目次

2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧及び概略 5
2.7.3.1.1.1 国内 GD2-PI 試験 9
2.7.3.1.1.2 国内 GD2-PII 試験 16
2.7.3.1.1.3 国外 DIV-NB-301 試験 22
2.7.3.1.1.4 国外 DIV-NB-302 試験 25
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 28
2.7.3.2.1 国内 GD2-PI 試験 28
2.7.3.2.2 国内 GD2-PII 試験 28
2.7.3.2.3 国外 DIV-NB-301 試験 29
2.7.3.2.4 国外 DIV-NB-302 試験 29
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.3.3.1 試験対象集団 31
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 33
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 34
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 43
2.7.3.3.2.1 EFS 43
2.7.3.3.2.2 OS 48
2.7.3.3.2.3 無増悪生存期間 53
2.7.3.3.2.4 腫瘍縮小効果 55
2.7.3.3.2.5 疾患ステータス及び尿中カテコラミン 61
2.7.3.3.2.6 MRD 62
2.7.3.3.2.7 ADCC 活性 63
2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較 64
2.7.3.3.3.1 INSS ステージ 4 の高リスク神経芽腫被験者における EFS 及び OS の解析結果 64
2.7.3.3.3.2 Stratum 07 の被験者における EFS の解析結果 68
2.7.3.3.3.3 予後因子別の EFS 及び OS の解析結果 69
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 72
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 73
2.7.3.6 付録 74

略語等一覧

略語	英語	日本語
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
APC	absolute phagocyte count	絶対食細胞数
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家幹細胞移植
CBR	clinical benefit ratio	臨床的ベネフィットの割合
ch14.18	chimeric 14.18	（OP-08 の別名）
CI	confidence interval	信頼区間
COG	Children’s Oncology Group	米国小児がん多施設共同臨床試験グループ
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	症例報告書
CSF	colony-stimulating factor	コロニー刺激因子
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影（法）
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EFS	event-free survival	無イベント生存率，無イベント生存期間
E：T	effector cell : target cell	エフェクター細胞：標的細胞
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
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
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
INPC	International Neuroblastoma Pathology Classification	国際神経芽腫病理学分類
INRC	International Neuroblastoma Response Criteria	国際神経芽腫奏効基準
INSS	International Neuroblastoma Staging Systems	国際神経芽腫病期分類
ITT	intent-to-treat	－
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor	マクロファージコロニー刺激因子
MIBG	3(meta)-iodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MR	mixed response	混合奏効
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NR	no response	反応なし

略語	英語	日本語
OP-08	－	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
OS	overall survival	全生存，全生存率，全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	進行
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	partial response	部分奏効
RA	isotretinoin	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
RT-PCR	reverse transcriptase polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	stable disease	安定（腫瘍縮小増大なし）
VGPR	very good partial response	非常に良い部分奏効
VMA	vanillylmandelic acid	バニリルマンデル酸

2.7.3.1 背景及び概観

神経芽腫は，胎生期の神経堤由来の細胞が成熟・分化せず腫瘍化した胎児性腫瘍であり，体幹の交感神経節細胞及び副腎髄質に多く発生する．年齢分布では 0 歳で最も高いピークがあり，3 歳に第 2 の高いピークを持つ 2 峰性のパターンを示す[1]．神経芽腫は，小児がんの中では白血病，脳腫瘍に次いで多く見られる腫瘍である．日本小児血液・がん学会による疾患登録データ，小児慢性特定疾患治療研究事業「全国の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録人数」及び日本小児外科学会悪性腫瘍委員会による小児の外科的悪性腫瘍の登録データから，年間 120 名程度の神経芽腫新規発症患者があると推計される．

神経芽腫は，国際神経芽腫リスク分類[2]に従い，病期（腫瘍の進行の程度），診断時年齢（月齢），病理分類（組織分類），*MYCN* 遺伝子の増幅，染色体異常及び核 DNA 量（腫瘍細胞の染色体数）の組み合わせにより超低リスク，低リスク，中間リスク及び高リスクのいずれかに分類される．*MYCN* 遺伝子増幅は，神経芽腫における強力な予後不良因子である[3]．約 60%以上の神経芽腫患者は高リスクに分類され，*MYCN* 増幅例及び年長児の *MYCN* 非増幅のステージ 4 症例が含まれる．高リスク神経芽腫は一般に生後 18 ヵ月より年長の小児に発症し，しばしば骨に転移し，副腎から腹部，胸部や脊椎付近の神経組織にも転移する．

神経芽腫の治療法は通常リスク分類に従って選択される[3]．高リスク神経芽腫の治療戦略として，多剤併用化学療法による寛解導入療法，外科手術及び放射線照射による局所療法，骨髄破壊的大量化学療法及び自家幹細胞移植（autologous stem cell transplantation：ASCT）による救済療法並びに isotretinoin（RA）による分化誘導療法などの集学的治療が行われる．しかし高リスク神経芽腫は強力な集学的治療を行っても予後不良であり，日本神経芽腫研究グループが高リスク神経芽腫を対象に実施した第 II 相試験では，3 年推定無増悪生存率は 36.5%と報告されている[4]．

ジヌツキシマブ（別名 ch14.18，以下 OP-08）は，神経芽腫や悪性黒色種などのヒトの神経外胚葉性腫瘍の細胞表面に極めて多量に存在する糖脂質抗原ジシアロガングリオシド（disialoganglioside：GD）2 に対するモノクローナル抗体であり，GD2 と特異的に結合し[5]，抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：ADCC）活性及び補体依存性細胞傷害活性を介して腫瘍の増殖を抑制すると考えられている．

2009 年に米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）が支援し，米国小児がん多施設共同臨床試験グループ（Children's Oncology Group: COG）が高リスク神経芽腫の集学的治療後の寛解例を対象に実施した第 III 相試験[6]（以下，DIV-NB-301 試験）では，OP-08 を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），インターロイキン-2（interleukin-2：IL-2）及び RA による分化誘導療法と併用した場合は，RA 単独療法と比較して無イベント生存（event-free survival：EFS）及び全生存（overall survival：OS）の推定値が有意に改善することが示され，OP-08 を GM-CSF 及び IL-2 と交互に併用する OP-08 免疫療法の有用性が証明された．

OP-08 は，高リスク神経芽腫の治療薬として，United Therapeutics Corporation（UTC）により承認申請が行われ，Unituxin®の商品名で 2015 年 3 月及び 8 月にそれぞれ米国食品医薬品

局及び欧州医薬品庁より承認が得られ，更に Unituxin®の商品名で 2018 年 11 月に Health Canada より承認された．欧米では，OP-08 は GM-CSF，IL-2 及び RA との併用下で用いられ，高リスク神経芽腫の部分寛解以上の達成例に対する標準治療となっている．

日本国内での OP-08 免疫療法の開発は 2011 年 10 月に開始した．日本国内開発でのレジメンでは，IL-2 製剤は国内既承認のテセロイキン（イムネース®）を，GM-CSF 製剤は国内未承認のため代わりに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（ロイコプロール®）及び顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor：G-CSF）製剤のフィルグラスチム（グラン®）を用いることとした．一方，RA は国内では薬剤として未承認のため使用しないこととした．

以上の背景より，国内での臨床開発に際しては，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施された医薬品[redacted]相談にて医薬品医療機器総合機構より，国内試験と国外試験では OP-08 免疫療法の[redacted]であると指摘された．よって，日本独自のレジメンの安全性及び有効性を示すため，高リスク神経芽腫患者を対象とした医師主導による第 I／IIa 相試験（以下，GD2-PI 試験）を実施した後，医師主導による高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例を対象とした第 IIb 相試験（以下，GD2-PII 試験）を実施することとした．

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧及び概略

本承認申請では，高リスク神経芽腫患者に対する IL-2 及び G-CSF との併用による OP-08 免疫療法の有効性は，国内で医師主導にて行われた GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験の結果に基づいて評価した．また，GD2-PII 試験で比較対照とされた米国レジメンを使用していた 2 つの国外第 III 相試験（DIV-NB-301 試験，DIV-NB-302 試験）の有効性結果を参考として本項に示した．OP-08 と GM-CSF を併用した国外第 I 相試験（CCG-0935 試験）及び国外第 II 相試験（POG-9347 試験），OP-08 と IL-2 及び GM-CSF を併用した国外第 I 相試験（CCG-0935A 試験）の有効性の結果は「2.7.6　個々の試験のまとめ」に示した．

本項では，有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表　2.7.3.1.1-1 に示し，各試験の概要を試験ごとに記載した．

表　2.7.3.1.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（次頁に続く）

プロトコール番号 実施国（実施医療機関数） 実施期間 CTD 添付資料番号 評価／参考	対象集団	試験デザイン 試験の相	主要目的	投与量／投与方法 投与期間	登録例 有効性評価対象例	評価項目
GD2-PI 日本（4 施設） 2013 年 10 月～2015 年 12 月 5.3.5.1.1-CSR_本文 評価	高リスク神経芽腫患者（再発例，高リスク初回治療寛解例）	非無作為化，非盲検，多施設共同，第 I/IIa 相試験	テセロイキン，M-CSF 併用 OP-08 免疫療法（M 療法）及び M-CSF を G-CSF に変更した療法（G 療法）の 2 療法の実行可能性を確認する	第 I 相では，IL-2 レジメン，CSF レジメンの実行可能性を各レジメンのコース 1 の DLT の有無に従って決定する． 第 IIa 相では第 I 相で決定した用法・用量で各薬剤を投与する． CSF レジメン（コース 1，3，5）：Day 1-14 では，ミリモスチムを所定の体表面積あたりの投与量で 2 時間以上かけて点滴投与（M 療法）．又はフィルグラスチムを所定の体重あたりの投与量で皮下注射（G 療法）． Day4~7 では，M 療法又は G 療法終了後，1 時間以上開けて，OP-08 を所定の体表面積あたりの投与量で 10～20 時間かけて点滴投与． IL-2 レジメン（コース 2，4）：Day1~4 及び Day8~11 では，テセロイキンを所定の体表面積あたりの投与量で 24 時間かけて点滴投与． Day8~11 では，テセロイキン投与開始後（1 時間後くらい）に OP-08 を所定の体表面積あたりの投与量で 10～20 時間かけて点滴投与．． 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，計 5 コース実施．なお，被験者の希望により 7 コースまで実施．	登録例： 25 例（第 I 相 12 例，第 IIa 相 13 例） FAS，PPS： 25 例（M 療法 11 例，G 療法 14 例） 第 I 相：M 療法 6 例，G 療法 6 例 第 IIa 相：M 療法 5 例，G 療法 8 例	主要： 第 I 相：M 療法，G 療法での CSF レジメン，IL-2 レジメンコース 1 での DLT の有無 第 IIa 相：M 療法，G 療法の全 5 コースの完遂 副次： CBR，奏効割合，無病生存期間，無増悪生存期間，生存期間，ADCC 活性
GD2-PII 日本（7 施設） 2016 年 7 月～2019 年 9 月 5.3.5.1.2-CSR_1-15 章 評価	高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例	無作為化，非盲検，多施設共同，第 IIb 相並行群間比較試験	寛解例の維持療法として，G 療法（日本レジメン）の有用性を米国レジメンと比較・評価する	G 療法（日本レジメン）：コース 1，3，5 の Day 1-14 にフィルグラスチム 5 μg/kg を皮下注射．Day 4-7 にフィルグラスチム投与終了 1 時間後 OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 10～20 時間で点滴投与． コース 2，4，6 の Day 1-4 にテセロイキン 75 万単位/m^2，Day 8-11 に 100 万単位/m^2 を 24 時間で点滴投与．Day 8-11 にテセロイキン投与約 1 時間後に OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 10～20 時間で点滴投与． 米国レジメン：コース 1，3，5 の Day 1-14 に sargramostim 250 μg/m^2 を皮下注射．Day 4-7 に sargramostim 投与終了 1 時間後 OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 10～20 時間で点滴投与．Day 11-24 に RA 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）を分 2 にて内服． コース 2，4 の Day 1-4 に aldesleukin 300 万 IU/m^2，Day 8-11 に 450 万 IU/m^2 を 24 時間で点滴投与．Day 8-11 に aldesleukin 投与約 1 時間後に OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 10～20 時間で点滴投与．Day 15-28 に RA 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）を分 2 にて内服． コース 6 では，コース 5 の RA 最終内服日から 11 日以上経過後に，Day 1-14 に RA 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）を分 2 にて内服． 2 つのレジメン共に 1 コースあたり 28±4 日のコース治療を計 6 コース実施．	登録例： 35 例（G 療法（日本レジメン）16 例，米国レジメン 19 例） FAS：同上 PPS：32 例（日本レジメン 16 例，米国レジメン 16 例）	主要： EFS（死亡，再発・増悪，2 次がん発生をイベントとする） 副次： 生存期間，奏効割合（腫瘍残存例），無増悪生存期間，ADCC 活性

表　2.7.3.1.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

プロトコール番号・実施国（実施医療機関数）・実施期間・CTD 添付資料番号評価／参考	対象集団	試験デザイン試験の相	主要目的	投与量／投与方法 投与期間	登録例 有効性評価 対象例	評価項目
DIV-NB-301 米国（90 施設） 2001 年 10 月～2008 年 11 月 5.3.5.1.3-report-body 参考	高リスク神経芽腫患者	無作為化，非盲検，多施設共同，第 III 相並行群間比較試験	ASCT 施行前に受けた治療に対して完全奏効，非常に良い部分奏効又は部分奏効を達成した被験者に，OP-08，GM-CSF 及び IL-2 併用 OP-08 免疫療法を RA 療法に追加した場合（免疫療法＋RA）に，骨髄破壊療法及び自家幹細胞救済療法後の EFS を単独の RA 療法と比較検討する	RA 療法（レジメン A）： 6 コースにわたって RA を投与．コース 1～6 の最後の 2 週間に，RA を 160 mg/m^2/日で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与（体重 12 kg 以下の場合，RA を 5.33 mg/kg/日で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与） 免疫療法＋RA（レジメン B）： OP-08，GM-CSF 及び IL-2 からなる OP-08 免疫療法（コース 1～5）を RA 療法（コース 1～6）に追加．OP-08 は，コース 1，3 及び 5 に GM-CSF と併用投与，コース 2 及び 4 に IL-2 と併用投与． 【OP-08 の用法・用量】 コース 1～5 に，OP-08 を 25 mg/m^2/日で 10～20 時間かけて静脈内投与．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 日間の間隔を設ける． 【GM-CSF の用法・用量】 コース 1，3 及び 5 に，GM-CSF を 250 μg/m^2/日で皮下投与（推奨）又は 2 時間かけて静脈内投与．GM-CSF 投与は，OP-08 投与の 3 日前から開始して計 14 日間行う． 【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/日で持続点滴して 4 日間投与，第 2 週に IL-2 を 450 万 IU/m^2/日で持続点滴して 4 日間投与． 【RA の用法・用量】 コース 1～6 の最後の 2 週間に，RA を 160 mg/m^2/日で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与（ただし，体重 12 kg 以下の被験者には，RA を 5.33 mg/kg/日で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与）	登録例： 251 例 ITT： 226 例（免疫療法＋RA 群 113 例，RA 療法群 113 例）	主要：EFS 副次： 生存期間，疾患ステータスなど

表　2.7.3.1.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

プロトコール番号・実施国（実施医療機関数）・実施期間・CTD 添付資料番号 評価／参考	対象集団	試験デザイン 試験の相	主要目的	投与量／投与方法 投与期間	登録例 有効性評価対象例	評価項目
DIV-NB-302 米国，カナダ，プエルトリコ及びオーストラリア（152 施設） 2009 年 5 月～2013 年 12 月 31 日（中間解析データカットオフ日） 5.3.5.2.4-report-body 参考	高リスク神経芽腫患者	非無作為化，非盲検，多施設共同，第 III 相試験（無作為化締め切り後の DIV-NB-301 試験を本試験とする）	DIV-NB-301 試験と同じ	DIV-NB-301 試験無作為化締め切り後の被験者は免疫療法＋RA に切り替えられ又は免疫療法＋RA を継続する．本試験に組み入れられた被験者は免疫療法＋RA を受ける． 各薬剤の用法・用量は DIV-NB-301 試験の免疫療法＋RA 群と同様にする．	登録例： 838 例 ITT：828 例	主要：EFS 副次： 生存期間，疾患ステータスなど

ADCC=抗体依存性細胞傷害，ASCT=自家幹細胞移植，CBR=臨床的ベネフィットの割合，DLT=用量制限毒性，EFS=無イベント生存，FAS=最大の解析対象集団，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，ITT=intent-to-treat，M-CSF=マクロファージコロニー刺激因子，PPS=治験実施計画書に適合した解析対象集団，RA=isotretinoin

2.7.3.1.1.1　国内 GD2-PI 試験

2.7.3.1.1.1.1　試験デザイン

本試験は，高リスク神経芽腫患者を対象として，日本国内で CSF 及び IL-2 との併用による OP-08 免疫療法の実行可能性を確認する非盲検，第 I／IIa 相試験であり，2 つのパートから構成された（表 2.7.3.1.1.1.1-1 参照）．

第 I 相パートでは，神経芽腫の再発例を対象として，CSF レジメン，IL-2 レジメンの実行可能性（テセロイキンのみ用量決定）を各レジメンのコース 1 の用量制限毒性（dose-limiting toxicity : DLT）の有無に従って決定することとした．CSF レジメンについては，M 療法（ミリモスチム）で実行可能性を確認した後，次の被験者から G 療法（フィルグラスチム）の評価を開始した．OP-08 については，第 I 相パートのレジメンごとに DLT 評価を行い，推奨用量を決定した．

第 IIa 相パートでは，神経芽腫の再発例及び高リスク初回治療寛解例を対象として，第 I 相パートで確認された用法・用量での G 療法及び M 療法の反復投与（全 5 コース）の実行可能性を検討した．G 療法及び M 療法のそれぞれにつき，第 I 相パートでの同レジメンを受けた被験者も含めて 8 例以上で評価することとした．第 I 相パートでの同用量の G 療法又は M 療法を受けた被験者数を 8 例から除いた残りの被験者数を，追加コホートとして実施した．M 療法から開始し，第 I 相パートの被験者と合わせて 8 例に達した後に G 療法に移行した．

表 2.7.3.1.1.1.1-1　試験デザインの概要

<table>
<tr><th rowspan="2">開発相</th><th rowspan="2">目的</th><th rowspan="2">対象</th><th colspan="4">使用薬剤</th><th rowspan="2">被験者数</th></tr>
<tr><th colspan="2">コース 1，3，5</th><th colspan="2">コース 2，4</th></tr>
<tr><td rowspan="2">第 I 相</td><td rowspan="2">用量探索・レジメン実行可能性</td><td rowspan="2">神経芽腫の再発例での初回コースの DLT</td><td rowspan="2">OP-08</td><td>M 療法：
ミリモスチム</td><td rowspan="2">OP-08</td><td rowspan="2">テセロイキン</td><td>6～9 例</td></tr>
<tr><td>G 療法：
フィルグラスチム</td><td>6～9 例</td></tr>
<tr><td rowspan="2">第 IIa 相</td><td rowspan="2">治療実行可能性</td><td rowspan="2">神経芽腫の再発例＋高リスク初回治療寛解例での 5 コースの完遂</td><td colspan="2">M 療法：
OP-08（CSF）RD＋
ミリモスチム RD</td><td colspan="2">OP-08（IL-2）RD＋
テセロイキン RD</td><td>8 例*</td></tr>
<tr><td colspan="2">G 療法：
OP-08（CSF）RD＋
フィルグラスチム RD</td><td colspan="2">OP-08（IL-2）RD＋
テセロイキン RD</td><td>8 例*</td></tr>
</table>

RD：recommended dose 推奨用量，＊：8 例は第 I 相での同用量の被験者も含めての被験者数とする．
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：概要

2.7.3.1.1.1.2　投与方法・投与量及び投与期間

第 I 相パートでは，以下の開始用量レベル及びレベル変更方法に従って，CSF レジメン，IL-2 レジメンの各コース 1 の DLT の有無に基づき，各薬剤の用量を決定することとした（表 2.7.3.1.1.1.2-1 及び表 2.7.3.1.1.1.2-2 参照）．

表 2.7.3.1.1.1.2-1　各レジメンのデザイン

【CSF レジメン】

薬剤	M 療法		G 療法	
	OP-08	ミリモスチム	OP-08	フィルグラスチム
開始用量レベル	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
レベル変更方法	3+3 減量デザイン	3+3 減量デザイン	－	3+3 減量デザイン

【IL-2 レジメン】

薬剤	OP-08	テセロイキン
開始用量レベル	Level 1	Level 0
レベル変更方法	3+3 減量デザイン	3+3 増量デザイン

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.1 から一部改変

（3＋3 減量デザイン）

開始レベルで 6 例中当該薬剤関連 DLT が 2 例以下であれば開始レベルで推奨用量を決定した．3 例以上であれば，1 レベル減量して DLT 発現が 3 例中 0 例であれば 1 レベル減量した用量で確定することとした．3 例中 1 例以上であれば 3 例を追加し，6 例中 2 例以下であることを確認して 1 レベル減量した用量で確定することとした．

（3＋3 増量デザイン）

開始レベルで 3 例中薬剤関連 DLT が 0 例であれば，1 レベル増量して 6 例中 DLT 発現が 2 例以下であれば推奨用量として 1 レベル増量用量で決定した．1 例であれば開始レベルで 3 例を追加し，最初の 3 例と合わせて DLT が 2 例以下であれば開始レベルを推奨用量で決定した．開始レベルで 3 例中 DLT が 2 例以上であれば，1 レベル減量して 6 例で DLT 2 例以下を確認して確定することとした．

表 2.7.3.1.1.1.2-2　投与量及び投与方法

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

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：：概要

【ミリモスチム及びフィルグラスチムの投与量及び投与期間の設定根拠】

本試験では，米国レジメンにおける GM-CSF（sargarmostim）の代わりに，ミリモスチム及びフィルグラスチムを用いた．米国レジメンでは，GM-CSF は抗 GD2 抗体投与の 3 日前から投与を開始し，連日投与で 14 日間投与する[6]．これは，体内の ADCC 活性を増強した状態で抗 GD2 抗体を投与し，その ADCC 活性を持続させるためである．ミリモスチム及びフィルグラスチムの投与量及び投与期間は，ADCC 活性の中心を担うとされる好中球の増加を最大限に得ることを目的に設定した．

ミリモスチムは化学療法後の顆粒球数増加促進及び骨髄移植後の顆粒球数増加促進の適応をもつ．投与量はいずれも 1 日 1 回 800 万単位（8 MU）であり，投与期間は骨髄移植後の顆粒回復に使用する際の 14 日間が最大である．ミリモスチムの添付文書に小児用量の記載はないが，8 MU を成人の体表面積及び体重の下限（1.3 m^2，40 kg）で体表面積換算量を算出すると 5～6 MU 程度となる．また，化学療法後の小児を対象としたミリモスチムの第 2 相試験では，白血病 25 例及び固形腫瘍 22 例に 6 MU/m^2/2 時間を 7 日間投与した際の，化学療法後の顆粒球回復と安全性が確認された[7]．以上より本試験のミリモスチムの投与量は 6 MU/m^2/2 時間/回とし，投与期間は GM-CSF と同様に抗 GD2 抗体投与の 3 日前から 14 日間とした．

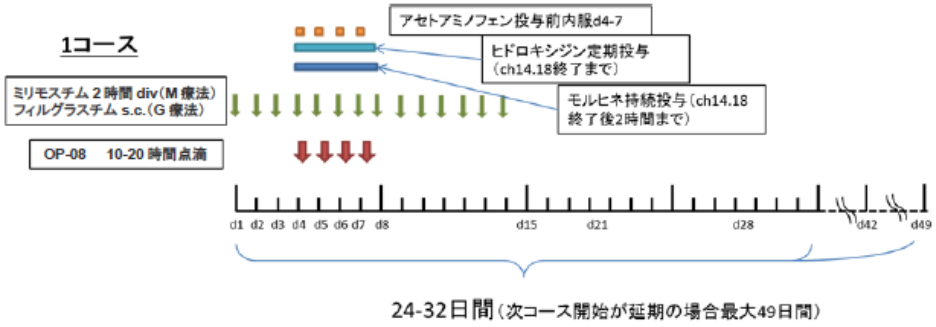
フィルグラスチムは化学療法による好中球減少症，造血幹細胞の抹消血中への動員，造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進，ヒト免疫不全ウイルス感染症の治療に支障をきたす好中球減少症，骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症，再生不良性貧血に伴う好中球減少症，先天性・特発性好中球減少症に対する適応を持つ．投与期間については，ADCC 活性持続期間を考慮し，米国レジメンのミリモスチムと同様に 14 日間とした．これは顆粒球増多に効果を示す用量を，既に安全性が確認されている最長期間投与することで，ADCC 活性の中心を担うとされる好中球増加に対する最大の効果を期待したものである．本試験の対象となる例はいずれも大量化学療法等を受けており，比較的高用量の投与を行っても極端な白血球の増多を来すことはないと考えられたが，被験者の安全に配慮し，欧米での化学療法時の発熱性好中球減少症に対して推奨されている投与量である 5 μg/kg を投与量とした[8]．また，被験者の安全確保のため，白血球増加に対してコース途中での減量及び休止規準も設定した．

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

【CSF レジメン】

CSF レジメンの投与スケジュールの概要を図 2.7.3.1.1.1.2-1 に示した．投薬期間と休薬期間を合わせて 1 コース 28 日を基準とした．

図 2.7.3.1.1.1.2-1　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

（1）　M 療法（ミリモスチム）

投与初日を Day 1 として Day 1～Day 14 まで，ミリモスチムを所定の体表面積あたりの投与量で 2 時間以上かけて点滴投与した．OP-08 の投与前に実施した．

（2）　G 療法（フィルグラスチム）

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

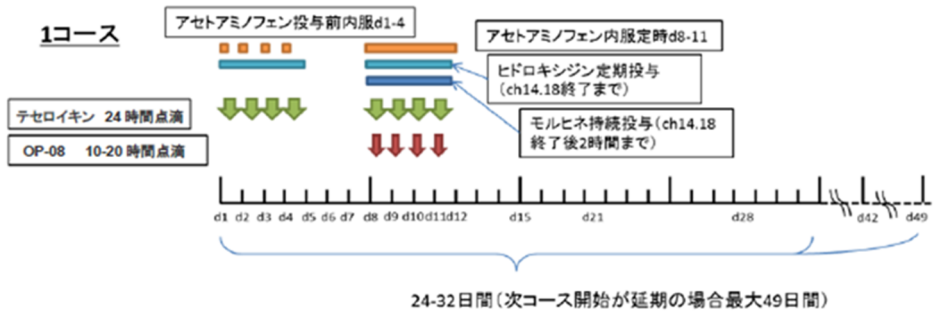
（3）　OP-08（M 療法，G 療法共通）

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 を所定の体表面積あたりの投与量で 10～20 時間かけて点滴投与した．

【IL-2 レジメン】

IL-2 レジメンの投与スケジュールの概要を図 2.7.3.1.1.1.2-2 に示した．投薬期間と休薬期間を合わせて 1 コース 28 日を基準とした．

図 2.7.3.1.1.1.2-2　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

（1）　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，テセロイキンを投与した．第 2 週は OP-08 投与前（2 時間程度を目安とする）から開始した．所定の体表面積あたりの投与量で 24

時間かけて点滴投与した.

（2）　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 を所定の体表面積あたりの投与量で 10～20 時間かけて点滴投与した.

2.7.3.1.1.1.3　減量規定

減量については，治験実施計画書の以下の規定に従った（5.3.5.1.1-GD2-PI_protocol_ver.1.9）.

1）テセロイキン　投与 2 週目の減量規定

・1 週目で DLT が発現した場合，及び，1 週目で休止し再開しなかった場合

以下の表のように，コース開始時レベルからレベルを 2 下げる．なお，Level－1 で開始している場合は，減量レベルはないが，テセロイキン投与量は表に従って減量（72%量）する（表 2.7.3.1.1.1.3-1 参照）.

表 2.7.3.1.1.1.3-1　テセロイキン：投与 2 週目の減量規定（1）

薬剤	Level -1	Level 0	Level 1
1 週目 1 回投与量	55 万単位/m^2/24 時間	75 万単位/m^2/24 時間	100 万単位/m^2/24 時間
2 週目 1 回投与量	40 万単位/m^2/24 時間	55 万単位/m^2/24 時間	75 万単位/m^2/24 時間

・1 週目で投与の変更を行い，元に戻すことなく 1 週目を終了した場合

コース開始時レベルからレベルを 1 つ下げて，テセロイキン投与量は 1 週目の投与量と同量とする（表 2.7.3.1.1.1.3-2 参照）.

表 2.7.3.1.1.1.3-2　テセロイキン：投与 2 週目の減量規定（2）

薬剤	Level -1	Level 0	Level 1
1 週目 1 回投与量	55 万単位/m^2/24 時間	75 万単位/m^2/24 時間	100 万単位/m^2/24 時間
2 週目 1 回投与量	55 万単位/m^2/24 時間	75 万単位/m^2/24 時間	100 万単位/m^2/24 時間

2）コース治療の減量規定

実施したコースで出現した毒性により，コース開始時の OP-08 もしくはテセロイキンの投与量を直前に実施したコースの開始用量レベルから変更する場合は，以下の基準に従った.

・投与速度を半量にした後，投与速度を元に戻すことなくコースを終了した，若しくは，スキップとなった薬剤の用量レベルを 1 つ下げる.

・DLT の定義のいずれかに該当した場合は，薬剤特異的 DLT の場合はその薬剤の用量レベルを 1 つ下げ，非特異的 DLT に該当した場合は，原因薬剤と思われるもの

（複数の場合は複数の薬剤）の用量レベルを 1 つ下げる．同定不能の場合は，全ての薬剤の用量レベルを 1 つ下げる．

・ただし，ミリモスチム，フィルグラスチム，テセロイキンが最低用量レベルで減量基準に該当しても，これらの減量はしない．

2.7.3.1.1.1.4　有効性の評価項目

有効性の評価項目は，腫瘍縮小効果（国際神経芽腫奏効基準（International Neuroblastoma Response Criteria：INRC）[9] 及び固形がんの効果判定基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）[10] による効果判定）及び追跡調査による評価（生存期間，無病生存期間，無増悪生存期間）とした．本試験の対象患者は再発例であるため，奏効割合を評価項目に加えた．また，臨床的ベネフィットの割合（clinical benefit ratio：CBR）も算出し，有用性検討に資することとした．さらに，ADCC 活性を評価項目として加え，活性測定の有用性と毒性，有効性との関連を探索することとした．

2.7.3.1.1.1.5　統計解析方法

（1）腫瘍縮小効果

最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）を対象として，2 コースごとの腫瘍縮小効果（INRC 及び RECIST による効果判定）について，療法別に以下の評価項目の各カテゴリの頻度と割合を集計した．ベースラインをもつ項目については，ベースラインと各コースとのクロステーブルを作成し，各セルに該当する頻度と割合を算出した．

【INRC 効果判定】

- 測定可能病変の有無：病変なし，病変あり
- 測定不能病変の有無：病変なし，病変あり
- 骨髄病変の有無：なし，あり，検査未施行
- 新病変出現の有無：なし，あり
- 効果判定（表 2.7.3.1.1.1.5-1 に従う）：完全奏効（complete response：CR），非常に良い部分奏効（very good partial response：VGPR），部分奏効（partial response：PR），混合奏効（mixed response：MR），反応なし（no response：NR）／安定（腫瘍縮小増大なし）（stable disease：SD），進行（progressive disease：PD）（奏効割合：CR＋VGPR＋PR）

表 2.7.3.1.1.1.5-1　INRC 効果判定（次頁に続く）

効果	原発巣	転移巣
完全奏効（CR）	腫瘍なし	腫瘍なし，カテコラミン代謝産物が高値ではない
非常に良い部分奏効（VGPR）	90－99%縮小	腫瘍なし，カテコラミン代謝産物が高値ではない，骨シンチでの集積は残存していてもよい
部分奏効（PR）	50%以上縮小	全ての測定可能病変が 50%以上縮小 骨転移病変数が 50%以上減少，骨髄転移病変は 1 箇所以下（診断時に複数の骨髄転移病変を認めた場合のみ，評価時に骨髄転移巣を 1 箇所認めてもよい

表 2.7.3.1.1.1.5-1　INRC 効果判定（続き）

効果	原発巣	転移巣
混合反応（MR）	新病変の出現なし，原発巣及び転移巣の測定可能病変において 50%以上縮小する病変を認めると同時に他の病変は 50%未満の縮小もしくは 25%未満の増大を示す	
反応なし又は安定している疾患（NR/SD）	新病変の出現なし，原発巣及び転移巣の測定可能病変は 50%未満の縮小や 25%未満の増大を示す	
進行性疾患（PD）	新病変の出現，あるいは測定可能病変において 25%以上の増大を認める，新たな骨髄転移病変の出現	

※：PR・MR・NR：容積 1 cm^3 以下の病変は増大していないこと
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.5.1.4

【RECIST 効果判定】（RECIST 基準 ver.1.1）

- 標的病変の有無：病変なし，病変あり
  標的病変の効果判定：CR，PR，SD，PD，評価不能（not evaluable：NE）
- 非標的病変の有無：病変なし，病変あり
  骨髄病変の有無：なし，あり，検査未施行（ベースライン）
  骨髄病変の分類：消失，残存，増大，不明，測定せず（ベースライン以外）
  非病的病変の効果判定：CR，Non-CR（不完全奏効）／Non-PD（非進行），PD，NE
- 新病変出現の有無：なし，あり
- 各コースの時点効果
  ベースラインで標的病変を有する場合：CR，PR，SD，PD，NE
  ベースラインで標的病変を有さない場合：CR，Non-CR/Non-PD，PD，NE
- 最良総合効果：CR，PR，SD，PD，NE（奏効割合：CR＋PR）
- CBR：5 ヵ月以上の SD を PR，CR に加えた割合

（2）追跡調査による評価

追跡調査が実施された被験者を対象として，追跡調査における後治療の有無，増悪の有無及び転帰（生存，死亡）について，療法別に集計した．また，生存率（全生存期間，無病生存期間及び無増悪生存期間）に対するカプラン・マイヤー生存曲線を療法別に作成した．

全生存期間は，登録日を開始日として，イベントの発生を死亡日の有無で判定した．また，終了日は，イベント発生ありの場合は死亡日とし，イベント発生なしの場合は最終生存確認日とした．無病生存期間は，登録日を開始日として，イベントの発生を初回増悪日と死亡日の有無で判定した．また，終了日は，イベント発生ありの場合は初回増悪日と死亡日とし，イベント発生なしの場合は最終生存確認日とした．無増悪生存期間は，登録日を開始日として，イベントの発生を増悪の有無で判定した（増悪の有無が不明の場合は判定せず，解析対象に含まなかった）．また，終了日は，イベント発生ありの場合は初回増悪日とし，イベント発生なしの場合は無増悪最終確認日とした．

2.7.3.1.1.2　国内 GD2-PII 試験

2.7.3.1.1.2.1　試験デザイン

本試験は，高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例に対する維持療法として，OP-08，IL-2（aldesleukin），GM-CSF（sargramostim），RA を併用する米国レジメンと比較して，OP-08，テセロイキン，フィルグラスチムの併用を行う日本レジメン（G 療法）の有用性を評価する無作為化，非盲検，並行群間比較，第 IIb 相試験である．

G 療法，米国レジメン共に 28±4 日を 1 コースとして，CSF レジメンと IL-2 レジメンを交互に実施した（G 療法：コース 1，3 及び 5 でフィルグラスチム及び OP-08 を投与し，コース 2，4 及び 6 でテセロイキン及び OP-08 を投与，米国レジメン：コース 1，3 及び 5 で sargramostim，OP-08 及び RA を投与し，コース 2 及び 4 で aldesleukin，OP-08 及び RA を投与，コース 6 は RA 単独内服）．

2.7.3.1.1.2.2　投与方法・投与量及び投与期間

G 療法，米国レジメン共に 1 コースあたり 28±4 日のコース治療を計 6 コース実施した．

【投与量及び投与方法】

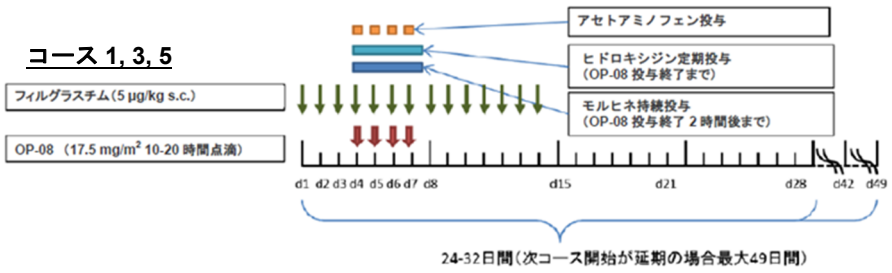
（1）G 療法

CSF レジメン（コース 1，3，5）（図 2.7.3.1.1.2.2-1 参照）

投与初日を Day 1 として Day 1 から Day 14 まで，フィルグラスチム（5 μg/kg）を皮下注射した．時間は問わなかった．ただし OP-08 と併用する際は，OP-08 の投与前にフィルグラスチムを投与した．

フィルグラスチム投与初日を Day 1 として Day 4 から Day 7 まで，フィルグラスチム投与終了後 10 mL/kg の生理食塩水を 1 時間かけて投与した後に，OP-08（17.5 mg/m^2）を 10～20 時間かけて点滴投与した．

図 2.7.3.1.1.2.2-1　CSF レジメンの投与スケジュール：G 療法（GD2-PII 試験）



引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：図 9-1 から一部改変

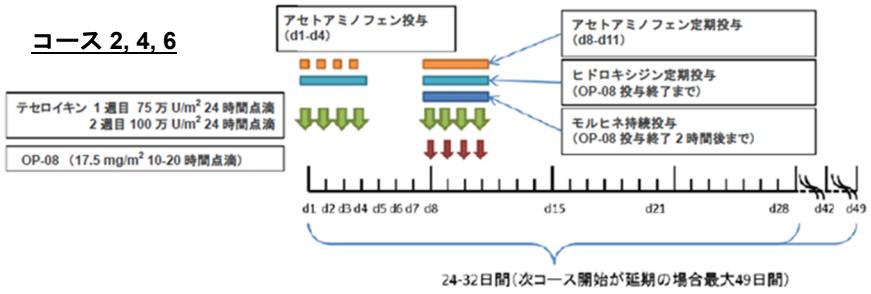
IL-2 レジメン（コース 2，4，6）（図 2.7.3.1.1.2.2-2 参照）

テセロイキン投与初日を Day 1 として 1 週目は Day 1 から Day 4 までテセロイキン 75

万 単位/m^2，2 週目は OP-08 投与日と同じ Day 8 から Day 11 までテセロイキン 100 万単位/m^2 を 200 mL 以上の生理食塩水に溶かして 24 時間かけて点滴投与した．2 週目は OP-08 投与前（2 時間程度を目安とする）から開始した．

テセロイキン投与初日を Day 1 として Day 8 から Day 11 まで，テセロイキン投与開始後（1 時間後を目安）に，10 mL/kg の生理食塩水を 1 時間かけて投与した後に，OP-08（17.5 mg/m^2）を 10～20 時間かけて点滴投与した．

図 2.7.3.1.1.2.2-2　IL-2 レジメンの投与スケジュール：G 療法（GD2-PII 試験）



引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：図 9-2 から一部改変

（2）米国レジメン

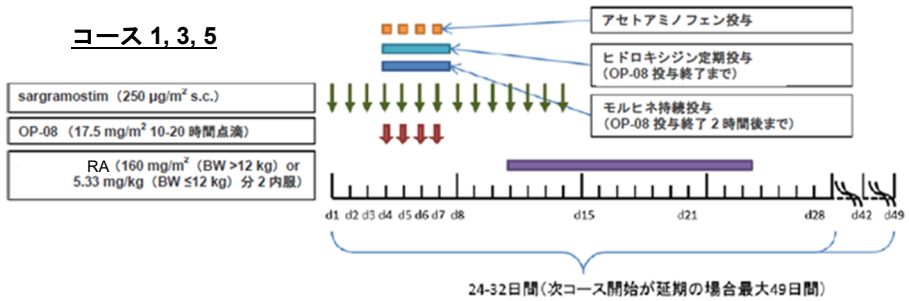
CSF レジメン（コース 1，3，5）（図 2.7.3.1.1.2.2-3 参照）

sargramostim 投与初日を Day 1 として Day 1 から Day 14 まで，sargramostim（250 μg/m^2）を皮下注射した．時間は問わなかった．ただし OP-08 と併用する際は，OP-08 の投与前に sargramostim を投与した．

sargramostim 投与初日を Day 1 として Day 4 から Day 7 まで，sargramostim 投与終了後 10 mL/kg の生理食塩水を 1 時間前後かけて投与した後に，OP-08（17.5 mg/m^2）を 10～20 時間かけて点滴投与した．

sargramostim 投与初日を Day 1 として Day 11 から Day 24 まで，RA を 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）で分 2 にて内服した．

図 2.7.3.1.1.2.2-3　CSF レジメンの投与スケジュール：米国レジメン（GD2-PII 試験）



引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：図 9-3 から一部改変

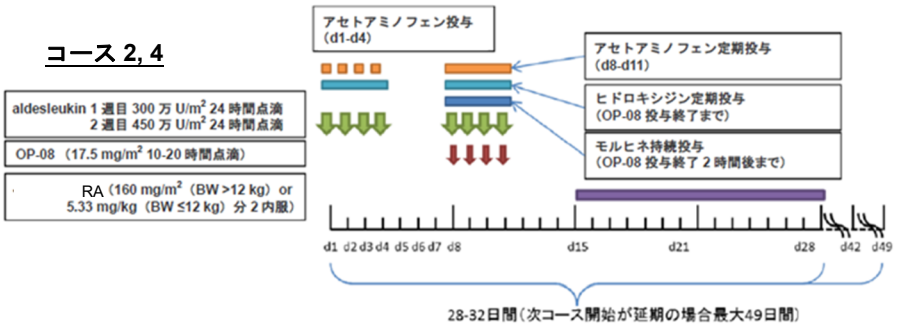
IL-2 レジメン（コース 2，4）（図 2.7.3.1.1.2.2-4 参照）

aldesleukin 投与初日を Day 1 として 1 週目は Day 1 から Day 4 まで aldesleukin（300 万 IU/m^2），2 週目は OP-08 投与日と同じ Day 8 から Day 11 まで aldesleukin（450 万 IU/m^2）を 200 mL 以上の生理食塩水に溶かして 24 時間かけて点滴投与した．2 週目は OP-08 投与前（2 時間程度を目安とする）から開始した．

aldesleukin 投与初日を Day 1 として Day 8 から Day 11 まで，aldesleukin 投与開始後（1 時間後くらい）に，10 mL/kg の生理食塩水を 1 時間かけて投与した後に，OP-08（17.5 mg/m^2）を 10～20 時間かけて点滴投与した．

aldesleukin 投与初日を Day 1 として Day 15 から Day 28 まで，RA を 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）で分 2 にて内服した．

図 2.7.3.1.1.2.2-4　IL-2 レジメンの投与スケジュール：米国レジメン（GD2-PII 試験）

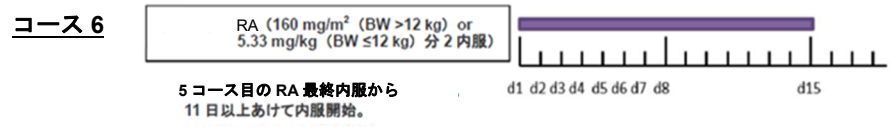


引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：図 9-4 から一部改変

RA 単独レジメン（コース 6）（図 2.7.3.1.1.2.2-5 参照）

コース 5 の RA 最終内服日から 11 日以上経過後に，15 日目を基準に Day 1 から Day 14 まで，RA を 160 mg/m^2（体重 12 kg 超）又は 5.33 mg/kg（体重 12 kg 以下）で分 2 にて内服した．

図 2.7.3.1.1.2.2-5　RA 単独レジメンの投与スケジュール：米国レジメン（GD2-PII 試験）



引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：図 9-5 から一部改変

2.7.3.1.1.2.3　コース治療中の治療変更規定

薬剤投与中に以下の内容に該当する場合は，当該薬剤を減量，スキップ，休止することとした．

・テセロイキン又は aldesleukin を投与中，発熱などのために一時休止し再開することは制限しなかったが，原則として解熱剤による対応とし，休止しないこととした．

・フィルグラスチム又は sargramostim を投与中，白血球数が 5 万/μL 以上となった場合は，フィルグラスチム又は sargramostim を休止することとした．2 万/μL 以下となった後，Level −1（フィルグラスチム 2 μg/kg 又は sargramostim 100 μg/kg）で再開することとした．

2.7.3.1.1.2.4　減量基準

1） IL-2 レジメンの 2 週目開始時に以下の基準に該当する場合，テセロイキン又は aldesleukin の用量レベルを変更することとした（表 2.7.3.1.1.2.4-1 参照）．

表 2.7.3.1.1.2.4-1　テセロイキン又は aldesleukin の用量レベル

薬剤（1回投与量）		Level −2	Level −1	Level 0
テセロイキン	（1週目）	−	55万単位/m^2/24時間	75万単位/m^2/24時間
	（2週目）	55万単位/m^2/24時間	75万単位/m^2/24時間	100万単位/m^2/24時間
aldesleukin	（1週目）	−	220万IU/m^2/24時間	300万IU/m^2/24時間
	（2週目）	220万IU/m^2/24時間	300万IU/m^2/24時間	450万IU/m^2/24時間

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 9-1

・1 週目に投与を休止し，再開しなかった場合

コース開始時レベルからレベルを 2 つ下げる．なお，Level－1 で開始している場合，Level-2 の 72%量に減量する．

・1 週目に投与を変更し，元に戻すことなく 1 週目を終了した場合

コース開始時レベルからレベルを 1 つ下げて，1 週目の投与量と同量とする．

2） コース治療の減量規定

・1 コース中に減量基準に該当した場合

次の G 療法 CSF レジメン又は米国 CSF レジメン（3 コース）から減量し，2 コースの G 療法 IL-2 レジメン又は米国 IL-2 レジメンでは減量しない．ただし、OP-08 に関連する有害事象などにより，G 療法 IL-2 レジメン又は米国 IL-2 レジメンの OP-08 を減量した方がよいと考える場合は，治験調整医師と協議の上，決定する．

・2 コース中に減量基準に該当した場合

次の G 療法 IL-2 レジメン又は米国 IL-2 レジメン（4 コース）から減量する．以後の G 療法 CSF レジメン又は米国 CSF レジメン（3、5 コース）については 1 コ

ースで減量基準に該当していなければ OP-08 についても減量しない.

・3 コース以降は，コース開始前に減量基準を確認して、用量用法を決定する.

・減量基準に該当しない場合

投与量は同じレジメンの前コースと同一とする.

・減量基準に該当した場合

減量する. ただし，体重の変動が 10%を超える場合には投与量を再計算するが，それ以外の場合に投与量の再計算はしない．投与量はコース開始日の 7 日以内（1 週前の同日以降）に測定した体重と身長で再計算する.

2.7.3.1.1.2.5 有効性の評価項目

主要評価項目：EFS（死亡，再発・増悪，2 次がん発生をイベントとする）

副次評価項目：生存期間，奏効割合（腫瘍残存例），無増悪生存期間，ADCC 活性

2.7.3.1.1.2.6 統計解析方法

（1） 主要評価項目（EFS）

FAS，治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set : PPS）を対象に解析した．登録日を起算日として，死因を問わない全死亡，再発，増悪，2 次がん発生のうち，最も早く観察されたイベントまでの期間とした．これらイベントが解析時点までに観察されなかった被験者については，最終無イベント観察日にて打ち切りとした.

療法群（G 療法，米国レジメン）ごとの生存曲線，生存期間中央値及びその両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）をカプラン・マイヤー法により推定した.

FAS を対象として，Cox 回帰に基づいて，ハザード比の片側 70%CI の上限を求め，当該上限値が 1.854 を下回った場合に非劣性と判断することとした．参考のため，PPS を対象として同様の解析を実施した.

（2） 副次評価項目

- 生存期間は，登録日を起算日として死因を問わないあらゆる死亡までの期間とし，死亡が観察されなかった被験者については最終生存確認日にて打ち切りとした.
- 無増悪生存期間は，登録日を起算日として死因を問わない全死亡，再発，増悪のうち，最も早く観察されたイベントまでの期間とし，これらイベントが観察時点までに観察されなかった被験者については，最終無増悪確認日にて打ち切りとした.
- 全生存期間及び無増悪生存期間については，FAS，PPS を対象に，療法群（G 療法，米国レジメン）ごとの生存曲線，生存期間中央値及びその両側 95%CI をカプラン・マイヤー法により推定した．群間比較には Cox 比例ハザードモデルを用いた．また，参考のため，ログランク検定も実施した.

- 奏効割合（腫瘍残存例）は，FAS，PPS のうち腫瘍残存例を対象に解析した．各評価時期における時点効果及び最良総合効果が奏効（INRC：CR，VGPR 又は PR，RECIST：CR 又は PR）であった被験者数及び被験者の割合を療法群ごとに算出した．二項分布に基づく正確な方法を用いて，奏効割合の両側 95%CI を求めた．
- 本試験に登録された 35 例（G 療法：16 例，米国レジメン：19 例）を対象に ADCC 活性をテラスキャンにより測定し，G 療法と米国レジメンで比較検討した，療法ごとに E：T=10 における ADCC 活性の推移を検索し，ADCC 活性と免疫担当細胞数との相関を検索することとした．

2.7.3.1.1.3 国外 DIV-NB-301 試験

2.7.3.1.1.3.1 試験デザイン

本試験は，骨髄破壊的化学療法及び ASCT 救済療法後の高リスク神経芽腫患者（ASCT 施行前の治療に対する CR，VGPR 又は PR の奏効例）を対象に，GM-CSF 及び IL-2 との併用による OP-08 免疫療法を RA 療法に追加した場合（免疫療法＋RA）と単独の RA 療法を EFS の改善について比較する無作為化，非盲検，第 III 相試験である．

被験者を標準治療である RA 療法（レジメン A）又は免疫療法＋RA（レジメン B）に 1：1 で無作為に割り付けた．ただし，ASCT 施行後の生検により残存病変が確認された被験者（Stratum 07 の被験者）をレジメン B に非無作為に割り付けた．

2.7.3.1.1.3.2 投与方法・投与量及び投与期間

RA 療法（レジメン A）では 6 コースにわたって RA を投与した．コース 1～6 の最後の 2 週間に，RA 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，RA 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）では，OP-08，GM-CSF 及び IL-2 からなる OP-08 免疫療法（コース 1～5）を RA 療法（コース 1～6）に追加した．OP-08 は，コース 1，3 及び 5 に GM-CSF と併用投与し，コース 2 及び 4 に IL-2 と併用投与した．コース 1 の開始（Day 0）からコース 6 における RA 最終投与までの期間は，最大 164 日間とした．

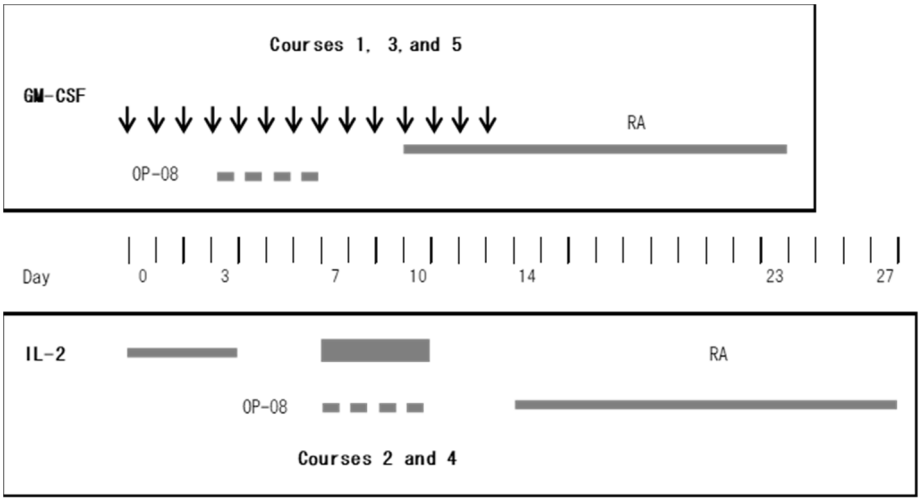
コース 1～5 に OP-08 を 25 mg/m^2（本試験は NCI 製剤を使用しており，これは承認用量である UT 製剤 17.5 mg/m^2 に相当する）で 10～20 時間かけて点滴投与した．投与は 4 日間連続で行い，次のコースの OP-08 投与までは 28 日間の間隔を設けた．

コース 1，3 及び 5 に GM-CSF を 250 μg/m^2 で皮下投与（推奨）又は 2 時間かけて静脈内投与した．GM-CSF 投与は，OP-08 投与の 3 日前から開始して計 14 日間行った．

コース 2 及び 4 の第 1 週に IL-2 を 300 万 IU/m^2 で持続点滴静注し，4 日間投与した．第 2 週に IL-2 を 450 万 IU/m^2 で持続点滴静注し，4 日間投与した．

免疫療法＋RA（レジメン B）の投与スケジュールの概要を図 2.7.3.1.1.3.2-1 に示した．

図 2.7.3.1.1.3.2-1　免疫療法＋RA（レジメン B）の投与スケジュールの概要



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

2.7.3.1.1.3.3　有効性の評価項目

EFS を主要評価項目として設定した．EFS は，本試験への登録日を起算日として，最初のイベントが発生するまでの期間として算出した．イベントの定義は，再発，PD，続発性悪性腫瘍又は死亡とし，該当するイベントが観察されなかった被験者では，イベントの発生がないことを最後に確認した日付を用いた．

副次評価項目として，OS，疾患ステータス，微小残存病変（minimal residual disease：MRD）を設定した．

OS は，本試験への登録日を起算日として，死亡までの期間として算出した．死亡が認められなかった被験者では，最後に生存を確認した日付を用いた．

疾患ステータス（寛解／SD，再発，PD，2 次がん発生続発性悪性腫瘍又は死亡）の評価は，全被験者でプロトコール治療開始前とコース 6 での RA 最終投与から 2 週間以内に実施した．メタヨードベンジルグアニジン（3(meta)-iodobenzylguanidine：MIBG）スキャン（骨スキャン又は ^{18}F-FDG-PET は，MIBG 集積病変の認められない被験者のみ可とした），コンピュータ断層撮影法（computed tomography：CT）スキャン，磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging：MRI）スキャン，骨髄穿刺及び骨髄生検を評価に用いた．また，プロトコール治療開始前とコース 6 における RA 最終投与から 2 週間以内に，バニリルマンデル酸（vanillylmandelic acid：VMA）及びホモバニリン酸（homovanillic acid：HVA）を含む尿中カテコラミンを測定した．

MRD 評価は，プロトコール治療開始前 4 週間以内（2 週間以内が望ましい）及びコース 6 での RA 最終投与から 2 週間以内に，計 2 回実施することとした．MRD 評価用に，骨髄穿刺液 3～5 mL（両側の後腸骨稜から採取）及び血液 10 mL を採取した．生検により残存病変が確認された被験者（Stratum 07 の被験者）では骨髄生検及び骨髄穿刺を実施しなくてもよいこととし，MRD 評価から除外した．採取した血液及び骨髄検体を用いた MRD 量の評

価は，免疫細胞学的検査及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcriptase polymerase chain reaction：RT-PCR）法により行った．

2.7.3.1.1.3.4 統計解析方法

本試験に登録され，無作為化された全ての被験者を intent-to-treat（ITT）解析対象集団とした．免疫療法＋RA 群に非無作為に割り付けされた Stratum 07 の被験者は，ITT 解析対象集団から除外した．有効性の解析は，ITT 解析対象集団において実施した．

有効性の中間解析（2009 年 1 月 13 日）の結果に基づき，本試験の無作為化部分は早期終了となったため，2009 年 1 月 13 日のデータカットに基づく主要有効性解析の結果を，EFS の主要な解析結果とした．2009 年 6 月 30 日のデータカットに基づき，検証的有効性解析を実施した．さらに，2012 年 6 月 30 日のデータカットに基づき，フォローアップ解析を実施した．

有意水準 0.05 の両側ログランク検定を用いて，EFS 及び OS について免疫療法＋RA と RA 療法の両群間で差の有無を検討した．カプラン・マイヤー法により求めた product-limit 推定量を用いて療法群ごとにイベント（OS では死亡）までの期間を要約し，カプラン・マイヤー曲線のグラフを作成した．

サブグループの解析では，国際神経芽腫病期分類（International Neuroblastoma Staging Systems：INSS）ステージ 4 の高リスク神経芽腫被験者を対象に EFS 及び OS を評価した．名目上の有意水準 0.05 の両側ログランク検定を用いて，療法群間で差の有無を検討した．また，Stratum 07 の被験者を対象に EFS を評価した．2 年 EFS の推定値を算出し，国外 CCG-3891 試験で報告された 3 年 EFS の推定値[9)]と比較した．

2.7.3.1.1.4 国外 DIV-NB-302 試験

2.7.3.1.1.4.1 試験デザイン

本試験は，高リスク神経芽腫の患者を対象とした，GM-CSF 及び IL-2 との併用による OP-08 免疫療法を RA 療法に加えた非無作為化，非盲検，第 III 相試験である．

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益性が認められ，早期中止に関する有効性基準を満たしたため，被験者の無作為化は早期終了となった（2009 年 1 月 13 日）．無作為化締め切り後の DIV-NB-301 試験を本試験（DIV-NB-302 試験）とし，米国 NCI が支援し，COG が実施した．

本試験では全被験者を免疫療法＋RA 群に割り付けた．

2.7.3.1.1.4.2 投与方法・投与量及び投与期間

本試験では，全被験者は免疫療法＋RA（DIV-NB-301 試験のレジメン B）を受けた．

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

コース 1～5 に，OP-08 を 25 mg/m^2 で 10～20 時間かけて点滴投与した．投与は 4 日間連続で行い，次のコースの OP-08 投与までは 28 日間の間隔を設けた．

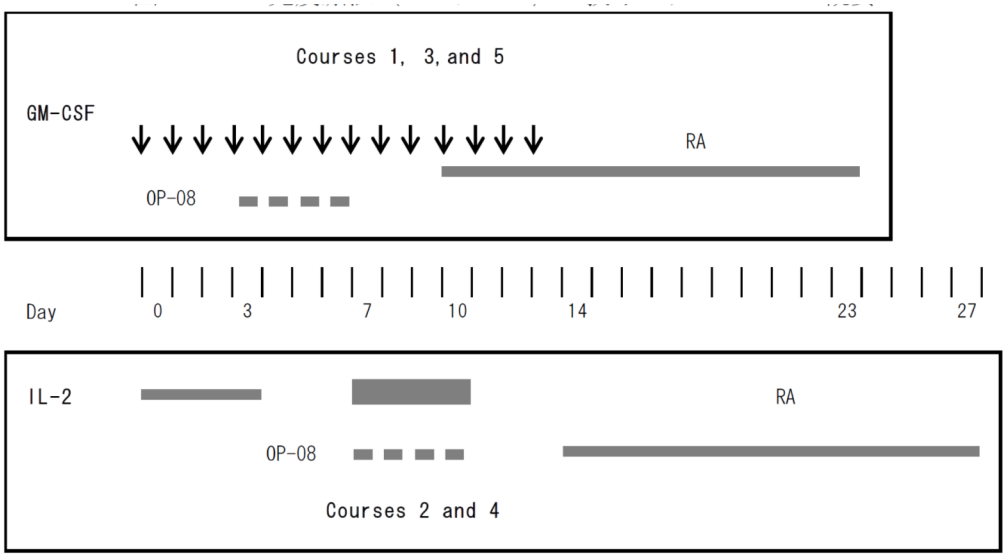
コース 1，3 及び 5 に，GM-CSF を 250 μg/m^2 で皮下投与（推奨）又は 2 時間かけて静脈内投与した．GM-CSF 投与は，OP-08 投与の 3 日前から開始して計 14 日間行った．

コース 2 及び 4 の第 1 週に IL-2 を 300 万 IU/m^2 で持続点滴して 4 日間投与し，第 2 週に 450 万 IU/m^2/日を持続点滴して 4 日間投与した．

コース 1～6 の最後の 2 週間に，RA を 160 mg/m^2 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，RA を 5.33 mg/kg で 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した．

投与スケジュールの概要を図 2.7.3.1.1.4.2-1 に示した．

図 2.7.3.1.1.4.2-1　免疫療法＋RA（レジメン B）の投与スケジュールの概要



引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Figure 9-1 から一部改変

2.7.3.1.1.4.3 有効性の評価項目

EFS を主要評価項目として設定した．EFS は，本試験への登録日を起算日として，最初のイベントが発生するまでの期間として算出した．イベントの定義は，再発，PD，続発性悪性腫瘍又は死亡とし，該当するイベントが観察されなかった被験者では，イベントの発生がないことを最後に確認した日付を用いた．

副次評価項目として，OS，疾患ステータス，MRD を設定した．

OS は，本試験への登録日を起算日として，死亡までの期間として算出した．死亡が認められなかった被験者では，最後に生存を確認した日付を用いた．

疾患ステータス（寛解／SD，再発，PD，続発性悪性腫瘍又は死亡）の評価は，プロトコール治療開始前とコース 6 での RA 最終投与から 2 週間以内に実施した．MIBG スキャン（骨スキャン又は ^{18}F-FDG PET は，MIBG 集積病変の認められない被験者のみ可とした），CT スキャン，MRI スキャン，骨髄穿刺及び骨髄生検を評価に用いた．また，プロトコール治療開始前, コース 4 開始前, 並びにコース 6 における RA 最終投与から 2 週間以内に VMA 及び HVA を含む尿中カテコラミンを測定した．診断時に尿中カテコラミンが陽性であった場合，プロトコール治療開始から 1 年後までは 3 ヵ月ごとに測定し，1 年後から 4 年後までは 6 ヵ月ごとに測定した．プロトコール治療開始から 4 年後以降は，本試験の終了時まで毎年測定した．

MRD は，プロトコール治療開始前 4 週間以内（2 週間以内が望ましい）及びコース 6 での RA 最終投与から 2 週間以内に，計 2 回実施することとした．MRD 評価用に，骨髄穿刺液 3～5 mL（両側の後腸骨稜から採取）及び血液 10 mL を採取した．生検により残存病変が確認された被験者（Stratum 07 の被験者）では骨髄生検を実施しなくてもよいこととし，これらの被験者は MRD 評価の対象外とした．血液及び骨髄検体を用いた MRD 評価は，免疫細胞学的検査及び RT-PCR 法により行った．

2.7.3.1.1.4.4 統計解析方法

本試験に登録され，非無作為に免疫療法＋RA 群に割り付けられた被験者のうち，Stratum 07 の被験者を除く全ての被験者を ITT 解析対象集団とした．

有効性の解析は，ITT 解析対象集団において実施した．

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

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた試験の主な結果を以下に要約した.

2.7.3.2.1 国内 GD2-PI 試験

本試験に全 25 例が登録され，全例（M 療法 11 例，G 療法 14 例）がプロトコール治療を受け，有効性の解析対象 FAS となった.

腫瘍縮小効果の検討では，治療完了又は中止時点での INRC 効果判定結果は，M 療法で 8 例中 1 例（12.5%）が CR，1 例（12.5%）が PR，5 例（62.5%）が NR/SD で，1 例（12.5%）が PD であった．一方，G 療法では 10 例中 1 例（10.0%）が CR，2 例（20.0%）が PR，5 例（50.0%）が NR/SD で，2 例（20.0%）が PD であった．治療完了又は中止時点での奏効割合（CR＋VGPR＋PR）は，M 療法 25.0%で，G 療法 30.0%であった．また，RECIST 効果判定に基づく最良総合効果の集計では，最終コースにおいて M 療法で 9 例中 1 例（11.1%）が PR，G 療法で 10 例中 1 例（10.0%）が CR であった．M 療法，G 療法共に奏効例が認められ，G 療法では完全奏効例も認められた.

M 療法と G 療法では追跡期間の違いがあるため直接比較することはできないが，登録日を開始日とした追跡調査の結果, 全生存期間についての M 療法及び G 療法の累積生存率は，それぞれ 62.5%及び 92.9%であった．同様に，無病生存期間についての累積生存率は，それぞれ 37.4%及び 61.7%であった．また，無増悪生存期間についての累積生存率は，それぞれ 36.6%及び 61.7%であった.

テセロイキン，M-CSF 併用 OP-08 免疫療法（M 療法）及び M-CSF を G-CSF に変更した療法（G 療法）の 2 療法共に高リスク神経芽腫に対する奏効が認められ，これら 2 療法の実行可能性が確認された．なお，M 療法に用いられたミリモスチムは[redacted]ため，本試験後に実施する第 IIb 相試験（GD2-PII 試験）では，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用いた G 療法を採用することとした.

2.7.3.2.2 国内 GD2-PII 試験

本試験の主要目的は，高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例に対する維持療法として，OP-08，IL-2（aldesleukin），GM-CSF（sargramostim），RA を併用する米国レジメンと比較して，OP-08，テセロイキン，フィルグラスチム併用を行う G 療法の有用性を評価することであった.

登録日から 2 年間の追跡データを用いた最終解析の結果，FAS（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）における主要評価項目 EFS について，G 療法の米国レジメンに対するハザード比は 0.494（片側 70%CI の上限：0.710）であり，片側 70%CI の上限が 1.854 を下回ったことから，G 療法の米国レジメンに対する非劣性が示された.

最終解析の時点で，EFS，生存期間及び無増悪生存期間のいずれも中央値は推定されなかった．2 年 EFS は G 療法で 80.8%（95%CI：51.4%，93.4%），米国レジメンで 62.3%（95%CI：

36.7%，80.0%）であった．2 年生存率は，G 療法で 93.8%（95%CI：63.2%，99.1%），米国レジメンで 100.0%であった．2 年無増悪生存率はそれぞれ 80.8%（95%CI：51.4%，93.4%），62.3%（95%CI：62.3%，80.0%）であった．

2.7.3.2.3 国外 DIV-NB-301 試験

EFS 及び OS の解析は，ITT 解析対象集団（免疫療法＋RA 群 113 例，RA 療法群 113 例）において実施した．

主要評価項目 EFS における主要有効性解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）では，EFS は RA 療法群と比較して免疫療法＋RA 群で著明な改善が認められた（p 値=0.0115）．2 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 66%（56%，76%），RA 療法群で 46%（36%，57%）であった．

検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）では，EFS は RA 療法群と比較して免疫療法＋RA 群で統計学的に有意な改善が認められ（p 値=0.0330），主要有効性解析の結果と一致した．2 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 66%（56%，75%），RA 療法群で 48%（38%，58%）であった．

副次評価項目 OS における主要有効性解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）では，OS は RA 療法群と比較して免疫療法＋RA 群で統計学的に有意な改善が認められた（p 値=0.0223）．2 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 86%（79%，94%），RA 療法群で 75%（65%，84%）であった．

検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）でも，OS は RA 療法群と比較して免疫療法＋RA 群で統計学的に有意な改善が認められた（p 値=0.0213）．2 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 85%（78%，93%），RA 療法群で 75%（66%，84%）であった．

以上の結果から，EFS 及び OS はデータカット日の違いにより僅かな差が見られたものの，主要有効性解析及び検証的有効性解析のいずれにおいても，RA 療法群と比較して免疫療法＋RA 群で有意な改善が示され，高リスク神経芽腫患者への免疫療法＋RA の使用を支持する結果が得られた．

2.7.3.2.4 国外 DIV-NB-302 試験

本試験は，DIV-NB-301 試験の無作為化の締め切り後に引き続き実施した．主要評価項目 EFS の解析は，1 例（データ誤入力の可能性がある）を除く 827 例（ITT 解析対象集団）を対象に実施した．

免疫療法＋RA 群における 2 年 EFS 推定値（95%CI）は，66%（62%，70%）であり，DIV-NB-301 試験の主要解析における免疫療法＋RA 群の 2 年 EFS 推定値（66%（95%CI：56%，76%））と同程度であった．

また，INSS ステージ 4 の被験者の 2 年 EFS 推定値（95%CI）は 65%（60%，70%）であり，DIV-NB-301 試験の INSS ステージ 4 の被験者における免疫療法＋RA 群の 2 年 EFS 推

定値（63%（95%CI : 52%，74%））と同程度であった．これらの結果は，高リスク神経芽腫患者における免疫療法＋RA の使用を支持するものであった．

副次評価項目 OS について ITT 解析対象集団 828 例を対象に評価した．免疫療法＋RA 群における 2 年 OS 推定値（95%CI）は 83%（80%，87%）であり，DIV-NB-301 試験の主要有効性解析における免疫療法＋RA 群の 2 年 OS 推定値（86%（95%CI : 79%，94%））と同程度であった．また，INSS ステージ 4 の被験者の 2 年 OS 推定値（95%CI）は 84%（80%，88%）であり，DIV-NB-301 試験の INSS ステージ 4 の被験者における 2 年 OS 推定値（85%（95%CI : 76%，93%））と同程度であった．これらの結果から，最も侵襲性が強い神経芽腫を有する患者においても免疫療法＋RA が有効であることが示された．

本試験から得られたデータは, DIV-NB-301 試験の結果を支持するものであった. さらに, INSS ステージ 4 の被験者でも同様の結果が得られた．これらの結果は，高リスク神経芽腫患者を対象とした新しい治療パラダイムの妥当性を示すものである．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

各試験の対象集団及び主な選択基準を表 2.7.3.3.1-1 に示した.

表 2.7.3.3.1-1 試験対象集団（次頁に続く）

国内 GD2-PI 試験
対象：高リスク神経芽腫 第 I 相パート：神経芽腫の再発例 第 IIa 相パート：神経芽腫の再発例及び高リスク初回治療後寛解例 主な選択基準： (1) 組織学的に神経芽腫と診断された患者，又は骨髄検体で神経芽腫細胞に矛盾ない細胞が確認され，同時期に尿中カテコラミン（HVA 若しくは VMA）の明らかな上昇があった患者 (2) 年齢が 2 歳以上 45 歳以下 (3) 大量化学療法歴がある (4) 第 I 相パートの場合は以下の a.を，第 IIa 相パートの場合は a.又は b.を満たす. a.（第 I 相，IIa 相）：大量化学療法後に化学療法歴があり，以下のいずれかを満たす. 1. 28 日以内の直近の CT 若しくは MRI にて，以下の 1 つ以上が認められる. ・ 直近の治療が開始された以降の任意の CT 若しくは MRI と比して，新病変が 1 つ以上. ・ 直近の治療が開始された以降の任意の CT 若しくは MRI と比して，25%以上の容積増大している既存病変が 1 つ以上. ・ 直近の CT，MRI から 8 週以前の撮像で最も直近の CT 若しくは MRI，及びそれ以降の全ての CT 及び MRI と比して，50%以上の容積縮小が見られる病変がない. 2. 骨髄検査により神経芽腫病変を確認. 3. 尿中 VMA，HVA の明らかな高値. 4. 腫瘍関連症状がある. b.（第 IIa 相のみ）：大量化学療法後に化学療法歴はなく，自己幹細胞輸注後 180 日を超えず，かつ，以下のいずれも満たさない. 1. 28 日以内の直近の CT 若しくは MRI にて，以下のいずれかが認められる. ・ 直近の治療が開始された以降の任意の CT 若しくは MRI と比して，新病変が 1 つ以上. ・ 直近の治療が開始された以降の任意の CT 若しくは MRI と比して，25%以上の容積増大している既存病変が 1 つ以上. 2. 骨髄検査により神経芽腫細胞が有核細胞の 10%以上を確認. 3. 尿中 VMA，HVA の明らかな高値. (5) 全身状態の指標（performance status：PS）（Lansky 若しくは Karnofsky）が 50%相当以上. (6) 同種骨髄移植歴がない. (7) 14 日以内の最新の検査値（14 日前の同じ曜日の検査は許容）で，以下の全ての項目を満たす臓器機能が保たれている．なお 21 歳以上は小児基準値表の 20 歳の基準値を用いる. 1. G-CSF 最終投与日から 3 日目以降である，かつ好中球数 1,000/μL 以上. 2. 血清総ビリルビンが小児基準値表の正常上限 2 倍以内. 3. アラニンアミノトランスフェラーゼが小児基準値表の正常上限 5 倍以内. 4. 血清クレアチニン（serum creatinine：SCr）が透析によらず，小児基準値表の正常上限 3 倍以内. (8) 1 ヵ月以内に脳出血がない，かつ 3 日以内に輸血歴がなく 14 日以内の最新の検査値で血小板数 5×10^4/μL 以上かつヘモグロビン 8.0 g/dL 以上.

表 2.7.3.3.1-2 試験対象集団（続き）

国内 GD2-PII 試験

対象：
高リスク神経芽腫の集学的治療後寛解例
主な選択基準：
(1) 組織学的に神経芽腫と診断された患者，又は骨髄検体で神経芽腫細胞に矛盾ない細胞が確認され，同時期に尿中カテコラミン（HVA 若しくは VMA）の明らかな上昇があった患者，かつ高リスクと診断，又は，高リスク以外で治療抵抗・再発のため高リスクとして治療を受療している．
(2) 初回診断時 31 歳未満
(3) 大量化学療法歴と放射線治療歴(*1)がある．
(4) 初回化学療法(*2)開始から末梢血幹細胞移植（末梢血幹細胞移植を 2 回行った場合には初回移植）までの期間が 12 ヵ月未満である．
(5) 寛解導入療法終了時(*3)の画像評価において，初回化学療法(*2)の開始日±28 日以内の画像に比して，原発巣，軟部組織転移巣，骨転移巣，いずれの病変も増大がなく，又は縮小が確認されている．
(6) 手術後腫瘍残存がある場合は，直近の 28 日以内かつ放射線治療終了後 5 日以降（放射線治療未実施例は不問）の画像評価において，21 日以上前に撮影された術後画像と比して，原発巣，軟部組織転移巣，骨転移巣，いずれの残存病変も増大が認められない．
(7) 骨髄穿刺又は生検検体にて腫瘍細胞が 10%以下である．
(8) 末梢血幹細胞移植（末梢血幹細胞移植を 2 回行った場合には 2 回目の移植）から 100 日未満である．ただし，移植後外科手術を行った場合は移植から 150 日未満まで許容する．
(9) 抗 GD2 抗体投与歴がない．
(10) 全身状態の指標（PS）（Lansky 又は Karnofsky）が 50%相当以上．
(11) 14 日以内の最新の検査値（14 日前の同じ曜日の検査は許容）で，以下の全ての項目を満たす臓器機能が保たれている．なお，小児基準値表の最大年齢以上の場合は最大年齢の基準値を用いる．
1. G-CSF 最終投与日から 3 日目以降である，かつ好中球数 1,000/μL 以上
2. クレアチニンクリアランスが 70 mL/min/1.73 m^2 以上（直接測定値以外に計算値も可）
3. 血清総ビリルビンが小児基準値表の正常上限 1.5 倍以内
4. アラニンアミノトランスフェラーゼが小児基準値表の正常上限 5 倍以内

*1 原発巣が外科的に完全切除されている場合や原発巣が不明な場合は，必ずしも放射線治療歴を必要としない．
*2 治療反応不良，増悪又は毒性により寛解導入療法を変更した場合は，最後に変更した寛解導入療法を初回化学療法とみなす．
*3 神経芽腫に対して開始した化学療法をレジメンによらず寛解導入療法とする．最終コースの開始から 56 日以内かつ手術や大量化学療法など寛解導入療法後の治療開始前を示す．

国外 DIV-NB-301 試験

対象：
高リスク神経芽腫患者
主な選択基準：
(1) 診断時年齢が 30.99 歳以下で，神経芽腫と診断され，かつ高リスクに分類された患者
(2) 導入化学療法による集学的治療と，その後の ASCT 及び放射線治療を含む先行治療を完了した患者のうち，ASCT 施行前に受けた治療に対して CR，VGPR 又は PR を達成した患者
(3) 神経芽腫の診断後，初回導入化学療法の開始から ASCT までの期間（連続 2 回移植患者の場合は，初回の幹細胞移植までの期間）が 9 ヵ月以内である患者（ただし，CD34 陽性細胞の選択的採取法を用いて ASCT を受けた患者は，本試験に不適格とした）
(4) プロトコール治療開始前に，残存病変の評価を受けた患者
(5) 最後の ASCT（連続 2 回移植患者の場合は 2 回目．患者の絶対食細胞数（absolute phagocyte count：APC）（好中球＋単球）は 1000/μL 以上で（GM-CSF 及び IL-2 の使用を可とした），放射線治療の完了後 7 日以上経過しており，腫瘍評価を受けていることとした．
(6) PD が認められない患者．
(7) 全身状態の指標（PS）（Lansky 又は Karnofsky）スコアが 50%以上であり，2 ヵ月超の予後が期待できる患者．
(8) 登録時に，治験実施計画書に定義する適切な臓器機能を有する患者．

表 2.7.3.3.1-3　試験対象集団（続き）

国外 DIV-NB-302 試験
対象： 　高リスク神経芽腫患者 主な選択基準： (1) 診断時年齢が 30.99 歳以下で，神経芽腫と診断され，かつ高リスクに分類された患者．例外として，診断時には高リスクに分類されなかったものの，その後高リスクとなった患者（又は，再発後に高リスクに分類された患者）も本試験に適格とした． (2) 導入化学療法による集学的治療と，その後の ASCT 及び放射線治療を含む先行治療を完了した患者．放射線治療は，小さい副腎腫瘤を事前に完全切除した患者，又は原発腫瘍巣が特定されていない患者では，延期されていてもよいこととした． (3) 神経芽腫の診断後，初回導入化学療法の開始から ASCT までの期間（連続 2 回移植患者の場合は，初回の幹細胞移植までの期間）が 12 ヵ月以内である患者． (4) ASCT 施行前に受けた治療に対する腫瘍縮小効果が，原発巣，軟部組織転移巣及び骨転移巣において， INRC 評価で CR，VGPR 又は PR であった患者． (5) プロトコール治療開始前に，残存病変の評価を受け，PD が認められない患者． (6) 過去に抗 GD2 抗体療法を受けていない患者． (7) 全身状態の指標（PS）（Lansky 又は Karnofsky）スコアが 50%以上であり，2 ヵ月以上の予後が期待できる患者 (8) 登録時に，治験実施計画書に定義する適切な臓器機能を有する患者．

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1　国内 GD2-PI 試験

被験者の内訳を図 2.7.3.6-1 に示した．

本試験に登録された 25 例全例がプロトコール治療を受けた．

第 I 相パートで投与を受けた 12 例（M 療法 6 例，G 療法 6 例）のうち，10 例（M 療法 5 例，G 療法 5 例）がコース 5 まで完了し，2 例（M 療法 1 例，G 療法 1 例）が投与を中止した．中止理由は，M 療法の 1 例が有害事象，G 療法の 1 例が原疾患の悪化であった．

第 IIa 相パートで投与を受けた 13 例（M 療法 5 例，G 療法 8 例）のうち，10 例（M 療法 4 例，G 療法 6 例）がコース 5 まで完了し，3 例（M 療法 1 例，G 療法 2 例）が投与を中止した．中止理由は，M 療法の 1 例及び G 療法の 1 例が有害事象，G 療法の 1 例が原疾患の悪化及び有害事象であった．

第 I 相パート，第 IIa 相パート共に登録例全例を FAS 及び PPS の解析対象とした．

2.7.3.3.1.1.2　国内 GD2-PII 試験

被験者の内訳を図 2.7.3.6-2 に示した．

本試験に登録された 35 例は，G 療法（16 例）又は米国レジメン（19 例）に無作為化された．登録された全例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．計 3 例が治療を中止した．中止理由は，G 療法の 1 例はレジメン治療無効，米国レジメンの 2 例は Grade 4 の有害事象であった．

2.7.3.3.1.1.3　国外 DIV-NB-301 試験

中間解析データカット時点（2009 年 6 月 30 日）での被験者の内訳を図 2.7.3.6-3 に示した．

本試験に登録された 251 例のうち，計 226 例が免疫療法＋RA 群（113 例）又は RA 療法群（113 例）のいずれかに無作為化された（ITT 解析対象集団）．ASCT 施行後の生検により残存病変が確認された 25 例（Stratum 07 の被験者）は，免疫療法＋RA 群に非無作為に割り付けられた．

プロトコール治療を受けた 240 例（免疫療法＋RA 群 134 例，RA 療法群 106 例）は安全性解析対象集団に含まれた．このうち，179 例がプロトコール治療を完了し，61 例（免疫療法＋RA 群 37 例，RA 療法群 24 例）が中止した．主な中止理由は，「PD」及び「同意撤回」であった．

2.7.3.3.1.1.4　国外 DIV-NB-302 試験

被験者の内訳を図 2.7.3.6-4 に示した．

本試験に登録された 838 例のうち，生検により残存病変が確認された 10 例（Stratum 07 の被験者）を除く 828 例を ITT 解析対象集団とした．なお，有効性の主要評価項目 EFS の解析では，1 例を除く 827 例を対象とした．安全性解析対象集団 783 例（免疫療法＋RA 群）のうち，578 例がプロトコール治療を完了し，137 例が中止した．主な中止理由は，「PD」及び「同意撤回」であった．残りの 68 例は，データカット時点（2013 年 12 月 31 日）でプロトコール治療継続中であった．

2.7.3.3.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.3.3.1.2.1　国内 GD2-PI 試験

FAS におけるベースラインの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.2.1-1 に示した．

第 I 相パートでは，M 療法，G 療法共に男性 4 例（66.7%），女性 2 例（33.3%）で，年齢（平均値±SD）は M 療法で 6.8±4.2 歳，G 療法で 5.3±2.7 歳であった．国際神経芽腫病理学分類（International Neuroblastoma Pathology Classification：INPC）[11] に基づく病理学的診断結果は，M 療法，G 療法共に「Neuroblastoma (Schwannian, stroma-poor), Poorly differentiated」が最も多く，それぞれ 3 例（50.0%）及び 4 例（66.7%）であった．また，INSS に基づく初診時病期は，M 療法，G 療法共にステージ 4 が最も多く，それぞれ 5 例（83.3%）及び 4 例（66.7%）であった．

第 IIa 相パートでは，M 療法で男性 2 例（40.0%），女性 3 例（60.0%），G 療法で男性 3 例（37.5%），女性 5 例（62.5%）で，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．INPC に基づく病理学的診断結果は，M 療法，G 療法共に「Neuroblastoma (Schwannian, stroma-poor), Poorly differentiated」が最も多く，それぞれ 3 例（60.0%）及び 7 例（87.5%）であった．また，INSS に基づく初診時病期は，M 療法，G 療法共にステージ 4 が最も多く，それぞれ 4 例（80.0%）及び 7 例（87.5%）であった．

表 2.7.3.3.1.2.1-1 ベースラインの人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（GD2-PI 試験）（次頁に続く）

		第 I 相パート		第 IIa 相パート		合計	
		M 療法	G 療法	M 療法	G 療法	M 療法	G 療法
項目		6	6	5	8	11	14
性別	男	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (40.0)	3 (37.5)	6 (54.5)	7 (50.0)
	女	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (60.0)	5 (62.5)	5 (45.5)	7 (50.0)
年齢	被験者数	6	6	5	8	11	14
（登録確認時 : 歳）	平均値（SD）	6.8 (4.2)	5.3 (2.7)	5.2 (1.9)	3.5 (1.6)	6.1 (3.3)	4.3 (2.3)
	中央値（最小値 -	6.0 (2 - 14)	4.5 (3 - 10)	5.0 (3 - 8)	3.0 (2 - 7)	6.0 (2 - 14)	3.5 (2 - 10)
	Q1，Q3	4.0，9.0	3.0，7.0	4.0，6.0	2.5，4.0	4.0，8.0	3.0，5.0
体重	被験者数	6	6	5	8	11	14
（登録確認時 : kg）	平均値（SD）	20.65 (8.99)	18.22 (6.30)	16.26 (2.39)	13.19 (2.80)	18.65 (6.92)	15.34 (5.11)
	中央値（最小値 -	18.90 (10.8 - 36.5)	15.80 (11.9 - 28.3)	17.10 (12.2 - 18.4)	12.75 (10.0 - 18.5)	17.30 (10.8 - 36.5)	14.05 (10.0 - 28.3)
	Q1，Q3	14.60，24.20	14.10，23.40	16.30，17.30	11.00，14.75	14.60，19.20	11.90，16.60
身長	被験者数	6	6	5	8	11	14
（登録確認時 : cm）	平均値（SD）	114.98 (23.93)	105.18 (14.55)	105.92 (9.67)	92.88 (8.99)	110.86 (18.61)	98.15 (12.84)
	中央値（最小値 -	113.20	99.00	108.20	96.35	111.00	96.40
	Q1，Q3	99.90，127.60	95.50，120.50	103.70，111.00	85.10，99.35	99.90，116.10	91.00，101.70
体表面積	被験者数	6	6	5	8	11	14
（登録確認時 : m^2）	平均値（SD）	0.810 (0.259)	0.728 (0.177)	0.694 (0.080)	0.581 (0.084)	0.757 (0.200)	0.644 (0.147)
	中央値（最小値 -	0.770 (0.50 - 1.25)	0.660 (0.55 - 1.00)	0.710 (0.56 - 0.77)	0.580 (0.48 - 0.72)	0.730 (0.50 - 1.25)	0.620 (0.48 - 1.00)
	Q1，Q3	0.640，0.930	0.610，0.890	0.700，0.730	0.505，0.640	0.640，0.770	0.550，0.690
PS	100	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	13 (92.9)
（登録確認時 : %）	90	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
	80	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	70	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40 以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
病理診断 [1)]	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
（INPC 分類）	2	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (60.0)	7 (87.5)	6 (54.5)	11 (78.6)
	3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
	4	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
	5	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
	6	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
	9	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (21.4)

表 2.7.3.3.1.2.1-1 ベースラインの人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（GD2-PI 試験）（続き）

項目			第 I 相パート		第 IIa 相パート		合計	
			M 療法	G 療法	M 療法	G 療法	M 療法	G 療法
			6	6	5	8	11	14
初診時病期（INSS 分類）	Stage 1		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Stage 2A		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Stage 2B		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Stage 3		1 (16.7)	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (18.2)	3 (21.4)
	Stage 4		5 (83.3)	4 (66.7)	4 (80.0)	7 (87.5)	9 (81.8)	11 (78.6)
	Stage 4S		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合併症	排尿障害	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不整脈	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心機能障害	なし	5 (83.3)	6 (100.0)	4 (80.0)	8 (100.0)	9 (81.8)	14 (100.0)
		あり	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)
	腎機能障害	なし	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (100.0)	8 (100.0)	10 (90.9)	13 (92.9)
		あり	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (7.1)
	尿細管障害	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	7 (87.5)	11 (100.0)	13 (92.9)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (7.1)
	呼吸器障害	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (80.0)	6 (75.0)	10 (90.9)	12 (85.7)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (9.1)	2 (14.3)
	四肢麻痺	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中枢神経機能障害	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	なし	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (18.2)	3 (21.4)
		あり	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (100.0)	6 (75.0)	9 (81.8)	11 (78.6)
治療歴	手術歴	なし	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (20.0)	4 (50.0)	2 (18.2)	6 (42.9)
		あり	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (80.0)	4 (50.0)	9 (81.8)	8 (57.1)
	放射線治療歴	なし	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (9.1)	2 (14.3)
		あり	5 (83.3)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (75.0)	10 (90.9)	12 (85.7)
	化学療法との併用	なし	5 (83.3)	2 (33.3)	4 (80.0)	7 (87.5)	9 (81.8)	9 (64.3)
		あり	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (18.2)	5 (35.7)

表 2.7.3.3.1.2.1-1　ベースラインの人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（GD2-PI 試験）（続き）

項目			第 I 相パート		第 IIa 相パート		合計	
			M 療法	G 療法	M 療法	G 療法	M 療法	G 療法
			6	6	5	8	11	14
治療歴：化学療法（使用薬剤）	ドキソルビシン／ピラルビシン	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
		あり	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (80.0)	8 (100.0)	10 (90.9)	14 (100.0)
	イホスファミド	なし	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (80.0)	6 (75.0)	5 (45.5)	9 (64.3)
		あり	5 (83.3)	3 (50.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	6 (54.5)	5 (35.7)
	イリノテカン	なし	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (80.0)	4 (50.0)	8 (72.7)	6 (42.9)
		あり	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (20.0)	4 (50.0)	3 (27.3)	8 (57.1)
	イギテカン	なし	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (20.0)	6 (75.0)	2 (18.2)	8 (57.1)
		あり	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (80.0)	2 (25.0)	9 (81.8)	6 (42.9)
治療歴：化学療法（大量療法レジメン）		なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		あり	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
治療歴：その他の治療		なし	3 (50.0)	0 (0.0)	4 (80.0)	5 (62.5)	7 (63.6)	5 (35.7)
		あり	3 (50.0)	6 (100.0)	1 (20.0)	3 (37.5)	4 (36.4)	9 (64.3)
薬剤使用歴：IL-2 製剤	テセロイキン	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	セルモロイキン	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アルデスロイキン	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬剤使用歴：抗 GD2 抗体製剤	OP-08	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

GD=ジシアロガングリオシド，IL-2=インターロイキン-2，INPC=国際神経芽腫病理学分類，INSS=国際神経芽腫病期分類，Q=四分位点

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

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-2 から一部改変

2.7.3.3.1.2.2 国内 GD2-PII 試験

FAS におけるベースラインの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.2.2-1（定量値）及び表 2.7.3.3.1.2.2-2（定性値）に示した．

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，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．体表面積（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．

罹患期間の中央値（最小値～最大値）は，G 療法で 303.0（190～361）日，米国レジメンで 292.0（203～392）日であった．INSS に基づく初診時病期は，米国レジメンの 1 例がステージ 3 であった以外は，全てステージ 4 であった．

表 2.7.3.3.1.2.2-1 ベースラインの人口統計学的及び他の基準値の特性：定量値（FAS）（GD2-PII 試験）

項目		G 療法 (n=16)	米国レジメン (n=19)	全体 (n=35)
年齢（歳）	例数	16	19	35
	平均値	3.4	4.1	3.8
	SD	1.26	1.82	1.61
	最小値	2	2	2
	中央値	3.0	4.0	3.0
	最大値	5	8	8
	群間比較 p 値*	0.2254	-	-
身長（cm）（登録時）	例数	16	19	35
	平均値	95.97	99.22	97.73
	SD	11.858	13.384	12.632
	最小値	77.1	79.0	77.1
	中央値	96.30	95.00	95.10
	最大値	112.5	124.6	124.6
	群間比較 p 値*	0.4562	-	-
体重（kg）（登録時）	例数	16	19	35
	平均値	13.99	14.70	14.38
	SD	3.032	3.919	3.509
	最小値	8.5	9.7	8.5
	中央値	14.25	13.30	14.10
	最大値	20.1	23.3	23.3
	群間比較 p 値*	0.5610	-	-
体表面積（m^2）（登録時）	例数	16	19	35
	平均値	0.609	0.635	0.623
	SD	0.0986	0.1244	0.1125
	最小値	0.43	0.46	0.43
	中央値	0.635	0.590	0.620
	最大値	0.79	0.89	0.89
	群間比較 p 値*	0.5058	-	-
罹患期間（日）（登録時）	例数	16	19	35
	平均値	288.4	290.7	289.7
	SD	49.31	45.32	46.49
	最小値	190	203	190
	中央値	303.0	292.0	301.0
	最大値	361	392	392
	群間比較 p 値*	0.8867	-	-

n=被験者数
＊：2 標本 t 検定による対照群（米国レジメン）との群間比較
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 11-1

表 2.7.3.3.1.2.2-2 ベースラインの人口統計学的及び他の基準値の特性：定性値（FAS）（GD2-PII 試験）

項目		G 療法 (n=16)	米国レジメン (n=19)	全体 (n=35)
性別	男性	8 (50.0%)	11 (57.9%)	19 (54.3%)
	女性	8 (50.0%)	8 (42.1%)	16 (45.7%)
	群間比較 p 値*1	0.7397	-	-
PS（Lansky 又は Karnofsky）	100	16 (100.0%)	18 (94.7%)	34 (97.1%)
	90	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	80	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	70	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	60	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (2.9%)
	50 以下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
病理診断 1)（INPC）	1	1 (6.3%)	2 (10.5%)	3 (8.6%)
	2	14 (87.5%)	15 (78.9%)	29 (82.9%)
	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	5	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
	他分類	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不明	0 (0.0%)	2 (10.5%)	2 (5.7%)
	群間比較 p 値*1	0.6081	-	-
初診時病期（INSS 分類）	Stage 4	16 (100.0%)	18 (94.7%)	34 (97.1%)
	Stage 4 以外	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (2.9%)
	群間比較 p 値*1	1.0000	-	-
	Stage 1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Stage 2A	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Stage 2B	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Stage 3	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (2.9%)
	Stage 4	16 (100.0%)	18 (94.7%)	34 (97.1%)
	Stage 4S	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
原発巣：局所治療歴				
手術	なし	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
	あり	15 (93.8%)	19 (100.0%)	34 (97.1%)
	群間比較 p 値*1	0.4571	-	-
放射線療法	なし	1 (6.3%)	1 (5.3%)	2 (5.7%)
	あり	15 (93.8%)	18 (94.7%)	33 (94.3%)
	群間比較 p 値*1	1.0000	-	-
化学療法歴				
寛解導入化学療法*2	COJEC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	rapid COJEC	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (2.9%)
	N6	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	N7	0 (0.0%)	2 (10.5%)	2 (5.7%)
	その他	16 (100.0%)	17 (89.5%)	33 (94.3%)
大量療法レジメン	BU+Mel	8 (50.0%)	10 (52.6%)	18 (51.4%)
	CBDCA+CPT-11+TMZ	3 (18.8%)	2 (10.5%)	5 (14.3%)
	HiMEC	4 (25.0%)	7 (36.8%)	11 (31.4%)
	BU	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	BU+L-PAM+TBI	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
	L-PAM	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	VP-16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

INPC=国際神経芽腫病理学分類，INSS=国際神経芽腫病期分類，n=被験者数，PS=全身状態の指標
＊1：Fisher の正確検定による対照群（米国レジメン）との群間比較
＊2：重複集計あり
1）1：Neuroblastoma（Schwannian，stroma-poor），Undifferentiated（no obvious neuropil）
2：Neuroblastoma（Schwannian，stroma-poor），Poorly differentiated（ganglionic cell<5%）
3：Neuroblastoma（Schwannian，stroma-poor），Differentiating（5%<ganglionic cell）
4：Ganglioneuroblastoma，Intermixed（Schwannian stroma-rich, GNB stroma-rich）
5：Ganglioneuroblastoma，Nodular（composite Schwannian stroma-rich stroma-poor，GNB，nodular）
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 11-2

2.7.3.3.1.2.3　国外 DIV-NB-301 試験

ITT 解析対象集団での人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2.3-1 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3.1.2.3-2 に示した．

登録時の平均年齢は 4.1 歳（範囲：0.94～15.29 歳）で，60%が男性であった．被験者の 82%は白人，87%は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった．

INSS ステージ 4 の神経芽腫と診断された被験者が最も多かった（80%）．被験者の 36%は *MYCN* 遺伝子増幅型神経芽腫であり，DNA 解析で二倍体腫瘍と高二倍体腫瘍である被験者の割合はそれぞれ 36%及び 43%であった，腫瘍細胞の組織型が「予後不良の組織型」であった被験者は 66%であった．ASCT 施行前の治療に対し，被験者の 35%が CR，43%が VGPR，23%が PR を達成した．ASCT 施行から登録までの期間（平均値±SD）は 75.7±10.5 日であった．

ベースライン特性は RA 療法群と免疫療法＋RA 群でほぼ同様であった．

表 2.7.3.3.1.2.3-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（DIV-NB-301 試験）

項目	プロトコール治療		全体 (n=226)
	免疫療法＋RA (n=113)	RA 療法 (n=113)	
登録時の年齢（歳）			
n	113	113	226
平均値±SD	4.3±2.49	4±2.13	4.1±2.32
中央値	3.85	3.54	3.78
最小値，最大値	0.95, 15.29	0.94, 13.29	0.94, 15.29
性別，例数（%）			
男性	71 (62.8%)	64 (56.6%)	135 (59.7%)
女性	42 (37.2%)	49 (43.4%)	91 (40.3%)
民族，例数（%）			
ヒスパニック系又はラテン系	11 (9.7%)	11 (9.7%)	22 (9.7%)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	100 (88.5%)	96 (85.0%)	196 (86.7%)
不明	2 (1.8%)	6 (5.3%)	8 (3.5%)
人種，例数（%）			
白人	95 (84.1%)	90 (79.6%)	185 (81.9%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (7.1%)	8 (7.1%)	16 (7.1%)
アジア人	2 (1.8%)	4 (3.5%)	6 (2.7%)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民	0	2 (1.8%)	2 (0.9%)
混血	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (1.3%)
その他	1 (0.9%)	0	1 (0.4%)
不明	6 (5.3%)	7 (6.2%)	13 (5.8%)

n=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.1.2.1.1 から一部改変

表 2.7.3.3.1.2.3-2 ベースラインの疾患特性（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（DIV-NB-301 試験）

項目	プロトコール治療		全体 (n=226)
	免疫療法＋RA (n=113)	RA 療法 (n=113)	
ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果，例数（%）			
CR	40 (35.4%)	38 (33.6%)	78 (34.5%)
VGPR	47 (41.6%)	49 (43.4%)	96 (42.5%)
PR	26 (23.0%)	26 (23.0%)	52 (23.0%)
INSS ステージ，例数（%）			
ステージ 2a	4 (3.5%)	0	4 (1.8%)
ステージ 3	10 (8.8%)	16 (14.2%)	26 (11.5%)
ステージ 4	89 (78.8%)	92 (81.4%)	181 (80.1%)
ステージ 4s	2 (1.8%)	0	2 (0.9%)
欠測	8 (7.1%)	5 (4.4%)	13 (5.8%)
MYCN 遺伝子，例数（%）			
増幅あり	36 (31.9%)	45 (39.8%)	81 (35.8%)
増幅なし	52 (46.0%)	51 (45.1%)	103 (45.6%)
欠測	25 (22.1%)	17 (15.0%)	42 (18.6%)
DNA 倍数性，例数（%）			
二倍体	35 (31.0%)	46 (40.7%)	81 (35.8%)
高二倍体	49 (43.4%)	48 (42.5%)	97 (42.9%)
欠測	29 (25.7%)	19 (16.8%)	48 (21.2%)
腫瘍細胞の組織型，例数（%）			
予後良好の組織型	4 (3.5%)	5 (4.4%)	9 (4.0%)
予後不良の組織型	68 (60.2%)	81 (71.7%)	149 (65.9%)
欠測	41 (36.3%)	27 (23.9%)	68 (30.1%)
最後の ASCT 施行からの期間（日）			
n	113	113	226
平均値±SD	74.5±8.66	76.9±11.98	75.7±10.5
中央値	74	76	75
最小値，最大値	59, 100	53, 123	53, 123
APC（個/μL）			
n	113	113	226
平均値±SD	11,766.9±50410.72	17,152.8±74215.06	14,459.8±63,355.78
中央値	2465	2652	2570
最小値，最大値	1000，369,000	1066，550,400	1000，550,400

APC=絶対食細胞数，ASCT=自家幹細胞移植，CR=完全奏効，INSS=国際神経芽腫病期分類，
n=被験者数，PR=部分奏効，RA=isotretinoin，VGPR=非常に良い部分奏効
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.1.3.1.1 から一部改変

2.7.3.3.1.2.4 国外 DIV-NB-302 試験

ITT 解析対象集団での人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2.4-1 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3.1.2.4-2 に示した．

登録時の平均年齢は 4.5 歳（範囲：0.75～29.4 歳）で，約 60%が男性，40%が女性であった．被験者の 73%は白人，87%は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった．

診断時病期のデータを有する被験者 431 例のうち，371 例（86%）は INSS ステージ 4 であった．ASCT 施行前の治療に対して，被験者の 28%は CR，37%は VGPR，35%は PR を達成した．ASCT 施行から登録までの期間（平均値±SD）は 85.5±10.8 日であった．

表 2.7.3.3.1.2.4-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団，データカット日：2013 年 12 月 31 日）（DIV-NB-302 試験）

項目	プロトコール治療 免疫療法＋RA (n=828)
登録時の年齢（歳）	
n	533
平均値±SD	4.5±2.88
中央値	3.76
最小値，最大値	0.75, 29.4
性別，例数（%）	
男性	494 (59.7%)
女性	334 (40.3%)
民族，例数（%）	
ヒスパニック系又はラテン系	81 (9.8%)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	721 (87.1%)
不明	26 (3.1%)
人種，例数（%）	
白人	603 (72.8%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	88 (10.6%)
アジア人	50 (6.0%)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民	5 (0.6%)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2 (0.2%)
混血	16 (1.9%)
不明	64 (7.7%)

n=被験者数，RA=isotretinoin
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.1.2.1 から一部改変

表 2.7.3.3.1.2.4-2　ベースラインの疾患特性（ITT 解析対象集団，データカット日：2013 年 12 月 31 日）（DIV-NB-302 試験）

項目	プロトコール治療 免疫療法＋RA (n=828)
ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果，例数（%）	
CR	233 (28.1%)
VGPR	305 (36.8%)
PR	290 (35.0%)
INSS ステージ，例数（%）	
ステージ 2a	10 (1.2%)
ステージ 3	46 (5.6%)
ステージ 4	371 (44.8%)
ステージ 4s	4 (0.5%)
最後の ASCT 施行からの期間（日）	
n	828
平均値±SD	85.5±10.76
中央値	86
最小値，最大値	45, 100
APC（個/μL）	
n	828
平均値±SD	25,496.8±302,727.65
中央値	2,587
最小値，最大値	1,000，6,888,000

APC=絶対食細胞数，ASCT=自家幹細胞移植，CR=完全奏効，INSS=国際神経芽腫病期分類，
n=被験者数，PR=部分奏効，RA=isotretinoin，VGPR=非常に良い部分奏効
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.1.3.1 から一部改変

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

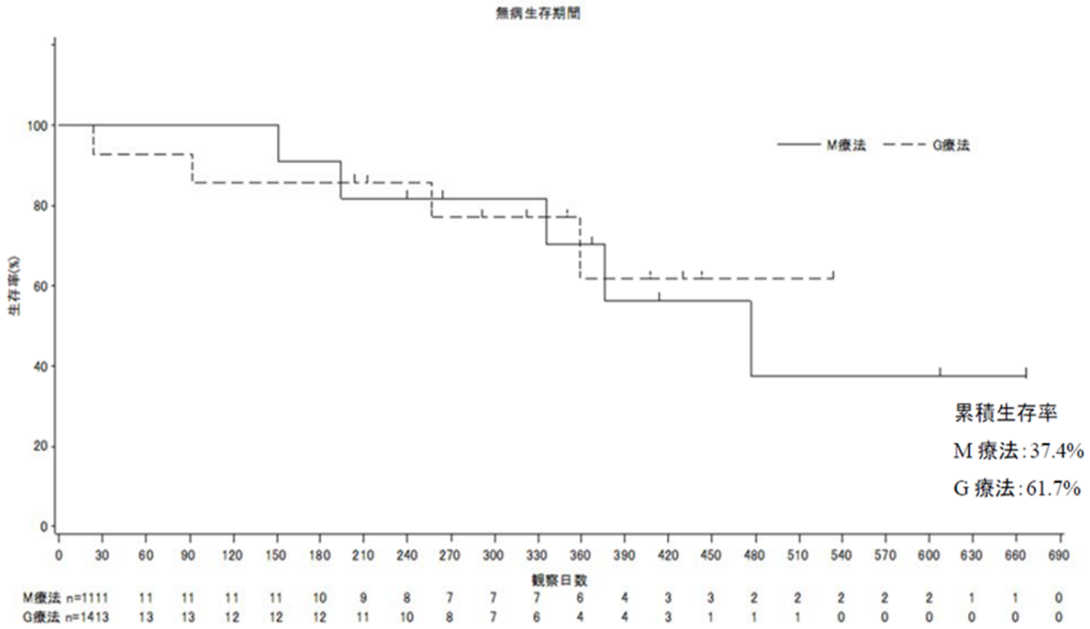
2.7.3.3.2.1　EFS

2.7.3.3.2.1.1　国内 GD2-PI 試験

FAS における無病生存率のカプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.2.1.1-1 に示した.

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

図 2.7.3.3.2.1.1-1　無病生存率のカプラン・マイヤー曲線（FAS）（GD2-PI 試験）



引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：図 11-2

2.7.3.3.2.1.2　国内 GD2-PII 試験

登録日から 2 年間の追跡データを用いた最終解析では，主要評価項目 EFS について，FAS における群間比較の結果を表 2.7.3.3.2.1.2-1 に，カプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.2.1.2-1 に示した.

EFS について，G 療法の米国レジメンに対するハザード比は 0.494（片側 70%CI の上限：0.710）であり，片側 70%CI の上限が 1.854 を下回ったことから，G 療法の米国レジメンに対する非劣性が示され，高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例に対する維持療法として G 療法の有効性が示唆された.

最終解析の時点でイベント（死因を問わない全死亡，再発，増悪，2 次がん発生）が認められた被験者は，G 療法で 3 例，米国レジメンで 7 例であり，いずれのイベントも再発又は増悪であった．EFS について，中央値は両療法群共に推定されなかった．2 年 EFS は，G 療

法で 80.8%（95%CI：51.4%，93.4%），米国レジメンで 62.3%（95%CI：36.7%，80.0%）であり，Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では，統計学的に有意な差はみられなかった（p 値=0.3076）．

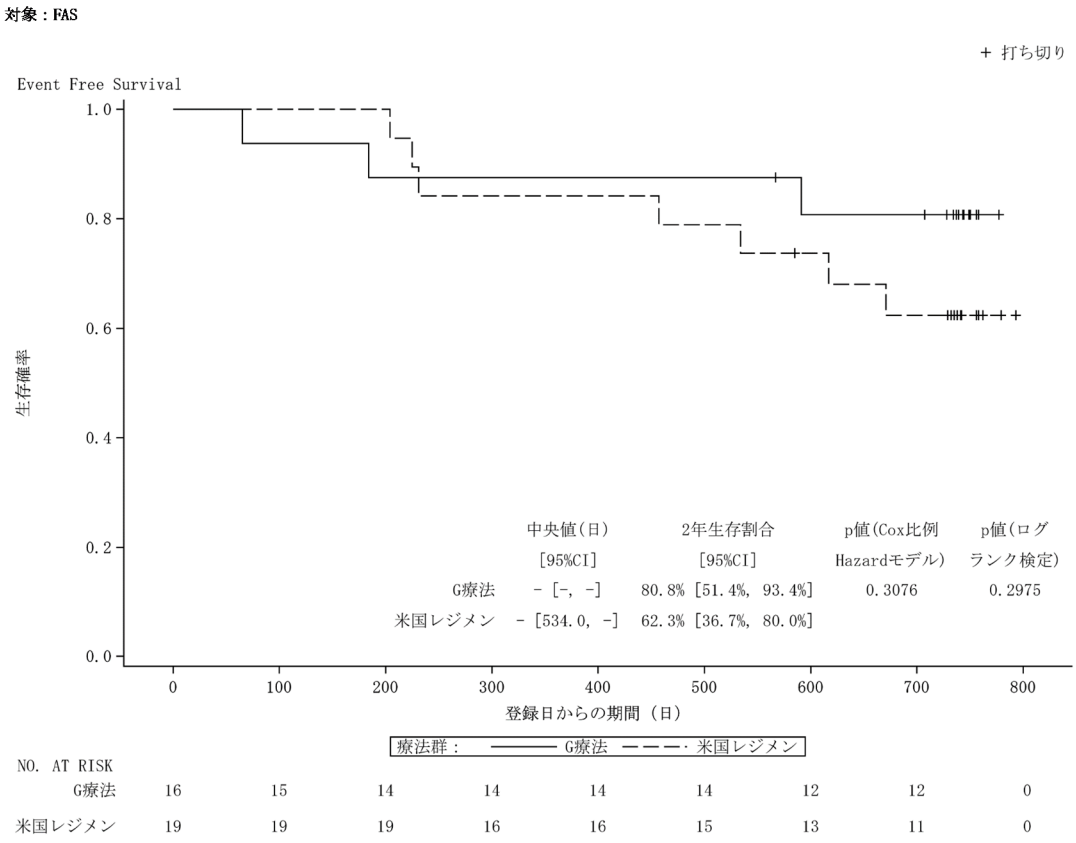
PPS（G 療法 16 例，米国レジメン 16 例）では FAS と同様の結果が得られた（ハザード比 0.487（片側 70%CI の上限：0.707），Cox 比例ハザードモデル：p 値=0.3100）（5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_14 章_TF：表 14.2.1-1-2-2 参照）．

表 2.7.3.3.2.1.2-1　EFS（FAS）（GD2-PII 試験）

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

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

図 2.7.3.3.2.1.2-1　EFS のカプラン・マイヤー曲線（FAS）（GD2-PII 試験）



CI=信頼区間
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：図 11-5

2.7.3.3.2.1.3　国外 DIV-NB-301 試験

主要評価項目 EFS について，ITT 解析対象集団における解析結果を表 2.7.3.3.2.1.3-1 に，カプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.2.1.3-1 に示した．

主要解析では，免疫療法＋RA 群の EFS には RA 療法群と比較して著明な改善が認められた（p 値=0.0115）．2 年 EFS 推定値（95% CI）は，免疫療法＋RA 群で 66%（56%，76%），RA 療法群で 46%（36%，57%）であった．なお，主要有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群では 71%，RA 療法群では 56%であった．

検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）の結果からも，免疫療法＋RA 群の EFS は RA 療法群と比較して統計学的に有意に改善することが確認された（p 値=0.0330）．2 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 66%（56%，75%），RA 療法群で 48%（38%，58%）であった．なお，検証的有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群では 65%，RA 療法群では 52%であった．

表 2.7.3.3.2.1.3-1　EFS の解析結果（ITT 解析対象集団）（DIV-NB-301 試験）

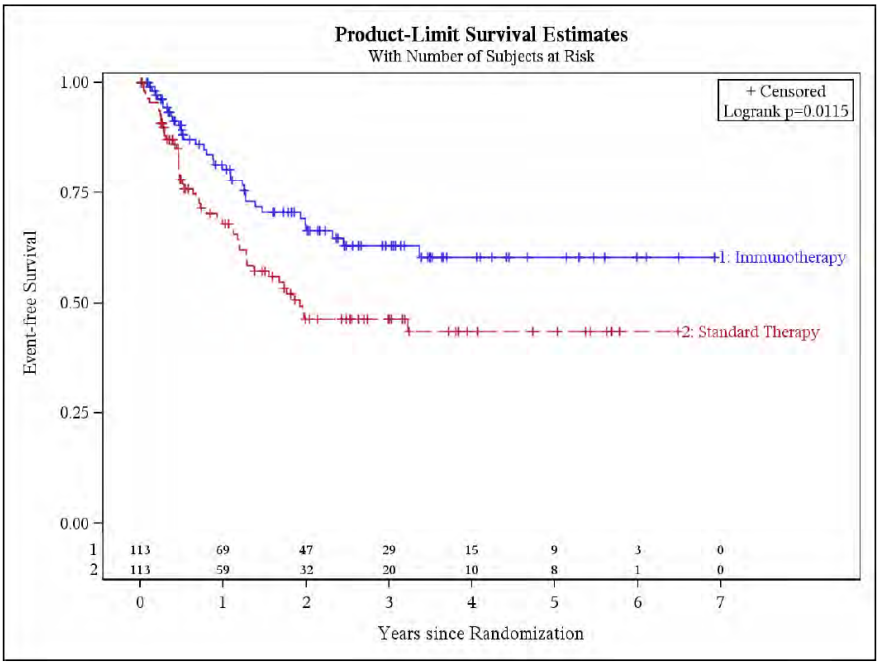
	免疫療法＋RA (n=113)	RA 療法 (n=113)	p 値
主解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）			
EFS	―	―	0.0115*1
2 年 EFS %（95%CI）	66.3% (56.2%, 76.3%)	46.4% (35.8%, 57.1%)	―
検証的解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）			
EFS	―	―	0.0330*1
2 年 EFS %（95%CI）	65.6% (56.1%, 75.2%)	48.1% (38.0%, 58.2%)	―

CI=信頼区間，EFS=無イベント生存率，n=被験者数，RA=isotretinoin
＊1：ログランク検定
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-3，Table 11-4

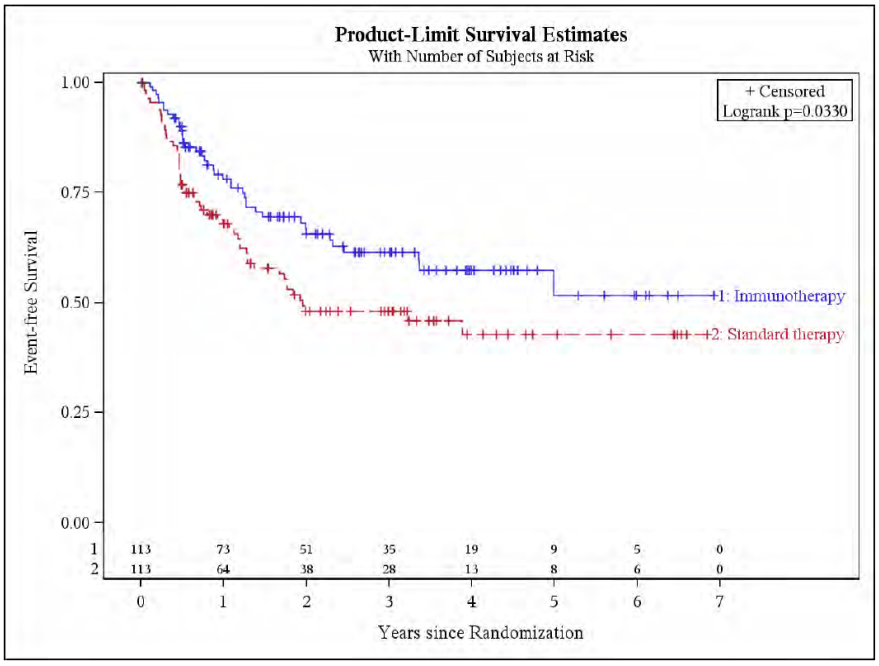
検証的有効性解析の 3 年後に，EFS のフォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）を行った．その結果を表 2.7.3.6-1 に示した．3 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 63%（54%，72%），RA 療法群で 51%（42%，60%）であった．なお，フォローアップ解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群では 57%，RA 療法群では 49%であった（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.2.1.2.2 参照）．

図 2.7.3.3.2.1.3-1　EFS のカプラン・マイヤー曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）（DIV-NB-301 試験）

主解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）



検証的解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）



Immunotherapy：免疫療法＋RA，Standard Therapy：RA 療法
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Figure 11-1，Figure 11-2

2.7.3.3.2.1.4　国外 DIV-NB-302 試験

主要評価項目 EFS について，ITT 解析対象集団における解析結果を表 2.7.3.3.2.1.4-1 に，カプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.2.1.4-1 に示した．

データ誤入力の可能性が考えられた 1 例は ITT 解析対象集団から除外された．

2 年 EFS 推定値（95%CI）は 66%（62%，70%）であり，解析時点で打ち切りとなった被験者は 608 例（74%）であった．

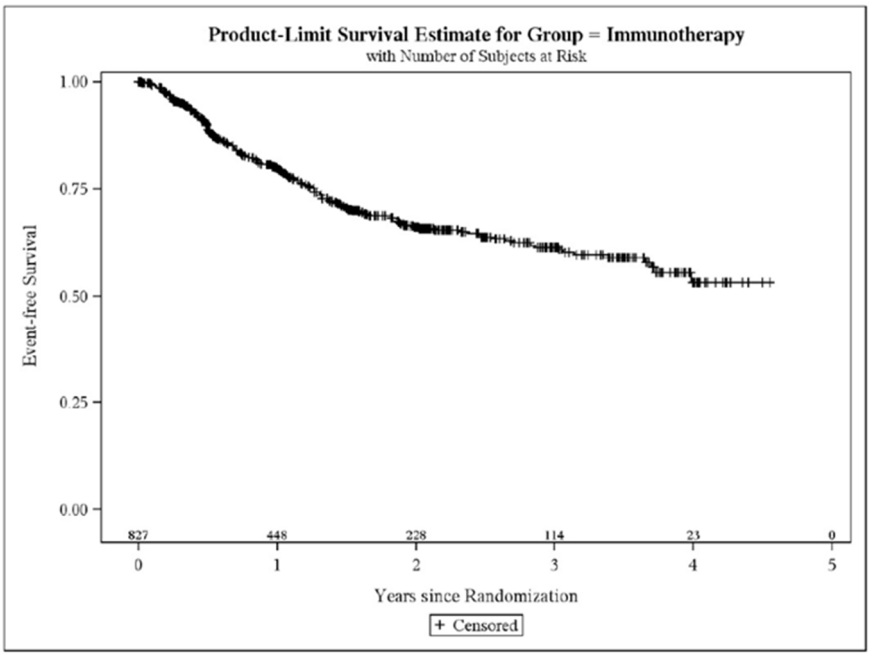
本試験から得られたデータは，DIV-NB-301 試験の結果を支持するものであった．

表 2.7.3.3.2.1.4-1　EFS の解析結果（ITT 解析対象集団，データカット日：2013 年 12 月 31 日）（DIV-NB-302 試験）

	免疫療法＋RA n=827
2 年 EFS，%（95%CI）	66.0% (62.0%, 70.0%)
打ち切りとなった被験者，n (%)	608 (73.5%)

CI=信頼区間，EFS=無イベント生存率，n=被験者数，RA=isotretinoin
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Table 11-2

図 2.7.3.3.2.1.4-1　EFS のカプラン・マイヤー曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2013 年 12 月 31 日）（DIV-NB-302 試験）



Immunotherapy：免疫療法＋RA
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Figure 11-1

2.7.3.3.2.2 OS

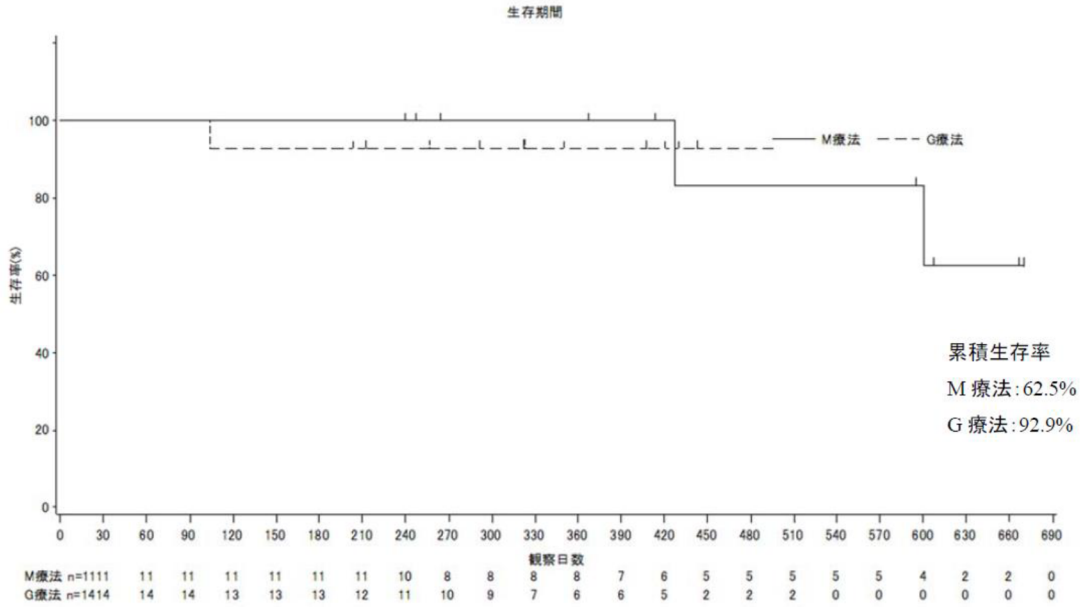
2.7.3.3.2.2.1 国内 GD2-PI 試験

追跡調査結果に基づく被験者の転帰について集計した結果，M 療法 11 例のうち，2014 年度前期，2014 年度後期及び 2015 年度前期で生存が確認された被験者は，それぞれ 6 例（54.5%），7 例（63.6%）及び 9 例（81.8%）で，死亡が確認された被験者は，2014 年度後期及び 2015 年度前期でそれぞれ 1 例（9.1%）であった．G 療法 14 例のうち，死亡が確認された被験者は 2014 年度後期での 1 例（7.1%）のみであった（5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-11 参照）．

FAS における生存率に関するカプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.2.2.1-1 に示した．

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

図 2.7.3.3.2.2.1-1 生存率に関するカプラン・マイヤー曲線（FAS）（GD2-PI 試験）



引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：図 11-1

2.7.3.3.2.2.2 国内 GD2-PII 試験

FAS（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）における OS を表 2.7.3.3.2.2.2-1 に，OS のカプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.2.2.1-1 に示した．

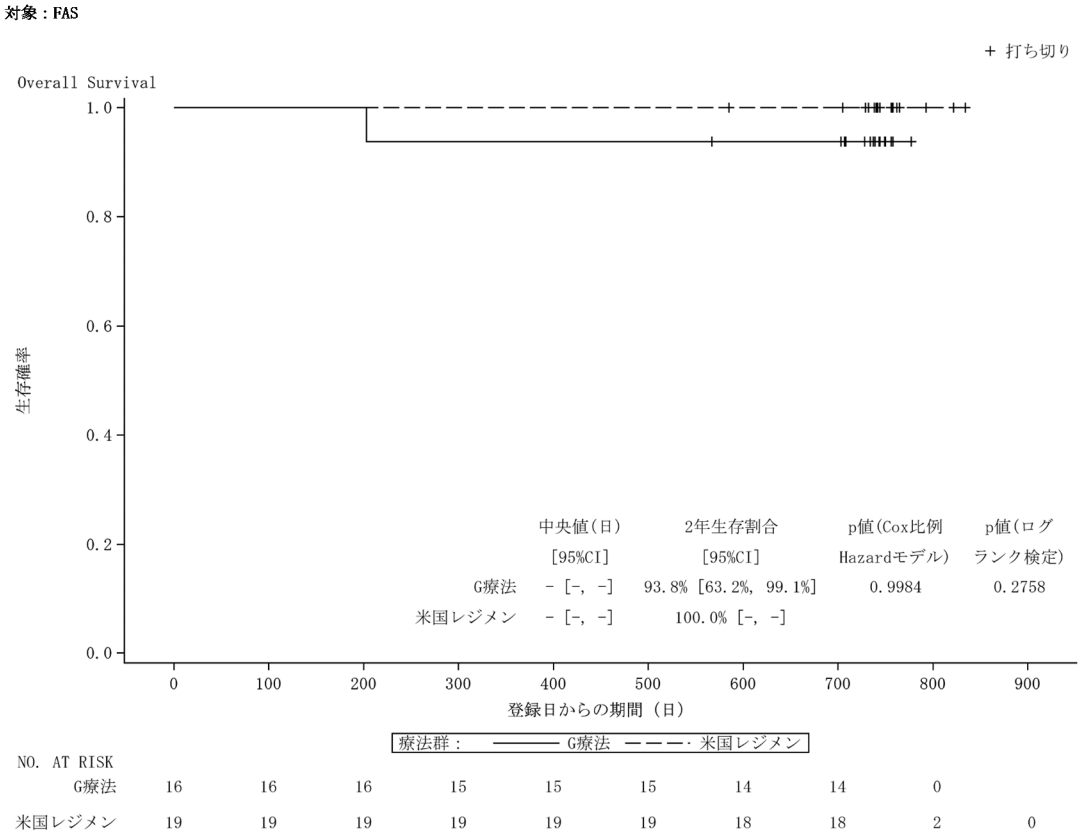
FAS において，最終解析の時点（登録日から 2 年間の追跡データ）でイベント（死因を問わない全死亡）が認められた被験者は，G 療法の 1 例（原疾患による死亡）のみであった．生存期間について，中央値は両療法群共に推定されず，統計学的に有意な群間差は見られなかった（Cox 比例ハザードモデル：p 値=0.9984）．2 年生存率は，G 療法で 93.8%（95%CI：63.2%，99.1%），米国レジメンで 100.0%であった．

表 2.7.3.3.2.2.2-1　生存期間（FAS）（GD2-PII 試験）

	G 療法 (n=16)	米国レジメン (n=19)
生存期間		
中央値（日），95%信頼区間*1	- [-, -]	- [-, -]
2 年生存率，95%信頼区間	93.8% [63.2%, 99.1%]	100.0% [-, -]
群間比較　p 値（Cox 比例 Hazard モデル）	0.9984	-
p 値（ログランク検定）	0.2758	-

n=被験者数
＊1：Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した，-：未達
登録日から 2 年間の追跡データの解析結果
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 11-8

図 2.7.3.3.2.2.2-1　生存期間のカプラン・マイヤー曲線（FAS）（GD2-PII 試験）



CI=信頼区間
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：図 11-6

2.7.3.3.2.2.3　国外 DIV-NB-301 試験

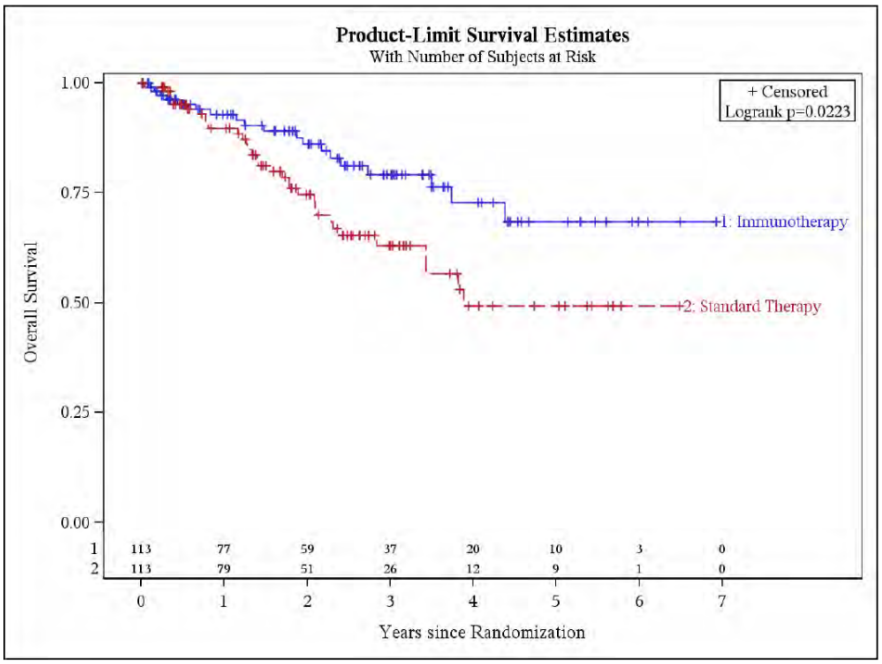
ITT 解析対象集団における OS を表 2.7.3.3.2.2.3-1 に，OS のカプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.2.2.3-1 に示した．

主要解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）の結果，免疫療法＋RA 群の OS には RA 療法群と比較して臨床的に重要かつ統計学的に有意な改善が認められた（p 値=0.0223）．2 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 86%（79%，94%），RA 療法群で 75%（65%，84%）であった．なお，主要有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群では 83%，RA 療法群では 71%であった．

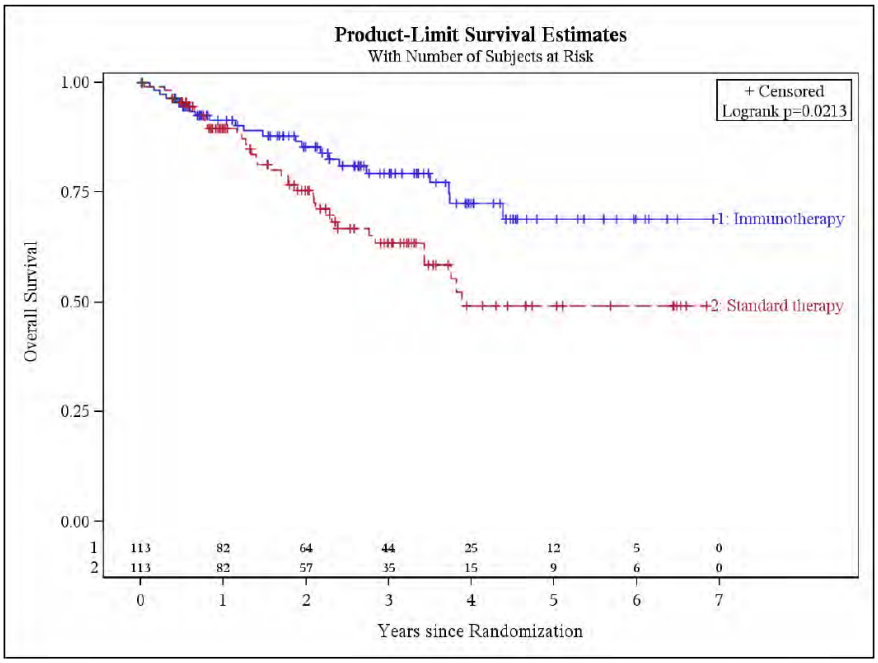
検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）の結果においても，免疫療法＋RA 群の OS は RA 療法群と比較して統計学的に有意な改善が確認された（p 値=0.0213）．2 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 85%（78%，93%），RA 療法群で 75%（66%，84%）であった．なお，検証的有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群では 81%，RA 療法群では 68%であった．

図 2.7.3.3.2.2.3-1　OS のカプラン・マイヤー曲線（ITT 解析対象集団）（DIV-NB-301 試験）

主解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）



検証的解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）



Immunotherapy：免疫療法＋RA，Standard Therapy：RA 療法
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Figure 11-3，Figure 11-4

表 2.7.3.3.2.2.3-1　OS（ITT 解析対象集団）（DIV-NB-301 試験）

	免疫療法＋RA (n=113)	RA 療法 (n=113)	p 値
主解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）			
OS	—	—	0.0223*1
2 年 OS，%（95%CI）	86.2% (78.8%, 93.6%)	74.5% (65.2%, 83.9%)	—
検証的解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）			
OS	—	—	0.0213*
2 年 OS，%（95%CI）	85.4% (78.2%, 92.6%)	75.3% (66.4%, 84.2%)	—

CI=信頼区間，n=被験者数，OS=全生存率，RA=isotretinoin
＊：ログランク検定
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-5，Table 11-6

検証的有効性解析の 3 年後に，OS のフォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）を行い，結果を表 2.7.3.6-2 に示した．3 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 82%（75%，89%），RA 療法群で 68%（59%，77%）であった．なお，フォローアップ解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群では 75%，RA 療法群では 61%であった（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.2.2.2.2 参照）．

2.7.3.3.2.2.4　国外 DIV-NB-302 試験

副次評価項目 OS について，ITT 解析対象集団における解析結果を表 2.7.3.3.2.2.4-1 に，カプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.2.2.4-1 に示した．

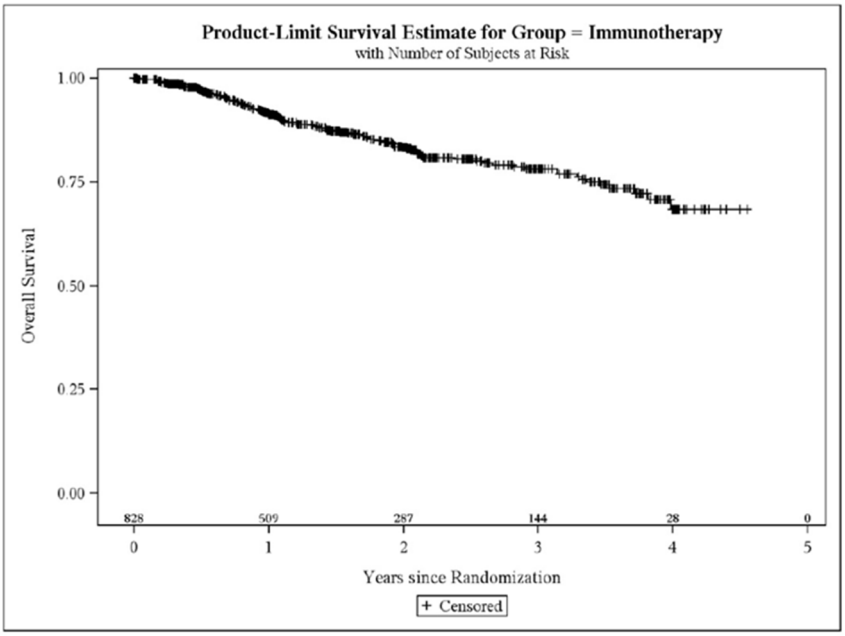
2 年 OS 推定値（95%CI）は 83%（80%，87%）であり，解析時点で打ち切りとなった被験者は 714 例（86%）であった．本試験から得られたデータは，DIV-NB-301 試験の結果を支持するものであった．

表 2.7.3.3.2.2.4-1　OS（ITT 解析対象集団）（DIV-NB-302 試験）

	免疫療法＋RA n=828
2 年 OS，%（95%CI）	83.3% (80.0%, 86.5%)
打ち切りとなった被験者，n (%)	714 (86.2%)

CI=信頼区間，n=被験者数，OS=全生存率，RA=isotretinoin
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Table 11-3

図 2.7.3.3.2.2.4-1　OS のカプラン・マイヤー曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2013 年 12 月 31 日）（DIV-NB-302 試験）



Immunotherapy：免疫療法＋RA
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Figure 11-2

2.7.3.3.2.3　無増悪生存期間

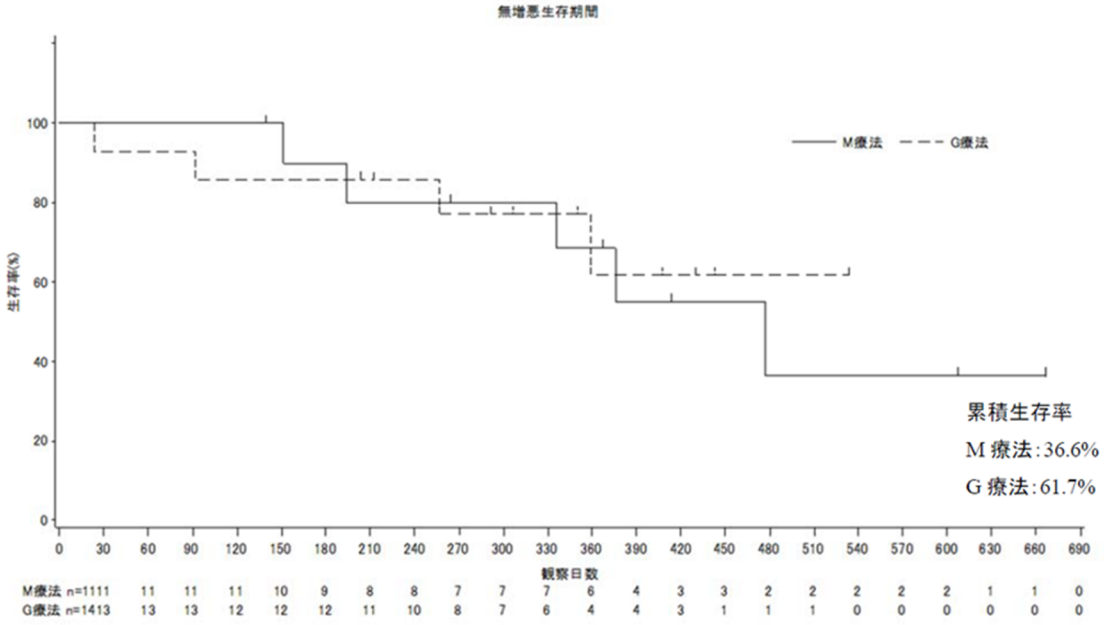
国内 GD2-PI 試験における追跡調査結果に基づく被験者の転帰の集計結果では，M 療法 11 例のうち，増悪が確認された被験者は，2014 年度後期及び 2015 年度前期でそれぞれ 3 例（27.3%）及び 2 例（18.2%）であった．G 療法 14 例のうち，増悪が確認された被験者は，2014 年度後期及び 2015 年度前期共に 2 例（14.3%）であった（5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-11 参照）．

無増悪生存期間を国内 GD2-PI 試験及び GD2-PII 試験で検討した．FAS におけるカプラン・マイヤー曲線をそれぞれ図 2.7.3.3.2.3-1 及び図 2.7.3.3.2.3-2 に示した．GD2-PII 試験の FAS における無増悪生存期間を表 2.7.3.3.2.3-1 に示した．

GD2-PI 試験では，FAS（M 療法 11 例，G 療法 14 例）における無増悪生存期間（平均値±SD）は，M 療法で 386.1±42.8 日，G 療法で 307.2±33.1 日であった．無増悪生存期間についての累積生存率は，それぞれ 36.6%及び 61.7%であった．

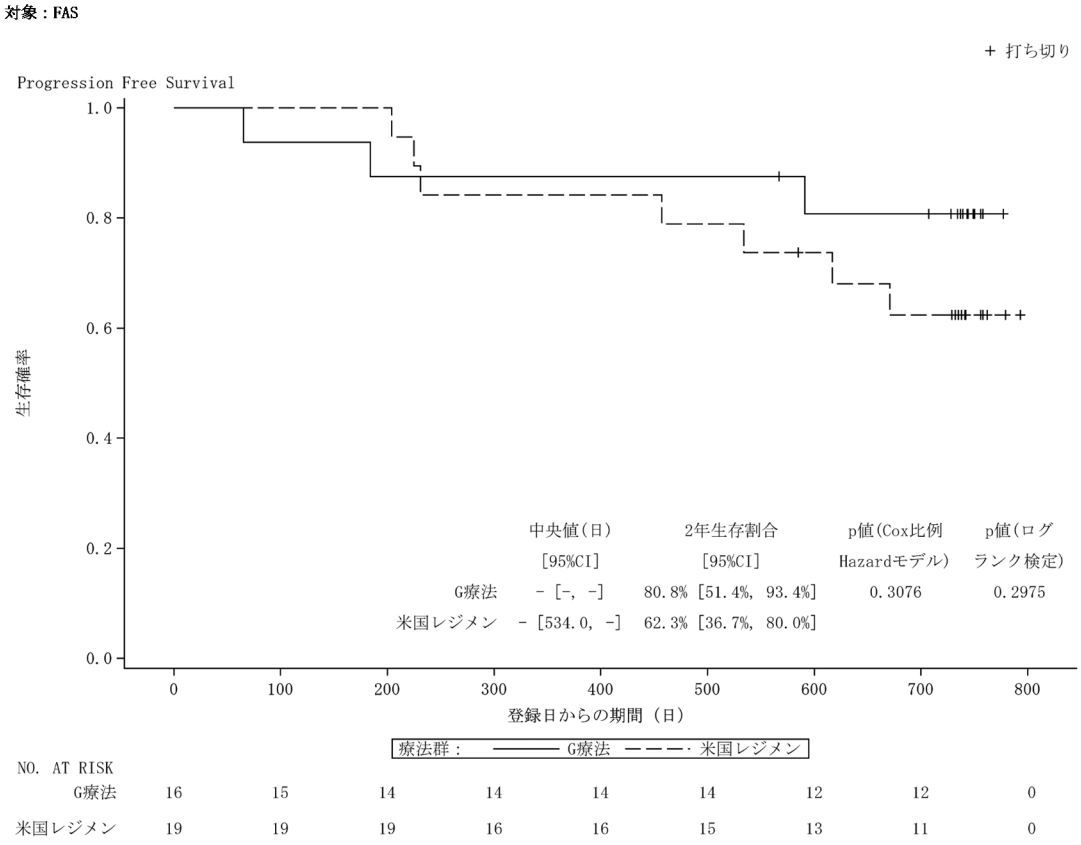
GD2-PII 試験では，最終解析の時点（登録日から 2 年間の追跡データ）でイベント（死因を問わない全死亡，再発，増悪）が認められた被験者は，G 療法で 3 例，米国レジメンで 7 例であり，いずれのイベントも再発又は増悪であった．無増悪生存期間について，中央値は両療法群共に推定されず，統計学的に有意な群間差は見られなかった（Cox 比例ハザードモデル：p = 0.3076）．最終解析時点での FAS（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）における 2 年無増悪生存率は，G 療法で 80.8%（95%CI：51.4%，93.4%），米国レジメンで 62.3%（95%CI：36.7%，80.0%）であった．

図 2.7.3.3.2.3-1　無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（FAS）（GD2-PI 試験）



引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：図 11-3

図 2.7.3.3.2.3-2　無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（FAS）（GD2-PII 試験）



引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：図 11-7

表 2.7.3.3.2.3-1 無増悪生存期間（FAS）（GD2-PII 試験）

		G 療法 (n=16)	米国レジメン (n=19)
無増悪生存期間			
	中央値（日），95%信頼区間*	- [-, -]	- [534.0, -]
	2 年生存率，95%信頼区間	80.8% [51.4%, 93.4%]	62.3% [36.7%, 80.0%]
群間比較	p 値（Cox 比例 Hazard モデル）	0.3076	-
	p 値（ログランク検定）	0.2975	-

n=被験者数
* Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した，- : 未達
登録日から 2 年間の追跡データの解析結果
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 11-9

2.7.3.3.2.4 腫瘍縮小効果

2.7.3.3.2.4.1 INRC 効果判定

2.7.3.3.2.4.1.1 国内 GD2-PI 試験

FAS における測定可能病変及び測定不能病変に対する INRC 効果判定の集計結果を表 2.7.3.3.2.4.1.1-1 に，新病変の出現の有無及び INRC 効果判定の集計結果を表 2.7.3.3.2.4.1.1-2 に示した．

測定可能病変及び測定不能病変について，M 療法，G 療法共にベースラインで「病変なし」と評価された被験者のうち，コース 2，4，6 後及び治療完了又は中止後に新たに「病変あり」と判定された被験者はなかった．

測定可能病変について，M 療法，G 療法共にベースラインで「病変あり」と評価された被験者のうち，コース 2，4，6 後及び治療完了又は中止後に「病変なし」となった被験者はなかった．

測定不能病変について，ベースラインで「病変あり」と評価された被験者のうち，コース 2，4，6 後及び治療完了又は中止後に「病変なし」と判定された被験者の割合は，M 療法でそれぞれ 20.0%（2/10 例），22.2%（2/9 例），25.0%（2/8 例）及び 33.3%（3/9 例）であり，G 療法でそれぞれ 0%（0/12 例），8.3%（1/12 例），12.5%（1/8 例）及び 7.7%（1/13 例）であった．

骨髄病変については，被験者のほとんどが検査未施行であった（5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-5 参照）．

表 2.7.3.3.2.4.1.1-1 INRC 効果判定：測定可能病変及び測定不能病変（FAS）（GD2-PI 試験）

項目		M 療法	G 療法		ベースライン			
					M 療法 (n=11)		G 療法 (n=14)	
					病変なし 例数（%）	病変あり 例数（%）	病変なし 例数（%）	病変あり 例数（%）
測定可能病変	コース 2	(n=10)	(n=12)	病変なし	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (33.3)	0 (0.0)
				病変あり	0 (0.0)	9 (90.0)	0 (0.0)	8 (66.7)
	コース 4	(n=9)	(n=12)	病変なし	1 (11.1)	0 (0.0)	4 (33.3)	0 (0.0)
				病変あり	0 (0.0)	8 (88.9)	0 (0.0)	8 (66.7)
	コース 6	(n=8)	(n=8)	病変なし	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
				病変あり	0 (0.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	6 (75.0)
	治療完了／中止	(n=9)	(n=13)	病変なし	2 (22.2)	0 (0.0)	5 (38.5)	0 (0.0)
				病変あり	0 (0.0)	7 (77.8)	0 (0.0)	8 (61.5)
測定不能病変	コース 2	(n=10)	(n=12)	病変なし	6 (60.0)	2 (20.0)	7 (58.3)	0 (0.0)
				病変あり	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	5 (41.7)
	コース 4	(n=9)	(n=12)	病変なし	5 (55.6)	2 (22.2)	7 (58.3)	1 (8.3)
				病変あり	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	4 (33.3)
	コース 6	(n=8)	(n=8)	病変なし	4 (50.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)
				病変あり	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (37.5)
	治療完了／中止	(n=9)	(n=13)	病変なし	5 (55.6)	3 (33.3)	9 (69.2)	1 (7.7)
				病変あり	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (23.1)

n=被験者数
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-4

治療完了又は中止時に新病変は G 療法で 1 例（7.7%）に認められ，M 療法では認められなかった．

INRC 効果判定結果では，奏効割合（CR＋VGPR＋PR）は，M 療法，G 療法共にコースが進むにつれて増加した．治療完了又は中止時の奏効割合（CR＋VGPR＋PR）は M 療法 25.0%（2/8 例）で，G 療法 30.0%（3/10 例）であった．

治療完了又は中止時の効果判定結果は，M 療法では，1 例（12.5%）が CR，1 例（12.5%）が PR，5 例（62.5%）が NR/SD で，1 例（12.5%）が PD であった．G 療法では，1 例（10.0%）が CR，2 例（20.0%）が PR，5 例（50.0%）が NR/SD で，2 例（20.0%）が PD であった．

表 2.7.3.3.2.4.1.1-2　INRC 効果判定：新病変の出現及び効果判定（FAS）（GD2-PI 試験）

項目		M 療法	G 療法		M 療法 (n=11) 例数（%）	G 療法 (n=14) 例数（%）
新病変出現の有無	コース 2	(n=10)	(n=12)	なし	10 (100.0)	12 (100.0)
				あり	0 (0.0)	0 (0.0)
	コース 4	(n=9)	(n=12)	なし	9 (100.0)	11 (91.7)
				あり	0 (0.0)	1 (8.3)
	コース 6	(n=8)	(n=8)	なし	7 (87.5)	8 (100.0)
				あり	1 (12.5)	0 (0.0)
	治療完了／中止	(n=9)	(n=13)	なし	9 (100.0)	12 (92.3)
				あり	0 (0.0)	1 (7.7)
効果判定	コース 2	(n=10)	(n=10)	CR	0 (0.0)	1 (10.0)
				VGPR	0 (0.0)	0 (0.0)
				PR	0 (0.0)	0 (0.0)
				MR	0 (0.0)	0 (0.0)
				NR/SD	10 (100.0)	7 (70.0)
				PD	0 (0.0)	2 (20.0)
	コース 4	(n=9)	(n=10)	CR	0 (0.0)	1 (10.0)
				VGPR	0 (0.0)	0 (0.0)
				PR	0 (0.0)	1 (10.0)
				MR	0 (0.0)	0 (0.0)
				NR/SD	7 (77.8)	7 (70.0)
				PD	2 (22.2)	1 (10.0)
	コース 6	(n=8)	(n=8)	CR	0 (0.0)	1 (12.5)
				VGPR	0 (0.0)	0 (0.0)
				PR	1 (12.5)	1 (12.5)
				MR	0 (0.0)	0 (0.0)
				NR/SD	6 (75.0)	5 (62.5)
				PD	1 (12.5)	1 (12.5)
	治療完了／中止	(n=8)	(n=10)	CR	1 (12.5)	1 (10.0)
				VGPR	0 (0.0)	0 (0.0)
				PR	1 (12.5)	2 (20.0)
				MR	0 (0.0)	0 (0.0)
				NR/SD	5 (62.5)	5 (50.0)
				PD	1 (12.5)	2 (20.0)

CR=完全奏効，MR=混合奏効，n=被験者数，NR=反応なし，PD=進行，PR=部分奏効，SD=安定，VGPR=非常に良い部分奏効
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-6

2.7.3.3.2.4.1.2　国内 GD2-PII 試験

FAS（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）のうち腫瘍残存例（G 療法 11 例，米国レジメン 12 例）における INRC に基づく効果判定では，両療法群共にいずれの時期においても CR，VGPR 又は PR と判定された被験者はいなかった．治療完了又は中止時の効果判定結果は，G 療法で 9 例が NR/SD，2 例が PD であり，米国レジメンで 2 例が MR，8 例が NR/SD，2 例が PD であった（5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 11-10 参照）．

2.7.3.3.2.4.2 RECIST 効果判定

2.7.3.3.2.4.2.1 国内 GD2-PI 試験

FAS における標的病変及び非標的病変に対する RECIST 効果判定の集計結果を表 2.7.3.3.2.4.2.1-1 に，RECIST 効果判定に基づく時点効果及び最良総合効果の集計結果をそれぞれ表 2.7.3.3.2.4.2.1-2 及び表 2.7.3.3.2.4.2.1-3 に示した．

標的病変及び非標的病変について，M 療法，G 療法共にベースラインで「病変なし」と評価された被験者のうち，コース 2，4，6 後及び治療完了又は中止後に新たに「病変あり」と判定された被験者はいなかった．

標的病変について，M 療法，G 療法共にベースラインで「病変あり」と評価された被験者のうち，コース 2，4，6 後及び治療完了又は中止後に「病変なし」となった被験者はなかった．

非標的病変について，ベースラインで「病変あり」と評価された被験者のうち，G 療法では，コース 2，4，6 後及び治療完了又は中止後に「病変なし」となった被験者の割合は，それぞれ 8.3%（1/12 例），8.3%（1/12 例），12.5%（1/8 例）及び 7.7%（1/13 例）であり，M 療法では治療完了又は中止後に 10.0%（1/10 例）であった．

骨髄病変については，被験者のほとんどが検査未施行であったが，M 療法では治療完了又は中止時での消失率は 40.0%（4/10 例）であった（5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-8 参照）．

表 2.7.3.3.2.4.2.1-1 RECIST 効果判定：標的病変及び非標的病変（FAS）（GD2-PI 試験）

項目		M 療法	G 療法		ベースライン			
					M 療法 (n=11)		G 療法 (n=14)	
					病変なし 例数（%）	病変あり 例数（%）	病変なし 例数（%）	病変あり 例数（%）
標的病変	コース 2	(n=10)	(n=12)	病変なし	2 (20.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	0 (0.0)
				病変あり	0 (0.0)	8 (80.0)	0 (0.0)	7 (58.3)
	コース 4	(n=9)	(n=12)	病変なし	2 (22.2)	0 (0.0)	5 (41.7)	0 (0.0)
				病変あり	0 (0.0)	7 (77.8)	0 (0.0)	7 (58.3)
	コース 6	(n=8)	(n=8)	病変なし	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)
				病変あり	0 (0.0)	6 (75.0)	0 (0.0)	5 (62.5)
	治療完了／中止	(n=10)	(n=13)	病変なし	2 (20.0)	0 (0.0)	6 (46.2)	0 (0.0)
				病変あり	0 (0.0)	8 (80.0)	0 (0.0)	7 (53.8)
非標的病変	コース 2	(n=10)	(n=12)	病変なし	4 (40.0)	0 (0.0)	6 (50.0)	1 (8.3)
				病変あり	0 (0.0)	6 (60.0)	0 (0.0)	5 (41.7)
	コース 4	(n=9)	(n=12)	病変なし	4 (44.4)	0 (0.0)	6 (50.0)	1 (8.3)
				病変あり	0 (0.0)	5 (55.6)	0 (0.0)	5 (41.7)
	コース 6	(n=8)	(n=8)	病変なし	4 (50.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	1 (12.5)
				病変あり	0 (0.0)	4 (50.0)	0 (0.0)	4 (50.0)
	治療完了／中止	(n=10)	(n=13)	病変なし	5 (50.0)	1 (10.0)	7 (53.8)	1 (7.7)
				病変あり	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	5 (38.5)

n=被験者数
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-7

RECIST 効果判定に基づく時点効果の集計結果において，標的病変のある被験者では，M 療法，G 療法共に，いずれのコースでもほとんどの被験者が SD と判定された．M 療法の最終コースでは CR が 1 例（12.5%），PR が 1 例（12.5%），SD が 6 例（75.0%）で，PD はなかった．G 療法の最終コースでは SD が 6 例（85.7%），PD が 1 例（14.3%）であった．

標的病変のない被験者では，M 療法のコース 2 及び 4 では 2 例全例が Non-CR/Non-PD，コース 6 では Non-CR/Non-PD 及び PD が各 1 例(各 50.0%)で，最終コースでは Non-CR/Non-PD が 1 例（100%）であった．G 療法では，いずれのコースでも CR が 1 例（33.3%），Non-CR/Non-PD が 2 例（66.7%）であった．

CBR（PR＋CR＋5 ヵ月以上の SD）は，M 療法で 72.7%，G 療法で 57.1%であった．

表 2.7.3.3.2.4.2.1-2 RECIST 効果判定：時点効果（FAS）（GD2-PI 試験）

項目			M 療法	G 療法		M 療法 (n=11) 例数（%）	G 療法 (n=14) 例数（%）
時点効果	コース 2	標的病変あり（ベースライン）	(n=8)	(n=7)	CR	0 (0.0)	0 (0.0)
					PR	0 (0.0)	0 (0.0)
					SD	8 (100.0)	7 (100.0)
					PD	0 (0.0)	0 (0.0)
					NE	0 (0.0)	0 (0.0)
		標的病変なし（ベースライン）	(n=2)	(n=3)	CR	0 (0.0)	1 (33.3)
					Non-CR/Non-PD	2 (100.0)	2 (66.7)
					PD	0 (0.0)	0 (0.0)
					NE	0 (0.0)	0 (0.0)
	コース 4	標的病変あり（ベースライン）	(n=7)	(n=7)	CR	0 (0.0)	0 (0.0)
					PR	0 (0.0)	0 (0.0)
					SD	7 (100.0)	6 (85.7)
					PD	0 (0.0)	1 (14.3)
					NE	0 (0.0)	0 (0.0)
		標的病変なし（ベースライン）	(n=2)	(n=3)	CR	0 (0.0)	1 (33.3)
					Non-CR/Non-PD	2 (100.0)	2 (66.7)
					PD	0 (0.0)	0 (0.0)
					NE	0 (0.0)	0 (0.0)
	コース 6	標的病変あり（ベースライン）	(n=6)	(n=5)	CR	0 (0.0)	0 (0.0)
					PR	1 (16.7)	0 (0.0)
					SD	5 (83.3)	5 (100.0)
					PD	0 (0.0)	0 (0.0)
					NE	0 (0.0)	0 (0.0)
		標的病変なし（ベースライン）	(n=2)	(n=3)	CR	0 (0.0)	1 (33.3)
					Non-CR/Non-PD	1 (50.0)	2 (66.7)
					PD	1 (50.0)	0 (0.0)
					NE	0 (0.0)	0 (0.0)
	最終コース	標的病変あり（ベースライン）	(n=8)	(n=7)	CR	1 (12.5)	0 (0.0)
					PR	1 (12.5)	0 (0.0)
					SD	6 (75.0)	6 (85.7)
					PD	0 (0.0)	1 (14.3)
					NE	0 (0.0)	0 (0.0)
		標的病変なし（ベースライン）	(n=1)	(n=3)	CR	0 (0.0)	1 (33.3)
					Non-CR/Non-PD	1 (100.0)	2 (66.7)
					PD	0 (0.0)	0 (0.0)
					NE	0 (0.0)	0 (0.0)
CBR						72.7	57.1

CBR=clinical benefit ratio，CR=完全奏効，n=被験者数，NE=評価不能，Non-CR=不完全奏効，

Non-PD=非進行，PD=進行，PR=部分奏効，SD=安定
1）17G／21G：2 例ともベースラインの時点で標的・非標的共に病変なしであったため，時点効果の判定は不要.
2）18G：コース 5 完遂，追加コース希望なしのため，コース 6 は行っていないため，時点効果の判定は不要.
3）11G：コース 4 後に毒性中止となり，コース 4 の時点効果は判定されているが，RECIST の治療完了／中止後の症例報告書（case report form：CRF）が回収されていないため，最終コースの時点効果のデータは欠測.
4）24M：コース 6 治療中に増悪中止となり，コース 6 の時点効果は判定されているが，RECIST の治療完了／中止後の CRF が回収されていないため，最終コースの時点効果のデータは欠測.
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-9

RECIST 効果判定に基づく最良総合効果の集計結果では，M 療法の最終コースで PR が 1 例（11.1%），G 療法の最終コースでは CR が 1 例（10.0%）であった．M 療法，G 療法共に奏効例が認められた.

表 2.7.3.3.2.4.2.1-3　RECIST 最良総合効果（FAS）（GD2-PI 試験）

項目		M 療法	G 療法		M 療法 (n=11) 例数（%）	G 療法 (n=14) 例数（%）
最良総合効果	コース 4	(n=9)	(n=10)	CR	0 (0.0)	1 (10.0)
				PR	0 (0.0)	0 (0.0)
				SD	9 (100.0)	8 (80.0)
				PD	0 (0.0)	1 (10.0)
				NE	0 (0.0)	0 (0.0)
	コース 6	(n=8)	(n=8)	CR	0 (0.0)	1 (12.5)
				PR	1 (12.5)	0 (0.0)
				SD	6 (75.0)	7 (87.5)
				PD	1 (12.5)	0 (0.0)
				NE	0 (0.0)	0 (0.0)
	最終コース	(n=9)	(n=10)	CR	0 (0.0)	1 (10.0)
				PR	1 (11.1)	0 (0.0)
				SD	8 (88.9)	8 (80.0)
				PD	0 (0.0)	1 (10.0)
				NE	0 (0.0)	0 (0.0)

CR=完全奏効，n=被験者数，NE=評価不能，PD=進行，PR=部分奏効，SD=安定
1）17G/21G：2 例ともベースラインの時点で標的・非標的共に病変なしであったため，最良総合効果の判定は不要.
2）18G：コース 5 完遂，追加コース希望なしのため，コース 6 は行っていないため，最良総合効果の判定は不要.
3）11G：コース 4 後に毒性中止となり，コース 4 の最良総合効果は判定されているが，RECIST の治療完了／中止後の CRF が回収されていないため，最終コースの最良総合効果のデータは欠測.
4）24M：コース 6 治療中に増悪中止となり，コース 6 の最良総合効果は判定されているが，RECIST の治療完了／中止後の CRF が回収されていないため，最終コースの最良総合効果のデータは欠測.
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-10

2.7.3.3.2.4.2.2　国内 GD2-PII 試験

FAS のうち腫瘍残存例における RECIST に基づく最良総合効果を表 2.7.3.3.2.4.2.2-1 に示した．腫瘍残存例（G 療法 11 例，米国レジメン 12 例）では，両療法群共に，RECIST に基づく最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者はいなかった．G 療法では PD が 2 例，評価不能（not evaluable：NE）が 9 例であり，米国レジメンでは SD が 2 例，PD が 2 例，NE が 8 例であった．

表 2.7.3.3.2.4.2.2-1　RECIST 最良総合効果（FAS）（GD2-PII 試験）

	症例数	最良総合効果					奏効例数	奏効割合（%）	奏効割合の両側95%信頼区間
		CR	PR	SD	PD	NE			
G 療法 (n=16)									
腫瘍残存例	11	0	0	0	2	9	0	0.0	0.0 - 28.5
米国レジメン (n=19)									
腫瘍残存例	12	0	0	2	2	8	0	0.0	0.0 - 26.5

CR=完全奏効，n=被験者数，NE=評価不能，PD=進行，PR=部分奏効，SD=安定
奏効割合の信頼区間は，二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson 信頼区間）を用いて導出した
奏効は CR 又は PR，奏効割合は腫瘍残存例を分母とした
登録日から 2 年間の追跡データの解析結果
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 11-11

2.7.3.3.2.5　疾患ステータス及び尿中カテコラミン

疾患ステータス（寛解／SD，再発，PD，続発性悪性腫瘍又は死亡）は，有効性の副次評価項目として，国外 DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験で評価した．また，神経芽腫の腫瘍マーカーとして VMA 及び HVA を含む尿中カテコラミンをプロトコール治療開始前，コース 4 開始前（DIV-NB-302 試験のみ）並びにコース 6 における RA 最終投与から 2 週間以内に測定した．

DIV-NB-301 試験において，安全性解析対象集団（免疫療法＋RA 群 138 例，RA 療法群 111 例）におけるコース 1～6 の疾患ステータスの評価（データカット日：2009 年 6 月 30 日）では，死亡又は続発性悪性腫瘍は報告されなかった．疾患ステータスが「寛解／SD」であった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群と比較して RA 療法群で低い傾向が認められた（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-13 参照）．

DIV-NB-302 試験において，ITT 解析対象集団（828 例）におけるコース 1～6 の疾患ステータスの評価（データカット日：2013 年 12 月 31 日）では，被験者の多くは，プロトコール治療期間を通して「寛解／SD」であった．死亡はコース 1 及びコース 3 に各 1 例で報告され，続発性悪性腫瘍はいずれのコースにも報告されなかった（5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Table 11-6 参照）．

DIV-NB-301 試験では，試験期間中の尿中カテコラミン値はおおむね安定していた．尿中カテコラミン評価では大多数の被験者は「疾患の徴候なし」と報告された．

安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）では，尿中カテコラミン評価で「疾患進行／新規病変」が 9 例（免疫療法＋RA 群 2 例，RA 療法群 7 例）と報告された．

フォローアップ解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）では，上記の 9 例に加えて

4 例（免疫療法＋RA 群 2 例，RA 療法群 2 例）が新たに「疾患進行／新規病変」と報告された（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-individual-laboratory-tests-listed-by-patient-addendum：Listing 16.2.8.1.1，16.2.8.1.2 参照）．

DIV-NB-302 試験では，試験期間中の尿中カテコラミン値はおおむね安定していた．尿中カテコラミン評価では大多数の被験者は「疾患の徴候なし」と報告された．「疾患進行／新規病変」は 18 例（コース 2 で 2 例，コース 3 で 4 例，コース 4 で 3 例，コース 5 で 3 例．コース 6 で 6 例）と報告された．このうち，6 例を除き，いずれも PD により死亡又は試験中止に至った被験者であった（5.3.5.2.4-DIV-NB-302-individual-laboratory-tests-listed-by-patient-addendum：Listing 16.2.8.1 参照）．

これらの結果により，2 試験共に試験期間全体にわたって，免疫療法＋RA を受けた被験者の疾患がほぼ安定していたことが示唆された．

2.7.3.3.2.6　MRD

国外 DIV-NB-301 試験では，COG は無作為化された被験者の入手可能な MRD データ（MIBG スキャン及び RT-PCR データを含む）に関する解析を行った．MIBG スキャンデータの中央解析では，ベースラインの Curie スコアに免疫療法＋RA 群と RA 療法群で有意差はなかった．被験者を「ベースラインの Curie スコアが 0」と「ベースラインの Curie スコアが 0 超」の 2 つのグループに分類し，被験者全体及び療法群ごとに，EFS 及び OS にグループ間で差があるかどうかをそれぞれ検討した．その結果，被験者全体で検討した場合，「ベースラインの Curie スコアが 0」の被験者では，割り付けられた治療に関わらず，「ベースラインの Curie スコアが 0 超」の被験者と比較して統計学的に有意な EFS 改善が認められた（p 値=0.0041）．療法群ごとに検討した場合，RA 療法群では EFS と OS のいずれにおいても，ベースラインの Curie スコアによる差は認められなかった．しかしながら，免疫療法＋RA 群の「ベースラインの Curie スコアが 0」の被験者では，「ベースラインの Curie スコアが 0 超」の被験者と比較して，EFS（p 値=0.0005）及び OS（p 値=0.0433）の両方で統計学的に有意な改善が認められた（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-survival-analysis-of-anbl0032 参照）．COG は被験者 40 例より収集した RT-PCR データに関する予備解析も行った．TaqMan® Low Density Array を用いて 5 つの神経芽腫遺伝子（クロモグラニン，ダブルコルチン，ドーパ脱炭酸酵素，paired-like homeobox 2B 及びチロシン水酸化酵素）について解析した結果，残存骨髄病変及び EFS アウトカムとの間に関連性は認められなかった（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-quantitation-of-NB-cells 参照）．

2.7.3.3.2.7 ADCC 活性

2.7.3.3.2.7.1 国内 GD2-PI 試験

副次目的としてミリモスチム，フィルグラスチム，テセロイキンによる ADCC 活性増加効果を検討した．

M 療法 5 例は，健常人による予備実験の経験に基づき，白血球を好中球と単核球に分離してそれぞれの ADCC 活性を測定した．その後，患者検体においては好中球と単核球に分離することが困難であると判断し，残りの 20 例（M 療法 6 例，G 療法 14 例）は好中球を分離しないで ADCC 活性を測定した．

免疫解析では，M 療法，G 療法共に ADCC 活性の測定と免疫細胞の治療による経時的動態は，計測可能であった．ADCC 活性は M 療法，G 療法共に測定可能，かつエフェクター細胞（effector cell）と標的細胞（target cell）の比（以下，E：T）=10 とした際での活性値は同等レベルを示し，当該免疫療法期間中は維持されていたことが示唆された．G 療法においてナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞数の経時的な上昇傾向が認められた．ADCC 活性と好中球，NK 細胞及び単球の相関を明確に示唆するデータは得られなかった．

テラスキャンを用いた ADCC 活性測定では，全被験者を合わせた ADCC 活性の経時的変化はコースを経るごとに低下していく傾向にあった．これは主に M 療法に顕著な傾向で G 療法では開始を 1 としたときに最終コース開始時にほぼ同等の 1 に近い状態であった．つまり G 療法において ADCC 活性が経時的に維持できる傾向にあった．

フローサイトメトリーを用いた細胞表面抗原解析では，ADCC に直接関与する免疫細胞数の推移を解析し，好中球数は M 療法，G 療法共に穏やかにコースと共に減少した．NK 細胞数は G 療法でのみコースと共に上昇した．単球数は好中球数と同様の推移を示した．

電気化学発光法を用いた血中サイトカイン等の解析では，ADCC 活性と各免疫細胞の直接の相関を示唆するデータは得られなかった．

2.7.3.3.2.7.2 国内 GD2-PII 試験

有効性を補強する情報を得るために，副次的評価項目として ADCC 活性を測定し，G 療法を米国レジメンと比較検討すると共に，臨床評価との関連性を探索することとした．

患者採血 10 mL から Ficoll-Paque を用いた比重遠心法により末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cell：PBMC）及び顆粒球を回収し，測定試料とした．

テラスキャンを用いた ADCC 活性測定では，測定試料をカルセインで処理した GD2 抗発現細胞株である TGW 細胞と GD2 抗体と 4 時間共培養し，共培養前後で標的細胞の蛍光強度をテラスキャンで測定した．フローサイトメトリーを用いた細胞表面抗原解析では，測定試料を抗体で染色し，好中球数・NK 細胞数・単球数をフローサイトメトリーにより計測した．

テラスキャンを用いた ADCC 活性測定では，E：T 比 10 が最も典型的な値を得られると考え，E：T=10 とした際の ADCC 活性を米国レジメンと G 療法群で比較した．ADCC 活性は，ポピュレーションカイネティックにおいて「コース 2 の Day 22 以降コース 3 の治療開

始前」及び「コース 5 の Day 22 以降コース 6 の治療開始前」に，G 療法で米国レジメンに比べてやや高い傾向が示されたが，両療法群で有意な群間差はなかった．よって，G 療法群の ADCC 活性が米国レジメンに比して劣ることはないと考えられた．

また，各コース開始前の PBMC 中の各免疫細胞サブセットの割合（%）と ADCC 活性との相関を検索した．両療法群共に，NK 細胞を含めた特定の免疫サブセットに依存することなく，効果を発揮していることが示された．

以上の解析結果から，G 療法は米国レジメンに対して劣らない有用な治療法であることが示唆された（5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR16.1.13_ADCC 活性_解析報告書参照）．

2.7.3.3.3　サブグループにおける結果の比較

有効性のサブグループ解析は，国外 DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験で行われており，その結果を以下に示した．

2.7.3.3.3.1　INSS ステージ 4 の高リスク神経芽腫被験者における EFS 及び OS の解析結果

DIV-NB-301 試験で ITT 解析対象集団（データカット日：2009 年 1 月 13 日）における INSS ステージ 4 の被験者での EFS 及び OS の解析結果をそれぞれ表 2.7.3.3.3.1-1 及び表 2.7.3.3.3.1-2 に，カプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.3.1-1 及び図 2.7.3.3.3.1-2 に示した．

INSS ステージ 4 の被験者では，免疫療法＋RA 群の EFS には RA 療法群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（p 値=0.0150）．2 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 63%（52%，74%），RA 療法群で 42%（31%，54%）であった．なお，主要有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群では 66%，RA 療法群では 50%であった．

また，OS は RA 療法群と比較して免疫療法＋RA 群で統計学的に有意ではなかったものの，改善の傾向が認められた（p 値=0.0866）．2 年 OS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 85%（76%，93%），RA 療法群で 76%（66%，86%）であった．なお，主要有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，免疫療法＋RA 群では 80%，RA 療法群では 69%であった．

DIV-NB-302 試験で ITT 解析対象集団（データカット日：2013 年 12 月 31 日）における INSS ステージ 4 の被験者での EFS 及び OS の解析結果を表 2.7.3.3.3.1-2 に示した．

INSS ステージ 4 の被験者の 2 年 EFS 推定値（95%CI）は 65%（60%，70%）であった．解析時点で打ち切りとなった被験者は 236 例（64%）であった．INSS ステージ 4 の被験者の 2 年 OS 推定値（95%CI）は 84%（80%，88%）であった．解析時点で打ち切りとなった被験者は 299 例（81%）であった．

いずれの試験のサブグループでも改善の傾向は変わらず，サブグループによる効果の相違は認められなかった．

表 2.7.3.3.3.1-1　INSS ステージ 4 の被験者における EFS 及び OS の解析結果
（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）（DIV-NB-301 試験）

	免疫療法＋RA (n=89)	RA 療法 (n=92)	p 値
EFS	—	—	0.0150[*1]
2 年 EFS，%（95% CI）	62.9% (51.5%, 74.2%)	42.3% (31.0%, 53.6%)	—
OS	—	—	0.0866[*1]
2 年 OS，%（95% CI）	84.5% (75.9%, 93.0%)	75.7% (65.8%, 85.6%)	—

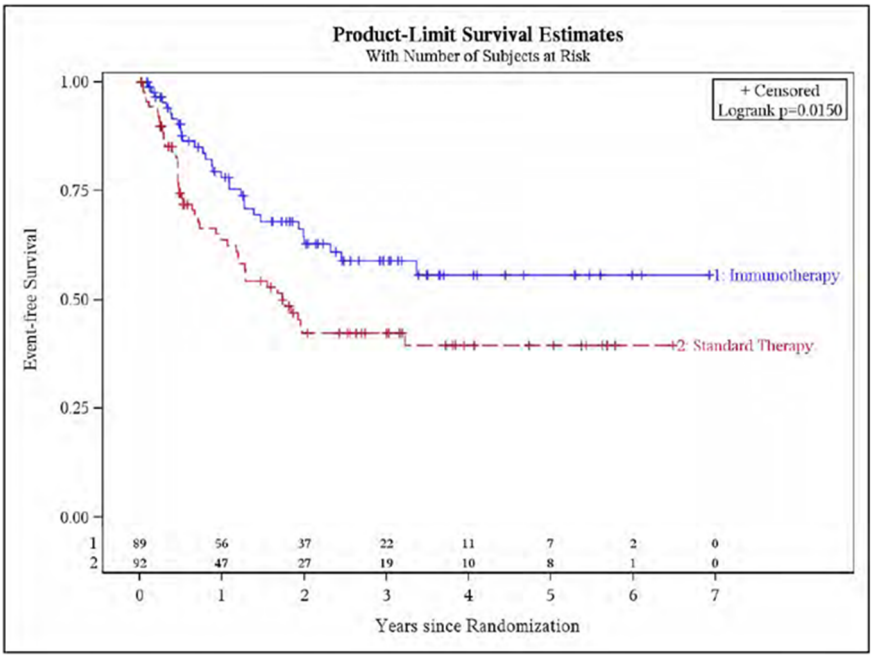
CI=信頼区間，EFS=無イベント生存率，n=被験者数，OS=全生存率，RA=isotretinoin
＊1：ログランク検定
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11 -7，Table 11-9

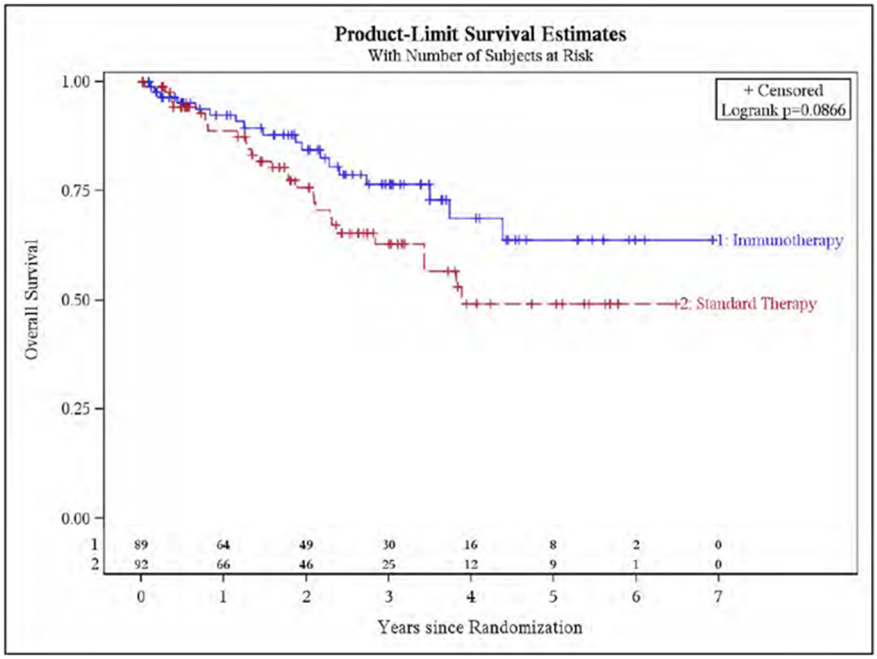
表 2.7.3.3.3.1-2　INSS ステージ 4 の被験者における EFS 及び OS の解析結果
（ITT 解析対象集団，データカット日：2013 年 12 月 31 日）（DIV-NB-302 試験）

	免疫療法＋RA (n=371)
2 年 EFS，%（95%CI）	64.7% (59.6%, 69.8%)
打ち切りとなった被験者，n (%)	236 (63.6%)
2 年 OS，%（95%CI）	83.8% (79.8%, 87.8%)
打ち切りとなった被験者，n (%)	299 (80.6%)

CI=信頼区間，EFS=無イベント生存率，n=被験者数，RA=isotretinoin
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Table 11-4，Table 11-5

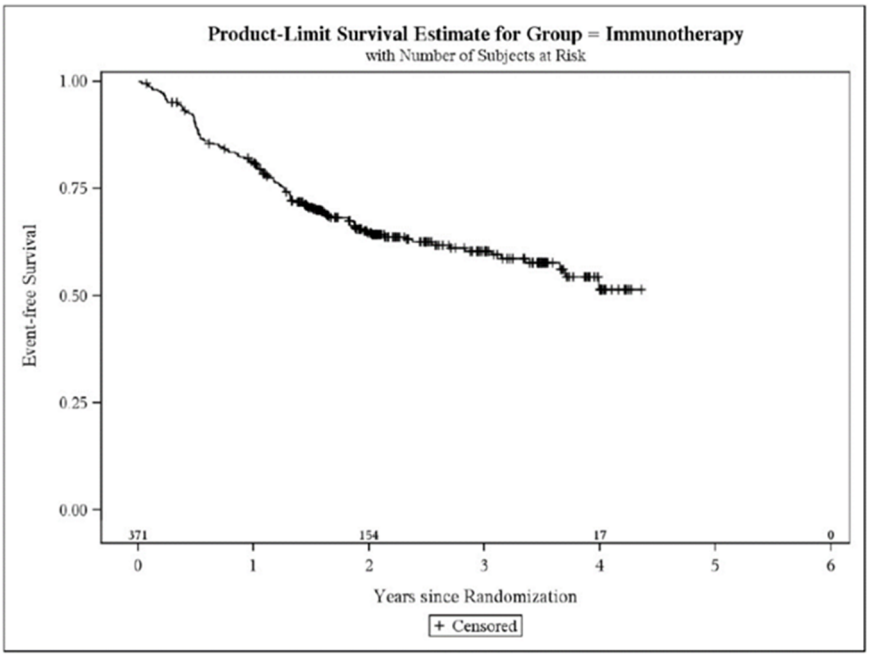
図 2.7.3.3.3.1-1　INSS ステージ 4 の被験者における EFS（上図）及び OS（下図）のカプラン・マイヤー曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）（DIV-NB-301 試験）

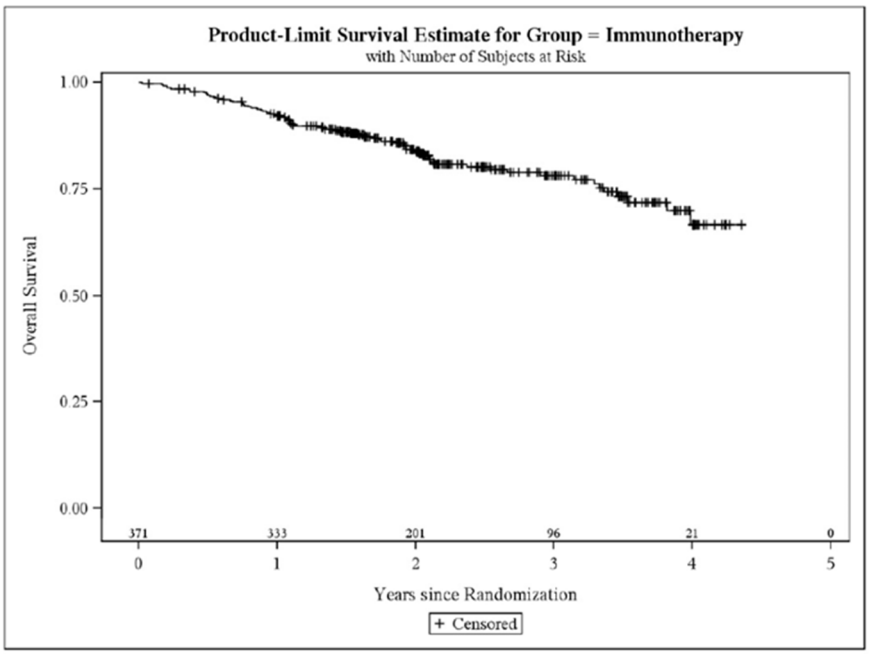




Immunotherapy：免疫療法＋RA，Standard Therapy：RA 療法
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Figure 11-5，Figure 11-7

図 2.7.3.3.3.1-2　INSS ステージ 4 の被験者における EFS（上図）及び OS（下図）のカプラン・マイヤー曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2013 年 12 月 31 日）（DIV-NB-302 試験）





Immunotherapy：免疫療法＋RA
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Figure 11-3，Figure 11-4

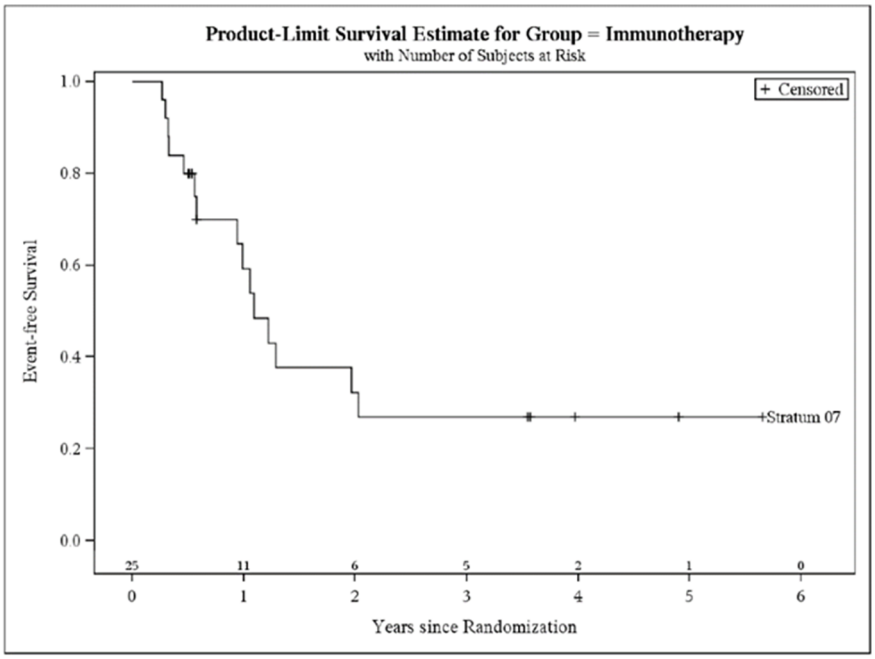
2.7.3.3.3.2　Stratum 07 の被験者における EFS の解析結果

生検により残存病変が確認され，免疫療法＋RA を受けた被験者（Stratum 07 の被験者）における EFS 評価を国外 DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験で実施し，国外 CCG-3891 試験のヒストリカル・コントロールとの比較を行った．CCG-3891 試験の被験者 37 例（残存病変が確認され，単独の RA 療法を受けた被験者）における 3 年 EFS 推定値は 12%±6%であった [12)]．

DIV-NB-301 試験の Stratum 07 の被験者における EFS のカプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.3.2-1 に示した．

DIV-NB-301 試験では，Stratum 07 の被験者 25 例を対象に EFS を評価した．2 年 EFS 推定値（95%CI）は 32%（11%，53%）（データカット日：2009 年 6 月 30 日），3 年後のフォローアップ解析での 3 年 EFS 推定値（95%CI）は 33%（16%，51%）（データカット日：2012 年 6 月 30 日）であり，いずれも CCG-3891 試験の被験者の 3 年 EFS 推定値より高かった．しかしながら，2 年及び 3 年 EFS 推定値は，DIV-NB-301 試験で免疫療法＋RA 群に無作為に割り付けられた被験者（生検で残存病変が認められなかった）における 2 年 EFS 推定値（66%（95%CI：56%，76%））より低かった．したがって，EFS は残存病変が認められる被験者でも免疫療法＋RA により改善されるものの，残存病変の認められない被験者の方が，より優れた改善効果を得ることが示唆された．

図 2.7.3.3.3.2-1　Stratum 07 の被験者における EFS のカプラン・マイヤー曲線
（Stratum 07 の被験者，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（DIV-NB-301 試験）

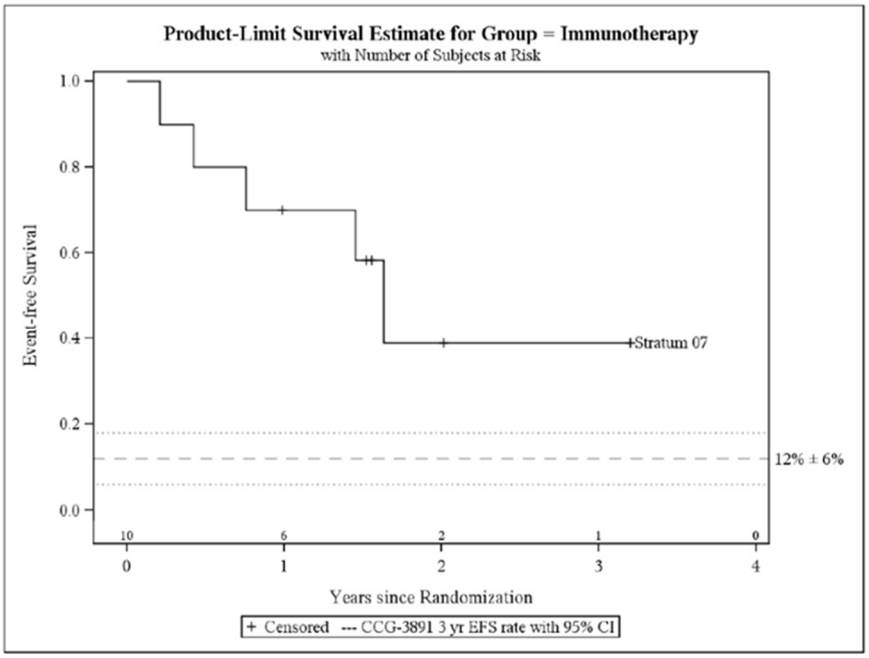


Stratum 07 の被験者：生検により残存病変が確認され，免疫療法＋RA 群に非無作為に割り付けられた被験者引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Figure 11-9

DIV-NB-302 試験の Stratum 07 の被験者における EFS のカプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3.3.3.2-2 に示した．

DIV-NB-302 試験では，Stratum 07 の被験者 10 例を対象に EFS を評価した．3 年 EFS の推定値（95%CI）は 39%（1%，77%）であり，解析時点（データカット日：2013 年 12 月 31 日）で打ち切りとなった被験者は 5 例（50%）であった．3 年 EFS 推定値は，CCG-3891 試験の被験者と比較して高く，DIV-NB-301 試験の Stratum 07 の被験者の 3 年 EFS 推定値（33%（95%CI ：16%，51%）と同程度であった．

図 2.7.3.3.3.2-2　Stratum 07 の被験者における EFS のカプラン・マイヤー曲線（Stratum 07 の被験者，データカット日：2013 年 12 月 31 日）（DIV-NB-302 試験）



Immunotherapy：免疫療法＋RA，Stratum 07 の被験者：生検により残存病変が確認された被験者
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body：Figure 11-5

2.7.3.3.3.3　予後因子別の EFS 及び OS の解析結果

予後因子別の EFS 及び OS の解析は国外 DIV-NB-301 試験で実施した．ITT 解析対象集団の全被験者（データカット日：2009 年 1 月 13 日）における予後因子別の EFS 及び OS の解析結果をそれぞれ表 2.7.3.3.3.3-1 及び表 2.7.3.3.3.3-2 に示した．

各予後因子について二分化したグループ間で比較した結果，以下の予後因子で EFS アウトカムに統計学的な有意差が認められた：診断カテゴリ上の年齢区分（p 値=0.0194），登録カテゴリ上の年齢区分（p 値=0.0066），INSS ステージ（p 値=0.0029）及び ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果（p 値=0.0439）．診断カテゴリ上の年齢区分及び登録カテゴリ上の年齢区分では「幼児及び青年」グループ，INSS ステージでは「ステージ 2a，3 及び 4s」グループ，ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果では「CR 及び VGPR」グループで，二分化したもう一方のグループと比較して EFS の改善が認められた．

表 2.7.3.3.3.3-1　予後因子別の EFS の解析結果

（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）（DIV-NB-301 試験）

ベースラインの予後因子	被験者数 (n=226) n (%)	2 年 EFS %（95%CI）	p 値[*1]
診断時の年齢	--	--	0.3355
18 ヵ月未満	8 (3.5%)	72.9% (40.6, 105)	--
18 ヵ月以上	218 (96.5%)	55.5% (47.8, 63.1)	--
診断カテゴリ上の年齢区分	--	--	0.0194[*2]
青年（12～18 歳）	5 (2.2%)	--	--
小児（2～11 歳）	150 (66.4%)	48.2% (38.7, 57.7)	--
幼児（28 日～23 ヵ月）	63 (27.9%)	70.5% (58.9, 82.1)	--
不明	8 (3.5%)	--	--
登録カテゴリ上の年齢区分	--	--	0.0066[*2]
青年（12～18 歳）	5 (2.2%)	--	--
小児（2～11 歳）	191 (84.5%)	51.0% (42.6, 59.4)	--
幼児（28 日～23 ヵ月）	30 (13.3%)	78.9% (65.0, 92.9)	--
INSS ステージ	--	--	0.0029[*3]
ステージ 2a	4 (1.8%)	86.6% (72.1, 101)	--
ステージ 3	26 (11.5%)	--	--
ステージ 4s	2 (0.9%)	--	--
ステージ 4	181 (80.1%)	52.3% (44.1, 60.5)	--
不明	13 (5.8%)	--	--
MYCN 遺伝子	--	--	0.2898
増幅あり	81 (35.8%)	53.1% (41.0, 65.2)	--
増幅なし	103 (45.6%)	62.8% (52.0, 73.6)	--
不明	42 (18.6%)	--	--
DNA 倍数性	--	--	0.1589
二倍体	81 (35.8%)	48.5% (36.4, 60.5)	--
高二倍体	97 (42.9%)	62.1% (50.7, 73.5)	--
不明	48(21.2%)	--	--
腫瘍細胞の組織型	--	--	0.0957
予後良好の組織型	9 (4.0%)	88.9% (68.4, 109)	--
予後不良の組織型	149 (65.9%)	55.7% (46.6, 64.9)	--
不明	68 (30.1%)	--	--
ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果	--	--	0.0439[*4]
CR	78 (34.5%)	59.8% (51.4, 68.3)	--
VGPR	96 (42.5%)	--	--
PR	52 (23.0%)	45.1% (29.9, 60.3)	--
移植した幹細胞のタイプ	--	--	0.3397
腫瘍細胞除去を行った	57 (25.2%)	64.7% (51.8, 77.5)	--
腫瘍細胞除去を行わない	119 (52.7%)	55.7% (45.6, 65.7)	--
不明	50 (22.1%)	--	--

ASCT=自家幹細胞移植，CR=完全奏効，EFS=無イベント生存率，INSS=国際神経芽腫病期分類，n=被験者数，PR=部分奏効，VGPR=非常に良い部分奏効

＊1：p 値はログランク検定を用いて算出した．予後因子が「不明」の被験者は解析から除外した．

＊2：各年齢区分に関する p 値は，「小児」vs.「幼児及び青年」の比較における値を報告した．

＊3：INSS ステージに関する p 値は，「ステージ 4」vs.「ステージ 2a，3 及び 4s」の比較における値を報告した．

＊4：ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果に関する p 値は，「CR 及び VGPR」vs.「PR」の比較における値を報告した．

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-11 から一部改変

表 2.7.3.3.3.3-2　予後因子別の OS の解析結果

（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）（DIV-NB-301 試験）

ベースラインの予後因子	被験者数 (n=226) n (%)	2 年 OS % （95%CI）	p 値[*1]
診断時の年齢	--	--	0.8850
18 ヵ月未満	8 (3.5%)	72.9% (40.6, 105)	--
18 ヵ月以上	218 (96.5%)	80.6% (74.4, 86.7)	--
診断カテゴリ上の年齢区分	--	--	0.8453[*2]
青年（12～18 歳）	5 (2.2%)	--	--
小児（2～11 歳）	150 (66.4%)	82.2% (74.8, 89.6)	--
幼児（28 日～23 ヵ月）	63 (27.9%)	74.9% (63.8, 86.0)	--
不明	8 (3.5%)	--	--
登録カテゴリ上の年齢区分	--	--	0.2560[*2]
青年（12～18 歳）	5 (2.2%)	--	--
小児（2～11 歳）	191 (84.5%)	79.8% (73.0, 86.6)	--
幼児（28 日～23 ヵ月）	30 (13.3%)	81.7% (68.3, 95.0)	--
INSS ステージ	--	--	0.1218[*3]
ステージ 2a	4 (1.8%)	85.4% (70.1, 101)	--
ステージ 3	26 (11.5%)	--	--
ステージ 4s	2 (0.9%)	--	--
ステージ 4	181 (80.1%)	79.9% (73.3, 86.6)	--
不明	13 (5.8%)	--	--
MYCN 遺伝子	--	--	0.1934
増幅あり	81 (35.8%)	72.8% (62.0, 83.7)	--
増幅なし	103 (45.6%)	85.9% (77.7, 94.1)	--
不明	42 (18.6%)	--	--
DNA 倍数性	--	--	0.0068
二倍体	81 (35.8%)	72.2% (61.4, 82.9)	--
高二倍体	97 (42.9%)	85.4% (76.8, 94.0)	--
不明	48 (21.2%)	--	--
腫瘍細胞の組織型	--	--	0.1311
予後良好の組織型	9 (4.0%)	100.0% (100, 100)	--
予後不良の組織型	149 (65.9%)	81.0% (73.6, 88.4)	--
不明	68 (30.1%)	--	--
ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果	--	--	0.0175[*4]
CR	78 (34.5%)	84.8% (78.7, 90.9)	--
VGPR	96 (42.5%)	--	--
PR	52 (23.0%)	66.6% (51.6, 81.6)	--
移植した幹細胞のタイプ	--	--	0.9046
腫瘍細胞除去を行った	57 (25.2%)	83.3% (73.4, 93.3)	--
腫瘍細胞除去を行わない	119 (52.7%)	81.2% (73.2, 89.1)	--
不明	50 (22.1%)	--	--

ASCT=自家幹細胞移植，CR=完全奏効，INSS=国際神経芽腫病期分類，n=被験者数，OS=全生存率，PR=部分奏効，　VGPR=非常に良い部分奏効

＊1：p 値はログランク検定を用いて算出した．予後因子が「不明」の被験者は解析から除外した．

＊2：各年齢区分に関する p 値は，「小児」vs.「幼児及び青年」の比較における値を報告した．

＊3：INSS ステージに関する p 値は，「ステージ 4」vs.「ステージ 2a，3 及び 4s」の比較における値を報告した．

＊4：ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果に関する p 値は，「CR 及び VGPR」vs.「PR」の比較における値を報告した．

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-12 から一部改変

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内 GD2-PI 試験では，第 I 相パートにおいて神経芽腫の再発例を対象に，テセロイキンと M-CSF 製剤（ミリモスチム）を交互に併用する OP-08 免疫療法（M 療法）及びテセロイキンと G-CSF 製剤（フィルグラスチム）を交互に併用する OP-08 免疫療法（G 療法）で DLT 評価を行い，用量探索を行った．その結果，M 療法ではミリモスチム，OP-08 共に開始用量のレベル 1（600 万単位/m^2，17.5 mg/m^2）を，G 療法ではフィルグラスチム，OP-08 共に開始用量のレベル 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，OP-08 は開始用量のレベル 1（17.5 mg/m^2）を，テセロイキンは増量コホートの検討もなく，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．

第 IIa 相パートでは推奨用量を用い，神経芽腫の再発例及び高リスク初回治療寛解例に対する有効性及び安全性を検討した結果，M 療法，G 療法共に奏効が認められ，忍容性が良好であり，神経芽腫の再発例及び高リスク初回治療寛解例の治療法として，これら 2 療法の実行可能性が確認された．一方，M 療法に用いられたミリモスチムはヒト由来成分であり，原料確保の不安定さが懸念される．よって，GD2-PII 試験では，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 G-CSF 製剤（フィルグラスチム）を用いた G 療法を採用した．

国内 GD2-PII 試験では，高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例に対する維持療法として，国外で承認済みの OP-08 免疫療法の米国レジメンと国内の G 療法の EFS に関する非劣性を確認することとした．米国レジメンは国外 DIV-NB-301 試験の治療用量（2.7.3.1.1.3.2 項参照）を採用し，CSF レジメンと IL-2 レジメンを計 5 コース実施し，コース 6 は RA 単独内服のみとした（2.7.3.1.1.2.2 項参照）．G 療法は GD2-PI 試験で決定した推奨用量を採用し，米国レジメンに合わせて CSF レジメンを 3 コース，IL-2 レジメンを 3 コースと繰り返す 6 コースとした（2.7.3.1.1.2.2 項参照）．G 療法，米国レジメン共に 28±4 日を 1 コースとした．

登録日から 2 年間の追跡データを用いた最終解析では，有効性の主要評価項目 EFS について G 療法の米国レジメンに対する非劣性が確認された（2.7.3.3.2.1.2 項参照）．

以上を踏まえて，神経芽腫における用法・用量を以下のように推奨する．

- 28±4 日を 1 コースとし，計 6 コースとする．
- コース 1，3 及び 5 に，フィルグラスチム及び OP-08 を投与する（Day 1～Day 14 にフィルグラスチム 5 μg/kg を皮下注射し，Day 4～Day 7 にフィルグラスチム投与終了後 10 mL/kg の生理食塩水を 1 時間かけて投与した後に，OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 10～20 時間かけて点滴投与した．）
- コース 2，4 及び 6 に，テセロイキン及び OP-08 を投与する（Day 1～Day 4 にテセロイキン 75 万単位/m^2，Day 8～Day 11 にテセロイキン 100 万単位/m^2 を 24 時間かけて点滴投与する．Day 8～Day 11 にテセロイキン投与開始 1 時間後を目安に，10

mL/kg の生理食塩水を 1 時間かけて投与した後に，OP-08 を 17.5 mg/m^2 で 10～20 時間かけて点滴投与した．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

国外 DIV-NB-301 試験では，登録後の追跡調査期間の中央値（最小値～最大値）は OP-08 免疫療法及び RA を受けた被験者で 830（4～2,522）日，RA のみを受けた被験者で 731（7～2,495）日であった．検証的有効性解析の結果，2 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 66%（56%，75%），RA 療法群で 48%（38%，58%）であった．2 年 OS 推定値（95%信頼区間）は，免疫療法＋RA 群で 86%（79%，94%），RA 療法群で 75%（65%，84%）であった．

また，検証的有効性解析から 3 年後のフォローアップ解析（2012 年 6 月 30 日）では，3 年 EFS 推定値（95%CI）は，免疫療法＋RA 群で 63%（54%，72%），RA 療法群で 51%（42%，60%）であった．3 年 OS 推定値（95%信頼区間）は，免疫療法＋RA 群で 82%（75%，89%），RA 療法群で 68%（59%，77%）であった．EFS 及び OS 共に RA 療法群と比較して RA＋OP-08 免疫療法群で持続的に改善を示した．

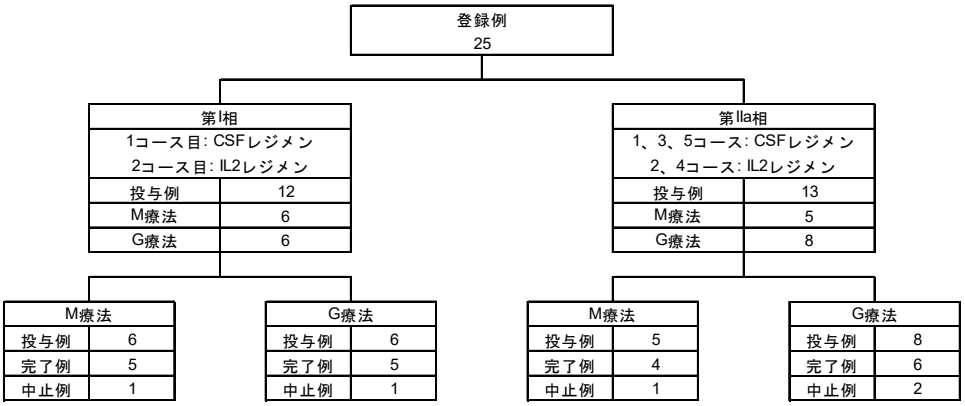
国外 DV-NB-302 試験では，登録後の追跡調査期間の中央値（最小値～最大値）は 545（6～1,663）日であった．免疫療法＋RA 群での 2 年 EFS 及び OS の推定値（95%CI）はそれぞれ，66%（62%，70%）及び 83%（80%，87%）であり，特に OS に関して高い生存率の持続傾向が見られた．

一方，国内 GD2-PII 試験では，登録日から 2 年間の追跡期間が終了した時点において，G 療法の 2 年 EFS 推定値（95%CI）は 80.8%（51.4%，93.4%），2 年 OS 推定値（95%CI）は 93.8%（63.2%，99.1%）であり，米国レジメンの結果（それぞれ 62.3%（36.7%，80.0%），100.0%）とほぼ同様であり，国外 DV-NB-301 試験及び DV-NB-302 試験の結果とも一致していた．

以上より，高リスク神経芽腫に対する G 療法の効果は持続することが示唆されており，G 療法の長期生存ベネフィットは期待できるものと考えられる．

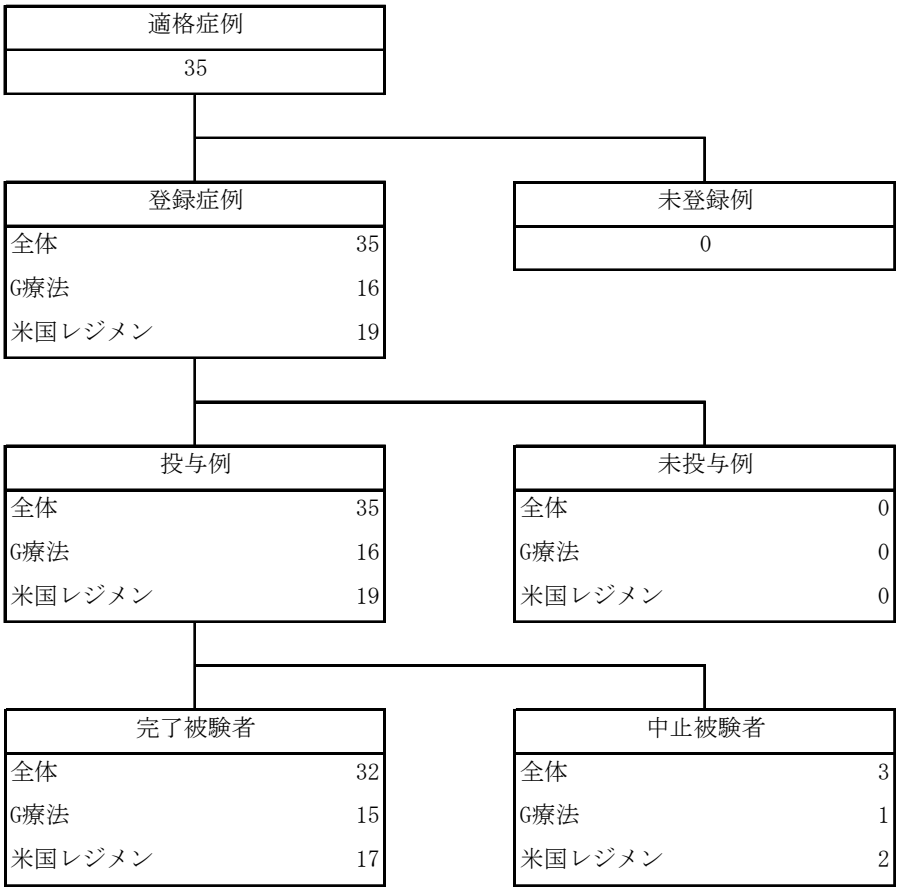
2.7.3.6　付録

図 2.7.3.6-1　被験者の内訳（GD2-PI 試験）



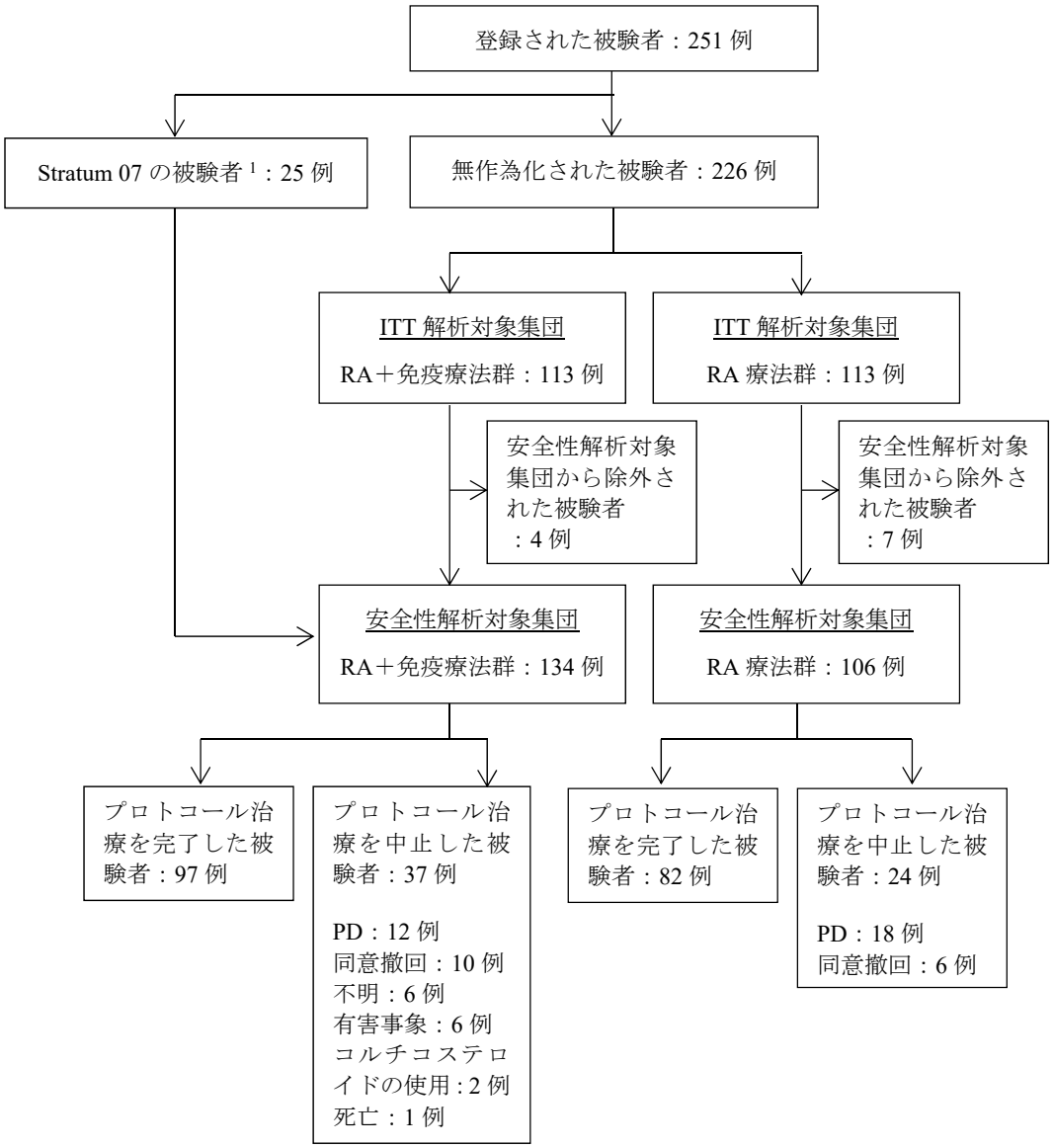
CSF=コロニー刺激因子，IL-2=インターロイキン-2
完了例及び中止例は，5 コースまでの完了／中止例数を記載している．
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：図 10-1

図 2.7.3.6-2　被験者の内訳（GD2-PII 試験）



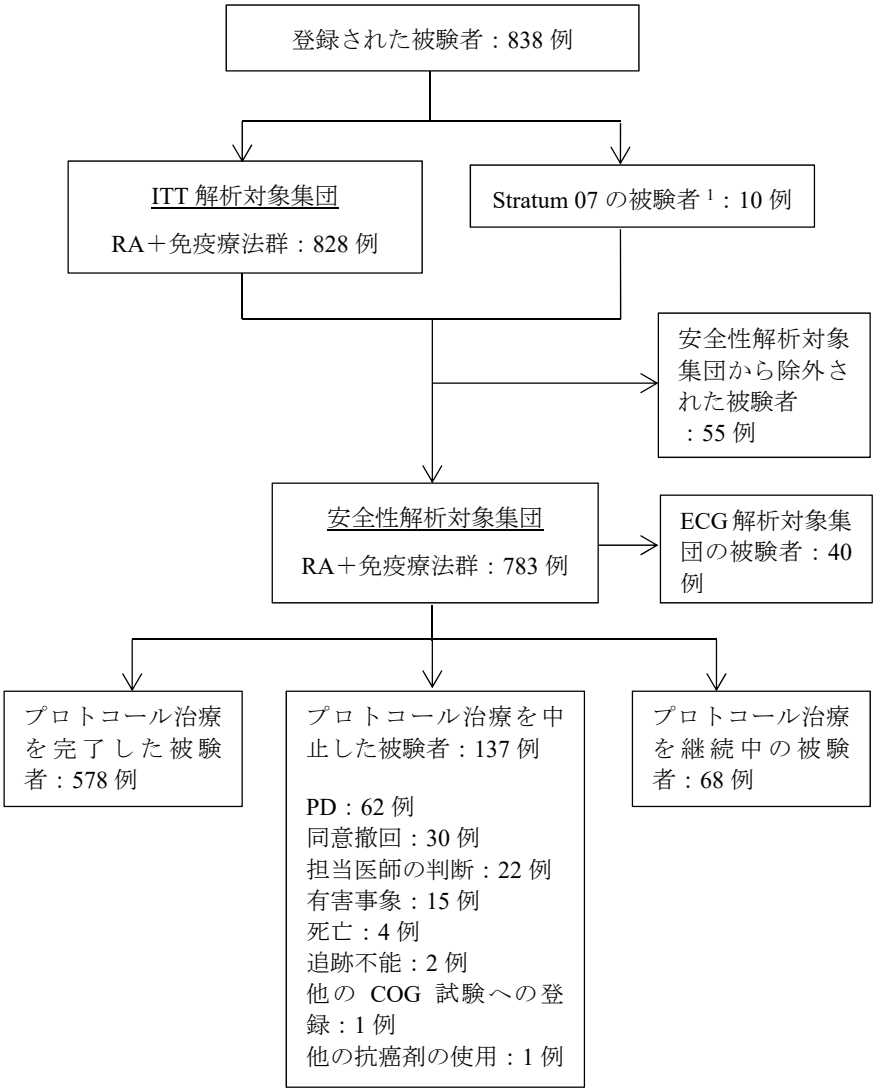
引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：図 10-1

図 2.7.3.6-3　被験者の内訳（データカット日：2009 年 6 月 30 日）（DIV-NB-301 試験）



PD=進行，RA=isotretinoin
1：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られた．
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum：Table 2-1 から作成

図 2.7.3.6-4　被験者の内訳（データカット日：2013 年 12 月 31 日）（DIV-NB-302 試験）



COG=米国小児がん多施設共同臨床試験グループ, ECG=心電図, ITT=intent-to-treat, PD=進行, RA=isotretinoin
1：Stratum 07 の被験者：生検により残存病変が確認された被験者
引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body-addendum：Table 2-1 から作成

表 2.7.3.6-1　FES（ITT 解析対象集団）（DIV-NB-301 試験）

	免疫療法＋RA (n=114)	RA 療法 (n=114)	p 値
フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）			
EFS	—	—	0.0990[1]
3 年 EFS ，%（95%CI）	62.8% (53.9%, 71.7%)	50.9% (41.6%, 60.2%)	—

CI=信頼区間，EFS=無イベント生存率，n=被験者数，RA=isotretinoin
1：ログランク検定
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.2.1.1.2

表 2.7.3.6-2　OS（ITT 解析対象集団）（DIV-NB-301 試験）

	免疫療法＋RA (n=114)	RA 療法 (n=114)	p 値
フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）			
OS	—	—	0.0193[1]
3 年 OS，%（95%CI）	81.9% (74.7%, 89.1%)	68.0% (59.3%, 76.8%)	—

CI=信頼区間，n=被験者数，OS=全生存率，RA=isotretinoin
1：ログランク検定
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.2.2.1.2