

目次

2.7.4.1 医薬品への曝露.....	5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	5
2.7.4.1.1.1 安全性の評価計画に関する概観.....	5
2.7.4.1.1.2 安全性評価の対象とした臨床試験.....	10
2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法.....	14
2.7.4.1.1.4 安全性の解析方法.....	19
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	20
2.7.4.1.2.1 国内試験.....	20
2.7.4.1.2.2 国外試験.....	27
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	35
2.7.4.1.3.1 国内試験.....	35
2.7.4.1.3.2 国外試験.....	44
2.7.4.2 有害事象.....	50
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	50
2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象.....	50
2.7.4.2.1.2 死亡.....	75
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	78
2.7.4.2.1.4 プロトコール治療の中止に至った有害事象.....	87
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	88
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	127
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	127
2.7.4.3.1 血液学的検査.....	127
2.7.4.3.1.1 国内試験.....	127
2.7.4.3.1.2 国外試験.....	128
2.7.4.3.2 血液生化学検査.....	130
2.7.4.3.2.1 国内試験.....	130
2.7.4.3.2.2 国外試験.....	131
2.7.4.3.3 尿検査.....	133
2.7.4.3.3.1 国内試験.....	133
2.7.4.3.3.2 国外試験.....	133
2.7.4.3.4 HACA 及び中和抗体.....	135
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	136
2.7.4.4.1 国内試験.....	136
2.7.4.4.1.1 GD2-PII 試験.....	136
2.7.4.4.1.2 GD2-PI 試験.....	136

2.7.4.4.2 国外試験	136
2.7.4.4.2.1 DIV-NB-301 試験	136
2.7.4.4.2.2 DIV-NB-302 試験	137
2.7.4.4.2.3 DIV-NB-303 試験	137
2.7.4.4.2.4 DIV-NB-201 試験	137
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	138
2.7.4.5.1 内因性要因	138
2.7.4.5.1.1 年齢	138
2.7.4.5.1.2 性別	141
2.7.4.5.1.3 人種	144
2.7.4.5.1.4 疾患の重症度.....	147
2.7.4.5.1.5 合併症.....	148
2.7.4.5.1.6 腎機能障害.....	148
2.7.4.5.1.7 肝機能障害.....	148
2.7.4.5.2 外因性要因	148
2.7.4.5.2.1 前治療.....	148
2.7.4.5.2.2 アルコール及びタバコの使用.....	148
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....	149
2.7.4.5.3.1 薬物相互作用の可能性.....	149
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....	149
2.7.4.5.5 過量投与	149
2.7.4.5.6 薬物乱用	149
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....	149
2.7.4.5.8 自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害.....	149
2.7.4.6 市販後データ.....	150
2.7.4.7 付録	151

略語等一覧

略語	英語	日本語
AdEERS	Adverse Event Expedited Reporting System	NCI の有害事象報告システム
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家幹細胞移植
ch14.18	chimeric 14.18	(OP-08 の別名)
ch14.18-NCI	—	米国国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) により製造されたキメラ抗体 14.18
ch14.18-UTC	—	United Therapeutics Corporation (UTC) により製造されたキメラ抗体 14.18
COG	Children's Oncology Group	米國小児がん多施設共同臨床試験グループ
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
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
GD	disialoganglioside	ジシアロガングリオシド
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HACA	human anti-chimeric antibody	キメラ抗体に対するヒト抗体
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
INSS	International Neuroblastoma Staging System	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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OP-08	—	ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
PD	progressive disease	進行

略語	英語	日本語
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	全身状態の指標
PT	preferred term	基本語
RA	isotretinoin	—
SOC	system organ class	器官別大分類
UTC	United Therapeutics Corporation	—
VGPR	very good partial response	非常に良い部分奏効

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価計画に関する概観

高リスク神経芽腫に対するジヌツキシマブ（別名 ch.14.18, 以下「OP-08」）の日本レジメンである G 療法（OP-08, テセロイキン, フィルグラスチムの併用療法）の安全性は, 国内で実施した第 I/IIa 相試験 (GD2-PI 試験) 及び第 IIb 相試験 (GD2-P II 試験) で評価した。

GD2-PI 試験

第 I 相パートで M 療法（OP-08, テセロイキン, ミリモスチムの併用療法）及び G 療法の用量制限毒性 (dose-limiting toxicity : DLT) と推奨用量を決定し, 第 IIa 相パートで決定した推奨用量による治療の実行可能性を検討した。

GD2-P II 試験

G 療法の有用性を米国レジメン（OP-08, aldesleukin, sargramostim, isotretinoin (RA) の併用療法）と比較した。

また, 米国等での OP-08 の製造販売承認申請のために実施された 7 つの国外試験のうち, GD2-P II 試験で比較対照とされた米国レジメンを使用していた 4 つの試験 (DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験, DIV-NB-303 試験及び DIV-NB-201 試験) の安全性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) の安全性結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。ただし, 2.7.4.5.1 に示した国外試験を併合したサブグループ解析の結果には, これら 3 つの試験のデータも含まれる。

安全性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1.1.1-1 に示した。

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（次頁に続く）

プロトコール番号 実施国（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 安全性評価対象例
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	<p>G療法（日本レジメン）：コース1, 3, 5のDay1～14にフィルグラスチムを5 µg/kgで皮下注射。Day4～7にフィルグラスチム投与終了1時間後OP-08を17.5 mg/m²で10～20時間かけて点滴投与。 コース2, 4, 6のDay1～4にテセロイキンを75万単位/m²、Day8～11に100万単位/m²で24時間かけて点滴投与。Day8～11にテセロイキン投与約1時間後にOP-08を17.5 mg/m²で10～20時間かけて点滴投与</p> <p>米国レジメン：コース1, 3, 5のDay1～14にsargramostimを250 µg/m²で皮下注射。 Day4～7にsargramostim投与終了1時間後にOP-08を17.5 mg/m²で10～20時間かけて点滴投与。Day11-24にRAを160 mg/m²（体重12 kg超）又は5.33 mg/kg（体重12 kg以下）で分2にて内服 コース2, 4のDay1～4にaldesleukinを300万IU/m²、Day8～11に450万IU/m²を24時間かけて点滴投与。Day8～11にテセロイキン投与約1時間後にOP-08を17.5 mg/m²で10～20時間かけて点滴投与。Day15-28にRAを160 mg/m²（体重12 kg超）又は5.33 mg/kg（体重12 kg以下）で分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、Day1～14にRAを160 mg/m²（体重12 kg超）又は5.33 mg/kg（体重12 kg以下）で分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コース実施する。</p>	登録例： 35例（G療法16例、 米国レジメン19例） 安全性解析対象集 団：同上
GD2-PI 日本（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	<p>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）：Day1-14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。</p>	登録例： 25例（第I相12例、 第IIa相13例） FAS： 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

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

プロトコール番号 実施国（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 安全性評価対象例
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 済療法後の無 イベント生存 率を単独の 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）に追加した。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 日間経口投与した。	登録例：251 例 安全性解析対象集 団： 240 例（免疫療法+ RA 群 134 例、RA 療 法群 106 例）

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

プロトコール番号 実施国（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 安全性評価対象例
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 (無作為化縮 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 試験無作為化縮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 試験免疫療法+RA 群と同様にする.	登録例: 838 例 安全性解析対象集 団: 783 例
DIV-NB-303 米国 (26 施設) 2010 年 1 月～2012 年 1 月 5.3.5.2.5-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	ASCT 施行後 の高リスク神 経芽腫患者を 対象として, GM-CSF, IL-2 及び RA と併 用したときの OP-08 の安全 性プロファイ ルを包括的に 検討する	各薬剤の用法・用量は DIV-NB-301 試験免疫療法+RA 群と同様にする.	登録例: 105 例 安全性解析対象集 団: 104 例

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

プロトコール番号 実施国（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 安全性評価対象例
DIV-NB-201 米国（10 施設） 2012 年 8 月～2014 年 2 月 5.3.1.2.1-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, 2 投与順, 第 II 相クロス オーバー試験	2つの独立し た施設（UTC 及び NCI）に より製造され た OP-08 （ch14.18-UTC 及び ch14.18- NCI）の薬物 動態の同等性 を評価する	コース 1 及び 2 で ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI のうち一方を投与し, コース 3, 4 及び 5 でもう一方を投与する. ch14.18-UTC は 17.5 mg/m ² /日, ch14.18-NCI は 25 mg/m ² /日の用量で 各コース 4 日間静脈内投与する. GM-CSF, IL-2 及び RA の用法・用量は DIV-NB-301 試験 免疫療法+RA 群と同様にする.	登録例: 28 例 安全性解析対象集団: 28 例

ASCT=自家幹細胞移植, FAS=最大の解析対象集団, NCI=米国国立がん研究所, UTC=United Therapeutics Corporation

2.7.4.1.1.2 安全性評価の対象とした臨床試験

2.7.4.1.1.2.1 国内試験

2.7.4.1.1.2.1.1 GD2-PII 試験

GD2-PII 試験は、高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例に対する維持療法として、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, IL-2 (テセロイキン), G-CSF (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無作為化、非盲検、並行群間比較、第 IIb 相試験（医師主導治験）である。

本試験では、被験者を G 療法又は米国レジメンのいずれかに無作為に割り付け、6 コースの治療を行った。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）。

本試験のデザインの詳細は 2.7.3.1.1.2 参照。

2.7.4.1.1.2.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験は、難治性神経芽腫（再発例及び高リスク初回治療寛解例）を対象として、日本国内で CSF (M-CSF (ミリモスチム) 又は G-CSF (フィルグラスチム)) 及び IL-2 (テセロイキン) 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（医師主導治験）であり、2 つのパートから構成された。

第 I 相パートでは、神経芽腫の再発例を対象として、CSF レジメン、IL-2 レジメンそれぞれの 1 コース目の DLT の有無に基づき CSF レジメン、IL-2 レジメンの実行可能性を検討し、各薬剤の用量を決定した。CSF レジメンは M 療法で実行可能性の確認後に G 療法を開始した。

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。

本試験のデザインの詳細は 2.7.3.1.1.1 参照。

2.7.4.1.1.2.2 国外試験

2.7.4.1.1.2.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験は、骨髄破壊療法及び自家幹細胞救済療法の施行前に受けた治療に対して完全奏効 (complete response : CR), 非常に良い部分奏効 (very good partial response : VGPR) 又は部分奏効 (partial response : PR) を達成した高リスク神経芽腫患者を対象に、GM-CSF 及び IL-2 との併用による OP-08 免疫療法を RA 療法に追加した場合（免疫療法+RA）と単独の RA 療法を比較する無作為化、非盲検、第 III 相試験である。

本試験では、被験者を RA 療法群又は免疫療法+RA 群に 1 : 1 で無作為に割り付け、6 コ

ースの治療を行った。ただし、自家幹細胞移植（autologous stem cell transplantation : ASCT）施行後の生検により残存病変が確認された被験者（Stratum 07 の被験者）は免疫療法+RA群に非無作為に割り付けた。

本試験のデザインの詳細は 2.7.3.1.1.3 参照。

なお、本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。無作為化締め切り後、本試験は DIV-NB-302 試験として継続した。

2.7.4.1.1.2.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 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。

無作為化締め切り後の DIV-NB-301 試験を本試験（DIV-NB-302 試験）として継続した。本試験では、全被験者が免疫療法+RA を受けた。すなわち、DIV-NB-301 試験で RA 療法を受けた被験者は免疫療法+RA に切り替え、DIV-NB-301 試験で免疫療法+RA を受けた被験者は免疫療法+RA を継続し、無作為化の締め切り以降に登録された被験者は免疫療法+RA を受けた。

本試験のデザインの詳細は 2.7.3.1.1.4 参照。

2.7.4.1.1.2.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験は、高リスク神経芽腫の患者を対象に、GM-CSF、IL-2 及び RA と併用したときの OP-08 の安全性プロファイルを包括的に検討することを目的とした、非無作為化、非盲検、多施設共同、第 III 相試験である。

本試験では、全被験者が RA 療法（コース 1～6）と GM-CSF 及び IL-2 との併用による OP-08 免疫療法（コース 1～5）を組み合わせた免疫療法+RA（米国レジメン）を受けた。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。

2.7.4.1.1.2.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験は、高リスク神経芽腫の患者を対象に、2 つの独立した施設（United Therapeutics Corporation（UTC）及び米国国立がん研究所（National Cancer Institute : NCI））により製造された OP-08（以下、それぞれ ch14.18-UTC 及び ch14.18-NCI）の薬物動態の同等性を評価することを目的とした、無作為化、非盲検、多施設共同、2 投与順、第 II 相クロスオーバー試験である。

被験者は投与順 1（ch14.18-UTC を 2 コース→ch14.18-NCI を 3 コース）又は投与順 2（ch14.18-NCI を 2 コース→ch14.18-UTC を 3 コース）のいずれかに無作為に割り付けられ、割り付けられた投与順に従って治療を受けた。

本試験では、全被験者が RA 療法（コース 1～6）と GM-CSF 及び IL-2 との併用による OP-08 免疫療法（コース 1～5）を組み合わせた免疫療法+RA を受けた。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。

2.7.4.1.1.2.3 支持療法

OP-08 の安全性を評価した臨床試験では、免疫療法に伴う副作用を予防・軽減する目的で、プロトコール治療の一部として支持療法を実施した。各試験で実施した主な支持療法を以下に記載した（詳細は各試験の治験実施計画書を参照）。

2.7.4.1.1.2.3.1 国内試験

2.7.4.1.1.2.3.1.1 GD2-PII 試験

血管性浮腫や血清病様症状を伴うアレルギーに対する支持療法

- ・ ヒドロキシジン 0.5～1 mg/kg（最大 50 mg）を OP-08 投与前（10～30 分前が目安）に投与した。以後 4～6 時間ごとを目安に OP-08 投与終了まで定期投与した。鎮静効果が強い場合等は減量や投与間隔を調整した。
- ・ アセトアミノフェン 10 mg/kg（最大 650 mg）を OP-08 投与前（10～30 分前が目安）に投与した。以後は発熱が認められた場合、又は IL-2 レジメンの場合には 4～6 時間ごとに 1 日 4 回投与を目安に OP-08 投与の 4 日間継続投与した。発熱が続く場合は適宜、非ステロイド性抗炎症薬（イブプロフェンを 5～10 mg/kg 等）を 6 時間以上空けて 1 日 3 回まで投与した。ただし出血傾向がある場合、血小板数が 50,000/ μ L 以下の場合、高度な腎機能障害がある場合は使用しないこととした。

疼痛に対する支持療法（以下の 1）、2）のいずれかを実施）

1) モルヒネ持続投与

塩酸モルヒネを OP-08 投与直前にローディング後、持続投与を開始した。20～50 μ g/kg/h を目安としたが、個人に合わせて増減し、実施医療機関で安全に開始できるように投与量、投与方法を決定した。持続投与は OP-08 投与終了 2 時間後を終了の目安とした。疼痛発現、酸素飽和度低下等の場合は投与量を増減した。モルヒネに耐容のない場合（そう痒感や蟻走感等）は、オピオイドローテーションに準じてフェンタニル、オキシコドン等に変更、もしくは 2）に変更した。

2) リドカイン持続投与+モルヒネ間欠投与

OP-08 投与直前にリドカイン 2 mg/kg を 30 分でローディングした。OP-08 開始後は OP-08 投与終了 2 時間後を目安に 1 mg/kg/h で持続投与した。疼痛発現時はモルヒネ 1 時間量を目安に定期的（目安：2 時間ごと）にボラス投与した。なお、めまい、口周囲のしびれ、耳鳴り等がみられる場合はリドカインを中止した。

なお、1) 及び 2) では低血圧、呼吸抑制に注意すると共に、呼吸数、心拍数、血圧、酸素飽和度を確認し、2) では心拍モニターによる監視も考慮した。

2.7.4.1.1.2.3.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験では、GD2-PII 試験での支持療法に加えて、以下の支持療法をプロトコール治療の一部として実施した。

- ・ 振戦を伴う悪寒が発現した場合はペチジン 0.25～0.5 mg/kg（最大量 50 mg）を点滴又は注射した。症状再燃や症状が残る場合は、必要に応じて2時間ごとに追加投与した。
- ・ アナフィラキシーショックが発現した場合はアドレナリン 0.01 mg/kg を静脈内投与し、他の療法に反応が乏しい場合はさらにヒドロコルチゾン 2 mg/kg を投与した。

2.7.4.1.1.2.3.2 国外試験

血管性浮腫を伴うアレルギー反応に対する支持療法

- ・ ヒドロキシジン (0.5～1 mg/kg, 最大 50 mg) 又はジフェンヒドラミン (0.5～1 mg/kg, 最大 50 mg) を OP-08 の投与開始 20 分前から 10～15 分間かけて静脈内投与し、忍容可能である限りは OP-08 の投与中に 4～6 時間ごとに反復投与した。
- ・ アセトアミノフェン (10 mg/kg, 最大 650 mg) を OP-08 の投与開始 20 分前に経口投与した。発熱が認められた場合は 4～6 時間ごとに頓服した。また、OP-08+IL-2 を投与するコースでは 4～6 時間ごとに投与した。発熱が続く場合は、アセトアミノフェンの投与の合間にイブプロフェン (5～10 mg/kg/回) を 6 時間以上空けて投与可とした。ただし、出血傾向がなく、血小板数が 50,000/ μ L 超であり、腎機能障害がない場合に限り、腎機能障害の発現又は出血が認められた場合は投与を中止することとした。
- ・ 悪寒が発現した場合は、適宜ペチジン 0.25～0.5 mg/kg（最大 50 mg）を 2 時間ごとに静脈内投与した。

疼痛に対する支持療法

- ・ 塩酸モルヒネ 50 μ g/kg を OP-08 投与直前にローディング後、OP-08 の投与終了 2 時間後まで 20～50 μ g/kg/hr で持続投与を開始した。OP-08 の投与中に疼痛が発現した場合、モルヒネを増量し、投与速度を上昇させた。ただし、投与中は鎮静スケール、心電図、心拍数、血圧、呼吸数、酸素飽和度及び疼痛スコアを注意深くモニタリングすることとした。

なお、モルヒネの静脈内投与中、以下の薬剤も併用可とした。

- OP-08 の投与開始前に、リドカイン 2 mg/kg を含む生理食塩水 50 mL を 30 分間かけてボラス投与
- OP-08 の投与開始時にリドカイン 1 mg/kg/hr の静脈内投与を開始し、OP-08 の投与終了 2 時間後まで継続
- 疼痛発現時に適宜、モルヒネ 25～50 μ g/kg を 2 時間ごとにボラス投与

- ガバペンチンも併用可とし、ガバペンチンはモルヒネのローディング中に開始し、10 mg/kg/日から臨床反応に応じて30～60 mg/kg/日（最大3,600 mg/日）まで漸増

また、そう痒等のためモルヒネを忍容できない場合は、フェンタニル又はヒドロモルフォンを代用可とし、リドカインによるめまい、口周囲のしびれ及び耳鳴りが認められた場合はリドカインの投与を中止した。

2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法

2.7.4.1.1.3.1 有害事象

2.7.4.1.1.3.1.1 有害事象の定義及び収集期間

- ・ GD2-PⅡ試験及びGD2-PI試験
有害事象とは、「医薬品（治験薬）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は病気のことであり、当該医薬品（治験薬）との因果関係の有無は問わない」と定義した。収集期間は、プロトコール治療開始からプロトコール治療中止又は完了までとした。収集期間中に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた場合は、評価対象となっていない有害事象であっても、症状あるいは検査値が回復するまで経過の追跡を行うこととした。
- ・ DIV-NB-301試験及びDIV-NB-302試験
有害事象は、NCI有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）を用いて特定した。使用したNCICTCAEのversionは、治験実施計画書の初版～改訂3版の期間がversion2、治験実施計画書の改訂4～11版の期間がversion3、治験実施計画書の改訂12版以降の期間がversion4であった。収集期間は、プロトコール治療開始から、最終投与後30日までとした。標的とされた有害事象（DIV-NB-301試験の主解析：薬物過敏症、毛細血管漏出症候群、末梢性ニューロパチー、DIV-NB-301試験のフォローアップ解析及びDIV-NB-302試験：低血圧、過敏症、蕁麻疹、毛細血管漏出症候群、アナフィラキシー反応、呼吸困難、サイトカイン放出症候群、急性呼吸窮迫症候群）はGradeに関わらず報告し、それ以外はGrade3以上の事象のみ報告することとしたが、一部の実施医療機関からはGradeに関わらず全ての事象が報告された。本概要に示すデータには、報告された全ての有害事象を含めた。
- ・ DIV-NB-303試験
有害事象は、NCICTCAE version4を用いて特定した。収集期間は、プロトコール治療開始から、最終投与後30日までとした。Grade1以上の事象を全て報告することとした。

・ DIV-NB-201 試験

有害事象とは、「臨床試験の実施中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。有害事象には、併存疾患、傷害又は被験者の健康状態を害するあらゆる併発障害が含まれ、臨床的に意義があると判断された臨床検査値の異常所見も含まれる。また、有害事象には既存の症状若しくは状態の悪化、又は治験実施計画書で規定された手順により生じた投与終了後の事象も含まれる」と定義した。収集期間は、同意取得時から、最終投与後 30 日までとした。Grade 1 以上の事象を全て報告することとした。

2.7.4.1.1.3.1.2 有害事象のコード化に用いた辞書、重症度及び因果関係の判定基準

各試験の有害事象のコード化に用いた辞書、重症度及び因果関係の判定基準を表 2.7.4.1.1.3.1.2-1 に示した。

表 2.7.4.1.1.3.1.2-1 有害事象のコード化に用いた辞書、重症度及び因果関係の判定基準

試験名	コード化に用いた辞書	重症度の判定基準	因果関係の判定基準
国内試験			
GD2-PII 試験	MedDRA/J version 21.1	JCOG CTCAE version 4	明確 ^{a)} たぶん、十中八九は ^{a)} ありそうな ^{a)} ありそうにない ^{a)} 関係ない
GD2-PI 試験	MedDRA/J version 18.1		
国外試験			
DIV-NB-301 試験	MedDRA version 13.1 NCI CTCAE version 4 ^{c)}	NCI CTCAE ^{b)}	明確に (definite) ^{a)} おそらく、十中八九は (probable) ^{a)} ありうる (possible) ^{a)} ありそうにない (unlikely) 関係ない (unrelated)
DIV-NB-302 試験	MedDRA version 13.1 NCI CTCAE version 4 ^{c)}		
DIV-NB-303 試験	MedDRA version 13.1 NCI CTCAE version 4 ^{c)}	NCI CTCAE version 4	
DIV-NB-201 試験	MedDRA version 17.0		おそらく、十中八九は (probably related) ^{a)} ありうる (possibly related) ^{a)} 関係ない (not related)

a) この基準に分類された事象を、治験薬との因果関係がある有害事象とした。

b) 使用した NCI CTCAE の version は、治験実施計画書の初版～改訂 3 版の期間が version 2、治験実施計画書の改訂 4～11 版の期間が version 3、治験実施計画書の改訂 12 版以降の期間が version 4 であった。

c) 重篤な有害事象のコード化に用いた。

2.7.4.1.1.3.1.3 重篤な有害事象の定義

各試験の重篤な有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.3.1.3-1 に示した。

表 2.7.4.1.1.3.1.3-1 重篤な有害事象の定義

試験名	重篤な有害事象の定義
国内試験	
GD2-PII 試験	(1) 死亡 (2) 死亡につながるおそれのあるもの (3) 治療のため病院又は診療所への入院，又は入院期間の延長が必要とされるもの
GD2-PI 試験	(4) 障害 (5) 障害につながるおそれのあるもの (6) (1)から(5)に掲げる症例に準じて重篤であるもの (7) 後世代における先天性の疾病又は異常
国外試験	
DIV-NB-301 試験	NCI の有害事象報告システム（Adverse Event Expedited Reporting System : AdEERS）を用いて緊急に報告すべきと判断された事象
DIV-NB-302 試験	
DIV-NB-303 試験	
DIV-NB-201 試験	死亡，生命を脅かすもの，入院又は入院期間の延長に至るもの，持続的又は著しい障害に至るもの，先天性異常又は先天性欠損に至るもの

2.7.4.1.1.3.2 臨床検査

各試験で実施した臨床検査を表 2.7.4.1.1.3.2-1 に示した。

表 2.7.4.1.1.3.2-1 臨床検査

試験名	臨床検査	項目
国内試験		
GD2-PII 試験	血液学的検査 血液生化学検査	白血球数，好中球数，ヘモグロビン，血小板数 アルブミン，総ビリルビン，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，クレアチニン，ナトリウム，カリウム，カルシウム，C 反応性蛋白， γ -グルタミルトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ，乳酸脱水素酵素，補体第 3 成分，補体第 4 成分，血清補体価，マグネシウム，無機リン，遊離トリヨードサイロニン，遊離チロキシシン，甲状腺刺激ホルモン
GD2-PI 試験	尿検査 24 時間クレアチニン・クリアランス	
国外試験		
DIV-NB-301 試験	血液学的検査 血液生化学検査 尿検査	全血球計算，白血球分画，絶対食細胞数 乳酸脱水素酵素，クロール，血清クレアチニン，血中尿素窒素，血中尿素窒素/血清クレアチニン比，ナトリウム，カリウム，カルシウム，無機リン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，マグネシウム，トリグリセリド，チロキシシン，甲状腺刺激ホルモン
DIV-NB-302 試験	血液学的検査 血液生化学検査 尿検査	全血球計算，白血球分画，絶対食細胞数 総ビリルビン，アルブミン，クロール，血清クレアチニン，血中尿素窒素，血中尿素窒素/血清クレアチニン比，ナトリウム，カリウム，カルシウム，無機リン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，マグネシウム，トリグリセリド，チロキシシン，甲状腺刺激ホルモン
DIV-NB-303 試験	血液学的検査 血液生化学検査 尿検査	全血球計算，白血球分画，絶対食細胞数 乳酸脱水素酵素，総ビリルビン，アルブミン，クロール，血清クレアチニン，血中尿素窒素，血中尿素窒素/血清クレアチニン比，ナトリウム，カリウム，カルシウム，無機リン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，マグネシウム，トリグリセリド，チロキシシン，甲状腺刺激ホルモン
DIV-NB-201 試験	血液学的検査 血液生化学検査 尿検査	全血球計算，白血球分画，絶対食細胞数 血清クレアチニン，血中尿素窒素，ナトリウム，カリウム，カルシウム，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，総ビリルビン，アルブミン，グルコース，トリグリセリド，チロキシシン，甲状腺刺激ホルモン

2.7.4.1.1.3.3 バイタルサイン及びその他の検査項目

各試験で評価したバイタルサイン及びその他の検査項目を表 2.7.4.1.1.3.3-1 に示した。

表 2.7.4.1.1.3.3-1 バイタルサイン及びその他の検査項目

試験名	バイタルサイン及びその他の検査項目
国内試験	
GD2-PII 試験	PS, 体重, 心エコー, 胸部単純レントゲン撮影, 胸部コンピュータ断層撮影, 動脈血酸素飽和度, 12 誘導心電図検査
GD2-PI 試験	
国外試験	
DIV-NB-301 試験	体重, 身長, バイタルサイン (体温, 心拍数, 呼吸数, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 動脈血酸素飽和度), PS, 12 誘導心電図検査 ^{a)}
DIV-NB-302 試験	
DIV-NB-303 試験	
DIV-NB-201 試験	身長, 体重, バイタルサイン (収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温), 12 誘導心電図検査

a) DIV-NB-302 試験の心機能安全性サブスタディに参加した被験者のみ実施

2.7.4.1.1.4 安全性の解析方法

2.7.4.1.1.4.1 安全性の解析対象

各試験の安全性の解析対象集団を表 2.7.4.1.1.4.1-1 に示した。

表 2.7.4.1.1.4.1-1 安全性の解析対象集団

試験名	集団名	定義
国内試験		
GD2-PII 試験	安全性解析対象集団	適格性確認後、治験責任医師が投与予定日に投薬決定した被験者のうち、一度でも治験薬が投与された被験者
GD2-PI 試験	FAS	適格性確認後、治験責任医師が投与予定日に投薬決定した被験者のうち、一度でも治験薬が投与された被験者。ただし、効果安全性評価委員会にて不適格例と判定された被験者並びに重大な GCP 違反があった被験者については除外することとした。
国外試験		
DIV-NB-301 試験	安全性解析対象集団	試験に登録され、プロトコール治療を受けた全ての被験者（非無作為に免疫療法+RA に割り付けられた Stratum 07 の被験者を含む）
DIV-NB-302 試験	安全性解析対象集団	試験に登録され、プロトコール治療を受けた全ての被験者（Stratum 07 の被験者を含む）
DIV-NB-303 試験	安全性解析対象集団	試験に登録され、プロトコール治療を受けた全ての被験者
DIV-NB-201 試験	安全性解析対象集団	試験に登録され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者

2.7.4.1.1.4.2 安全性の解析方法

OP-08 への曝露量は要約統計量を示し、有害事象（有害事象、重篤な有害事象、プロトコール治療の中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象）については発現件数、発現例数及び発現割合を治療群別に要約した。また、有害事象の重症度別及び発現時期別の発現状況を要約すると共に、死亡例及び重篤な有害事象は一覧表として示した。

臨床検査及びバイタルサインは、測定値が記録された試験では、試験期間中の平均値の変動を要約し、測定値が記録されなかった試験では、有害事象として報告された臨床検査又はバイタルサインの異常の発現状況を要約した。

また、国外試験では、米国等での OP-08 の製造販売承認申請のために実施された 7 つの国外試験のデータを併合し、年齢別、性別、人種別及び疾患の重症度別のサブグループ解析の結果も示した。なお、国内試験は被験者数が少なかったため、内因性要因に基づくサブグループ解析は実施しなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内試験

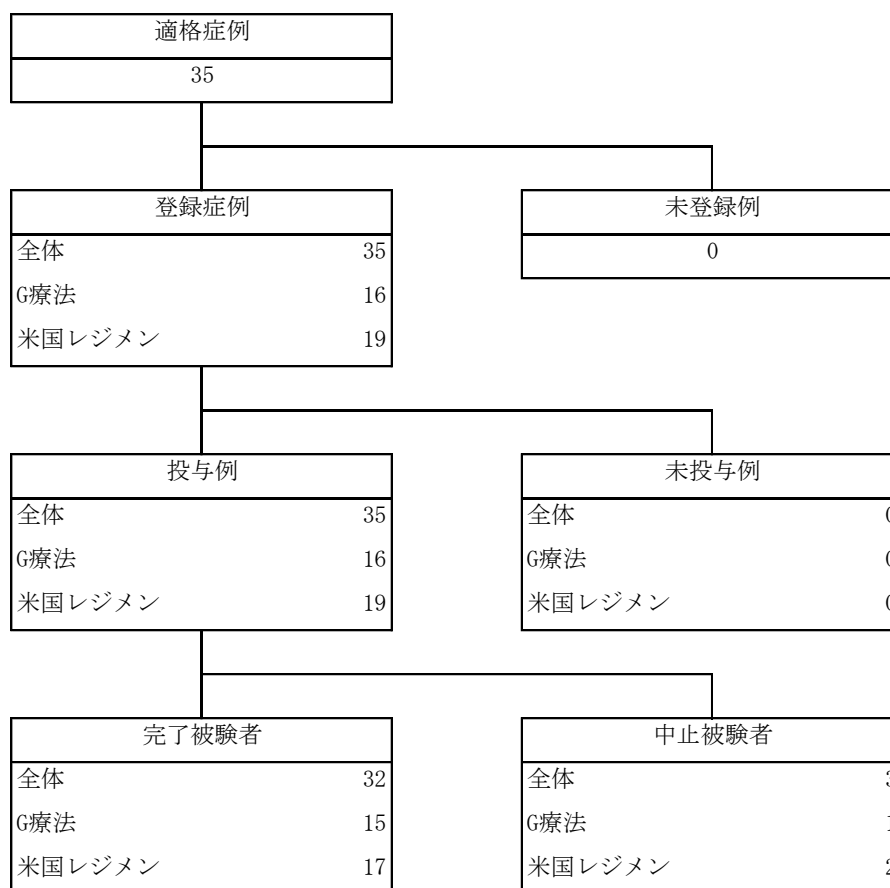
2.7.4.1.2.1.1 GD2-P11 試験

GD2-P11 試験の被験者の内訳を図 2.7.4.1.2.1.1-1 に示した。

本試験では、登録された 35 例全例が各療法群に無作為に割り付けられ、治験薬が投与された。安全性解析対象集団は、全ての被験者 35 例（G 療法 16 例，米国レジメン 19 例）であった。

プロトコル治療を完了した被験者は、G 療法で 15 例（93.8%），米国レジメンで 17 例（89.5%）であった。プロトコル治療を中止した被験者の中止理由は、G 療法の 1 例（6.3%）がレジメン治療無効，米国レジメンの 2 例（10.5%）が Grade 4 の有害事象（好中球数減少 1 例，血小板数減少 1 例）であった。

図 2.7.4.1.2.1.1-1 被験者の内訳（GD2-P11 試験）



引用元：5.3.5.1.2-GD2-P11_CSR_1-15 章：図 10-1

安全性解析対象集団における治験薬の投与状況（用量レベル，投与回数，投与量）を表 2.7.4.1.2.1.1-1 に示した。

治験薬が投与された被験者数は，G 療法で 16 例，米国レジメンで 19 例であった。G 療法では，OP-08，フィルグラスチム及びテセロイキンのいずれも 16 例全てに投与された。米国レジメンでは，OP-08 及び sargramostim は 19 例全てに投与され，aldesleukin 及び RA は 18 例（94.7%）に投与された。

両群共にいずれの薬剤についても，用量レベルを下げた被験者はいなかった。G 療法での累積投与量の平均値は，OP-08 が 249.75 mg/body，フィルグラスチムが 2,893.63 µg/body，テセロイキンが 1,240.80 万単位/body であった。米国レジメンでの累積投与量の平均値は，OP-08 が 209.87 mg/body，sargramostim が 6,243.89 µg/body，aldesleukin が 3,792.98 万 IU/body，RA が 8,828.33 mg/body であった。

コース 1～6 合計の相対用量強度の平均値は，G 療法では OP-08 が 99.8%，フィルグラスチムが 99.4%，テセロイキンが 100.1% であり，米国レジメンでは OP-08 が 100.0%，sargramostim が 99.7%，aldesleukin が 100.3%，RA が 112.5% であった。

表 2.7.4.1.2.1.1-1 治験薬の投与状況（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

項目			G療法 (N=16)			米国レジメン (N=19)										
			OP-08 (mg/body) (%)		フィルグラスチム (µg/body) (%)		テセロイキン (万単位/body) (%)		OP-08 (mg/body) (%)		sargramostim (µg/body) (%)		aldesleukin (万 IU/body) (%)		RA (mg/body) (%)	
用量レベル	コース 1 (CSF レジメン)	例数	16	-	16	-	-	-	19	-	19	-	-	-	18	-
		Level 0	16	100.0	16	100.0	-	-	19	100.0	19	100.0	-	-	18	100.0
		Level -1	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
		0 → -1	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
		0 → -1 → -2	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
		その他	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
	コース 2 (IL-2 レジメン)	例数	16	-	-	-	16	-	18	-	-	-	18	-	18	-
		Level 0	16	100.0	-	-	16	100.0	18	100.0	-	-	18	100.0	18	100.0
		Level -1	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0
		0 → -1	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0
		0 → -1 → -2	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0
		その他	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0
	コース 3 (CSF レジメン)	例数	16	-	16	-	-	-	18	-	18	-	-	-	18	-
		Level 0	16	100.0	16	100.0	-	-	18	100.0	18	100.0	-	-	18	100.0
		Level -1	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
		0 → -1	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
		0 → -1 → -2	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
		その他	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
	コース 4 (IL-2 レジメン)	例数	15	-	-	-	15	-	18	-	-	-	18	-	18	-
		Level 0	15	100.0	-	-	15	100.0	18	100.0	-	-	18	100.0	18	100.0
Level -1		0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	
0 → -1		0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	
0 → -1 → -2		0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	
その他		0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	
コース 5 (CSF レジメン)	例数	15	-	15	-	-	-	17	-	17	-	-	-	17	-	
	Level 0	15	100.0	15	100.0	-	-	17	100.0	17	100.0	-	-	17	100.0	
	Level -1	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	
	0 → -1	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	
	0 → -1 → -2	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	
	その他	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0	

表 2.7.4.1.2.1-1 治験薬の投与状況（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）（続き）

項目			G療法 (N=16)			米国レジメン (N=19)			
			OP-08 (mg/body) (%)	フィルグラス チム (µg/body) (%)	テセロイキン (万単位 (%) /body)	OP-08 (mg/body) (%)	sargramostim (µg/body) (%)	aldesleukin (万 IU/body) (%)	RA (mg/body) (%)
コース 6*	例数	15	-	15	-	-	-	17	-
	Level 0	15	100.0	15	100.0	-	-	17	100.0
	Level -1	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
	0 → -1	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
	0 → -1 → -2	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
	その他	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
投与回数	例数	16	16	16	19	19	18	18	
	平均値	23.3	41.1	23.0	18.9	39.4	16.0	82.2	
	SD	3.00	3.50	4.00	3.73	8.24	0.00	7.54	
	最小値	12	28	8	4	8	16	52	
	中央値	24.0	42.0	24.0	20.0	42.0	16.0	84.0	
	最大値	24	42	24	20	42	16	84	
投与量/回	例数	16	16	16	19	19	18	18	
	平均値	10.69	70.15	53.62	11.11	158.96	237.06	107.20	
	SD	1.812	15.915	9.105	2.157	30.778	47.280	28.773	
	最小値	7.5	42.0	37.5	8.0	115.0	172.5	60.0	
	中央値	11.13	73.83	55.67	10.30	147.00	217.25	100.00	
	最大値	13.8	100.0	69.0	15.5	222.0	333.5	160.0	
累積投与量	例数	16	16	16	19	19	18	18	
	平均値	249.75	2893.63	1240.80	209.87	6243.89	3792.98	8828.33	
	SD	56.407	733.912	315.513	59.535	1840.712	756.487	2579.732	
	最小値	110.4	1680.0	368.0	48.8	1400.0	2760.0	5040.0	
	中央値	267.20	3101.00	1336.00	198.00	5964.00	3476.00	8400.00	
	最大値	331.2	4200.0	1656.0	310.0	9324.0	5336.0	13440.0	
相対用量強度	コース合計	16	16	16	19	19	18	18	
	平均値	99.8	99.4	100.1	100.0	99.7	100.3	112.5	
	SD	1.7	2.4	1.7	1.0	0.7	0.9	5.5	
	最小値	96.8	92.5	96.9	98.3	97.6	99.7	104.8	
	中央値	99.6	99.5	99.7	100.0	100.0	100.0	111.5	
	最大値	103.9	103.5	104.5	103.5	100.0	103.0	126.1	

CSF=コロニー刺激因子, IL-2=インターロイキン-2, N=被験者数, RA=isotretinoin

* : G 療法は IL-2 レジメン, 米国レジメンは RA 単独レジメン

引用元 : 5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章 : 表 12-1, 5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_14 章_TF : 表 14.1.5-2-1

2.7.4.1.2.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験の被験者の内訳を図 2.7.4.1.2.1.2-1 に示した。

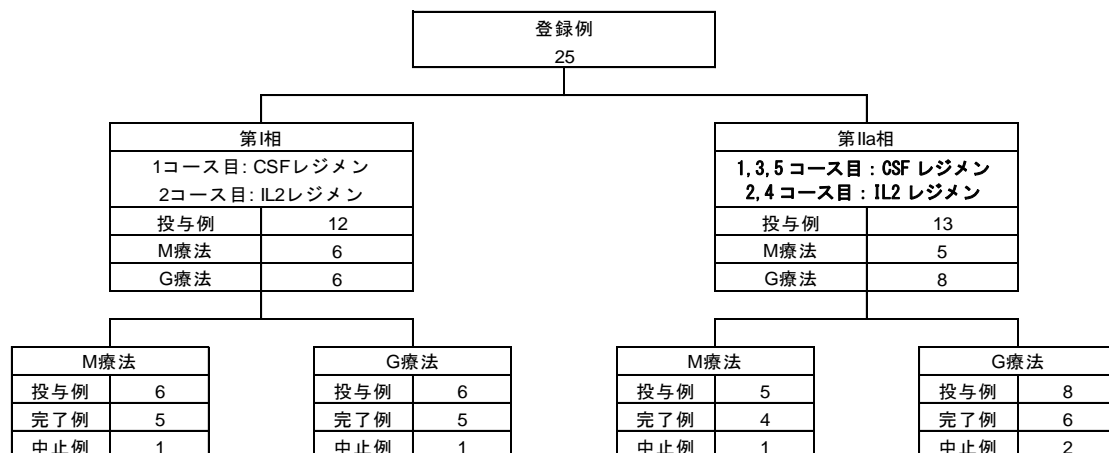
本試験では、登録された 25 例全例がプロトコル治療を受けた。第 I 相パート、第 IIa 相パート共に最大の解析対象集団（full analysis set : FAS）から除外された被験者はなく、安全性の解析対象は、全ての被験者 25 例であった。

第 I 相パートでは、12 例が CSF レジメン（コース 1）及び IL-2 レジメン（コース 2）の投与を受け、その内訳は M 療法、G 療法が各 6 例であった。コース 5 までのプロトコル治療を完了した被験者は各 5 例（83.3%）であった。このうち、M 療法の 1 例はコース 5 で完了し、M 療法 4 例及び G 療法 5 例はコース 7 まで治療継続し完了した。プロトコル治療を中止した被験者の中止理由は、M 療法の 1 例（16.7%）が有害事象（Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）、G 療法の 1 例が原病の増悪によるレジメン治療無効であった。

第 IIa 相パートでは、13 例が CSF レジメン（コース 1, 3, 5）及び IL-2 レジメン（コース 2, 4）の投与を受け、その内訳は M 療法が 5 例、G 療法が 8 例であった。コース 5 までのプロトコル治療を完了した被験者は M 療法で 4 例（80.0%）、G 療法で 6 例（75.0%）であった。このうち、M 療法の 3 例はコース 7 まで治療継続し完了した。また、G 療法では 3 例がコース 5 で完了し、3 例がコース 7 まで治療継続し完了した。プロトコル治療を中止した被験者の中止理由は、M 療法の 1 例（20.0%）が有害事象（Grade 4 の白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少）、G 療法の 1 例（12.5%）が有害事象（Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）、G 療法の 1 例（12.5%）が原病の増悪によるレジメン治療無効及び有害事象（レジメン治療の中止を要すると判断された膵炎）であった。

試験期間中、DLT の基準に該当する有害事象により、IL-2 レジメンでは M 療法の 1 例（9.1%）及び G 療法の 1 例（7.1%）でテセロイキンが減量され、CSF レジメンでは G 療法の 1 例（7.1%）でフィルグラスチムが減量された。体重の変動による用量変更は、M 療法の 1 例（9.1%）及び G 療法の 1 例（7.1%）で行われた。その他の被験者では、治験薬の用量は変更しなかった。

図 2.7.4.1.2.1.2-1 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、コース5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

本試験の第I相パートでは、CSF レジメン、IL-2 レジメンの各1コース目のDLTの有無に基づき、各薬剤の用量を決定した。被験者ごとのDLT発現件数を表 2.7.4.1.2.1.2-1 に示した。

コース1に実施したCSFレジメンによる治療では、M療法、G療法共にDLTを発現した被験者はなかった。一方、コース2のIL-2レジメンでは、12例中2例（16.7%）にDLTが発現し、その内訳は、M療法でのテセロイキン特異的DLT（Grade4の血小板数減少）及び非特異的DLT（Grade3の非血液毒性（低カリウム血症））が各1例（8.3%）であった。

CSFレジメンの推奨用量は、OP-08が17.5 mg/m²、ミリモスチムが600万IU/m²、フィルグラスチムが5 µg/kgに決定した。また、IL-2レジメンの推奨用量は、OP-08が17.5 mg/m²、テセロイキンが1週目75万単位/m²、2週目100万単位/m²に決定した。

表 2.7.4.1.2.1.2-1 被験者ごとのDLT発現件数（療法別）

コース/療法	M療法	G療法
コース1（CSFレジメン）	0/6	0/6
コース2（IL-2レジメン）	2/6	0/6

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR本文：表 12-1

2.7.4.1.2.2 国外試験

2.7.4.1.2.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験の被験者の内訳を図 2.7.4.1.2.2.1-1 及び表 2.7.4.1.2.2.1-1 に示した。

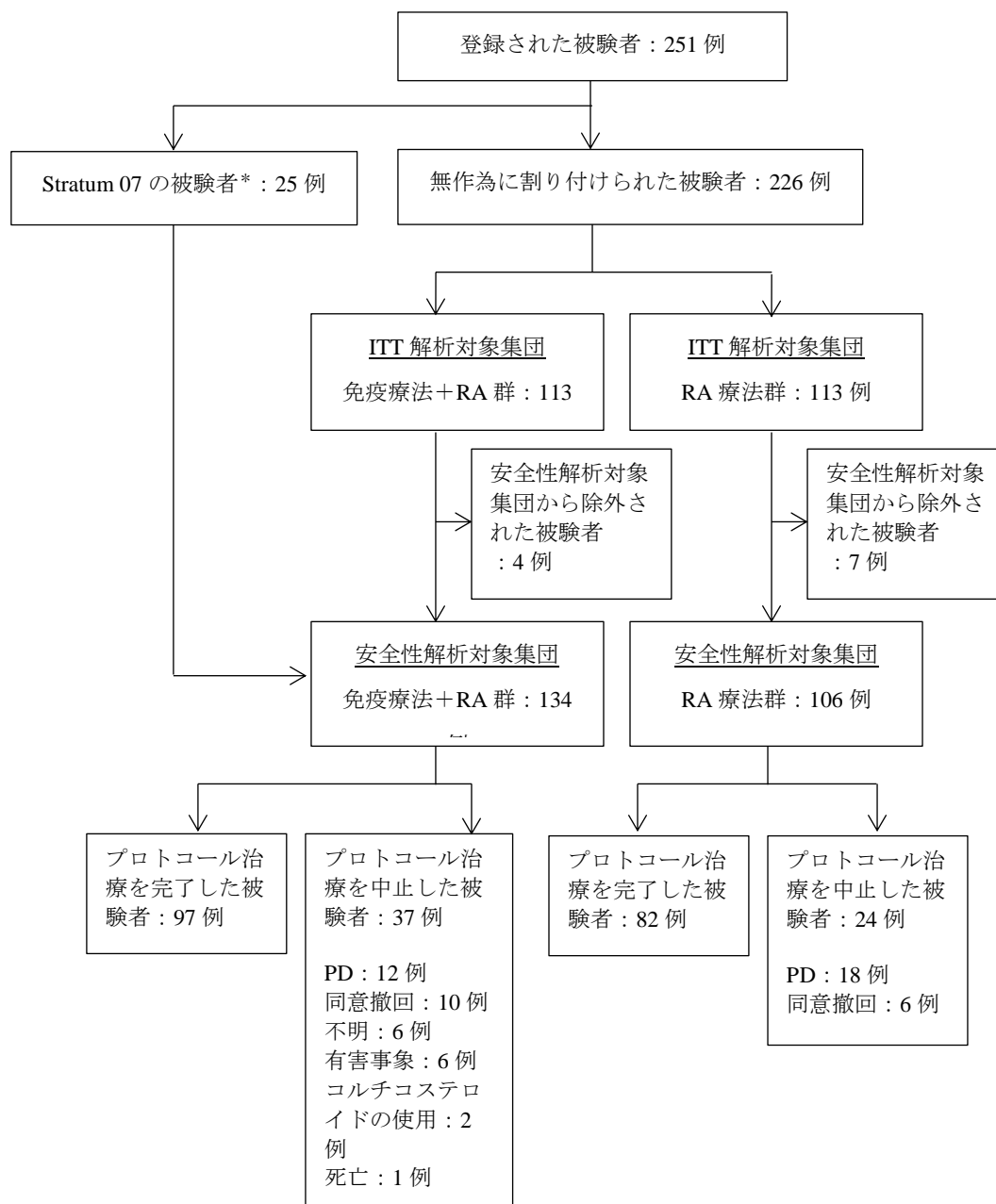
本試験の無作為化部分の締め切り（2009年1月13日）以前に251例が登録された。このうち、226例は免疫療法+RA群（113例）又はRA療法群（113例）に無作為に割り付けられた被験者であり、残りの25例は、ASCT施行後の生検により残存病変が確認されたため、免疫療法+RA群に非無作為に割り付けられた被験者（Stratum 07の被験者）であった。これら251例を対象に、主要有効性解析（データカット日：2009年1月13日）並びに検証的有効性解析及び安全性解析（データカット日：2009年6月30日）を実施した。

安全性解析対象集団は、登録されプロトコール治療を受けた240例（免疫療法+RA群に無作為に割り付けられた109例、RA療法群に無作為に割り付けられた106例、Stratum 07の被験者25例）であった。登録された被験者のうち、11例（免疫療法+RA群に無作為に割り付けられた4例及びRA療法群に無作為に割り付けられた7例）は、プロトコール治療を受けたことが確認できなかったため、安全性解析対象集団から除外された。

安全性解析対象集団の被験者240例（免疫療法+RA群134例、RA療法群106例）のうち、2009年6月30日のデータカット時点でプロトコール治療を完了した被験者は、免疫療法+RA群で97例（72.4%）、RA療法群で82例（77.4%）であった。免疫療法+RA群の37例（27.6%）、RA療法群の24例（22.6%）は、プロトコール治療を早期中止した。中止理由は、免疫療法+RA群では進行（progressive disease：PD）が12例（8.7%）、同意撤回が10例（7.2%）、不明が6例（4.3%）、有害事象が6例（4.3%）、コルチコステロイドの使用が2例（1.4%）、死亡が1例（0.7%）であり、RA療法群ではPDが18例（16.2%）、同意撤回が6例（5.4%）であった。

2009年6月30日のデータカット時点における登録時からの追跡期間（中央値（範囲））は、免疫療法+RA群で830日（40～2,522日）、RA療法群で736日（100～2,495日）であった。

図 2.7.4.1.2.2.1-1 被験者の内訳（DIV-NB-301 試験，
データカット日：2009年6月30日）



PD=進行，RA=isotretinoin

*：生検により残存病変が確認された被験者は，免疫療法+RA に非無作為に割り付けられた。

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum：Table 2-1 から作成

表 2.7.4.1.2.2.1-1 被験者の内訳（DIV-NB-301 試験、
データカット日：2009年6月30日）

項目	プロトコール治療		全体
	免疫療法+RA	RA療法	
登録された被験者	138	113	251
無作為化に割り付けられた被験者	113	113	226
Stratum 07 の被験者	25	0	25
プロトコール治療を完了した被験者	97	82	179
安全性解析対象集団	134	106	240
ITT 解析対象集団	113	113	226
プロトコール治療を中止した被験者（安全性解析対象集団）			
欠測*1	6 (4.3%)	0	6 (2.4%)
コース 1 の中止例	7 (5.1%)	7 (6.3%)	14 (5.6%)
コース 2 の中止例	6 (4.3%)	1 (0.9%)	7 (2.8%)
コース 3 の中止例	7 (5.1%)	7 (6.3%)	14 (5.6%)
コース 4 の中止例	7 (5.1%)	5 (4.5%)	12 (4.8%)
コース 5 の中止例	2 (1.4%)	1 (0.9%)	3 (1.2%)
コース 6 の中止例	2 (1.4%)	3 (2.7%)	5 (2.0%)
プロトコール治療中止の理由（安全性解析対象集団）			
PD	12 (8.7%)	18 (16.2%)	30 (12.0%)
同意撤回	10 (7.2%)	6 (5.4%)	16 (6.4%)
不明	6 (4.3%)	0	6 (2.4%)
有害事象	6 (4.3%)	0	6 (2.4%)
コルチコステロイドの使用	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)
死亡	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
試験を中止した被験者（安全性解析対象集団）			
欠測*1	96 (69.6%)	70 (63.1%)	166 (66.7%)
中止例	38 (27.5%)	36 (32.4%)	74 (29.7%)
試験中止の理由（安全性解析対象集団）			
欠測*1	96 (69.6%)	70 (63.1%)	166 (66.7%)
死亡	7 (5.1%)	6 (5.4%)	13 (5.2%)
腫瘍の治療を目的とした他の COG 試験への登録（再発時、等）	7 (5.1%)	8 (7.2%)	15 (6.0%)
データ入力なし*2	21 (15.2%)	20 (18.0%)	41 (16.5%)
さらなるデータ収集に関する同意撤回	3 (2.2%)	2 (1.8%)	5 (2.0%)

COG＝米国小児がん多施設共同臨床試験グループ、PD＝進行、RA＝isotretinoin

*1：「欠測（missing）」の被験者は、データカット時にプロトコール治療又は試験を継続中であったため、中止の理由は報告されなかった。

*2：「データ入力なし（no data entered）」の被験者は、試験中止が報告されたものの、データカット時点で試験中止の理由が eCRF に入力されていないかった。

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum：Table 2-1 から一部改変

RA 療法に無作為に割り付けられ、プロトコール治療を完了した被験者のうち、4 例は治療実施計画書の規定に基づき免疫療法+RA へクロスオーバーした。これらの被験者は、安全性の解析では実際の治療（クロスオーバー前は RA 療法群、クロスオーバー後は免疫療法+RA 群）に基づいて解析した。

フォローアップ解析（データカット日：2012年6月30日）の時点で本試験に登録された 255 例のうち、228 例は免疫療法+RA 群（114 例）又は RA 療法群（114 例）に無作為に割

り付けられた被験者であり、残りの 27 例は、免疫療法+RA に非無作為に割り付けられた被験者（Stratum 07 の被験者）であった。いずれも無作為化部分の締め切り（2009 年 1 月）前に本試験に登録された被験者であったが、主要有効性解析の時点では電子症例報告書（electronic case report form : eCRF）にデータが入力されていない被験者がいたため、フォローアップ解析では数例が追加となった。

フォローアップ解析時の安全性解析対象集団は、登録されプロトコール治療を受けた 246 例（免疫療法+RA を受けた 114 例（4 例は RA 療法からクロスオーバーした被験者）、RA 療法を受けた 109 例、Stratum 07 の被験者 27 例）であった。

2012 年 6 月 30 日のデータカット時点における登録時からの追跡期間（中央値（範囲））は、免疫療法+RA 群で 1,595 日（40～3614 日）、RA 療法群で 1,414 日（100～3514 日）であった。

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

RA 療法群に無作為に割り付けられた被験者のうち、4 例は本試験の非盲検、非無作為化部分へのクロスオーバーを行い、プロトコール治療を RA 療法から免疫療法+RA に変更した。これらの被験者は、コース 1～6（RA 療法）及びコース 7～12（免疫療法+RA）を含む全 12 コースのプロトコール治療を受けた。

2.7.4.1.2.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験の被験者の内訳を [図 2.7.4.1.2.2.2-1](#) 及び [表 2.7.4.1.2.2.2-1](#) に示した。

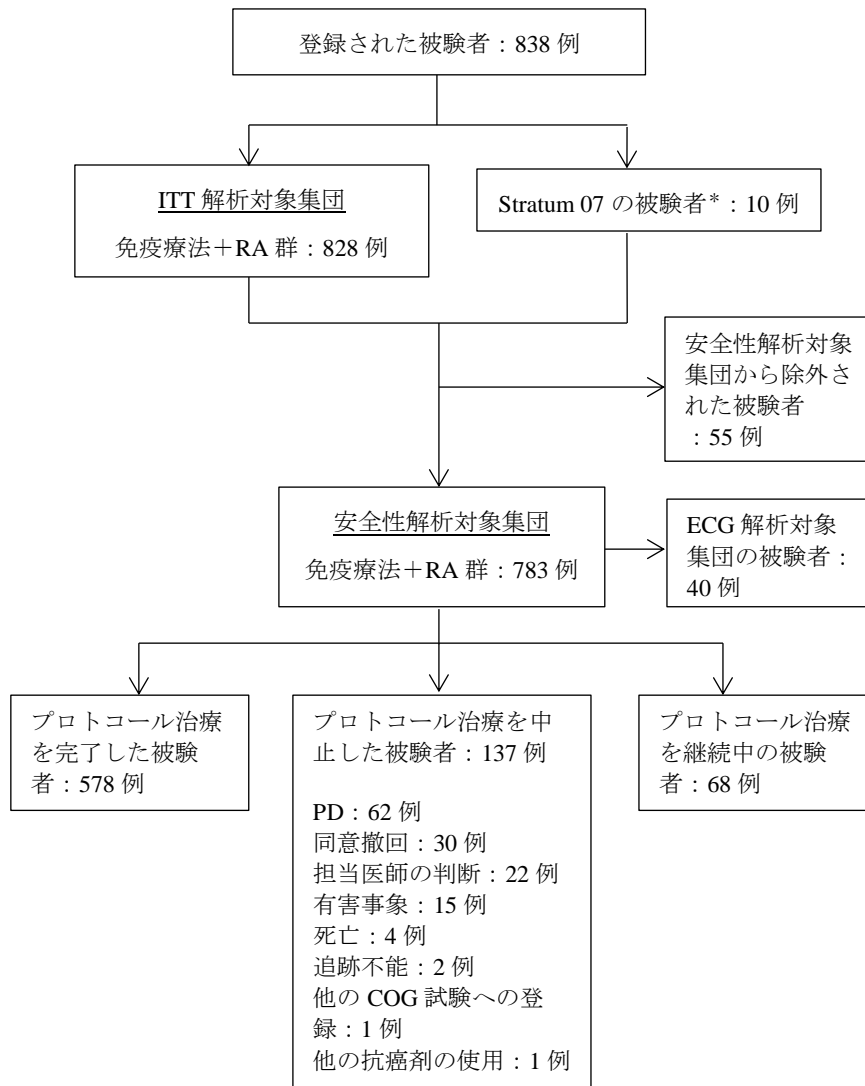
DIV-NB-301 試験の無作為化の締め切りから 2013 年 12 月 31 日のデータカット時点までに、838 例が本試験に登録された。

安全性解析対象集団は、本試験に登録されプロトコール治療を受け、データカット時点で投与に関するデータが利用可能な 783 例であった。55 例は、プロトコール治療を受けたことが確認できなかったため、安全性解析対象集団から除外された。

安全性解析対象集団の被験者 783 例のうち、プロトコール治療を完了した被験者は 578 例（73.8%）、プロトコール治療を早期中止した被験者は 137 例（17.5%）であった。残りの 68 例（8.7%）は、データカット時点でプロトコール治療を継続中であった。中止の理由は、PD が 62 例（7.9%）、同意撤回が 30 例（3.8%）、担当医師の判断が 22 例（2.8%）、有害事象が 15 例（1.9%）、死亡が 4 例（0.5%）、追跡不能が 2 例（0.3%）、他の抗癌剤の使用が 1 例（0.1%）、他の米国内小児がん多施設共同臨床試験グループ（Children's Oncology Group : COG）試験への登録が 1 例（0.1%）であった。

本報告のためのデータカット時点において、登録時からの追跡期間（中央値（範囲））は 545 日（6～1663 日）であった。

図 2.7.4.1.2.2.2-1 被験者の内訳（DIV-NB-302 試験、
データカット日：2013 年 12 月 31 日）



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

*：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 から一部改変

表 2.7.4.1.2.2.2-1 被験者の内訳（DIV-NB-302 試験、
データカット日：2013年12月31日）

項目	プロトコール治療
	免疫療法+RA
登録された被験者	838
Stratum 07 の被験者	10
プロトコール治療を完了した被験者	578
安全性解析対象集団	783
ITT 解析対象集団	828
ECG 解析対象集団	40
プロトコール治療を中止した被験者（安全性解析対象集団）	
欠測 ¹	68 (8.7%)
コース1の中止例	26 (3.3%)
コース2の中止例	30 (3.8%)
コース3の中止例	24 (3.1%)
コース4の中止例	22 (2.8%)
コース5の中止例	16 (2.0%)
コース6の中止例	19 (2.4%)
プロトコール治療中止の理由（安全性解析対象集団）	
欠測*	68 (8.7%)
PD	62 (7.9%)
同意撤回	30 (3.8%)
担当医師の判断	22 (2.8%)
有害事象	15 (1.9%)
死亡	4 (0.5%)
追跡不能	2 (0.3%)
他の COG 試験への登録	1 (0.1%)
他の抗癌剤の使用	1 (0.1%)
試験を中止した被験者（安全性解析対象集団）	
欠測*	642 (82.0%)
中止例	141 (18.0%)
試験中止の理由（安全性解析対象集団）	
欠測*	642 (82.0%)
死亡	110 (14.0%)
腫瘍の治療を目的とした他の COG 試験への登録（再発時，等）	9 (1.1%)
追跡不能	10 (1.3%)
さらなるデータ収集に関する同意撤回	12 (1.5%)

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

*：「欠測（missing）」の被験者はデータカット時にプロトコール治療又は試験を継続中であり，中止例とはみなされなかったため，中止の理由は報告されなかった。

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body-addendum：Table 2-1 から一部改変

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

2.7.4.1.2.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1.2.2.3-1 に示した。

本試験には 105 例が登録された。安全性解析対象集団は、プロトコル治療を受けた 104 例であった。1 例は本試験に登録後、治療開始前に同意を撤回したため、安全性解析対象集団から除外された。

本試験に登録された 105 例中 80 例（76.2%）がコース 6 までのプロトコル治療を完了し、24 例（22.9%）はプロトコル治療を早期中止した。中止理由は、有害事象が 8 例（7.6%）、同意撤回が 6 例（5.7%）、PD 又は再発が 5 例（4.8%）、死亡が 2 例（1.9%）、予定した治療の完了が 1 例（1.0%）、治験責任医師の判断が 1 例（1.0%）、追跡不能が 1 例（1.0%）であった。

表 2.7.4.1.2.2.3-1 被験者の内訳（DIV-NB-303 試験）

項目	プロトコル治療
	免疫療法+RA (N=105)
登録された被験者	105 (100.0%)
安全性解析対象集団	104 (99.0%)
プロトコル治療開始前に中止した被験者	1 (1.0%)
プロトコル治療を完了した被験者	80 (76.2%)
プロトコル治療を中止した被験者	24 (22.9%)
コース 1	4 (3.8%)
コース 2	2 (1.9%)
コース 3	8 (7.6%)
コース 4	2 (1.9%)
コース 5	6 (5.7%)
コース 6	2 (1.9%)
プロトコル治療中止理由	
有害事象	8 (7.6%)
同意撤回	6 (5.7%)
PD/再発	5 (4.8%)
死亡	2 (1.9%)
予定した治療の完了	1 (1.0%)
治験責任医師の判断	1 (1.0%)
追跡不能	1 (1.0%)

N=被験者数, PD=進行, RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-report-body：10.1, Table 10-1, 5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables：Table 14.1.1 から一部改変

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

OP-08 の実際の投与量の平均値及び中央値はコースを通じて一貫しており、治験実施計画書に規定された投与量（コース 1～5 で 100 mg/m²/コース（25 mg/m²/日×4 日））に近かった。

2.7.4.1.2.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1.2.2.4-1 に示した。

本試験では、登録された 28 例を投与順 1 及び投与順 2 に 14 例ずつ無作為に割り付けた。安全性解析対象集団は、プロトコル治療を受けた 28 例全例であった。

安全性解析対象集団の被験者 28 例のうち、治験実施計画書に従ってプロトコル治療を完了した被験者は投与順 1 の 9 例（64%）及び投与順 2 の 12 例（86%）であった。投与順 1 の 5 例（36%）及び投与順 2 の 2 例（14%）はプロトコル治療の完了前に試験を中止した。中止理由は、投与順 1 では同意撤回が 1 例（7%）、国外への転居が 2 例（14%）、疾患進行が 1 例（7%）、有害事象が 1 例（7%）であり、投与順 2 では疾患進行が 1 例（7%）、有害事象が 1 例（7%）であった。

表 2.7.4.1.2.2.4-1 被験者の内訳（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）

内訳	投与順 1 N (%)	投与順 2 N (%)	全体 N (%)
安全性解析対象集団	14	14	28
薬物動態解析対象集団	13 ¹	14	27
プロトコル治療を完了	9 (64%)	12 (86%)	21 (75%)
プロトコル治療を中止			
コース 1	1 (7%)	0	1 (4%)
コース 2	0	1 (7%)	1 (4%)
コース 3	2 (14%)	0	2 (7%)
コース 4	0	1 (7%)	1 (4%)
コース 5	2 (14%)	0	2 (7%)
試験中止の理由			
疾患進行	1 (7%)	1 (7%)	2 (7%)
有害事象	1 (7%)	1 (7%)	2 (7%)
同意撤回	1 (7%)	0	1 (4%)
その他：国外への転居	2 (14%)	0	2 (7%)

HACA=キメラ抗体に対するヒト抗体，N=被験者数

1：薬物動態測定障害となる HACA 反応のため、1 例が薬物動態解析から除外された。

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 10-1

OP-08 のコース全体での曝露量の要約を表 2.7.4.1.2.2.4-2 に示した。

ch14.18-UTC の総投与量の平均値±SD は、投与順 1 で 130.8±22.38 mg/m²、投与順 2 で 199.7±21.98 mg/m² であった（ch14.18-UTC の投与コース数は投与順 1 で 2 コース、投与順 2 で 3 コースである）。また、ch14.18-NCI の総投与量の平均値±SD は、投与順 1 で 265±74.59 mg/m²、投与順 2 で 198.9±2.48 mg/m² であった（ch14.18-NCI の投与コース数は投与順 1 で 3 コース、投与順 2 で 2 コースである）。

表 2.7.4.1.2.2.4-2 OP-08 の曝露量の要約（安全性解析対象集団）

OP-08 のコース全体での投与状況	ch14.18-UTC (N=27)	ch14.18-NCI (N=27)
投与順 1		
実際の総投与量 (mg/m ²)		
例数	14	13
平均値±SD	130.8±22.38	265±74.59
中央値	140	300
最小値, 最大値	70, 140	100, 300
予定された全ての投与を完了した被験者数		
全ての投与を完了した	11 (78.6%)	10 (76.9%)
全ての投与を完了しなかった	3 (21.4%)	3 (23.1%)
全ての投与を完了しなかった理由		
有害事象	4	3
その他	0	0
投与順 2		
実際の総投与量 (mg/m ²)		
例数	13	14
平均値±SD	199.7±21.98	198.9±2.48
中央値	210	200
最小値, 最大値	140, 212.44	192.61, 200
予定された全ての投与を完了した被験者数		
全ての投与を完了した	10 (76.9%)	12 (85.7%)
全ての投与を完了しなかった	3 (23.1%)	2 (14.3%)
全ての投与を完了しなかった理由		
有害事象	6	1
その他	0	3

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08, ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08, N=被験者数
 全ての投与を完了しなかった理由は, 投与日ごとに要約しているため, 被験者は各コースで複数回カウントされている場合がある。

引用元: 5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables : Table 14.1.9.1 から一部抜粋

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内試験

2.7.4.1.3.1.1 GD2-PII 試験

GD2-PII 試験の安全性解析対象集団におけるベースラインの人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を, 表 2.7.4.1.3.1.1-1 に示した。

安全性解析対象集団 (G 療法: 16 例, 米国レジメン: 19 例) において, 性別は, G 療法で男性が 8 例 (50.0%), 女性が 8 例 (50.0%), 米国レジメンでそれぞれ 11 例 (57.9%), 8 例 (42.1%) であった。年齢 (同意取得時) の平均値±SD は, G 療法で 3.4±1.26 歳, 米国レジメンで 4.1±1.82 歳であった。体重の中央値 (最小値~最大値) は, G 療法で 14.25 (8.5~20.1) kg, 米国レジメンで 13.30 (9.7~23.3) kg であった。体表面積の平均値±SD は, G 療法で 0.609±0.0986 m², 米国レジメンで 0.635±0.1244 m² 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。全身状態の指標 (performance status: PS. Lansky 又は Karnofsky) は, 米国レジメンの 1 例が 60 であった以外は, いずれの被験者も 100 であった。国際神経芽腫病理学分類 (International Neuroblastoma Pathology Classification : INPC) に基づく病理学

的診断結果は、両群共にほとんどの被験者（G療法 87.5%（14/16例）、米国レジメン 78.9%（15/19例））が Neuroblastoma（Schwannian, stroma-poor）、Poorly differentiated（ganglionic cell<5%）であった。国際神経芽腫病期分類（International Neuroblastoma Staging System: INSS）に基づく初診時病期は、米国レジメンの1例が Stage 3 であった以外は、いずれの被験者も Stage 4 であった。

両群共に全ての被験者が合併症を有していた。合併症の「その他」のほとんどは臨床検査値異常であった。IL-2 製剤の使用歴がある被験者はいなかった。

表 2.7.4.1.3.1.1-1 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性
（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

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	-	-

表 2.7.4.1.3.1.1-1 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性
 (GD2-P11 試験, 安全性解析対象集団) (続き)

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**	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**	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**	1.0000	-	-
	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**	0.4571	-	-
	放射線療法	なし	1 (6.3%)	1 (5.3%)
あり	15 (93.8%)	18 (94.7%)	33 (94.3%)	
群間比較 p 値**	1.0000	-	-	
化学療法歴 寛解導入化学療法***	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%)

表 2.7.4.1.3.1.1-1 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性
（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）（続き）

項目	G 療法 (N=16)	米国レジメン (N=19)	全体 (N=35)
合併症なし	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
合併症あり	16 (100.0%)	19 (100.0%)	35 (100.0%)
ありの詳細			
排尿障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不整脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心機能障害	2 (12.5%)	1 (5.3%)	3 (8.6%)
腎機能障害	1 (6.3%)	1 (5.3%)	2 (5.7%)
尿細管障害	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
呼吸器障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢麻痺	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
中枢神経機能異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他	16 (100.0%)	19 (100.0%)	35 (100.0%)
使用歴 IL-2 製剤			
なし	16 (100.0%)	19 (100.0%)	35 (100.0%)
あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

BU=ブスルファン，CBDCA=カルボプラチン，COJEC=シスプラチン，ピンクリスチン，カルボプラチン，エトポシド，シクロホスファミドによる療法，CPT-11=イリノテカン，HiMEC=メルファラン，エトポシド，カルボプラチンによる療法，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，L-PAM=メルファラン，Mel=メルファラン，N=被験者数，N6=シクロホスファミド，ドキシソルビシン，ピンクリスチン，シスプラチン，エトポシドによる療法，N7=シクロホスファミド，ドキシソルビシン，ピンクリスチン，シスプラチン，エトポシドによる療法，PS=全身状態の指標，TBI=全身照射，TMZ=テモゾロミド，VP-16=エトポシド

*2 標本 t 検定による対照群（米国レジメン）との群間比較

** Fisher の正確検定による対照群（米国レジメン）との群間比較

*** 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_14 章_TF：表 14.1.3-1-3，表 14.1.3-2-3，表 14.1.3-3-3，表 14.1.3-4-3 から作成

2.7.4.1.3.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験の FAS におけるベースラインの人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.1.2-1 に示した。

第 I 相パートでは，被験者の性別は M 療法，G 療法共に男性 4/6 例（66.7%），女性 2/6 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。同様に，体重（平均値±SD）は 20.7±9.0 kg 及び 18.2±6.3 kg，体表面積は 0.81±0.26 m² 及び 0.73±0.18 m² 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（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，被験者の性別は M 療法で男性 2/5 例（40.0%），女性 3/5 例（60.0%），G 療法で男性 3/8 例（37.5%），女性 5/8 例（62.5%）で，年齢（平均値±SD）は M 療法で

5.2±1.9 歳，G 療法で 3.5±1.6 歳であった。同様に，体重（平均値±SD）は 16.3±2.4 kg 及び 13.2±2.8 kg，体表面積は 0.69±0.08 m² 及び 0.58±0.08 m² であった。M 療法の再発例は 4/5 例（80.0%），高リスク初回治療寛解例は 1/5 例（20.0%），G 療法の再発例は 6/8 例（75.0%），高リスク初回治療寛解例は 2/8 例（25.0%）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 3/5 例（60.0%）（再発例 2 例及び高リスク初回治療寛解例 1 例）及び 7/8 例（87.5%）（再発例 5 例及び高リスク初回治療寛解例 2 例）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 4/5 例（80.0%）（再発例 3 例及び高リスク初回治療寛解例 1 例）及び 7/8 例（87.5%）（再発例 6 例及び高リスク初回治療寛解例 1 例）であった。また，再発例のうち，コース 6 に移行した被験者は，M 療法で 4/4 例（100.0%。1 例はコース 6 の治療中に増悪により中止），G 療法で 3/6 例（50.0%），コース 7 に移行した被験者は M 療法で 3/4 例（75.0%），G 療法で 3/6 例（50.0%）であった。

表 2.7.4.1.3.1.2-1 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性（GD2-PI 試験, FAS）（次頁に続く）

項目		第 I 相		第 IIa 相		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
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 (登録確認時：歳)	被験者数	6	6	5	8	11	14
	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 - 最大値)	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 (登録確認時：kg)	被験者数	6	6	5	8	11	14
	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 - 最大値)	18.90 (10.8 - 36.5)	15.80 (11.9 - 28.3)	17.10 (12.2 - 18.4)	12.75 (10.0 - 18.5)	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 (登録確認時：cm)	被験者数	6	6	5	8	11	14
	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 - 最大値)	113.20 (83.0 - 153.0)	99.00 (91.0 - 126.1)	108.20 (90.6 - 116.1)	96.35 (78.5 - 102.9)	111.00 (83.0 - 153.0)	96.40 (78.5 - 126.1)
	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 (登録確認時：m ²)	被験者数	6	6	5	8	11	14
	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 - 最大値)	0.770 (0.50 - 1.25)	0.660 (0.55 - 1.00)	0.710 (0.56 - 0.77)	0.580 (0.48 - 0.72)	0.730 (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 (登録確認時：%)	100	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	13 (92.9)
	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)

表 2.7.4.1.3.1.2-1 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性（GD2-PI 試験, FAS）（続き）

項目		第 I 相		第 IIa 相		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	
病理診断 ¹⁾ (INPC 分類)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	
	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)	
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)

表 2.7.4.1.3.1.2-1 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性（GD2-PI 試験, FAS）（続き）

項目			第 I 相		第 IIa 相		合計	
			M 療法 6	G 療法 6	M 療法 5	G 療法 8	M 療法 11	G 療法 14
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)
治療歴：化学療法 （使用薬剤）	ドキシソルビシン ／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

2.7.4.1.3.2 国外試験

2.7.4.1.3.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験の安全性解析対象集団（データカット日：2009年6月30日）におけるベースラインの人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.2.1-1 に示した。

安全性解析対象集団 240 例の構成は、139 例（57.9%）が男性、101 例（42.1%）が女性であり、登録時の平均年齢は 4.3 歳（範囲：0.95～15.29 歳）であった。被験者の大多数は白人（192 例，80.0%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（207 例，86.3%）であった。

195 例（81.3%）の診断時病期は INSS ステージ 4 であった。80 例（33.3%）は *MYCN* 遺伝子増幅のある神経芽細胞腫を有し、89 例（37.1%）は二倍体腫瘍を有していた。159 例（66.3%）では、登録時の腫瘍細胞の組織型は「予後不良の組織型」であった。ASCT 施行前の治療に対して、75 例（31.3%）は CR，94 例（39.2%）は VGPR，71 例（29.6%）は PR を達成した。ASCT 施行から登録までの期間の平均値±SD は 76.5±10.94 日であった。

表 2.7.4.1.3.2.1-1 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性
(DIV-NB-301 試験，安全性解析対象集団，データカット日：2009年6月30日)
(次頁に続く)

項目	プロトコール治療		全体 (N=240)
	免疫療法+RA (N=134)	RA 療法 (N=106)	
登録時の年齢 (歳)			
n	134	106	240
平均値±SD	4.6±2.73	4±2.16	4.3±2.51
中央値	3.97	3.57	3.85
最小値，最大値	0.95, 15.29	0.95, 13.29	0.95, 15.29
性別，例数 (%)			
男性	80 (59.7%)	59 (55.7%)	139 (57.9%)
女性	54 (40.3%)	47 (44.3%)	101 (42.1%)
民族，例数 (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	15 (11.2%)	10 (9.4%)	25 (10.4%)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	117 (87.3%)	90 (84.9%)	207 (86.3%)
不明	2 (1.5%)	6 (5.7%)	8 (3.3%)
人種，例数 (%)			
白人	108 (80.6%)	84 (79.2%)	192 (80.0%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	12 (9.0%)	7 (6.6%)	19 (7.9%)
アジア人	4 (3.0%)	4 (3.8%)	8 (3.3%)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民	0	2 (1.9%)	2 (0.8%)
混血	2 (1.5%)	2 (1.9%)	4 (1.7%)
その他	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
不明	7 (5.2%)	7 (6.6%)	14 (5.8%)
ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果，例数 (%)			
CR	38 (28.4%)	37 (34.9%)	75 (31.3%)
VGPR	47 (37.3%)	44 (41.5%)	94 (39.2%)
PR	46 (34.3%)	25 (23.6%)	71 (29.6%)

表 2.7.4.1.3.2.1-1 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性
(DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日: 2009年6月30日)
(続き)

項目	プロトコール治療		全体 (N=240)
	免疫療法+RA (N=134)	RA 療法 (N=106)	
INSS ステージ, 例数 (%)			
ステージ 2a	4 (3.0%)	0	4 (1.7%)
ステージ 3	10 (7.5%)	16 (15.1%)	26 (10.8%)
ステージ 4	110 (82.1%)	85 (80.2%)	195 (81.3%)
ステージ 4s	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
欠測	8 (6.0%)	5 (4.7%)	13 (5.4%)
MYCN 遺伝子, 例数 (%)			
増幅あり	40 (29.9%)	40 (37.7%)	80 (33.3%)
増幅なし	67 (50.0%)	50 (47.2%)	117 (48.8%)
欠測	27 (20.1%)	16 (15.1%)	43 (17.9%)
DNA 倍数性, 例数 (%)			
二倍体	46 (34.3%)	43 (40.6%)	89 (37.1%)
高二倍体	55 (41.0%)	45 (42.5%)	100 (41.7%)
欠測	33 (24.6%)	18 (17.0%)	51 (21.3%)
腫瘍細胞の組織型, 例数 (%)			
予後良好の組織型	4 (3.0%)	5 (4.7%)	9 (3.8%)
予後不良の組織型	82 (61.2%)	77 (72.6%)	159 (66.3%)
欠測	48 (35.8%)	24 (22.6%)	72 (30.0%)
最後の ASCT 施行からの期間 (日)			
n	134	106	240
平均値±SD	76.2±9.96	76.9±12.1	76.5±10.94
中央値	75.5	76	76
最小値, 最大値	59, 100	53, 123	53, 123
APC (個/μL)			
n	134	106	240
平均値±SD	16,035.4±73333.64	12,953±56006.9	1,4674±66,129.51
中央値	2422.5	2631	2540
最小値, 最大値	1,000, 667,590	1,066, 406,927	1,000, 667,590

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, 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-report-body-addendum: Table 2-3, 5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables: Table 14.1.3.2.1から作成

2.7.4.1.3.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験の安全性解析対象集団におけるベースラインの人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.2.2-1 に示した。

安全性解析対象集団 783 例の構成は, 465 例 (59.4%) が男性, 318 例 (40.6%) が女性であり, 登録時の平均年齢は 4.5 歳 (範囲: 0.75~29.4 歳) であった。被験者の大多数は白人 (573 例, 73.2%), 非ヒスパニック系又は非ラテン系 (680 例, 86.8%) であった。

診断時病期のデータを有する被験者 434 例のうち, 373 例 (85.9%) は INSS ステージ 4 であった。ASCT 施行前の治療に対して, 783 例中 220 例 (28.1%) は CR, 294 例 (37.5%) は VGPR, 269 例 (34.4%) は PR を達成した。ASCT 施行から登録までの期間の平均値±SD は

85.6±10.76 日であった。

表 2.7.4.1.3.2.2-1 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性
(DIV-NB-302 試験, 安全性解析対象集団, データカット日: 2013 年 12 月 31 日)

項目	プロトコール治療
	免疫療法+RA (N=783)
登録時の年齢 (歳)	
n	540
平均値±SD	4.5±2.87
中央値	3.77
最小値, 最大値	0.75, 29.4
性別, 例数 (%)	
男性	465 (59.4%)
女性	318 (40.6%)
民族, 例数 (%)	
ヒスパニック系又はラテン系	78 (10.0%)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	680 (86.8%)
不明	25 (3.2%)
人種, 例数 (%)	
白人	573 (73.2%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	83 (10.6%)
アジア人	45 (5.7%)
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 (0.3%)
混血	14 (1.8%)
不明	61 (7.8%)
ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果, 例数 (%)	
CR	220 (28.1%)
VGPR	294 (37.5%)
PR	269 (34.4%)
INSS ステージ, 例数 (%)	
ステージ 2a	10 (1.3%)
ステージ 3	47 (6.0%)
ステージ 4	373 (47.6%)
ステージ 4s	4 (0.5%)
最後の ASCT 施行からの期間 (日)	
n	783
平均値±SD	85.6±10.76
中央値	86
最小値, 最大値	45, 100
APC (個/μL)	
n	783
平均値±SD	26,751.2±311,265.73
中央値	2,584
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, 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 14.1.2.2, Table 14.1.3.2 から作成

2.7.4.1.3.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験の安全性解析対象集団におけるベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3.2.3-1 に示した。

本試験には 105 例が登録され、そのうち 104 例がプロトコール治療を受け、安全性解析対象集団に含まれた。安全性解析対象集団の平均年齢は 5 歳（範囲：1～27 歳）であった。試験登録時点で 18 歳を超えていた被験者は 2 例（2%）であった（19 歳及び 27 歳）。被験者の多くは、男性（59 例、57%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（88 例、85%）、白人（82 例、79%）であった。ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果は CR が 31 例（30%）、PR が 36 例（35%）、VGPR が 37 例（36%）であった。試験登録前に実施した ASCT は 1 回移植が 84 例（81%）、連続 2 回移植が 20 例（19%）であり、1 回移植を受けた被験者が大多数であった。

表 2.7.4.1.3.2.3-1 ベースラインの人口統計学的特性（DIV-NB-303 試験、安全性解析対象集団）

項目	プロトコール治療
	免疫療法+RA (N=104)
登録時の年齢（歳）：平均値（範囲）	5 (1-27)
性別：男性/女性（%）	57%/43%
民族：例数（%）	
ヒスパニック系又はラテン系	7 (7%)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	88 (85%)
不明	9 (9%)
人種：例数（%）	
白人	82 (79%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	10 (10%)
アジア人	2 (2%)
アメリカ先住民、アリューシャン列島先住民又はエスキモー	1 (1%)
混血	3 (3%)
その他/不明	6 (6%)
ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果：例数（%）	
CR	31 (30%)
PR	36 (35%)
VGPR	37 (36%)
ASCT 施行前の治療に対する総合的な腫瘍縮小効果：例数（%）	
CR	27 (26%)
MR	1 (1%)
PR	43 (41%)
VGPR	33 (32%)
ASCT 施行回数：例数（%）	
1 回移植	84 (81%)
連続 2 回移植	20 (19%)

ASCT=自家幹細胞移植，CR=完全奏効，MR=混合奏効，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：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-report-body：Table 11-1

2.7.4.1.3.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験の安全性解析対象集団におけるベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3.2.4-1 に示した。

本試験には 28 例が登録され、全例がプロトコール治療を受けた。診断時の平均年齢は 3.1 歳（範囲：0～8 歳）で、無作為化時点の平均年齢は 4 歳（範囲：1～9 歳）であった。被験者の多くは、男児（16 例、57%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（22 例、79%）、白人（23 例、82%）であった。投与順ごとの被験者の人口統計学的特性に大きな差はなかった。全例（100%）が化学療法歴を有しており、多くの被験者（23 例、82%）ががんに関連する手術歴を有していた。また、被験者のほとんど（27 例、96%）が ASCT を 1 回受けており、多く（25 例、89%）が放射線療法歴を有していた。投与順 1 の被験者 14 例における ASCT 施行前の腫瘍縮小効果は CR が 5 例（36%）、VGPR が 5 例（36%）、PR が 4 例（29%）であったのに対し、投与順 2 の被験者 14 例では CR が 3 例（21%）、VGPR が 4 例（29%）、PR が 7 例（50%）であった。スクリーニング時の Lansky の PS スコアは多くの被験者（24/28 例、86%）で 90～100 であった。スコアが 90 未満であった被験者は投与順 1 で 4/14 例（29%）であり、投与順 2 ではスコア 90 未満の被験者はいなかった。

表 2.7.4.1.3.2.4-1 ベースラインの人口統計学的特性（DIV-NB-201 試験、安全性解析対象集団）

特性	治療		
	投与順 1 (N=14)	投与順 2 (N=14)	全体 (N=28)
無作為化時点の年齢（歳）：平均値（範囲）	4 (2-7)	4 (1-9)	4 (1-9)
性別：男児／女児（%）	57%/43%	57%/43%	57%/43%
民族：例数（%）			
ヒスパニック系	4 (29%)	2 (14%)	6 (21%)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	10 (71%)	12 (86%)	22 (79%)
人種：例数（%）			
白人	12 (86%)	11 (79%)	23 (82%)
アジア人	0	1 (7%)	1 (4%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (14%)	1 (7%)	3 (11%)
不明	0	1 (7%)	1 (4%)
ASCT 施行前の腫瘍縮小効果			
CR	5 (36%)	3 (21%)	8 (29%)
VGPR	5 (36%)	4 (29%)	9 (32%)
PR	4 (29%)	7 (50%)	11 (39%)
ASCT 施行回数：例数（%）			
1 回移植	13 (93%)	14 (100%)	27 (96%)
連続 2 回移植	1 (7%)	0	1 (4%)
化学療法：例数（%）			
あり	14 (100%)	14 (100%)	28 (100%)
放射線療法：例数（%）			
あり	12 (86%)	13 (93%)	25 (89%)
なし	2 (14%)	1 (7%)	3 (11%)
がんに関連する手術：例数（%）			
あり	12 (86%)	11 (79%)	23 (82%)
なし	2 (14%)	3 (21%)	5 (18%)

ASCT＝自家幹細胞移植，CR＝完全奏効，N＝被験者数，PR＝部分奏効，VGPR＝非常に良い部分奏効
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 11-1

被験者の25%以上に報告された病歴の要約を表 2.7.4.1.3.2.4-2 に示した。

被験者の多く（23/28 例，82%）は試験組み入れ時に貧血の病歴を有していた。本試験の被験者は ASCT の施行歴を有しており，貧血はこれらの被験者でよくみられる事象である。この他にも血液学的検査値異常や臨床検査値異常が組み入れ時に報告されたが，これらの事象はあらかじめ予想されるものであった。身長，体重及び体表面積は投与順の間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.1.3.2.4-2 病歴の要約（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）

項目	投与順 1 (N=14) 例数 (%)	投与順 2 (N=14) 例数 (%)	全体 (N=28) 例数 (%)
いずれかの病歴を報告した被験者	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)
貧血	10 (71%)	13 (93%)	23 (82%)
リンパ球数減少	12 (86%)	10 (71%)	22 (79%)
白血球数減少	10 (71%)	12 (86%)	22 (79%)
血小板数減少	10 (71%)	10 (71%)	20 (71%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (64%)	9 (64%)	18 (64%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (79%)	5 (36%)	16 (57%)
脱毛症	6 (43%)	6 (43%)	12 (43%)
高トリグリセリド血症	3 (21%)	4 (29%)	7 (25%)
赤血球数減少	4 (29%)	3 (21%)	7 (25%)

N=被験者数

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body : Table 11-2

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1 国内試験

2.7.4.2.1.1.1.1.1 GD2-PII 試験

GD2-PII 試験の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.1.1.1-1 に示した。

有害事象及び副作用は、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者（G 療法 16/16 例，米国レジメン 19/19 例）に発現した。

Grade 3 以上の有害事象は、両群共に全ての被験者に発現した。Grade 5 の有害事象は両群共に発現しなかった。Grade 4 の有害事象は G 療法で 8 例（50.0%），米国レジメンで 9 例（47.4%）に発現した。

表 2.7.4.2.1.1.1.1.1-1 有害事象・副作用の発現状況
（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）

		G 療法 (N=16)	米国レジメン (N=19)
有害事象	発現例数	16	19
	発現件数	1211	1354
	発現割合 (%)	100.0	100.0
	群間比較 p 値*	-	-
	発現割合の差** 両側 95%信頼区間*	0.0 [-, -]	- -
副作用	発現例数	16	19
	発現件数	1204	1344
	発現割合 (%)	100.0	100.0
	群間比較 p 値*	-	-
	発現割合の差** 両側 95%信頼区間*	0.0 [-, -]	- -
重篤な有害事象	発現例数	4	1
	発現割合 (%)	25.0	5.3
重篤な副作用	発現例数	2	1
	発現割合 (%)	12.5	5.3

N=被験者数

* Fisher の正確検定による対照群（米国レジメン）との群間比較

** 対照群（米国レジメン）を基準とした。

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_14 章_TF：表 14.3.1-1-1，表 14.3.2-2 から作成

本試験でいずれかの群で30%以上に認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1.1-2 に示した。

いずれかの群で50%以上に発現した有害事象は、発熱（G療法：100.0%，米国レジメン：100.0%，以下同順），低アルブミン血症（93.8%，100.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（87.5%，78.9%）， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（81.3%，84.2%），嘔吐（81.3%，78.9%），好中球数減少（81.3%，78.9%），貧血（81.3%，68.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（81.3%，68.4%），顔面浮腫（81.3%，63.2%），血小板数減少（75.0%，73.7%），便秘（75.0%，57.9%），倦怠感（68.8%，73.7%），食欲減退（68.8%，63.2%），腹痛（62.5%，57.9%），疼痛（62.5%，57.9%），下痢（56.3%，57.9%），血中尿素増加（50.0%，36.8%），咳嗽（50.0%，31.6%），低ナトリウム血症（25.0%，52.6%）であった。

G療法で米国レジメンに比べて発現割合が20%以上高かった有害事象は、リンパ球数減少（43.8%，21.1%），体重増加（43.8%，15.8%），尿中白血球陽性（37.5%，15.8%），眼瞼浮腫（37.5%，0.0%）であった。

米国レジメンでG療法に比べて発現割合が20%以上高かった有害事象は、低ナトリウム血症（25.0%，52.6%），皮膚乾燥（18.8%，47.4%），白血球数減少（18.8%，42.1%），高カルシウム血症（6.3%，36.8%），斑状丘疹状皮疹（6.3%，26.3%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1.1-2 いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象
(GD2-PII 試験, 安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	G 療法 (N=16)			米国レジメン (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
全事象	16	(100.0%)	1211	19	(100.0%)	1354
血液およびリンパ系障害	13	(81.3%)	85	14	(73.7%)	70
貧血	13	(81.3%)	85	13	(68.4%)	68
眼障害	6	(37.5%)	8	0	(0.0%)	0
眼瞼浮腫	6	(37.5%)	7	0	(0.0%)	0
胃腸障害	16	(100.0%)	133	18	(94.7%)	164
腹痛	10	(62.5%)	27	11	(57.9%)	32
便秘	12	(75.0%)	37	11	(57.9%)	39
下痢	9	(56.3%)	20	11	(57.9%)	13
悪心	2	(12.5%)	9	6	(31.6%)	8
嘔吐	13	(81.3%)	35	15	(78.9%)	43
一般・全身障害および投与部位の 状態	16	(100.0%)	265	19	(100.0%)	233
顔面浮腫	13	(81.3%)	62	12	(63.2%)	38
倦怠感	11	(68.8%)	24	14	(73.7%)	30
疼痛	10	(62.5%)	25	11	(57.9%)	38
発熱	16	(100.0%)	134	19	(100.0%)	109
臨床検査	16	(100.0%)	448	19	(100.0%)	440
アラニンアミノトランスフェラ ーゼ増加	14	(87.5%)	63	15	(78.9%)	68
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	13	(81.3%)	59	13	(68.4%)	61
血中クレアチニン増加	5	(31.3%)	24	5	(26.3%)	27
血中尿素増加	8	(50.0%)	38	7	(36.8%)	29
γ-グルタミルトランスフェラ ーゼ増加	13	(81.3%)	60	16	(84.2%)	68
リンパ球数減少	7	(43.8%)	14	4	(21.1%)	11
好中球数減少	13	(81.3%)	57	15	(78.9%)	51
血小板数減少	12	(75.0%)	45	14	(73.7%)	38
体重増加	7	(43.8%)	15	3	(15.8%)	14
白血球数減少	3	(18.8%)	8	8	(42.1%)	29
尿中白血球陽性	6	(37.5%)	21	3	(15.8%)	15
代謝および栄養障害	16	(100.0%)	155	19	(100.0%)	208
高カルシウム血症	1	(6.3%)	1	7	(36.8%)	16
高カリウム血症	5	(31.3%)	13	6	(31.6%)	22
高ナトリウム血症	5	(31.3%)	7	3	(15.8%)	7
低アルブミン血症	15	(93.8%)	70	19	(100.0%)	64
低カリウム血症	4	(25.0%)	7	8	(42.1%)	15
低ナトリウム血症	4	(25.0%)	7	10	(52.6%)	17
低リン酸血症	7	(43.8%)	12	8	(42.1%)	24
食欲減退	11	(68.8%)	27	12	(63.2%)	28
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(68.8%)	32	14	(73.7%)	32
咳嗽	8	(50.0%)	13	6	(31.6%)	12
低酸素症	5	(31.3%)	11	4	(21.1%)	6
皮膚および皮下組織障害	11	(68.8%)	28	18	(94.7%)	124
皮膚乾燥	3	(18.8%)	3	9	(47.4%)	30
そう痒症	3	(18.8%)	4	7	(36.8%)	12
蕁麻疹	6	(37.5%)	9	4	(21.1%)	9

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 12-2 から一部改変

2.7.4.2.1.1.1.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験の FAS における有害事象及び副作用の集計結果を表 2.7.4.2.1.1.1.1.2-1 に示した。

本試験の有害事象発現割合及び副作用発現割合は、M 療法、G 療法共に 100.0%（M 療法 11/11 例、G 療法 14/14 例）であった。

Grade 4 以上の有害事象発現割合及び副作用発現割合は、M 療法で 27.3%（3/11 例）、G 療法で 28.6%（4/14 例）であった。なお、Grade 5 の有害事象は両群共に発現しなかった。

表 2.7.4.2.1.1.1.1.2-1 有害事象及び副作用の集計（GD2-PI 試験，FAS）

事象	M 療法(N=11)		G 療法(N=14)	
	発現例数	有害事象発現割合 (%) 及び発現割合の 95%信頼区間	発現例数	有害事象発現割合 (%) 及び発現割合の 95%信頼区間
有害事象	11	100.0 (76.2 - 100.0)	14	100.0 (80.7 - 100.0)
副作用	11	100.0 (76.2 - 100.0)	14	100.0 (80.7 - 100.0)
Grade 4 以上の有害事象	3	27.3 (6.0 - 61.0)	4	28.6 (8.4 - 58.1)
Grade 4 以上の副作用	3	27.3 (6.0 - 61.0)	4	28.6 (8.4 - 58.1)
中止に至った有害事象	2	18.2 (2.3 - 51.8)	2	14.3 (1.8 - 42.8)
中止に至った副作用	2	18.2 (2.3 - 51.8)	2	14.3 (1.8 - 42.8)

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-6，表 12-7 から作成

いずれかのプロトコール治療で 30%以上に認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1.1.2-2 に示した。

M 療法で発現割合が高かった有害事象は、疼痛（100.0%）、貧血（100.0%）、低アルブミン血症（100.0%）、好中球数減少（100.0%）、発熱（100.0%）、低ナトリウム血症（90.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（90.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（90.9%）、血小板数減少（90.9%）、便秘（81.8%）、嘔吐（81.8%）、低カリウム血症（81.8%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（81.8%）であった。

G 療法で発現割合が高かった有害事象は、低アルブミン血症（100.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（100.0%）、疼痛（100.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（92.9%）、発熱（92.9%）、倦怠感（85.7%）、好中球数減少（85.7%）、便秘（78.6%）、嘔吐（78.6%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（78.6%）及び血小板数減少（78.6%）であった。

G 療法と比較して M 療法で発現割合が高かった有害事象（発現割合の差が 20%以上）は、高血圧（M 療法：72.7%，G 療法：42.9%，以下同順）、貧血（100.0%，71.4%）、上気道感染（27.3%，0.0%）、低ナトリウム血症（90.9%，64.3%）及びそう痒症（72.7%，50.0%）であった。

M 療法と比較して G 療法で発現割合が高かった有害事象（発現割合の差が 20%以上）は、低酸素症（18.2%，64.3%）、低血圧（9.1%，42.9%）、過敏症（0.0%，28.6%）、尿閉（9.1%，

35.7%），下痢（45.5%，71.4%），顔面浮腫（45.5%，71.4%），発疹（0.0%，21.4%），皮膚乾燥（0.0%，21.4%）及び体重減少（36.4%，57.1%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1.2-2 いずれかのプロトコール治療で 30%以上に認められた有害事象（GD2-PI 試験，FAS）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	M 療法 (N=11) 例数 (%)	G 療法 (N=14) 例数 (%)
胃腸障害		10 (90.9)	14 (100.0)
	悪心	5 (45.5)	8 (57.1)
	下痢	5 (45.5)	10 (71.4)
	便秘	9 (81.8)	11 (78.6)
	嘔吐	9 (81.8)	11 (78.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		11 (100.0)	14 (100.0)
	悪寒	5 (45.5)	6 (42.9)
	顔面浮腫	5 (45.5)	10 (71.4)
	倦怠感	8 (72.7)	12 (85.7)
	発熱	11 (100.0)	13 (92.9)
	疼痛	11 (100.0)	14 (100.0)
血液およびリンパ系障害		11 (100.0)	10 (71.4)
	貧血	11 (100.0)	10 (71.4)
血管障害		9 (81.8)	10 (71.4)
	高血圧	8 (72.7)	6 (42.9)
	低血圧	1 (9.1)	6 (42.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		9 (81.8)	13 (92.9)
	咳嗽	5 (45.5)	9 (64.3)
	低酸素症	2 (18.2)	9 (64.3)
神経系障害		7 (63.6)	3 (21.4)
	頭痛	4 (36.4)	3 (21.4)
腎および尿路障害		5 (45.5)	7 (50.0)
	血尿	4 (36.4)	4 (28.6)
	蛋白尿	4 (36.4)	5 (35.7)
	尿閉	1 (9.1)	5 (35.7)
代謝および栄養障害		11 (100.0)	14 (100.0)
	食欲減退	7 (63.6)	10 (71.4)
	低アルブミン血症	11 (100.0)	14 (100.0)
	低カリウム血症	9 (81.8)	9 (64.3)
	低ナトリウム血症	10 (90.9)	9 (64.3)
	低リン酸血症	7 (63.6)	9 (64.3)
皮膚および皮下組織障害		9 (81.8)	12 (85.7)
	そう痒症	8 (72.7)	7 (50.0)
	蕁麻疹	5 (45.5)	5 (35.7)
臨床検査		11 (100.0)	14 (100.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (90.9)	14 (100.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (90.9)	13 (92.9)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (81.8)	11 (78.6)
	血小板数減少	10 (90.9)	11 (78.6)
	血中クレアチニン増加	6 (54.5)	5 (35.7)
	好中球数減少	11 (100.0)	12 (85.7)
	体重減少	4 (36.4)	8 (57.1)
	体重増加	5 (45.5)	5 (35.7)
	白血球数減少	7 (63.6)	8 (57.1)

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-8，表 12-9 から作成

2.7.4.2.1.1.1.2 国外試験

2.7.4.2.1.1.1.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験の有害事象の概略（データカット日：2009年6月30日）を表 2.7.4.2.1.1.1.2.1-1 に示した。

有害事象の発現割合は、免疫療法+RA 群が 98.5%（132/134 例）、RA 療法群が 84.0%（89/106 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、免疫療法+RA 群が 96.3%（129/134 例）、RA 療法群が 62.3%（66/106 例）であった。なお、本試験では、標的とされた有害事象以外の有害事象は、重症度が Grade 3 以上の事象のみを報告することとしていた（2.7.4.1.1.3.1.1）が、一部の実施医療機関では標的とされた有害事象以外の Grade 1 及び 2 の事象も報告された。

表 2.7.4.2.1.1.1.2.1-1 有害事象の概略（DIV-NB-301 試験、安全性解析対象集団、データカット日：2009年6月30日）

項目	プロトコール治療		全体 (N=240)
	免疫療法+RA (N=134)	RA 療法 (N=106)	
有害事象の発現割合、例数 (%)	132 (98.5%)	89 (84.0%)	221 (92.1%)
有害事象の発現件数	4734	1026	5760
治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合、例数 (%)	131 (97.8%)	68 (64.2%)	199 (82.9%)
治験薬と因果関係がある有害事象の発現件数	3962	565	4527
重症度別の有害事象の発現割合、例数 (%)			
Grade 1	108 (80.6%)	60 (56.6%)	168 (70.0%)
Grade 2	123 (91.8%)	57 (53.8%)	180 (75.0%)
Grade 3	128 (95.5%)	60 (56.6%)	188 (78.3%)
Grade 4	73 (54.5%)	23 (21.7%)	96 (40.0%)
Grade 5	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Grade 3 以上の有害事象の発現割合、例数 (%)	129 (96.3%)	66 (62.3%)	195 (81.3%)
Grade 3 以上の有害事象の発現件数	1532	300	1832

N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables : Table 14.3.1.1.1.1 から一部改変

安全性解析（データカット日：2009年6月30日）で、いずれかのプロトコール治療で 30%以上に認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1.2.1-2 に示した。

免疫療法+RA 群において、最も発現割合の高かった有害事象は発熱（72.4%）であり、次いで血小板障害（66.4%）、リンパ球減少症（64.2%）、薬物過敏症（60.4%）、低血圧（59.7%）、低ナトリウム血症（57.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（56.0%）、腹痛（56.0%）、ヘモグロビン（50.7%）、嘔吐（45.5%）、下痢（43.3%）及び低カリウム血症（43.3%）であった。

RA 療法群において、最も発現割合の高かった有害事象は血小板障害（43.4%）であり、次いでリンパ球減少症（36.8%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（31.1%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1.2-2 いずれかのプロトコール治療で
30%以上に認められた有害事象（DIV-NB-301 試験，安全性解析対象集団，
データカット日：2009年6月30日）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体 (N=240) 例数 (%) [件数]		
	免疫療法+RA (N=134) 例数 (%) [件数]			RA 療法 (N=106) 例数 (%) [件数]					
全有害事象	132	(98.5%)		89	(84.0%)		221	(92.1%)	
血液およびリンパ系障害	106	(79.1%)	[716]	55	(51.9%)	[277]	161	(67.1%)	[993]
血小板障害	89	(66.4%)	[318]	46	(43.4%)	[143]	135	(56.3%)	[461]
リンパ球減少症	86	(64.2%)	[272]	39	(36.8%)	[96]	125	(52.1%)	[368]
白血球障害	46	(34.3%)	[112]	16	(15.1%)	[37]	62	(25.8%)	[149]
胃腸障害	100	(74.6%)	[500]	40	(37.7%)	[95]	140	(58.3%)	[595]
腹痛	75	(56.0%)	[159]	9	(8.5%)	[13]	84	(35.0%)	[172]
嘔吐	61	(45.5%)	[122]	21	(19.8%)	[36]	82	(34.2%)	[158]
下痢	58	(43.3%)	[127]	16	(15.1%)	[26]	74	(30.8%)	[153]
一般・全身障害および投 与部位の状態	112	(83.6%)	[486]	32	(30.2%)	[45]	144	(60.0%)	[531]
発熱	97	(72.4%)	[276]	30	(28.3%)	[39]	127	(52.9%)	[315]
疼痛	45	(33.6%)	[91]	1	(0.9%)	[1]	46	(19.2%)	[92]
免疫系障害	81	(60.4%)	[236]	9	(8.5%)	[26]	90	(37.5%)	[262]
薬物過敏症	81	(60.4%)	[230]	9	(8.5%)	[25]	90	(37.5%)	[255]
臨床検査	106	(79.1%)	[716]	57	(53.8%)	[199]	163	(67.9%)	[915]
アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	75	(56.0%)	[211]	33	(31.1%)	[81]	108	(45.0%)	[292]
ヘモグロビン ¹	68	(50.7%)	[196]	23	(21.7%)	[47]	91	(37.9%)	[243]
顆粒球異常	52	(38.8%)	[118]	17	(16.0%)	[23]	69	(28.8%)	[141]
代謝および栄養障害	105	(78.4%)	[797]	29	(27.4%)	[118]	134	(55.8%)	[915]
低ナトリウム血症	77	(57.5%)	[194]	13	(12.3%)	[31]	90	(37.5%)	[225]
低カリウム血症	58	(43.3%)	[114]	4	(3.8%)	[10]	62	(25.8%)	[124]
低アルブミン血症	45	(33.6%)	[135]	3	(2.8%)	[4]	48	(20.0%)	[139]
皮膚および皮下組織障害	67	(50.0%)	[192]	24	(22.6%)	[53]	91	(37.9%)	[245]
蕁麻疹	49	(36.6%)	[110]	3	(2.8%)	[4]	52	(21.7%)	[114]
血管障害	100	(74.6%)	[334]	9	(8.5%)	[21]	109	(45.4%)	[355]
低血圧	80	(59.7%)	[191]	3	(2.8%)	[4]	83	(34.6%)	[195]
毛細血管漏出症候群	53	(39.6%)	[102]	1	(0.9%)	[1]	54	(22.5%)	[103]

N=被験者数，RA=isotretinoin

1：CTCAE version 3 に基づき，基準値下限未満の臨床検査値を示す。

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

フォローアップ解析（データカット日：2012年6月30日）のデータは安全性解析（データカット日：2009年6月30日）のデータと類似しており，有害事象の発現割合は免疫療法+RA 群で 98.6%（139/141 例），RA 療法群で 84.4%（92/109 例）であった。フォローアップ解析時に報告された有害事象は，安全性解析時に報告された有害事象と類似していた。

2.7.4.2.1.1.1.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験の有害事象の概略を表 2.7.4.2.1.1.1.2.2-1 に示した。

有害事象の発現割合は 96.9% (759/783 例) であり、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 85.7% (671/783 例) であった。なお、本試験では、標的とされた有害事象以外の有害事象は、重症度が Grade 3 以上の事象のみを報告することとしていた (2.7.4.1.1.3.1.1) が、一部の実施医療機関では、標的とされた有害事象以外の Grade 1 及び 2 の事象も報告された。

**表 2.7.4.2.1.1.1.2.2-1 有害事象の概略 (DIV-NB-302 試験,
安全性解析対象集団, データカット日 : 2013 年 12 月 31 日)**

項目	プロトコール治療
	免疫療法+RA (N=783)
有害事象の発現割合, 例数 (%)	759 (96.9%)
有害事象の発現件数	12451
治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合, 例数 (%)	749 (95.7%)
治験薬と因果関係がある有害事象の発現件数	10852
重症度別の有害事象の発現割合, 例数 (%)	
Grade 1	557 (71.1%)
Grade 2	676 (86.3%)
Grade 3	665 (84.9%)
Grade 4	275 (35.1%)
Grade 5	6 (0.8%)
Grade 3 以上の有害事象の発現割合, 例数 (%)	671 (85.7%)
Grade 3 以上の有害事象の発現件数	5481

N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元 : 5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables : Table 14.3.1.1.1 から一部改変

30%以上に認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2.2-2 に示した。

最も発現割合の高かった有害事象は低血圧（67.6%）であり、次いで過敏症（58.9%）、蕁麻疹（53.8%）、毛細血管漏出症候群（47.0%）、発熱（41.9%）、貧血（36.1%）、低カリウム血症（33.2%）及び疼痛（33.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.2.2-2 30%以上に認められた有害事象（DIV-NB-302 試験、安全性解析対象集団、データカット日：2013年12月31日）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=783) 例数（%）[件数]		
全有害事象	759	(96.9%)	
血液およびリンパ系障害	286	(36.5%)	[631]
貧血	283	(36.1%)	[611]
一般・全身障害および投与部位の状態	484	(61.8%)	[1240]
発熱	328	(41.9%)	[532]
疼痛	258	(33.0%)	[521]
免疫系障害	500	(63.9%)	[1419]
過敏症	461	(58.9%)	[1071]
代謝および栄養障害	420	(53.6%)	[1535]
低カリウム血症	260	(33.2%)	[413]
皮膚および皮下組織障害	450	(57.5%)	[996]
蕁麻疹	421	(53.8%)	[807]
血管障害	615	(78.5%)	[2037]
低血圧	529	(67.6%)	[1262]
毛細血管漏出症候群	368	(47.0%)	[727]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.3.1.2 から一部改変

2.7.4.2.1.1.1.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験の有害事象の概略を表 2.7.4.2.1.1.1.2.3-1 に示した。

有害事象の発現割合は 100.0%（104/104 例）であった。Grade 3, 4 及び 5 の有害事象の発現割合は、それぞれ 32.7%（34/104 例）、64.4%（67/104 例）及び 1.0%（1/104 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1.2.3-1 プロトコール治療下で発現した有害事象の概略
（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）

項目	プロトコール治療
	免疫療法+RA (N=104)
有害事象の発現割合，例数 (%)	104 (100.0%)
有害事象の発現件数	18,312
治験薬（OP-08）と因果関係がある有害事象の発現割合，例数 (%)	104 (100.0%)
治験薬（OP-08）と因果関係がある有害事象の発現件数	10,637
入院又は入院期間の延長に至った有害事象の発現件数	630
回復したと判断された有害事象の発現件数	17,761
重症度別の有害事象の発現割合，例数 (%)	
Grade 2	2 (1.9%)
Grade 3	34 (32.7%)
Grade 4	67 (64.4%)
Grade 5	1 (1.0%)
AdEERS により報告された有害事象の発現割合，例数 (%)	88 (84.6%)
死亡に至った有害事象の発現割合，例数 (%)	1 (1.0%)

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables：Table 14.3.1.1.2 から一部改変

30%以上に認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1.2.3-2 に示した。

主な有害事象は、発熱（96.2%）、低アルブミン血症（95.2%）、貧血（93.3%）、低カルシウム血症（93.3%）、血小板数減少（92.3%）、低ナトリウム血症（90.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（87.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（84.6%）、リンパ球数減少（83.7%）、白血球数減少（82.7%）、低カリウム血症（81.7%）、低血圧（78.8%）、疼痛（77.9%）、洞性頻脈（77.9%）、高トリグリセリド血症（74.0%）及び咳嗽（70.2%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1.2.3-2 30%以上に認められた有害事象
(DIV-NB-303 試験, 安全性解析対象集団) (次頁に続く)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=104) 例数 (%) [件数]		
	例数	(%)	[件数]
全有害事象	104	(100.0%)	
血液およびリンパ系障害	99	(95.2%)	
貧血	97	(93.3%)	[1251]
心臓障害	87	(83.7%)	
洞性頻脈	81	(77.9%)	[714]
胃腸障害	92	(88.5%)	
腹痛	68	(65.4%)	[333]
嘔吐	64	(61.5%)	[306]
下痢	58	(55.8%)	[217]
悪心	53	(51.0%)	[185]
便秘	35	(33.7%)	[65]
一般・全身障害および投与部位の状態	101	(97.1%)	
発熱	100	(96.2%)	[1231]
疼痛	81	(77.9%)	[832]
顔面浮腫	53	(51.0%)	[107]
末梢性浮腫	34	(32.7%)	[56]
疲労	32	(30.8%)	[66]
易刺激性	32	(30.8%)	[74]
免疫系障害	41	(39.4%)	
過敏症	38	(36.5%)	[134]
感染症および寄生虫症	76	(73.1%)	
医療機器関連感染	40	(38.5%)	[71]
臨床検査	103	(99.0%)	
血小板数減少	96	(92.3%)	[1046]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	91	(87.5%)	[400]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	88	(84.6%)	[527]
リンパ球数減少	87	(83.7%)	[1178]
白血球数減少	86	(82.7%)	[782]
好中球数減少	68	(65.4%)	[546]
体重増加	42	(40.4%)	[188]

表 2.7.4.2.1.1.1.2.3-2 30%以上に認められた有害事象
 (DIV-NB-303 試験, 安全性解析対象集団) (続き)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=104) 例数 (%) [件数]		
代謝および栄養障害	103	(99.0%)	
低アルブミン血症	99	(95.2%)	[880]
低カルシウム血症	97	(93.3%)	[617]
低ナトリウム血症	94	(90.4%)	[540]
低カリウム血症	85	(81.7%)	[471]
高トリグリセリド血症	77	(74.0%)	[184]
低リン酸血症	66	(63.5%)	[216]
高血糖	61	(58.7%)	[202]
食欲減退	45	(43.3%)	[105]
低血糖症	41	(39.4%)	[91]
低マグネシウム血症	39	(37.5%)	[104]
高カリウム血症	38	(36.5%)	[78]
筋骨格系および結合組織障害	58	(55.8%)	
四肢痛	49	(47.1%)	[188]
神経系障害	56	(53.8%)	
頭痛	32	(30.8%)	[83]
腎および尿路障害	65	(62.5%)	
蛋白尿	38	(36.5%)	[118]
血尿	33	(31.7%)	[86]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	85	(81.7%)	
咳嗽	73	(70.2%)	[217]
低酸素症	45	(43.3%)	[151]
皮膚および皮下組織障害	95	(91.3%)	
皮膚乾燥	67	(64.4%)	[165]
そう痒症	62	(59.6%)	[212]
丘疹性皮疹	57	(54.8%)	[124]
蕁麻疹	45	(43.3%)	[159]
血管障害	99	(95.2%)	
低血圧	82	(78.8%)	[806]
高血圧	54	(51.9%)	[395]
毛細血管漏出症候群	52	(50.0%)	[133]

N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元: 5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables : Table 14.3.1.2.1 から一部改変

2.7.4.2.1.1.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験の有害事象の概略を表 2.7.4.2.1.1.2.4-1 に示した。

有害事象の発現割合は、ch14.18-UTC 投与時、ch14.18-NCI 投与時のいずれも 100.0% (27/27 例) であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、ch14.18-UTC 投与時、ch14.18-NCI 投与時のいずれも 92.6% (25/27 例) であった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-1 有害事象の概略 (DIV-NB-201 試験, 安全性解析対象集団)

項目	ch14.18-UTC (N=27)	ch14.18-NCI (N=27)	全体 (N=28)
有害事象の発現割合, 例数 (%)	27 (100.0%)	27 (100.0%)	28 (100.0%)
有害事象の発現件数	1,013	932	1,945
治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合, 例数 (%)	27 (100.0%)	27 (100.0%)	28 (100.0%)
治験薬と因果関係がある有害事象の発現件数	791	745	1536
コース別の有害事象の発現割合, 例数 (%)			
コース 1	14 (51.9%)	14 (51.9%)	28 (100.0%)
コース 2	13 (48.1%)	14 (51.9%)	27 (96.4%)
コース 3	13 (48.1%)	13 (48.1%)	26 (92.9%)
コース 4	13 (48.1%)	11 (40.7%)	24 (85.7%)
コース 5	12 (44.4%)	11 (40.7%)	23 (82.1%)
コース 6	11 (40.7%)	5 (18.5%)	16 (57.1%)
重症度別の有害事象の発現割合, 例数 (%)			
Grade 1	27 (100.0%)	27 (100.0%)	28 (100.0%)
Grade 2	27 (100.0%)	27 (100.0%)	28 (100.0%)
Grade 3	25 (92.6%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Grade 4	9 (33.3%)	11 (40.7%)	16 (57.1%)
Grade 5	0	0	0
Grade 3 以上の有害事象の発現割合, 例数 (%)	25 (92.6%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Grade 3 以上の有害事象の発現件数	136	115	251
プロトコール治療中止に至った有害事象の発現割合, 例数 (%)	3 (11.1%)	3 (11.1%)	6 (21.4%)
プロトコール治療中止に至った有害事象の発現件数	5	3	8

ch14.18-NCI=NCI により製造された OP-08, ch14.18-UTC=UTC により製造された OP-08, N=被験者数
引用元 : 5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables : Table 14.3.1.2

30%以上に認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2.4-2 に示した。

主な有害事象は、発熱（ch14.18-UTC：100.0%，ch14.18-NCI：100.0%，以下同順），低カリウム血症（92.6%，85.2%），低アルブミン血症（85.2%，96.3%），低ナトリウム血症（77.8%，74.1%），咳嗽（48.1%，48.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（66.7%，33.3%），貧血（55.6%，48.1%），低カルシウム血症（55.6%，55.6%），疼痛（59.3%，44.4%），そう痒症（63.0%，51.9%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（51.9%，51.9%），高トリグリセリド血症（44.4%，37.0%）及び腹痛（48.1%，40.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-2 30%以上に認められた有害事象
（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=27)			ch14.18-NCI (N=27)			全体 (N=28)		
	例数	(%)	[件数]	例数	(%)	[件数]	例数	(%)	[件数]
全有害事象	27	(100.0%)		27	(100.0%)		28	(100.0%)	
胃腸障害	25	(92.6%)	[80]	24	(88.9%)	[87]	28	(100.0%)	[167]
腹痛	13	(48.1%)	[22]	11	(40.7%)	[21]	17	(60.7%)	[43]
下痢	10	(37.0%)	[13]	13	(48.1%)	[17]	16	(57.1%)	[30]
嘔吐	10	(37.0%)	[11]	12	(44.4%)	[21]	15	(53.6%)	[32]
悪心	9	(33.3%)	[11]	6	(22.2%)	[10]	14	(50.0%)	[21]
一般・全身障害および 投与部位の状態	27	(100.0%)	[147]	27	(100.0%)	[125]	28	(100.0%)	[272]
発熱	27	(100.0%)	[71]	27	(100.0%)	[64]	28	(100.0%)	[135]
疼痛	16	(59.3%)	[28]	12	(44.4%)	[22]	19	(67.9%)	[50]
顔面浮腫	10	(37.0%)	[13]	8	(29.6%)	[9]	15	(53.6%)	[22]
臨床検査	27	(100.0%)	[177]	25	(92.6%)	[149]	28	(100.0%)	[326]
アラニンアミノト ランスフェラーゼ 増加	18	(66.7%)	[27]	9	(33.3%)	[15]	19	(67.9%)	[42]
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	14	(51.9%)	[27]	14	(51.9%)	[27]	18	(64.3%)	[54]
血小板数減少	12	(44.4%)	[18]	12	(44.4%)	[17]	16	(57.1%)	[35]
好中球数減少	11	(40.7%)	[19]	9	(33.3%)	[11]	13	(46.4%)	[30]
白血球数減少	6	(22.2%)	[8]	8	(29.6%)	[12]	11	(39.3%)	[20]
代謝および栄養障害	27	(100.0%)	[283]	27	(100.0%)	[268]	28	(100.0%)	[551]
低カリウム血症	25	(92.6%)	[65]	23	(85.2%)	[55]	27	(96.4%)	[120]
低アルブミン血症	23	(85.2%)	[60]	26	(96.3%)	[59]	26	(92.9%)	[119]
低ナトリウム血症	21	(77.8%)	[48]	20	(74.1%)	[43]	23	(82.1%)	[91]
低カルシウム血症	15	(55.6%)	[30]	15	(55.6%)	[26]	19	(67.9%)	[56]
高トリグリセリド 血症	12	(44.4%)	[14]	10	(37.0%)	[10]	18	(64.3%)	[24]
食欲減退	6	(22.2%)	[9]	7	(25.9%)	[8]	12	(42.9%)	[17]
高血糖	10	(37.0%)	[15]	8	(29.6%)	[14]	12	(42.9%)	[29]
高カルシウム血症	6	(22.2%)	[8]	4	(14.8%)	[6]	9	(32.1%)	[14]
低血糖症	5	(18.5%)	[5]	8	(29.6%)	[10]	9	(32.1%)	[15]
低マグネシウム血 症	8	(29.6%)	[18]	7	(25.9%)	[15]	9	(32.1%)	[33]

表 2.7.4.2.1.1.1.2.4-2 30%以上に認められた有害事象
(DIV-NB-201 試験, 安全性解析対象集団) (続き)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ch14.18-UTC (N=27) 例数 (%) [件数]			ch14.18-NCI (N=27) 例数 (%) [件数]			全体 (N=28) 例数 (%) [件数]		
	例数	(%)	[件数]	例数	(%)	[件数]	例数	(%)	[件数]
皮膚および皮下組織障害	24	(88.9%)	[54]	21	(77.8%)	[49]	25	(89.3%)	[103]
そう痒症	17	(63.0%)	[21]	14	(51.9%)	[18]	19	(67.9%)	[39]
皮膚乾燥	6	(22.2%)	[6]	6	(22.2%)	[6]	11	(39.3%)	[12]
発疹	7	(25.9%)	[10]	7	(25.9%)	[7]	10	(35.7%)	[17]
蕁麻疹	8	(29.6%)	[9]	6	(22.2%)	[10]	9	(32.1%)	[19]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	(63.0%)	[33]	19	(70.4%)	[48]	24	(85.7%)	[81]
咳嗽	13	(48.1%)	[16]	13	(48.1%)	[21]	21	(75.0%)	[37]
血管障害	18	(66.7%)	[45]	15	(55.6%)	[42]	22	(78.6%)	[87]
低血圧	12	(44.4%)	[18]	9	(33.3%)	[13]	16	(57.1%)	[31]
毛細血管漏出症候群	6	(22.2%)	[10]	6	(22.2%)	[9]	9	(32.1%)	[19]
高血圧	7	(25.9%)	[15]	7	(25.9%)	[17]	9	(32.1%)	[32]
血液およびリンパ系障害	16	(59.3%)	[32]	14	(51.9%)	[19]	20	(71.4%)	[51]
貧血	15	(55.6%)	[22]	13	(48.1%)	[15]	19	(67.9%)	[37]
心臓障害	18	(66.7%)	[33]	17	(63.0%)	[29]	20	(71.4%)	[62]
頻脈	11	(40.7%)	[18]	10	(37.0%)	[15]	12	(42.9%)	[33]
洞性頻脈	7	(25.9%)	[14]	7	(25.9%)	[13]	9	(32.1%)	[27]
筋骨格系および結合組織障害	12	(44.4%)	[25]	13	(48.1%)	[24]	17	(60.7%)	[49]
四肢痛	9	(33.3%)	[14]	11	(40.7%)	[18]	15	(53.6%)	[32]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08, ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08, N=被験者数
引用元: 5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables : Table 14.3.1.4.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.1.2 重症度別の有害事象**2.7.4.2.1.1.2.1 国内試験****2.7.4.2.1.1.2.1.1 GD2-P11 試験**

GD2-P11 試験で認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2.1.1-1 に示した。

Grade 3 以上の有害事象は、G 療法及び米国レジメンの全例に認められた。

主な Grade 3 の有害事象は、G 療法では発熱（68.8%）、好中球数減少（68.8%）、貧血（50.0%）、血小板数減少（50.0%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（31.3%）であり、米国レジメンでは発熱（68.4%）、好中球数減少（63.2%）、貧血（36.8%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（31.6%）であった。

Grade 4 の有害事象は、G 療法では好中球数減少（37.5%）、血小板数減少（12.5%）及びリンパ球数減少（6.3%）であり、米国レジメンでは好中球数減少（21.1%）、血小板数減少（21.1%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.3%）及びリンパ球数減少（5.3%）であった。

Grade 5 の有害事象は両群共に発現しなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2.1.1-1 Grade 3 以上の有害事象（GD2-PII 試験, 安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	G 療法 (N=16)			米国レジメン (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
全事象	16	(100.0%)	145	19	(100.0%)	172
血液およびリンパ系障害	8	(50.0%)	31	8	(42.1%)	29
貧血	8	(50.0%)	31	7	(36.8%)	27
発熱性好中球減少症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
胃腸障害	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	4
腹痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
下痢	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
口腔内痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(68.8%)	26	13	(68.4%)	36
疲労	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
疼痛	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	7
発熱	11	(68.8%)	25	13	(68.4%)	28
免疫系障害	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
アナフィラキシー反応	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
感染症および寄生虫症	4	(25.0%)	5	5	(26.3%)	6
帯状疱疹	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
皮膚感染	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
医療機器関連感染	4	(25.0%)	5	2	(10.5%)	3
口唇感染	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
臨床検査	15	(93.8%)	74	16	(84.2%)	84
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(31.3%)	10	2	(10.5%)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(12.5%)	6	6	(31.6%)	15
リンパ球数減少	5	(31.3%)	5	2	(10.5%)	4
好中球数減少	11	(68.8%)	41	12	(63.2%)	33
血小板数減少	8	(50.0%)	11	7	(36.8%)	14
白血球数減少	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	15
代謝および栄養障害	2	(12.5%)	2	5	(26.3%)	10
脱水	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
高カルシウム血症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
高マグネシウム血症	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
低血糖	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
低カリウム血症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
低ナトリウム血症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
低リン酸血症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
食欲減退	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	3
筋骨格系および結合組織障害	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
筋骨格痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
腎および尿路障害	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
蛋白尿	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0
低酸素症	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
肺臓炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
蕁麻疹	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
血管障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
高血圧	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3

N=被験者数

CTCAEv4 の最悪 Grade

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_14 章_TF：表 14.3.1-1-5 から一部改変

2.7.4.2.1.1.2.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験の FAS における Grade 3 以上の有害事象の重症度別の発現例数を表 2.7.4.2.1.1.2.1.2-1 に示した。

本試験で発現した有害事象の大多数は Grade 1 又は 2 であった。

M 療法、G 療法共に全例に認められた有害事象である低アルブミン血症の重症度は、全て Grade 1 又は 2 で、Grade 3 以上の事象は認められなかった。

M 療法で発現した Grade 3 の主な有害事象は、好中球数減少（63.6%）、発熱（45.5%）、貧血（36.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（36.4%）、血小板数減少（36.4%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（27.3%）であった。また、Grade 4 の有害事象は、好中球数減少（27.3%）、血小板数減少（18.2%）、貧血（9.1%）、白血球数減少（9.1%）であった。

G 療法で発現した Grade 3 の主な有害事象は、血小板数減少（50.0%）、発熱（50.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（35.7%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（35.7%）、好中球数減少（35.7%）、貧血（28.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（28.6%）であった。また、Grade 4 の有害事象は、好中球数減少（21.4%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.1%）であった。

Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2.1.2-1 Grade 3 以上の有害事象の重症度別発現例数の集計
(GD2-PI 試験, FAS)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	M 療法 (N=11)			G 療法 (N=14)		
	Grade 3 例数 (%)	Grade 4 例数 (%)	Grade 5 例数 (%)	Grade 3 例数 (%)	Grade 4 例数 (%)	Grade 5 例数 (%)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	5 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道炎	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経障害	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	4 (36.4)	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	4 (36.4)	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	8 (72.7)	3 (27.3)	0 (0.0)	14 (100.0)	4 (28.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (36.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (35.7)	1 (7.1)	0 (0.0)
リパーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	4 (36.4)	2 (18.2)	0 (0.0)	7 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	7 (63.6)	3 (27.3)	0 (0.0)	5 (35.7)	3 (21.4)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (18.2)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数

注) 同一の有害事象が複数存在する場合、重症度の重いものを1件として集計した。

引用元: 5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_ (14章) : 表 14.4-1, 表 14.4-2 から一部改変

2.7.4.2.1.1.2.2 国外試験**2.7.4.2.1.1.2.2.1 DIV-NB-301 試験**

DIV-NB-301 試験の安全性解析（データカット日：2009年6月30日）で報告された、いずれかのプロトコル治療で5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2.2.1-1 に示した。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、免疫療法+RA 群が 96.3%（129/134 例）、RA 療法群が 62.3%（66/106 例）であった。

免疫療法+RA 群において、最も発現割合の高かった Grade 3 以上の有害事象はリンパ球減少症（52.2%）であり、次いで発熱（40.3%）、血小板障害（38.8%）、低カリウム血症（36.6%）、ヘモグロビン及び顆粒球異常（各 33.6%）であった。RA 療法群において、最も発現割合の高かった Grade 3 以上の有害事象は血小板障害（24.5%）であり、次いでリンパ球減少症（19.8%）、ヘモグロビン（16.0%）及び顆粒球異常（13.2%）であった。

本試験の被験者が登録前に骨髄破壊療法及び ASCT を受けたことを考慮すると、リンパ球減少症、血小板障害、ヘモグロビン及び顆粒球異常は、本試験の患者集団において予測され得る事象であった。

表 2.7.4.2.1.1.2.2.1-1 いずれかのプロトコール治療で
5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象（DIV-NB-301 試験、
安全性解析対象集団、データカット日：2009 年 6 月 30 日）

基本語（PT）	プロトコール治療		全体 (N=240) 例数 (%) [件数]
	免疫療法+RA (N=134) 例数 (%) [件数]	RA 療法 (N=106) 例数 (%) [件数]	
Grade 3 以上の有害事象	129 (96.3%)	66 (62.3%)	195 (81.3%)
リンパ球減少症	70 (52.2%) [152]	21 (19.8%) [30]	91 (37.9%) [182]
血小板障害	52 (38.8%) [130]	26 (24.5%) [58]	78 (32.5%) [188]
ヘモグロビン ¹	45 (33.6%) [74]	17 (16.0%) [25]	62 (25.8%) [99]
発熱	54 (40.3%) [74]	6 (5.7%) [6]	60 (25.0%) [80]
顆粒球異常	45 (33.6%) [91]	14 (13.2%) [20]	59 (24.6%) [111]
低カリウム血症	49 (36.6%) [70]	2 (1.9%) [4]	51 (21.3%) [74]
腹痛	39 (29.1%) [69]	0	39 (16.3%) [69]
薬物過敏症	35 (26.1%) [51]	1 (0.9%) [2]	36 (15.0%) [53]
低ナトリウム血症	31 (23.1%) [39]	4 (3.8%) [5]	35 (14.6%) [44]
白血球障害	26 (19.4%) [47]	9 (8.5%) [14]	35 (14.6%) [61]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (23.1%) [40]	3 (2.8%) [3]	34 (14.2%) [43]
医療機器関連感染	22 (16.4%) [39]	12 (11.3%) [15]	34 (14.2%) [54]
毛細血管漏出症候群	31 (23.1%) [49]	0	31 (12.9%) [49]
敗血症	22 (16.4%) [33]	9 (8.5%) [14]	31 (12.9%) [47]
疼痛	28 (20.9%) [50]	0	28 (11.7%) [50]
低血圧	22 (16.4%) [32]	0	22 (9.2%) [32]
下痢	17 (12.7%) [26]	1 (0.9%) [3]	18 (7.5%) [29]
食欲減退	13 (9.7%) [34]	4 (3.8%) [10]	17 (7.1%) [44]
低酸素症	16 (11.9%) [23]	1 (0.9%) [1]	17 (7.1%) [24]
蕁麻疹	17 (12.7%) [22]	0	17 (7.1%) [22]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (10.4%) [15]	0	14 (5.8%) [15]
四肢痛	12 (9.0%) [17]	2 (1.9%) [3]	14 (5.8%) [20]
高カルシウム血症	7 (5.2%) [13]	6 (5.7%) [10]	13 (5.4%) [23]
限局性感染	8 (6.0%) [9]	4 (3.8%) [4]	12 (5.0%) [13]
嘔吐	9 (6.7%) [9]	3 (2.8%) [3]	12 (5.0%) [12]
神経痛	11 (8.2%) [24]	0	11 (4.6%) [24]
聴覚障害	7 (5.2%) [13]	3 (2.8%) [3]	10 (4.2%) [16]
低リン酸血症	10 (7.5%) [11]	0	10 (4.2%) [11]
ブドウ球菌性菌血症	10 (7.5%) [13]	0	10 (4.2%) [13]
背部痛	9 (6.7%) [11]	0	9 (3.8%) [11]
高血糖	8 (6.0%) [8]	1 (0.9%) [1]	9 (3.8%) [9]
低アルブミン血症	9 (6.7%) [10]	0	9 (3.8%) [10]
低カルシウム血症	9 (6.7%) [10]	0	9 (3.8%) [10]

N=被験者数, RA=isotretinoin

1: 「ヘモグロビン」は、CTCAE version 3 に基づき、基準値下限未満のヘモグロビン値（すなわち、ヘモグロビン低値）を示す。

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables : Table 14.3.1.6.4.3 から一部改変

フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）で報告された Grade 3 以上の有害事象は、安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）で報告された Grade 3 以上の有害事象と類似していた。免疫療法+RA 群では RA 療法群と比較して有害事象の発現件数が多く、重症度も高かった。

2.7.4.2.1.1.2.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験で 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2.2.2-1 に示した。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 85.7%（671/783 例）であった。最も発現割合の高かった Grade 3 以上の有害事象は発熱（34.4%）であり、次いで、貧血（31.2%）、低カリウム血症（30.4%）、血小板数減少（23.4%）、好中球数減少（21.8%）及びリンパ球数減少（20.2%）であった。本試験の被験者集団は骨髄破壊的化学療法及び ASCT を完了した直後であったことから、血液学的検査値に関連する有害事象は予測し得るものであった。

表 2.7.4.2.1.1.2.2.2-1 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象
(DIV-NB-302 試験, 安全性解析対象集団, データカット日: 2013 年 12 月 31 日)

基本語 (PT)	プロトコール治療
	免疫療法+RA (N=783) 例数 (%) [件数]
Grade 3 以上の有害事象	671 (85.7%)
発熱	269 (34.4%) [385]
貧血	244 (31.2%) [450]
低カリウム血症	238 (30.4%) [351]
血小板数減少	183 (23.4%) [377]
好中球数減少	171 (21.8%) [265]
リンパ球数減少	158 (20.2%) [291]
低ナトリウム血症	142 (18.1%) [195]
疼痛	139 (17.8%) [234]
低血圧	137 (17.5%) [185]
アナフィラキシー反応	136 (17.4%) [161]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	120 (15.3%) [176]
医療機器関連感染	105 (13.4%) [148]
毛細血管漏出症候群	104 (13.3%) [132]
低酸素症	98 (12.5%) [154]
腹痛	92 (11.7%) [125]
下痢	73 (9.3%) [89]
白血球数減少	73 (9.3%) [95]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	71 (9.1%) [89]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	63 (8.0%) [140]
蕁麻疹	63 (8.0%) [78]
過敏症	57 (7.3%) [67]
食欲減退	46 (5.9%) [82]
易感染性亢進	39 (5.0%) [48]

N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元: 5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body-addendum : Table 3-5 から一部改変

2.7.4.2.1.1.2.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験の重症度別の有害事象の検討結果は、発現時期別の検討結果と併せて 2.7.4.2.1.1.3.2.3 に示した。

2.7.4.2.1.1.2.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験で 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2.2.4-1 に示した。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、ch14.18-UTC 投与時、ch14.18-NCI 投与時のいずれも 92.6% (25/27 例) あった。主な Grade 3 以上の有害事象は、発熱 (ch14.18-UTC : 51.9%, ch14.18-NCI : 48.1%, 以下同順)、低カリウム血症 (29.6%, 33.3%)、貧血 (29.6%, 37.0%)、低ナトリウム血症 (18.5%, 18.5%) 及び血小板数減少 (18.5%, 18.5%) であった。

表 2.7.4.2.1.1.2.2.4-1 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象
(DIV-NB-201 試験, 安全性解析対象集団)

基本語 (PT)	ch14.18-UTC (N=27) 例数 (%) [件数]	ch14.18-NCI (N=27) 例数 (%) [件数]	全体 (N=28) 例数 (%) [件数]
有害事象を発現した例数	25 (92.6%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
発熱	14 (51.9%) [17]	13 (48.1%) [15]	21 (75.0%) [32]
低カリウム血症	8 (29.6%) [12]	9 (33.3%) [10]	14 (50.0%) [22]
貧血	8 (29.6%) [10]	10 (37.0%) [11]	12 (42.9%) [21]
低ナトリウム血症	5 (18.5%) [5]	5 (18.5%) [6]	8 (28.6%) [11]
血小板数減少	5 (18.5%) [6]	5 (18.5%) [6]	8 (28.6%) [12]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (18.5%) [7]	2 (7.4%) [2]	6 (21.4%) [9]
好中球数減少	3 (11.1%) [3]	4 (14.8%) [5]	6 (21.4%) [8]
腹痛	2 (7.4%) [3]	3 (11.1%) [3]	5 (17.9%) [6]
医療機器関連感染	4 (14.8%) [4]	1 (3.7%) [1]	5 (17.9%) [5]
低カルシウム血症	3 (11.1%) [3]	2 (7.4%) [2]	5 (17.9%) [5]
リンパ球数減少	2 (7.4%) [3]	3 (11.1%) [4]	5 (17.9%) [7]
疼痛	5 (18.5%) [9]	2 (7.4%) [3]	5 (17.9%) [12]
四肢痛	2 (7.4%) [3]	3 (11.1%) [3]	5 (17.9%) [6]
高血糖	2 (7.4%) [2]	2 (7.4%) [2]	4 (14.3%) [4]
低血圧	2 (7.4%) [2]	3 (11.1%) [3]	4 (14.3%) [5]
白血球数減少	1 (3.7%) [1]	3 (11.1%) [3]	4 (14.3%) [4]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.4%) [2]	2 (7.4%) [2]	3 (10.7%) [4]
低リン酸血症	2 (7.4%) [2]	1 (3.7%) [1]	3 (10.7%) [3]
低酸素症	1 (3.7%) [2]	3 (11.1%) [4]	3 (10.7%) [6]
尿量減少	3 (11.1%) [6]	1 (3.7%) [2]	3 (10.7%) [8]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08, ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08, N=被験者数
引用元: 5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body : Table 12-7

2.7.4.2.1.1.3 発現時期別の有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1 国内試験

2.7.4.2.1.1.3.1.1 GD2-P11 試験

GD2-P11 試験の安全性解析対象集団におけるコース別の有害事象を表 2.7.4.7-1 に示した。本試験は被験者数が少なく、有害事象の発現時期に関して明らかな傾向を見出すことはできなかった。

本試験は被験者数が少なく、有害事象の発現時期に関して明らかな傾向を見出すことはできなかった。

2.7.4.2.1.1.3.1.2 GD2-P1 試験

GD2-P1 試験の FAS における各コースの有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.3.1.2-1 に示した。

各コースにおける有害事象の発現割合は、M 療法ではコース 1～7 でそれぞれ 100.0% (11/11 例)、100.0% (10/10 例)、88.9% (8/9 例)、100.0% (9/9 例)、88.9% (8/9 例)、88.9% (8/9 例) 及び 62.5% (5/8 例) であり、G 療法ではコース 1～7 でそれぞれ 100.0% (14/14 例)、100.0% (12/12 例)、91.7% (11/12 例)、100.0% (12/12 例)、90.9% (10/11 例)、72.7% (8/11 例) 及び 72.7% (8/11 例) であった。本試験は被験者数が少なかったものの、有害事象の発現割合はコースの経過と共に低下する傾向が認められた。

表 2.7.4.2.1.1.3.1.2-1 各コースにおける有害事象の発現（GD2-P1 試験，FAS）

コース	M 療法		G 療法	
	被験者数	頻度	被験者数	頻度
コース 1	11	11 (100.0, 76.2 - 100.0) [504]	14	14 (100.0, 80.7 - 100.0) [1060]
コース 2	10	10 (100.0, 74.1 - 100.0) [756]	12	12 (100.0, 77.9 - 100.0) [1140]
コース 3	9	8 (88.9, 51.8 - 99.7) [360]	12	11 (91.7, 61.5 - 99.8) [519]
コース 4	9	9 (100.0, 71.7 - 100.0) [690]	12	12 (100.0, 77.9 - 100.0) [732]
コース 5	9	8 (88.9, 51.8 - 99.7) [426]	11	10 (90.9, 58.7 - 99.8) [318]
コース 6	9	8 (88.9, 51.8 - 99.7) [426]	11	8 (72.7, 39.0 - 94.0) [639]
コース 7	8	5 (62.5, 24.5 - 91.5) [165]	11	8 (72.7, 39.0 - 94.0) [192]

注) x (xx.x, xxx.x - xxx.x) [xx] : 発現例数 (発現割合, 発現割合の 95%信頼区間) [発現件数]

引用元 : 5.3.5.1.1-GD2-P1_CSR_本文 : 表 12-10, 12-11 から作成

2.7.4.2.1.1.3.2 国外試験

2.7.4.2.1.1.3.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験の安全性解析（データカット日：2009年6月30日）で報告された、5%以上に認められた有害事象を、免疫療法+RA 群については表 2.7.4.7-2 に、RA 療法群については表 2.7.4.7-3 に、コース及び重症度別に示した。

免疫療法+RA 群において、有害事象の発現件数が最も多く、重症度の高い有害事象が認められたのは、コース 2 及び 4（IL-2 を投与するコース）であった。RA を単独投与したコース 6 では有害事象の発現件数が最も少なかった。

RA 療法群では、有害事象の発現件数が最も多かったのはコース 1 及び 2 であった。コー

スの進行と共に有害事象の発現件数は減少し、重症度は低下した。

2.7.4.2.1.1.3.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験で 5%以上に認められた有害事象を、コース及び重症度別に表 2.7.4.7-4 に示した。

有害事象の発現件数が多かったのはコース 1, 2 及び 4 であり、それらのコースでは重症度の高い有害事象が認められた。単独の RA 療法を行ったコース 6 では有害事象の発現件数が最も少なかった。

2.7.4.2.1.1.3.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験で 10%以上に認められた有害事象を、コース及び重症度別に表 2.7.4.7-5 に示した。

本試験全体で、Grade 1, 2, 3, 4 及び 5 の有害事象はそれぞれ被験者の 100% (104/104 例), 100% (104/104 例), 98% (102/104 例), 65% (68/104 例) 及び 1% (1/104 例) に認められた。有害事象の発現件数及び重症度は、コースが進むにつれて減少した。有害事象の発現件数が多く、重症度が高かったのは、コース 1 及び 2 であった。有害事象の発現件数が少なく、重症度が低かったのは、コース 3 及び 5 であった。

2.7.4.2.1.1.3.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験では、コース 1 及び 2 で ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI のうち一方を投与し、コース 3 でもう一方の製剤にクロスオーバーした。このため、コース 1~5 を通して同じ製剤を投与された被験者はおらず、有害事象の発現状況のコース別の検討は行っていない。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 国内試験

2.7.4.2.1.2.1.1 GD2-P_{II} 試験

GD2-P_{II} 試験では、早期死亡（治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡）は認められなかった。なお、G 療法の 1 例が原病により、最終投与後 137 日に死亡した。

2.7.4.2.1.2.1.2 GD2-P_I 試験

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

2.7.4.2.1.2.2 国外試験

DIV-NB-301 試験、DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験の死亡例の一覧を表 2.7.4.7-6 に示した。

2.7.4.2.1.2.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験の死亡例の要約を表 2.7.4.2.1.2.2.1-1 に示した。

安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）において、本試験中の死亡は免疫療法+RA 群の 20.9%（28/134 例）、RA 療法群の 29.2%（31/106 例）で報告された。免疫療法+RA 群の死亡理由で最も多かったのは「疾患関連」（26/28 例，92.9%）であり、次いで「多臓器不全」（1/28 例，3.6%）、「その他」（1/28 例，3.6%）であった。「その他」の死亡理由は、IL-2 過量投与後の全身性炎症反応症候群であった。RA 療法群の死亡理由で最も多かったのは「疾患関連」（27/31 例，87.1%）であり、次いで「多臓器不全」（2/31 例，6.5%）、「詳細不明」（2/31 例，6.5%）であった。

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

本試験の臨床データベースに死亡が記録されていた上記の 59 例に加えて、COG のデータベースから、免疫療法+RA 群 3 例及び RA 療法群 4 例の死亡が確認された。これらの被験者の死亡は無イベント生存率及び全生存率の解析に含めたが、本試験の eCRF に死亡が記録されていなかったため、死亡例の要約（表 2.7.4.2.1.2.2.1-1）には含まれていない。また、これらの被験者の死亡に関する詳細は不明であった。

表 2.7.4.2.1.2.2.1-1 死亡例の要約（DIV-NB-301 試験，
安全性解析対象集団，データカット日：2009年6月30日）

項目	プロトコール治療		全体 (N=240) 例数 (%)
	免疫療法+RA (N=134) 例数 (%)	RA 療法 (N=106) 例数 (%)	
死亡	28 (20.9%)	31 (29.2%)	59 (24.6%)
死亡理由			
疾患関連	26 ^{a)} (92.9%)	27 ^{b)} (87.1%)	53 (89.8%)
多臓器不全	1 (3.6%)	2 (6.5%)	3 (5.1%)
その他	1 ^{c)} (3.6%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
詳細不明	0 (0.0%)	2 (6.5%)	2 (3.4%)

N=被験者数，RA=isotretinoin

a) うち3例は治験薬最終投与から30日以内に死亡

b) うち1例は治験薬最終投与から30日以内に死亡

c) 治験薬最終投与から30日以内に死亡

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.3.2.3 から一部改変

フォローアップ解析（データカット日：2012年6月30日）では，免疫療法+RA 群の28.5%（39/141例），RA 療法群の39.4%（43/109例）で死亡が報告された．免疫療法+RA 群の死亡理由で最も多かったのは「疾患関連」（35/39例，89.7%）であり，次いで「その他」（2/39例，5.1%），「感染症」及び「多臓器不全」（各1/39例，2.6%）であった．「その他」の死亡理由の内訳は，IL-2 過量投与後の全身性炎症反応症候群が1例と，疾患進行に続発する気道圧迫が1例であった．RA 療法群の死亡理由で最も多かったのは「疾患関連」（39/43例，90.7%）であり，次いで「多臓器不全」及び「詳細不明」（各2/43例，4.7%）であった．

2.7.4.2.1.2.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験の死亡例の要約を表 2.7.4.2.1.2.2.2-1 に示した．

データカット時点において，被験者の14.8%（116/783例）で本試験中の死亡が報告された．死亡理由は，「疾患関連」（108/116例，93.1%），「感染症」（1/116例，0.9%），「多臓器不全」（1/116例，0.9%）及び「その他」（6/116例，5.2%）であった．「その他」の死亡理由には，肺出血（1例），転移性神経芽腫による心肺停止（1例），頭蓋内出血（3例）及び進行性神経芽腫に続発する呼吸不全（1例）が含まれた．

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

表 2.7.4.2.1.2.2.2-1 死亡例の要約（DIV-NB-302 試験，
安全性解析対象集団，データカット日：2013年12月31日）

項目	プロトコール治療	
	免疫療法+RA (N=783) 例数 (%)	
死亡	116	(14.8%)
死亡理由		
疾患関連	108	(93.1%)
感染症	1	(0.9%)
多臓器不全	1	(0.9%)
その他	6	(5.2%)

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.3.2.3 から一部改変

2.7.4.2.1.2.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験では，データカット時点において，被験者の 1.9%（2/104 例）で治療期間中の死亡が報告された。死亡理由は，PD に伴う低酸素症が 1 例，心停止（NCI は後に事象名を「突然死」に変更）が 1 例であった。

2.7.4.2.1.2.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験では死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象**2.7.4.2.1.3.1 国内試験****2.7.4.2.1.3.1.1 GD2-P11 試験**

GD2-P11 試験で報告された重篤な有害事象の一覧を表 [2.7.4.2.1.3.1.1-1](#) に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、G 療法が 25.0%（4/16 例）、米国レジメンが 5.3%（1/19 例）であった。

G 療法では医療機器関連感染が 2 例 2 件、肺臓炎及び肺水腫が各 1 例 1 件発現し、そのうち肺臓炎及び肺水腫は副作用であった。米国レジメンでは口唇感染が 1 例 1 件発現し、副作用であった。いずれの重篤な有害事象も、転帰は回復であった。

表 2.7.4.2.1.3.1.1-1 重篤な有害事象の一覧（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）

被験者 番号	療法群	性別	年齢	投与 開始日	コース	有害事象名	基本語 (PT)	発現日 (日数)	Grade	プロトコール治療 との因果関係	転帰	転帰日 (日数)	発現期間 (日)
GD2-07	米国レジ メン	男性	■ 歳	20■-08-28	コース 5	口唇感染	口唇感染	20■-01-26 (152)	3	あり	回復	20■-02-01 (158)	7
GD2-18	G療法	男性	■ 歳	20■-03-10	コース 4	肺臓炎	肺臓炎	20■-06-04 (87)	3	あり	回復	20■-06-16 (99)	13
GD2-19	G療法	女性	■ 歳	20■-03-10	コース 4	カテーテル 関連感染	医療機器関 連感染	20■-06-29 (112)	3	なし	回復	20■-07-09 (122)	11
GD2-21	G療法	男性	■ 歳	20■-04-01	コース 3	カテーテル 関連感染	医療機器関 連感染	20■-06-01 (62)	3	なし	回復	20■-06-12 (73)	12
GD2-34	G療法	男性	■ 歳	20■-09-22	コース 2	肺水腫	肺水腫	20■-10-21 (30)	2	あり	回復	20■-10-26 (35)	6

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_16章_L：16.2.7-2より改変

2.7.4.2.1.3.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験で報告された重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3.1.2-1 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、M 療法が 36.4% (4/11 例)、G 療法が 50.0% (7/14 例) であった。

M 療法ではカテーテル関連感染が 3 例、発熱が 1 例、視神経萎縮*が 1 例に発現した（1 例はカテーテル関連感染及び発熱の両方を発現）。G 療法ではカテーテル関連感染が 4 例、肺感染が 1 例、膵炎が 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例に発現した。

視神経萎縮*の転帰は「未回復」と報告されているが、その他の事象の転帰は「回復」又は「軽快」であった。治験薬との因果関係は、カテーテル関連感染（G 療法）、膵炎（G 療法）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（G 療法）及び視神経萎縮*（M 療法）について各 1 例が治験薬と「因果関係あり」と判定され、その他の事象については「因果関係なし」と判定された。

*視神経萎縮は投与中止から 3 ヶ月以上経過後に報告された事象である。

表 2.7.4.2.1.3.1.2-1 重篤な有害事象の一覧（GD2-PI試験, FAS）

パート	療法	被験者 番号	性別	年齢	重篤な有害事象名		Grade	治験薬との因果関係	転帰
					報告用語	基本語（PT）			
第I相	M療法	05M	男	■歳	発熱	発熱	2	全薬剤：関係ない	回復
					カテーテル関連感染	医療機器関連感染	3	全薬剤：関係ない	回復
第I相	G療法	08G	男	■歳	カテーテル関連感染	医療機器関連感染	1	CSF（フィルグラスチム）：ありそうな テセロイキン：ありそうな OP-08：ありそうな	回復
第I相	G療法	09G	男	■歳	カテーテル関連感染	医療機器関連感染	2	全薬剤：関係ない	回復
第I相	G療法	11G	男	■歳	カテーテル関連感染	医療機器関連感染	3	全薬剤：関係ない	回復
第I相	G療法	12G	男	■歳	肺感染	肺感染	3	全薬剤：関係ない	回復
第IIa相	M療法	13M	男	■歳	カテーテル関連感染	医療機器関連感染	2	全薬剤：関係ない	回復
					カテーテル関連感染	医療機器関連感染	2	全薬剤：関係ない	回復
第IIa相	G療法	15G	男	■歳	肺炎	肺炎	2	CSF（フィルグラスチム）：ありそうな テセロイキン：関係ない OP-08：ありそうな	軽快
第IIa相	G療法	16G	女	■歳	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	CSF（フィルグラスチム）：ありそうにない テセロイキン：関係ない OP-08：ありそうな	回復
第IIa相	M療法	20M	女	■歳	カテーテル関連感染	医療機器関連感染	1	全薬剤：関係ない	回復
第IIa相	M療法	22M	女	■歳	視神経萎縮（左）	視神経障害	3	CSF（ミリモスチム）：関係ない テセロイキン：関係ない OP-08：ありそうな	未回復
第IIa相	G療法	25G	女	■歳	カテーテル関連感染	医療機器関連感染	1	全薬剤：関係ない	回復

CSF＝コロニー刺激因子，OP-08＝ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）

注）「視神経萎縮（左）」は投与中止から3ヵ月以上経過後に報告された事象である。

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_付表 16.2.7-3：付表 16.2.7-3，5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_付表 16.2.7-4：付表 16.2.7-4 より抜粋

2.7.4.2.1.3.2 国外試験

DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験で認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-7 に, DIV-NB-201 試験で認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-8 に示した.

2.7.4.2.1.3.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験では, 「AdEERS を用いて緊急に報告すべき事象」の基準に該当した有害事象を, 重篤な有害事象と定義した. 重篤な有害事象は, AdEERS データベース (データカット日: 2012 年 9 月 30 日) に基づいて要約した. 安全性解析の時点で安全性解析対象集団 (データカット日: 2009 年 6 月 30 日) に含まれた被験者において, 2012 年 9 月 30 日までに報告された, いずれかのプロトコール治療で 5% 以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.2.1-1 に示した.

重篤な有害事象の発現割合は, 免疫療法+RA 群が 51% (70/138 例), RA 療法群が 4% (4/106 例) であった. 本試験の治験実施計画書では, 市販薬の投与下で有害事象が発現した場合, Grade 4 の未知の有害事象及び Grade 5 の有害事象のみを AdEERS 報告するよう規定した. 重篤な有害事象の発現割合及び発現件数に関する治療群間の差は, この有害事象報告要件の違いの一部起因すると考えられた.

免疫療法+RA 群において, 最も発現割合の高かった重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症, その他 (具体的に記載)」(12%) であり, 次いで「低血圧」及び「低カリウム血症」(各 8%), 「カテーテル関連感染」(7%) 並びに「アナフィラキシー」, 「発熱」及び「毛細血管漏出症候群」(各 7%) であった. 「感染症および寄生虫症, その他 (具体的に記載)」として報告された事象で最も多かったのは菌血症であった. その他の「感染症および寄生虫症, その他 (具体的に記載)」として報告された事象には, 骨髄炎, 尿路感染, 敗血症及び水痘帯状疱疹ウイルス感染が含まれた.

RA 療法群において, 最も発現割合の高かった重篤な有害事象は「カテーテル関連感染」(2%) であった.

表 2.7.4.2.1.3.2.1-1 いずれかのプロトコール治療で5%以上に認められた
重篤な有害事象（DIV-NB-301 試験，安全性解析対象集団
データカット日：2009年6月30日）

CTCAE version 4 用語 ¹	プロトコール治療	
	免疫療法+RA n/138 (%) [件数]	RA 療法 n/106 (%) [件数]
重篤な有害事象	70/138 (51) [247]	4/106 (4) [5]
感染症および寄生虫症，その他（具体的に記載）	17/138 (12) [24]	0
カテーテル関連感染	10/138 (7) [13]	2/106 (2) [2]
低カリウム血症	11/138 (8) [12]	0
低血圧	11/138 (8) [13]	0
アナフィラキシー	9/138 (7) [9]	0
毛細血管漏出症候群	9/138 (7) [12]	0
発熱	9/138 (7) [13]	0

CTCAE＝有害事象共通用語基準，n＝被験者数，RA＝isotretinoin

1：CTCAE 用語で報告された有害事象名を，AdEERS データベースから逐語的に取り込んだ。

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum：Table 3-12 から一部改変

フォローアップ解析の時点で安全性解析対象集団（データカット日：2012年6月30日）に含まれた被験者で，2012年9月30日までの重篤な有害事象の発現割合は，免疫療法+RA群が51%（72/141例），RA療法群が4%（4/109例）であった。免疫療法+RA群において，最も発現割合の高かった重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症，その他（具体的に記載）」（12%）であり，次いで「低血圧」（9%），「アナフィラキシー」及び「低カリウム血症」（各8%），「発熱」及び「カテーテル関連感染」（各7%），及び「毛細血管漏出症候群」（6%）であった。RA療法群において，最も発現割合の高かった重篤な有害事象は「カテーテル関連感染」（2%）であった。

2.7.4.2.1.3.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験では，「AdEERS を用いて緊急に報告すべき事象」の基準に該当した有害事象を，重篤な有害事象と定義した。5%以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.2.2-1 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は57%（447/783例）であった。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は「低血圧」（15%）であり，次いで「発熱」（13%），「毛細血管漏出症候群」（12%），「感染症および寄生虫症，その他（具体的に記載）」（12%）及び「アナフィラキシー」（10%）であった。

表 2.7.4.2.1.3.2.2-1 5%以上に認められた重篤な有害事象（DIV-NB-302 試験
安全性解析対象集団，データカット日：2013年12月31日）

CTCAE version 4 用語 ¹	プロトコール治療
	免疫療法+RA n/783 (%) [件数]
重篤な有害事象	447/783 (57) [1837]
低血圧	117/783 (15) [141]
発熱	98/783 (13) [131]
毛細血管漏出症候群	96/783 (12) [111]
感染症および寄生虫症，その他（具体的に記載）	93/783 (12) [107]
アナフィラキシー	81/783 (10) [90]
低カリウム血症	59/783 (8) [65]
カテーテル関連感染	58/783 (7) [71]
アレルギー反応	51/783 (7) [61]
低酸素症	46/783 (6) [53]
低ナトリウム血症	38/783 (5) [41]

CTCAE＝有害事象共通用語基準，n＝被験者数，RA＝isotretinoin

1：CTCAE用語で報告された有害事象名を，AdEERS データベースから逐語的に取り込んだ。

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body-addendum：Table 3-9 から一部改変

2.7.4.2.1.3.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験では，AdEERS によって報告された有害事象を重篤な有害事象と定義した。2012年9月30日までに AdEERS で報告された，5%以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.2.3-1 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は90%（94/104例）であった。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は「リンパ球数減少」（37%）であり，次いで「貧血」（32%），「好中球数減少」（32%），「カテーテル関連感染」（31%），「低血圧」（27%），「発熱」（24%），「低カルシウム血症」（24%），「低ナトリウム血症」（24%）及び「白血球減少」（22%）であった。

表 2.7.4.2.1.3.2.3-1 5%以上に認められた重篤な有害事象（DIV-NB-303 試験、安全性解析対象集団）

CTCAE version 4 用語 ¹	プロトコール治療
	免疫療法+RA ² n/104 (%) [件数]
重篤な有害事象	94/104 (90) [891]
リンパ球数減少	38/104 (37) [51]
貧血	33/104 (32) [43]
好中球数減少	33/104 (32) [39]
カテーテル関連感染	32/104 (31) [54]
低血圧	28/104 (27) [43]
発熱	25/104 (24) [39]
低カルシウム血症	25/104 (24) [33]
低ナトリウム血症	25/104 (24) [27]
白血球減少	23/104 (22) [26]
低カリウム血症	18/104 (17) [23]
四肢痛	18/104 (17) [26]
低リン酸血症	17/104 (16) [22]
疼痛	16/104 (15) [25]
アレルギー反応	14/104 (13) [17]
血小板数減少	14/104 (13) [16]
低酸素症	13/104 (13) [19]
腹痛	11/104 (11) [19]
蕁麻疹	11/104 (11) [15]
呼吸困難	10/104 (10) [10]
高血圧	10/104 (10) [11]
気管支痙攣	9/104 (9) [12]
毛細血管漏出症候群	9/104 (9) [10]
下痢	9/104 (9) [9]
体重増加	9/104 (9) [11]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8/104 (8) [11]
アナフィラキシー	7/104 (7) [8]
背部痛	7/104 (7) [11]
悪寒	7/104 (7) [8]
顔面浮腫	7/104 (7) [7]
易刺激性	7/104 (7) [7]
血中ビリルビン増加	6/104 (6) [8]
咳嗽	6/104 (6) [7]
GGT 増加	6/104 (6) [9]
頭痛	6/104 (6) [7]
肺感染	6/104 (6) [8]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5/104 (5) [5]
感染性小腸結腸炎	5/104 (5) [5]
発熱性好中球減少症	5/104 (5) [5]
傾眠	5/104 (5) [5]
尿閉	5/104 (5) [5]

CTCAE = 有害事象共通用語基準, GGT = γ -グルタミルトランスフェラーゼ, n = 被験者数, RA = isotretinoin

1 : CTCAE 用語で報告された有害事象名を, AdEERS データベースから逐語的に取り込んだ。

2 : 2012 年 9 月 30 日までに AdEERS により報告された有害事象を集計した。

引用元 : 5.3.5.2.5-DIV-NB-303-report-body : Table 12-10 から一部改変

2.7.4.2.1.3.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験で 5%以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.2.4-1 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、ch14.18-UTC 投与時が 63.0%（17/27 例）、ch14.18-NCI 投与時が 44.4%（12/27 例）であった。主な重篤な有害事象は、発熱（ch14.18-UTC：18.5%，ch14.18-NCI：11.1%，以下同順）、医療機器関連感染（11.1%，3.7%）、ウイルス性胃腸炎（7.4%，3.7%）及び低カリウム血症（11.1%，0.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.3.2.4-1 5%以上に認められた重篤な有害事象
（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=27) 例数（%）[件数]	ch14.18-NCI (N=27) 例数（%）[件数]	全体 (N=28) 例数（%）[件数]
有害事象を発現した例数	17 (63.0%)	12 (44.4%)	22 (78.6%)
発熱	5 (18.5%) [7]	3 (11.1%) [4]	7 (25.0%) [11]
医療機器関連感染	3 (11.1%) [3]	1 (3.7%) [1]	4 (14.3%) [4]
ウイルス性胃腸炎	2 (7.4%) [2]	1 (3.7%) [1]	3 (10.7%) [3]
低カリウム血症	3 (11.1%) [3]	0	3 (10.7%) [3]
貧血	0	2 (7.4%) [2]	2 (7.1%) [2]
下痢	1 (3.7%) [1]	1 (3.7%) [1]	2 (7.1%) [2]
敗血症	1 (3.7%) [1]	1 (3.7%) [1]	2 (7.1%) [2]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08，ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08，N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 12-10 から一部改変

2.7.4.2.1.4 プロトコール治療の中止に至った有害事象

重要な有害事象として、プロトコール治療の中止に至った有害事象の発現状況を検討した。

2.7.4.2.1.4.1 国内試験**2.7.4.2.1.4.1.1 GD2-PII 試験**

プロトコール治療の中止に至った有害事象は、G療法では報告されず、米国レジメンでは被験者の10.5%（2/19例）で報告された。治療の中止に至った有害事象は、Grade 4の好中球数減少が1例、Grade 4の血小板数減少が1例であった。

2.7.4.2.1.4.1.2 GD2-PI 試験

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

2.7.4.2.1.4.2 国外試験

DIV-NB-301試験及びDIV-NB-302試験では、プロトコール治療の中止に至った有害事象名がeCRFに記録されなかった。このため、本項にはDIV-NB-303試験及びDIV-NB-201試験で報告されたプロトコール治療の中止に至った有害事象を示した。

2.7.4.2.1.4.2.1 DIV-NB-303 試験

プロトコール治療の中止に至った有害事象は被験者の7.7%（8/104例）に報告された。内訳は、アレルギー反応が4例、アナフィラキシー、疼痛、不随意運動及び高血圧が各1例であった。

アレルギー反応及び疼痛はOP-08投与で予測される事象であり、アナフィラキシー及び高血圧についてはOP-08投与で予測される事象に含まれていないものの、OP-08と関連する可能性がある事象であった。不随意運動はOP-08投与で予測される事象に含まれておらず、本事象は治験責任医師によって、OP-08及びGM-CSFとの因果関係が「ありうる」と判断された。この他にも試験期間中に3例で不随意運動の有害事象が報告されたが、いずれの事象もOP-08との因果関係が「ありうる」と判断された。

2.7.4.2.1.4.2.2 DIV-NB-201 試験

プロトコール治療の中止に至った有害事象は被験者の10.7%（3/28例）に報告された。いずれも重篤な有害事象であり、内訳は、疾患進行、血清病及び左眼の散瞳が各1例であった。血清病及び散瞳は治験責任医師によってOP-08との因果関係が「おそらく、十中八九は」と判定された。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

特に注目すべき有害事象として、アレルギー反応、神経毒性、毛細血管漏出症候群、疼痛に関連する事象、感染に関連する事象、低酸素症及び呼吸困難に関連する事象、非定型溶血性尿毒症症候群、並びに肝機能障害の発現状況を事後的に検討した。これらの事象は米国等での製造販売承認申請時に重要な有害事象として特定された。また、これらの事象に加えて、低血圧に関連する事象、血液毒性、注入時反応及び免疫原性も特に注目すべき有害事象として検討した。特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4.7-9 に示した。

2.7.4.2.1.5.1 アレルギー反応

アレルギー反応はモノクローナル抗体の投与時によくみられるため、OP-08 の投与時にも発現が予想される。ただし、アレルギー反応は GM-CSF 及び IL-2 の投与時にもよくみられることに注意が必要である。なお、OP-08 の安全性を評価した臨床試験では、OP-08 の各コースの実施前に、アレルギー反応を予防・軽減するための支持療法を行った (2.7.4.1.1.2.3)。

2.7.4.2.1.5.1.1 国内試験

2.7.4.2.1.5.1.1.1 GD2-PII 試験

GD2-PII 試験で認められたアレルギー反応を表 2.7.4.2.1.5.1.1.1-1 に示した。

発現割合が高かったアレルギー反応は、G 療法では顔面浮腫 (81.3%)、蕁麻疹 (37.5%)、末梢性浮腫 (25.0%)、浮腫 (25.0%)、そう痒症 (18.8%)、過敏症 (18.8%) 及び限局性浮腫 (18.8%)、米国レジメンでは顔面浮腫 (63.2%)、そう痒症 (36.8%)、斑状丘疹状皮疹 (26.3%)、蕁麻疹 (21.1%)、末梢性浮腫 (21.1%) 及び発疹 (21.1%) であった。

アレルギー反応の発現割合に、G 療法と米国レジメンで顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.1.1.1-1 アレルギー反応 (GD2-PII 試験, 安全性解析対象集団)

基本語 (PT)	G 療法 (N=16)			米国レジメン (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
顔面浮腫	13	(81.3%)	62	12	(63.2%)	38
蕁麻疹	6	(37.5%)	9	4	(21.1%)	9
末梢性浮腫	4	(25.0%)	4	4	(21.1%)	7
浮腫	4	(25.0%)	8	3	(15.8%)	5
そう痒症	3	(18.8%)	4	7	(36.8%)	12
過敏症	3	(18.8%)	3	2	(10.5%)	3
限局性浮腫	3	(18.8%)	3	0	(0.0%)	0
発疹	2	(12.5%)	2	4	(21.1%)	22
斑状丘疹状皮疹	1	(6.3%)	1	5	(26.3%)	18
喘鳴	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
アナフィラキシー反応	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
アレルギー性鼻炎	1	(6.3%)	2	1	(5.3%)	1

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 12-2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.1.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験で認められたアレルギー反応を表 2.7.4.2.1.5.1.1.2-1 に示した。

発現割合が高かったアレルギー反応は、M 療法ではそう痒症 (72.7%)、顔面浮腫 (45.5%)、蕁麻疹 (45.5%) 及び末梢性浮腫 (18.2%)、G 療法では顔面浮腫 (71.4%)、そう痒症 (50.0%)、蕁麻疹 (35.7%)、過敏症 (28.6%)、末梢性浮腫 (21.4%)、発疹 (21.4%) 及び斑状丘疹状皮疹 (14.3%) であった。

表 2.7.4.2.1.5.1.1.2-1 アレルギー反応 (GD2-PI 試験, FAS)

基本語 (PT)	M 療法 (N=11) 例数 (%)	G 療法 (N=14) 例数 (%)
そう痒症	8 (72.7)	7 (50.0)
顔面浮腫	5 (45.5)	10 (71.4)
蕁麻疹	5 (45.5)	5 (35.7)
末梢性浮腫	2 (18.2)	3 (21.4)
斑状丘疹状皮疹	1 (9.1)	2 (14.3)
限局性浮腫	1 (9.1)	1 (7.1)
全身性浮腫	1 (9.1)	0
眼窩周囲浮腫	1 (9.1)	0
アナフィラキシー反応	1 (9.1)	0
アレルギー性鼻炎	1 (9.1)	0
過敏症	0	4 (28.6)
発疹	0	3 (21.4)

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-8, 表 12-9 から一部改変

2.7.4.2.1.5.1.2 国外試験

2.7.4.2.1.5.1.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験で認められたアレルギー反応を表 2.7.4.2.1.5.1.2.1-1 に示した。

発現割合が高かったアレルギー反応は、免疫療法+RA 群では蕁麻疹 (36.6%)、浮腫 (17.2%) 及び発疹 (14.2%)、RA 療法群では発疹 (11.3%) であった。

表 2.7.4.2.1.5.1.2.1-1 アレルギー反応 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団)

基本語 (PT)	プロトコール治療						全体 (N=240) 例数 (%) [件数]		
	免疫療法+RA (N=134) 例数 (%) [件数]			RA 療法 (N=106) 例数 (%) [件数]					
蕁麻疹	49	(36.6%)	[110]	3	(2.8%)	[4]	52	(21.7%)	[114]
発疹	19	(14.2%)	[22]	12	(11.3%)	[17]	31	(12.9%)	[39]
浮腫	23	(17.2%)	[47]	0			23	(9.6%)	[47]
そう痒症	13	(9.7%)	[19]	1	(0.9%)	[1]	14	(5.8%)	[20]
顔面浮腫	4	(3.0%)	[4]	0			4	(1.7%)	[4]
気管支痙攣	4	(3.0%)	[5]	0			4	(1.7%)	[5]
喉頭浮腫	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
上気道性喘鳴	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
斑状皮疹	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.1.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験で認められたアレルギー反応を表 2.7.4.2.1.5.1.2.2-1 に示した。

発現割合が高かったアレルギー反応は、過敏症（58.9%）、蕁麻疹（53.8%）、アナフィラキシー反応（17.4%）、そう痒症（5.6%）及び顔面浮腫（5.1%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.1.2.2-1 アレルギー反応（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=783) 例数（%）[件数]		
過敏症	461	(58.9%)	[1071]
蕁麻疹	421	(53.8%)	[807]
アナフィラキシー反応	136	(17.4%)	[161]
そう痒症	44	(5.6%)	[62]
顔面浮腫	40	(5.1%)	[63]
気管支痙攣	27	(3.4%)	[36]
丘疹性皮疹	25	(3.2%)	[28]
末梢性浮腫	11	(1.4%)	[17]
喘鳴	7	(0.9%)	[7]
眼窩周囲浮腫	4	(0.5%)	[4]
限局性浮腫	4	(0.5%)	[4]
浮腫	3	(0.4%)	[3]
喉頭浮腫	3	(0.4%)	[4]
発疹	3	(0.4%)	[3]
上気道性喘鳴	2	(0.3%)	[2]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.3.1.2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.1.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験で認められたアレルギー反応を表 2.7.4.2.1.5.1.2.3-1 に示した。

発現割合が高かったアレルギー反応は、そう痒症（59.6%）、丘疹性皮疹（54.8%）、顔面浮腫（51.0%）、蕁麻疹（43.3%）、過敏症（36.5%）、末梢性浮腫（32.7%）、喘鳴（15.4%）、眼窩周囲浮腫（14.4%）、限局性浮腫（14.4%）及び気管支痙攣（10.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.1.2.3-1 アレルギー反応（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=104) 例数（%）[件数]		
	例数	（%）	[件数]
そう痒症	62	(59.6%)	[121]
丘疹性皮疹	57	(54.8%)	[124]
顔面浮腫	53	(51.0%)	[107]
蕁麻疹	45	(43.3%)	[159]
過敏症	38	(36.5%)	[134]
末梢性浮腫	34	(32.7%)	[56]
喘鳴	16	(15.4%)	[35]
眼窩周囲浮腫	15	(14.4%)	[26]
限局性浮腫	15	(14.4%)	[20]
気管支痙攣	11	(10.6%)	[21]
アナフィラキシー反応	9	(8.7%)	[11]
くしゃみ	6	(5.8%)	[6]
上気道性喘鳴	4	(3.8%)	[4]
全身性浮腫	2	(1.9%)	[4]
眼部腫脹	1	(1.0%)	[1]
浮腫	1	(1.0%)	[8]
発疹	1	(1.0%)	[2]
斑状皮疹	1	(1.0%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables：Table 14.3.1.2.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.1.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験で認められたアレルギー反応を表 2.7.4.2.1.5.1.2.4-1 に示した。

発現割合が高かったアレルギー反応は、ch14.18-UTC 投与時ではそう痒症（63.0%）、顔面浮腫（37.0%）、蕁麻疹（SOC「皮膚および皮下組織障害」）（29.6%）、発疹（25.9%）、末梢性浮腫（14.8%）、眼窩周囲浮腫（14.8%）、浮腫（11.1%）及び斑状丘疹状皮疹（11.1%）、ch14.18-NCI 投与時ではそう痒症（51.9%）、顔面浮腫（29.6%）、発疹（25.9%）、蕁麻疹（SOC「皮膚および皮下組織障害」）（22.2%）、浮腫（11.1%）、末梢性浮腫（11.1%）及び過敏症（11.1%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.1.2.4-1 アレルギー反応（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=27)			ch14.18-NCI (N=27)			全体 (N=28)		
	例数	(%)	[件数]	例数	(%)	[件数]	例数	(%)	[件数]
そう痒症	17	(63.0%)	[21]	14	(51.9%)	[18]	19	(67.9%)	[39]
顔面浮腫	10	(37.0%)	[13]	8	(29.6%)	[9]	15	(53.6%)	[22]
発疹	7	(25.9%)	[10]	7	(25.9%)	[7]	10	(35.7%)	[17]
蕁麻疹 ^{a)}	8	(29.6%)	[9]	6	(22.2%)	[10]	9	(32.1%)	[19]
浮腫	3	(11.1%)	[4]	3	(11.1%)	[4]	5	(17.9%)	[8]
末梢性浮腫	4	(14.8%)	[5]	3	(11.1%)	[3]	5	(17.9%)	[8]
過敏症	2	(7.4%)	[3]	3	(11.1%)	[4]	5	(17.9%)	[7]
斑状丘疹状皮疹	3	(11.1%)	[4]	2	(7.4%)	[3]	4	(14.3%)	[7]
眼窩周囲浮腫	4	(14.8%)	[4]	0			4	(14.3%)	[4]
口唇腫脹	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
全身性浮腫	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
限局性浮腫	1	(3.7%)	[1]	2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[3]
くしゃみ	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
蕁麻疹 ^{b)}	1	(3.7%)	[9]	1	(3.7%)	[10]	2	(7.1%)	[19]
口唇浮腫	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
気管支痙攣	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
喘鳴	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
眼窩浮腫	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
アナフィラキシー反応	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08, ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08, N=被験者数

a) SOC「皮膚および皮下組織障害」でコーディングされた蕁麻疹

b) SOC「免疫系障害」でコーディングされた蕁麻疹

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.4.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.2 神経毒性

OP-08 の投与時には末梢性ニューロパチーの発現が予想される。その発現機序は明らかでないものの、ジシアログングリオシド（disialoganglioside : GD）2 は様々な神経細胞の構成要素に発現することから、OP-08 が末梢神経又はその軸索ミエリン上の GD2 に結合することで、末梢性ニューロパチーが引き起こされると考えられる¹⁻⁵⁾。また化学療法も末梢性ニューロパチーと関連しており、aldesleukin の米国添付文書⁶⁾ではニューロパチーが Grade 4 の生命を脅かす有害事象（発現割合 1%未満）として記載されている。ASCT 施行時の化学療法により末梢性ニューロパチーが発現し^{7,8)}、OP-08 の投与開始時まで持続又は悪化する可能性がある。末梢性ニューロパチーの予防方法は知られていない。

また、GD2 の発現は眼構造でも認められる⁹⁻¹²⁾ことから、眼部神経学的障害も注目すべき有害事象と考えられ、OP-08 の投与時に発現が予想される。

2.7.4.2.1.5.2.1 国内試験

2.7.4.2.1.5.2.1.1 GD2-P_{II} 試験

GD2-P_{II} 試験では、末梢性ニューロパチー関連の事象又は眼部神経学的障害に該当する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.1.2 GD2-P_I 試験

GD2-P_I 試験では、末梢性ニューロパチー関連の事象として、G 療法の 1 例（7.1%）に末梢性感覚ニューロパチーが認められた。眼部神経学的障害として、G 療法の 1 例（7.1%）に視力低下が認められた。また、M 療法の 1 例（9.1%）に視神経障害*が認められた。

*視神経障害（報告用語：視神経萎縮（左））は投与中止から 3 ヶ月以上経過後に報告された事象である。

2.7.4.2.1.5.2.2 国外試験

2.7.4.2.1.5.2.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験で認められた末梢性ニューロパチー関連の事象を表 2.7.4.2.1.5.2.2.1-1 に示した。

発現割合が高かった末梢性ニューロパチー関連の事象は、免疫療法+RA 群、RA 療法群共に末梢性ニューロパチーであった（免疫療法+RA 群：13.4%、RA 療法群：5.7%）。この他には、筋力低下が各 1 例（免疫療法+RA 群：0.7%、RA 療法群：0.9%）で認められた。

**表 2.7.4.2.1.5.2.2.1-1 末梢性ニューロパチー関連の事象
（DIV-NB-301 試験，安全性解析対象集団）**

基本語（PT）	プロトコール治療						全体 (N=240) 例数 (%) [件数]		
	免疫療法+RA (N=134) 例数 (%) [件数]			RA 療法 (N=106) 例数 (%) [件数]					
末梢性ニューロパチー	18	(13.4%)	[24]	6	(5.7%)	[10]	24	(10.0%)	[34]
筋力低下	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

DIV-NB-301 試験で認められた眼部神経学的障害を表 2.7.4.2.1.5.2.2.1-2 に示した。

免疫療法+RA 群で複数の被験者に発現した眼部神経学的障害は、羞明（2.2%）及び霧視（2.2%）であった。

RA 療法群で認められた眼部神経学的障害は、羞明（1.9%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.2.2.1-2 眼部神経学的障害（DIV-NB-301 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療						全体 (N=240) 例数 (%) [件数]		
	免疫療法+RA (N=134) 例数 (%) [件数]			RA 療法 (N=106) 例数 (%) [件数]					
羞明	3	(2.2%)	[3]	2	(1.9%)	[3]	5	(2.1%)	[6]
霧視	3	(2.2%)	[5]	0			3	(1.3%)	[5]
散瞳	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
瞳孔不同	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.2.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験で認められた末梢性ニューロパチー関連の事象を表 2.7.4.2.1.5.2.2.2-1 に示した。

末梢性ニューロパチー関連の事象の発現割合は低く、認められた事象は末梢性感覚ニューロパチー（1.3%）、末梢性運動ニューロパチー（0.8%）及び筋力低下（0.5%）であった。

**表 2.7.4.2.1.5.2.2.2-1 末梢性ニューロパチー関連の事象
（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団）**

基本語（PT）	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=783) 例数（%）[件数]		
	末梢性感覚ニューロパチー	10	(1.3%)
末梢性運動ニューロパチー	6	(0.8%)	[10]
筋力低下	4	(0.5%)	[4]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.3.1.2 から一部改変

DIV-NB-302 試験で認められた眼部神経学的障害を表 2.7.4.2.1.5.2.2.2-2 に示した。

眼部神経学的障害の発現割合は低く、複数の被験者に認められた事象は霧視（1.5%）、羞明（0.9%）、散瞳（0.6%）及び固定瞳孔（0.4%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.2.2.2-2 眼部神経学的障害（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=783) 例数（%）[件数]		
	霧視	12	(1.5%)
羞明	7	(0.9%)	[7]
散瞳	5	(0.6%)	[6]
固定瞳孔	3	(0.4%)	[5]
近視	1	(0.1%)	[1]
視神経障害	1	(0.1%)	[1]
視神経乳頭浮腫	1	(0.1%)	[1]
光視症	1	(0.1%)	[1]
瞳孔反射障害	1	(0.1%)	[1]
斜視	1	(0.1%)	[1]
視力低下	1	(0.1%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.3.1.2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.2.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験で認められた末梢性ニューロパチー関連の事象を表 2.7.4.2.1.5.2.2.3-1 に示した。

末梢性感覚ニューロパチーが 11.5%に発現した。その他の事象の発現割合は低く、認められた事象は筋力低下（2.9%）、錯感覚（1.9%）及び末梢性運動ニューロパチー（1.0%）であった。

**表 2.7.4.2.1.5.2.2.3-1 末梢性ニューロパチー関連の事象
（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）**

基本語（PT）	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=104) 例数（%）[件数]		
	末梢性感覚ニューロパチー	12	(11.5%)
筋力低下	3	(2.9%)	[4]
錯感覚	2	(1.9%)	[2]
末梢性運動ニューロパチー	1	(1.0%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables：Table 14.3.1.2.1 から一部改変

DIV-NB-303 試験で認められた眼部神経学的障害を表 2.7.4.2.1.5.2.2.3-2 に示した。

複数の被験者で認められた眼部神経学的障害は、霧視（4.8%）、羞明（3.8%）、視神経障害（1.9%）及び光線過敏性反応（1.9%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.2.2.3-2 眼部神経学的障害（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=104) 例数（%）[件数]		
	霧視	5	(4.8%)
羞明	4	(3.8%)	[4]
視神経障害	2	(1.9%)	[2]
光線過敏性反応	2	(1.9%)	[2]
散瞳	1	(1.0%)	[1]
視神経乳頭浮腫	1	(1.0%)	[1]
瞳孔不同	1	(1.0%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables：Table 14.3.1.2.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.2.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験で認められた末梢性ニューロパチー関連の事象を表 2.7.4.2.1.5.2.2.4-1 に示した。

DIV-NB-201 試験で認められた末梢性ニューロパチー関連の事象は、ch14.18-UTC 投与時の 1 例（3.7%）に発現した錯感覚と、ch14.18-NCI 投与時の 1 例に発現した末梢性ニューロパチー（3.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.2.2.4-1 末梢性ニューロパチー関連の事象
(DIV-NB-201 試験, 安全性解析対象集団)

基本語 (PT)	ch14.18-UTC (N=27) 例数 (%) [件数]			ch14.18-NCI (N=27) 例数 (%) [件数]			全体 (N=28) 例数 (%) [件数]		
	錯感覚	1	(3.7%)	[2]	0			1	(3.6%)
末梢性ニューロパチー	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08, ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08, N=被験者数
引用元: 5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables : Table 14.3.1.4.1.1 から一部改変

DIV-NB-201 試験で認められた眼部神経学的障害を表 2.7.4.2.1.5.2.2.4-2 に示した。

ch14.18-UTC 投与時に認められた眼部神経学的障害は、散瞳 (SOC「眼障害」) (3.7%) 及び瞳孔反射障害 (3.7%) であった。

ch14.18-NCI 投与時に認められた眼部神経学的障害は、羞明 (7.4%), 霧視 (7.4%), 散瞳 (SOC「眼障害」) (3.7%) 及び散瞳 (SOC「神経系障害」) (3.7%) であった。

表 2.7.4.2.1.5.2.2.4-2 眼部神経学的障害 (DIV-NB-201 試験, 安全性解析対象集団)

基本語 (PT)	ch14.18-UTC (N=27) 例数 (%) [件数]			ch14.18-NCI (N=27) 例数 (%) [件数]			全体 (N=28) 例数 (%) [件数]		
	散瞳 ^{a)}	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[2]	2	(7.1%)
羞明	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
霧視	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
散瞳 ^{b)}	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
瞳孔反射障害	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08, ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08, N=被験者数

a) SOC「眼障害」でコーディングされた散瞳

b) SOC「神経系障害」でコーディングされた散瞳

引用元: 5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables : Table 14.3.1.4.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.2.3 横断性脊髄炎

横断性脊髄炎は、国外での OP-08 の製造販売承認後の安全性シグナル検出活動で重要なリスクとして特定された。事象名に脊髄炎又は横断性脊髄炎を含む事象は、国外の安全性評価対象試験 (DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験, DIV-NB-303 試験及び DIV-NB-201 試験) 以外の臨床試験で 1 件、国外市販後で 3 件特定された。磁気共鳴映像法検査で確認されたこれらの事象は、OP-08 の投与開始直後に発現した。OP-08 の投与を中止し、救急治療を実施することで、全ての患者で症状の速やかな改善がみられ、機能回復が得られた¹³⁾。OP-08 の国外市販後 2020 年 3 月 10 日までに 2,299 例の神経芽腫患者に OP-08 が投与されたと推定されることから、国外市販後の横断性脊髄炎の推定発現割合は 0.13%であった。なお、国内の臨床試験では横断性脊髄炎は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5.2.4 可逆性後白質脳症症候群

OP-08 の投与を受けた国外の患者で可逆性後白質脳症症候群が報告されている。脳症は aldesleukin (IL-2) の投与時に予測される有害事象である⁹⁾。この潜在的リスクを処方者に知らせるため、OP-08 の米国添付文書¹⁴⁾に可逆性後白質脳症症候群が追加された。なお、国内の臨床試験では可逆性後白質脳症症候群は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5.3 毛細血管漏出症候群**2.7.4.2.1.5.3.1 国内試験****2.7.4.2.1.5.3.1.1 GD2-PII 試験**

GD2-PII 試験では、毛細血管漏出症候群は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験では、毛細血管漏出症候群は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3.2 国外試験**2.7.4.2.1.5.3.2.1 DIV-NB-301 試験**

DIV-NB-301 試験での毛細血管漏出症候群の発現割合は、免疫療法+RA 群が 39.6% (53/134 例) であり、RA 療法群の 0.9% (1/106 例) よりも高かった (表 2.7.4.2.1.1.1.2.1-2)。

2.7.4.2.1.5.3.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験での毛細血管漏出症候群の発現割合は 47.0% (368/783 例) であった (表 2.7.4.2.1.1.1.2.2-2)。

2.7.4.2.1.5.3.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験での毛細血管漏出症候群の発現割合は 50.0% (52/104 例) であった (表 2.7.4.2.1.1.1.2.3-2)。

2.7.4.2.1.5.3.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験での毛細血管漏出症候群の発現割合は、ch14.18-UTC 投与時、ch14.18-NCI 投与時共に 22.2% (6/27 例) であった (表 2.7.4.2.1.1.1.2.4-2)。

2.7.4.2.1.5.4 疼痛に関連する事象

プロトコール治療と関連のある、疼痛に関連する事象の発現割合は比較的多く認められた。このことは、OP-08 が末梢神経細胞に発現する GD2 に結合する¹⁻⁵⁾ことから予測されるものであった。OP-08 の安全性を評価した臨床試験では、OP-08 の各コースの実施前に、疼痛に関連する事象を予防・軽減するための支持療法を行った（2.7.4.1.1.2.3）。

2.7.4.2.1.5.4.1 国内試験

2.7.4.2.1.5.4.1.1 GD2-PII 試験

GD2-PII 試験で認められた疼痛に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.4.1.1-1 に示した。

発現割合が高かった疼痛に関連する事象は、G 療法、米国レジメン共に腹痛（G 療法：62.5%、米国レジメン：57.9%、以下同順）、疼痛（62.5%、57.9%）及び四肢痛（18.8%、15.8%）であり、いずれも発現割合は同程度であった。

表 2.7.4.2.1.5.4.1.1-1 疼痛に関連する事象（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	G 療法 (N=16)			米国レジメン (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
腹痛	10	(62.5%)	27	11	(57.9%)	32
疼痛	10	(62.5%)	25	11	(57.9%)	38
四肢痛	3	(18.8%)	8	3	(15.8%)	11
頭痛	3	(18.8%)	3	3	(15.8%)	5
頸部痛	2	(12.5%)	2	1	(5.3%)	4
背部痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
筋骨格痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
口腔内痛	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	4
肛門周囲痛	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
関節痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
神経痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
生殖器痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
口腔咽頭痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 12-2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.4.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験で認められた疼痛に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.4.1.2-1 に示した。

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

表 2.7.4.2.1.5.4.1.2-1 疼痛に関連する事象（GD2-PI 試験, FAS）

基本語 (PT)	M 療法 (N=11) 例数 (%)	G 療法 (N=14) 例数 (%)
疼痛	11 (100.0)	14 (100.0)
頭痛	4 (36.4)	3 (21.4)
腹痛	1 (9.1)	1 (7.1)
歯肉痛	1 (9.1)	0
背部痛	1 (9.1)	0

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-8, 表 12-9 から一部改変

2.7.4.2.1.5.4.2 国外試験

2.7.4.2.1.5.4.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験で認められた疼痛に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.4.2.1-1 に示した。

発現割合が高かった疼痛に関連する事象は、免疫療法+RA 群では腹痛（56.0%）、疼痛（33.6%）、四肢痛（18.7%）、背部痛（11.9%）、神経痛（11.9%）、筋骨格系胸痛（8.2%）及び関節痛（6.0%）、RA 療法群では腹痛（8.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.4.2.1-1 疼痛に関連する事象（DIV-NB-301 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療						全体 (N=240) 例数 (%) [件数]		
	免疫療法+RA (N=134) 例数 (%) [件数]			RA 療法 (N=106) 例数 (%) [件数]					
腹痛	75	(56.0%)	[159]	9	(8.5%)	[13]	84	(35.0%)	[172]
疼痛	45	(33.6%)	[91]	1	(0.9%)	[1]	46	(19.2%)	[92]
四肢痛	25	(18.7%)	[46]	5	(4.7%)	[10]	30	(12.5%)	[56]
背部痛	16	(11.9%)	[28]	1	(0.9%)	[2]	17	(7.1%)	[30]
神経痛	16	(11.9%)	[39]	0			16	(6.7%)	[39]
筋骨格系胸痛	11	(8.2%)	[13]	2	(1.9%)	[2]	13	(5.4%)	[15]
関節痛	8	(6.0%)	[11]	2	(1.9%)	[8]	10	(4.2%)	[19]
骨痛	6	(4.5%)	[11]	1	(0.9%)	[4]	7	(2.9%)	[15]
頸部痛	7	(5.2%)	[11]	0			7	(2.9%)	[11]
胸痛	6	(4.5%)	[9]	0			6	(2.5%)	[9]
筋肉痛	5	(3.7%)	[6]	1	(0.9%)	[3]	6	(2.5%)	[9]
上腹部痛	4	(3.0%)	[7]	1	(0.9%)	[1]	5	(2.1%)	[8]
口腔咽頭痛	5	(3.7%)	[7]	0			5	(2.1%)	[7]
口腔内痛	4	(3.0%)	[5]	0			4	(1.7%)	[5]
肛門周囲痛	2	(1.5%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	3	(1.3%)	[3]
筋骨格痛	3	(2.2%)	[5]	0			3	(1.3%)	[5]
耳痛	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
歯肉痛	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
顔面痛	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
側腹部痛	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
鼠径部痛	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
膀胱痛	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
陰茎痛	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.4.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験で認められた疼痛に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.4.2.2-1 に示した。

発現割合が高かった疼痛に関連する事象は、疼痛(33.0%)、腹痛(23.6%)、四肢痛(11.7%)、神経痛(5.9%)及び背部痛(5.6%)であった。

表 2.7.4.2.1.5.4.2.2-1 疼痛に関連する事象（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団）

基本語 (PT)	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=783) 例数 (%) [件数]		
疼痛	258	(33.0%)	[521]
腹痛	185	(23.6%)	[332]
四肢痛	92	(11.7%)	[155]
神経痛	46	(5.9%)	[94]
背部痛	44	(5.6%)	[70]
頸部痛	17	(2.2%)	[24]
関節痛	10	(1.3%)	[13]
骨痛	10	(1.3%)	[12]
上腹部痛	8	(1.0%)	[12]
口腔咽頭痛	8	(1.0%)	[10]
非心臓性胸痛	7	(0.9%)	[7]
皮膚疼痛	7	(0.9%)	[8]
口腔内痛	5	(0.6%)	[6]
筋骨格系胸痛	5	(0.6%)	[5]
筋肉痛	5	(0.6%)	[7]
陰茎痛	4	(0.5%)	[4]
肛門周囲痛	3	(0.4%)	[3]
尿路痛	3	(0.4%)	[3]
顔面痛	2	(0.3%)	[2]
耳痛	1	(0.1%)	[1]
眼痛	1	(0.1%)	[1]
歯肉痛	1	(0.1%)	[1]
側腹部痛	1	(0.1%)	[1]
筋骨格痛	1	(0.1%)	[1]
骨盤痛	1	(0.1%)	[1]
会陰痛	1	(0.1%)	[1]
陰囊痛	1	(0.1%)	[1]
胸膜痛	1	(0.1%)	[1]

N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables : Table 14.3.1.2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.4.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験で認められた疼痛に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.4.2.3-1 に示した。

発現割合が高かった疼痛に関連する事象は、疼痛(77.9%)、腹痛(65.4%)、四肢痛(47.1%)、背部痛(24.0%)及び頸部痛(16.3%)であった。

表 2.7.4.2.1.5.4.2.3-1 疼痛に関連する事象（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）

基本語 (PT)	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=104) 例数 (%) [件数]		
疼痛	81	(77.9%)	[832]
腹痛	68	(65.4%)	[333]
四肢痛	49	(47.1%)	[188]
背部痛	25	(24.0%)	[92]
頸部痛	17	(16.3%)	[37]
筋肉痛	10	(9.6%)	[11]
神経痛	10	(9.6%)	[36]
口腔咽頭痛	9	(8.7%)	[14]
上腹部痛	7	(6.7%)	[13]
非心臓性胸痛	6	(5.8%)	[9]
筋骨格系胸痛	6	(5.8%)	[25]
眼痛	5	(4.8%)	[5]
骨痛	5	(4.8%)	[5]
口腔内痛	4	(3.8%)	[4]
筋骨格痛	4	(3.8%)	[4]
尿路痛	4	(3.8%)	[9]
耳痛	3	(2.9%)	[4]
肛門周囲痛	3	(2.9%)	[3]
顔面痛	2	(1.9%)	[2]
関節痛	2	(1.9%)	[2]
陰茎痛	2	(1.9%)	[3]
外耳痛	1	(1.0%)	[1]
消化器痛	1	(1.0%)	[1]
歯肉痛	1	(1.0%)	[1]
排便痛	1	(1.0%)	[1]
注入部位疼痛	1	(1.0%)	[1]
側腹部痛	1	(1.0%)	[1]
顎痛	1	(1.0%)	[1]
骨盤痛	1	(1.0%)	[1]
胸膜痛	1	(1.0%)	[3]

N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元: 5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables : Table 14.3.1.2.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.4.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験で認められた疼痛に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.4.2.4-1 に示した。

発現割合が高かった疼痛に関連する事象は、ch14.18-UTC 投与時では疼痛（59.3%）、腹痛（48.1%）、四肢痛（33.3%）及び背部痛（14.8%）、ch14.18-NCI 投与時では疼痛（44.4%）、腹痛（40.7%）及び四肢痛（40.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.4.2.4-1 疼痛に関連する事象（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=27)			ch14.18-NCI (N=27)			全体 (N=28)		
	例数	(%)	[件数]	例数	(%)	[件数]	例数	(%)	[件数]
疼痛	16	(59.3%)	[28]	12	(44.4%)	[22]	19	(67.9%)	[50]
腹痛	13	(48.1%)	[22]	11	(40.7%)	[21]	17	(60.7%)	[43]
四肢痛	9	(33.3%)	[14]	11	(40.7%)	[18]	15	(53.6%)	[32]
背部痛	4	(14.8%)	[5]	2	(7.4%)	[3]	5	(17.9%)	[8]
頸部痛	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[3]
口腔咽頭痛	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
尿路痛	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
筋骨格痛	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
腹部不快感	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
上腹部痛	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
肛門周囲痛	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[2]
口腔咽頭痛	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
関節痛	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
筋肉痛	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
耳痛	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08，ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08，N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.4.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.5 感染に関連する事象

免疫エフェクター細胞の成長，成熟及び機能に関連する細胞系での GD2 抗原の発現は報告されていないため，OP-08 が高リスク神経芽腫患者の感染症の発現割合を直接上昇させる機序は知られていない。ただし，被験者は ASCT の施行完了後に試験に登録され，試験期間中は免疫抑制状態となるため，感染症に関連する事象の発現が予測される。また，中心静脈カテーテルの使用によっても感染症のリスクが高まる。

2.7.4.2.1.5.5.1 国内試験

2.7.4.2.1.5.5.1.1 GD2-PII 試験

GD2-PII 試験で認められた感染に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.5.1.1-1 に示した。

発現割合が高かった感染に関連する事象は，G 療法では医療機器関連感染（25.0%），米国レジメンでは結膜炎（15.8%），医療機器関連感染（10.5%）及び上気道感染（10.5%）であった。

感染に関連する事象の発現割合に，G 療法と米国レジメンで顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.5.1.1-1 感染に関連する事象（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	G 療法 (N=16)			米国レジメン (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
医療機器関連感染	4	(25.0%)	6	2	(10.5%)	3
上気道感染	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
中耳炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
副鼻腔炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
肺臓炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
眼瞼感染	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
結膜炎	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	4
ウイルス性気管支炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
上咽頭炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
水痘	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
帯状疱疹	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肺炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
皮膚感染	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
口唇感染	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 12-2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.5.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験で認められた感染に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.5.1.2-1 に示した。

発現割合が高かった感染に関連する事象は、M 療法では医療機器関連感染（27.3%）及び上気道感染（27.3%）、G 療法では医療機器関連感染（28.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.5.1.2-1 感染に関連する事象（GD2-PI 試験, FAS）

基本語 (PT)	M 療法 (N=11) 例数 (%)	G 療法 (N=14) 例数 (%)
医療機器関連感染	3 (27.3)	4 (28.6)
上気道感染	3 (27.3)	0
尿道炎	1 (9.1)	0
肺臓炎	1 (9.1)	0
肺感染	0	1 (7.1)

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-8, 表 12-9 から一部改変

2.7.4.2.1.5.5.2 国外試験

2.7.4.2.1.5.5.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験で認められた感染に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.5.2.1-1 に示した。

発現割合が高かった感染に関連する事象は、免疫療法+RA 群では敗血症（17.9%）、医療機器関連感染（17.2%）、限局性感染（7.5%）及びブドウ球菌性菌血症（7.5%）、RA 療法群では医療機器関連感染（11.3%）、敗血症（9.4%）及び限局性感染（5.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.5.2.1-1 感染に関連する事象（DIV-NB-301 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療						全体 (N=240) 例数 (%) [件数]		
	免疫療法+RA (N=134) 例数 (%) [件数]			RA 療法 (N=106) 例数 (%) [件数]					
医療機器関連感染	23	(17.2%)	[42]	12	(11.3%)	[15]	35	(14.6%)	[57]
敗血症	24	(17.9%)	[35]	10	(9.4%)	[15]	34	(14.2%)	[50]
限局性感染	10	(7.5%)	[11]	6	(5.7%)	[6]	16	(6.7%)	[17]
ブドウ球菌性菌血症	10	(7.5%)	[13]	0			10	(4.2%)	[13]
クロストリジウム・ディフ	6	(4.5%)	[9]	2	(1.9%)	[2]	8	(3.3%)	[11]
中耳炎	4	(3.0%)	[7]	2	(1.9%)	[2]	6	(2.5%)	[9]
尿路感染	4	(3.0%)	[4]	2	(1.9%)	[2]	6	(2.5%)	[6]
耳感染	2	(1.5%)	[2]	3	(2.8%)	[3]	5	(2.1%)	[5]
帯状疱疹	4	(3.0%)	[4]	1	(0.9%)	[2]	5	(2.1%)	[6]
菌血症	3	(2.2%)	[3]	1	(0.9%)	[1]	4	(1.7%)	[4]
クレブシエラ性菌血症	4	(3.0%)	[4]	0			4	(1.7%)	[4]
肺炎	2	(1.5%)	[2]	2	(1.9%)	[2]	4	(1.7%)	[4]
大腸菌性尿路感染	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
骨髄炎	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
副鼻腔炎	0			3	(2.8%)	[3]	3	(1.3%)	[3]
上気道感染	1	(0.7%)	[1]	2	(1.9%)	[2]	3	(1.3%)	[3]
創傷感染	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
バシラス感染	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
感染	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
レンサ球菌性菌血症	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
膿瘍	0			1	(0.9%)	[2]	1	(0.4%)	[2]
感染性関節炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
クロノバクター性菌血症	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
エンテロバクター性菌血症	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
腸球菌性菌血症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
腸球菌感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
大腸菌性菌血症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
インフルエンザ	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
モルガネラ感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
口腔カンジダ症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
末梢神経感染	0			1	(0.9%)	[2]	1	(0.4%)	[2]
シュードモナス性菌血症	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
R S ウイルス感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
ロタウイルス感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
ステノトロフォモナス感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
腸球菌性尿路感染	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
ウイルス性上気道感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血液培養陽性	2	(1.5%)	[2]	2	(1.9%)	[2]	4	(1.7%)	[4]
肺臓炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.5.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験で認められた感染に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.5.2.2-1 に示した。

発現割合が高かった感染に関連する事象は、医療機器関連感染（13.9%）、感染性小腸結腸炎（3.8%）、尿路感染（3.1%）、ブドウ球菌性菌血症（2.7%）、敗血症（2.6%）及び上気道感染（2.2%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.5.2.2-1 感染に関連する事象（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団）
（次頁に続く）

基本語（PT）	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=783) 例数（%）[件数]		
医療機器関連感染	109	(13.9%)	[153]
感染性小腸結腸炎	30	(3.8%)	[35]
尿路感染	24	(3.1%)	[33]
ブドウ球菌性菌血症	21	(2.7%)	[25]
敗血症	20	(2.6%)	[21]
上気道感染	17	(2.2%)	[19]
肺感染	15	(1.9%)	[16]
皮膚感染	9	(1.1%)	[9]
菌血症	8	(1.0%)	[8]
バシラス感染	7	(0.9%)	[8]
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	5	(0.6%)	[6]
クレブシエラ性菌血症	5	(0.6%)	[7]
肛門直腸感染	3	(0.4%)	[3]
帯状疱疹	3	(0.4%)	[3]
R S ウイルス感染	3	(0.4%)	[3]
副鼻腔炎	3	(0.4%)	[3]
ステノトロフォモナス感染	3	(0.4%)	[4]
レンサ球菌性菌血症	3	(0.4%)	[3]
創傷感染	3	(0.4%)	[3]
エンテロバクター性菌血症	2	(0.3%)	[3]
感染	2	(0.3%)	[2]
インフルエンザ	2	(0.3%)	[2]
腎感染	2	(0.3%)	[2]
中耳炎	2	(0.3%)	[2]
アシネトバクター性菌血症	1	(0.1%)	[1]
感染性結膜炎	1	(0.1%)	[1]
耳感染	1	(0.1%)	[1]
感染性腸炎	1	(0.1%)	[1]
腸球菌性菌血症	1	(0.1%)	[1]
大腸菌性菌血症	1	(0.1%)	[1]
眼感染	1	(0.1%)	[1]
アデノウイルス性胃腸炎	1	(0.1%)	[1]
ウイルス性胃腸炎	1	(0.1%)	[1]
クレブシエラ性敗血症	1	(0.1%)	[1]
粘膜感染	1	(0.1%)	[1]
爪感染	1	(0.1%)	[1]
食道感染	1	(0.1%)	[1]
骨髄炎	1	(0.1%)	[1]
外耳炎	1	(0.1%)	[1]

表 2.7.4.2.1.5.5.2.2-1 感染に関連する事象（DIV-NB-302 試験, 安全性解析対象集団）
（続き）

基本語（PT）	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=783) 例数（%）[件数]		
末梢神経感染	1	(0.1%)	[1]
胸膜感染	1	(0.1%)	[1]
敗血症性ショック	1	(0.1%)	[1]
セラチア性菌血症	1	(0.1%)	[1]
皮下組織膿瘍	1	(0.1%)	[3]
歯感染	1	(0.1%)	[2]
尿路性敗血症	1	(0.1%)	[1]
血液培養陽性	6	(0.8%)	[6]
クロストリジウム検査陽性	1	(0.1%)	[1]
肺臓炎	5	(0.6%)	[5]
皮膚潰瘍	1	(0.1%)	[1]

N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.3.1.2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.5.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験で認められた感染に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.5.2.3-1 に示した。

発現割合が高かった感染に関連する事象は、医療機器関連感染（38.5%）、感染性小腸結腸炎（10.6%）、上気道感染（9.6%）、尿路感染（9.6%）、中耳炎（6.7%）、敗血症（6.7%）、皮膚感染（6.7%）、肺感染（5.8%）及び皮膚潰瘍（3.8%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.5.2.3-1 感染に関連する事象（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=104) 例数（%）[件数]		
	例数	（%）	[件数]
医療機器関連感染	40	(38.5%)	[71]
感染性小腸結腸炎	11	(10.6%)	[16]
上気道感染	10	(9.6%)	[13]
尿路感染	10	(9.6%)	[12]
中耳炎	7	(6.7%)	[8]
敗血症	7	(6.7%)	[11]
皮膚感染	7	(6.7%)	[10]
肺感染	6	(5.8%)	[9]
皮膚潰瘍	4	(3.8%)	[4]
クロストリジウム感染	2	(1.9%)	[3]
帯状疱疹	2	(1.9%)	[2]
口腔カンジダ症	2	(1.9%)	[3]
口腔ヘルペス	2	(1.9%)	[2]
肺炎	2	(1.9%)	[2]
副鼻腔炎	2	(1.9%)	[2]
ウイルス感染	2	(1.9%)	[2]
クロストリジウム検査陽性	2	(1.9%)	[2]
肺臓炎	2	(1.9%)	[2]
菌血症	1	(1.0%)	[1]
細菌感染	1	(1.0%)	[1]
カンジダ症	1	(1.0%)	[1]
感染性結膜炎	1	(1.0%)	[1]
コリネバクテリウム感染	1	(1.0%)	[1]
耳感染	1	(1.0%)	[2]
感染性腸炎	1	(1.0%)	[1]
ウイルス性胃腸炎	1	(1.0%)	[1]
消化管感染	1	(1.0%)	[1]
感染	1	(1.0%)	[1]
インフルエンザ	1	(1.0%)	[1]
限局性感染	1	(1.0%)	[2]
メタニューモウイルス感染	1	(1.0%)	[1]
粘膜感染	1	(1.0%)	[1]
爪感染	1	(1.0%)	[1]
食道感染	1	(1.0%)	[1]
爪囲炎	1	(1.0%)	[3]
ブドウ球菌感染	1	(1.0%)	[1]
尿道炎	1	(1.0%)	[1]
血液培養陽性	1	(1.0%)	[1]
誤嚥性肺炎	1	(1.0%)	[2]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables：Table 14.3.1.2.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.5.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験で認められた感染に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.5.2.4-1 に示した。

発現割合が高かった感染に関連する事象は、ch14.18-UTC 投与時では医療機器関連感染（14.8%）、ウイルス性胃腸炎（7.4%）及びクロストリジウム・ディフィシレ感染（7.4%）、ch14.18-NCI 投与時では医療機器関連感染（7.4%）及び上気道感染（SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」）（7.4%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.5.2.4-1 感染に関連する事象（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=27)			ch14.18-NCI (N=27)			全体 (N=28)		
	例数	(%)	[件数]	例数	(%)	[件数]	例数	(%)	[件数]
医療機器関連感染	4	(14.8%)	[5]	2	(7.4%)	[2]	6	(21.4%)	[7]
ウイルス性胃腸炎	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[3]
上気道感染 ^{a)}	0			2	(7.4%)	[3]	2	(7.1%)	[3]
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
敗血症	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
上気道感染 ^{b)}	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[3]	2	(7.1%)	[4]
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
クロストリジウム検査陽性	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
コロナウイルス検査陽性	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
B型インフルエンザウイルス検査陽性	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
単純ヘルペス	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
白癬感染	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
α溶血性レンサ球菌感染	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
菌血症	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[2]
細菌感染	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
サイトメガロウイルス血症	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
エンテロバクター性敗血症	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
感染性小腸結腸炎	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
インフルエンザ	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
外耳炎	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
中耳炎	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
パラインフルエンザウイルス感染	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
肺炎	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
細菌性肺炎	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
ブドウ球菌感染	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
レンサ球菌性菌血症	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
尿路感染 ^{c)}	1	(3.7%)	[3]	1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[4]
尿路感染 ^{d)}	1	(3.7%)	[3]	0			1	(3.6%)	[3]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08, ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08, N=被験者数

a) SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」でコーディングされた上気道感染

b) SOC「感染症および寄生虫症」でコーディングされた上気道感染

c) SOC「感染症および寄生虫症」でコーディングされた尿路感染

d) SOC「腎および尿路障害」でコーディングされた尿路感染

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.4.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.6 低酸素症及び呼吸困難に関連する事象

呼吸困難は、GM-CSF 及び IL-2 の両方で発現が予測される有害事象である。

2.7.4.2.1.5.6.1 国内試験**2.7.4.2.1.5.6.1.1 GD2-P1I 試験**

GD2-P1I 試験では低酸素症及び呼吸困難に関連する事象として低酸素症が認められ、発現割合は G 療法で 31.3% (5/16 例)、米国レジメンで 21.1% (4/19 例) と同程度であった (表 2.7.4.2.1.1.1.1-2)。

2.7.4.2.1.5.6.1.2 GD2-P1 試験

GD2-P1 試験で認められた低酸素症及び呼吸困難に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.6.1.2-1 に示した。

発現割合が高かった低酸素症及び呼吸困難に関連する事象は、M 療法、G 療法共に低酸素症であった (M 療法：18.2%，G 療法：64.3%)。この他には、呼吸抑制が M 療法の 1 例 (9.1%)、呼吸困難が G 療法の 1 例 (7.1%) で認められた。

表 2.7.4.2.1.5.6.1.2-1 低酸素症及び呼吸困難に関連する事象 (GD2-P1 試験, FAS)

基本語 (PT)	M 療法 (N=11) 例数 (%)	G 療法 (N=14) 例数 (%)
低酸素症	2 (18.2)	9 (64.3)
呼吸抑制	1 (9.1)	0
呼吸困難	0	1 (7.1)

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.1-GD2-P1_CSR_本文：表 12-8, 表 12-9 から一部改変

2.7.4.2.1.5.6.2 国外試験

2.7.4.2.1.5.6.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験で認められた低酸素症及び呼吸困難に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.6.2.1-1 に示した。

免疫療法+RA 群で認められた低酸素症及び呼吸困難に関連する事象は、低酸素症 (23.9%) 及び呼吸困難 (4.5%) であった。

RA 療法群でも同じ事象が認められたが、発現割合は免疫療法+RA 群よりも低かった (低酸素症 : 1.9%, 呼吸困難 : 0.9%) 。

表 2.7.4.2.1.5.6.2.1-1 低酸素症及び呼吸困難に関連する事象
(DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団)

基本語 (PT)	プロトコール治療						全体 (N=240) 例数 (%) [件数]		
	免疫療法+RA (N=134) 例数 (%) [件数]			RA 療法 (N=106) 例数 (%) [件数]					
低酸素症	32	(23.9%)	[58]	2	(1.9%)	[2]	34	(14.2%)	[60]
呼吸困難	6	(4.5%)	[8]	1	(0.9%)	[1]	7	(2.9%)	[9]

N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元 : 5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables : Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.6.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験で認められた低酸素症及び呼吸困難に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.6.2.2-1 に示した。

DIV-NB-302 試験で認められた低酸素症及び呼吸困難に関連する事象は、低酸素症 (14.2%) , 呼吸困難 (13.2%) 及び無呼吸 (0.6%) であった。

表 2.7.4.2.1.5.6.2.2-1 低酸素症及び呼吸困難に関連する事象
(DIV-NB-302 試験, 安全性解析対象集団)

基本語 (PT)	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=783) 例数 (%) [件数]		
	低酸素症	111	(14.2%)
呼吸困難	103	(13.2%)	[134]
無呼吸	5	(0.6%)	[5]

N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元 : 5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables : Table 14.3.1.2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.6.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験で認められた低酸素症及び呼吸困難に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.6.2.3-1 に示した。

発現割合が高かった低酸素症及び呼吸困難に関連する事象は、低酸素症（43.3%）、呼吸困難（17.3%）、呼吸数増加（6.7%）及び呼吸数減少（3.8%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.6.2.3-1 低酸素症及び呼吸困難に関連する事象
（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=104) 例数（%）[件数]		
	低酸素症	45	(43.3%)
呼吸困難	18	(17.3%)	[36]
呼吸数増加	7	(6.7%)	[65]
呼吸数減少	4	(3.8%)	[33]
無呼吸	2	(1.9%)	[2]
徐呼吸	2	(1.9%)	[2]
酸素飽和度異常	1	(1.0%)	[3]
酸素飽和度低下	1	(1.0%)	[1]
肺機能検査値低下	1	(1.0%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables：Table 14.3.1.2.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.6.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験で認められた低酸素症及び呼吸困難に関連する事象を表 2.7.4.2.1.5.6.2.4-1 に示した。

発現割合が高かった低酸素症及び呼吸困難に関連する事象は、ch14.18-UTC 投与時、ch14.18-NCI 投与時共に低酸素症であった（ch14.18-UTC：18.5%、ch14.18-NCI：18.5%）。この他には、呼吸抑制が ch14.18-NCI 投与時で 1 例（3.7%）に認められた。

表 2.7.4.2.1.5.6.2.4-1 低酸素症及び呼吸困難に関連する事象
（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=27) 例数（%）[件数]			ch14.18-NCI (N=27) 例数（%）[件数]			全体 (N=28) 例数（%）[件数]		
	低酸素症	5	(18.5%)	[7]	5	(18.5%)	[9]	8	(28.6%)
呼吸抑制	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]

ch14.18-NCI=NCI により製造された OP-08，ch14.18-UTC=UTC により製造された OP-08，N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.4.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.7 非定型溶血性尿毒症症候群

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

2.7.4.2.1.5.8 肝機能障害

肝機能障害は、GM-CSF 及び IL-2 の両方で発現が予測される有害事象である。

2.7.4.2.1.5.8.1 国内試験

2.7.4.2.1.5.8.1.1 GD2-P11 試験

GD2-P11 試験で認められた肝機能障害を表 2.7.4.2.1.5.8.1.1-1 に示した。

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

表 2.7.4.2.1.5.8.1.1-1 肝機能障害（GD2-P11 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	G 療法 (N=16)			米国レジメン (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	(87.5%)	63	15	(78.9%)	68
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	(81.3%)	60	16	(84.2%)	68
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(81.3%)	59	13	(68.4%)	61
血中ビリルビン増加	2	(12.5%)	8	2	(10.5%)	4
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
高ビリルビン血症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.2-GD2-P11_CSR_1-15 章：表 12-2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.8.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験で認められた肝機能障害を表 2.7.4.2.1.5.8.1.2-1 に示した。

発現割合が高かった肝機能障害は、M 療法ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（90.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（90.9%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（81.8%）及び血中ビリルビン増加（18.2%）、G 療法ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（100.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（92.9%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（78.6%）、血中ビリルビン増加（28.6%）及び血中アルカリホスファターゼ増加（28.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.8.1.2-1 肝機能障害（GD2-PI 試験, FAS）

基本語 (PT)	M 療法 (N=11) 例数 (%)	G 療法 (N=14) 例数 (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (90.9)	14 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (90.9)	13 (92.9)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (81.8)	11 (78.6)
血中ビリルビン増加	2 (18.2)	4 (28.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)	4 (28.6)

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-8, 表 12-9 から一部改変

2.7.4.2.1.5.8.2 国外試験

2.7.4.2.1.5.8.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験で認められた肝機能障害を表 2.7.4.2.1.5.8.2.1-1 に示した。

免疫療法+RA 群で認められた肝機能障害は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（56.0%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（27.6%）であった。

RA 療法群でも同じ事象が複数の被験者で認められたが、発現割合は免疫療法+RA 群よりも低かった（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：31.1%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：6.6%）。

表 2.7.4.2.1.5.8.2.1-1 肝機能障害（DIV-NB-301 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療						全体 (N=240) 例数（%）[件数]		
	免疫療法+RA (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	75	(56.0%)	[211]	33	(31.1%)	[81]	108	(45.0%)	[292]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37	(27.6%)	[74]	7	(6.6%)	[12]	44	(18.3%)	[86]
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.8.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験で認められた肝機能障害を表 2.7.4.2.1.5.8.2.2-1 に示した。

発現割合が高かった肝機能障害は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（20.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14.2%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（9.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加（3.4%）及び血中ビリルビン増加（2.4%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.8.2.2-1 肝機能障害（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=783) 例数（%）[件数]		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	158	(20.2%)	[286]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	111	(14.2%)	[172]
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	75	(9.6%)	[178]
血中アルカリホスファターゼ増加	27	(3.4%)	[41]
血中ビリルビン増加	19	(2.4%)	[22]
肝不全	1	(0.1%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.3.1.2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.8.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験で認められた肝機能障害を表 2.7.4.2.1.5.8.2.3-1 に示した。

DIV-NB-303 試験で認められた肝機能障害は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（87.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（84.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加（21.2%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（21.2%）及び血中ビリルビン増加（13.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.8.2.3-1 肝機能障害（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=104) 例数（%）[件数]		
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	91	(87.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	88	(84.6%)	[527]
血中アルカリホスファターゼ増加	22	(21.2%)	[62]
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	22	(21.2%)	[110]
血中ビリルビン増加	14	(13.5%)	[40]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables：Table 14.3.1.2.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.8.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験で認められた肝機能障害を表 2.7.4.2.1.5.8.2.4-1 に示した。

発現割合が高かった肝機能障害は、ch14.18-UTC 投与時ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（66.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（51.9%）及び血中ビリルビン増加（22.2%）、ch14.18-NCI 投与時ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（51.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（33.3%）、血中アルカリホスファターゼ増加（18.5%）及び血中ビリルビン増加（11.1%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.8.2.4-1 肝機能障害（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=27) 例数（%）[件数]			ch14.18-NCI (N=27) 例数（%）[件数]			全体* (N=28) 例数（%）[件数]		
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	(66.7%)	[27]	9	(33.3%)	[15]	19	(67.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	(51.9%)	[27]	14	(51.9%)	[27]	18	(64.3%)	[54]
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(7.4%)	[4]	5	(18.5%)	[5]	6	(21.4%)	[9]
血中ビリルビン増加	6	(22.2%)	[8]	3	(11.1%)	[6]	6	(21.4%)	[14]
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[2]	2	(7.1%)	[4]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08，ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08，N=被験者数

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.4.1.1 から一部改変

*：本試験は ch14.18-UTC と ch14.18-NCI のクロスオーバー試験である

2.7.4.2.1.5.9 低血圧に関連する事象**2.7.4.2.1.5.9.1 国内試験****2.7.4.2.1.5.9.1.1 GD2-P_{II} 試験**

GD2-P_{II} 試験では低血圧に関連する事象として低血圧が発現し、発現割合は G 療法で 12.5% (2/16 例)、米国レジメンで 10.5% (2/19 例) と同程度であった。

2.7.4.2.1.5.9.1.2 GD2-P_I 試験

GD2-P_I 試験では低血圧に関連する事象として低血圧が発現し、発現割合は M 療法で 9.1% (1/11 例) であったのに対し、G 療法で 42.9% (6/14 例) と高かった (表 2.7.4.2.1.1.1.2-2)。

2.7.4.2.1.5.9.2 国外試験**2.7.4.2.1.5.9.2.1 DIV-NB-301 試験**

DIV-NB-301 試験では低血圧に関連する事象として低血圧が発現し、発現割合は免疫療法 + RA 群で 59.7% (80/134 例) であり、RA 療法群の 2.8% (3/106 例) よりも高かった (表 2.7.4.2.1.1.1.2.1-2)。

2.7.4.2.1.5.9.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験では低血圧に関連する事象として低血圧が発現し、発現割合は 67.6% (529/783 例) であった (表 2.7.4.2.1.1.1.2.2-2)。

2.7.4.2.1.5.9.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験では低血圧に関連する事象として低血圧が発現し、発現割合は 78.8% (82/104 例) であった (表 2.7.4.2.1.1.1.2.3-2)。

2.7.4.2.1.5.9.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験では低血圧に関連する事象として低血圧が発現し、発現割合は ch14.18-UTC 投与時で 44.4% (12/27 例)、ch14.18-NCI 投与時で 33.3% (9/27 例) と同程度であった (表 2.7.4.2.1.1.1.2.4-2)。

2.7.4.2.1.5.10 血液毒性

2.7.4.2.1.5.10.1 国内試験

2.7.4.2.1.5.10.1.1 GD2-P11 試験

GD2-P11 試験で認められた血液毒性を表 2.7.4.2.1.5.10.1.1-1 に示した。

発現割合が高かった血液毒性は、G 療法では好中球数減少（81.3%）、貧血（81.3%）及び血小板数減少（75.0%）、米国レジメンでは好中球数減少（78.9%）、血小板数減少（73.7%）及び貧血（68.4%）であった。

血液毒性の発現割合に、G 療法と米国レジメンで顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.10.1.1-1 血液毒性（GD2-P11 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	G 療法 (N=16)			米国レジメン (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
好中球数減少	13	(81.3%)	57	15	(78.9%)	51
貧血	13	(81.3%)	85	13	(68.4%)	68
血小板数減少	12	(75.0%)	45	14	(73.7%)	38
リンパ球数減少	7	(43.8%)	14	4	(21.1%)	11
ヘマトクリット減少	4	(25.0%)	18	2	(10.5%)	8
白血球数減少	3	(18.8%)	8	8	(42.1%)	29
ヘマトクリット増加	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
リンパ球数増加	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	5
発熱性好中球減少症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.2-GD2-P11_CSR_1-15 章：表 12-2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.10.1.2 GD2-P1 試験

GD2-P1 試験で認められた血液毒性を表 2.7.4.2.1.5.10.1.2-1 に示した。

発現割合が高かった血液毒性は、M 療法，G 療法共に好中球数減少（M 療法：100.0%，G 療法：85.7%，以下同順），貧血（100.0%，71.4%），血小板数減少（90.9%，78.6%）及び白血球数減少（63.6%，57.1%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.10.1.2-1 血液毒性（GD2-P1 試験，FAS）

基本語（PT）	M 療法 (N=11) 例数 (%)	G 療法 (N=14) 例数 (%)
好中球数減少	11 (100.0)	12 (85.7)
貧血	11 (100.0)	10 (71.4)
血小板数減少	10 (90.9)	11 (78.6)
白血球数減少	7 (63.6)	8 (57.1)
リンパ球数減少	0	1 (7.1)

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.1-GD2-P1_CSR_本文：表 12-8，表 12-9 から一部改変

2.7.4.2.1.5.10.2 国外試験

2.7.4.2.1.5.10.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験で認められた血液毒性を表 2.7.4.2.1.5.10.2.1-1 に示した。

発現割合が高かった血液毒性は、免疫療法+RA 群では血小板障害（66.4%）、リンパ球減少症（64.2%）、顆粒球異常（38.8%）及び白血球障害（34.3%）、RA 療法群では血小板障害（43.4%）及びリンパ球減少症（36.8%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.10.2.1-1 血液毒性（DIV-NB-301 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療						全体 (N=240) 例数（%）[件数]		
	免疫療法+RA (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]					
血小板障害	89	(66.4%)	[318]	46	(43.4%)	[143]	135	(56.3%)	[461]
リンパ球減少症	86	(64.2%)	[272]	39	(36.8%)	[96]	125	(52.1%)	[368]
顆粒球異常	52	(38.8%)	[118]	17	(16.0%)	[23]	69	(28.8%)	[141]
白血球障害	46	(34.3%)	[112]	16	(15.1%)	[37]	62	(25.8%)	[149]
発熱性好中球減少症	5	(3.7%)	[5]	0			5	(2.1%)	[5]
貧血	2	(1.5%)	[6]	0			2	(0.8%)	[6]
好中球数減少	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.10.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験で認められた血液毒性を表 2.7.4.2.1.5.10.2.2-1 に示した。

発現割合が高かった血液毒性は、貧血（36.1%）、血小板数減少（26.4%）、好中球数減少（23.2%）及びリンパ球数減少（21.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.10.2.2-1 血液毒性（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=783) 例数（%）[件数]		
貧血	283	(36.1%)	[611]
血小板数減少	207	(26.4%)	[476]
好中球数減少	182	(23.2%)	[297]
リンパ球数減少	168	(21.5%)	[324]
白血球数減少	100	(12.8%)	[169]
発熱性好中球減少症	12	(1.5%)	[15]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.3.1.2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.10.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験で認められた血液毒性を表 2.7.4.2.1.5.10.2.3-1 に示した。

発現割合が高かった血液毒性は、貧血（93.3%）、血小板数減少（92.3%）、リンパ球数減少（83.7%）、白血球数減少（82.7%）及び好中球数減少（65.4%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.10.2.3-1 血液毒性（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=104) 例数（%）[件数]		
貧血	97	(93.3%)	[1251]
血小板数減少	96	(92.3%)	[1046]
リンパ球数減少	87	(83.7%)	[1178]
白血球数減少	86	(82.7%)	[782]
好中球数減少	68	(65.4%)	[546]
発熱性好中球減少症	6	(5.8%)	[9]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables：Table 14.3.1.2.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.10.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験で認められた血液毒性を表 2.7.4.2.1.5.10.2.4-1 に示した。

発現割合が高かった血液毒性は、ch14.18-UTC 投与時，ch14.18-NCI 投与時共に貧血（ch14.18-UTC：55.6%，ch14.18-NCI：48.1%，以下同順），血小板数減少（44.4%，44.4%），好中球数減少（40.7%，33.3%）及び白血球数減少（22.2%，29.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.10.2.4-1 血液毒性（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=27) 例数（%）[件数]			ch14.18-NCI (N=27) 例数（%）[件数]			全体* (N=28) 例数（%）[件数]		
	貧血	15	(55.6%)	[22]	13	(48.1%)	[15]	19	(67.9%)
血小板数減少	12	(44.4%)	[18]	12	(44.4%)	[17]	16	(57.1%)	[35]
好中球数減少	11	(40.7%)	[19]	9	(33.3%)	[11]	13	(46.4%)	[30]
白血球数減少	6	(22.2%)	[8]	8	(29.6%)	[12]	11	(39.3%)	[20]
リンパ球数減少	2	(7.4%)	[3]	4	(14.8%)	[6]	6	(21.4%)	[9]
好中球減少症	2	(7.4%)	[5]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[6]
白血球減少症	1	(3.7%)	[4]	1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[6]
単球数減少	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08，ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08，N=被験者数

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.4.1.1 から一部改変

*：本試験は ch14.18-UTC と ch14.18-NCI のクロスオーバー試験である

2.7.4.2.1.5.11 注入時反応（infusion reaction）

2.7.4.2.1.5.11.1 国内試験

2.7.4.2.1.5.11.1.1 GD2-PII 試験

GD2-PII 試験で認められた注入時反応を表 2.7.4.2.1.5.11.1.1-1 に示した。

発現割合が高かった注入時反応は、G 療法では発熱（100.0%）、嘔吐（81.3%）及び咳嗽（50.0%）、米国レジメンでは発熱（100.0%）及び嘔吐（78.9%）であった。

注入時反応の発現割合に、G 療法と米国レジメンで顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.11.1.1-1 注入時反応（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	G 療法 (N=16)			米国レジメン (N=19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
発熱	16	(100.0%)	134	19	(100.0%)	109
嘔吐	13	(81.3%)	35	15	(78.9%)	43
咳嗽	8	(50.0%)	13	6	(31.6%)	12
悪心	2	(12.5%)	9	6	(31.6%)	8
低血圧	2	(12.5%)	3	2	(10.5%)	5
悪寒	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
潮紅	1	(6.3%)	1	1	(5.3%)	1
ほてり	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	3

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_1-15 章：表 12-2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.11.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験で認められた注入時反応を表 2.7.4.2.1.5.11.1.2-1 に示した。

発現割合が高かった注入時反応は、M 療法、G 療法共に発熱（M 療法：100.0%、G 療法：92.9%、以下同順）、嘔吐（81.8%、78.6%）、咳嗽（45.5%、64.3%）、悪心（45.5%、57.1%）及び悪寒（45.5%、42.9%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.11.1.2-1 注入時反応（GD2-PI 試験，FAS）

基本語（PT）	M 療法 (N=11) 例数 (%)	G 療法 (N=14) 例数 (%)
発熱	11 (100.0)	13 (92.9)
嘔吐	9 (81.8)	11 (78.6)
咳嗽	5 (45.5)	9 (64.3)
悪心	5 (45.5)	8 (57.1)
悪寒	5 (45.5)	6 (42.9)
ほてり	2 (18.2)	3 (21.4)
低血圧	1 (9.1)	6 (42.9)
潮紅	1 (9.1)	1 (7.1)

N=被験者数

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-8、表 12-9 から一部改変

2.7.4.2.1.5.11.2 国外試験

2.7.4.2.1.5.11.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験で認められた注入時反応を表 2.7.4.2.1.5.11.2.1-1 に示した。

本試験では免疫療法+RA 群にのみ OP-08 を投与した。免疫療法+RA 群で発現割合が高かった注入時反応は、発熱（72.4%）、低血圧（59.7%）及び嘔吐（45.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.11.2.1-1 注入時反応（DIV-NB-301 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療						全体 (N=240) 例数（%）[件数]		
	免疫療法+RA (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]					
発熱	97	(72.4%)	[276]	30	(28.3%)	[39]	127	(52.9%)	[315]
低血圧	80	(59.7%)	[191]	3	(2.8%)	[4]	83	(34.6%)	[195]
嘔吐	61	(45.5%)	[122]	21	(19.8%)	[36]	82	(34.2%)	[158]
悪心	14	(10.4%)	[19]	3	(2.8%)	[3]	17	(7.1%)	[22]
咳嗽	12	(9.0%)	[18]	2	(1.9%)	[5]	14	(5.8%)	[23]
頻脈	12	(9.0%)	[18]	1	(0.9%)	[1]	13	(5.4%)	[19]
悪寒	11	(8.2%)	[16]	0			11	(4.6%)	[16]
注入に伴う反応	10	(7.5%)	[16]	1	(0.9%)	[1]	11	(4.6%)	[17]
気管支痙攣	4	(3.0%)	[5]	0			4	(1.7%)	[5]
潮紅	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables：Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.11.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験で認められた注入時反応を表 2.7.4.2.1.5.11.2.2-1 に示した。

発現割合が高かった注入時反応は、低血圧（67.6%）及び発熱（41.9%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.11.2.2-1 注入時反応（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療		
	免疫療法+RA (N=783) 例数（%）[件数]		
低血圧	529	(67.6%)	[1262]
発熱	328	(41.9%)	[532]
咳嗽	59	(7.5%)	[80]
嘔吐	52	(6.6%)	[76]
気管支痙攣	27	(3.4%)	[36]
悪寒	23	(2.9%)	[29]
悪心	21	(2.7%)	[36]
頻脈	9	(1.1%)	[10]
注入に伴う反応	4	(0.5%)	[4]
潮紅	2	(0.3%)	[2]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-tables：Table 14.3.1.2 から一部改変

2.7.4.2.1.5.11.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験で認められた注入時反応を表 2.7.4.2.1.5.11.2.3-1 に示した。

発現割合が高かった注入時反応は、発熱（96.2%）、低血圧（78.8%）、咳嗽（70.2%）、嘔吐（61.5%）及び悪心（51.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.5.11.2.3-1 注入時反応（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プロトコール治療 免疫療法+RA (N=104) 例数（%）[件数]		
	発熱	100	(96.2%)
低血圧	82	(78.8%)	[806]
咳嗽	73	(70.2%)	[217]
嘔吐	64	(61.5%)	[306]
悪心	53	(51.0%)	[185]
悪寒	20	(19.2%)	[33]
気管支痙攣	11	(10.6%)	[21]
潮紅	7	(6.7%)	[9]
注入に伴う反応	4	(3.8%)	[10]
ほてり	2	(1.9%)	[2]
頻脈	1	(1.0%)	[1]

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-tables：Table 14.3.1.2.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.11.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験で認められた注入時反応を表 2.7.4.2.1.5.11.2.4-1 に示した。

発現割合が高かった注入時反応は、ch14.18-UTC 投与時では発熱(100.0%)、咳嗽(48.1%)、低血圧(44.4%)及び頻脈(40.7%)、ch14.18-NCI 投与時では発熱(100.0%)、咳嗽(48.1%)及び嘔吐(44.4%)であった。

表 2.7.4.2.1.5.11.2.4-1 注入時反応（DIV-NB-201 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=27) 例数（%）[件数]			ch14.18-NCI (N=27) 例数（%）[件数]			全体 (N=28) 例数（%）[件数]		
	発熱	27	(100.0%)	[71]	27	(100.0%)	[64]	28	(100.0%)
咳嗽	13	(48.1%)	[16]	13	(48.1%)	[21]	21	(75.0%)	[37]
低血圧	12	(44.4%)	[18]	9	(33.3%)	[13]	16	(57.1%)	[31]
頻脈	11	(40.7%)	[18]	10	(37.0%)	[15]	12	(42.9%)	[33]
嘔吐	10	(37.0%)	[11]	12	(44.4%)	[21]	15	(53.6%)	[32]
悪心	9	(33.3%)	[11]	6	(22.2%)	[10]	14	(50.0%)	[21]
悪寒	3	(11.1%)	[3]	2	(7.4%)	[2]	5	(17.9%)	[5]
潮紅	2	(7.4%)	[2]	3	(11.1%)	[3]	4	(14.3%)	[5]
気管支痙攣	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]

ch14.18-NCI=NCIにより製造された OP-08，ch14.18-UTC=UTCにより製造された OP-08，N=被験者数

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.4.1.1 から一部改変

2.7.4.2.1.5.12 免疫原性

免疫原性に該当する事象は、いずれの試験でも認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

国内試験で報告された死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 国内試験

2.7.4.3.1.1.1 GD2-P_{II} 試験

GD2-P_{II} 試験では、白血球数及び好中球数の平均値が両群共にコース 1, 3 及び 5 で治療前に比べて高くなり、G 療法では米国レジメンに比べて大きな増加がみられた。その他の項目の平均値には、両群共に、明らかな変動は認められなかった。

血液学的検査に関連する有害事象で、いずれかの群で 50%以上に発現したものは、好中球数減少（G 療法：81.3%，米国レジメン：78.9%，以下同順）、貧血（81.3%，68.4%）及び血小板数減少（75.0%，73.7%）であった（表 2.7.4.2.1.1.1.1.1-2）。

Grade 4 の血液学的検査に関連する有害事象は、好中球数減少（37.5%，21.1%）、血小板数減少（12.5%，21.1%）及びリンパ球数減少（6.3%，5.3%）であった。米国レジメンでは 1 例が Grade 4 の好中球数減少、1 例が Grade 4 の血小板数減少のため、プロトコール治療を中止した（2.7.4.2.1.4.1.1）。

2.7.4.3.1.1.2 GD2-P_I 試験

GD2-P_I 試験では、M 療法、G 療法共に各コース終了時の白血球数、好中球数の平均値がプロトコール治療前での平均値に比べて増加しており、特に G 療法では、コース 1 で白血球数が 2.5 倍、好中球数が 3.5 倍、コース 3 で白血球数が 3.5 倍、好中球数が 4.1 倍、コース 5 で白血球数が 3.7 倍、好中球数が 4.1 倍、コース 7 で白血球数が 4.1 倍、好中球数が 4.3 倍といった顕著な増加がみられた。一方、ヘモグロビン及び血小板数については、M 療法、G 療法共にプロトコール治療前からコース 7 終了時までの平均値に臨床的に有意な変動はみられなかった。

血液学的検査に関連する有害事象で、いずれかの群で 50%以上に発現したものは、好中球数減少（M 療法：100.0%，G 療法：85.7%，以下同順）、貧血（100.0%，71.4%）、血小板数減少（90.9%，78.6%）及び白血球数減少（63.6%，57.1%）であった（表 2.7.4.2.1.1.1.1.2-2）。

2.7.4.3.1.2 国外試験

2.7.4.3.1.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験では、基準値から逸脱し、CTCAE の基準に基づき Grade 3 以上に分類された臨床検査値は、有害事象として報告した。

発現割合が高かった血液学的検査に関連する有害事象は、血小板障害（免疫療法+RA 群：66.4%，RA 療法群：43.4%，以下同順）、リンパ球減少症（64.2%，36.8%）、ヘモグロビン*（50.7%，21.7%）、顆粒球異常（38.8%，16.0%）及び白血球障害（34.3%，15.1%）であった。血液学的検査に関連する有害事象の発現割合は、免疫療法+RA 群の方が RA 療法群よりも高かった。

* CTCAE version 3 に基づき、基準値下限未満の臨床検査値での発現割合を示す。

2.7.4.3.1.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験では、基準値から逸脱し、CTCAE の基準に基づき Grade 3 以上に分類された臨床検査値は、有害事象として報告した。

発現割合が高かった血液学的検査に関連する有害事象は、貧血（36.1%）、血小板数減少（26.4%）、好中球数減少（23.2%）、リンパ球数減少（21.5%）及び白血球数減少（12.8%）であった。

2.7.4.3.1.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験では、全体として、全血球計算は基準値下限未満又はそれに近い値であった。とりわけ、好中球、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数は、コース 1～5 の OP-08 の投与前と投与後のいずれも基準値下限未満であった。このことは、本試験の被験者が ASCT の施行後であることに起因すると考えられ、プロトコール治療開始前に有害事象として貧血、血小板数減少、白血球数減少、リンパ球数減少及び好中球数減少が認められた被験者が多いことから明らかであった（表 2.7.4.7-5）。

発現割合が高かった血液学的検査に関連する有害事象は、貧血（93.3%）、血小板数減少（92.3%）、リンパ球数減少（83.7%）、白血球数減少（82.7%）及び好中球数減少（65.4%）であった（表 2.7.4.2.1.1.2.3-2）。

好酸球の割合は、コース 1、2 及び 4 で初回測定時と比べて最終測定時に約 2 倍に増加していたが、コース 3 及び 5 ではこのような増加は認められなかった。このことは、アレルギー性の有害事象の報告と相関しており、コース 1、2 及び 4 とコース 3 及び 5 での免疫反応の差を示していると考えられる。とりわけ、コース 1、2 及び 4 では、アレルギー性の事象（過敏症、アナフィラキシー、低血圧及び蕁麻疹）がコース 3 及び 5 と比較して多く認められた。これらの差の背景にある機序は十分に分かっていないが、コース 1、3 及び 5 では GM-CSF を使用しているのに対し、コース 2 及び 4 では IL-2 を使用していることとの関連が考えられる。

2.7.4.3.1.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験の血液学的パラメータを評価時点及び投与順ごとに要約した結果、各パラメータにおいて投与順の間で意味のある差は認められなかった。

ヘモグロビン、血小板数、白血球数及びリンパ球は、試験期間中におおむね増加していた。このことは、本試験の被験者が ASCT の施行後であり、幹細胞が再構築されるに従ってこれらの検査値は増加することから、予想されることであった。

発現割合が高かった血液学的検査に関連する有害事象は、貧血（ch14.18-UTC：55.6%，ch14.18-NCI：48.1%，以下同順）、血小板数減少（44.4%，44.4%）、好中球数減少（40.7%，33.3%）、白血球数減少（22.2%，29.6%）であった。

絶対食細胞数、白血球数、好中球数及び単球数は、コース 2 及び 4 よりもコース 1、3 及び 5 で高かった。このことは、コース 1、3 及び 5 で GM-CSF を併用していることから、予想されることであった。とりわけ、GM-CSF の作用は顆粒球及び単球を刺激するため、全体的な食細胞数が増加する。反対に、リンパ球はコース 1、3 及び 5 よりもコース 2 及び 4 でおおむね高かったが、これはコース 2 及び 4 で併用している IL-2 がリンパ球の増殖を刺激するためと考えられた。

好酸球は、いずれの投与順でもコース 1 と比べてコース 2～5 で高く、コース 4 及び 5 で最も高く、基準値範囲外の測定値がコース 4 で多かったことと一致している。試験途中で好酸球の増加がみられたことについて、特に、試験期間中に免疫関連の有害事象は減少していることなどから、その意義は不明である。

コース 1～5 における ch14.18 投与前（Day 3，31，59，87 及び 115）と投与後（Day 6，34，62，90 及び 118）の比較では、血液学的パラメータに顕著な差は認められなかった。

試験期間全体にわたり、血液学的検査異常値が報告された被験者数に投与順の間で顕著な差は認められなかった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 国内試験

2.7.4.3.2.1.1 GD2-PII 試験

GD2-PII 試験では、アルブミンの平均値が両群共に、治療開始後のいずれの時点でも治療前に比べて低かった。その他の項目の平均値には、両群共に、明らかな変動は認められなかった。

血液生化学検査に関連する有害事象で、いずれかの群で 50%以上に発現したものは、低アルブミン血症（G 療法：93.8%，米国レジメン：100.0%，以下同順），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（87.5%，78.9%）， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（81.3%，84.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（81.3%，68.4%），血中尿素増加（50.0%，36.8%）及び低ナトリウム血症（25.0%，52.6%）であった（表 2.7.4.2.1.1.1.1-2）。

Grade 4 の血液生化学検査に関連する有害事象は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.0%，5.3%）であった。

2.7.4.3.2.1.2 GD2-PI 試験

GD2-PI 試験では、M 療法のコース 2 終了時、G 療法のコース 1 終了時のアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの平均値がプロトコル治療前の平均値よりも高かったが、それ以降の各コース終了時では徐々に低下していた。被験者 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの高値が認められていることから、当該時点の平均値がプロトコル治療前の平均値よりも高くなったと考えられる。一方、M 療法、G 療法共に γ -グルタミルトランスフェラーゼはプロトコル治療開始後の平均値がプロトコル治療前の平均値よりも高かったが、コース 7 終了時には低下していた。また、M 療法、G 療法共に C 反応性蛋白はプロトコル治療開始後の各コースの平均値がプロトコル治療前に比べて高く、特に M 療法のコース 2 終了時及びコース 5 終了時、G 療法のコース 4 終了時及びコース 6 終了時での平均値が高かった。その他の検査項目については、プロトコル治療前からコース 7 終了時までの平均値に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

血液生化学検査に関連する有害事象で、いずれかの群で 50%以上に発現したものは、低アルブミン血症（M 療法：100.0%，G 療法：100.0%，以下同順），低ナトリウム血症（90.9%，64.3%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（90.9%，100.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（90.9%，92.9%），低カリウム血症（81.8%，64.3%）， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（81.8%，78.6%），低リン酸血症（63.6%，64.3%）及び血中クレアチニン増加（54.5%，35.7%）であった（表 2.7.4.2.1.1.1.2-2）。

2.7.4.3.2.2 国外試験

2.7.4.3.2.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験では、基準値から逸脱し、CTCAE の基準に基づき Grade 3 以上に分類された臨床検査値は、有害事象として報告した。

発現割合が高かった血液生化学検査に関連する有害事象は、低ナトリウム血症（免疫療法+RA 群：57.5%，RA 療法群：12.3%，以下同順），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（56.0%，31.1%），低カリウム血症（43.3%，3.8%），低アルブミン血症（33.6%，2.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（27.6%，6.6%），低カルシウム血症（26.9%，0.0%），低リン酸血症（20.1%，2.8%），高血糖（17.9%，3.8%），高トリグリセリド血症（16.4%，11.3%），血中クレアチニン*（15.7%，5.7%）及び低マグネシウム血症（12.7%，0.9%）であった。血液生化学検査に関連する有害事象の発現割合は、免疫療法+RA 群の方が RA 療法群よりも高かった。

* CTCAE version 3 に基づき、基準値上限超の臨床検査値での発現割合を示す。

2.7.4.3.2.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験では、基準値から逸脱し、CTCAE の基準に基づき Grade 3 以上に分類された臨床検査値は、有害事象として報告した。

発現割合が高かった血液生化学検査に関連する有害事象は、低カリウム血症（33.2%），低ナトリウム血症（20.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（20.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14.2%），低アルブミン血症（12.0%）及び低カルシウム血症（10.9%）であった。

2.7.4.3.2.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験では、全体として、各血液生化学的パラメータの平均値に各コースの初回測定時と最終測定時で変化はみられなかったが、以下の例外が認められた。

血中尿素窒素の平均値は、コース 2 及び 4 で他のコースよりも大きく減少した（コース 1, 3, 5 及び 6 の血中尿素窒素の平均値は 0.8~4.7 mg/dL の範囲で減少したのに対し、コース 2 及び 4 ではそれぞれ 7.2 mg/dL 及び 6.7 mg/dL の減少であった）。コース 2 及び 4 で併用した IL-2 は腎機能を低下させることが知られており、これらのコースでは血中尿素窒素の増加が予想されることから、当該コースで血中尿素窒素の減少が大きかったことは予想外であった。全体として、血中尿素窒素の平均値は全コースの初回測定時と最終測定時共に基準範囲内であり、血清クレアチニンの平均値も試験期間中、安定していた。これらのことから、試験期間全体にわたって被験者の腎機能が維持されたことが示された。

アルブミンの平均値は、コース 1~5 で一貫して、初回測定時と比べて最終測定時に減少していた。

発現割合が高かった血液生化学検査に関連する有害事象は、低アルブミン血症（95.2%），低カルシウム血症（93.3%），低ナトリウム血症（90.4%），アスパラギン酸アミノトランス

フェラーゼ増加（87.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（84.6%）、低カリウム血症（81.7%）、高トリグリセリド血症（74.0%）、低リン酸血症（63.5%）及び高血糖（58.7%）であった（表 2.7.4.2.1.1.1.2.3-2）。

2.7.4.3.2.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験では、血液生化学的パラメータを評価時点及び投与順ごとに要約した。試験期間中の甲状腺刺激ホルモンの平均値は投与順 2 と比べて投与順 1 で高かったものの、全体的には各血液生化学的パラメータにおいて投与順の間で顕著な差は認められなかった。

発現割合が高かった血液生化学検査に関連する有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ch14.18-UTC: 66.7%, ch14.18-NCI: 33.3%, 以下同順）、低カリウム血症（92.6%, 85.2%）、低アルブミン血症（85.2%, 96.3%）、低ナトリウム血症（77.8%, 74.1%）、低カルシウム血症（55.6%, 55.6%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（51.9%, 51.9%）であった（表 2.7.4.2.1.1.1.2.4-2）。

各コースの OP-08 投与前後の比較では、アルブミン、血中尿素窒素、ナトリウム及びカリウムの平均値はいずれの投与順でも OP-08 投与後の方が低く、これは IL-2 が併用されるコース 2 及び 4 で特に顕著であった。このことは、毛細血管漏出症候群の発現と関連する可能性が考えられる。これらの結果は、OP-08 投与後にアルブミン、血中尿素窒素、ナトリウム及びカリウムの低値が多く認められたこととも一致していた。

総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼは主に OP-08 投与後の方が高く、これは特にコース 1, 2 及び 4 で顕著であった。このことは、コース 1, 2 及び 4 でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビン増加などの有害事象の発現割合が高かったこと、並びにコース 1, 2 及び 4 でこれらのパラメータの高値が多く認められたことと一致していた。

また、血清クレアチニンコース 1, 2, 4 及び 5 で主に OP-08 投与後に増加したが、投与順の間で顕著な差は認められなかった。

カルシウム、グルコース及びトリグリセリドなどの他の血液生化学的パラメータは、試験期間全体でおおむね安定していた。

試験期間全体にわたり、血液生化学検査異常値が報告された被験者数に投与順の間で顕著な差は認められなかった。

2.7.4.3.3 尿検査

2.7.4.3.3.1 国内試験

2.7.4.3.3.1.1 GD2-P11 試験

GD2-P11 試験では、尿検査関連の有害事象として尿中白血球陽性（G 療法：37.5%，米国レジメン：15.8%，以下同順），尿蛋白（12.5%，21.1%）及び蛋白尿（12.5%，15.8%）が複数の被験者に認められた。

2.7.4.3.3.1.2 GD2-P1 試験

GD2-P1 試験では、血尿、白血球尿共に、M 療法及び G 療法の開始後にプロトコール治療前に比べて血尿陽性又は白血球尿陽性の頻度の顕著な増加はみられなかった。また、尿潜血、尿糖、尿蛋白の頻度集計でも、M 療法及び G 療法の開始後に陽性例が散見されたのみで、異常所見の頻度の顕著な増加はみられなかった。

GD2-P1 試験では、尿検査関連の有害事象として血尿（M 療法：36.4%，G 療法：28.6%，以下同順），蛋白尿（36.4%，35.7%）及び白血球尿（27.3%，21.4%）が複数の被験者に認められた。

2.7.4.3.3.2 国外試験

2.7.4.3.3.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験では、基準値から逸脱し、CTCAE の基準に基づき Grade 3 以上に分類された臨床検査値は、有害事象として報告した。

発現割合が高かった尿検査に関連する有害事象は蛋白尿であり、発現割合は免疫療法＋RA 群（16.4%）の方が RA 療法群（2.8%）よりも高かった。

2.7.4.3.3.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験では、基準値から逸脱し、CTCAE の基準に基づき Grade 3 以上に分類された臨床検査値は、有害事象として報告した。

特に発現割合の高い尿検査に関連する有害事象は認められなかった。複数の被験者で認められた尿検査に関連する有害事象は、尿量減少（1.3%）、蛋白尿（1.3%）及び血尿（1.0%）であった。

2.7.4.3.3.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験のコース 1～5 では、初回測定時と比べて最終測定時に多くの被験者で尿蛋白が陽性となった。このことは、OP-08 と RA のいずれも蛋白尿を引き起こすことが知られていることから、予想されることであった。

プロトコール治療の開始後には、治験薬と因果関係がある有害事象として 32.7% の被験者で蛋白尿が報告された。複数の被験者で認められた尿検査に関連する有害事象は、蛋白尿（36.5%）、血尿（31.7%）及び着色尿（4.8%）であった。

2.7.4.3.3.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験では、尿検査パラメータ（尿潜血及び尿蛋白）を評価時点及び投与順ごとに要約した。各パラメータにおいて投与順の間で顕著な差は認められなかった。

DIV-NB-201 試験で認められた尿検査に関連する有害事象は、蛋白尿（ch14.18-UTC：11.1%，ch14.18-NCI：18.5%，以下同順），血尿（7.4%，14.8%）及び着色尿（3.7%，3.7%）であった。

2.7.4.3.4 HACA 及び中和抗体

各試験でのキメラ抗体に対するヒト抗体（human anti-chimeric antibody : HACA）及び中和抗体の産生については「2.7.2 臨床薬理の概要」に示した。

本概要では、DIV-NB-302 試験、DIV-NB-303 試験及び DIV-NB-201 試験で採取された血液検体について、感度の高い新規アッセイを用いて中和抗体を再解析した結果に基づき、安全性に対する中和抗体の影響について記載する。

対象となった 418 例のうち、HACA 陽性が確認された被験者は 86 例（20.6%）であった。

HACA 陽性が確認された 86 例の血液検体について、新規アッセイを用いて中和抗体を再解析した結果、45 例（52.3%）が陽性であり、41 例（47.7%）が陰性であった。なお、71 例は従来のアッセイを用いた中和抗体の解析も実施されており、その結果は 12 例（16.9%）が陽性、59 例（83.1%）が陰性であった。

中和抗体陽性の被験者で陰性の被験者よりも発現割合が 5%以上高かった有害事象は、悪寒、眼窩周囲浮腫及び上気道感染であった。

一方、中和抗体陰性の被験者で陽性の被験者よりも発現割合が 5%以上高かった有害事象は、低血圧、発熱、疼痛、貧血、血小板数減少、低カリウム血症、好中球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、腹痛、リンパ球数減少、白血球数減少、咳嗽、医療機器関連感染、そう痒症、嘔吐、下痢、低リン酸血症、洞性頻脈、顔面浮腫、食欲減退、丘疹性皮疹、高血糖、高血圧、疲労、高カリウム血症、低酸素症、体重増加、背部痛、尿閉、感染性小腸結腸炎、低血糖症、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、呼吸困難、高カルシウム血症、敗血症、便秘、神経痛、喘鳴、アシドーシス、激越、血中アルカリホスファターゼ増加、易感染性亢進、鼻閉、蛋白尿であった。

また、中和抗体陽性の被験者で陰性の被験者よりも発現割合が 5%以上高かった重篤な有害事象は、好中球数減少であった。

一方、中和抗体陰性の被験者で陽性の被験者よりも発現割合が 5%以上高かった重篤な有害事象は、低血圧、カテーテル関連感染、リンパ球数減少、アレルギー反応、敗血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、気管支痙攣、肺感染、血小板数減少、高カリウム血症であった。

重篤な有害事象の発現状況をレビューした結果、中和抗体陽性の被験者と陰性の被験者の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

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

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 国内試験

2.7.4.4.1.1 GD2-P11 試験

GD2-P11 試験では、全被験者を対象とした定期的なバイタルサインの測定は行わなかった。G 療法で認められたバイタルサインに関連する有害事象は、発熱（100.0%）、体重増加（43.8%）及び低血圧（12.5%）であった。

米国レジメンで認められたバイタルサインに関連する有害事象は、発熱（100.0%）、体重増加（15.8%）、低血圧（10.5%）、高血圧（10.5%）及び体重減少（10.5%）であった。

治療開始後に 12 誘導心電図の異常が認められた被験者は、G 療法の 1 例（コース 1：心室性期外収縮）であった。

2.7.4.4.1.2 GD2-P1 試験

GD2-P1 試験では、全被験者を対象とした定期的なバイタルサインの測定は行わなかった。発現割合が高かったバイタルサインに関連する有害事象は、M 療法では発熱（90.9%）、高血圧（72.7%）、体重増加（45.5%）及び体重減少（36.4%）、G 療法では発熱（85.7%）、体重減少（50.0%）、高血圧（42.9%）、低血圧（42.9%）及び体重増加（35.7%）であった。

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

2.7.4.4.2 国外試験

2.7.4.4.2.1 DIV-NB-301 試験

DIV-NB-301 試験では、バイタルサインのデータを eCRF に記録しなかった。バイタルサインの評価及び身体検査において認められた臨床的に重要な所見は、治験実施計画書に従って有害事象として報告した。

発現割合が高かったバイタルサインに関連する有害事象は、免疫療法+RA 群では発熱（72.4%）、低血圧（59.7%）、洞性頻脈（14.9%）、高血圧（14.2%）、体重増加（10.4%）、RA 療法群では発熱（28.3%）であった。

2.7.4.4.2.2 DIV-NB-302 試験

DIV-NB-302 試験では、バイタルサイン及び身体検査所見のデータを eCRF に記録しなかった。バイタルサインの評価及び身体検査において認められた臨床的に重要な所見は、治験実施計画書に従って有害事象として報告した。

発現割合が高かったバイタルサインに関連する有害事象は、低血圧（67.6%）及び発熱（41.9%）であった。

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

2.7.4.4.2.3 DIV-NB-303 試験

DIV-NB-303 試験の試験期間全体で、被験者の身長及び体重に大きな変化はみられなかった。

各コースの OP-08 投与日（4 日間）に測定したバイタルサインの結果は、おおむね一貫していた。注目すべきこととして、1 日の最低心拍数の平均値は、コース 1～5 のいずれも OP-08 投与初日（88～98 bpm）が 2～4 日目（110～127 bpm）よりも低かった。この他に、OP-08 の各投与日のバイタルサインに特別な傾向は認められなかった。

2.7.4.4.2.4 DIV-NB-201 試験

DIV-NB-201 試験では、各バイタルサインにおいて投与順の間で明らかな差は認められなかった。OP-08 投与前と比較して、OP-08 投与後の心拍数、呼吸数及び体温は高かった。このことは、OP-08 により引き起こされた疼痛によって心拍数及び呼吸数が上昇することが考えられるため、予想されることであった。また、OP-08 投与は発熱を伴うため、投与後の体温が上昇したものと考えられた。

各コースにおいて、QTcF は初回評価時（OP-08 投与前）と比べて最終評価時（OP-08 投与後）に短縮したが、試験終了時にベースライン付近まで回復していた。このことは、OP-08 投与後に認められている心拍数の上昇による可能性が高いと考えられる（心拍数の上昇により、QTcF の値は短縮する）。QTcF の異常値を要約したところ、ベースラインからの最大変化量が 30～60 ms 未満であったのは 28 例中 2 例であり、いずれも試験終了時の評価で報告された。ベースラインからの最大変化量が 60 ms 以上であった被験者、及び QTcF 値が 450 ms 以上であった被験者はいなかった。

結論として、本試験で得られた心電図データからは、OP-08 の投与により QTcF 間隔は延長しないことが示唆された。このことは、OP-08 は標的化した巨大タンパク質であり（分子量：約 150,000）、hERG チャネルを阻害しないと考えられる^{15,16}ことから、予想されることであった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

年齢別、性別、人種別及び疾患の重症度別のサブグループ解析（7つの国外試験を対象とした併合解析）の結果を以下に示した。なお、国内試験は被験者数が少なかったため、内因性要因に基づくサブグループ解析は実施しなかった。

2.7.4.5.1.1 年齢

有害事象の発現状況を年齢別に表 2.7.4.5.1.1-1 に示した。

国外試験の併合解析に含まれた被験者の大多数（87.7%）は年齢が2～11歳の範囲であった。有害事象の発現割合は小児被験者（2～11歳）と比較して成人被験者（18歳以上）で高かったが、これは国外試験に参加した成人被験者の数が少なかった（7例）ためと考えられる。全体として、年齢グループ間で有害事象の発現割合に特筆すべき差はなかった。

表 2.7.4.5.1.1-1 全体で 10%以上に認められた有害事象の年齢別集計（国外試験の併合解析対象集団）（次頁に続く）

基本語（PT）	年齢カテゴリ及び治療							
	乳幼児 (生後 28 日～23 ヶ月)		小児 (2～11 歳)		青年 (12～17 歳)		成人 (18 歳以上)	
	対照 (N=17) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与 例 (N=75) 例数 (%) [件数]	対照 (N=90) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与 例 (N=785) 例数 (%) [件数]	対照 (N=1) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与 例 (N=23) 例数 (%) [件数]	対照 (N=0) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与 例 (N=7) 例数 (%) [件数]
低血圧	0	53 (70.7) [189]	3 (3.3) [4]	520 (66.2) [1666]	0	17 (73.9) [55]	0	6 (85.7) [90]
発熱	4 (23.5) [4]	43 (57.3) [160]	24 (26.7) [33]	460 (58.6) [1939]	1 (100.0)[1]	19 (82.6) [86]	0	4 (57.1) [33]
過敏症	1 (5.9) [6]	40 (53.3) [105]	7 (7.8) [15]	444 (56.6) [1108]	0	9 (39.1) [20]	0	5 (71.4) [7]
蕁麻疹	0	31 (41.3) [59]	3 (3.3) [4]	384 (48.9) [830]	0	10 (43.5) [24]	0	3 (42.9) [7]
貧血	2 (11.8) [3]	35 (46.7) [114]	21 (23.3) [45]	360 (45.9) [1723]	0	9 (39.1) [48]	0	5 (71.4) [39]
毛細血管漏出症候群	0	35 (46.7) [66]	1 (1.1) [1]	334 (42.5) [701]	0	10 (43.5) [17]	0	3 (42.9) [9]
低カリウム血症	0	34 (45.3) [73]	5 (5.6) [11]	319 (40.6) [894]	0	10 (43.5) [45]	0	3 (42.9) [12]
低ナトリウム血症	0	30 (40.0) [88]	12 (13.3) [29]	315 (40.1) [970]	1 (100.0)[2]	10 (43.5) [46]	0	2 (28.6) [8]
血小板数減少	6 (35.3) [12]	31 (41.3) [99]	37 (41.1) [124]	310 (39.5) [1485]	1 (100.0)[4]	10 (43.5) [65]	0	6 (85.7) [59]
疼痛	0	42 (56.0) [140]	5 (5.6) [9]	295 (37.6) [1180]	1 (100.0)[5]	12 (52.2) [52]	0	1 (14.3) [4]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (29.4) [9]	27 (36.0) [72]	27 (30.0) [70]	291 (37.1) [942]	1 (100.0)[2]	7 (30.4) [13]	0	4 (57.1) [18]
リンパ球数減少	8 (47.1) [20]	19 (25.3) [63]	29 (32.2) [73]	274 (34.9) [1471]	1 (100.0)[4]	10 (43.5) [73]	0	2 (28.6) [54]
腹痛	0	11 (14.7) [17]	9 (10.0) [12]	272 (34.6) [722]	0	12 (52.2) [30]	0	4 (57.1) [16]
好中球数減少	3 (17.6) [3]	21 (28.0) [42]	14 (15.6) [20]	250 (31.8) [802]	0	10 (43.5) [50]	0	5 (71.4) [25]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9) [1]	22 (29.3) [55]	6 (6.7) [11]	220 (28.0) [594]	0	5 (21.7) [20]	0	3 (42.9) [9]
低アルブミン血症	0	23 (30.7) [100]	3 (3.3) [4]	218 (27.8) [1114]	0	8 (34.8) [59]	0	4 (57.1) [45]
下痢	2 (11.8) [2]	19 (25.3) [44]	14 (15.6) [24]	207 (26.4) [435]	0	8 (34.8) [24]	0	2 (28.6) [8]
白血球数減少	1 (5.9) [1]	10 (13.3) [54]	15 (16.7) [36]	203 (25.9) [854]	0	12 (52.2) [51]	0	5 (71.4) [49]
低カルシウム血症	0	16 (21.3) [50]	0	197 (25.1) [763]	0	9 (39.1) [37]	0	4 (57.1) [22]
嘔吐	1 (5.9) [1]	24 (32.0) [51]	18 (20.0) [30]	185 (23.6) [510]	1 (100.0)[3]	12 (52.2) [35]	0	4 (57.1) [24]

表 2.7.4.5.1.1-1 全体で 10%以上に認められた有害事象の年齢別集計（国外試験の併合解析対象集団）（続き）

基本語（PT）	年齢カテゴリ及び治療							
	乳幼児 (生後 28 日～23 ヶ月)		小児 (2～11 歳)		青年 (12～17 歳)		成人 (18 歳以上)	
	対照 (N=17) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与 例 (N=75) 例数 (%) [件数]	対照 (N=90) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与 例 (N=785) 例数 (%) [件数]	対照 (N=1) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与 例 (N=23) 例数 (%) [件数]	対照 (N=0) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与 例 (N=7) 例数 (%) [件数]
アナフィラキシー反応	0	10 (13.3) [12]	1 (1.1) [1]	150 (19.1) [189]	0	5 (21.7) [7]	0	0
低酸素症	0	13 (17.3) [27]	2 (2.2) [2]	150 (19.1) [320]	0	3 (13.0) [9]	0	3 (42.9) [6]
四肢痛	0	8 (10.7) [14]	4 (4.4) [7]	145 (18.5) [347]	0	6 (26.1) [9]	0	2 (28.6) [7]
高トリグリセリド血症	1 (5.9) [1]	10 (13.3) [14]	10 (11.1) [16]	142 (18.1) [315]	1 (100.0)[1]	5 (21.7) [10]	0	3 (42.9) [9]
咳嗽	0	9 (12.0) [17]	2 (2.2) [5]	136 (17.3) [306]	0	6 (26.1) [9]	0	4 (57.1) [7]
低リン酸血症	0	10 (13.3) [22]	3 (3.3) [7]	135 (17.2) [287]	0	6 (26.1) [13]	0	3 (42.9) [7]
医療機器関連感染	2 (11.8) [3]	19 (25.3) [27]	9 (10.0) [11]	123 (15.7) [188]	0	2 (8.7) [2]	0	2 (28.6) [5]
そう痒症	0	8 (10.7) [13]	0	121 (15.4) [293]	1 (100.0)[1]	5 (21.7) [18]	0	2 (28.6) [5]
皮膚乾燥	3 (17.6) [3]	7 (9.3) [11]	13 (14.4) [26]	111 (14.1) [235]	0	7 (30.4) [12]	0	4 (57.1) [5]
高血糖	0	9 (12.0) [22]	4 (4.4) [5]	111 (14.1) [291]	0	7 (30.4) [16]	0	2 (28.6) [5]
悪心	1 (5.9) [1]	9 (12.0) [17]	1 (1.1) [1]	111 (14.1) [280]	1 (100.0)[1]	10 (43.5) [30]	0	4 (57.1) [17]
洞性頻脈	0	15 (20.0) [81]	0	110 (14.0) [647]	0	5 (21.7) [50]	0	2 (28.6) [29]
顔面浮腫	0	9 (12.0) [15]	0	108 (13.8) [195]	0	4 (17.4) [7]	0	1 (14.3) [1]
高血圧	0	13 (17.3) [72]	6 (6.7) [15]	97 (12.4) [391]	1 (100.0)[1]	4 (17.4) [17]	0	2 (28.6) [21]
食欲減退	0	11 (14.7) [24]	4 (4.4) [11]	93 (11.8) [187]	1 (100.0)[1]	4 (17.4) [12]	0	1 (14.3) [1]
呼吸困難	0	11 (14.7) [13]	1 (1.1) [1]	89 (11.3) [135]	0	3 (13.0) [4]	0	0

N=被験者数

引用元：5.3.5.3_ISS-tables：Table 3.2.1.3 から一部改変

2.7.4.5.1.1.1 高齢者患者集団

高齢者への OP-08 の投与に関する情報は得られていない。神経芽腫は主に小児の疾患であり、患者の 90%は 5 歳までに診断される¹⁷⁾。このため、神経芽腫患者を対象とした国外試験では、治験開始時点の最高年齢は 29 歳であった。

2.7.4.5.1.1.2 小児患者集団

神経芽腫は主に小児の疾患であり、患者の 90%は 5 歳までに診断される¹⁷⁾。国外試験全体で、試験登録時点の平均年齢は 4.6 歳であった。

2.7.4.5.1.2 性別

有害事象の発現状況を、性別に表 2.7.4.5.1.2-1 に示した。

国外試験の併合解析に含まれた被験者の多くは男性（59.1%）であった。男女間で有害事象の発現割合及び発現した有害事象の種類に特筆すべき差はなかった。

表 2.7.4.5.1.2-1 全体で 10%以上に認められた有害事象の性別集計（国外試験の併合解析対象集団）（次頁に続く）

	男性		女性	
	対照 (N=61) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与例 (N=702) 例数 (%) [件数]	対照 (N=47) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与例 (N=482) 例数 (%) [件数]
基本語 (PT)				
低血圧	2 (3.3) [3]	450 (64.1) [1405]	1 (2.1) [1]	324 (67.2) [1006]
過敏症	4 (6.6) [12]	375 (53.4) [861]	4 (8.5) [9]	259 (53.7) [642]
発熱	18 (29.5) [24]	371 (52.8) [1308]	11 (23.4) [14]	274 (56.8) [1079]
蕁麻疹	2 (3.3) [2]	327 (46.6) [650]	1 (2.1) [2]	236 (49.0) [520]
毛細血管漏出症候群	1 (1.6) [1]	303 (43.2) [618]	0	226 (46.9) [480]
貧血	11 (18.0) [19]	277 (39.5) [1142]	12 (25.5) [29]	207 (42.9) [930]
低カリウム血症	1 (1.6) [3]	273 (38.9) [699]	4 (8.5) [8]	180 (37.3) [453]
疼痛	4 (6.6) [11]	258 (36.8) [842]	2 (4.3) [3]	195 (40.5) [760]
低ナトリウム血症	6 (9.8) [13]	245 (34.9) [709]	7 (14.9) [18]	150 (31.1) [451]
血小板数減少	26 (42.6) [76]	241 (34.3) [1014]	18 (38.3) [64]	179 (37.1) [822]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (39.3) [54]	227 (32.3) [656]	9 (19.1) [27]	149 (30.9) [457]
リンパ球数減少	20 (32.8) [59]	205 (29.2) [919]	18 (38.3) [38]	156 (32.4) [838]
腹痛	3 (4.9) [4]	203 (28.9) [454]	6 (12.8) [8]	158 (32.8) [438]
好中球数減少	11 (18.0) [16]	186 (26.5) [574]	6 (12.8) [7]	139 (28.8) [405]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.9) [4]	173 (24.6) [424]	4 (8.5) [8]	108 (22.4) [294]
下痢	11 (18.0) [18]	166 (23.6) [336]	5 (10.6) [8]	105 (21.8) [218]
低アルブミン血症	2 (3.3) [2]	157 (22.4) [781]	1 (2.1) [2]	113 (23.4) [555]
低カルシウム血症	0	147 (20.9) [494]	0	94 (19.5) [394]
白血球数減少	10 (16.4) [15]	146 (20.8) [614]	6 (12.8) [22]	103 (21.4) [419]
嘔吐	12 (19.7) [25]	129 (18.4) [319]	8 (17.0) [9]	106 (22.0) [311]
低酸素症	2 (3.3) [2]	113 (16.1) [225]	0	94 (19.5) [192]
四肢痛	1 (1.6) [1]	110 (15.7) [218]	3 (6.4) [6]	73 (15.1) [191]
低リン酸血症	1 (1.6) [1]	107 (15.2) [213]	2 (4.3) [6]	71 (14.7) [140]
アナフィラキシー反応	1 (1.6) [1]	106 (15.1) [132]	0	78 (16.2) [98]
医療機器関連感染	7 (11.5) [10]	97 (13.8) [152]	4 (8.5) [4]	84 (17.4) [119]
咳嗽	2 (3.3) [5]	96 (13.7) [192]	0	74 (15.4) [163]
高トリグリセリド血症	5 (8.2) [5]	96 (13.7) [204]	7 (14.9) [13]	66 (13.7) [146]
皮膚乾燥	11 (18.0) [21]	79 (11.3) [167]	5 (10.6) [8]	52 (10.8) [98]
顔面浮腫	0	79 (11.3) [132]	0	46 (9.5) [89]

表 2.7.4.5.1.2-1 全体で 10%以上に認められた有害事象の性別集計（国外試験の併合解析対象集団）（続き）

	男性		女性	
	対照 (N=61) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与例 (N=702) 例数 (%) [件数]	対照 (N=47) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与例 (N=482) 例数 (%) [件数]
基本語 (PT)				
洞性頻脈	0	78 (11.1) [471]	0	57 (11.8) [343]
高血糖	1 (1.6) [1]	77 (11.0) [175]	3 (6.4) [4]	62 (12.9) [170]
悪心	1 (1.6) [1]	76 (10.8) [184]	2 (4.3) [2]	61 (12.7) [165]
食欲減退	3 (4.9) [9]	75 (10.7) [162]	2 (4.3) [3]	56 (11.6) [106]
そう痒症	1 (1.6) [1]	72 (10.3) [177]	0	69 (14.3) [157]
高血圧	4 (6.6) [9]	67 (9.5) [305]	3 (6.4) [7]	56 (11.6) [205]
呼吸困難	1 (1.6) [1]	65 (9.3) [89]	0	68 (14.1) [97]

N=被験者数

引用元 : 5.3.5.3_ISS-tables : Table 3.2.1.4 から一部改変

2.7.4.5.1.3 人種

有害事象の発現割合を人種別（白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，その他）に表 2.7.4.5.1.3-1 に示した。

国外試験の併合解析に含まれた被験者の大多数は白人であった。人種間で有害事象の発現割合及び発現した有害事象の種類に特筆すべき差はなかった。

表 2.7.4.5.1.3-1 全体で 10%以上に認められた有害事象の人種別集計（国外試験の併合解析対象集団）（次頁に続く）

基本語（PT）	人種及び治療					
	白人		黒人又はアフリカ系アメリカ人		その他	
	対照 (N=85) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与例 (N=886) 例数 (%) [件数]	対照 (N=8) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与例 (N=122) 例数 (%) [件数]	対照 (N=15) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与例 (N=176) 例数 (%) [件数]
低血圧	3 (3.5) [4]	563 (63.5) [1711]	0	80 (65.6) [254]	0	131 (74.4) [446]
発熱	26 (30.6) [35]	494 (55.8) [1884]	2 (25.0) [2]	57 (46.7) [235]	1 (6.7) [1]	94 (53.4) [268]
過敏症	6 (7.1) [14]	493 (55.6) [1159]	0	44 (36.1) [106]	2 (13.3) [7]	97 (55.1) [238]
蕁麻疹	3 (3.5) [4]	447 (50.5) [949]	0	33 (27.0) [52]	0	83 (47.2) [169]
毛細血管漏出症候群	1 (1.2) [1]	401 (45.3) [837]	0	44 (36.1) [89]	0	84 (47.7) [172]
貧血	18 (21.2) [42]	365 (41.2) [1612]	1 (12.5) [1]	47 (38.5) [199]	4 (26.7) [5]	72 (40.9) [261]
疼痛	5 (5.9) [9]	351 (39.6) [1333]	1 (12.5) [5]	36 (29.5) [120]	0	66 (37.5) [149]
低カリウム血症	5 (5.9) [11]	339 (38.3) [864]	0	46 (37.7) [149]	0	68 (38.6) [139]
血小板数減少	39 (45.9) [126]	316 (35.7) [1433]	4 (50.0) [9]	36 (29.5) [175]	1 (6.7) [5]	68 (38.6) [228]
低ナトリウム血症	10 (11.8) [27]	308 (34.8) [932]	1 (12.5) [2]	35 (28.7) [110]	2 (13.3) [2]	52 (29.5) [118]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27 (31.8) [72]	297 (33.5) [884]	2 (25.0) [3]	30 (24.6) [82]	4 (26.7) [6]	49 (27.8) [147]
腹痛	9 (10.6) [12]	289 (32.6) [724]	0	24 (19.7) [68]	0	48 (27.3) [100]
リンパ球数減少	33 (38.8) [87]	271 (30.6) [1338]	3 (37.5) [6]	35 (28.7) [182]	2 (13.3) [4]	55 (31.3) [237]
好中球数減少	14 (16.5) [20]	255 (28.8) [795]	0	32 (26.2) [86]	3 (20.0) [3]	38 (21.6) [98]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.9) [9]	214 (24.2) [555]	0	25 (20.5) [56]	2 (13.3) [3]	42 (23.9) [107]
下痢	14 (16.5) [21]	210 (23.7) [423]	1 (12.5) [4]	23 (18.9) [48]	1 (6.7) [1]	38 (21.6) [83]
低アルブミン血症	3 (3.5) [4]	205 (23.1) [1039]	0	22 (18.0) [122]	0	43 (24.4) [175]
白血球数減少	14 (16.5) [35]	190 (21.4) [827]	0	25 (20.5) [100]	2 (13.3) [2]	34 (19.3) [106]
嘔吐	15 (17.6) [27]	185 (20.9) [495]	1 (12.5) [3]	17 (13.9) [56]	4 (26.7) [4]	33 (18.8) [79]
低カルシウム血症	0	182 (20.5) [705]	0	23 (18.9) [92]	0	36 (20.5) [91]
低酸素症	2 (2.4) [2]	165 (18.6) [330]	0	11 (9.0) [20]	0	31 (17.6) [67]
四肢痛	4 (4.7) [7]	141 (15.9) [310]	0	10 (8.2) [34]	0	32 (18.2) [65]

表 2.7.4.5.1.3-1 全体で 10%以上に認められた有害事象の人種別集計（国外試験の併合解析対象集団）（続き）

基本語（PT）	人種及び治療					
	白人		黒人又はアフリカ系アメリカ人		その他	
	対照 (N=85) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与例 (N=886) 例数 (%) [件数]	対照 (N=8) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与例 (N=122) 例数 (%) [件数]	対照 (N=15) 例数 (%) [件数]	全 OP-08 投与例 (N=176) 例数 (%) [件数]
低リン酸血症	3 (3.5) [7]	139 (15.7) [281]	0	16 (13.1) [30]	0	23 (13.1) [42]
咳嗽	2 (2.4) [5]	136 (15.3) [293]	0	18 (14.8) [37]	0	16 (9.1) [25]
アナフィラキシー反応	1 (1.2) [1]	135 (15.2) [172]	0	14 (11.5) [19]	0	35 (19.9) [39]
医療機器関連感染	9 (10.6) [12]	131 (14.8) [193]	2 (25.0) [2]	27 (22.1) [44]	0	23 (13.1) [34]
高トリグリセリド血症	9 (10.6) [10]	131 (14.8) [303]	1 (12.5) [1]	15 (12.3) [22]	2 (13.3) [7]	16 (9.1) [25]
そう痒症	0	118 (13.3) [276]	1 (12.5) [1]	7 (5.7) [28]	0	16 (9.1) [30]
悪心	1 (1.2) [1]	107 (12.1) [294]	2 (25.0) [2]	10 (8.2) [16]	0	20 (11.4) [39]
洞性頻脈	0	107 (12.1) [606]	0	12 (9.8) [88]	0	16 (9.1) [120]
食欲減退	3 (3.5) [9]	105 (11.9) [221]	1 (12.5) [1]	13 (10.7) [21]	1 (6.7) [2]	13 (7.4) [26]
高血糖	3 (3.5) [4]	105 (11.9) [264]	0	18 (14.8) [49]	1 (6.7) [1]	16 (9.1) [32]
顔面浮腫	0	102 (11.5) [182]	0	12 (9.8) [21]	0	11 (6.3) [18]
皮膚乾燥	14 (16.5) [24]	101 (11.4) [205]	1 (12.5) [1]	12 (9.8) [27]	1 (6.7) [4]	18 (10.2) [33]
呼吸困難	1 (1.2) [1]	99 (11.2) [125]	0	13 (10.7) [33]	0	21 (11.9) [28]
高血圧	5 (5.9) [14]	94 (10.6) [372]	1 (12.5) [1]	18 (14.8) [87]	1 (6.7) [1]	11 (6.3) [51]

N=被験者数

引用元：5.3.5.3_ISS-tables：Table 3.2.1.5 から一部改変

2.7.4.5.1.4 疾患の重症度

INSS ステージ 4 の神経芽腫は、最も進行度の大きい高リスク神経芽腫と考えられる。

INSS ステージに関する情報は、DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験でのみ全被験者から収集した。このため、INSS ステージ別の有害事象の解析結果は、これらの試験についてのみ示した。

DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験に参加した INSS ステージ 4 の神経芽腫を有する被験者で、OP-08 投与例の 10%以上に認められた有害事象を表 2.7.4.5.1.4-1 に示した。INSS ステージ 4 の神経芽腫を有する被験者で最も多く報告された有害事象は低血圧（71.0%）、過敏症（64.5%）、蕁麻疹（54.3%）、発熱（50.0%）、毛細血管漏出症候群（44.3%）、貧血（43.7%）、低カリウム血症（38.4%）、血小板数減少（37.3%）、疼痛（36.3%）、腹痛（32.9%）、リンパ球数減少（32.9%）、低ナトリウム血症（32.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（32.0%）及び好中球数減少（31.0%）であった。

INSS ステージ 4 の神経芽腫を有する被験者と被験者集団全体で、有害事象の件数、重症度及び種類に特筆すべき差はなかった。

表 2.7.4.5.1.4-1 INSS ステージ 4 の神経芽腫を有する OP-08 投与例で
10%以上に認められた有害事象（DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験）
（次頁に続く）

基本語（PT）	プロトコール治療 例数（%）[件数]			
	DIV-NB-301 試験 RA 療法 (N=87)	DIV-NB-301 試験 免疫療法+RA (N=117)	DIV-NB-302 試験 免疫療法+RA (N=373)	免疫療法+RA ¹ (N=490)
低血圧	3 (3.4) [4]	78 (66.7) [181]	270 (72.4) [654]	348 (71.0) [835]
過敏症	6 (6.9) [17]	68 (58.1) [171]	248 (66.5) [615]	316 (64.5) [786]
蕁麻疹	2 (2.3) [2]	54 (46.2) [119]	212 (56.8) [428]	266 (54.3) [547]
毛細血管漏出症候群	1 (1.1) [1]	46 (39.3) [81]	171 (45.8) [336]	217 (44.3) [417]
発熱	24 (27.6) [32]	88 (75.2) [244]	157 (42.1) [271]	245 (50.0) [515]
貧血	22 (25.3) [43]	64 (54.7) [184]	150 (40.2) [331]	214 (43.7) [515]
低カリウム血症	4 (4.6) [6]	52 (44.4) [102]	136 (36.5) [227]	188 (38.4) [329]
疼痛	4 (4.6) [10]	60 (51.3) [129]	118 (31.6) [227]	178 (36.3) [356]
好中球数減少	16 (18.4) [22]	49 (41.9) [105]	103 (27.6) [181]	152 (31.0) [286]
血小板数減少	41 (47.1) [129]	82 (70.1) [284]	101 (27.1) [241]	183 (37.3) [525]
腹痛	7 (8.0) [10]	69 (59.0) [141]	92 (24.7) [168]	161 (32.9) [309]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 (36.8) [80]	68 (58.1) [190]	89 (23.9) [182]	157 (32.0) [372]
低ナトリウム血症	12 (13.8) [30]	69 (59.0) [169]	88 (23.6) [138]	157 (32.0) [307]
アナフィラキシー反応	1 (1.1) [1]	33 (28.2) [50]	85 (22.8) [102]	118 (24.1) [152]
リンパ球数減少	33 (37.9) [85]	84 (71.8) [269]	77 (20.6) [165]	161 (32.9) [434]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (6.9) [11]	32 (27.4) [64]	64 (17.2) [108]	96 (19.6) [172]
サイトカイン放出症候群	0	6 (5.1) [6]	62 (16.6) [126]	68 (13.9) [132]
白血球数減少	15 (17.2) [31]	45 (38.5) [101]	62 (16.6) [101]	107 (21.8) [202]
下痢	14 (16.1) [21]	54 (46.2) [118]	61 (16.4) [80]	115 (23.5) [198]
呼吸困難	1 (1.1) [1]	6 (5.1) [8]	57 (15.3) [79]	63 (12.9) [87]
医療機器関連感染	8 (9.2) [9]	25 (21.4) [39]	55 (14.7) [76]	80 (16.3) [115]

表 2.7.4.5.1.4-1 INSS ステージ 4 の神経芽腫を有する OP-08 投与例で
10%以上に認められた有害事象（DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験）（続き）

基本語（PT）	プロトコール治療 例数（%）[件数]			
	DIV-NB-301 試験 RA 療法 (N=87)	DIV-NB-301 試験 免疫療法+RA (N=117)	DIV-NB-302 試験 免疫療法+RA (N=373)	免疫療法+RA ¹ (N=490)
低カルシウム血症	0	30 (25.6) [67]	52 (13.9) [87]	82 (16.7) [154]
四肢痛	3 (3.4) [6]	21 (17.9) [28]	52 (13.9) [97]	73 (14.9) [125]
低アルブミン血症	3 (3.4) [4]	41 (35.0) [113]	50 (13.4) [122]	91 (18.6) [235]
低酸素症	2 (2.3) [2]	33 (28.2) [58]	47 (12.6) [81]	80 (16.3) [139]
高トリグリセリド血症	11 (12.6) [17]	21 (17.9) [51]	35 (9.4) [72]	56 (11.4) [123]
低リン酸血症	2 (2.3) [3]	25 (21.4) [39]	34 (9.1) [42]	59 (12.0) [81]
嘔吐	19 (21.8) [32]	50 (42.7) [101]	28 (7.5) [49]	78 (15.9) [150]

N=被験者数

1：DIV-NB-301 試験及び DIV-NB-302 試験の有害事象データに基づく。

引用元：5.3.5.3_ISS-tables：Table 3.2.4.1 から一部改変

2.7.4.5.1.5 合併症

合併症が OP-08 の投与に及ぼす影響を正式に検討する試験は実施していない。顕著な腎機能障害、肝機能障害、心機能障害及び肺機能障害を有する患者は、OP-08 の臨床試験から除外した。合併症を有する患者に OP-08 を投与する場合は、高リスク神経芽腫患者の生存期間に対する OP-08 の意義のあるベネフィットを考慮に入れ、そのベネフィットとリスクを慎重に比較する必要がある。

2.7.4.5.1.6 腎機能障害

顕著な腎機能障害を有する患者は、OP-08 の臨床試験から除外した。ただし、OP-08 は分子が大きいタンパク質であり（分子量：約 150,000），主に異化によって代謝されることを考慮すると、腎機能障害は OP-08 の投与に顕著な影響を及ぼさないと考えられる¹⁸⁾。

2.7.4.5.1.7 肝機能障害

顕著な肝機能障害を有する患者は、OP-08 の臨床試験から除外した。なお、OP-08 は分子が大きいタンパク質であり（分子量：約 150,000），主に異化によって代謝される。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 前治療

前治療に基づく正式な安全性解析は実施していない。

2.7.4.5.2.2 アルコール及びタバコの使用

アルコール及びタバコの使用が OP-08 の薬物動態又は薬力学に及ぼす影響を正式に検討する試験は実施されていない。ただし、神経芽腫はほとんどが小児に発症するため、OP-08 免疫療法とアルコール及びタバコが併用されることは想定されない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

OP-08 の薬物相互作用を正式に検討する試験は実施されていない。大部分のモノクローナル抗体と同様、OP-08 は異化によって代謝されるため、チトクロム P450 等、低分子の代謝及び消失経路に直接影響しないと考えられる^{19,20}。

2.7.4.5.3.1 薬物相互作用の可能性

OP-08 の薬物相互作用を正式に検討する試験は実施されていない。OP-08 は免疫療法として投与されるため、コルチコステロイドなどの免疫抑制剤の併用投与により OP-08 の有効性が低減する可能性がある。また、静脈内投与用免疫グロブリン製剤は OP-08 依存性の細胞傷害を阻害する可能性がある。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

妊婦を対象とした OP-08 の臨床試験及び動物を用いた生殖試験は実施されていないが、ヒト IgG 抗体は、胎盤関門を通過することが知られている。

授乳婦に対して、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG 抗体は、ヒト乳汁中に排出されることが知られている。

2.7.4.5.5 過量投与

OP-08 の過量投与の報告はない。過量投与が生じた場合、副作用の徴候及び症状に関して患者を注意深く監視し、適切な対症療法を実施すること。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害

OP-08 の自動車運転及び機器操作に対する影響は検討されていない。ただし、神経芽腫はほとんどが小児に発症し、また、OP-08 は入院下で投与されるため、OP-08 の投与中に自動車を運転又は機器を操作することはないと考えられる。

2.7.4.6 市販後データ

OP-08 は UTC により承認申請が行われ、2015 年 3 月 10 日に米国で承認された。また、欧州でも 2015 年 8 月 14 日に製造販売承認を受けている。UTC は 2017 年 2 月 21 日に欧州委員会に対して Unituxin® の製造販売承認の撤回申請を行い、2017 年 3 月 20 日に承認が撤回された。この撤回申請は安全性上の理由によるものではなかった。

現在 OP-08 の製造販売承認が得られていない国、又は製造販売承認が得られているものの OP-08 の市販が開始されていない国で、拡大アクセスプログラムによる OP-08 の供給が行われている。拡大アクセスプログラムは当初、COG による OP-08 の開発プログラムに参加したオーストラリア、ニュージーランド及びカナダの実施医療機関で、新たな患者に OP-08 を提供する目的で開始された。2020 年 3 月 10 日までに、15 の国又は地域で累計 239 例の患者が拡大アクセスプログラムを通して OP-08 の投与を受けた。

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

OP-08 の市販後、2020 年 3 月 10 日までに報告された副作用を表 2.7.4.7-10 に示した。

近年、UTC は潜在的な横断性脊髄炎のシグナルを特定した。本情報は米国の最新の米国添付文書¹⁴⁾に含まれている。

市販後の OP-08 の投与患者数は増加し続けているものの、高リスク神経芽腫は患者数が少ないため、OP-08 の市販後の使用量は限定的である。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	G 療法 (N=16)																	
	コース 1 (CSF レジメン)			コース 2 (IL-2 レジメン)			コース 3 (CSF レジメン)			コース 4 (IL-2 レジメン)			コース 5 (CSF レジメン)			コース 6 (IL-2 レジメン)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
評価症例数	16			16			16			15			15			15		
血液およびリンパ系障害	9	(56.3%)	13	13	(81.3%)	17	9	(56.3%)	11	10	(66.7%)	15	9	(60.0%)	14	11	(73.3%)	15
貧血	9	(56.3%)	13	13	(81.3%)	17	9	(56.3%)	11	10	(66.7%)	15	9	(60.0%)	14	11	(73.3%)	15
発熱性好中球減少症	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
心臓障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
心不全	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
包茎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
眼障害	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0	2	(12.5%)	2	2	(13.3%)	3	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0
眼瞼炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0
眼瞼浮腫	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0	2	(12.5%)	2	2	(13.3%)	3	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
胃腸障害	16	(100.0%)	36	13	(81.3%)	28	10	(62.5%)	17	11	(73.3%)	24	7	(46.7%)	9	9	(60.0%)	19
腹痛	7	(43.8%)	8	5	(31.3%)	6	6	(37.5%)	6	3	(20.0%)	3	1	(6.7%)	1	2	(13.3%)	3
口唇炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
大腸炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
便秘	8	(50.0%)	8	6	(37.5%)	7	6	(37.5%)	7	5	(33.3%)	5	3	(20.0%)	3	6	(40.0%)	7
下痢	7	(43.8%)	7	5	(31.3%)	5	1	(6.3%)	2	3	(20.0%)	4	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	2
単径ヘルニア	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1
口唇乾燥	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
悪心	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	2	1	(6.3%)	1	2	(13.3%)	3	1	(6.7%)	2	0	(0.0%)	0
口腔内痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肛門周囲痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
口内炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
舌障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
嘔吐	10	(62.5%)	12	7	(43.8%)	8	0	(0.0%)	0	5	(33.3%)	7	2	(13.3%)	2	4	(26.7%)	6
肛門出血	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
下部消化管出血	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	G 療法 (N=16)																	
	コース 1 (CSF レジメン)			コース 2 (IL-2 レジメン)			コース 3 (CSF レジメン)			コース 4 (IL-2 レジメン)			コース 5 (CSF レジメン)			コース 6 (IL-2 レジメン)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
評価症例数	16			16			16			15			15			15		
舌発疹	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肛門周囲紅斑	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
消化管浮腫	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(93.8%)	44	16	(100.0%)	61	16	(100.0%)	29	15	(100.0%)	56	13	(86.7%)	22	15	(100.0%)	53
悪寒	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
顔面浮腫	8	(50.0%)	8	10	(62.5%)	14	5	(31.3%)	5	10	(66.7%)	14	4	(26.7%)	4	12	(80.0%)	17
疲労	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1
注射部位そう痒感	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
注射部位反応	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
倦怠感	6	(37.5%)	6	5	(31.3%)	6	2	(12.5%)	2	3	(20.0%)	5	2	(13.3%)	2	3	(20.0%)	3
浮腫	1	(6.3%)	1	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1	3	(20.0%)	3
末梢性浮腫	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	2	(13.3%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
疼痛	6	(37.5%)	6	5	(31.3%)	6	2	(12.5%)	2	4	(26.7%)	5	2	(13.3%)	3	3	(20.0%)	3
発熱	15	(93.8%)	18	16	(100.0%)	30	15	(93.8%)	20	15	(100.0%)	29	9	(60.0%)	12	15	(100.0%)	25
限局性浮腫	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1
カテーテル留置部位そう痒感	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
注入部位血管外漏出	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肝胆道系障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
高ビリルビン血症	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
免疫系障害	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	2	(13.3%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
アナフィラキシー反応	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
過敏症	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	2	(13.3%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
感染症および寄生虫症	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	3	(18.8%)	3	3	(20.0%)	3	2	(13.3%)	2	2	(13.3%)	2
口角口唇炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
結膜炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
眼瞼感染	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
帯状疱疹	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	G療法（N=16）																	
	コース1 （CSF レジメン）			コース2 （IL-2 レジメン）			コース3 （CSF レジメン）			コース4 （IL-2 レジメン）			コース5 （CSF レジメン）			コース6 （IL-2 レジメン）		
	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
評価症例数	16			16			16			15			15			15		
上咽頭炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
中耳炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1
肺炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
副鼻腔炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1
皮膚感染	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
上気道感染	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
水痘	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
ウイルス性気管支炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
医療機器関連感染	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	2	(13.3%)	2	2	(13.3%)	2	0	(0.0%)	0
皮膚皮下組織炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
口唇感染	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
転倒	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
挫傷	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
皮膚擦過傷	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
臨床検査	16	(100.0%)	63	16	(100.0%)	96	16	(100.0%)	63	15	(100.0%)	87	14	(93.3%)	69	15	(100.0%)	70
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(56.3%)	10	10	(62.5%)	12	9	(56.3%)	10	11	(73.3%)	13	7	(46.7%)	10	7	(46.7%)	8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	(62.5%)	12	9	(56.3%)	15	6	(37.5%)	10	7	(46.7%)	8	6	(40.0%)	9	4	(26.7%)	5
血中ビリルビン増加	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	1	(6.7%)	3	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1
血中クレアチニン増加	2	(12.5%)	3	2	(12.5%)	4	2	(12.5%)	3	3	(20.0%)	3	5	(33.3%)	7	3	(20.0%)	4
血中尿素増加	1	(6.3%)	1	5	(31.3%)	6	4	(25.0%)	6	5	(33.3%)	8	5	(33.3%)	9	5	(33.3%)	8
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	(56.3%)	9	12	(75.0%)	12	12	(75.0%)	12	9	(60.0%)	9	8	(53.3%)	8	10	(66.7%)	10
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	2	1	(6.3%)	1	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	2
ヘマトクリット減少	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	2	(12.5%)	3	2	(13.3%)	3	4	(26.7%)	6	4	(26.7%)	5
ヘマトクリット増加	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験, 安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	G 療法 (N=16)																	
	コース 1 (CSF レジメン)			コース 2 (IL-2 レジメン)			コース 3 (CSF レジメン)			コース 4 (IL-2 レジメン)			コース 5 (CSF レジメン)			コース 6 (IL-2 レジメン)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
評価症例数	16			16			16			15			15			15		
リンパ球数減少	5	(31.3%)	5	5	(31.3%)	6	1	(6.3%)	1	2	(13.3%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
リンパ球数増加	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
好中球数減少	6	(37.5%)	6	12	(75.0%)	20	5	(31.3%)	7	8	(53.3%)	11	4	(26.7%)	4	7	(46.7%)	9
血小板数減少	7	(43.8%)	10	7	(43.8%)	8	3	(18.8%)	3	9	(60.0%)	13	5	(33.3%)	5	6	(40.0%)	6
尿蛋白	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	1	(6.7%)	2	1	(6.7%)	1	2	(13.3%)	3
体重減少	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
体重増加	1	(6.3%)	1	3	(18.8%)	3	1	(6.3%)	1	4	(26.7%)	5	1	(6.7%)	1	3	(20.0%)	4
白血球数減少	3	(18.8%)	3	2	(12.5%)	2	1	(6.3%)	1	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1
尿中白血球陽性	2	(12.5%)	2	2	(12.5%)	3	2	(12.5%)	3	3	(20.0%)	5	4	(26.7%)	5	3	(20.0%)	3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1
代謝および栄養障害	14	(87.5%)	25	15	(93.8%)	34	12	(75.0%)	21	14	(93.3%)	30	9	(60.0%)	20	13	(86.7%)	25
脱水	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
高カルシウム血症	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1
高カリウム血症	0	(0.0%)	0	2	(12.5%)	2	3	(18.8%)	4	3	(20.0%)	3	1	(6.7%)	1	3	(20.0%)	3
高マグネシウム血症	2	(12.5%)	2	2	(12.5%)	2	2	(12.5%)	2	2	(13.3%)	2	2	(13.3%)	2	1	(6.7%)	1
高ナトリウム血症	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	2	(13.3%)	2	2	(13.3%)	3	1	(6.7%)	1
高尿酸血症	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
低アルブミン血症	12	(75.0%)	12	13	(81.3%)	13	9	(56.3%)	10	13	(86.7%)	15	7	(46.7%)	9	10	(66.7%)	11
低血糖	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
低カリウム血症	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	2	(13.3%)	2	0	(0.0%)	0	3	(20.0%)	3
低マグネシウム血症	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
低ナトリウム血症	2	(12.5%)	3	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0
低リン酸血症	0	(0.0%)	0	3	(18.8%)	3	2	(12.5%)	2	1	(6.7%)	1	2	(13.3%)	2	4	(26.7%)	4
食欲減退	6	(37.5%)	6	8	(50.0%)	11	3	(18.8%)	3	4	(26.7%)	4	2	(13.3%)	2	1	(6.7%)	1
筋骨格系および結合組織障害	5	(31.3%)	6	3	(18.8%)	3	1	(6.3%)	2	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
関節痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
背部痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	G 療法 (N=16)																	
	コース 1 (CSF レジメン)			コース 2 (IL-2 レジメン)			コース 3 (CSF レジメン)			コース 4 (IL-2 レジメン)			コース 5 (CSF レジメン)			コース 6 (IL-2 レジメン)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
評価症例数	16			16			16			15			15			15		
筋骨格痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
頸部痛	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
四肢痛	3	(18.8%)	4	2	(12.5%)	2	1	(6.3%)	1	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
神経系障害	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1
熱性痙攣	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
頭痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1
神経痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
痙攣発作	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
精神障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
激越	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
不眠症	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
腎および尿路障害	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	4	2	(12.5%)	4	2	(13.3%)	5	2	(13.3%)	4	1	(6.7%)	2
血尿	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
蛋白尿	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	3	1	(6.3%)	2	2	(13.3%)	5	2	(13.3%)	4	1	(6.7%)	2
白血球尿	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
生殖系および乳房障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
生殖器痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(12.5%)	2	5	(31.3%)	6	4	(25.0%)	5	6	(40.0%)	9	4	(26.7%)	4	3	(20.0%)	6
咳嗽	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	2	(12.5%)	2	4	(26.7%)	4	2	(13.3%)	2	3	(20.0%)	3
発声障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	2	(13.3%)	2
鼻出血	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
低酸素症	1	(6.3%)	1	3	(18.8%)	3	1	(6.3%)	1	3	(20.0%)	3	2	(13.3%)	2	1	(6.7%)	1
鼻閉	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
胸水	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肺臓炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肺水腫	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
アレルギー性鼻炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
鼻漏	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	G療法（N=16）																	
	コース1 （CSF レジメン）			コース2 （IL-2 レジメン）			コース3 （CSF レジメン）			コース4 （IL-2 レジメン）			コース5 （CSF レジメン）			コース6 （IL-2 レジメン）		
	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
評価症例数	16			16			16			15			15			15		
喘鳴	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
上気道の炎症	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
口腔咽頭痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	4	(25.0%)	4	6	(37.5%)	7	2	(12.5%)	3	5	(33.3%)	8	2	(13.3%)	2	2	(13.3%)	4
水疱性皮膚炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
皮膚乾燥	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1
湿疹	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1	1	(6.7%)	1
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
紅斑	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
多形紅斑	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
点状出血	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
そう痒症	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	1	(6.7%)	1	0	(0.0%)	0	1	(6.7%)	2
発疹	0	(0.0%)	0	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
皮膚剥脱	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
蕁麻疹	1	(6.3%)	1	3	(18.8%)	3	1	(6.3%)	1	4	(26.7%)	4	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
血管障害	1	(6.3%)	1	1	(6.3%)	1	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
潮紅	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
高血圧	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
低血圧	0	(0.0%)	0	1	(6.3%)	1	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
ほてり	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
血液およびリンパ系障害	10	(52.6%)	13	10	(55.6%)	14	8	(44.4%)	9	10	(55.6%)	13	8	(47.1%)	12	7	(41.2%)	9
貧血	10	(52.6%)	13	9	(50.0%)	13	8	(44.4%)	9	9	(50.0%)	12	8	(47.1%)	12	7	(41.2%)	9
発熱性好中球減少症	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
心臓障害	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
心不全	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験, 安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	米国レジメン (N=19)																	
	コース 1 (CSF レジメン)			コース 2 (IL-2 レジメン)			コース 3 (CSF レジメン)			コース 4 (IL-2 レジメン)			コース 5 (CSF レジメン)			コース 6 (RA 単独)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
評価症例数	19			18			18			18			17			17		
先天性・家族性および遺伝性障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
包茎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
眼障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
眼瞼炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
眼瞼浮腫	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
胃腸障害	17	(89.5%)	65	17	(94.4%)	36	14	(77.8%)	19	12	(66.7%)	21	9	(52.9%)	19	2	(11.8%)	4
腹痛	10	(52.6%)	13	4	(22.2%)	4	4	(22.2%)	4	5	(27.8%)	6	3	(17.6%)	5	0	(0.0%)	0
口唇炎	2	(10.5%)	2	2	(11.1%)	2	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	2	1	(5.9%)	1
大腸炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
便秘	6	(31.6%)	7	9	(50.0%)	9	7	(38.9%)	8	6	(33.3%)	7	6	(35.3%)	7	1	(5.9%)	1
下痢	10	(52.6%)	11	2	(11.1%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
鼠径ヘルニア	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
口唇乾燥	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
悪心	6	(31.6%)	7	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
口腔内痛	2	(10.5%)	3	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肛門周囲痛	2	(10.5%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
口内炎	3	(15.8%)	3	2	(11.1%)	2	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
舌障害	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
嘔吐	11	(57.9%)	15	9	(50.0%)	13	6	(33.3%)	6	4	(22.2%)	4	3	(17.6%)	4	1	(5.9%)	1
肛門出血	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
下部消化管出血	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
舌発疹	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肛門周囲紅斑	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
消化管浮腫	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	18	(94.7%)	50	18	(100.0%)	58	18	(100.0%)	32	18	(100.0%)	52	16	(94.1%)	38	3	(17.6%)	3
悪寒	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	2	(11.1%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
顔面浮腫	5	(26.3%)	7	7	(38.9%)	9	3	(16.7%)	4	10	(55.6%)	12	6	(35.3%)	6	0	(0.0%)	0

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験, 安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	米国レジメン (N=19)																	
	コース 1 (CSF レジメン)			コース 2 (IL-2 レジメン)			コース 3 (CSF レジメン)			コース 4 (IL-2 レジメン)			コース 5 (CSF レジメン)			コース 6 (RA 単独)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
評価症例数	19			18			18			18			17			17		
疲労	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
注射部位そう痒感	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
注射部位反応	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
倦怠感	8	(42.1%)	8	11	(61.1%)	12	1	(5.6%)	1	5	(27.8%)	5	4	(23.5%)	4	0	(0.0%)	0
浮腫	0	(0.0%)	0	3	(16.7%)	3	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
末梢性浮腫	2	(10.5%)	2	2	(11.1%)	2	1	(5.6%)	1	2	(11.1%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
疼痛	9	(47.4%)	10	6	(33.3%)	6	6	(33.3%)	7	7	(38.9%)	9	5	(29.4%)	5	1	(5.9%)	1
発熱	18	(94.7%)	23	18	(100.0%)	25	17	(94.4%)	18	18	(100.0%)	21	15	(88.2%)	20	2	(11.8%)	2
限局性浮腫	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
注入部位血管外漏出	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肝胆道系障害	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
高ビリルビン血症	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
免疫系障害	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
アナフィラキシー反応	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
過敏症	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
感染症および寄生虫症	4	(21.1%)	4	4	(22.2%)	4	2	(11.1%)	3	4	(22.2%)	4	5	(29.4%)	5	3	(17.6%)	4
口角口唇炎	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	1	(5.9%)	1
結膜炎	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	2	(11.1%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
眼瞼感染	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
带状疱疹	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
上咽頭炎	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
中耳炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肺炎	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
副鼻腔炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
皮膚感染	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
上気道感染	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
水痘	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験, 安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	米国レジメン (N=19)																	
	コース 1 (CSF レジメン)			コース 2 (IL-2 レジメン)			コース 3 (CSF レジメン)			コース 4 (IL-2 レジメン)			コース 5 (CSF レジメン)			コース 6 (RA 単独)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
評価症例数	19			18			18			18			17			17		
ウイルス性気管支炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	1	(5.9%)	1
医療機器関連感染	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	2	(11.8%)	2	0	(0.0%)	0
皮膚皮下組織炎	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
口唇感染	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
転倒	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
挫傷	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
皮膚擦過傷	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
臨床検査	19	(100.0%)	69	18	(100.0%)	102	16	(88.9%)	70	17	(94.4%)	87	16	(94.1%)	66	15	(88.2%)	46
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(57.9%)	12	10	(55.6%)	12	9	(50.0%)	11	12	(66.7%)	16	8	(47.1%)	10	5	(29.4%)	7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(47.4%)	11	11	(61.1%)	16	7	(38.9%)	9	8	(44.4%)	13	5	(29.4%)	6	5	(29.4%)	6
血中ビリルビン増加	2	(10.5%)	2	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
血中クレアチニン増加	1	(5.3%)	1	3	(16.7%)	5	3	(16.7%)	4	3	(16.7%)	4	4	(23.5%)	7	4	(23.5%)	6
血中尿素増加	1	(5.3%)	1	4	(22.2%)	4	3	(16.7%)	5	4	(22.2%)	6	5	(29.4%)	7	4	(23.5%)	6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	(63.2%)	12	15	(83.3%)	16	10	(55.6%)	10	12	(66.7%)	13	10	(58.8%)	11	6	(35.3%)	6
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
ヘマトクリット減少	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	2	1	(5.6%)	2	1	(5.9%)	1	1	(5.9%)	1
ヘマトクリット増加	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
リンパ球数減少	2	(10.5%)	2	1	(5.6%)	2	1	(5.6%)	1	2	(11.1%)	3	1	(5.9%)	2	1	(5.9%)	1
リンパ球数増加	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	1	(5.9%)	1
好中球数減少	7	(36.8%)	7	13	(72.2%)	16	8	(44.4%)	9	9	(50.0%)	12	3	(17.6%)	3	4	(23.5%)	4
血小板数減少	7	(36.8%)	8	9	(50.0%)	12	2	(11.1%)	2	4	(22.2%)	5	5	(29.4%)	6	4	(23.5%)	5
尿蛋白	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	3	(16.7%)	3	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
体重減少	1	(5.3%)	1	2	(11.1%)	2	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
体重増加	1	(5.3%)	1	2	(11.1%)	2	1	(5.6%)	1	2	(11.1%)	3	3	(17.6%)	5	2	(11.8%)	2

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験, 安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	米国レジメン (N=19)																	
	コース 1 (CSF レジメン)			コース 2 (IL-2 レジメン)			コース 3 (CSF レジメン)			コース 4 (IL-2 レジメン)			コース 5 (CSF レジメン)			コース 6 (RA 単独)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
評価症例数	19			18			18			18			17			17		
白血球数減少	6	(31.6%)	7	4	(22.2%)	8	5	(27.8%)	8	3	(16.7%)	4	2	(11.8%)	2	0	(0.0%)	0
尿中白血球陽性	2	(10.5%)	3	2	(11.1%)	3	1	(5.6%)	2	1	(5.6%)	3	2	(11.8%)	3	1	(5.9%)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
代謝および栄養障害	17 (89.5%) 44			17 (94.4%) 43			17 (94.4%) 42			15 (83.3%) 39			13 (76.5%) 26			8 (47.1%) 14		
脱水	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	1	(5.9%)	1
高カルシウム血症	2	(10.5%)	2	4	(22.2%)	5	3	(16.7%)	4	4	(22.2%)	4	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
高カリウム血症	3	(15.8%)	4	3	(16.7%)	3	3	(16.7%)	4	3	(16.7%)	4	3	(17.6%)	3	3	(17.6%)	4
高マグネシウム血症	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
高ナトリウム血症	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	2	(11.8%)	2
高尿酸血症	2	(10.5%)	3	1	(5.6%)	2	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
低アルブミン血症	13	(68.4%)	14	11	(61.1%)	11	14	(77.8%)	15	11	(61.1%)	11	9	(52.9%)	11	2	(11.8%)	2
低血糖	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
低カリウム血症	3	(15.8%)	3	3	(16.7%)	3	1	(5.6%)	1	4	(22.2%)	4	1	(5.9%)	2	2	(11.8%)	2
低マグネシウム血症	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	1	(5.9%)	1
低ナトリウム血症	3	(15.8%)	3	3	(16.7%)	4	3	(16.7%)	3	3	(16.7%)	3	3	(17.6%)	3	1	(5.9%)	1
低リン酸血症	3	(15.8%)	3	7	(38.9%)	7	6	(33.3%)	7	4	(22.2%)	4	3	(17.6%)	3	0	(0.0%)	0
食欲減退	9	(47.4%)	9	6	(33.3%)	6	5	(27.8%)	5	7	(38.9%)	7	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.8%) 4			4 (22.2%) 5			3 (16.7%) 3			2 (11.1%) 2			1 (5.9%) 1			1 (5.9%) 1		
関節痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
背部痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
筋骨格痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
頸部痛	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
四肢痛	2	(10.5%)	3	3	(16.7%)	4	2	(11.1%)	2	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
神経系障害	2 (10.5%) 2			2 (11.1%) 2			0 (0.0%) 0			1 (5.6%) 1			2 (11.8%) 2			0 (0.0%) 0		
熱性痙攣	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
頭痛	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	2	(11.8%)	2	0	(0.0%)	0
神経痛	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験, 安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	米国レジメン（N=19）																	
	コース 1 （CSF レジメン）			コース 2 （IL-2 レジメン）			コース 3 （CSF レジメン）			コース 4 （IL-2 レジメン）			コース 5 （CSF レジメン）			コース 6 （RA 単独）		
	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
評価症例数	19			18			18			18			17			17		
痙攣発作	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
精神障害	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
激越	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
不眠症	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
腎および尿路障害	1	(5.3%)	1	3	(16.7%)	4	2	(11.1%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
血尿	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
蛋白尿	1	(5.3%)	1	3	(16.7%)	4	2	(11.1%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
白血球尿	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
生殖系および乳房障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
生殖器痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(31.6%)	7	8	(44.4%)	10	4	(22.2%)	5	3	(16.7%)	4	4	(23.5%)	5	1	(5.9%)	1
咳嗽	2	(10.5%)	2	4	(22.2%)	4	4	(22.2%)	4	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
発声障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
鼻出血	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
低酸素症	3	(15.8%)	3	2	(11.1%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
鼻閉	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
胸水	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肺臓炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
肺水腫	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
アレルギー性鼻炎	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
鼻漏	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
喘鳴	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
上気道の炎症	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
口腔咽頭痛	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	15	(78.9%)	25	12	(66.7%)	21	13	(72.2%)	22	13	(72.2%)	22	12	(70.6%)	20	10	(58.8%)	14
水疱性皮膚炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	0	(0.0%)	0
皮膚乾燥	6	(31.6%)	6	6	(33.3%)	6	6	(33.3%)	6	5	(27.8%)	6	4	(23.5%)	4	2	(11.8%)	2

表 2.7.4.7-1 有害事象・コース別（GD2-PII 試験, 安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	米国レジメン (N=19)																	
	コース 1 (CSF レジメン)			コース 2 (IL-2 レジメン)			コース 3 (CSF レジメン)			コース 4 (IL-2 レジメン)			コース 5 (CSF レジメン)			コース 6 (RA 単独)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
評価症例数	19			18			18			18			17			17		
湿疹	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	1	(5.9%)	1	
皮脂欠乏性湿疹	3	(15.8%)	3	3	(16.7%)	3	3	(16.7%)	3	(16.7%)	3	3	(17.6%)	3	3	(17.6%)	3	
紅斑	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	
多形紅斑	2	(10.5%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1	
点状出血	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	
そう痒症	2	(10.5%)	2	2	(11.1%)	2	5	(27.8%)	5	2	(11.1%)	2	0	(0.0%)	0	1	(5.9%)	1
発疹	2	(10.5%)	4	3	(16.7%)	6	2	(11.1%)	3	2	(11.1%)	3	3	(17.6%)	3	3	(17.6%)	3
斑状丘疹状皮疹	4	(21.1%)	4	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	3	(16.7%)	4	4	(23.5%)	5	3	(17.6%)	3
皮膚剥脱	1	(5.3%)	1	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
蕁麻疹	2	(10.5%)	2	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	1	1	(5.6%)	2	1	(5.9%)	3	0	(0.0%)	0
血管障害	5	(26.3%)	7	1	(5.6%)	2	0	(0.0%)	0	2	(11.1%)	2	1	(5.9%)	1	1	(5.9%)	1
潮紅	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
高血圧	1	(5.3%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	1	(5.9%)	1	1	(5.9%)	1
低血圧	2	(10.5%)	3	1	(5.6%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
ほてり	2	(10.5%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(5.6%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0

CSF=コロニー刺激因子, IL-2=インターロイキン-2, N=被験者数, RA=isotretinoin

引用元: 5.3.5.1.2-GD2-PII_CSR_14 章_TF: 表 14.3.1-1-4

表 2.7.4.7-2 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計：免疫療法+RA 群
 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日：2009年6月30日) (次頁に続く)

コース	基本語 (PT)	Grade				
		1 例数 (%)	2 例数 (%)	3 例数 (%)	4 例数 (%)	5 例数 (%)
被験者数 (N=134)		108 (80.6%)	123 (91.8%)	128 (95.5%)	73 (54.5%)	2 (1.5%)
コース1 (N=134)	血小板障害	26 (19.4%)	18 (13.4%)	17 (12.7%)	20 (14.9%)	0
	リンパ球減少症	16 (11.9%)	12 (9.0%)	27 (20.1%)	9 (6.7%)	0
	発熱	29 (21.6%)	21 (15.7%)	9 (6.7%)	1 (0.7%)	0
	腹痛	11 (8.2%)	20 (14.9%)	19 (14.2%)	2 (1.5%)	0
	薬物過敏症	7 (5.2%)	35 (26.1%)	8 (6.0%)	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (15.7%)	14 (10.4%)	12 (9.0%)	0	0
	低血圧	12 (9.0%)	29 (21.6%)	4 (3.0%)	0	0
	ヘモグロビン ¹	2 (1.5%)	20 (14.9%)	15 (11.2%)	2 (1.5%)	0
	低ナトリウム血症	31 (23.1%)	0	1 (0.7%)	0	0
	嘔吐	19 (14.2%)	12 (9.0%)	1 (0.7%)	0	0
	下痢	17 (12.7%)	9 (6.7%)	5 (3.7%)	0	0
	低アルブミン血症	8 (6.0%)	20 (14.9%)	1 (0.7%)	0	0
	白血球障害	4 (3.0%)	6 (4.5%)	13 (9.7%)	4 (3.0%)	0
	顆粒球異常	4 (3.0%)	5 (3.7%)	11 (8.2%)	4 (3.0%)	0
	疼痛	0	7 (5.2%)	14 (10.4%)	2 (1.5%)	0
	毛細血管漏出症候群	0	11 (8.2%)	9 (6.7%)	0	0
	蕁麻疹	8 (6.0%)	9 (6.7%)	2 (1.5%)	0	0
	低カリウム血症	11 (8.2%)	0	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (9.0%)	0	3 (2.2%)	0	0
	低酸素症	0	8 (6.0%)	7 (5.2%)	0	0
	低カルシウム血症	10 (7.5%)	4 (3.0%)	0	0	0
	神経痛	0	4 (3.0%)	7 (5.2%)	0	0
	高トリグリセリド血症	8 (6.0%)	2 (1.5%)	0	0	0
	末梢性ニューロパチー	5 (3.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
	敗血症	0	0	9 (6.7%)	0	0
	洞性頻脈	6 (4.5%)	3 (2.2%)	0	0	0
	皮膚乾燥	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	0

表 2.7.4.7-2 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計：免疫療法+RA 群
 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日：2009年6月30日) (続き)

コース	基本語 (PT)	Grade				
		1 例数 (%)	2 例数 (%)	3 例数 (%)	4 例数 (%)	5 例数 (%)
コース1 (N=134) (続き)	高血圧	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	0
	頻脈	5 (3.7%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
	背部痛	0	4 (3.0%)	3 (2.2%)	0	0
	食欲減退	1 (0.7%)	2 (1.5%)	4 (3.0%)	0	0
	医療機器関連感染	0	0	7 (5.2%)	0	0
	高血糖	5 (3.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
	筋骨格系胸痛	2 (1.5%)	0	4 (3.0%)	1 (0.7%)	0
	悪心	2 (1.5%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	0
	四肢痛	1 (0.7%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0
	コース2 (N=127)	発熱	11 (8.7%)	25 (19.7%)	35 (27.6%)	4 (3.1%)
血小板障害		22 (17.3%)	10 (7.9%)	21 (16.5%)	19 (15.0%)	0
リンパ球減少症		3 (2.4%)	10 (7.9%)	45 (35.4%)	13 (10.2%)	0
低ナトリウム血症		42 (33.1%)	0	20 (15.7%)	0	0
薬物過敏症		6 (4.7%)	36 (28.3%)	19 (15.0%)	0	0
低血圧		10 (7.9%)	32 (25.2%)	12 (9.4%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		27 (21.3%)	14 (11.0%)	10 (7.9%)	0	0
ヘモグロビン ¹		3 (2.4%)	22 (17.3%)	16 (12.6%)	2 (1.6%)	0
低カリウム血症		9 (7.1%)	0	23 (18.1%)	7 (5.5%)	0
下痢		17 (13.4%)	10 (7.9%)	11 (8.7%)	0	0
毛細血管漏出症候群		0	19 (15.0%)	13 (10.2%)	0	1 (0.8%)
顆粒球異常		3 (2.4%)	1 (0.8%)	18 (14.2%)	11 (8.7%)	0
嘔吐		10 (7.9%)	20 (15.7%)	2 (1.6%)	0	0
腹痛		5 (3.9%)	7 (5.5%)	15 (11.8%)	2 (1.6%)	0
低アルブミン血症		4 (3.1%)	21 (16.5%)	4 (3.1%)	0	0
白血球障害		10 (7.9%)	8 (6.3%)	10 (7.9%)	1 (0.8%)	0
蕁麻疹		3 (2.4%)	19 (15.0%)	4 (3.1%)	0	0
低リン酸血症		11 (8.7%)	1 (0.8%)	10 (7.9%)	0	0
低カルシウム血症		7 (5.5%)	7 (5.5%)	3 (2.4%)	0	0

表 2.7.4.7-2 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計：免疫療法+RA 群
 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日：2009年6月30日) (続き)

コース	基本語 (PT)	Grade				
		1 例数 (%)	2 例数 (%)	3 例数 (%)	4 例数 (%)	5 例数 (%)
コース2 (N=127) (続き)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (7.1%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	0	0
	高トリグリセリド血症	8 (6.3%)	6 (4.7%)	0	0	0
	疼痛	2 (1.6%)	6 (4.7%)	4 (3.1%)	1 (0.8%)	0
	食欲減退	0	3 (2.4%)	9 (7.1%)	0	0
	高血糖	7 (5.5%)	4 (3.1%)	1 (0.8%)	0	0
	低酸素症	0	8 (6.3%)	3 (2.4%)	0	0
	高血圧	7 (5.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0
	浮腫	5 (3.9%)	5 (3.9%)	0	0	0
	四肢痛	0	4 (3.1%)	6 (4.7%)	0	0
	敗血症	0	2 (1.6%)	8 (6.3%)	0	0
	血中クレアチニン ²	6 (4.7%)	3 (2.4%)	0	0	0
	医療機器関連感染	0	0	9 (7.1%)	0	0
	皮膚乾燥	2 (1.6%)	7 (5.5%)	0	0	0
	蛋白尿	6 (4.7%)	3 (2.4%)	0	0	0
	洞性頻脈	6 (4.7%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0
	高ビリルビン血症	3 (2.4%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	0	0
	発疹	2 (1.6%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	0	0
神経痛	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	
コース3 (N=120)	血小板障害	25 (20.8%)	3 (2.5%)	11 (9.2%)	12 (10.0%)	0
	リンパ球減少症	16 (13.3%)	7 (5.8%)	12 (10.0%)	7 (5.8%)	0
	ヘモグロビン ¹	5 (4.2%)	21 (17.5%)	12 (10.0%)	3 (2.5%)	0
	発熱	21 (17.5%)	18 (15.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
	薬物過敏症	7 (5.8%)	24 (20.0%)	3 (2.5%)	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (17.5%)	6 (5.0%)	5 (4.2%)	0	0
	低ナトリウム血症	24 (20.0%)	0	4 (3.3%)	0	0
	腹痛	10 (8.3%)	7 (5.8%)	10 (8.3%)	0	0
	低アルブミン血症	7 (5.8%)	18 (15.0%)	2 (1.7%)	0	0
	低血圧	13 (10.8%)	13 (10.8%)	0	0	0

表 2.7.4.7-2 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計：免疫療法+RA 群
 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日：2009年6月30日) (続き)

コース	基本語 (PT)	Grade				
		1 例数 (%)	2 例数 (%)	3 例数 (%)	4 例数 (%)	5 例数 (%)
コース3 (N=120) (続き)	低カリウム血症	6 (5.0%)	1 (0.8%)	11 (9.2%)	0	0
	顆粒球異常	2 (1.7%)	2 (1.7%)	3 (2.5%)	10 (8.3%)	0
	白血球障害	5 (4.2%)	5 (4.2%)	4 (3.3%)	3 (2.5%)	0
	嘔吐	8 (6.7%)	5 (4.2%)	3 (2.5%)	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	6 (5.0%)	8 (6.7%)	0	0
	低カルシウム血症	11 (9.2%)	2 (1.7%)	0	0	0
	疼痛	2 (1.7%)	6 (5.0%)	5 (4.2%)	0	0
	蕁麻疹	4 (3.3%)	6 (5.0%)	3 (2.5%)	0	0
	下痢	8 (6.7%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.7%)	3 (2.5%)	0	0	0
	食欲減退	1 (0.8%)	1 (0.8%)	7 (5.8%)	0	0
	四肢痛	2 (1.7%)	2 (1.7%)	5 (4.2%)	0	0
	洞性頻脈	6 (5.0%)	2 (1.7%)	0	0	0
	医療機器関連感染	0	0	7 (5.8%)	0	0
	高血糖	4 (3.3%)	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0
	高トリグリセリド血症	5 (4.2%)	2 (1.7%)	0	0	0
	低酸素症	0	6 (5.0%)	1 (0.8%)	0	0
	皮膚乾燥	4 (3.3%)	2 (1.7%)	0	0	0
低リン酸血症	6 (5.0%)	0	0	0	0	
蛋白尿	6 (5.0%)	0	0	0	0	
コース4 (N=113)	発熱	18 (15.9%)	22 (19.5%)	20 (17.7%)	1 (0.9%)	0
	血小板障害	27 (23.9%)	12 (10.6%)	11 (9.7%)	7 (6.2%)	0
	薬物過敏症	3 (2.7%)	37 (32.7%)	12 (10.6%)	3 (2.7%)	0
	リンパ球減少症	8 (7.1%)	14 (12.4%)	24 (21.2%)	8 (7.1%)	0
	低ナトリウム血症	33 (29.2%)	0	12 (10.6%)	0	0
	低血圧	10 (8.8%)	23 (20.4%)	10 (8.8%)	1 (0.9%)	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (15.9%)	15 (13.3%)	7 (6.2%)	1 (0.9%)	0
	ヘモグロビン ¹	5 (4.4%)	16 (14.2%)	18 (15.9%)	0	0

表 2.7.4.7-2 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計：免疫療法+RA 群
 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日：2009年6月30日) (続き)

コース	基本語 (PT)	Grade				
		1 例数 (%)	2 例数 (%)	3 例数 (%)	4 例数 (%)	5 例数 (%)
コース4 (N=113) (続き)	低アルブミン血症	5 (4.4%)	24 (21.2%)	2 (1.8%)	0	0
	蕁麻疹	5 (4.4%)	18 (15.9%)	7 (6.2%)	0	0
	低カリウム血症	11 (9.7%)	0	16 (14.2%)	2 (1.8%)	0
	顆粒球異常	2 (1.8%)	5 (4.4%)	14 (12.4%)	7 (6.2%)	0
	毛細血管漏出症候群	0	11 (9.7%)	13 (11.5%)	2 (1.8%)	0
	下痢	12 (10.6%)	8 (7.1%)	6 (5.3%)	0	0
	腹痛	2 (1.8%)	11 (9.7%)	12 (10.6%)	0	0
	嘔吐	13 (11.5%)	9 (8.0%)	1 (0.9%)	0	0
	白血球障害	10 (8.8%)	6 (5.3%)	5 (4.4%)	1 (0.9%)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (8.8%)	5 (4.4%)	5 (4.4%)	1 (0.9%)	0
	低カルシウム血症	9 (8.0%)	6 (5.3%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	0
	疼痛	1 (0.9%)	7 (6.2%)	12 (10.6%)	0	0
	低酸素症	0	8 (7.1%)	6 (5.3%)	1 (0.9%)	0
	浮腫	8 (7.1%)	6 (5.3%)	0	0	0
	高トリグリセリド血症	8 (7.1%)	4 (3.5%)	0	0	0
	高血糖	4 (3.5%)	3 (2.7%)	4 (3.5%)	0	0
	蛋白尿	9 (8.0%)	2 (1.8%)	0	0	0
	洞性頻脈	7 (6.2%)	3 (2.7%)	0	0	0
	血中クレアチニン ²	6 (5.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0
	医療機器関連感染	0	1 (0.9%)	7 (6.2%)	1 (0.9%)	0
	低マグネシウム血症	7 (6.2%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
	神経痛	1 (0.9%)	1 (0.9%)	6 (5.3%)	0	0
	敗血症	0	0	7 (6.2%)	1 (0.9%)	0
	食欲減退	0	1 (0.9%)	6 (5.3%)	0	0
	高ビリルビン血症	5 (4.4%)	2 (1.8%)	0	0	0
	低リン酸血症	5 (4.4%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
	四肢痛	2 (1.8%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	0	0
悪寒	0	5 (4.4%)	1 (0.9%)	0	0	
高血圧	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	

表 2.7.4.7-2 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計：免疫療法+RA 群
 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日：2009年6月30日) (続き)

コース	基本語 (PT)	Grade				
		1 例数 (%)	2 例数 (%)	3 例数 (%)	4 例数 (%)	5 例数 (%)
コース5 (N=105)	血小板障害	20 (19.0%)	7 (6.7%)	5 (4.8%)	4 (3.8%)	0
	リンパ球減少症	10 (9.5%)	13 (12.4%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0
	薬物過敏症	8 (7.6%)	14 (13.3%)	5 (4.8%)	0	0
	ヘモグロビン ¹	7 (6.7%)	13 (12.4%)	5 (4.8%)	1 (1.0%)	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (14.3%)	4 (3.8%)	5 (4.8%)	0	0
	発熱	12 (11.4%)	11 (10.5%)	1 (1.0%)	0	0
	低ナトリウム血症	20 (19.0%)	0	2 (1.9%)	0	0
	低血圧	7 (6.7%)	10 (9.5%)	4 (3.8%)	0	0
	腹痛	7 (6.7%)	6 (5.7%)	7 (6.7%)	0	0
	蕁麻疹	5 (4.8%)	9 (8.6%)	5 (4.8%)	0	0
	低アルブミン血症	7 (6.7%)	8 (7.6%)	1 (1.0%)	0	0
	低カルシウム血症	12 (11.4%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
	嘔吐	7 (6.7%)	7 (6.7%)	1 (1.0%)	0	0
	下痢	9 (8.6%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	0	0
	疼痛	1 (1.0%)	5 (4.8%)	6 (5.7%)	0	0
	白血球障害	6 (5.7%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0
	顆粒球異常	1 (1.0%)	1 (1.0%)	6 (5.7%)	2 (1.9%)	0
	低カリウム血症	5 (4.8%)	1 (1.0%)	4 (3.8%)	0	0
	低酸素症	0	5 (4.8%)	5 (4.8%)	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	6 (5.7%)	3 (2.9%)	0	0
高トリグリセリド血症	5 (4.8%)	3 (2.9%)	0	0	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.9%)	1 (1.0%)	3 (2.9%)	0	0	
背部痛	3 (2.9%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0	0	
コース6 (N=99)	血小板障害	13 (13.1%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (11.1%)	5 (5.1%)	0	0	0
	リンパ球減少症	10 (10.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
	ヘモグロビン ¹	4 (4.0%)	3 (3.0%)	0	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (6.1%)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-2 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計：免疫療法+RA 群
 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日：2009年6月30日) (続き)

コース	基本語 (PT)	Grade				
		1 例数 (%)	2 例数 (%)	3 例数 (%)	4 例数 (%)	5 例数 (%)
コース6 (N=99) (続き)	下痢	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0
	顆粒球異常	1 (1.0%)	0	5 (5.1%)	0	0
	発熱	2 (2.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0
	腹痛	3 (3.0%)	0	2 (2.0%)	0	0
	低ナトリウム血症	5 (5.1%)	0	0	0	0
	白血球障害	3 (3.0%)	0	2 (2.0%)	0	0

N=被験者数, RA=isotretinoin

1: 「ヘモグロビン」は, CTCAE version 3 に基づき, 基準値下限未満のヘモグロビン値 (すなわち, ヘモグロビン低値) を示す.

2: CTCAE version 3 に基づき, 基準値上限超の血中クレアチニン値 (すなわち, 血中クレアチニン高値) を示す.

引用元: [5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum](#): Table 3-5 から一部改変

表 2.7.4.7-3 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計：RA 療法群
 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日：2009年6月30日) (次頁に続く)

コース	基本語 (PT)	Grade				
		1 例数 (%)	2 例数 (%)	3 例数 (%)	4 例数 (%)	5 例数 (%)
被験者数 (N=106)		60 (56.6%)	57 (53.8%)	60 (56.6%)	23 (21.7%)	0
コース1 (N=106)	下痢	6 (5.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
	皮膚乾燥	5 (4.7%)	5 (4.7%)	0	0	0
	呼吸困難	0	0	0	1 (0.9%)	0
	鼻出血	0	0	1 (0.9%)	0	0
	疲労	1 (0.9%)	0	0	0	0
	歯肉痛	1 (0.9%)	0	0	0	0
	顆粒球異常	1 (0.9%)	1 (0.9%)	7 (6.6%)	1 (0.9%)	0
	ヘモグロビン ¹	3 (2.8%)	2 (1.9%)	8 (7.5%)	2 (1.9%)	0
	聴覚障害	0	1 (0.9%)	0	0	0
	高ビリルビン血症	2 (1.9%)	0	0	0	0
	高カルシウム血症	1 (0.9%)	0	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0
	高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.9%)	0
	高血圧	2 (1.9%)	0	1 (0.9%)	0	0
	高トリグリセリド血症	4 (3.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
	低アルブミン血症	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
	低カリウム血症	2 (1.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0
	低マグネシウム血症	0	1 (0.9%)	0	0	0
	低ナトリウム血症	5 (4.7%)	0	0	0	0
	低リン酸血症	1 (0.9%)	0	0	0	0
	甲状腺機能低下症	1 (0.9%)	0	0	0	0
	リンパ球減少症	5 (4.7%)	8 (7.5%)	10 (9.4%)	3 (2.8%)	0
血小板障害	11 (10.4%)	5 (4.7%)	16 (15.1%)	8 (7.5%)	0	
嘔吐	10 (9.4%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	
白血球障害	4 (3.8%)	3 (2.8%)	6 (5.7%)	1 (0.9%)	0	
コース2 (N=99)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (13.1%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0
	下痢	2 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0

表 2.7.4.7-3 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計：RA 療法群
 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日：2009年6月30日) (続き)

コース	基本語 (PT)	Grade				
		1 例数 (%)	2 例数 (%)	3 例数 (%)	4 例数 (%)	5 例数 (%)
コース2 (N=99) (続き)	ヘモグロビン ¹	1 (1.0%)	3 (3.0%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)	0
	低ナトリウム血症	4 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
	リンパ球減少症	6 (6.1%)	6 (6.1%)	8 (8.1%)	3 (3.0%)	0
	血小板障害	10 (10.1%)	7 (7.1%)	6 (6.1%)	6 (6.1%)	0
	発熱	3 (3.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0
	発疹	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0
	嘔吐	5 (5.1%)	3 (3.0%)	0	0	0
	白血球障害	2 (2.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0
コース3 (N=98)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (16.3%)	1 (1.0%)	0	0	0
	血中クレアチニン ²	5 (5.1%)	0	0	0	0
	皮膚乾燥	3 (3.1%)	2 (2.0%)	0	0	0
	顆粒球異常	0	1 (1.0%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)	0
	ヘモグロビン ¹	2 (2.0%)	4 (4.1%)	3 (3.1%)	0	0
	高血圧	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0
	高トリグリセリド血症	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
	低ナトリウム血症	6 (6.1%)	0	1 (1.0%)	0	0
	リンパ球減少症	10 (10.2%)	8 (8.2%)	2 (2.0%)	0	0
	血小板障害	12 (12.2%)	3 (3.1%)	7 (7.1%)	5 (5.1%)	0
	発熱	9 (9.2%)	3 (3.1%)	2 (2.0%)	0	0
	嘔吐	6 (6.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
	白血球障害	3 (3.1%)	1 (1.0%)	4 (4.1%)	0	0
コース4 (N=91)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (8.8%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	0
	下痢	3 (3.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0
	ヘモグロビン ¹	2 (2.2%)	3 (3.3%)	3 (3.3%)	0	0
	低ナトリウム血症	2 (2.2%)	0	3 (3.3%)	0	0
	リンパ球減少症	8 (8.8%)	1 (1.1%)	3 (3.3%)	0	0
	血小板障害	13 (14.3%)	3 (3.3%)	4 (4.4%)	1 (1.1%)	0

表 2.7.4.7-3 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計：RA 療法群
 (DIV-NB-301 試験, 安全性解析対象集団, データカット日：2009年6月30日) (続き)

コース	基本語 (PT)	Grade				
		1 例数 (%)	2 例数 (%)	3 例数 (%)	4 例数 (%)	5 例数 (%)
コース4 (N=91) (続き)	発熱	3 (3.3%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0	0
	白血球障害	4 (4.4%)	0	1 (1.1%)	0	0
コース5 (N=86)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (10.5%)	1 (1.2%)	0	0	0
	下痢	5 (5.8%)	0	0	0	0
	皮膚乾燥	4 (4.7%)	1 (1.2%)	0	0	0
	リンパ球減少症	8 (9.3%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
	血小板障害	9 (10.5%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	2 (2.3%)	0
	発疹	2 (2.3%)	3 (3.5%)	1 (1.2%)	0	0
コース6 (N=85)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (8.2%)	1 (1.2%)	0	0	0
	低ナトリウム血症	5 (5.9%)	0	0	0	0
	リンパ球減少症	4 (4.7%)	1 (1.2%)	0	0	0
	血小板障害	8 (9.4%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0

N=被験者数, RA=isotretinoin

1：「ヘモグロビン」は、CTCAE version 3 に基づき、基準値下限未満のヘモグロビン値（すなわち、ヘモグロビン低値）を示す。

2：CTCAE version 3 に基づき、基準値上限超の血中クレアチニン値（すなわち、血中クレアチニン高値）を示す。

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum：Table 3-6 から一部改変

表 2.7.4.7-4 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団，データカット日：2013年12月31日）（次頁に続く）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
被験者数（N=783）		557 (71.1%)	676 (86.3%)	665 (84.9%)	275 (35.1%)	6 (0.8%)
コース1（N=783）	低血圧	122 (15.6%)	150 (19.2%)	50 (6.4%)	4 (0.5%)	0
	過敏症	67 (8.6%)	181 (23.1%)	12 (1.5%)	1 (0.1%)	0
	蕁麻疹	58 (7.4%)	91 (11.6%)	18 (2.3%)	0	0
	貧血	3 (0.4%)	27 (3.4%)	131 (16.7%)	5 (0.6%)	0
	疼痛	21 (2.7%)	53 (6.8%)	89 (11.4%)	0	0
	毛細血管漏出症候群	1 (0.1%)	126 (16.1%)	23 (2.9%)	6 (0.8%)	0
	血小板数減少	8 (1.0%)	12 (1.5%)	71 (9.1%)	50 (6.4%)	0
	腹痛	16 (2.0%)	52 (6.6%)	63 (8.0%)	0	0
	発熱	16 (2.0%)	25 (3.2%)	81 (10.3%)	3 (0.4%)	0
	リンパ球数減少	4 (0.5%)	5 (0.6%)	69 (8.8%)	15 (1.9%)	0
	低カリウム血症	16 (2.0%)	3 (0.4%)	59 (7.5%)	9 (1.1%)	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (2.3%)	11 (1.4%)	36 (4.6%)	2 (0.3%)	0
	低酸素症	0	6 (0.8%)	52 (6.6%)	2 (0.3%)	0
	好中球数減少	1 (0.1%)	7 (0.9%)	28 (3.6%)	13 (1.7%)	0
	サイトカイン放出症候群	16 (2.0%)	30 (3.8%)	0	2 (0.3%)	0
	四肢痛	8 (1.0%)	20 (2.6%)	20 (2.6%)	0	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.4%)	2 (0.3%)	35 (4.5%)	7 (0.9%)	0
	白血球数減少	13 (1.7%)	7 (0.9%)	20 (2.6%)	5 (0.6%)	0
	低アルブミン血症	12 (1.5%)	28 (3.6%)	3 (0.4%)	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (2.4%)	5 (0.6%)	16 (2.0%)	2 (0.3%)	0
下痢	6 (0.8%)	9 (1.1%)	23 (2.9%)	0	0	
コース2（N=742）	低血圧	115 (15.5%)	143 (19.3%)	47 (6.3%)	12 (1.6%)	0
	過敏症	46 (6.2%)	181 (24.4%)	23 (3.1%)	4 (0.5%)	0
	毛細血管漏出症候群	3 (0.4%)	172 (23.2%)	45 (6.1%)	8 (1.1%)	0
	蕁麻疹	68 (9.2%)	119 (16.0%)	31 (4.2%)	0	0
	発熱	4 (0.5%)	22 (3.0%)	169 (22.8%)	8 (1.1%)	0

表 2.7.4.7-4 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団，データカット日：2013年12月31日）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース2 (N=742)（続き）	貧血	4 (0.5%)	31 (4.2%)	126 (17.0%)	11 (1.5%)	0
	低カリウム血症	15 (2.0%)	1 (0.1%)	121 (16.3%)	17 (2.3%)	0
	血小板数減少	8 (1.1%)	12 (1.6%)	77 (10.4%)	54 (7.3%)	0
	好中球数減少	5 (0.7%)	8 (1.1%)	93 (12.5%)	13 (1.8%)	0
	低ナトリウム血症	11 (1.5%)	1 (0.1%)	103 (13.9%)	2 (0.3%)	0
	リンパ球数減少	3 (0.4%)	5 (0.7%)	86 (11.6%)	22 (3.0%)	0
	疼痛	13 (1.8%)	47 (6.3%)	53 (7.1%)	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (1.6%)	12 (1.6%)	41 (5.5%)	5 (0.7%)	0
	アナフィラキシー反応	0	0	63 (8.5%)	6 (0.8%)	0
	白血球数減少	16 (2.2%)	6 (0.8%)	36 (4.9%)	4 (0.5%)	0
	腹痛	15 (2.0%)	21 (2.8%)	24 (3.2%)	0	0
	下痢	6 (0.8%)	17 (2.3%)	35 (4.7%)	0	0
	低アルブミン血症	7 (0.9%)	25 (3.4%)	24 (3.2%)	0	0
	サイトカイン放出症候群	17 (2.3%)	34 (4.6%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
	低酸素症	0	4 (0.5%)	43 (5.8%)	3 (0.4%)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (2.4%)	2 (0.3%)	26 (3.5%)	3 (0.4%)	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.7%)	1 (0.1%)	34 (4.6%)	5 (0.7%)	0
	低カルシウム血症	14 (1.9%)	18 (2.4%)	10 (1.3%)	3 (0.4%)	0
	低リン酸血症	7 (0.9%)	9 (1.2%)	29 (3.9%)	0	0
	呼吸困難	18 (2.4%)	12 (1.6%)	6 (0.8%)	3 (0.4%)	0
コース3 (N=697)	低血圧	103 (14.8%)	70 (10.0%)	14 (2.0%)	2 (0.3%)	0
	過敏症	67 (9.6%)	98 (14.1%)	6 (0.9%)	1 (0.1%)	0
	蕁麻疹	49 (7.0%)	81 (11.6%)	6 (0.9%)	0	0
	毛細血管漏出症候群	1 (0.1%)	78 (11.2%)	5 (0.7%)	1 (0.1%)	0
	疼痛	21 (3.0%)	31 (4.4%)	32 (4.6%)	0	0
	貧血	9 (1.3%)	25 (3.6%)	45 (6.5%)	3 (0.4%)	0
	血小板数減少	15 (2.2%)	4 (0.6%)	29 (4.2%)	11 (1.6%)	0
	腹痛	13 (1.9%)	19 (2.7%)	13 (1.9%)	0	0

表 2.7.4.7-4 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団，データカット日：2013年12月31日）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース3 (N=697)（続き）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (1.7%)	4 (0.6%)	28 (4.0%)	1 (0.1%)	0
	発熱	12 (1.7%)	11 (1.6%)	17 (2.4%)	0	0
コース4 (N=666)	低血圧	104 (15.6%)	105 (15.8%)	29 (4.4%)	5 (0.8%)	0
	過敏症	58 (8.7%)	148 (22.2%)	15 (2.3%)	1 (0.2%)	0
	毛細血管漏出症候群	2 (0.3%)	146 (21.9%)	32 (4.8%)	1 (0.2%)	0
	蕁麻疹	40 (6.0%)	110 (16.5%)	18 (2.7%)	0	0
	貧血	5 (0.8%)	24 (3.6%)	92 (13.8%)	3 (0.5%)	0
	発熱	10 (1.5%)	25 (3.8%)	83 (12.5%)	4 (0.6%)	0
	低カリウム血症	11 (1.7%)	1 (0.2%)	77 (11.6%)	15 (2.3%)	0
	疼痛	16 (2.4%)	32 (4.8%)	37 (5.6%)	0	0
	好中球数減少	3 (0.5%)	2 (0.3%)	50 (7.5%)	16 (2.4%)	0
	血小板数減少	11 (1.7%)	7 (1.1%)	38 (5.7%)	15 (2.3%)	0
	低ナトリウム血症	9 (1.4%)	0	55 (8.3%)	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (2.1%)	9 (1.4%)	34 (5.1%)	3 (0.5%)	0
	リンパ球数減少	2 (0.3%)	2 (0.3%)	52 (7.8%)	4 (0.6%)	0
	腹痛	8 (1.2%)	23 (3.5%)	14 (2.1%)	0	0
	低アルブミン血症	5 (0.8%)	27 (4.1%)	11 (1.7%)	0	0
	サイトカイン放出症候群	13 (2.0%)	23 (3.5%)	5 (0.8%)	0	0
	アナフィラキシー反応	0	0	33 (5.0%)	5 (0.8%)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.5%)	6 (0.9%)	21 (3.2%)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.8%)	5 (0.8%)	26 (3.9%)	1 (0.2%)	0	
コース5 (N=634)	低血圧	95 (15.0%)	51 (8.0%)	13 (2.1%)	1 (0.2%)	0
	過敏症	58 (9.1%)	81 (12.8%)	4 (0.6%)	0	0
	蕁麻疹	34 (5.4%)	60 (9.5%)	4 (0.6%)	0	0
	毛細血管漏出症候群	3 (0.5%)	63 (9.9%)	9 (1.4%)	1 (0.2%)	0
	疼痛	19 (3.0%)	26 (4.1%)	21 (3.3%)	0	0
	貧血	5 (0.8%)	20 (3.2%)	27 (4.3%)	1 (0.2%)	0

表 2.7.4.7-4 5%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-302 試験，安全性解析対象集団，
データカット日：2013年12月31日）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース5 (N=634)（続き）	腹痛	15 (2.4%)	15 (2.4%)	9 (1.4%)	0	0
	血小板数減少	11 (1.7%)	6 (0.9%)	14 (2.2%)	7 (1.1%)	0

N=被験者数，RA=isotretinoin

引用元：5.3.5.2.4-DIV-NB-302-report-body-addendum：Table 3-4 から一部改変

表 2.7.4.7-5 10%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

コース	基本語（PT）	Grade					
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）	
被験者数 (N=104) ¹		104 (100%)	104 (100%)	102 (98%)	68 (65%)	1 (1%)	
プロトコール治療開始前 (N=104)	貧血	18 (17%)	47 (45%)	5 (5%)	0	0	
	血小板数減少	30 (29%)	14 (14%)	18 (17%)	1 (1%)	0	
	白血球数減少	23 (22%)	31 (30%)	5 (5%)	0	0	
	リンパ球数減少	20 (19%)	16 (15%)	17 (16%)	4 (4%)	0	
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (30%)	4 (4%)	1 (1%)	0	0	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33 (32%)	1 (1%)	0	0	0	
	好中球数減少	7 (7%)	8 (8%)	11 (11%)	1 (1%)	0	
	脱毛症	3 (3%)	15 (14%)	0	0	0	
	食欲減退	2 (2%)	2 (2%)	14 (14%)	0	0	
	聴覚障害	1 (1%)	7 (7%)	8 (8%)	0	0	
	高トリグリセリド血症	10 (10%)	0	0	0	0	
	コース1 (N=104)	発熱	24 (23%)	48 (46%)	20 (19%)	0	0
		低アルブミン血症	22 (21%)	64 (62%)	1 (1%)	0	0
		貧血	12 (12%)	39 (38%)	33 (32%)	0	0
リンパ球数減少		11 (11%)	15 (14%)	38 (37%)	14 (14%)	0	
血小板数減少		20 (19%)	18 (17%)	21 (20%)	17 (16%)	0	
低カルシウム血症		55 (53%)	17 (16%)	1 (1%)	0	0	
低ナトリウム血症		61 (59%)	0	7 (7%)	0	0	
白血球数減少		39 (38%)	14 (14%)	11 (11%)	2 (2%)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		48 (46%)	10 (10%)	5 (5%)	1 (1%)	0	
洞性頻脈		53 (51%)	8 (8%)	1 (1%)	0	0	
低血圧		32 (31%)	17 (16%)	8 (8%)	2 (2%)	0	
疼痛		13 (13%)	22 (21%)	23 (22%)	0	0	
低カリウム血症		34 (33%)	5 (5%)	11 (11%)	3 (3%)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		46 (44%)	3 (3%)	2 (2%)	1 (1%)	0	
腹痛		15 (14%)	16 (15%)	17 (16%)	0	0	
高トリグリセリド血症		40 (39%)	7 (7%)	0	0	0	

表 2.7.4.7-5 10%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース1 (N=104)（続き）	嘔吐	30 (29%)	10 (10%)	1 (1%)	0	0
	そう痒症	24 (23%)	13 (13%)	1 (1%)	0	0
	悪心	25 (24%)	9 (9%)	1 (1%)	0	0
	咳嗽	16 (15%)	14 (14%)	0	0	0
	高血圧	19 (18%)	9 (9%)	1 (1%)	0	0
	下痢	15 (14%)	8 (8%)	4 (4%)	0	0
	高血糖	22 (21%)	3 (3%)	2 (2%)	0	0
	好中球数減少	6 (6%)	7 (7%)	9 (9%)	5 (5%)	0
	皮膚乾燥	26 (25%)	0	0	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	24 (23%)	1 (1%)	0	0
	低リン酸血症	19 (18%)	4 (4%)	2 (2%)	0	0
	低酸素症	1 (1%)	9 (9%)	14 (14%)	0	0
	四肢痛	11 (11%)	7 (7%)	5 (5%)	0	0
	過敏症	5 (5%)	14 (14%)	2 (2%)	0	0
	医療機器関連感染	0	1 (1%)	17 (16%)	2 (2%)	0
	低マグネシウム血症	19 (18%)	1 (1%)	0	0	0
	丘疹性皮疹	16 (15%)	4 (4%)	0	0	0
	体重増加	17 (16%)	3 (3%)	0	0	0
	顔面浮腫	18 (17%)	1 (1%)	0	0	0
	食欲減退	7 (7%)	7 (7%)	4 (4%)	0	0
	蕁麻疹	7 (7%)	9 (9%)	1 (1%)	0	0
	尿閉	7 (7%)	9 (9%)	0	0	0
	易刺激性	7 (7%)	7 (7%)	1 (1%)	0	0
	蛋白尿	12 (12%)	3 (3%)	0	0	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2%)	5 (5%)	6 (6%)	1 (1%)	0
	背部痛	4 (4%)	4 (4%)	5 (5%)	0	0
	便秘	13 (13%)	0	0	0	0
	低血糖症	11 (11%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0
	血尿	12 (12%)	0	0	0	0
	悪寒	5 (5%)	5 (5%)	0	0	0

表 2.7.4.7-5 10%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース2 (N=100)	発熱	5 (5%)	28 (28%)	54 (54%)	1 (1%)	0
	低アルブミン血症	12 (12%)	70 (70%)	5 (5%)	0	0
	貧血	7 (7%)	43 (43%)	33 (33%)	0	0
	低カルシウム血症	33 (33%)	47 (47%)	2 (2%)	0	0
	血小板数減少	21 (21%)	18 (18%)	23 (23%)	18 (18%)	0
	低ナトリウム血症	49 (49%)	0	28 (28%)	0	0
	リンパ球数減少	5 (5%)	19 (19%)	34 (34%)	19 (19%)	0
	白血球数減少	23 (23%)	31 (31%)	16 (16%)	1 (1%)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (56%)	5 (5%)	6 (6%)	1 (1%)	0
	低カリウム血症	27 (27%)	8 (8%)	28 (28%)	5 (5%)	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35 (35%)	17 (17%)	9 (9%)	1 (1%)	0
	低血圧	26 (26%)	18 (18%)	16 (16%)	1 (1%)	0
	洞性頻脈	52 (52%)	9 (9%)	0	0	0
	好中球数減少	6 (6%)	16 (16%)	31 (31%)	7 (7%)	0
	低リン酸血症	28 (28%)	13 (13%)	11 (11%)	0	0
	疼痛	12 (12%)	25 (25%)	15 (15%)	0	0
	皮膚乾燥	42 (42%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0
	嘔吐	35 (35%)	7 (7%)	0	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	33 (33%)	4 (4%)	0	0
	高血圧	28 (28%)	7 (7%)	2 (2%)	0	0
	下痢	19 (19%)	11 (11%)	6 (6%)	0	0
	咳嗽	23 (23%)	12 (12%)	0	0	0
	高血糖	21 (21%)	9 (9%)	4 (4%)	1 (1%)	0
	腹痛	16 (16%)	12 (12%)	5 (5%)	0	0
	悪心	19 (19%)	13 (13%)	1 (1%)	0	0
	顔面浮腫	29 (29%)	2 (2%)	1 (1%)	0	0
	体重増加	19 (19%)	10 (10%)	2 (2%)	0	0
	そう痒症	19 (19%)	9 (9%)	1 (1%)	0	0
	高トリグリセリド血症	18 (18%)	8 (8%)	2 (2%)	0	0

表 2.7.4.7-5 10%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース2 (N=100)（続き）	低酸素症	0	19 (19%)	9 (9%)	0	0
	蕁麻疹	12 (12%)	9 (9%)	7 (7%)	0	0
	過敏症	2 (2%)	18 (18%)	4 (4%)	1 (1%)	0
	四肢痛	11 (11%)	9 (9%)	4 (4%)	0	0
	丘疹性皮疹	20 (20%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
	蛋白尿	21 (21%)	1 (1%)	0	0	0
	末梢性浮腫	17 (17%)	4 (4%)	0	0	0
	低血糖症	16 (16%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
	食欲減退	8 (8%)	7 (7%)	3 (3%)	0	0
	低マグネシウム血症	14 (14%)	4 (4%)	0	0	0
	疲労	11 (11%)	6 (6%)	0	0	0
	易刺激性	9 (9%)	4 (4%)	2 (2%)	0	0
	血尿	14 (14%)	0	0	0	0
	背部痛	4 (4%)	4 (4%)	5 (5%)	0	0
	血中クレアチニン増加	8 (8%)	5 (5%)	0	0	0
	便秘	11 (11%)	2 (2%)	0	0	0
	高マグネシウム血症	13 (13%)	0	0	0	0
	激越	7 (7%)	2 (2%)	3 (3%)	0	0
	頭痛	4 (4%)	3 (3%)	4 (4%)	0	0
	高カリウム血症	8 (8%)	1 (1%)	2 (2%)	0	0
腹部膨満	7 (7%)	3 (3%)	0	0	0	
高カルシウム血症	8 (8%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	
尿閉	6 (6%)	4 (4%)	0	0	0	
コース3 (N=98)	貧血	16 (16%)	48 (49%)	13 (13%)	0	0
	低アルブミン血症	22 (22%)	48 (49%)	0	0	0
	発熱	32 (33%)	27 (28%)	6 (6.1%)	0	0
	血小板数減少	28 (29%)	10 (10%)	14 (14%)	3 (3%)	0
	低カルシウム血症	43 (44%)	10 (10%)	1 (1%)	0	0
	洞性頻脈	54 (55%)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-5 10%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース3 (N=98)（続き）	リンパ球数減少	20 (20%)	15 (15%)	16 (16%)	2 (2%)	0
	低血圧	41 (42%)	6 (6%)	3 (3%)	1 (1%)	0
	疼痛	17 (17%)	19 (19%)	13 (13%)	0	0
	低ナトリウム血症	45 (46%)	0	3 (3%)	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (34%)	5 (5%)	7 (7%)	1 (1%)	0
	低カリウム血症	34 (35%)	2 (2%)	5 (5%)	0	0
	白血球数減少	30 (31%)	7 (7%)	2 (2%)	1 (1%)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (32%)	3 (3%)	2 (2%)	0	0
	そう痒症	20 (20%)	12 (12%)	1 (1%)	0	0
	腹痛	16 (16%)	8 (8%)	6 (6%)	0	0
	咳嗽	20 (20%)	10 (10%)	0	0	0
	高血圧	23 (24%)	5 (5%)	0	0	0
	高トリグリセリド血症	20 (20%)	6 (6%)	0	0	0
	皮膚乾燥	23 (24%)	2 (2%)	0	0	0
	高血糖	21 (21%)	1 (1%)	2 (2%)	0	0
	嘔吐	15 (15%)	5 (5%)	1 (1%)	0	0
	体重増加	13 (13%)	8 (8%)	0	0	0
	悪心	16 (16%)	2 (2%)	0	0	0
	好中球数減少	5 (5%)	7 (7%)	3 (3%)	3 (3%)	0
	下痢	12 (12%)	3 (3%)	2 (2%)	0	0
	顔面浮腫	15 (15%)	1 (1%)	0	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	14 (14%)	0	0	0
	過敏症	2 (2%)	8 (8%)	2 (2%)	1 (1%)	0
	尿閉	8 (8%)	4 (4%)	1 (1%)	0	0
	便秘	11 (11%)	1 (1%)	0	0	0
	低酸素症	0	3 (3%)	9 (9%)	0	0
	丘疹性皮疹	11 (11%)	1 (1%)	0	0	0
	蕁麻疹	9 (9%)	2 (2%)	1 (1%)	0	0
	血中クレアチニン増加	8 (8%)	3 (3%)	0	0	0
	血尿	11 (11%)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-5 10%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース3 (N=98)（続き）	低リン酸血症	10 (10%)	1 (1%)	0	0	0
	激越	5 (5%)	4 (4%)	1 (1%)	0	0
	低マグネシウム血症	10 (10%)	0	0	0	0
	四肢痛	5 (5%)	2 (2%)	3 (3%)	0	0
	蛋白尿	10 (10%)	0	0	0	0
コース4 (N=90)	貧血	13 (14%)	44 (49%)	19 (21%)	1 (1%)	0
	低アルブミン血症	11 (12%)	63 (70%)	3 (3%)	0	0
	発熱	18 (20%)	30 (33%)	25 (28%)	0	0
	低カルシウム血症	36 (40%)	31 (34%)	1 (1%)	0	0
	リンパ球数減少	15 (17%)	20 (22%)	21 (23%)	11 (12%)	0
	低ナトリウム血症	52 (58%)	0	13 (14%)	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (51%)	7 (8%)	6 (7%)	0	0
	血小板数減少	26 (29%)	14 (16%)	12 (13%)	6 (7%)	0
	低血圧	34 (38%)	11 (12%)	11 (12%)	1 (1%)	0
	低カリウム血症	30 (33%)	6 (7%)	17 (19%)	2 (2.2%)	0
	白血球数減少	32 (36%)	19 (21.1%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	45 (50.0%)	7 (8%)	2 (2.2%)	0	0
	洞性頻脈	50 (56%)	4 (4%)	0	0	0
	好中球数減少	7 (8%)	11 (12%)	26 (29%)	5 (6%)	0
	疼痛	10 (11%)	16 (18%)	17 (19%)	0	0
	低リン酸血症	19 (21%)	11 (12%)	4 (4%)	0	0
	そう痒症	19 (21%)	12 (13%)	1 (1%)	0	0
	咳嗽	20 (22%)	10 (11%)	1 (1%)	0	0
	高トリグリセリド血症	23 (26%)	7 (8%)	0	0	0
	嘔吐	26 (29%)	4 (4%)	0	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	25 (28%)	2 (2%)	0	0
	高血圧	19 (21%)	8 (9%)	0	0	0
	体重増加	13 (14%)	12 (13%)	0	0	0
	血中クレアチニン増加	12 (13%)	10 (11%)	2 (2%)	0	0

表 2.7.4.7-5 10%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース4 (N=90)（続き）	下痢	18 (20%)	3 (3%)	3 (3%)	0	0
	腹痛	12 (13%)	7 (8%)	4 (4%)	0	0
	高血糖	18 (20%)	5 (6%)	0	0	0
	丘疹性皮疹	20 (22%)	3 (3%)	0	0	0
	蕁麻疹	9 (10%)	9 (10%)	4 (4%)	0	0
	顔面浮腫	18 (20%)	2 (2%)	0	0	0
	四肢痛	8 (9%)	7 (8%)	5 (6%)	0	0
	皮膚乾燥	18 (20%)	1 (1%)	0	0	0
	悪心	13 (14%)	6 (7%)	0	0	0
	低マグネシウム血症	18 (20%)	0	0	0	0
	蛋白尿	15 (17%)	3 (3%)	0	0	0
	低酸素症	0	9 (10%)	7 (8%)	0	1 (1%)
	高カリウム血症	11 (12%)	1 (1%)	3 (3%)	0	0
	過敏症	5 (6%)	7 (8%)	2 (2%)	0	0
	低血糖症	12 (13%)	1 (1%)	0	0	0
	血尿	12 (13%)	0	0	0	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (11%)	0	1 (1%)	0	0
	食欲減退	7 (8%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
	背部痛	3 (3%)	4 (4%)	3 (3%)	0	0
	便秘	9 (10%)	1 (1%)	0	0	0
	疲労	10 (11%)	0	0	0	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4%)	4 (4%)	2 (2%)	0	0
	医療機器関連感染	0	1 (1%)	8 (9%)	0	0
	頭痛	6 (7%)	3 (3%)	0	0	0
	末梢性浮腫	8 (9%)	1 (1%)	0	0	0
	尿閉	6 (7%)	3 (3%)	0	0	0
コース5 (N=88)	低アルブミン血症	25 (28%)	38 (43%)	1 (1%)	0	0
	貧血	14 (16%)	44 (50%)	4 (5%)	0	0
	発熱	34 (39%)	15 (17%)	4 (5%)	0	0

表 2.7.4.7-5 10%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース5 (N=88)（続き）	洞性頻脈	46 (52%)	3 (3%)	0	0	0
	低カルシウム血症	31 (35%)	10 (11%)	0	0	0
	血小板数減少	24 (27%)	11 (13%)	5 (6%)	1 (1%)	0
	低ナトリウム血症	38 (43%)	0	2 (2%)	0	0
	低血圧	30 (34%)	3 (3%)	5 (6%)	2 (2%)	0
	リンパ球数減少	22 (25%)	10 (11%)	8 (9%)	0	0
	疼痛	12 (14%)	18 (21%)	9 (10.2%)	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (22%)	5 (6%)	4 (5%)	0	0
	低カリウム血症	20 (23%)	1 (1%)	4 (5%)	1 (1%)	0
	そう痒症	19 (22%)	6 (7%)	1 (1%)	0	0
	高血圧	18 (21%)	7 (8%)	0	0	0
	腹痛	9 (10%)	10 (11%)	5 (6%)	0	0
	嘔吐	19 (22%)	3 (3%)	2 (2%)	0	0
	白血球数減少	16 (18%)	3 (3%)	3 (3%)	0	0
	咳嗽	17 (19%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
	体重増加	10 (11%)	9 (10%)	0	0	0
	高血糖	15 (17%)	2 (2%)	1 (1%)	0	0
	低酸素症	0	11 (13%)	7 (8%)	0	0
	高トリグリセリド血症	16 (18%)	1 (1%)	0	0	0
	好中球数減少	3 (3%)	7 (8%)	6 (7%)	1 (1%)	0
	悪心	12 (14%)	4 (5%)	0	0	0
	血中クレアチニン増加	13 (15%)	2 (2%)	0	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	15 (17%)	0	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (13%)	3 (3%)	0	0	0
	下痢	9 (10%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
	丘疹性皮疹	11 (13%)	1 (1%)	0	0	0
	過敏症	6 (7%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
	低血糖症	10 (11%)	0	0	0	0
	低マグネシウム血症	9 (10%)	1 (1%)	0	0	0
	注射部位反応	4 (5%)	6 (7%)	0	0	0

表 2.7.4.7-5 10%以上に認められた有害事象のコース及び重症度別集計（DIV-NB-303 試験，安全性解析対象集団）（続き）

コース	基本語（PT）	Grade				
		1 例数（%）	2 例数（%）	3 例数（%）	4 例数（%）	5 例数（%）
コース5 (N=88)（続き）	四肢痛	5 (6%)	3 (3%)	2 (2%)	0	0
	背部痛	2 (2%)	3 (3%)	4 (5%)	0	0
	皮膚乾燥	9 (10%)	0	0	0	0
	蛋白尿	9 (10%)	0	0	0	0
	蕁麻疹	6 (7%)	1 (1%)	2 (2%)	0	0
コース6 (N=80)	貧血	24 (30%)	11 (14%)	2 (3%)	0	0
	白血球数減少	27 (34%)	3 (4%)	2 (3%)	0	0
	好中球数減少	6 (8%)	13 (16%)	5 (6%)	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (25%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (19%)	4 (5%)	2 (3%)	0	0
	皮膚乾燥	17 (21%)	0	0	0	0
	リンパ球数減少	10 (13%)	2 (3%)	3 (4%)	0	0
	血小板数減少	12 (15%)	1 (1%)	2 (3%)	0	0
	高トリグリセリド血症	13 (16%)	1 (1%)	0	0	0
	発熱	9 (11%)	4 (5%)	1 (1%)	0	0
	低血圧	9 (11%)	2 (3%)	0	0	0
	血中クレアチニン増加	10 (13%)	0	0	0	0
	医療機器関連感染	0	1 (1%)	8 (10%)	1 (1%)	0
	咳嗽	7 (9%)	2 (3%)	0	0	0
	高カリウム血症	8 (10%)	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	8 (10%)	0	0	0	0
洞性頻脈	6 (8%)	2 (3%)	0	0	0	

N=被験者数

1：各コースで記録されている被験者数は当該コースでプロトコール治療を受けた被験者数を示す。

引用元：5.3.5.2.5-DIV-NB-303-report-body：Table 12-6

表 2.7.4.7-6 死亡例の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（次頁に続く）

被験者番号	年齢	性別	人種	死亡日	死因
DIV-NB-301 試験					
ANBL0032-708785	■.4	男性	白人	20■■/11/23	疾患関連
ANBL0032-712248	■.9	男性	白人	20■■/08/05	疾患関連
ANBL0032-713348	■.6	女性	白人	20■■/07/29	多臓器不全
ANBL0032-714023	■.0	男性	白人	20■■/11/29	疾患関連
ANBL0032-714864	■.8	男性	白人	20■■/09/23	疾患関連
ANBL0032-715494	■.9	男性	白人	20■■/01/11	疾患関連
ANBL0032-716002	■.1	男性	白人	20■■/09/30	その他：IL-2 過量投与後の全身性炎症反応症候群
ANBL0032-717385	■.2	男性	白人	20■■/11/18	疾患関連
ANBL0032-719426	■.5	女性	白人	20■■/09/14	疾患関連
ANBL0032-719443	■.3	男性	白人	20■■/03/08	疾患関連
ANBL0032-719992	■.6	女性	白人	20■■/06/17	疾患関連
ANBL0032-720502	■.4	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/12/21	疾患関連
ANBL0032-721398	■.6	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/06/22	疾患関連
ANBL0032-722519	■.0	男性	白人	20■■/01/08	疾患関連
ANBL0032-725996	■.7	男性	不明	20■■/02/01	疾患関連
ANBL0032-726179	■.0	男性	白人	20■■/12/13	疾患関連
ANBL0032-727324	■.4	女性	白人	20■■/05/06	疾患関連
ANBL0032-730211	■.1	男性	アジア人	20■■/07/07	疾患関連
ANBL0032-730215	■.3	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/06/14	疾患関連
ANBL0032-730735	■.5	男性	白人	20■■/07/12	疾患関連
ANBL0032-731252	■.4	男性	白人	20■■/05/04	疾患関連：疾患進行
ANBL0032-731389	■.0	男性	アジア人	20■■/05/28	疾患関連
ANBL0032-731594	■.9	女性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/11/29	疾患関連
ANBL0032-731660	■.7	男性	白人	20■■/11/19	疾患関連
ANBL0032-732429	■.4	男性	白人	20■■/08/15	疾患関連
ANBL0032-732852	■.8	女性	白人	20■■/11/24	疾患関連
ANBL0032-733222	■.0	男性	白人	20■■/09/22	疾患関連
ANBL0032-733744	■.0	女性	白人	20■■/05/12	疾患関連
ANBL0032-734425	■.8	女性	不明	20■■/11/03	疾患関連
ANBL0032-734730	■.0	女性	白人	20■■/11/12	疾患関連

表 2.7.4.7-6 死亡例の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	年齢	性別	人種	死亡日	死因
ANBL0032-735438	■.2	女性	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民	20■■/03/31	多臓器不全
ANBL0032-735596	■.9	女性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/11/11	疾患関連
ANBL0032-735606	■.0	女性	白人	20■■/05/19	疾患関連
ANBL0032-736061	■.2	女性	白人	20■■/09/24	疾患関連
ANBL0032-738265	■.8	女性	白人	20■■/01/11	疾患関連
ANBL0032-738592	1■.3	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/09/10	疾患関連
ANBL0032-738620	■.5	女性	白人	20■■/12/08	疾患関連
ANBL0032-739073	■.6	男性	白人	20■■/10/06	疾患関連
ANBL0032-741454	■.4	男性	白人	20■■/12/28	疾患関連
ANBL0032-741731	■.9	女性	白人	20■■/12/28	疾患関連
ANBL0032-741734	■.4	女性	白人	20■■/02/07	疾患関連
ANBL0032-742620	■.0	男性	アジア人	20■■/02/12	疾患関連
ANBL0032-742931	■.7	女性	白人	20■■/12/10	疾患関連
ANBL0032-742995	■.5	女性	白人	20■■/08/18	疾患関連
ANBL0032-743208	■.7	女性	白人	20■■/02/13	
ANBL0032-746815	■.2	男性	白人	20■■/03/12	疾患関連
ANBL0032-747808	■.2	男性	白人	20■■/10/10	疾患関連
ANBL0032-747942	■.8	男性	白人	20■■/04/23	疾患関連
ANBL0032-748641	■.5	男性	不明	20■■/04/03	疾患関連
ANBL0032-748722	■.8	男性	白人	20■■/09/08	疾患関連
ANBL0032-748938	1■.0	女性	アジア人	20■■/07/30	疾患関連
ANBL0032-749213	■.3	男性	白人	20■■/10/09	疾患関連
ANBL0032-749586	■.8	女性	白人	20■■/10/02	疾患関連
ANBL0032-749844	■.6	女性	不明	20■■/06/19	疾患関連
ANBL0032-750258	■.6	女性	白人	20■■/02/18	疾患関連
ANBL0032-750717	■.0	女性	白人	20■■/07/16	疾患関連
ANBL0032-751291	■.8	女性	白人	20■■/01/16	疾患関連
ANBL0032-753264	■.0	男性	白人	20■■/05/03	疾患関連
ANBL0032-754451	■.8	女性	アジア人	20■■/10/20	疾患関連
ANBL0032-756524	■.5	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/12/14	疾患関連

表 2.7.4.7-6 死亡例の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	年齢	性別	人種	死亡日	死因
ANBL0032-757056	■.3	男性	白人	20■/07/20	疾患関連
ANBL0032-757739	■.0	男性	混血	20■/06/11	疾患関連
ANBL0032-758252	1■.3	男性	白人	20■/03/26	疾患関連
ANBL0032-758799	■.8	女性	不明	20■/07/16	疾患関連
ANBL0032-759772	■.8	女性	白人	20■/10/08	疾患関連
ANBL0032-759913	■.7	男性	白人	20■/12/11	疾患関連
ANBL0032-762747	■.3	男性	白人	20■/08/03	感染症
ANBL0032-763864	■.8	女性	白人	20■/08/29	疾患関連
ANBL0032-763867	■.1	男性	白人	20■/01/21	疾患関連
ANBL0032-765225	■.1	女性	白人	20■/08/01	疾患関連
ANBL0032-767692	■.4	男性	白人	20■/05/08	多臓器不全
ANBL0032-771223	■.8	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■/07/23	疾患関連
ANBL0032-771418	■.5	男性	白人	20■/09/15	疾患関連
ANBL0032-771577	■.7	男性	白人	20■/09/09	疾患関連
ANBL0032-771800	■.0	男性	白人	20■/10/20	疾患関連
ANBL0032-772319	■.7	男性	白人	20■/06/12	疾患関連
ANBL0032-772385	■.6	男性	白人	20■/07/12	疾患関連
ANBL0032-772720	■.8	男性	白人	20■/09/30	疾患関連
ANBL0032-773298	■.5	男性	白人	20■/11/01	疾患関連
ANBL0032-774291	■.9	女性	アジア人	20■/06/20	疾患関連
ANBL0032-774341	■.0	女性	白人	20■/09/23	疾患関連
ANBL0032-775478	■.7	女性	白人	20■/04/19	疾患関連
ANBL0032-776003	■.0	男性	不明	20■/08/23	疾患関連
ANBL0032-776115	■.8	男性	混血	20■/02/06	疾患関連
ANBL0032-776405	■.9	男性	白人	20■/05/22	その他：疾患進行に続発する気道圧迫
ANBL0032-776762	■.7	男性	白人	20■/07/01	疾患関連
ANBL0032-778479	■.6	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■/01/30	疾患関連
ANBL0032-779194	■.3	女性	不明	20■/10/29	疾患関連

表 2.7.4.7-6 死亡例の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	年齢	性別	人種	死亡日	死因
DIV-NB-302 試験					
ANBL0032-782521	■.7	男性	白人	20■■/06/13	疾患関連
ANBL0032-782956	■.5	女性	白人	20■■/04/18	疾患関連
ANBL0032-782989	■.5	女性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/01/19	疾患関連
ANBL0032-783205	■.2	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/11/15	疾患関連
ANBL0032-784081	■.8	男性	白人	20■■/11/26	疾患関連
ANBL0032-784266	■.7	男性	白人	20■■/11/01	疾患関連
ANBL0032-784320	■.0	男性	白人	20■■/06/29	疾患関連
ANBL0032-784404	■.4	男性	白人	20■■/06/24	疾患関連
ANBL0032-784907	■.8	女性	白人	20■■/11/06	その他：最初の顕微鏡検査にて、びまん性肺胞障害の特徴を呈したびまん性肺胞内出血が認められた。本所見及びその他に認められた多くの所見より、急性呼吸窮迫症候群及びショックが示唆された。現時点で病因は不明確である。
ANBL0032-785125	■.3	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/01/02	疾患関連
ANBL0032-785139	■.4	女性	白人	20■■/11/12	疾患関連
ANBL0032-785368	■.3	男性	白人	20■■/02/11	疾患関連
ANBL0032-785764	■.5	女性	白人	20■■/08/13	疾患関連
ANBL0032-785805	■.2	男性	白人	20■■/08/26	疾患関連
ANBL0032-785839	■.0	男性	白人	20■■/04/01	疾患関連
ANBL0032-786398	■.9	男性	アジア人	20■■/02/02	疾患関連
ANBL0032-786518	■.7	男性	白人	20■■/08/16	疾患関連
ANBL0032-786951	■.9	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/09/11	疾患関連
ANBL0032-787088	■.2	男性	白人	20■■/06/21	疾患関連
ANBL0032-787226	■.3	男性	不明	20■■/04/28	疾患関連
ANBL0032-787427	■.6	女性	混血	20■■/11/26	疾患関連
ANBL0032-787577	■.6	男性	白人	20■■/02/05	疾患関連
ANBL0032-787837	■.8	男性	白人	20■■/09/30	疾患関連
ANBL0032-788008	■.2	男性	白人	20■■/12/02	疾患関連
ANBL0032-788160	■.3	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/06/04	疾患関連
ANBL0032-788177	■.5	男性	白人	20■■/07/24	疾患関連

表 2.7.4.7-6 死亡例の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	年齢	性別	人種	死亡日	死因
ANBL0032-788820	■.7	女性	混血	20■■/04/07	その他：同年*4/7，神経芽腫の転移に起因する心肺停止のため自宅で死亡した。
ANBL0032-788846	■.9	女性	白人	20■■/06/19	疾患関連
ANBL0032-789032	■.2	女性	白人	20■■/09/10	疾患関連
ANBL0032-789623	■.1	女性	白人	20■■/05/09	疾患関連
ANBL0032-789855	■.4	男性	白人	20■■/04/24	疾患関連
ANBL0032-789986	■.8	男性	白人	20■■/05/11	疾患関連
ANBL0032-790253	■.6	男性	白人	20■■/01/30	疾患関連
ANBL0032-790444	■.9	女性	白人	20■■/02/15	疾患関連
ANBL0032-790520	2■.4	男性	白人	20■■/09/01	疾患関連
ANBL0032-790564	■.0	女性	白人	20■■/02/20	疾患関連
ANBL0032-792154	■.3	女性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/09/23	疾患関連
ANBL0032-792316	■.3	女性	アジア人	20■■/09/04	疾患関連
ANBL0032-792985	■.0	男性	白人	20■■/05/22	疾患関連
ANBL0032-793365	■.3	男性	白人	20■■/12/02	疾患関連
ANBL0032-793478	2■.0	男性	白人	20■■/10/15	疾患関連
ANBL0032-794809	■.0	男性	白人	20■■/09/05	疾患関連
ANBL0032-795322	■.2	男性	白人	20■■/11/16	疾患関連
ANBL0032-795371	■.5	男性	白人	20■■/10/16	疾患関連
ANBL0032-795396	■.5	男性	白人	20■■/07/11	疾患関連
ANBL0032-795759	■.4	女性	白人	20■■/10/15	疾患関連
ANBL0032-795832	■.5	女性	混血	20■■/06/26	疾患関連
ANBL0032-796176	■.8	女性	白人	20■■/08/07	疾患関連
ANBL0032-796863	■.8	男性	不明	20■■/09/26	疾患関連
ANBL0032-796964	■.7	男性	白人	20■■/05/09	疾患関連
ANBL0032-797196	■.9	男性	白人	20■■/10/06	疾患関連
ANBL0032-797594	■.8	男性	不明	20■■/07/06	疾患関連
ANBL0032-798025	■.2	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/09/11	疾患関連
ANBL0032-798262	■.8	女性	白人	20■■/09/29	疾患関連
ANBL0032-798268	■.9	男性	白人	20■■/11/17	疾患関連
ANBL0032-798384	■.1	女性	白人	20■■/10/22	疾患関連

表 2.7.4.7-6 死亡例の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	年齢	性別	人種	死亡日	死因
ANBL0032-798578	■.8	女性	白人	20■/10/28	疾患関連
ANBL0032-799146	■.4	男性	白人	20■/01/24	その他：患者は MIBG+ボリノスタットを投与する NANT 試験に参加していた。患者は慢性血小板減少症を発症した。血小板輸血による改善は短時間しか持続しなかった。消費性凝固障害が発現したと考えられ、頭蓋内出血に至った。頭蓋内出血は、原疾患又は潜在的な実質細胞若しくは血管の障害と関係ないと考えられる。
ANBL0032-799402	■.3	男性	不明	20■/11/30	疾患関連
ANBL0032-799607	■.5	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■/09/01	疾患関連
ANBL0032-799795	■.9	男性	白人	20■/09/29	疾患関連
ANBL0032-800497	■.4	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■/09/05	疾患関連
ANBL0032-800586	■.7	男性	白人	20■/06/20	疾患関連
ANBL0032-801089	■.7	男性	白人	20■/07/22	疾患関連
ANBL0032-801161	■.7	女性	白人	20■/04/14	疾患関連
ANBL0032-802421	■.9	男性	白人	20■/03/15	疾患関連
ANBL0032-802513	■.6	男性	白人	20■/04/23	疾患関連
ANBL0032-802715	■.9	女性	白人	20■/12/31	疾患関連
ANBL0032-802947	■.7	男性	白人	20■/02/04	疾患関連
ANBL0032-803243	■.2	女性	白人	20■/05/14	その他：中枢神経系出血
ANBL0032-804262	■.5	男性	白人	20■/04/08	疾患関連
ANBL0032-804464	■.9	男性	白人	20■/03/07	疾患関連
ANBL0032-804522	■.8	女性	白人	20■/05/17	疾患関連
ANBL0032-804757	■.0	男性	白人	20■/12/13	疾患関連
ANBL0032-804959	■.0	女性	白人	20■/10/30	疾患関連
ANBL0032-805034	■.3	男性	混血	20■/05/21	疾患関連
ANBL0032-805273	■.6	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■/04/07	疾患関連
ANBL0032-805328	■.9	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■/05/07	疾患関連
ANBL0032-805720	■.5	男性	白人	20■/05/13	疾患関連
ANBL0032-806486	■.1	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■/02/07	疾患関連
ANBL0032-806691	■.8	男性	白人	20■/01/03	疾患関連
ANBL0032-807252	■.5	女性	白人	20■/01/24	疾患関連

2.7.4 臨床的安全性の概要

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）

表 2.7.4.7-6 死亡例の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	年齢	性別	人種	死亡日	死因
ANBL0032-807460	■.6	男性	白人	20■■/07/05	疾患関連
ANBL0032-807523	■.5	男性	白人	20■■/04/08	疾患関連
ANBL0032-807609	■.2	女性	白人	20■■/06/08	疾患関連
ANBL0032-807670	■.9	男性	白人	20■■/01/30	疾患関連
ANBL0032-808183	■.2	女性	白人	20■■/12/07	疾患関連
ANBL0032-808244	■.4	男性	白人	20■■/02/22	疾患関連
ANBL0032-808399	■.3	女性	白人	20■■/03/11	疾患関連
ANBL0032-808438	■.1	男性	白人	20■■/02/04	疾患関連
ANBL0032-808924	■.5	男性	アジア人	20■■/10/05	疾患関連
ANBL0032-809274	■.2	男性	白人	20■■/07/05	疾患関連
ANBL0032-809655	■.6	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/07/11	その他：患者は全ての試験治療を完了し、追跡調査のMRI検査で中枢神経再発が認められた。精神状態の変化及び痙攣発作が認められ、頭蓋内出血を除去するため、7/3に入院した。CT検査にて、mass effect及び水頭症を伴う大きな右側実質内出血も認められた。病状の程度に基づいて両親と予後について相談した結果を尊重し、緩和ケアを実施した。患者は同年*7/11の午前2:15に死亡した。
ANBL0032-809723	■.8	女性	白人	20■■/09/16	疾患関連
ANBL0032-809729	■.4	男性	不明	20■■/03/12	疾患関連
ANBL0032-810008	■.4	男性	白人	20■■/09/04	疾患関連
ANBL0032-810247	■.5	男性	不明	20■■/04/13	疾患関連
ANBL0032-811199	■.6	女性	白人	20■■/02/24	疾患関連
ANBL0032-811328	■.7	男性	白人	20■■/01/08	疾患関連
ANBL0032-811938	■.0	女性	白人	20■■/06/22	疾患関連
ANBL0032-812886	■.4	男性	白人	20■■/03/09	疾患関連
ANBL0032-813157	■.5	女性	アジア人	20■■/10/15	疾患関連
ANBL0032-813168	■.8	女性	不明	20■■/10/06	疾患関連
ANBL0032-813183	■.3	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/09/26	疾患関連
ANBL0032-813961	■.0	男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■■/08/16	疾患関連
ANBL0032-814082	■.9	女性	アジア人	20■■/06/27	多臓器不全

表 2.7.4.7-6 死亡例の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	年齢	性別	人種	死亡日	死因
ANBL0032-814123	■.5	女性	白人	20■/06/10	疾患関連
ANBL0032-814271	■.3	男性	白人	20■/06/30	疾患関連
ANBL0032-814522	■.8	男性	白人	20■/11/27	疾患関連
ANBL0032-815053	■.3	女性	白人	20■/12/08	疾患関連
ANBL0032-815361	■.4	女性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■/07/11	感染症
ANBL0032-816226	■.0	女性	白人	20■/01/12	その他：心不全
ANBL0032-816907		女性	白人	20■/02/02	その他：原因不明の呼吸不全，剖検は保留
ANBL0032-817557		男性	白人	20■/01/25	疾患関連
ANBL0032-817676	■.7	男性	白人	20■/12/02	疾患関連
ANBL0032-818184		女性	白人	20■/07/17	疾患関連
ANBL0032-818577		女性	不明	20■/08/02	疾患関連
ANBL0032-818633		男性	白人	20■/05/10	疾患関連
ANBL0032-818675		男性	白人	20■/02/02	疾患関連
ANBL0032-819205	■.2	女性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■/11/05	その他：神経芽腫の進行に起因する呼吸不全のため死亡した。
ANBL0032-819898		男性	白人	20■/01/09	疾患関連
ANBL0032-820388		男性	白人	20■/05/03	疾患関連
ANBL0032-821975	■.7	男性	白人	20■/07/04	疾患関連
ANBL0032-822350		女性	白人	20■/06/11	疾患関連
ANBL0032-822850	■.9	女性	白人	20■/10/08	疾患関連
ANBL0032-823049		男性	白人	20■/01/17	疾患関連
ANBL0032-823497		女性	白人	20■/12/28	疾患関連
ANBL0032-823534	■.8	男性	白人	20■/06/13	疾患関連
ANBL0032-823649		男性	白人	20■/03/06	疾患関連
ANBL0032-824181		女性	不明	20■/10/19	疾患関連
ANBL0032-824605		男性	白人	20■/03/24	その他：呼吸不全
ANBL0032-824649		男性	白人	20■/11/19	疾患関連
ANBL0032-824653		男性	白人	20■/04/22	疾患関連
ANBL0032-824973		女性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20■/11/17	疾患関連
ANBL0032-828899		男性	白人	20■/01/03	疾患関連
ANBL0032-829282		男性	白人	20■/01/12	疾患関連
ANBL0032-834954		男性	混血	20■/12/20	疾患関連

表 2.7.4.7-6 死亡例の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	年齢	性別	人種	死亡日	死因
DIV-NB-303 試験					
ANBL0931-793150	■.0	女性	白人	20■■/07/17	疾患関連：患者は疾患進行のため 7/8 に試験を中止した。
ANBL0931-797565	■.0	男性	混血	20■■/01/14	その他

引用元：5.3.5.3_ISS-adverse-event-listings：Listing 3.3 から一部改変

2.7.4 臨床的安全性の概要

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（次頁に続く）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
DIV-NB-301 試験					
ANBL0032-712248	免疫療法+RA	3	神経痛	3	20██/08/04
		5	アナフィラキシー 蕁麻疹	3 2	20██/10/03 20██/10/03
ANBL0032-714023	免疫療法+RA	3	肺臓炎	3	20██/09/13
ANBL0032-714358	免疫療法+RA	2	疲労	3	20██/07/27
			斑状丘疹状皮疹	3	20██/07/27
ANBL0032-714387	免疫療法+RA	4	アレルギー反応	2	20██/10/23
		5	食道炎	4	20██/11/19
ANBL0032-714864	免疫療法+RA	3	不安	3	20██/10/03
		4	低血圧	3	20██/11/07
ANBL0032-716002	免疫療法+RA	2	毛細血管漏出症候群	5	20██/09/26
			一般・全身障害および投与部位の状態, その他（具体的に記載）	5	20██/09/30
ANBL0032-718277	免疫療法+RA	4	毛細血管漏出症候群	3	20██/05/05
			低血圧	3	20██/05/05
ANBL0032-719443	免疫療法+RA	2	低血圧	3	20██/01/21
		3	毛細血管漏出症候群	3	20██/02/17
			リンパ球数減少	4	20██/02/17
			一般・全身障害および投与部位の状態, その他（具体的に記載）	5	20██/03/08
ANBL0032-719535	免疫療法+RA	1	発熱	4	20██/01/07
			低アルブミン血症	3	20██/01/07
		2	食欲不振	4	20██/02/07
			下痢	3	20██/02/07
			発熱 筋肉痛	4 3	20██/02/07 20██/02/07
ANBL0032-721398	免疫療法+RA	2	低血圧	3	20██/04/29
ANBL0032-722400	免疫療法+RA	2	下痢	3	20██/05/29
			低カリウム血症	3	20██/05/29

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-722519	免疫療法+RA	1	低アルブミン血症	2	20██/04/08
			リンパ球数減少	2	20██/04/08
		2	貧血	2	20██/05/06
			好中球数減少	2	20██/05/06
ANBL0032-725497	免疫療法+RA	2	一般・全身障害および投与部位の状態, その他（具体的に記載）	3	20██/10/08
			低ナトリウム血症	3	20██/10/08
			痙攣発作	3	20██/10/08
ANBL0032-730211	免疫療法+RA	3	アナフィラキシー	3	20██/04/10
ANBL0032-731660	免疫療法+RA	2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/04/12
ANBL0032-732721	免疫療法+RA	1	疼痛	3	20██/04/11
		3	中耳炎	3	20██/06/07
		5	中耳炎	3	20██/08/02
		6	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/14
ANBL0032-732852	免疫療法+RA	2	頭蓋内出血	4	20██/07/02
ANBL0032-736612	免疫療法+RA	1	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/05
			2	腹痛	3
		下痢		3	20██/11/01
		発熱		3	20██/11/01
		低カリウム血症		4	20██/11/01
		イレウス	3	20██/11/01	
血小板数減少	4	20██/11/01			
ANBL0032-738592	RA 療法	3	悪心	3	20██/02/02
			嘔吐	3	20██/02/02
ANBL0032-739030	免疫療法+RA	1	高カルシウム血症	4	20██/01/10
		2	高カルシウム血症	4	20██/02/07
		3	高カルシウム血症	4	20██/03/04
		4	高カルシウム血症	4	20██/04/04
		5	高カルシウム血症	3	20██/05/09
ANBL0032-739073	免疫療法+RA	1	高カルシウム血症	4	20██/02/07

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日	
ANBL0032-740010	免疫療法+RA	1	貧血	2	20██/01/14	
			感染性小腸結腸炎	2	20██/01/14	
			リンパ球数減少	3	20██/01/14	
ANBL0032-741017	免疫療法+RA	1	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/03/03	
			2	背部痛	3	20██/03/14
				低血圧	3	20██/03/14
		4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/03/14	
			発熱	3	20██/05/09	
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/05/09	
ANBL0032-741734	免疫療法+RA	1	高カルシウム血症	4	20██/07/01	
		2	カテーテル関連感染	3	20██/07/07	
ANBL0032-741908	免疫療法+RA	1	低カルシウム血症	2	20██/05/18	
		2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/06/16	
ANBL0032-742931	免疫療法+RA	5	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/14	
ANBL0032-742995	免疫療法+RA	2	低リン酸血症	3	20██/07/02	
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/07/02	
			蛋白尿	2	20██/07/02	
		3	GGT 増加	3	20██/07/28	
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/07/28	
		4	低カリウム血症	3	20██/09/03	
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/03	
			喉頭浮腫	2	20██/09/03	
			蛋白尿	2	20██/09/03	
		6	骨痛	3	20██/11/25	
			潮紅	2	20██/11/25	
			高カルシウム血症	2	20██/11/25	
ANBL0032-743324	免疫療法+RA	1	筋骨格系および結合組織障害, その他（具体的に記載）	3	20██/11/25	
			筋肉痛	3	20██/11/25	
			心臓障害, その他（具体的に記載）	3	20██/06/01	

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-744319	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/09/15
			胃腸障害, その他（具体的に記載）	2	20██/09/15
		6	骨折	3	20██/02/08
ANBL0032-744351	免疫療法+RA	4	アナフィラキシー	4	20██/10/21
			カテーテル関連感染	3	20██/10/21
ANBL0032-744693	免疫療法+RA	2	悪寒	2	20██/08/24
			錯乱	3	20██/08/24
			顔面浮腫	2	20██/08/24
			四肢浮腫	2	20██/08/24
		振戦	2	20██/08/24	
		4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/11/06
ANBL0032-745648	免疫療法+RA	4	毛細血管漏出症候群	4	20██/11/02
			低血圧	4	20██/11/02
			呼吸器, 胸郭および縦隔障害, その他（具体的に記載）	4	20██/11/02
			敗血症	4	20██/11/02
ANBL0032-746462	免疫療法+RA	1	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/08
		2	激越	2	20██/11/28
		4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/12/31
ANBL0032-746857	免疫療法+RA	4	呼吸困難	4	20██/03/01
ANBL0032-747625	免疫療法+RA	1	関節痛	3	20██/02/07
			関節炎	3	20██/02/07
			カテーテル関連感染	3	20██/02/07
		3	水頭症	3	20██/04/03
			吸収不良	3	20██/04/03
ANBL0032-747942	RA療法	3	カテーテル関連感染	3	20██/04/05
ANBL0032-748359	免疫療法+RA	2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/01/05
		4	アナフィラキシー	3	20██/03/01
ANBL0032-748582	免疫療法+RA	1	貧血	3	20██/02/02
			リンパ球数減少	4	20██/02/02
		5	好中球数減少	3	20██/06/02
ANBL0032-748722	免疫療法+RA	5	肺感染	3	20██/04/13

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-748860	免疫療法+RA	3	尿閉	3	20██/03/14
		6	小腸閉塞	3	20██/06/13
ANBL0032-748938	免疫療法+RA	6	高トリグリセリド血症	4	20██/06/06
			血管確保合併症	3	20██/06/06
ANBL0032-749213	免疫療法+RA	2	腹痛	3	20██/03/14
			アレルギー反応	2	20██/03/14
			疼痛	3	20██/03/14
		4	腹痛	3	20██/06/05
			急性腎障害	3	20██/06/05
			カテーテル関連感染	3	20██/06/05
			クレアチニン増加	4	20██/06/05
			脱水	3	20██/06/05
			高カリウム血症	3	20██/06/05
			低カルシウム血症	4	20██/06/05
			尿路閉塞	3	20██/06/05
嘔吐	3	20██/06/05			
ANBL0032-749586	免疫療法+RA	4	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	20██/05/31
ANBL0032-750425	免疫療法+RA	1	末梢神経感染	3	20██/02/26
ANBL0032-752993	免疫療法+RA	1	腹痛	3	20██/06/06
			関節痛	3	20██/06/06
			発熱	3	20██/06/06
ANBL0032-754382	免疫療法+RA	2	低カリウム血症	4	20██/10/13
ANBL0032-756533	免疫療法+RA	4	上気道感染	3	20██/01/11
ANBL0032-757056	免疫療法+RA	2	低血圧	2	20██/11/11
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/11/11
		4	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/01/06
			カテーテル関連感染	4	20██/01/06
			低血圧	2	20██/01/06
ANBL0032-758168	免疫療法+RA	4	四肢痛	2	20██/01/06
			毛細血管漏出症候群	3	20██/01/05
			低酸素症	3	20██/01/05

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-760611	免疫療法+RA	1	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/04/18
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/04/18
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/04/18
			疼痛	3	20██/04/18
		2	サイトカイン放出症候群	3	20██/05/15
			易刺激性	3	20██/05/15
ANBL0032-760680	免疫療法+RA	3	外耳炎	3	20██/08/19
ANBL0032-762332	免疫療法+RA	1	神経痛	3	20██/04/09
		2	急性腎障害	3	20██/05/08
		3	低酸素症	4	20██/06/14
		4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/07/13
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/08/08
ANBL0032-763805	免疫療法+RA	4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/20
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/20
			尿路感染	3	20██/09/20
			低カリウム血症	4	20██/07/10
ANBL0032-763867	免疫療法+RA	2	低カリウム血症	4	20██/07/10
		4	低カリウム血症	4	20██/09/04

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-765383	免疫療法+RA	1	骨痛	3	20██/10/24
			高カルシウム血症	4	20██/10/24
			低マグネシウム血症	3	20██/10/24
		2	高カルシウム血症	4	20██/11/26
			低カリウム血症	3	20██/11/26
			低マグネシウム血症	3	20██/11/26
			四肢痛	2	20██/11/26
		3	食欲不振	3	20██/12/24
			高カルシウム血症	3	20██/12/24
			四肢痛	2	20██/12/24
		4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/01/21
			下部消化管出血	3	20██/01/21
		6	腹痛	3	20██/03/25
			高カルシウム血症	2	20██/03/25
四肢痛	3		20██/03/25		
胸水	3		20██/03/25		
ANBL0032-767692	免疫療法+RA	1	毛細血管漏出症候群	3	20██/11/16
			耳痛	2	20██/11/16
			顔面浮腫	2	20██/11/16
			体幹浮腫	2	20██/11/16
			低カリウム血症	4	20██/11/16
			リンパ球数減少	4	20██/11/16
			痒痛	3	20██/11/16
			洞性頻脈	2	20██/11/16

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-768506	免疫療法+RA	1	毛細血管漏出症候群	2	20██/11/14
			低血圧	2	20██/11/14
			低酸素症	3	20██/11/14
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/11/14
			疼痛	1	20██/11/14
			蕁麻疹	1	20██/11/14
		2	毛細血管漏出症候群	3	20██/12/12
			発熱	2	20██/12/12
			低血圧	2	20██/12/12
		3	毛細血管漏出症候群	3	20██/01/10
発熱	1		20██/01/10		
ANBL0032-769456	免疫療法+RA	2	低カリウム血症	4	20██/01/11
ANBL0032-769843	免疫療法+RA	2	カテーテル関連感染	3	20██/04/21
		3	カテーテル関連感染	3	20██/05/21
		5	カテーテル関連感染	3	20██/07/25
			カテーテル関連感染	3	20██/08/15
ANBL0032-772362	免疫療法+RA	2	心臓障害, その他（具体的に記載）	3	20██/07/16
			心筋トロポニン I 増加	1	20██/07/16
			低カリウム血症	4	20██/07/16
			低血圧	3	20██/07/16
			左室収縮機能障害	3	20██/07/16
			呼吸器, 胸郭および縦隔障害, その他（具体的に記載）	2	20██/07/16
			洞性頻脈	3	20██/07/16
ANBL0032-772974	免疫療法+RA	2	脳症	3	20██/05/15
			錐体外路障害	3	20██/05/15
ANBL0032-773298	RA 療法	2	カテーテル関連感染	3	20██/09/04
ANBL0032-774231	免疫療法+RA	2	カテーテル関連感染	3	20██/06/16
			発熱	3	20██/06/16
ANBL0032-774698	免疫療法+RA	3	カテーテル関連感染	3	20██/09/02

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-774893	免疫療法+RA	1	関節痛	3	20██/07/21
			発熱	3	20██/07/21
			頭痛	3	20██/07/21
			非心臓性胸痛	3	20██/07/21
			四肢痛	3	20██/07/21
ANBL0032-775336	免疫療法+RA	1	下痢	3	20██/09/12
		2	カテーテル関連感染	3	20██/10/08
ANBL0032-775478	免疫療法+RA	1	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/25
ANBL0032-775853	免疫療法+RA	3	クレアチニン増加	3	20██/10/27
ANBL0032-776003	免疫療法+RA	4	アナフィラキシー	4	20██/10/13
			サイトカイン放出症候群	2	20██/10/13
			低アルブミン血症	3	20██/10/13
			低カルシウム血症	3	20██/10/13
			低血圧	2	20██/10/13
			低酸素症	3	20██/10/13
ANBL0032-776291	免疫療法+RA	2	発熱	4	20██/10/28
		4	アナフィラキシー	4	20██/01/06
			発熱	1	20██/01/06
			高血糖	2	20██/01/06
			低アルブミン血症	2	20██/01/06
			低カルシウム血症	3	20██/01/06
			低血圧	2	20██/01/06
			免疫系障害, その他（具体的に記載）	2	20██/01/06
			血小板数減少	1	20██/01/06
		呼吸器, 胸郭および縦隔障害, その他（具体的に記載）	2	20██/01/06	

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-776425	免疫療法+RA	2	毛細血管漏出症候群	2	20██/09/23
			発熱	2	20██/09/23
			低カリウム血症	3	20██/09/23
			蕁麻疹	3	20██/09/23
		4	毛細血管漏出症候群	2	20██/11/18
			発熱	3	20██/11/18
			低アルブミン血症	2	20██/11/18
			蕁麻疹	3	20██/11/18
ANBL0032-776762	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/12/11
			低カリウム血症	4	20██/12/11
ANBL0032-777889	免疫療法+RA	4	毛細血管漏出症候群	4	20██/02/11
			低血圧	3	20██/02/11
ANBL0032-777915	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/11/20
ANBL0032-778479	RA 療法	1	カテーテル関連感染	3	20██/10/09
ANBL0032-778905	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	3	20██/12/14
		2	アナフィラキシー	4	20██/01/05
			気管支痙攣	3	20██/01/05
			発熱	1	20██/01/05
			高血糖	1	20██/01/05
			低アルブミン血症	2	20██/01/05
			低カルシウム血症	3	20██/01/05
			低血圧	2	20██/01/05
ANBL0032-779065	RA 療法	4	眼障害, その他（具体的に記載）	4	20██/06/12
ANBL0032-779194	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	3	20██/01/05

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
DIV-NB-302 試験					
ANBL0032-767182	免疫療法+RA	2	アレルギー反応	3	20██/11/13
			蕁麻疹	3	20██/11/13
ANBL0032-773448	免疫療法+RA	1	低ナトリウム血症	3	20██/07/29
		4	発熱	3	20██/11/05
ANBL0032-775773	免疫療法+RA	1	低血圧	3	20██/02/12
		2	低リン酸血症	3	20██/03/21
		4	高血糖	2	20██/05/13
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/05/13
		6	体重増加	2	20██/05/13
			食道狭窄	3	20██/07/12
	食道潰瘍	3	20██/07/12		
ANBL0032-779244	免疫療法+RA	4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/04/25
		5	頭痛	3	20██/05/19
ANBL0032-781225	免疫療法+RA	3	食道穿孔	3	20██/07/21
			食道狭窄	3	20██/07/21
			食道炎	3	20██/07/21
			胃炎	3	20██/07/21
ANBL0032-781832	免疫療法+RA	2	カテーテル関連感染	3	20██/07/02
			低ナトリウム血症	4	20██/07/02
		5	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/18
			好中球数減少	3	20██/09/18
ANBL0032-782163	免疫療法+RA	4	白血球減少	3	20██/09/18
			アナフィラキシー	3	20██/09/08
			低酸素症	3	20██/09/08
		6	カテーテル関連感染	3	20██/11/26

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-782932	免疫療法+RA	2	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	20██/08/06
			毛細血管漏出症候群	3	20██/08/06
			GGT 増加	4	20██/08/06
			左室収縮機能障害	3	20██/08/06
		3	血中ビリルビン増加	3	20██/10/18
			GGT 増加	4	20██/10/18
			肝胆道系障害, その他（具体的に記載）	2	20██/10/18
ANBL0032-782940	免疫療法+RA	5	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/09
ANBL0032-782956	免疫療法+RA	2	食欲不振	3	20██/08/06
			発熱	3	20██/08/06
			低カリウム血症	3	20██/08/06
			人格変化	3	20██/08/06
ANBL0032-782977	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/07/28
		4	アナフィラキシー	3	20██/09/21
ANBL0032-782989	免疫療法+RA	2	モービッツ 2 型房室ブロック	2	20██/07/21
			嘔吐	3	20██/07/21
ANBL0032-783042	免疫療法+RA	5	カテーテル関連感染	4	20██/09/10
			低血圧	4	20██/09/10
ANBL0032-783252	免疫療法+RA	2	貧血	3	20██/06/08
		3	小腸閉塞	3	20██/07/14
ANBL0032-783490	免疫療法+RA	1	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/07/01
		2	高カリウム血症	3	20██/07/27
			低血圧	3	20██/07/27
ANBL0032-784320	免疫療法+RA	2	悪寒	2	20██/07/08
			咳嗽	1	20██/07/08
			下痢	1	20██/07/08
			発熱	3	20██/07/08
			頭痛	3	20██/07/08
			高血圧	4	20██/07/08
			痙攣発作	4	20██/07/08

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-784320	免疫療法+RA	2	蕁麻疹	3	20██/07/08
			嘔吐	1	20██/07/08
ANBL0032-784404	免疫療法+RA	1	低ナトリウム血症	3	20██/05/28
			高カルシウム血症	4	20██/06/15
		2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/06/16
			下痢	3	20██/06/25
			低カリウム血症	3	20██/06/25
		4	低ナトリウム血症	3	20██/06/25
			毛細血管漏出症候群	3	20██/08/19
ANBL0032-784607	免疫療法+RA	2	下痢	3	20██/09/24
			感染性小腸結腸炎	3	20██/09/24
		4	アナフィラキシー	3	20██/11/16
			毛細血管漏出症候群	3	20██/11/16
			顔面浮腫	2	20██/11/16
			発熱	3	20██/11/16
			低アルブミン血症	2	20██/11/16
			低ナトリウム血症	3	20██/11/16
			洞性頻脈	2	20██/11/16
		5	腹痛	3	20██/12/13
			アレルギー反応	2	20██/12/13
			毛細血管漏出症候群	3	20██/12/13
			感染性小腸結腸炎	3	20██/12/13
			低血圧	3	20██/12/13
ANBL0032-784689	免疫療法+RA	1	敗血症	4	20██/12/13
			肺感染	3	20██/08/04

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-784907	免疫療法+RA	1	膀胱感染	3	20██/08/21
			カテーテル関連感染	3	20██/08/21
		2	慢性腎臓病	2	20██/09/25
			クレアチニン増加	2	20██/09/25
			高カリウム血症	3	20██/09/25
			高マグネシウム血症	3	20██/09/25
			血小板数減少	4	20██/09/25
		3	成人呼吸窮迫症候群	4	20██/11/06
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/11/06
			アルカローシス	3	20██/11/06
			貧血	4	20██/11/06
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	20██/11/06
			気管支肺出血	5	20██/11/06
			クレアチニン増加	3	20██/11/06
			食道出血	4	20██/11/06
			低カリウム血症	3	20██/11/06
			低ナトリウム血症	3	20██/11/06
			左室収縮機能障害	3	20██/11/06
			血小板数減少	4	20██/11/06
肺臓炎	4	20██/11/06			
敗血症	4	20██/11/06			
ANBL0032-785125	免疫療法+RA	2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/07/29
		3	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/08/28
		4	毛細血管漏出症候群	3	20██/09/22
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/22
		5	低ナトリウム血症	3	20██/10/21
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/21
ANBL0032-785139	免疫療法+RA	2	低血圧	3	20██/08/20

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-785192	免疫療法+RA	1	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/05
		2	高血圧	3	20██/11/23
		3	カテーテル関連感染	3	20██/12/21
皮膚感染	3		20██/12/21		
ANBL0032-785368	免疫療法+RA	2	霧視	3	20██/10/09
ANBL0032-785839	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/08/04
			咳嗽	3	20██/08/04
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/08/04
			疼痛	2	20██/08/04
			体重増加	2	20██/08/04
		3	アレルギー反応	2	20██/09/01
			咳嗽	3	20██/09/01
			疼痛	2	20██/09/01
			蕁麻疹	2	20██/09/01
		4	アレルギー反応	2	20██/09/29
			四肢痛	2	20██/09/29
			蕁麻疹	2	20██/09/29
		5	アナフィラキシー	3	20██/10/28
			カテーテル関連感染	3	20██/10/28
疼痛	3		20██/10/28		
上気道感染	3		20██/10/28		
ANBL0032-785956	免疫療法+RA	2	低酸素症	3	20██/09/29
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/29
		6	癌化学療法に続発した白血病	4	20██/02/10

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-786158	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	3	20██/07/21
			毛細血管漏出症候群	3	20██/07/21
			悪寒	2	20██/07/21
			低血圧	2	20██/07/21
			低酸素症	3	20██/07/21
			洞性頻脈	2	20██/07/21
		2	アナフィラキシー	3	20██/08/18
			毛細血管漏出症候群	3	20██/08/18
			サイトカイン放出症候群	2	20██/08/18
			低血圧	2	20██/08/18
			低酸素症	3	20██/08/18
			洞性頻脈	2	20██/08/18
		3	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/17
4	毛細血管漏出症候群	3	20██/10/13		
	サイトカイン放出症候群	2	20██/10/13		
	低血圧	2	20██/10/13		
	低酸素症	3	20██/10/13		
ANBL0032-786262	免疫療法+RA	1	胃腸障害, その他（具体的に記載）	3	20██/10/21
		4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/01/26
		6	低血圧	3	20██/04/03
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/04/03
ANBL0032-786398	免疫療法+RA	2	鼻出血	3	20██/09/18
			低ナトリウム血症	3	20██/09/18
		4	低カリウム血症	3	20██/11/20
			低リン酸血症	2	20██/11/20
ANBL0032-786420	免疫療法+RA	3	骨折	3	20██/10/27
ANBL0032-786446	免疫療法+RA	1	蕁麻疹	3	20██/10/23
ANBL0032-786674	免疫療法+RA	2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/08
ANBL0032-786825	免疫療法+RA	2	低ナトリウム血症	3	20██/10/18
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/18
ANBL0032-786951	免疫療法+RA	2	低カリウム血症	4	20██/10/22

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-787079	免疫療法+RA	1	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/10/11
		5	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/02/24
			アナフィラキシー	3	20██/02/24
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/02/24
ANBL0032-787088	免疫療法+RA	2	発熱	3	20██/10/25
		5	アナフィラキシー	3	20██/01/14
		6	多形紅斑	3	20██/02/21
ANBL0032-787226	免疫療法+RA	4	腹腔内出血	3	20██/06/25
ANBL0032-787345	免疫療法+RA	2	下痢	3	20██/01/16
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/01/16
			尿路感染	3	20██/01/16
			蕁麻疹	3	20██/01/16
4	低アルブミン血症	3	20██/03/11		
ANBL0032-787427	免疫療法+RA	4	高カルシウム血症	4	20██/01/24
ANBL0032-787508	免疫療法+RA	1	腹痛	3	20██/09/14
			アナフィラキシー	3	20██/09/14
			カテーテル関連感染	3	20██/09/14
			四肢痛	3	20██/09/14
		2	高カリウム血症	3	20██/10/06
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/06
ANBL0032-787577	免疫療法+RA	1	水頭症	4	20██/12/17
ANBL0032-787814	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	3	20██/10/12
			低血圧	3	20██/10/12
ANBL0032-787847	免疫療法+RA	4	上大静脈損傷	3	20██/04/22
ANBL0032-788069	免疫療法+RA	3	カテーテル関連感染	3	20██/01/07
			カテーテル関連感染	3	20██/01/20
		4	アナフィラキシー	3	20██/02/02
			胃腸障害, その他（具体的に記載）	3	20██/02/02
			骨折	2	20██/02/19

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-788122	免疫療法+RA	2	アシドーシス	1	20██/02/28
			食欲不振	3	20██/02/28
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/02/28
			播種性血管内凝固	2	20██/02/28
			低カルシウム血症	3	20██/02/28
			イレウス	2	20██/02/28
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	4	20██/02/28
	5	低血糖	3	20██/05/27	
	6	肺線維症	3	20██/10/09	
ANBL0032-788177	免疫療法+RA	2	気管支痙攣	3	20██/11/30
ANBL0032-788195	免疫療法+RA	2	発熱	3	20██/03/04
			感染性鼻炎	2	20██/03/04
		3	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/04/01
		4	霧視	3	20██/05/17
			眼障害, その他（具体的に記載）	3	20██/05/17
			視神経障害	3	20██/05/17
			視神経乳頭浮腫	3	20██/05/17
末梢性感覚ニューロパチー	1	20██/05/17			
ANBL0032-788710	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	3	20██/10/20
			高カルシウム血症	3	20██/10/20
			低ナトリウム血症	3	20██/10/20
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/20
			疼痛	3	20██/10/20
		2	毛細血管漏出症候群	3	20██/11/18
		3	疼痛	3	20██/12/14
4	低ナトリウム血症	3	20██/01/15		
ANBL0032-788808	免疫療法+RA	1	毛細血管漏出症候群	3	20██/12/14
			貧血	4	20██/12/30
			高血圧	4	20██/12/30

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-788846	免疫療法+RA	1	腹痛	2	20██/11/26
			発熱	3	20██/11/26
		2	腹痛	1	20██/12/22
			咳嗽	2	20██/12/22
			発熱	3	20██/12/22
			低血圧	2	20██/12/22
			蕁麻疹	1	20██/12/22
		4	腹痛	2	20██/02/24
			カテーテル関連感染	3	20██/02/24
感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3		20██/02/24		
ANBL0032-789379	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/12/15
		4	アナフィラキシー	3	20██/02/08
ANBL0032-789501	免疫療法+RA	4	発熱	3	20██/01/15
			低ナトリウム血症	3	20██/01/15
ANBL0032-789591	免疫療法+RA	1	カテーテル関連感染	3	20██/01/17
ANBL0032-789623	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/01/04
		4	アナフィラキシー	3	20██/03/01

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-789648	免疫療法+RA	1	貧血	2	20██/11/17
			血中ビリルビン増加	2	20██/11/17
			毛細血管漏出症候群	2	20██/11/17
			悪寒	2	20██/11/17
			サイトカイン放出症候群	2	20██/11/17
			下痢	2	20██/11/17
			四肢浮腫	2	20██/11/17
			胸水	2	20██/11/17
			呼吸器, 胸郭および縦隔障害, その他（具体的に記載）	2	20██/11/17
			洞性頻脈	2	20██/11/17
			体重増加	2	20██/11/17
		2	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	20██/12/08
			貧血	4	20██/12/08
			血中ビリルビン増加	2	20██/12/08
			四肢浮腫	2	20██/12/08
			脳症	3	20██/12/08
			フィブリノゲン減少	3	20██/12/08
			高血糖	2	20██/12/08
			高カリウム血症	3	20██/12/08
		2	高血圧	3	20██/12/08
			低カルシウム血症	2	20██/12/08
			低酸素症	4	20██/12/08
			頭蓋内出血	2	20██/12/08
			臨床検査, その他（具体的に記載）	2	20██/12/08
			胸水	2	20██/12/08
			腎および尿路障害, その他（具体的に記載）	3	20██/12/08
			呼吸器, 胸郭および縦隔障害, その他（具体的に記載）	2	20██/12/08
			痙攣発作	3	20██/12/08

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-789885	免疫療法+RA	2	発熱	3	20██/03/09
			低カリウム血症	3	20██/03/09
		3	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/04/26
		4	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/05/06
		6	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/07/13
ANBL0032-789986	免疫療法+RA	1	感染性小腸結腸炎	3	20██/02/21
			斑状丘疹状皮疹	3	20██/02/21
		3	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/04/12
		4	アナフィラキシー	3	20██/05/10
			サイトカイン放出症候群	3	20██/05/10
ANBL0032-790253	免疫療法+RA	1	カテーテル関連感染	3	20██/11/16
		2	毛細血管漏出症候群	3	20██/12/16
			低カリウム血症	3	20██/12/16
		3	アナフィラキシー	3	20██/01/12
ANBL0032-790262	免疫療法+RA	1	好中球数減少	4	20██/02/12
		2	低カルシウム血症	2	20██/02/24
			低ナトリウム血症	3	20██/02/24
			低リン酸血症	3	20██/02/24
			白血球減少	3	20██/02/24
ANBL0032-790268	免疫療法+RA	1	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/12/23
		2	低カリウム血症	4	20██/01/21
ANBL0032-790339	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/03/09
ANBL0032-790500	免疫療法+RA	4	疲労	3	20██/06/06
			発熱	3	20██/06/06
			低カリウム血症	3	20██/06/06
ANBL0032-790520	免疫療法+RA	3	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/04
ANBL0032-790668	免疫療法+RA	1	発熱	2	20██/01/18
			好中球数減少	4	20██/01/18
		2	アナフィラキシー	3	20██/02/16
			発熱	4	20██/02/16
			好中球数減少	4	20██/02/16

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-790758	免疫療法+RA	4	左室収縮機能障害	3	20██/06/27
ANBL0032-791031	免疫療法+RA	1	腹痛	3	20██/01/25
			貧血	2	20██/01/25
			無呼吸	3	20██/01/25
			頸部痛	3	20██/01/25
			末梢性感覚ニューロパチー	3	20██/01/25
		2	毛細血管漏出症候群	3	20██/02/26
			低カルシウム血症	3	20██/02/26
			低カリウム血症	3	20██/02/26
ANBL0032-791085	免疫療法+RA	1	低カリウム血症	4	20██/05/03
		3	アシドーシス	4	20██/07/05
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/07/05
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/07/05
			下痢	4	20██/07/05
			高血圧	3	20██/07/05
			低酸素症	4	20██/07/05
			イレウス	3	20██/07/05
			左室収縮機能障害	3	20██/07/05
		嘔吐	4	20██/07/05	
ANBL0032-791107	免疫療法+RA	4	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	20██/12/29
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/12/29
			毛細血管漏出症候群	3	20██/01/12
			発熱	2	20██/01/12
ANBL0032-791139	免疫療法+RA	1	リンパ球数減少	4	20██/04/13
		2	慢性腎臓病	2	20██/04/28
			クレアチニン増加	2	20██/04/28
			蛋白尿	3	20██/04/28
		5	気管支痙攣	3	20██/07/26
			毛細血管漏出症候群	3	20██/07/26

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-791436	免疫療法+RA	1	不全失語症	2	20██/03/01
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/03/01
			下肢筋力低下	3	20██/03/01
ANBL0032-791462	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/04/12
		3	カテーテル関連感染	3	20██/05/09
ANBL0032-791578	免疫療法+RA	2	低カルシウム血症	2	20██/04/13
			低カリウム血症	3	20██/04/13
			低ナトリウム血症	3	20██/04/13
		4	毛細血管漏出症候群	3	20██/06/11
			発熱	3	20██/06/11
			低カリウム血症	4	20██/06/11
			低リン酸血症	3	20██/06/11
ANBL0032-791779	免疫療法+RA	4	痙攣発作	2	20██/04/28
ANBL0032-791798	免疫療法+RA	4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/08/03
ANBL0032-791848	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	3	20██/02/23
		2	毛細血管漏出症候群	3	20██/03/22
		4	毛細血管漏出症候群	3	20██/06/03
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/07/02
			アルカリホスファターゼ増加	3	20██/07/02
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/07/02
			血中ビリルビン増加	3	20██/07/02
			GGT 増加	4	20██/07/02
			リパーゼ増加	3	20██/07/02
ANBL0032-791997	免疫療法+RA	1	低カリウム血症	3	20██/03/22
		2	低カリウム血症	3	20██/04/17
ANBL0032-792060	免疫療法+RA	4	アナフィラキシー	4	20██/05/31
ANBL0032-792154	免疫療法+RA	2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/04/19
		3	カテーテル関連感染	3	20██/05/12
		4	カテーテル関連感染	3	20██/06/01
		5	カテーテル関連感染	3	20██/07/13

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-792167	免疫療法+RA	2	貧血	3	20██/07/06
			血液およびリンパ系障害, その他（具体的に記載）	3	20██/07/06
			発熱	2	20██/07/06
			低アルブミン血症	3	20██/07/06
			低血圧	3	20██/07/06
			低酸素症	3	20██/07/06
ANBL0032-792208	免疫療法+RA	4	気管支痙攣	3	20██/06/08
			毛細血管漏出症候群	3	20██/06/08
			低カリウム血症	3	20██/06/08
			低血圧	3	20██/06/08
			疼痛	3	20██/06/08
ANBL0032-792209	免疫療法+RA	2	激越	2	20██/03/03
			サイトカイン放出症候群	3	20██/03/03
			発熱	4	20██/03/03
			低ナトリウム血症	3	20██/03/03
			精神病	2	20██/03/03
ANBL0032-792316	免疫療法+RA	2	毛細血管漏出症候群	3	20██/07/22
			カテーテル関連感染	3	20██/07/22
		5	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/09
ANBL0032-792541	免疫療法+RA	4	アナフィラキシー	3	20██/08/02
			貧血	2	20██/08/02
			低カリウム血症	1	20██/08/02
			血小板数減少	2	20██/08/02
ANBL0032-792606	免疫療法+RA	1	貧血	3	20██/03/17
			発熱	3	20██/03/17
			低酸素症	3	20██/03/17
		4	サイトカイン放出症候群	3	20██/06/08
			発熱	3	20██/06/08
			低カリウム血症	3	20██/06/08
			低血圧	3	20██/06/08
感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/06/08			

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-792638	免疫療法+RA	4	好中球数減少	2	20██/06/08
		5	アナフィラキシー	3	20██/07/08
ANBL0032-792767	免疫療法+RA	1	低酸素症 感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/02/10
		2	発熱 低カリウム血症	3	20██/03/10
		4	発熱	3	20██/05/05
		5	発熱 低ナトリウム血症 感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/06/01
				3	20██/06/01
				3	20██/06/01
ANBL0032-792923	免疫療法+RA	4	毛細血管漏出症候群	3	20██/07/27
ANBL0032-792985	免疫療法+RA	1	カテーテル関連感染	3	20██/04/13
ANBL0032-793365	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/06/14
			血小板数減少	3	20██/06/14
ANBL0032-793584	免疫療法+RA	2	毛細血管漏出症候群	3	20██/07/19
ANBL0032-793844	免疫療法+RA	4	低ナトリウム血症	3	20██/07/22
ANBL0032-794040	免疫療法+RA	1	カテーテル関連感染	3	20██/04/05
		2	急性腎障害	3	20██/04/27
			カテーテル関連感染	3	20██/04/27
		4	カテーテル関連感染	3	20██/07/19
ANBL0032-794049	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/09/22
			気管支痙攣	3	20██/09/22
			咳嗽	3	20██/09/22
			疼痛	3	20██/09/22
			蕁麻疹	3	20██/09/22

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-794204	免疫療法+RA	1	腹痛	3	20██/05/23
			感染性小腸結腸炎	2	20██/05/23
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/05/23
		2	腹痛	3	20██/06/11
			便秘	2	20██/06/11
			下痢	3	20██/06/11
			発熱	3	20██/06/11
			低血圧	2	20██/06/11
			低酸素症	3	20██/06/11
			イレウス	3	20██/06/11
			上気道感染	3	20██/06/11
			嘔吐	3	20██/06/11
		4	アレルギー反応	2	20██/08/05
			毛細血管漏出症候群	2	20██/08/05
			発熱	3	20██/08/05
低アルブミン血症	2		20██/08/05		
疼痛	2		20██/08/05		
ANBL0032-794779	免疫療法+RA	2	毛細血管漏出症候群	4	20██/06/30
			低血圧	2	20██/06/30
ANBL0032-794809	免疫療法+RA	2	敗血症	4	20██/09/08
ANBL0032-794992	免疫療法+RA	1	低カリウム血症	3	20██/10/08
		2	貧血	2	20██/11/02
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/11/02
			リンパ球数減少	3	20██/11/02
			好中球数減少	3	20██/11/02
			白血球減少	2	20██/11/02
		6	アルカリホスファターゼ増加	4	20██/03/16

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日	
ANBL0032-795274	免疫療法+RA	1	腹痛	3	20██/09/20	
			アレルギー反応	2	20██/09/20	
			食欲不振	2	20██/09/20	
			背部痛	2	20██/09/20	
			毛細血管漏出症候群	3	20██/09/20	
			疲労	1	20██/09/20	
			発熱	2	20██/09/20	
			頭痛	2	20██/09/20	
			高カルシウム血症	4	20██/09/20	
		低血圧	2	20██/09/20		
		2	アレルギー反応	2	20██/10/20	
			毛細血管漏出症候群	3	20██/10/20	
			咳嗽	2	20██/10/20	
			サイトカイン放出症候群	2	20██/10/20	
			発熱	3	20██/10/20	
			頭痛	3	20██/10/20	
			低ナトリウム血症	3	20██/10/20	
		低血圧	2	20██/10/20		
		3	アレルギー反応	2	20██/11/16	
サイトカイン放出症候群	1		20██/11/16			
発熱	2		20██/11/16			
4	低血圧	2	20██/11/16			
	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/01/08			
	ANBL0032-795301	免疫療法+RA	4	アナフィラキシー	3	20██/09/21
			ANBL0032-795371	免疫療法+RA	4	アナフィラキシー
4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/11/30			
ANBL0032-795396	免疫療法+RA	4	毛細血管漏出症候群	3	20██/10/07	
			低カリウム血症	3	20██/10/07	
			低血圧	3	20██/10/07	
			低酸素症	3	20██/10/07	
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	2	20██/10/07	

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-795453	免疫療法+RA	6	嘔吐	3	20██/11/24
ANBL0032-795759	免疫療法+RA	1	食欲不振	3	20██/10/23
			膀胱感染	3	20██/10/23
			血小板数減少	4	20██/10/23
		2	腹水	2	20██/11/19
			血中ビリルビン増加	3	20██/11/19
			クレアチニン増加	2	20██/11/19
			発熱	3	20██/11/19
			低酸素症	3	20██/11/19
			血小板数減少	4	20██/11/19
		3	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/01/15
			貧血	4	20██/01/15
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/01/15
			カテーテル関連感染	3	20██/01/15
			発熱	3	20██/01/15
疼痛	2		20██/01/15		
四肢痛	2		20██/01/15		
ANBL0032-795832	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/12/14
			発熱	4	20██/12/14
			低血圧	1	20██/12/14
			洞性頻脈	1	20██/12/14
ANBL0032-796490	免疫療法+RA	4	毛細血管漏出症候群	3	20██/10/12
			低カリウム血症	3	20██/10/12
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/10/12
			好中球数減少	4	20██/10/12
ANBL0032-796919	免疫療法+RA	4	毛細血管漏出症候群	4	20██/12/17
			心停止	4	20██/12/17
			高ナトリウム血症	1	20██/12/17
			低カリウム血症	4	20██/12/17
			低血圧	4	20██/12/17
			胸水	4	20██/12/17

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-796964	免疫療法+RA	2	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/01/07
			アレルギー反応	2	20██/01/07
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/01/07
			霧視	3	20██/01/07
			眼障害, その他（具体的に記載）	3	20██/01/07
			低カリウム血症	3	20██/01/07
			低ナトリウム血症	3	20██/01/07
			リンパ球数減少	3	20██/01/07
			好中球数減少	3	20██/01/07
			羞明	3	20██/01/07
			蕁麻疹	3	20██/01/07
ANBL0032-797060	免疫療法+RA	5	脱水	3	20██/08/21
			嘔吐	3	20██/08/21
ANBL0032-797164	免疫療法+RA	1	毛細血管漏出症候群	3	20██/10/08
			呼吸困難	3	20██/10/08
			発熱	2	20██/10/08
			低酸素症	3	20██/10/08
			洞性頻脈	2	20██/10/08
		2	アナフィラキシー	3	20██/11/05
			毛細血管漏出症候群	3	20██/11/05
ANBL0032-797361	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/01/26
			ANBL0032-797501	免疫療法+RA	2
ANBL0032-797501	免疫療法+RA	4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）		

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-797594	免疫療法+RA	1	不安	2	20██/12/22
			関節痛	2	20██/12/22
			骨痛	3	20██/12/22
			毛細血管漏出症候群	3	20██/12/22
			骨盤痛	2	20██/12/22
		2	低カルシウム血症	2	20██/01/21
			低カリウム血症	3	20██/01/21
リンパ球数減少	3		20██/01/21		
4	好中球数減少	3	20██/03/22		
ANBL0032-797599	免疫療法+RA	2	アレルギー反応	2	20██/11/03
			毛細血管漏出症候群	2	20██/11/03
			サイトカイン放出症候群	1	20██/11/03
			低血圧	2	20██/11/03
ANBL0032-797788	免疫療法+RA	2	アレルギー反応	3	20██/01/04
ANBL0032-797880	免疫療法+RA	2	低血圧	3	20██/02/02
ANBL0032-798025	免疫療法+RA	4	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/12/06
ANBL0032-798196	免疫療法+RA	2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/11/20
ANBL0032-798210	免疫療法+RA	2	発熱	4	20██/10/06
			低血圧	2	20██/10/06
			敗血症	4	20██/10/06
			下痢	3	20██/11/02
			発熱	3	20██/11/02
			痙攣発作	2	20██/11/02

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-798578	免疫療法+RA	1	アレルギー反応	2	20██/09/27
			食欲不振	3	20██/09/27
			毛細血管漏出症候群	2	20██/09/27
			カテーテル関連感染	3	20██/09/27
			疲労	1	20██/09/27
			発熱	2	20██/09/27
			低血圧	2	20██/09/27
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/27
			悪心	3	20██/09/27
			疼痛	2	20██/09/27
			嘔吐	2	20██/09/27
		2	アナフィラキシー	3	20██/10/28
			サイトカイン放出症候群	2	20██/10/28
発熱	4		20██/10/28		
ANBL0032-798957	免疫療法+RA	5	毛細血管漏出症候群	4	20██/06/01
			低血圧	3	20██/06/01
			低酸素症	3	20██/06/01
			肺臓炎	3	20██/06/01
ANBL0032-799183	免疫療法+RA	1	GGT 増加	4	20██/02/21
			頭痛	3	20██/02/21
			低ナトリウム血症	3	20██/02/21
			疼痛	2	20██/02/21
		2	副腎機能不全	4	20██/03/18
ANBL0032-799395	免疫療法+RA	2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/03/23
		3	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/05/12
		6	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/08/08
			皮膚疼痛	3	20██/08/08
			皮膚感染	3	20██/08/08

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-799475	免疫療法+RA	2	発熱	2	20██/11/28
			低血圧	3	20██/11/28
			敗血症	4	20██/11/28
		3	低カリウム血症	3	20██/02/15
		5	発熱	3	20██/05/12
ANBL0032-799607	免疫療法+RA	2	カテーテル関連感染	3	20██/02/22
			カテーテル関連感染	3	20██/03/03
		4	カテーテル関連感染	3	20██/04/29
ANBL0032-799795	免疫療法+RA	1	毛細血管漏出症候群	3	20██/02/14
			低酸素症	3	20██/02/14
			神経痛	3	20██/02/14
ANBL0032-799882	免疫療法+RA	1	低血圧	2	20██/10/15
			洞性頻脈	2	20██/10/15
		2	アナフィラキシー	3	20██/11/13
			気管支痙攣	2	20██/11/13
			毛細血管漏出症候群	4	20██/11/13
			低血圧	3	20██/11/13
			低酸素症	3	20██/11/13
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/11/13
			喉頭浮腫	3	20██/11/13
			洞性頻脈	3	20██/11/13
		3	低血圧	3	20██/12/09
			喉頭浮腫	3	20██/12/09
		4	毛細血管漏出症候群	3	20██/01/09
			低血圧	3	20██/01/09
6	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	4	20██/03/21		
ANBL0032-800220	免疫療法+RA	6	甲状腺機能低下症	2	20██/05/20
ANBL0032-800525	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	3	20██/01/10

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-800807	免疫療法+RA	4	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	20██/05/23
			アナフィラキシー	3	20██/05/23
			低カルシウム血症	1	20██/05/23
			好中球数減少	2	20██/05/23
			血小板数減少	3	20██/05/23
		6	骨髄異形成症候群	4	20██/01/25
ANBL0032-800960	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/02/23
			貧血	4	20██/02/23
			毛細血管漏出症候群	3	20██/02/23
			発熱	3	20██/02/23
			低カリウム血症	3	20██/02/23
			低酸素症	2	20██/02/23
ANBL0032-801047	免疫療法+RA	1	GGT 増加	3	20██/04/11
			頭痛	2	20██/04/11
			四肢痛	2	20██/04/11
ANBL0032-801133	免疫療法+RA	1	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/02/21
		3	カテーテル関連感染	3	20██/04/12
		4	低血圧	2	20██/05/24
		6	カテーテル関連感染	3	20██/07/19
ANBL0032-801161	免疫療法+RA	1	下痢	3	20██/12/20
			発熱	3	20██/12/20
			低血圧	3	20██/12/20
		2	眼障害, その他（具体的に記載）	3	20██/01/24
			下肢筋力低下	3	20██/01/24
			羞明	3	20██/01/24
ANBL0032-801250	免疫療法+RA	1	アレルギー反応	3	20██/04/19
		2	アレルギー反応	3	20██/05/17
		4	発熱	3	20██/07/13
ANBL0032-801399	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	4	20██/03/15
			毛細血管漏出症候群	3	20██/03/15

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-801625	免疫療法+RA	1	貧血	3	20██/01/11
			発熱	3	20██/01/11
			低酸素症	3	20██/01/11
		2	貧血	3	20██/02/10
			発熱	3	20██/02/10
			白血球減少	3	20██/02/10
		3	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/03/17
		4	貧血	3	20██/04/07
			好中球数減少	3	20██/04/07
			体重増加	2	20██/04/07
白血球減少	3		20██/04/07		
ANBL0032-802243	免疫療法+RA	2	下痢	3	20██/03/02
			低カリウム血症	3	20██/03/02
ANBL0032-802421	免疫療法+RA	1	発熱	3	20██/06/06
			低酸素症	3	20██/06/06
		2	毛細血管漏出症候群	3	20██/07/04
			発熱	2	20██/07/04
			喉頭浮腫	3	20██/07/04
3	喉頭浮腫	3	20██/07/30		
ANBL0032-802435	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	3	20██/08/08
		2	発熱性好中球減少症	3	20██/09/13
			低血圧	3	20██/09/13
		5	アレルギー反応	3	20██/12/05
ANBL0032-802702	免疫療法+RA	1	アレルギー反応	2	20██/02/24
			斑状丘疹状皮疹	2	20██/02/24
		2	斑状丘疹状皮疹	2	20██/03/19
ANBL0032-802715	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/02/28
ANBL0032-802754	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	3	20██/05/30

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験， DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-802927	免疫療法+RA	4	アシドーシス	3	20██/05/26
			活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	20██/05/26
			毛細血管漏出症候群	3	20██/05/26
			クレアチニン増加	3	20██/05/26
			下痢	3	20██/05/26
			発熱	3	20██/05/26
			高カリウム血症	3	20██/05/26
			低カリウム血症	4	20██/05/26
			イレウス	3	20██/05/26
			疼痛	3	20██/05/26
			直腸出血	1	20██/05/26
ANBL0032-802947	免疫療法+RA	2	下痢	3	20██/07/14
			感染性小腸結腸炎	2	20██/07/14
			疲労	3	20██/07/14
ANBL0032-803225	免疫療法+RA	4	毛細血管漏出症候群	3	20██/11/18
		5	毛細血管漏出症候群	3	20██/12/15
ANBL0032-803243	免疫療法+RA	1	頭蓋内出血	5	20██/05/14
ANBL0032-803294	免疫療法+RA	3	アレルギー反応	3	20██/08/15
			アレルギー反応	3	20██/08/15
			高カルシウム血症	4	20██/08/30
		4	高カルシウム血症	4	20██/10/06
ANBL0032-803327	免疫療法+RA	4	感染症および寄生虫症， その他（具体的に記載）	3	20██/07/14
		5	感染症および寄生虫症， その他（具体的に記載）	3	20██/08/14
ANBL0032-803503	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/06/23
			低血圧	3	20██/06/23
			蕁麻疹	3	20██/06/23
		4	蕁麻疹	3	20██/08/18
ANBL0032-803679	免疫療法+RA	3	蕁麻疹	3	20██/10/26
		4	感染症および寄生虫症， その他（具体的に記載）	3	20██/11/10

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-803709	免疫療法+RA	2	毛細血管漏出症候群	2	20██/09/16
			発熱	3	20██/09/16
			低酸素症	3	20██/09/16
			疼痛	3	20██/09/16
			血小板数減少	4	20██/09/16
ANBL0032-803722	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/07/21
ANBL0032-803906	免疫療法+RA	3	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/29
ANBL0032-804135	免疫療法+RA	1	関節痛	2	20██/02/07
			顔面浮腫	2	20██/02/07
			四肢痛	3	20██/02/07
		2	関節痛	2	20██/03/08
			顔面浮腫	2	20██/03/08
			非心臓性胸痛	2	20██/03/08
			四肢痛	2	20██/03/08
		4	関節痛	2	20██/05/03
			非心臓性胸痛	2	20██/05/03
		6	肺感染	3	20██/06/23
ANBL0032-804237	免疫療法+RA	1	低血圧	2	20██/07/14
		4	神経系障害, その他（具体的に記載）	3	20██/10/17
ANBL0032-804262	免疫療法+RA	1	毛細血管漏出症候群	3	20██/05/09
			発熱	2	20██/05/09
ANBL0032-804351	免疫療法+RA	4	アナフィラキシー	3	20██/01/16
ANBL0032-804372	免疫療法+RA	1	発熱	3	20██/04/22
			リンパ球数減少	4	20██/04/22
ANBL0032-804464	免疫療法+RA	2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/06/27
ANBL0032-804471	免疫療法+RA	1	低血圧	3	20██/06/06
			低酸素症	3	20██/06/06
		2	発熱	3	20██/07/06
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/07/06
			リンパ球数減少	3	20██/07/06
		4	カテーテル関連感染	3	20██/08/30
			発熱	3	20██/08/30

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-804881	免疫療法+RA	2	脱水	2	20██/07/22
			顔面浮腫	2	20██/07/22
			低カリウム血症	4	20██/07/22
		6	カテーテル関連感染	3	20██/11/17
ANBL0032-805034	免疫療法+RA	2	カテーテル関連感染	3	20██/11/14
ANBL0032-805121	免疫療法+RA	2	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/07/15
ANBL0032-805233	免疫療法+RA	2	尿閉	2	20██/08/23
		5	カテーテル関連感染	3	20██/12/01
ANBL0032-805261	免疫療法+RA	1	血清病	3	20██/06/29
ANBL0032-805273	免疫療法+RA	2	低血圧	3	20██/08/09
ANBL0032-805328	免疫療法+RA	2	感染性小腸結腸炎	3	20██/07/13
			食欲不振	3	20██/07/13
ANBL0032-805329	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	4	20██/06/06
ANBL0032-805333	免疫療法+RA	2	カテーテル関連感染	3	20██/09/12
		3	肺感染	3	20██/10/23
		4	骨痛	3	20██/11/18
			高トリグリセリド血症	3	20██/11/18
			低カルシウム血症	4	20██/11/18
			低カリウム血症	4	20██/11/18
低酸素症	3	20██/11/18			
ANBL0032-805334	免疫療法+RA	1	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/07/05
ANBL0032-805519	免疫療法+RA	1	腹痛	2	20██/05/03
			アレルギー反応	2	20██/05/03
			毛細血管漏出症候群	2	20██/05/03
			サイトカイン放出症候群	2	20██/05/03
			発熱	3	20██/05/03
			低血圧	2	20██/05/03
			血小板数減少	4	20██/05/03
			蕁麻疹	2	20██/05/03

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-805574	免疫療法+RA	1	敗血症	4	20██/07/27
		4	尿路感染	3	20██/11/03
		5	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/11/30
			注射部位反応	2	20██/11/30
			尿路感染	3	20██/11/30
ANBL0032-805753	免疫療法+RA	2	貧血	3	20██/08/15
			カテーテル関連感染	3	20██/08/15
			低カルシウム血症	2	20██/08/15
			好中球数減少	3	20██/08/15
		4	毛細血管漏出症候群	3	20██/10/14
ANBL0032-805791	免疫療法+RA	1	呼吸困難	3	20██/09/13
			発熱	3	20██/09/13
			低血圧	3	20██/09/13
			血小板数減少	4	20██/09/13
ANBL0032-805800	免疫療法+RA	2	下痢	3	20██/10/10
ANBL0032-805817	免疫療法+RA	1	低ナトリウム血症	3	20██/06/22
			好中球数減少	4	20██/06/22
		2	リンパ球数減少	3	20██/07/15
ANBL0032-805909	免疫療法+RA	5	肺感染	3	20██/12/01
ANBL0032-806112	免疫療法+RA	1	肺感染	2	20██/07/28
			敗血症	4	20██/07/28
		2	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/08/17
			血中ビリルビン増加	3	20██/08/17
		4	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	20██/10/11
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/10/11
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/01/18
6	肺感染	3	20██/01/18		
ANBL0032-806132	免疫療法+RA	1	白血球減少	4	20██/07/25
		2	毛細血管漏出症候群	3	20██/08/25
		3	アナフィラキシー	3	20██/09/22
		4	アレルギー反応	2	20██/10/19
			気管支痙攣	2	20██/10/19

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-806162	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/08/31
			毛細血管漏出症候群	3	20██/08/31
			下痢	3	20██/08/31
			発熱	3	20██/08/31
			低アルブミン血症	2	20██/08/31
			低カルシウム血症	2	20██/08/31
			四肢痛	2	20██/08/31
		3	毛細血管漏出症候群	3	20██/09/28
			医療機器関連感染	3	20██/09/28
			発熱	2	20██/09/28
四肢痛	1		20██/09/28		
4	毛細血管漏出症候群	3	20██/10/25		
ANBL0032-806194	免疫療法+RA	2	血管確保合併症	3	20██/09/26
ANBL0032-806291	免疫療法+RA	1	低血圧	3	20██/01/10
			蕁麻疹	3	20██/01/10
		2	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	20██/03/08
		3	非心臓性胸痛	2	20██/04/22
ANBL0032-806300	免疫療法+RA	5	低血圧	3	20██/11/08
ANBL0032-806403	免疫療法+RA	1	アレルギー反応	2	20██/06/25
			低カリウム血症	3	20██/06/25
		2	腹痛	3	20██/08/14
			カテーテル関連感染	3	20██/08/14
			錯乱	3	20██/08/14
			意識レベルの低下	3	20██/08/14
			発熱	3	20██/08/14
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/08/14

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-806465	免疫療法+RA	1	尿路感染	3	20██/07/22
		2	尿路感染	3	20██/08/10
		3	潮紅	2	20██/09/10
			一般・全身障害および投与部位の状態, その他（具体的に記載）	2	20██/09/10
			多汗症	2	20██/09/10
			低体温	2	20██/09/10
		4	尿路感染	3	20██/10/05
6	肺感染	3	20██/11/24		
ANBL0032-806486	免疫療法+RA	3	低血圧	3	20██/10/10
ANBL0032-806515	免疫療法+RA	2	眼障害, その他（具体的に記載）	2	20██/07/25
		4	アナフィラキシー	3	20██/09/22
			眼障害, その他（具体的に記載）	3	20██/09/22
			尿路感染	3	20██/09/22
5	アルカリホスファターゼ増加	3	20██/11/07		
ANBL0032-806595	免疫療法+RA	1	低血圧	3	20██/11/13
ANBL0032-806685	免疫療法+RA	4	アレルギー反応	3	20██/09/26
			気管支痙攣	3	20██/09/26
			顔面浮腫	3	20██/09/26
			蕁麻疹	2	20██/09/26
ANBL0032-806691	免疫療法+RA	1	脊髄炎	3	20██/08/11
			体重減少	3	20██/08/11
ANBL0032-806842	免疫療法+RA	2	アレルギー反応	2	20██/09/28
			貧血	3	20██/09/28
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/09/28
			リンパ球数減少	3	20██/09/28
			疼痛	3	20██/09/28
			蕁麻疹	3	20██/09/28
			白血球減少	3	20██/09/28
		5	アレルギー反応	3	20██/12/18
感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/12/18			
ANBL0032-806862	免疫療法+RA	3	カテーテル関連感染	3	20██/10/08

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-807007	免疫療法+RA	1	脱水	3	20██/11/09
			悪心	3	20██/11/09
			嘔吐	3	20██/11/09
			体重減少	3	20██/11/09
ANBL0032-807252	免疫療法+RA	2	眼障害, その他（具体的に記載）	2	20██/08/26
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/08/26
			羞明	2	20██/08/26
ANBL0032-807340	免疫療法+RA	1	低血糖	2	20██/08/26
			低ナトリウム血症	3	20██/08/26
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/08/26
			疼痛	3	20██/08/26
		2	下痢	2	20██/09/17
			発熱	2	20██/09/17
			低カリウム血症	3	20██/09/17
			リンパ球数減少	3	20██/09/17
			悪心	2	20██/09/17
			好中球数減少	3	20██/09/17
ANBL0032-807520	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	3	20██/04/18
		2	アナフィラキシー	3	20██/05/11
			膀胱感染	3	20██/05/11
			発熱	3	20██/05/11
			高カルシウム血症	4	20██/05/11
			感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/05/11
		4	高カルシウム血症	4	20██/07/31
		5	骨痛	2	20██/08/29
			高カルシウム血症	4	20██/08/29

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-807609	免疫療法+RA	1	脱水	3	20██/11/15
			溶血性尿毒症症候群	3	20██/11/15
			高カリウム血症	4	20██/11/15
			高血圧	3	20██/11/15
			低カリウム血症	4	20██/11/15
			血小板数減少	4	20██/11/15
		2	良性, 悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む), その他(具体的に記載)	5	20██/06/08
ANBL0032-807698	免疫療法+RA	2	カテーテル関連感染	3	20██/10/04
		4	カテーテル関連感染	3	20██/12/02
ANBL0032-807707	免疫療法+RA	5	感染症および寄生虫症, その他(具体的に記載)	3	20██/04/03
ANBL0032-808003	免疫療法+RA	2	毛細血管漏出症候群	3	20██/11/08
			高血圧	3	20██/11/08
			傾眠	3	20██/11/08
ANBL0032-808086	免疫療法+RA	3	腹痛	3	20██/12/22
			敗血症	4	20██/12/22
			嘔吐	3	20██/12/22
		4	発熱	2	20██/01/11
			低血圧	3	20██/01/11
5	カテーテル関連感染	3	20██/02/12		
ANBL0032-808114	免疫療法+RA	2	低ナトリウム血症	3	20██/12/01
			傾眠	2	20██/12/01
		3	低血圧	3	20██/12/26
ANBL0032-808123	免疫療法+RA	1	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/09/26
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/09/26
			GGT 増加	4	20██/09/26
			リンパ球数減少	3	20██/09/26
ANBL0032-808183	免疫療法+RA	0	感染症および寄生虫症, その他(具体的に記載)	4	20██/05/27
		1	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/01/22
			カテーテル関連感染	3	20██/01/22
		3	低リン酸血症	3	20██/03/15

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-808253	免疫療法+RA	2	アレルギー反応	3	20██/02/07
		5	アレルギー反応	3	20██/05/15
			眼障害, その他（具体的に記載）	3	20██/05/15
ANBL0032-808267	免疫療法+RA	6	カテーテル関連感染	3	20██/05/30
ANBL0032-808269	免疫療法+RA	4	アナフィラキシー	3	20██/12/22
ANBL0032-808393	免疫療法+RA	1	低血圧	3	20██/10/19
		2	低アルブミン血症	3	20██/11/17
			尿量減少	3	20██/11/17
		4	低カリウム血症	3	20██/01/10
			尿量減少	4	20██/01/10
ANBL0032-808399	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/10/27
ANBL0032-808407	免疫療法+RA	4	アナフィラキシー	3	20██/02/02
ANBL0032-808438	免疫療法+RA	1	尿路感染	3	20██/12/15
		2	発熱	3	20██/01/17
ANBL0032-808637	免疫療法+RA	4	低血圧	3	20██/03/26
ANBL0032-808644	免疫療法+RA	2	成人呼吸窮迫症候群	4	20██/12/03
ANBL0032-808695	免疫療法+RA	1	発熱	1	20██/12/14
		4	毛細血管漏出症候群	3	20██/03/06
		6	カテーテル関連感染	3	20██/04/23
ANBL0032-808880	免疫療法+RA	1	下痢	3	20██/10/21
		2	アシドーシス	4	20██/11/16
			急性腎障害	4	20██/11/16
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	20██/11/16
			貧血	3	20██/11/16
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	20██/11/16
			血中ビリルビン増加	3	20██/11/16
			毛細血管漏出症候群	4	20██/11/16
			播種性血管内凝固	4	20██/11/16
			低血圧	3	20██/11/16
			血小板数減少	3	20██/11/16

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-808896	免疫療法+RA	2	発熱	3	20██/03/05
			低カリウム血症	4	20██/03/05
			低ナトリウム血症	3	20██/03/05
			リンパ球数減少	3	20██/03/05
			好中球数減少	3	20██/03/05
		4	低アルブミン血症	3	20██/05/05
			低カリウム血症	4	20██/05/05
	疼痛	3	20██/05/05		
ANBL0032-808924	免疫療法+RA	1	腹痛	3	20██/11/07
			脱水	2	20██/11/07
			発熱	3	20██/11/07
			低血圧	3	20██/11/07
			嘔吐	3	20██/11/07
		2	腹痛	3	20██/11/28
			発熱	3	20██/11/28
			低血圧	3	20██/11/28
			四肢痛	3	20██/11/28
	嘔吐	3	20██/11/28		
ANBL0032-809153	免疫療法+RA	2	毛細血管漏出症候群	3	20██/12/13
			低カルシウム血症	2	20██/12/13
			腎感染	3	20██/12/13
		4	低カリウム血症	4	20██/02/13
		6	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/03/27
ANBL0032-809296	免疫療法+RA	2	発熱	3	20██/03/09
			粘膜感染	3	20██/03/09
ANBL0032-809516	免疫療法+RA	1	低血圧	3	20██/11/08
		2	低血圧	3	20██/12/07
		4	カテーテル関連感染	3	20██/01/26
ANBL0032-809592	免疫療法+RA	2	低カリウム血症	4	20██/02/01
ANBL0032-809612	免疫療法+RA	2	アレルギー反応	3	20██/01/18

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-809723	免疫療法+RA	1	気管支痙攣	3	20██/01/16
			咳嗽	3	20██/01/16
			呼吸困難	3	20██/01/16
		2	気管支痙攣	3	20██/02/13
			咳嗽	3	20██/02/13
			低酸素症	3	20██/02/13
ANBL0032-809729	免疫療法+RA	1	低酸素症	3	20██/11/15
		4	貧血	3	20██/02/07
			低血圧	3	20██/02/07
			低酸素症	3	20██/02/07
			血小板数減少	4	20██/02/07
ANBL0032-809742	免疫療法+RA	4	毛細血管漏出症候群	3	20██/03/06
		5	毛細血管漏出症候群	3	20██/04/03
ANBL0032-809880	免疫療法+RA	1	GGT 増加	4	20██/03/06
			皮膚および皮下組織障害, その他（具体的に記載）	3	20██/03/06
		2	発熱	3	20██/04/17
ANBL0032-810030	免疫療法+RA	1	低カルシウム血症	2	20██/10/31
			易刺激性	2	20██/10/31
		2	低ナトリウム血症	3	20██/11/30
			低リン酸血症	2	20██/11/30
ANBL0032-810135	免疫療法+RA	1	低血圧	3	20██/11/09
		3	毛細血管漏出症候群	3	20██/01/03
			咳嗽	3	20██/01/03
		4	アナフィラキシー	3	20██/02/07
ANBL0032-810154	免疫療法+RA	1	アレルギー反応	3	20██/01/09
			低血圧	3	20██/01/09
			注入に伴う反応	2	20██/01/09
			蕁麻疹	3	20██/01/09
		2	発熱	4	20██/02/07
ANBL0032-810247	免疫療法+RA	1	アナフィラキシー	4	20██/03/22
ANBL0032-810280	免疫療法+RA	5	皮膚感染	3	20██/06/04
ANBL0032-810417	免疫療法+RA	6	アナフィラキシー	4	20██/07/20

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の一覧（DIV-NB-301 試験, DIV-NB-302 試験及び DIV-NB-303 試験）（続き）

被験者番号	治験薬投与の内容	コース	有害事象	重症度	開始日
ANBL0032-810532	免疫療法+RA	2	アナフィラキシー	3	20██/01/03
			蕁麻疹	3	20██/01/03
ANBL0032-810799	免疫療法+RA	1	アレルギー反応	3	20██/12/09
			下痢	3	20██/12/09
			低カリウム血症	3	20██/12/09
		2	低リン酸血症	3	20██/01/07
		4	低ナトリウム血症	3	20██/02/29
ANBL0032-811008	免疫療法+RA	2	低カルシウム血症	2	20██/02/14
			低ナトリウム血症	3	20██/02/14
		4	貧血	2	20██/04/11
			好中球数減少	3	20██/04/11
			蕁麻疹	3	20██/04/11
5	白血球減少	2	20██/04/11		
5	感染症および寄生虫症, その他（具体的に記載）	3	20██/05/10		
ANBL0032-811085	免疫療法+RA	1	眼感染	3	20██/12/27
			発熱	3	20██/12/27
			低血圧	3	20██/12/27
		2	発熱	3	20██/01/24
			低血圧	3	20██/01/24
			好中球数減少	3	20██/01/24
		3	低血圧	3	20██/02/20
4	低血圧	3	20██/03/20		
6	肺感染	3	20██/05/21		
ANBL0032-811091	免疫療法+RA	1	毛細血管漏出症候群	4	20██/02/08
			疼痛	3	20██/02/08
			体重増加	3	20██/02/08
		4	アレルギー反応	3	20██/05/21
			アナフィラキシー	3	20██/05/21