}）（DIV-NB-302 試験）

コース	Day	血漿中 OP-08 濃度（C_{trough}） (ng/mL) 平均値± SD
		免疫療法＋RA (n=283)
1	Day -1 N = 200	87.6 ± 358.76
	Day 6 N = 246	5910.3 ± 2333.83
4	Day 80 N = 206	573.4 ± 843.30
	Day 90 N = 204	5061.0 ± 2332.27
5	Day 111 N = 189	491.8 ± 564.04
	Day 118 N = 191	6640.8 ± 2659.67
試験終了時	N = 183	259.8 ± 536.22

N, n：被験者数，SD：標準偏差
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Table 11-9

2.7.2.2.2.2.2.2　免疫原性

データが入手可能であった284例における免疫原性の結果を表 2.7.2.2.2.2.2.2-1に示した．

確認アッセイにより，試験期間中に少なくとも1回HACAが陽性であった被験者は59例（20.8%）であった．これらの被験者のうち，中和抗体陽性例は13例（4.6%）のみであり，中和抗体陽性例はDay 80以降に認められた．

表 2.7.2.2.2.2.2.2-1　HACA及び中和抗体の検査結果の要約

試験日	被験者数 n=284		
	被験者数 (N)	確認アッセイによる HACA 陽性例 (n)	中和抗体陽性例 (n)
Day -1	261	8	0
Day 6	247	0	0
Day 80	225	41	8
Day 90	205	22	1
Day 111	205	40	5*
Day 118	193	18	1
試験終了時	204	32	5

HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体，N, n：被験者数
＊：中和抗体のアッセイ結果が putative positive（カットポイント未満だが陽性対照の検体の値を上回る）であった1例（被験者番号795453）を含む．
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Table 11-8

2.7.2.2.2.3 DIV-NB-303 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）を併用した OP-08 の包括的な安全性試験

本試験は高リスク神経芽腫患者を対象に実施した非無作為化，非盲検，第 III 相試験である．本試験では GM-CSF（sargramostim），IL-2（aldesleukin）及び OP-08 からなる免疫療法に isotretinoin を追加した場合（以下，「免疫療法＋RA」）の安全性を評価した．

2.7.2.2.2.3.1 試験方法

本試験のプロトコール治療は，免疫療法＋RA であった．

本試験では 6 コースのプロトコール治療を実施した．OP-08 は，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．また，コース 1～6 の全てで isotretinoin を投与した．投与スケジュールの概要を図 2.7.2.2.2.3.1-1 に示した．

【OP-08 の用法・用量】

コース 1～5 に，OP-08 を 25 mg/m^2 で 1 回あたり 10～20 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与した．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．

【GM-CSF の用法・用量】

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 1 回あたり 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．

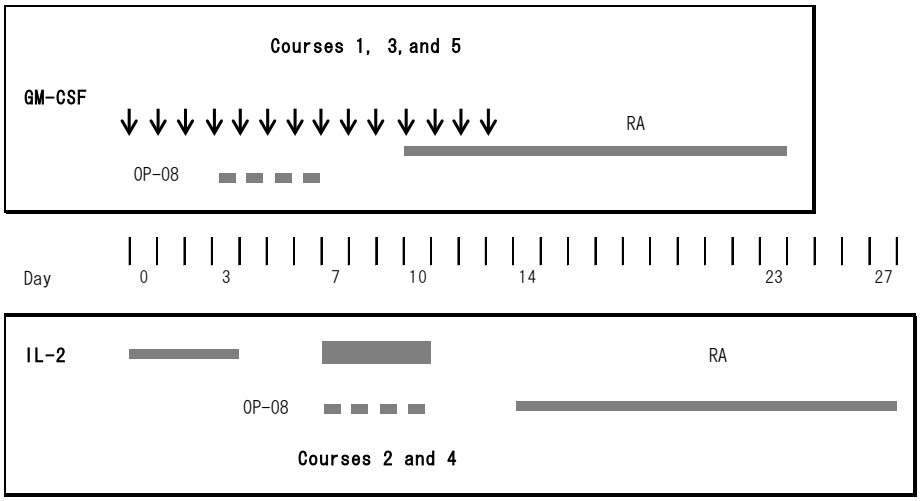
【IL-2 の用法・用量】

コース 2 及び 4 の第 1 週に IL-2 を 300 万 IU/m^2 で 4 日間静脈内投与し，第 2 週に IL-2 を 450 万 IU/m^2 で 4 日間静脈内投与した．

【isotretinoin の用法・用量】

コース 1～6 の最後の 2 週間に，isotretinoin を 160 mg/m^2 で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した．ただし，体重 12 kg 以下の被験者には，isotretinoin を 5.33 mg/kg で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した．

図 2.7.2.2.2.3.1-1　投与スケジュールの概要（DIV-NB-303 試験）



GM-CSF＝顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，IL-2＝インターロイキン-2，RA＝isotretinoin
引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-report-body：Figure 9-1 から一部改変

免疫療法＋RA の投与日の詳細を 2.7.6.9.1（表 2.7.6.9.1-2）に示した．コース 1 の GM-CSF 初回投与（Day 0）からコース 6 における isotretinoin 最終投与までの期間は，最長 164 日間であった．

薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイントを表 2.7.2.2.2.3.1-1 に示した．

表 2.7.2.2.2.3.1-1　薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイント（DIV-NB-303 試験）

採血日*及びタイミング	
OP-08 の薬物動態及び HACA	
コース 1	
Day -1（ベースライン）	OP-08 及び GM-CSF の投与開始前
Day 6	コース 1 の OP-08 投与 4 日目の投与前
コース 4	
Day 80	IL-2 投与開始前
Day 90	コース 4 の OP-08 投与 4 日目の投与前
コース 5	
Day 111	GM-CSF の投与開始前
Day 118	OP-08 投与 4 日目の投与開始前
試験終了時	
Day 163 の 2 週以内	コース 6 の isotretinoin 最終投与（Day 163）の 2 週以内

GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2＝インターロイキン-2
＊：末梢血幹細胞（peripheral blood stem cell：PBSC）注入から 56 日目を Day 0 とした．
引用元：5.3.3.5（Pop PK report）：2.1.2.3

2.7.2.2.2.3.2 試験結果

本試験には 105 例が登録され，そのうち 104 例がプロトコール治療を受け，安全性解析対象集団に含まれた．安全性解析対象集団の平均年齢は 5 歳（範囲：1～27 歳）であった．試験登録時点で 18 歳を超えていた被験者は 2 例であった（19 歳及び 27 歳）．被験者の多くは，男性（57%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（85%），白人（79%）であった．

OP-08 の薬物動態及び免疫原性の結果については，治験総括報告書作成時点では解析中であったため，本試験としての結果は得られていない．なお，OP-08 の薬物動態及び免疫原性の結果については，Pop PK にて検討した．結果は 2.7.2.3.1.5 に示した．

2.7.2.2.3 国外試験：National Cancer Institute（NCI）が実施した試験

以下の試験は NCI が実施した．OP-08 製剤については，NCI により供給された製剤を使用した．OP-08 の血中濃度及びヒト血漿中の HACA については酵素免疫測定（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）法により測定した．これらの分析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．

2.7.2.2.3.1 CCG-0935 試験：

自家骨髄移植（ABMT）直後の神経芽腫及び他の GD2 陽性の悪性腫瘍を有する小児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）を併用した OP-08 の臨床第 I 相試験

本試験は 18 歳以下の高リスクの神経芽腫の小児患者を対象に Ozkaynak ら[14)] が実施した非盲検，非対照，非無作為化，第 I 相試験であった．自家骨髄移植（autologous bone marrow transplantation：ABMT）又は末梢血幹細胞（peripheral blood stem cell：PBSC）移植を終了した神経芽腫及び他の GD2 陽性の悪性腫瘍を有する小児患者を対象に，GM-CSF（sargramostim）を標準投与量で併用したときの OP-08 の最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）を検討した．なお，本試験の薬物動態及び免疫原性の結果は Ozykaynak らによって報告された[14)]．

2.7.2.2.3.1.1 試験方法

好中球数と単球数の合計が 1,000/mm^3 を超えるまで回復した後，OP-08 を 4 日間投与し，GM-CSF は OP-08 と同日に投与を開始し 7 日間投与した．1 コースを 28 日間とし，コース 1 で進行が認められなかった被験者には，コース 2 として OP-08 を投与することとした．最初の 2 コース後の腫瘍測定で縮小効果が認められた被験者には，コース 6 まで OP-08 を投与することとした．

2.7.2.2.3.1.1.1　用法・用量

GM-CSF を 7 日間連続（Day 0～6）で 1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与し，OP-08 を 4 日間連続（Day 0～3）で GM-CSF 投与の約 1 時間後から 1 回あたり 5～10 時間かけて静脈内投与した．

GM-CSF の用量は 250 μg/m^2 とした．OP-08 の用量は，初回投与量を 20 mg/m^2 とし，DLT が認められるまで 30，40 及び 50 mg/m^2 と漸増した．本試験では同一被験者での用量漸増はせずに，全コースで同一用量を投与した．

薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイントを表 2.7.2.2.3.1.1.1-1 に示した．なお，本試験では薬物動態及び免疫原性の評価には血清検体を用いた．

表 2.7.2.2.3.1.1.1-1　薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイント（CCG-0935 試験）

採血日及びタイミング	
OP-08 の薬物動態（全コース）	
Day 0	各コースの OP-08 投与開始前
Day 3	各コースの OP-08 最終投与日である Day 3 の投与終了後
Day 7	各コースの OP-08 最終投与日の 4 日後
OP-08 の薬物動態（全コース）：HACA 産生が認められた被験者では以下の採血を追加	
Day 1	各コースの Day 1 の OP-08 投与開始直前
Day 2	各コースの Day 2 の OP-08 投与開始直前
HACA（全コース）	
Day 0	OP-08 投与開始前
Day 13	各コースの OP-08 最終投与日の 10 日後

HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体
引用元：5.3.5.2.1-CCG-0935-protocol-mar-1994：5.4

2.7.2.2.3.1.2　試験結果

本試験に登録された 23 例は，男性が 15 例，女性が 8 例であり，平均年齢は 5.3 歳（範囲：1.9～15 歳）であった．23 例中 22 例に OP-08 が投与された．データが入手可能であった 18 例を対象に OP-08 の薬物動態及び免疫原性を評価した．

2.7.2.2.3.1.2.1　OP-08 の薬物動態

コース 1 の血清中 OP-08 の C_{max} 及び HACA 産生が認められた時期（コース）を OP-08 の投与量別に表 2.7.2.2.3.1.2.2-1 に示した [14]．

OP-08 の 20，30，40 及び 50 mg/m^2 を 1 日 1 回 4 日間投与したとき，血清中 OP-08 の C_{max} は 5.1～7.1 μg/mL の範囲であった．

2.7.2.2.3.1.2.2　免疫原性

データが入手可能であった 18 例中 5 例（28%）に HACA 産生が認められ，HACA 検出時期は 2 コース実施後が 2 例，5 コース実施後が 2 例及び 6 コース実施後が 1 例であった．

表 2.7.2.2.3.1.2.2-1　コース 1 の血清中 OP-08 の C_{max} 及び HACA 産生が認められた時期（CCG-0935 試験）

OP-08 の投与量 (mg/m^2)	被験者数 (N)	コース 1 の血清中 OP-08 の C_{max} (平均値) (μg/mL)	HACA 陽性被験者数 (n)	HACA 産生時期 (HACA 産生までに実施したコース数)
20	3	5.1	0	NA
30	3	6.0	2	2, 5
40	7	5.6	1	6
50	5	7.1	2	2, 5

C_{max}：最高血漿中濃度，HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体，N, n：被験者数，NA：該当なし
引用元：5.4-Ozkaynak-2000：Table 4

2.7.2.2.3.2　DIV-NB-301 試験：骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の高リスク神経芽腫における OP-08 の臨床第 III 相無作為化試験

本試験は高リスク神経芽腫患者を対象に実施した無作為化, 非盲検, 第 III 相試験である．本試験では OP-08，IL-2（aldesleukin）及び GM-CSF（sargramostim）からなる免疫療法に isotretinoin を追加した場合（以下，「免疫療法＋RA」）の有効性を isotretinoin 単独療法（以下，「RA 療法」）と比較した．

2.7.2.2.3.2.1　試験方法

被験者を RA 療法群（レジメン A：6 コースの RA 療法）又は OP-08，IL-2 及び GM-CSF からなる免疫療法＋RA 群（レジメン B：6 コースの RA 療法に，5 コースの免疫療法を併用）に 1：1 の割合で無作為に割り付けた．ただし，自家幹細胞移植（autologous stem cell transplantation：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 群に非無作為に割り付けた．割付けは，ASCT 前の奏効状態及び治験薬投与前の治療により層別した．

本試験のプロトコール治療は，以下に示す RA 療法（レジメン A）及び免疫療法＋RA（レジメン B）であった．

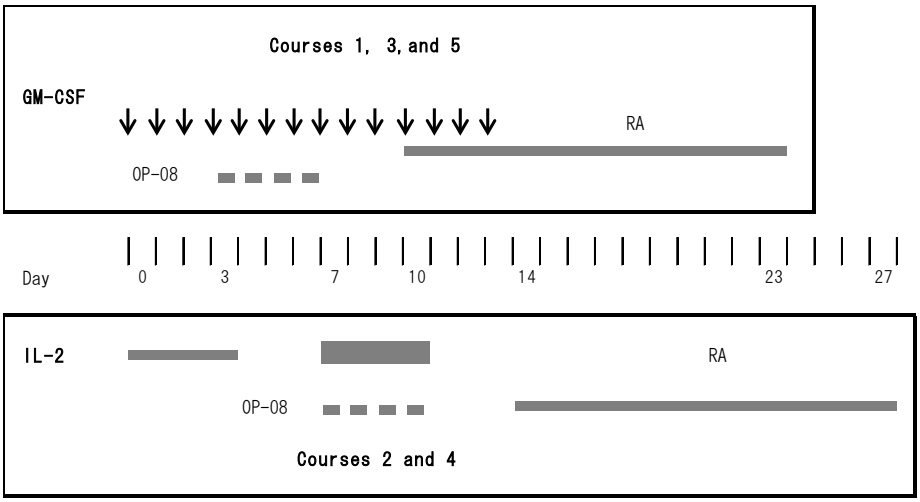
RA 療法（レジメン A）：

レジメン A では 6 コースにわたって isotretinoin を投与した．コース 1～6 の最後の 2 週間に，isotretinoin を 160 mg/m^2 で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した．ただし，体重 12 kg 以下の被験者には，isotretinoin を 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）：

レジメン B では OP-08，GM-CSF 及び IL-2 からなる免疫療法（コース 1～5）を RA 療法（コース 1～6）に追加した．OP-08 は，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．投与スケジュールを図 2.7.2.2.3.2.1-1 に示した．

図 2.7.2.2.3.2.1-1　免疫療法＋RA（レジメン B）の投与スケジュール（コース 1，3，5）の概要（DIV-NB-301 試験）



GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，IL-2：インターロイキン-2，RA：isotretinoin
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Figure 9-1 から一部改変

【OP-08 の用法・用量】

コース 1～5 に，OP-08 を 25 mg/m^2 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．

【GM-CSF の用法・用量】

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 は，OP-08 投与の 3 日前から投与を開始して計 14 日間投与した．

【IL-2 の用法・用量】

コース 2 及び 4 の第 1 週に IL-2 を 300 万 IU/m^2 で 24 時間かけて 4 日間静脈内投与し（96 時間持続投与），第 2 週に IL-2 を 450 万 IU/m^2 で 24 時間かけて 4 日間静脈内投与（96 時間持続投与）した．

【isotretinoin の用法・用量】

コース 1～6 の最後の 2 週間に，isotretinoin を 160 mg/m^2 で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した．ただし，体重 12 kg 以下の被験者には，isotretinoin を 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 における各治験薬の投与日の詳細を 2.7.6.3.1（表 2.7.6.3.1-2）に示した．コース 1 の開始（Day 0）からコース 6 における isotretinoin の最終投与までの期間は，最長 164 日間であった．

薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイントを表 2.7.2.2.3.2.1-1 に示した．また，治験実施計画書 13 版において，心機能安全性サブスタディに参加した被験者のみを対象と

した採血ポイントを新たに規定した．心機能安全性サブスタディに参加した被験者の採血ポイントを表 2.7.2.2.3.2.1-2 に示した．

表 2.7.2.2.3.2.1-1　薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイント
（DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験）

採血日*及びタイミング	
OP-08 の薬物動態及び HACA	
コース 1 開始前	
Day -1 （ベースライン）	OP-08 及び GM-CSF の投与開始前
コース 1	
Day 6	コース 1 の OP-08 投与 4 日目の投与前
コース 4	
Day 80	IL-2 投与開始前
Day 90	コース 4 の OP-08 投与 4 日目の投与前
コース 5	
Day 111	GM-CSF の投与開始前
Day 118	コース 5 の OP-08 投与 4 日目の投与前
試験終了時	
Day 163 の 2 週以内	コース 6 の isotretinoin 最終投与（Day 163）の 2 週以内

GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2：インターロイキン-2
＊：末梢血幹細胞（peripheral blood stem cell：PBSC）注入から 56 日目を Day 0 とした．
引用元：5.3.3.5（Pop PK report）の 2.1.1.2

表 2.7.2.2.3.2.1-2　薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイント
（心機能安全性サブスタディに参加した被験者のみ，治験実施計画書 13 版以降）
（DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験）

採血日*及びタイミング	
OP-08 の薬物動態	
コース 1 開始前	
Day -1 （ベースライン）	OP-08 及び GM-CSF の投与開始前
コース 1	
Day 6	コース 1 の OP-08 投与 4 日目の投与後
コース 4	
Day 80	IL-2 投与開始前
Day 90	コース 4 の OP-08 投与 4 日目の投与後
試験終了時	
Day 163 の 2 週以内	コース 6 の isotretinoin 最終投与（Day 163）の 2 週以内
HACA	
コース 1	
Day -1	OP-08 及び GM-CSF の投与開始前
コース 4	
Day 80	IL-2 投与開始前

GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2：インターロイキン-2
＊：末梢血幹細胞（peripheral blood stem cell：PBSC）注入から 56 日目を Day 0 とした．
引用元：5.3.3.5（Pop PK report）の 2.1.1.2

2.7.2.2.3.2.2 試験結果

本試験は有効性に関する中間解析（2009 年 1 月 13 日）の結果，免疫療法＋RA 群の無イベント生存率及び全生存率に RA 療法群と比較して著明な改善が認められたことから，本試験の無作為化部分は早期終了となった．その後は免疫療法＋RA 群のみを実施する DIV-NB-302 試験として試験を継続した（2.7.2.2.2.2）．本試験の無作為割付の締め切り（2009 年 1 月 13 日）以前に本試験に登録された被験者の利用可能なデータカットのうち，2009 年 1 月 13 日に最も近い 2009 年 6 月 30 日のデータカットに基づく intent-to-treat（ITT）解析対象集団に含まれた被験者は全体で 226 例であり，免疫療法＋RA に 113 例及び RA 療法に 113 例が登録された．ITT 解析対象集団の 60%が男性，40%が女性であり，登録時の平均年齢は 4.1 歳（範囲：0.94～15.29 歳）であった．

2.7.2.2.3.2.2.1 OP-08 の薬物動態

2009 年 6 月 30 日のデータカットまでにデータが入手可能であった免疫療法＋RA 群の被験者（n＝138）における血漿中 OP-08 濃度を表 2.7.2.2.3.2.2.1-1 に示した．

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（C_{trough}）の平均値は，1 回目の採血ポイントと比較して 2 回目の採血ポイント（OP-08 投与 4 日目の投与開始前）で高かった．コース 1，4 及び 5 の 2 回目の採血ポイントの血漿中 OP-08 濃度の平均値±SD は，それぞれ 8,016.0±2,783.3 ng/mL（Day 6, n＝109），7,348.1±2,458.0 ng/mL（Day 90, n＝90）及び 9,337.7±3,041.9 ng/mL（Day 118，n＝85）であった．なお，一部の被験者では，OP-08 投与開始前である Day -1 の検体からも定量可能な濃度の OP-08 が検出された．

表 2.7.2.2.3.2.2.1-1 血漿中 OP-08 濃度（C_{trough}）（DIV-NB-301 試験）

コース	Day	血漿中 OP-08 濃度（C_{trough}）(ng/mL) 平均値± SD
		免疫療法＋RA (n=138)
1	Day -1 N = 117	54.0 ± 155.2
	Day 6 N = 109	8016.0 ± 2783.3
4	Day 80 N = 97	1097.5 ± 743.1
	Day 90 N = 90	7348.1 ± 2458.0
5	Day 111 N = 82	1169.2 ± 711.9
	Day 118 N = 85	9337.7 ± 3041.9

N,n：被験者数，SD：標準偏差
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-15

2.7.2.2.3.2.2.2 免疫原性

免疫療法＋RA を受けた被験者のうち，HACA 検査に関するデータが入手可能であった 118 例を対象に免疫原性を評価した（データカット日：2009 年 9 月 30 日）．

免疫療法＋RA を受けた被験者では，118 例中 8 例（7%）で HACA 陽性が報告された（被験者番号 714387，719992，734425，741017，743324，756911，774698 及び 776291）．これらの被験者のうち 1 例（被験者番号 741017）は，プロトコール治療開始前（Day -1）に HACA が陽性であった．その他の 7 例は Day 80 から Day 118 の間に HACA 陽性が報告されたことから，プロトコール治療後期（コース 4 以降）に HACA 産生が惹起されたと考えられた．

なお，RA 療法を受けた被験者においても，1 例（被験者 748828）で HACA 陽性が報告された．当該被験者は Day 80 に HACA 陽性となり，その後も Day 118 の最終検査時点まで HACA 陽性であった．

2.7.2.2.3.3 CHP1002 試験：

高リスク神経芽腫の小児患者におけるキメラ抗 GD2 抗体（ch14.18）の薬物動態

本試験は，DIV-NB-302 試験のサブ試験として単施設で実施した薬物動態試験である．本試験の薬物動態の結果を含む正式な治験総括報告書は作成されておらず，本試験の薬物動態の結果は Desai らによって報告された [15]．本試験は DIV-NB-302 試験に参加した 15 歳以下の高リスク神経芽腫患者で，かつ GM-CSF，IL-2 及び OP-08 からなる免疫療法と RA 療法を 6 コースにわたって実施した被験者のうち，HACA 産生が認められなかった又は OP-08 に対するアナフィラキシーが発現しなかった 14 例の被験者を対象に OP-08 の薬物動態及び免疫原性を評価した．なお，DIV-NB-201 試験では，本試験の 9 例の 167 点の濃度データを用いて Pop PK モデルを構築し，最終モデルを DIV-NB-201 試験の Pop PK の構造モデルとした（2.7.2.2.2.1）．

2.7.2.2.3.3.1 試験方法

本試験では OP-08，IL-2（aldesleukin）及び GM-CSF（sargramostim）からなる免疫療法＋RA を各コースで 25 mg/m^2（ch14.18-UTC の 17.5 mg/m^2 に相当する）を 10 時間かけて 4 日間静脈内投与した．

【コース 1，3 及び 5 の用法・用量】

- Day 0～13 までの 14 日間，GM-CSF を 250 μg/m^2 で 1 日 1 回皮下投与した．
- Day 3～Day 6 までの 4 日間，OP-08 を 25 mg/m^2 で 10 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与した（1 コースあたりの総投与量：100 mg/m^2）．
- Day 10～Day 23 までの 14 日間，isotretinoin を 160 mg/m^2 で 1 日 2 回に分けて経口投与した．

【コース 2 及び 4 の用法・用量】

- Day 0～Day 3 までの 4 日間，IL-2 を 300 万 IU/m^2 でいずれも 24 時間かけて静脈内投与した（96 時間持続投与）．

・ Day 7～Day 10 までの 4 日間，IL-2 を 450 万 IU/m^2 をいずれも 24 時間かけて静脈内投与した（96 時間持続投与）．
・ Day 7～Day 10 までの 4 日間，OP-08 を 25 mg/m^2 で 10 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与した（1 コースあたりの総投与量：100 mg/m^2）．
・ Day 14～Day 27 までの 14 日間，isotretinoin を 160 mg/m^2 で 1 日 2 回に分けて経口投与した．
・ Day 28～Day 31 までの 4 日間は休薬期間とし，いずれの治験薬も投与しなかった．

【コース 6 の用法・用量】
・ Day 0～Day 13 までの 14 日間は休薬期間とし，いずれの治験薬も投与しなかった．
・ Day 14～Day 27 までの 14 日間，isotretinoin を 160 mg/m^2 で 1 日 2 回に分けて経口投与した．

薬物動態評価のための採血ポイントを表 2.7.2.2.3.3.1-1 に示した．各コースの OP-08 投与 1 日目の投与前に免疫原性評価のための検体を採取した．OP-08 の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは，標準的なノンコンパートメント法を用いて算出した．

血漿中 OP-08 濃度の測定は，先行試験である DIV-NB-301 試験では，ELISA 法を用いたが，ELISA 法では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，本試験では，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）適合下でバリデートされた ECL 法を用いた（5.3.1.4-[redacted]-070-053_ch14.18_Validation 参照）．HACA の評価には，ECL 法を用いた（2.7.2.4.1.1.2.1）．

表 2.7.2.2.3.3.1-1 薬物動態評価のための採血ポイント（CHP1002 試験）

採血日及び (各コースの Day)	GM-CSF	OP-08	採血のタイミング
Day 0	○		
Day 1	○		
Day 2	○		
Day 3	○	○	OP-08 投与直前，投与終了時
Day 4	○	○	OP-08 投与直前，投与終了時
Day 5	○	○	OP-08 投与直前，投与終了時
Day 6	○	○	OP-08 投与直前，投与終了時及び投与後 4～6 時間
Day 7	○		OP-08 投与後 12～14 時間
Day 8	○		
Day 9	○		
Day 10	○		午前
Day 11	○		
Day 12	○		
Day 13	○		
Day 14			午前
Day 17			午前
Day 24			午前
Day 31*			OP-08 投与直前
1 コースあたりのサンプル数			n=15

○：投与日，GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
＊：コース 1 又は 3 で薬物動態のための採血を実施した被験者についてはコース 2 の Day 7 に実施した．
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 population-pk-report：Table 2

2.7.2.2.3.3.2 試験結果

CHP1002 試験には 14 例が登録され，全例がプロトコール治療を受けた．これら 14 例を対象に OP-08 の薬物動態を評価した．

2.7.2.2.3.3.2.1 OP-08 の薬物動態

モデルに依存しない解析法により算出した OP-08 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.3.2.1-1 に示した．

血漿中 OP-08 の C_{max} の平均値は 11 μg/mL，AUC_{inf} は 1,380 μg·h/mL であり，血漿中 OP-08 濃度の最高値は全てのコースで同程度であった．コース 1 及び 3 で OP-08 の投与を受けた 7 例では，コース 1 と 3 の間の期間に HACA 産生が認められた 1 例を除き，コース 1 からコース 3 への時間経過による CL の変化はなかった．BSA で補正した CL は年齢に依存すると考えられ，年齢の高い小児患者よりも，年齢の低い小児患者ほど CL 値が高い傾向が認められた．

表 2.7.2.2.3.3.2.1-1 モデルに依存しない解析法により算出した OP-08 の薬物動態パラメータ（Desai 2014）

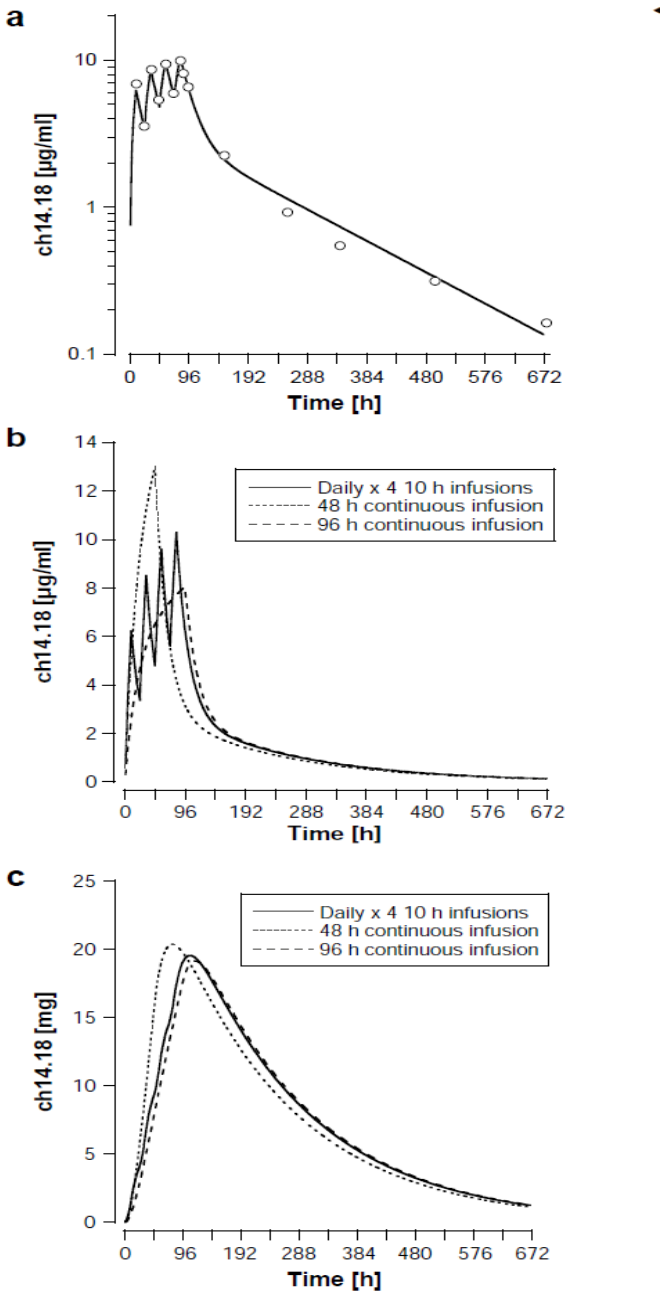
	薬物動態パラメータ (N=14)						
	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	CL (L/m^2)	$t_{1/2}$ (日)	V_{dss} (L/kg)	MRT (日)
平均値	11	1320	1380	1.9	6.9	0.45	5.9
標準偏差	3.1	379	398	0.60	3.3	0.20	3.0
CV (%)	29	29	29	32	47	45	50
中央値	12	1290	1410	1.8	6.9	0.41	5.7

AUC：濃度-時間曲線下面積，AUC_{0-t}：最終投与開始時から，最終的に血漿中濃度が定量可能な時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{inf}：無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度，MRT：平均滞留時間，N：被験者数，$t_{1/2}$：消失相半減期，V_{dss}：定常状態の分布容積
引用元：5.4-Desai-2014：Table 2 より一部改変

2.7.1.1.1 に記載したとおり，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．したがって 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 回投与量である 25 mg/m^2 は ch14.18-UTC の 17.5 mg/m^2 に相当する．CL 及び定常状態の分布容積（volume of distribution at steady state：V_{dss}）は投与量に依存することから，本試験において，OP-08 の投与量として 25 mg/m^2 ではなく，17.5 mg/m^2 の表示濃度を用いた場合には，これらの値は 32%低下する可能性があると考えられた [15)]．

14 例の血漿検体から得られた OP-08 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.3.3.2.1-1 に示した．血漿中 OP-08 の濃度推移は 2-コンパートメントモデルに適合した．

図 2.7.2.2.3.3.2.1-1　OP-08 の血漿中濃度推移（N=14）
（2-コンパートメントモデル）（Desai 2014）



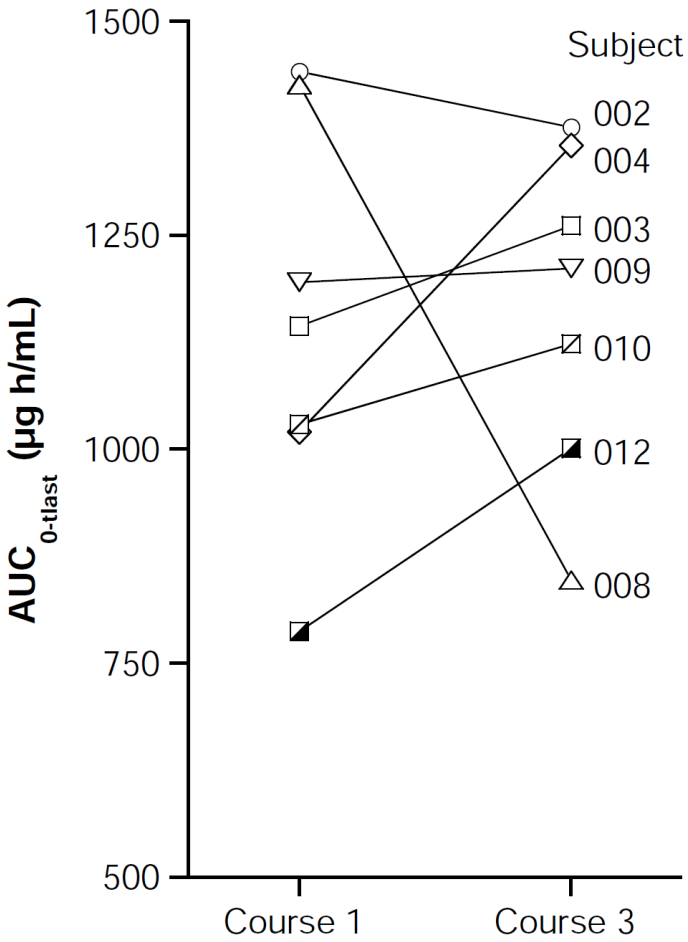
ch14.18：chimeric 14.18（OP-08），N：被験者数
a：OP-08 を 25 mg/m^2 で 1 日 1 回 10 時間かけて静脈内投与したときの血漿中濃度推移（N＝14）の幾何平均値をプロットした.
b：2-コンパートメントモデルでシミュレーションした OP-08 を 4 日間投与した時の中心コンパートメントの血漿中濃度：10 時間持続投与時を実線で，48 時間持続投与時を点線で，96 時間持続投与時を破線で示した.
c：2-コンパートメントモデルでシミュレーションした OP-08 を 4 日間投与した時の末梢コンパートメントの薬物量：10 時間持続投与時を実線で，48 時間持続投与時を点線で，96 時間持続投与時を破線で示した.
引用元：5.4-Desai-2014：Figure 1 a

2-コンパートメントモデルで推定した体重で補正した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，V_{dss} の平均値は 0.55 L/kg であった．

2.7.2.2.3.3.2.2　免疫原性

本試験期間中に HACA 陽性は 3 例で認められた（被験者番号 001 はコース 5，005 はコース 3，008 はコース 3 で陽性が確認された）．このうちコース 3 で陽性が確認された 1 例（被験者番号 008）では，$AUC_{0\text{-}t}$ がコース 1 からコース 3 にかけて 41%減少した．008 を含むコース 1 及び 3 の 7 例のコース 1 及び 3 の $AUC_{0\text{-}t}$ を図 2.7.2.2.3.3.2.2-1 に示した．

図 2.7.2.2.3.3.2.2-1　コース 1 及び 3 の OP-08 の $AUC_{0\text{-}t}$（N＝7）（Desai 2014）



被験者番号 008 の 1 例はコース 3 で HACA 陽性が確認された．
引用元：5.4-Desai-2014：Figure 3

2.7.2.2.4 公表論文 Uttenreuther-Fischer 1995：神経芽腫患者におけるヒト／マウスキメラ抗 GD2 モノクローナル抗体（ch14.18）の薬物動態（第 I 相試験）

本試験は，Uttenreuther-Fischer らが実施した第 I 相，薬物動態試験であり，GD2 陽性の神経芽腫患者を対象とした [13]．本試験では 10 例の神経芽腫の小児患者及び 1 例の骨肉腫の成人患者に 10～200 mg/m^2 の OP-08 を投与した．

2.7.2.2.4.1 試験方法

開始用量を 10 mg/m^2 として，1 コースあたり 1 回 OP-08 を単回静脈内投与した（1 コースあたりの日数に関する規定なし）．重度の毒性及び疾患進行が認められない場合には 2～3 週間の投与間隔を空けて，次コースの投与を実施した．また，DLT が発現するまで，以降，3 コースごとに OP-08 の用量を 20，50，100，200 mg/m^2 へと漸増し，200 mg/m^2 を超える用量への増量は実施しなかった．本試験では，同一被験者内での増量を可能とした．小児の被験者では, 50 mg/m^2 以下の用量を投与する際は OP-08 を 1 回あたり 1 時間かけて投与した．より高用量を急速投与したときに重度の疼痛，高血圧及び頻脈が発現したため，100 mg/m^2 を投与する際には忍容性に応じて 1～5 時間かけて OP-08 を投与した．また，100 mg/m^2 を超える用量を投与する際には OP-08 を 2～3 回に分けて投与した．なお，本試験では薬物動態及び免疫原性の評価には血清検体を用いた．血清中 OP-08 の薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイントを以下に示した．

薬物動態評価用検体：OP-08 投与前（0 時間），投与終了後 1，2，4，8，12 及び 24 時間後に採血し，可能な場合には投与終了後の 1 週間は 1 日 1 回，4 週間は 1 週に 1 回，8 週間は 2 週に 1 回，以降は，1 月に 1 回採血することとした．

免疫原性評価用検体：OP-08 投与前，投与後 4 週間は 1 週に 1 回，8 週間は 2 週に 1 回に採血し，以降，可能な場合には 1 月に 1 回採血することとした．

2.7.2.2.4.2 試験結果

本試験には 11 例が登録された．このうち神経芽腫の小児被験者 10 例の年齢の中央値は 6.4 歳（範囲 2.1～11.4 歳）であり，男性及び女性が各 5 例であった．残る 1 例は 22 歳の骨肉腫の成人被験者であった．神経芽腫の小児被験者 10 例は 10～200 mg/m^2 の用量範囲で計 19 コースの OP-08 の投与を受けた（表 2.7.2.2.4.2-1）．治験薬の不足により，1 例（被験者番号：9）は初回に OP-08 を 200 mg/m^2 で投与を受け，2 回目に 142 mg/m^2 の投与を受けた．OP-08 の投与を 2 コース以上受けた被験者は 5 例であり，そのうち 1 例は，10～200 mg/m^2 の OP-08 の投与を 5 コース受けた．1 例の成人被験者は 1 コース目で 200 mg/m^2（50 mg/m^2 を 4 日間）の投与を受けた．5 例の 1 コース目と 2 コース目の投与間隔の範囲は 14～74 日であり，投与間隔の中央値は 18 日，平均値は 27.6 日であった．2 例の 2 コース目と 3 コース目の投与間隔は，それぞれ 14 日及び 20 日であった．

本試験では，小児の被験者 9 例の計 19 コースの血清中濃度より OP-08 の薬物動態プロフ

ファイルを検討した．非線形回帰分析（Sigma Plot 4.0）により算出した OP-08 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.4.2-1 に示した．また，血清中 OP-08 の C_{max} の平均値を投与量別に表 2.7.2.2.4.2-2 に示した．計 19 コースにおける血清中 OP-08 の C_{max} は 9.5～99.0 μg/mL の範囲であり，C_{max} は OP-08 の総投与量と有意な相関を示した（r＝0.776，p 値<0.001）．血清中 OP-08 濃度は，19 コース中 16 コースでは，OP-08 投与終了直後に最高値に達した．OP-08 を 200 及び 100 mg/m^2 で 5 時間かけて投与した 2 コースでは，最高値に達する時間が遅延し，それぞれ投与 4 及び 8 時間後に最高値に達した．

表 2.7.2.2.4.2-1　神経芽腫被験者及び骨肉腫被験者における OP-08 の薬物動態パラメータ（N=11）（Uttenreuther-Fischer 1995）

被験者番号	コース	投与量 (mg/m^2)	BSA (m^2)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC (μg·h/mL)	CL (mL/h/m^2)	V_d (L/m^2)
1*1	1	10	0.72	3.7	559.9	49.0	204.1	164.9
2	1	10	0.91	1.8	71.5	460.0	21.7	2.1
	2	20		0.4	19.8	552.0	36.2	1.0
	3	50		0.4	12.1	494.0	101.2	1.8
3	1	10	0.72	0.3	66.7	383.0	26.1	2.5
	2	20		0.4	24.3	285.0	70.2	2.5
	3	50		5.8	239.0	740.0	67.6	23.3
	4	100		2.2	346.6	475.0	210.5	105.4
	5	200		-	30.9	11628.0	17.2	0.8
4	1	10	0.56	4.9	70.4	176.0	56.8	5.8
	2	20		0.9	12.0	273.0	73.3	1.3
5	1	50	0.52	2.9	29.1	1254.0	39.9	1.7
6	1	10	1.0	6.5	110.8	15.0	666.7	106.6
7	1	100	0.48	9.5	50.7	5218.0	19.2	1.4
	2	100		2.9	48.4	3459.0	28.9	2.0
8	1	100	0.88	0.6	38.4	929.0	107.6	6.0
9	1	200	0.64	3.4	105.0	3347.0	59.8	9.1
	2	142		5.0	53.9	2774.0	51.2	4.0
10	1	200	1.10	1.1	56.8	11517.0	17.4	1.4
11*2	1	200	1.45	14.1	147.5	2481.0	80.6	17.2

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，BSA：体表面積，CL：クリアランス，N：被験者数，$t_{1/2\alpha}$：α 相半減期，$t_{1/2\beta}$：β 相半減期，V_d：分布容積
＊1：以前に OP-08 投与を 2 サイクル実施
＊2：骨肉腫の成人被験者，50 mg/m^2 を 4 日間投与
引用元：5.4-Uttenreuther-Fischer-1995：Table 1

表 2.7.2.2.4.2-2　投与量別の血清中 OP-08 濃度（C_{max}）の要約（Uttenreuther-Fischer 1995）

OP-08 の投与量 (mg/m^2)	血清中 OP-08 濃度（C_{max}）	
	範囲 (μg/mL)	平均値± SD (μg/mL)
10	2.4～15.6	9.5 ± 6.0
20	12.3～23.7	19.3 ± 6.0
50	16.6～57.0	34.8 ± 20.5
100	24.3～138.2	88.3 ± 49.3
142[a]	56.1	NA
200[a]	74.2～115.2	99.0±21.8

NA：該当なし，SD：標準偏差
a：最終投与量として投与した OP-08 投与後の血清中 OP-08 濃度を示した．
引用元：5.4-Uttenreuther-Fischer-1995：Table 2

反復投与時の血清中 OP-08 濃度の比較結果を表 2.7.2.2.4.2-3 に示した．

OP-08 は二相性の消失を示し，α 相半減期（elimination half-life at terminal phase α：$t_{1/2\alpha}$）（平均値±SD，以降同様）は 3.4±3.1 時間，β 相半減期（elimination half-life at terminal phase β：$t_{1/2\beta}$）は 66.6±27.4 時間であった．$t_{1/2\beta}$ はコース 2 以降と比較して，コース 1 の初回投与後で長かった．9 例のうち，2 コース以上の投与を受けた 5 例の $t_{1/2\beta}$ は，コース 1 と比較してコース 2 で著しく短縮し，コース 1 で 72.9±19.8 時間，コース 2 では 31.7±18.4 時間であった（p 値＝0.015）．5 例中 3 例では，HACA の産生により，$t_{1/2\beta}$ が変化した可能性があることが示唆された [13]．1 例（被験者番号 7）は，HACA 産生が僅かに認められ，コース 2 以降の $t_{1/2\beta}$ は変化しなかったが，$t_{1/2\alpha}$ は 9.5 時間から 2.3 時間に短縮した．一方，1 例（被験者番号 4）では，コース 1 以降に HACA 産生が認められなかったにも関わらず，$t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ が短縮し，さらに，高腫瘍量の病変にも進行が認められた．このことから，腫瘍量の増加により抗体の取り込み量が増大し，腫瘍による抗体の代謝が亢進し，結果として $t_{1/2}$ 短縮がする可能性も考えられた．

AUC は 15～11,628 μg·h/mL の範囲であった．AUC は OP-08 の投与量と強く相関することが示された（r＝0.815，p 値<0.001）．

表 2.7.2.2.4.2-3　反復投与時の血清中 OP-08 濃度の比較
（Uttenreuther-Fischer 1995）

被験者	$t_{1/2\alpha}$ (時間)			$t_{1/2\beta}$ (時間)		
	平均値±SD	中央値	範囲	平均値±SD	中央値	範囲
コース 1 投与後の全ての小児被験者 (N=10)	3.5±2.9	3.2	0.3-9.5	115.9±158.1	68.5	29.1-559.9
OP-08 の投与歴のない小児被験者 (コース 1 投与後) (N=9)	3.4±3.1	2.9	0.3-9.5	66.6±27.4	66.7	29.1-110.8
2 コース以上の投与を受けた小児被験者(N=5)						
コース 1	4.0±3.5	3.4	0.3-9.5	72.9±19.8	70.4	50.7-105.0
コース 2	1.9±2.0	0.9	0.4-5.0	31.7±18.4	24.3	12.0-53.9

N：被験者数，SD：標準偏差，$t_{1/2\alpha}$：α 相半減期，$t_{1/2\beta}$：β 相半減期
引用元：5.4-Uttenreuther-Fischer-1995：Table 3

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 薬物代謝試験及び *in vitro* 薬物相互作用試験は実施していない．このため，本項ではヒトにおける臨床薬物動態試験の結果を示した．

薬物動態評価のための血中 OP-08 の定量は，初期の試験ではバリデートされていない ELISA 法を用いた．2013 年に新しい分析手法となる ECL 法を開発し，バリデーションを実施した．その後に実施した CHP1002 試験，DIV-NB-201 試験，DIV-NB-303 試験，DIV-NB-302 試験, GD2-PI 試験, GD2-PII 試験では ECL 法を用いて血漿中の OP-08 濃度を測定した．本項ではバリデーションされた ECL 法により血漿中 OP-08 濃度を測定した国内試験 2 試験を含む 6 試験（CHP1002 試験，DIV-NB-201 試験，DIV-NB-303 試験，DIV-NB-302 試験，GD2-PI 試験，GD2-PII 試験）の結果を示した．

分析法の詳細は 2.7.1 に記載した．

2.7.2.3.1 OP-08 の薬物動態プロファイル

2.7.2.3.1.1 吸収

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コース 1 の OP-08 の初回投与終了直後（初回投与開始 10～20 時間後）には血漿中から検出された．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±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. $AUC_{0\text{-}24h}$ 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±180.12 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}）の推移を療法別に図 2.7.2.5-1 に示した．コース 1，2 及び 5 の血漿中 OP-08 濃度（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 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濃度が上昇する傾向が認められ，時間経過に伴って OP-08 の一部が蓄積する可能性が考えられた．

CHP1002 試験では，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）では，採血ポイントが少なく，限られたデータではあったものの，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 OP-08 投与開始前）と比較して 2 回目の採血ポイント（OP-08 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 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 OP-08 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 OP-08 の蓄積は臨床的に問題ないと考えられた．

2.7.2.3.1.2 分布

公表文献の第 I 相試験 [13]において，OP-08 を 10～200 mg/m^2 の範囲で単回又は反復投与したとき，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（表 2.7.2.2.4.2-1）．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 [16]．CHP1002 試験で血漿中 OP-08 濃度を 2-コンパートメントモデルで推定した 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，V_{dss} の平均値は 0.55 L/kg であったことから，OP-08 は血流を介して主に組織中に分布すると考えられた．

2.7.2.3.1.3 代謝

IgG 抗体である OP-08 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 OP-08 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．

2.7.2.3.1.4 排泄

OP-08 に関して，ヒトを対象とした代謝に関する正式な試験は実施していない．

Uttenreuther-Fischer 1995 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 OP-08 を投与したときの CL の範囲は 17.2～666.7 mL/h/m^2 であった．14G2a（OP-08 のアイソタイプスイッチ変異型）の投与歴のない被験者 9 例の $t_{1/2\beta}$（平均値±SD，以下同様）は 66.6±27.4 時間であった．$t_{1/2\beta}$ はコース 2 以降と比較して，コース 1 の初回投与後で長かった．9 例のうち，2 コース以上の投与を受けた 5 例の $t_{1/2\beta}$ は，コース 1 と比較してコース 2 で著しく短縮し，コース 1 で 72.9±19.8 時間，コース 2 では 31.7±18.4 時間であった（p 値＝0.015）．5 例中 3 例については，HACA の産生により，$t_{1/2\beta}$ が変化した可能性があることが示唆された [13]．1 例は HACA 産生がわずかに認められ，コース 2 以降の $t_{1/2\beta}$ は変化しなかったが，$t_{1/2\alpha}$ は 9.5 時間から 2.3 時間に短縮した．この $t_{1/2\alpha}$ の短縮は初回投与後に腫瘍量が減少することに起因している可能性も考えられた．一方，1 例（被験者番号 4）では，コース 1 以降に HACA 産生が認められなかったにも関わらず，$t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ が短縮し，さらに，高腫瘍量の病変にも進行が認められた．このことから，腫瘍量の増加により抗体の取り込み量が増大し，腫瘍による抗体の代謝が亢進し，結果として $t_{1/2}$ の短縮が生じる可能性も考えられた．

国内第 I 相試験（GD2-PI 試験）のコース 1 の $t_{1/2}$（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 1995 で

報告された 14G2a（OP-08 のアイソタイプスイッチ変異型）の投与歴のない被験者 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．

2.7.2.3.1.5 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）

DIV-NB-201 試験の Pop PK の結果（DIV-NB-201 試験の Pop PK report）は 2.7.1.2.1 に記載した．

本項では，CHP1002 試験，DIV-NB-201 試験，第 III 相試験（DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験）及び第 III 相安全性試験（DIV-NB-303 試験）の複数の試験の血漿中濃度データを用いて実施した Pop PK の結果を記載した．

Pop PK での薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイントを表 2.7.2.3.1.5-1 に示した．なお，個々の試験の採血ポイントの詳細については，CHP1002 試験は表 2.7.2.2.3.3.1-1 に，DIV-NB-201 試験は表 2.7.2.2.2.1.1.1-2 に，DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 は表 2.7.2.2.3.2.1-1 及び表 2.7.2.2.3.2.1-2 に，DIV-NB-303 試験は表 2.7.2.2.2.3.1-1 に示した．

表 2.7.2.3.1.5-1 薬物動態及び免疫原性の評価のための採血ポイント（Pop PK）

採血日*及びタイミング	
OP-08 の薬物動態及び HACA	
コース 1 開始前	
Day -1 (ベースライン)	OP-08 及び GM-CSF の投与開始前
コース 1	
Day 6	コース 1 の OP-08 投与 4 日目の投与前
コース 4	
Day 80	IL-2 投与開始前
Day 90	コース 4 の OP-08 投与 4 日目の投与前
コース 5	
Day 111	GM-CSF の投与開始前
Day 118	OP-08 投与 4 日目の投与前
試験終了時	
Day 163 の 2 週以内	コース 6 の isotretinoin 最終投与（Day 163）の 2 週以内

GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2：インターロイキン-2
＊：末梢血幹細胞（peripheral blood stem cell：PBSC）注入から 56 日目を Day 0 とした．
引用元：5.3.3.5（Pop PK report）の 2.1

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 2,822 点の血漿中濃度データが得られた．Pop PK モデルの構築のために用いたデーターセットを試験別に表 2.7.2.3.1.5-2 に，データーセットに含まれた全被験者の被験者背景の要約統計量を表 2.7.2.3.1.5-3 に，最終モデルの概要を図 2.7.2.3.1.5-1 に示した．

表 2.7.2.3.1.5-2　Pop PK に用いたデーターセット（Pop PK）

試験名	デザイン	1 コースあたりの OP-08 の用法・用量	被験者数 （例）	データ数 （n）
CHP1002	非無作為化，非盲検	ch14.18-NCI を 25 mg/m^2 で 1 回あたり 10～20 時間かけて 4 日間静脈内投与	14	281
DIV-NB-201	無作為化，非盲検，クロスオーバー	ch14.18-NCI を 25 mg/m^2 で 1 回あたり 10～20 時間かけて 4 日間静脈内投与, 又は ch14.18-UTC を 17.5 mg/m^2 で 10～20 時間かけて 4 日間静脈内投与	28	551
DIV-NB-301	無作為化，非盲検，III 相	ch14.18-NCI を 25 mg/m^2 で 1 回あたり 10～20 時間かけて 4 日間静脈内投与	127	593
DIV-NB-302	非無作為化, 非盲検，III 相	ch14.18-NCI を 25 mg/m^2 で 1 回あたり 10～20 時間かけて 4 日間静脈内投与	286	1525
DIV-NB-303	非無作為化, 非盲検，III 相	ch14.18-NCI を 25 mg/m^2 で 1 回あたり 10～20 時間かけて 4 日間静脈内投与	105	516

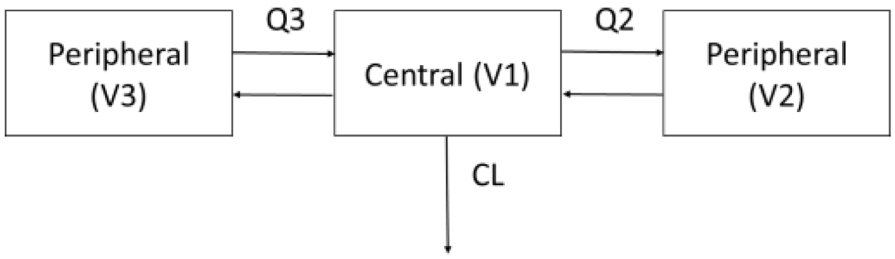
ch14.18-NCI：NCI により製造された OP-08 製剤，ch14.18-UTC：UTC により製造された OP-08 製剤
引用元：5.3.3.5（Pop PK report）の 2.1

表 2.7.2.3.1.5-3 データーセットに含まれた全被験者の被験者背景のうち，共変量の因子として検討した項目の要約統計量（Pop PK）

項目 (単位)	要約統計量
Pop PK の全被験者	526
男性	312
女性	214
白人	414
黒人	53
アジア人	19
アメリカ系先住民	1
その他	28
ハワイ及び太平洋諸島民	1
混血	10
年齢 (歳) 中央値 (最小値，最大値)	3.9 [0.76,27]
年齢 (歳) 平均値 (標準偏差)	4.56 [2.94]
体重 (kg) 中央値 (最小値，最大値)	15.37 [7.65,89]
体重 (kg) 平均値 (標準偏差)	17.6 [8.73]
クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault) (mL/min) 中央値 (最小値，最大値)	81.08[29.05,193.06]
クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault) (mL/min) 平均値 (標準偏差)	85.21 [21.92]
クレアチニンクリアランス (Schwartz) (mL/min) 中央値 (最小値，最大値)	162.35[73.42,364.5]
クレアチニンクリアランス (Schwartz) (mL/min) 平均値 (標準偏差)	165.17 [25.94]
ALT (U/L) 中央値 (最小値，最大値)	42 [6,172]
ALT (U/L) 平均値 (標準偏差)	43.93 [13.7]
AST (U/L) 中央値 (最小値，最大値)	49.5 [22,182]
AST (U/L) 平均値 (標準偏差)	50.64 [11.21]
製剤 (ch14.18-UTC)	27
製剤 (ch14.18-NCI)	525
毛細血管漏出症候群有り	236
毛細血管漏出症候群無し	290
HACA 産生有り	89
GM-CSF 併用有り	526
IL-2 併用有り	474

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，ch14.18-UTC : UTC により製造された ch14.18，ch14.18-NCI : NCI により製造された ch14.18，HACA：キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2：インターロイキン-2
引用元：5.3.3.5（Pop PK report）の Table 2 より一部改変

図 2.7.2.3.1.5-1　最終モデルの概要（Pop PK）



CL：クリアランス，Q2：中心コンパートメントと末梢コンパートメント 2 の間のクリアランス，Q3：中心コンパートメントと末梢コンパートメント 3 の間のクリアランス，V1：中心コンパートメントの分布容積，V2：末梢コンパートメント 2 の分布容積，V3：末梢コンパートメント 3 の分布容積
引用元：5.3.3.5（Pop PK report）の Figure 1

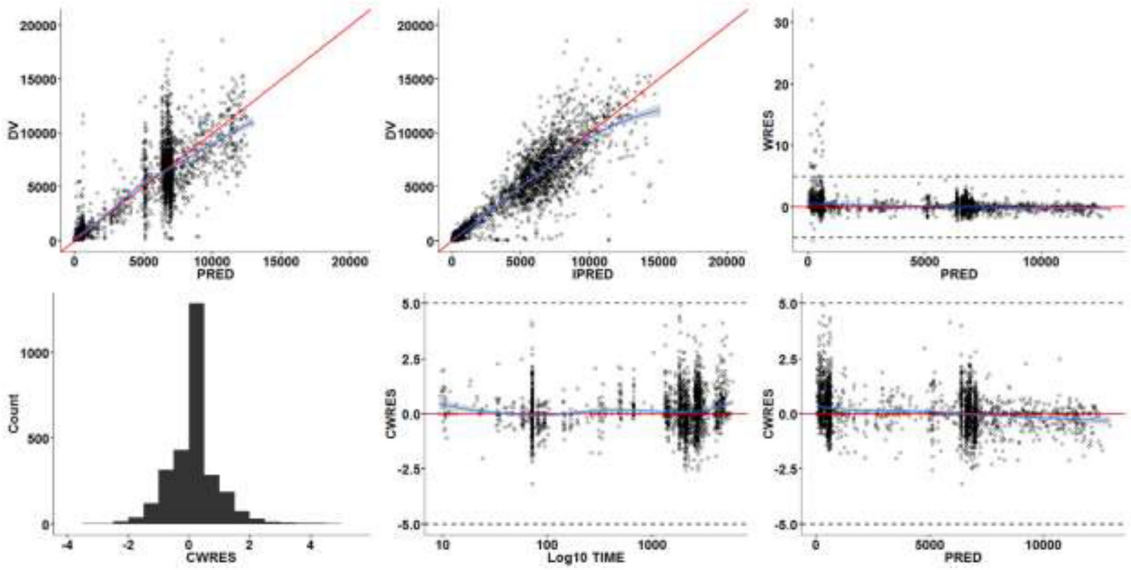
NONMEM Version 7.3 software を用いて，3-コンパートメントモデルを基本モデルとした．製剤（ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI）をバイオアベイラビリティ（F1）に対する固定効果とした（OP-08 製剤 ch14.18-NCI では F1 を 0.7 に固定した）．比例誤差モデルを用いて CL 及び中心コンパートメントの分布容積（central volume of distribution：V1）に個体間変動を組み込んだ．残差変動は混合誤差モデルとした．臨床データベースでは，体重及び身長の単位が欠測しており，これらのデータを使用することができなかったことから全ての試験において，OP-08 の実投与量（mg）を算出することが不可能であった．このため，Pop PK モデルでは，OP-08 の投与量として BSA あたりの投与量（mg/m^2）を用いた．

CL 及び V1 に対する共変量として以下の因子を検討した．

- 人種，年齢，性別，体重
- 製剤（ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI）
- HACA 産生の有無
- 併用薬（IL-2，GM-CSF）
- 毛細血管漏出症候群
- Schwartz ら [17] が考案した方法により算出した小児（18 歳以下）におけるクレアチニンクリアランス，又は modification of diet in renal disease 式 [18] による推算糸球体ろ過量を指標とした腎機能
- AST 及び ALT（肝機能の間接的な指標）

Goodness of fit プロット，bootstrap 法及び visual predictive check（VPC）を用いて最終モデルの実測値と予測値の適合度を評価した．最終モデルの goodness of fit プロットの結果を図 2.7.2.3.1.5-2 に示した．シミュレーションにより，統計学的に有意であると判断された共変量については，それらの因子に関連した臨床的に重要な所見がないかどうかを確認した．

図 2.7.2.3.1.5-2　最終モデルの goodness of fit プロット（Pop PK）



引用元：5.3.3.5（Pop PK report）の Figure 2

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．最終モデルの Pop PK パラメータを表 2.7.2.3.1.5-4 に示した．

表 2.7.2.3.1.5-4　最終モデルの Pop PK パラメータ（Pop PK）

Parameter	NONMEM*1	Bootstrap*2	
	Estimate	Estimate	5% to 95% Confidence Interval
CL (L/h/m^2)	0.041	0.0408	[0.04072, 0.04098]
IIV on CL (%CV)	45	45	[44.6, 45.1]
V1 (L/m^2)	2.1	2.06	[2.057, 2.065]
IIV on V1 (%CV)	56	56.3	[56.2, 57.1]
V2 (L/m^2)	3.0	2.98	[2.964, 2.984]
Q2 (L/h/m^2)	0.042	0.042	[0.0416, 0.0423]
V3 (L/m^2)	11	11	[10.989, 11.085]
Q3 (L/h/m^2)	0.0089	0.00893	[0.00892, 0.00905]
Effect of the presence of HACA on CL (%)	59.5	59.5	[57.2, 59.7]
Effect of the presence of HACA on V1 (%)	24.5	24.5	[24.48, 26.97]
Additive component [Study DIV-NB-301] (ng/mL)	200	200	[199, 201]
Proportional component [Study DIV-NB-301] (%CV)	32.4	32.39	[32.12, 32.52]
Additive component [Study DIV-NB-302] (ng/mL)	107	106.9	[104.32, 107.05]
Proportional component [Study DIV-NB-302] (%CV)	41	40.5	[39.8, 41.6]
Additive component [other studies] (ng/mL)	301	301.07	[293.96, 301.14]
Proportional component [other studies] (%CV)	23	22.93	[22.77, 23.84]

CL : clearance，CV : coefficient of variation，HACA : human anti-chimeric antibody，NONMEM : NONlinear Mixed Effects Modeling，Q2：distributional clearance between central and 2nd peripheral compartment，Q3：distributional clearance between central and 3rd peripheral compartment，V1：central volume of distribution，V2：volume of distribution of 2nd compartment，V3：volume of distribution of 3rd compartment

＊1：The NONMEM run did not result in successful minimization

＊2：One out of 1000 runs failed in the bootstrap

引用元：5.3.3.5（Pop PK report）の Table 3

CL 及び中心コンパートメントの V1 は，それぞれ 0.041 L/h/m^2 及び 2.1 L/m^2 であり，CL 及び V1 の個体間変動の変動係数（coefficient of variation：CV）は，それぞれ 45%及び 56%であった．検討した因子のうち，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 HACA 産生の有無のみであった．

Bootstrap 法及び VPC 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．シミュレーションの結果，コース 1～5 の期間に OP-08 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 の期間の OP-08 の蓄積は臨床的に問題ないと考えられた．

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，OP-08 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．シミュレーションにより得られた薬物動態パラメータ（AUC，C_{max}，CL 及び V_d）を表 2.7.2.3.1.5-5 に示した．

表 2.7.2.3.1.5-5　共変量による影響を検討した薬物動態パラメータのシミュレーション結果（Pop PK）

	コース	HACA の産生	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	CL (L/h/m^2)	V_d (L/m^2)	C_{max} の蓄積比	$AUC_{0\text{-}t}$ の蓄積比
ch14.18-UTC*	1	無	7222	1216118	1318385	0.065	22.3	1.07	1.20
	5		7707	1460576	NC	NC	NC		
	1	有	5689	862030	908481	0.095	34.4	1.05	1.13
	5		5970	978307	NC	NC	NC		
ch14.18-NCI*	1	無	7060	1246420	1366896	0.062	21.7	1.09	1.23
	5		7730	1532990	NC	NC	NC		
	1	有	5354	821531	869304	0.101	37.3	1.07	1.15
	5		5736	942563	NC	NC	NC		

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，NC：コース 5 の値は算出しなかった．
＊：製剤の表示濃度が異なるため，シミュレーションでは各コースの用量・用法を ch14-UTC では 17.5 mg/m^2 を 4 日間投与，ch14.18-NCI では 25 mg/m^2 を 4 日間投与した．
引用元：5.3.3.5（Pop PK report）の Table 4

最終モデルにおいて，HACA 産生が認められた被験者では OP-08 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 OP-08 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 [15]（2.7.2.2.3.3.2）．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（2.7.1.1.1）．

2.7.2.3.1.6　内因性要因の検討

2.7.2.3.1.6.1　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，OP-08 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（2.7.2.3.1.5）．

2.7.2.3.1.6.2　年齢

Pop PK の最終モデルにおいて，年齢は，OP-08 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（2.7.2.3.1.5）．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 OP-08 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．

2.7.2.3.1.6.3　人種及び民族

OP-08 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た．人種及び民族に関して，OP-08 の薬物動態に及ぼす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，OP-08 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（2.7.2.3.1.5）．また，安全性に関するアウトカムについても，人種に関する差は認められなかった（2.7.4.5.1.3）

2.7.2.3.1.6.4　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なかった．

Pop PK の最終モデルにおいて，腎機能及び肝機能は，OP-08 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（2.7.2.3.1.5）．

2.7.2.3.1.7 外因性要因の検討

2.7.2.3.1.7.1 薬物相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施しなかった．IgG 抗体である OP-08 は，多くの mAb と同様に，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，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，OP-08 の CL 及び V1 に対して，有意な及ぼす因子ではなかった（2.7.2.3.1.5）．

2.7.2.3.2 テセロイキンの薬物動態プロファイル

GD2-PI 試験でテセロイキンを 12 例に投与し，テセロイキンの薬物動態プロファイルを評価した．OP-08 投与前（約 2 時間前）に，テセロイキン 100 万単位/m^2 を 1 回あたり 24 時間かけて静脈内投与したとき，テセロイキンは投与終了 4 時間後には血漿中からほぼ消失した（表 2.7.2.2.1.1.2.2-2）．血漿中テセロイキン濃度は，M 療法で Day 5（96 時間持続投与）の投与終了直後に最高値を示し，平均値±SD は 0.97±0.66 IU/mL であった．また，G 療法でも同様に Day 5 の投与終了直後（96 時間持続投与後）に最高値を示し，平均値±SD は 12.1±15.6 IU/mL であった．血漿中テセロイキン濃度がテセロイキンの添付文書に記載されている C_{max}（53.6 IU/mL）を超えた被験者はいなかった．

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 キメラ抗体に対するヒト抗体（HACA）

2.7.2.4.1.1 分析法

HACA の測定法には ELISA 法及び ECL 法の 2 種類の分析法を用いた．初期の試験では ELISA 法を用いた．その後，Meso Scale Discovery 社の分析キットを用いた ECL 法を [redacted] 社が開発し，バリデーションを実施した（5.3.1.4-[redacted]-070-056_HACA_Validation 参照）．以降の試験では ECL 法を用いて免疫原性を評価した．各試験で用いた分析法を表 2.7.2.4.1.1-1 に示した．

表 2.7.2.4.1.1-1 各試験で用いた HACA の分析法

試験名	分析法／バリデーション報告書番号	試験実施機関
CCG-0935*	ELISA／該当なし	アカデミア
CHP1002（DIV-NB-302 試験のサブ試験）	ECL／[redacted]-070-056	[redacted]
DIV-NB-201	ECL／[redacted]-070-056	[redacted]
DIV-NB-301[a]	ELISA／該当なし	アカデミア
DIV-NB-302	ECL／[redacted]-070-056	[redacted]
DIV-NB-303	ECL／[redacted]-070-056	[redacted]
GD2-PI	ECL／[redacted]-070-056	[redacted]
GD2-PII	ECL／[redacted]-070-056	[redacted]

ECL：電気化学発光法，ELISA：酵素免疫測定法
＊：CCG-0935 試験及び DIV-NB-301 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．

2.7.2.4.1.1.1 ELISA 法

CCG-0935 試験及び DIV-NB-301 試験では，ELISA 法により血中の HACA の有無を測定した．本法では，OP-08 でコーティングした 96 ウェルプレートに試料中の HACA を補足した．補足した HACA にビオチン標識 OP-08 を添加し，HACA と結合させた．HACA と結合したビオチン標識 OP-08 に ExtrAvidin−Alkaline Phosphatase を添加し，室温で約 1 時間反応させた．洗浄後，*p*-ニトロフェニルリン酸を添加し，生じた発色をマイクロプレートリーダー（SPECTA, Tecan 社）を用いて 405/492 nm で測定した．吸光度が 0.300 以上のときに HACA 陽性と判断した．なお，本法はアカデミアにより実施されたものであるため，バリデーションは実施されていない．

2.7.2.4.1.1.2 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，新たに開発した ECL 法を用いて血漿中の HACA の有無を測定した．本法はブリッジング免疫測定法であり，HACA に対する捕獲試薬としてビオチン標識した OP-08 を用い，検出試薬として SULFO-TAG-labeled（ルテニウム標識）OP-08 を用いた．測定対象検体，ビオチン標識 OP-08 及び SULFO-TAG-labeledOP-08 を事前に反応させた後，ブロッキング処理済みのストレプトアビジンコーティング 96 ウェルプレート（Meso Scale Discovery 社製 Streptavidin Gold 96-well plate）に添加し，室温で約 1 時間反応させた後に Read buffer T（Meso Scale Discovery 社製）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．

本法のバリデーションは GLP 適合下で [redacted] 社が実施した．検体の最小希釈倍率（minimum required dilution：MRD）は 10 倍であった．特異性（ヒト IgG 存在下），分析感度，選択性及びマトリクス干渉などのバリデーションパラメータはいずれも許容範囲内であり，drug tolerance（薬物（OP-08）共存下での検出能力）は，臨床検体での最高濃度と予測される 2 μg/mL を超えており，本法の分析方法としての妥当性が示された．

2.7.2.4.1.1.2.1 ECL 法による HACA の判定手順

以下のスクリーニングアッセイ（Screening Assay），確認アッセイ（Confirmatory Assay）及び HACA の抗体価測定（Titration Assay）の 3 段階で HACA を評価した.

(1) スクリーニングアッセイ（Screening Assay）：2 回測定の平均値を測定値とした. 測定された相対発光量（relative light unit：RLU）がカットポイント以上の場合に，HACA 陽性の可能性ありと判断した. カットポイントは各プレートで設定し，陰性コントロール検体の RLU の平均値とバリデーション時に決定した RLU の補正値(8.5)の和とした.

(2) 確認アッセイ（Confirmatory Assay）：バリデーションの結果より，2 次スクリーニング時のカットポイントは 22.2%を超えるシグナル阻害とした. 測定対象検体とコントロール検体を OP-083.0 μg/mL の存在下及び非存在下で測定し，OP-08 を加えることにより（OP-083.0 μg/mL の存在下）22.2%を超えるシグナル阻害が認められた場合に HACA 陽性を確定した.

(3) 抗体価測定（Titration Assay）：確認アッセイで陽性であった検体について，シグナルがカットポイントを下回るまで最大 12 回連続希釈し，カットポイント以上の陽性シグナルを示した最大希釈倍率（MRD の値である 10 を考慮し，最大希釈倍率の実測値に 10 を乗じて補正した最大希釈倍率）を抗体価とした. カットポイントは各プレートで設定し，陰性コントロール検体の RLU の平均値とバリデーション時に算出した抗体価の補正値（26.7）の和とした. 抗体価の定量下限値（最低値）は 10 とした.

2.7.2.4.1.1.3 OP-08 に対する中和抗体

2.7.2.4.1.1.3.1 CDC 法

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）申請時には，NMB7 細胞株に対する OP-08 の CDC を測定し，OP-08 に対する中和抗体の有無を決定した（以下，「CDC 法」）（5.3.1.4-[redacted]-070-039_Cell_NAB_Validation 参照）. GD2-PI 試験，DIV-NB-201 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験では, 本法を用いて中和抗体の有無を測定した.

本法のカットポイントは陰性対照検体の吸光度で補正した吸光度（490 nm）に 1.33 を乗じた値であり，MRD は 50 倍であった. サロゲート陽性対照検体（surrogate positive control antibody）としてマウスモノクローナル抗体 1A7 を用いて評価した分析感度（3 回測定の平均値）は 55.0 μg/mL であった. 分析単位内及び分析単位間の精度はいずれも±30%以下で許容範囲内であり，特異性（ヒト IgG 存在下）及び drug tolerance も許容範囲内であった.

2.7.2.4.1.1.3.2 ADCC 法

FDA からの市販後の要求事項に従って，より感度の高い測定法である ADCC 法を新たに開発した（5.3.1.4-[redacted]-070-071_FCγ-IIIR_NAB_Validation 参照）. GD2-PII 試験では，本法を用いて中和抗体の有無を測定した. さらに, DIV-NB-201 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-

NB-303 試験の HACA 陽性例について，本法を用いて中和抗体の有無を再測定した．

本法では市販の FCγ III variant F をトランスフェクトさせた細胞を使用した．FCγ III variant F をトランスフェクトさせた標的細胞に薬物（OP-08）が結合すると FCγ III 受容体が活性化する．この際に生じた発光シグナルを測定することにより，中和抗体の有無を測定したカットポイントは，陰性対照検体に対する RLU で補正した測定対象試料の発光量（normRLU）に 0.844 を乗じた値であり，MRD は 100 倍であった．Mab 1A7 を用いて評価した分析感度（3 回測定の平均値）は 5.04 μg/mL であった．日内精度は±30%以下で許容範囲内であった．分析単位間の精度の検討では Run ID 7/31 HP1 の測定において，試薬の不適切な添加によりコントロール検体の CV が高く，著しく高いシグナルが検出された．したがって Run ID 7/31 HP1 のデータを除外したところ，分析単位間の精度は許容範囲内であった．特異性（ヒト IgG 存在下），選択性及び drug tolerance も許容範囲内であった．

2.7.2.4.1.2　免疫原性の結果

各試験の免疫原性の結果は 2.7.2.2 に示した．また，免疫原性と安全性との関係については 2.7.4.3.4 に示した．本項では，ECL 法により HACA 産生の有無を評価した国内試験 2 試験を含む 5 試験（GD2-PI 試験，GD2-PII 試験，DIV-NB-201 試験，DIV-NB-302 試験，DIV-NB-303 試験），並びに Pop PK の結果を示した．なお，ECL 法では確認アッセイで HACA 陽性が確定された場合に「HACA 陽性」とした（2.7.2.4.1.1.2.1）．

国内 GD2-PI 試験では，OP-08 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 OP-08 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，OP-08 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，OP-08 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陽性例の割合は M 療法より G 療法でやや高かった．

国内 GD2-PII 試験では，OP-08 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．OP-08 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陽性例の割合は 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，OP-08 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．OP-08 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 418 例中 86 例（HACA 陽性

例／検査実施例：20.6%）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 OP-08 投与後に中和抗体が認められ，検査実施例 418 例に対する中和抗体陽性例の割合は 10.8%（45/418 例）であった（5.3.6.1-Post Marketing Report_PMR2878-4 参照）．以上より，OP-08 投与後に少なくとも 1 回 HACA 産生又は中和抗体が認められた被験者の割合は，国外試験（DIV-NB-201 試験，DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）と比較して国内試験（GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験）で高かった．

2.7.2.4.1.2.1 OP-08 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 OP-08 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 OP-08 の C_{max}（OP-08 の 4 回目の投与終了直後）と免疫原性の結果を表 2.7.2.5-1 に示した．12 例の限られたデータであるものの，OP-08 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．DIV-NB-201 試験の 1 例（被験者番号 007002）では，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 に中和抗体陽性が確認された（図 2.7.2.2.2.1.2.1-1）．

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，OP-08 の CL 及び V1 はそれぞれ 60%及び 25%増加した（表 2.7.2.3.1.5-4）．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 OP-08 の AUC は約 40%低下し（表 2.7.2.3.1.5-5），この結果は公表文献 [15]（2.7.2.2.3.3.2）での結果と一致するものであった．

2.7.2.4.2 OP-08 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，OP-08 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（2.7.4.4 参照）．OP-08 は高分子タンパク物質（分子量：約 150,000）であり，このような高分子タンパク物質は，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 [19,20]．また，非臨床試験においても，OP-08 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（2.6.2.4.3，2.6.6.3.2 及び 2.6.6.3.3）．