目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 M2.7.1「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 M2.7.2「臨床薬理の概要」で使用した参考文献 3
2.7.5.3 M2.7.3「臨床的有効性の概要」で使用した参考文献 4
2.7.5.4 M2.7.4「臨床的安全性の概要」で使用した参考文献 5

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 M2.7.1「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で使用した参考文献

1) Mujoo K, Cheresh DA, Yang HM. et al. Disialoganglioside GD2 on human neuroblastoma cells: target antigen for monoclonal antibody-mediated cytolysis and suppression of tumor growth. Cancer Res. 1987; 47(4):1098-1104.
2) Gillies SD, Lo KM, Wesolowski J. High-level expression of chimeric antibodies using adapted cDNA variable region cassettes. J Immunol Methods. 1989; 125(1-2):191-202.
3) Schulz G, Cheresh DA, Varki NM. et al. Detection of ganglioside GD2 in tumor tissues and sera of neuroblastoma patients. Cancer Res. 1984; 44:5914-5920.
4) Aixinjueluo W, Furukawa K, Zhang Q. et al. Mechanisms for the apoptosis of small cell lung cancer cells induced by anti-GD2 monoclonal antibodies: roles of anoikis. J Biol Chem. 2005; 280(33):29828-29836.
5) Barker E, Mueller BM, Handgretinger R. et al. Effect of a chimeric anti-ganglioside GD2 antibody on cell-mediated lysis of human neuroblastoma cells. Cancer Res. 1991; 51(1):144-149.
6) Chen RL, Reynolds CP, Seeger RC. Neutrophils are cytotoxic and growth-inhibiting for neuroblastoma cells with an anti-GD2 antibody but, without cytotoxicity, can be growth-stimulating. Cancer Immunol Immunother. 2000; 48(11):603-612.
7) Doronin II, Vishnyakova PA, Kholodenko IV. et al. Ganglioside GD2 in reception and transduction of cell death signal in tumor cells. BMC Cancer. 2014; 14:295.
8) Hank JA, Surfus J, Gan J. et al. Treatment of neuroblastoma patients with antiganglioside GD2 antibody plus interleukin-2 induces antibody-dependent cellular cytotoxicity against neuroblastoma detected in vitro. J Immunother Emphasis Tumor Immunol. 1994; 15:29-37.
9) Imai M, Landen C, Ohta R. et al. Complement-mediated mechanisms in anti-GD2 monoclonal antibody therapy of murine metastatic cancer. Cancer Res. 2005; 65(22):10562-10568.
10) Mueller BM, Romerdahl CA, Gillies SD. et al. Enhancement of antibody-dependent cytotoxicity with a chimeric anti-GD2 antibody. J Immunol. 1990 ;144(4):1382-1386.
11) Yoshida S, Fukumoto S, Kawaguchi H. et al. Ganglioside G(D2) in small cell lung cancer cell lines: enhancement of cell proliferation and mediation of apoptosis. Cancer Res. 2001 ;61(10):4244-4252.
12) Yoshida S, Kawaguchi H, Sato S. et al. An anti-GD2 monoclonal antibody enhances apoptotic effects of anti-cancer drugs against small cell lung cancer cells via JNK (c-Jun terminal kinase) activation. Jpn J Cancer Res. 2002 ;93(7):816-824.
13) Desai AV, Fox E, Smith LM. et al. Pharmacokinetics of the chimeric anti-GD2 antibody, ch14.18, in children with high risk neuroblastoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 74(5):1047-1055.
14) Sondel Laboratory. ch14.18 level ELISA Standard Operating Procedure – Sondel Laboratory

UWCCC. 4 March 2011.

2.7.5.2 M2.7.2「臨床薬理の概要」で使用した参考文献

1) Mujoo K, Cheresh DA, Yang HM. et al. Disialoganglioside GD2 on human neuroblastoma cells : target antigen for monoclonal antibody-mediated cytolysis and suppression of tumor growth. Cancer Res. 1987, 47(4), 1098-1104.
2) Gillies SD, Lo KM, Wesolowski J. High-level expression of chimeric antibodies using adapted cDNA variable region cassettes. J Immunol Methods. 1989, 125(1-2), 191-202.
3) Schulz G, Cheresh DA, Varki NM. et al. Detection of ganglioside GD2 in tumor tissues and sera of neuroblastoma patients. Cancer Res. 1984, 44, 5914-5920.
4) Aixinjueluo W, Furukawa K, Zhang Q. et al. Mechanisms for the apoptosis of small cell lung cancer cells induced by anti-GD2 monoclonal antibodies: roles of anoikis. J Biol Chem. 2005, 280(33), 29828-29836.
5) Barker E, Mueller BM, Handgretinger R. et al. Effect of a chimeric anti-ganglioside GD2 antibody on cell-mediated lysis of human neuroblastoma cells. Cancer Res. 1991, 51(1), 144-149.
6) Chen RL, Reynolds CP, Seeger RC. Neutrophils are cytotoxic and growth-inhibiting for neuroblastoma cells with an anti-GD2 antibody but, without cytotoxicity, can be growth-stimulating. Cancer Immunol Immunother. 2000, 48(11), 603-612.
7) Doronin II, Vishnyakova PA, Kholodenko IV. et al. Ganglioside GD2 in reception and transduction of cell death signal in tumor cells. BMC Cancer. 2014, 14, 295.
8) Hank JA, Surfus J, Gan J. et al. Treatment of neuroblastoma patients with antiganglioside GD2 antibody plus interleukin-2 induces antibody-dependent cellular cytotoxicity against neuroblastoma detected in vitro. J Immunother Emphasis Tumor Immunol. 1994, 15(1), 29-37.
9) Imai M, Landen C, Ohta R. et al. Complement-mediated mechanisms in anti-GD2 monoclonal antibody therapy of murine metastatic cancer. Cancer Res. 2005, 65(22), 10562-10568.
10) Mueller BM, Romerdahl CA, Gillies SD. et al. Enhancement of antibody-dependent cytotoxicity with a chimeric anti-GD2 antibody. J Immunol. 1990, 144(4), 1382-1386.
11) Yoshida S, Fukumoto S, Kawaguchi H. et al. Ganglioside GD2 in small cell lung cancer cell lines: enhancement of cell proliferation and mediation of apoptosis. Cancer Res. 2001, 61(10), 4244-4252.
12) Yoshida S, Kawaguchi H, Sato S. et al. An anti-GD2 monoclonal antibody enhances apoptotic effects of anti-cancer drugs against small cell lung cancer cells via JNK (c-Jun terminal kinase) activation. Jpn J Cancer Res. 2002, 93(7), 816-824.
13) Uttenreuther-Fischer MM, Huang CS, Yu A.L. Pharmacokinetics of human-mouse chimeric anti-GD2 mAb ch14.18 in a phase I trial in neuroblastoma patients. Cancer Immunol Immunother. 1995, 41(6), 331-338.

14) Ozkaynak MF, Sondel PM, Krailo MD. et al. Phase I study of chimeric human/murine anti-ganglioside G(D2) monoclonal antibody (ch14.18) with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in children with neuroblastoma immediately after hematopoietic stem-cell transplantation: a Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol. 2000, 18(24), 4077-4085.
15) Desai AV, Fox E, Smith L.M. et al. Pharmacokinetics of the chimeric anti-GD2 antibody, ch14.18, in children with high risk neuroblastoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2014, 74(5), 1047-1055.
16) Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH. et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010, 49(8), 493-507.
17) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr. et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics. 1976, 58(2), 259-263.
18) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999, 130(6), 461-470.
19) Rodriguez I, Erdman A, Padhi D. et al. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins--scientific discussion. Am Heart J. 2010, 160(4), 627-634.
20) Zhao L, Ren TH, Wang DD. Clinical pharmacology considerations in biologics development. Acta Pharmacol Sin. 2012, 33(11), 1339-1347

2.7.5.3 M2.7.3「臨床的有効性の概要」で使用した参考文献

1) 日本小児血液・がん学会編「小児がん診療ガイドライン 2016 年版」（金原出版）第 6 章 神経芽腫
2) Cohn SL, Pearson AD, London WB. et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol. 2009, 27(2), 289-297.
3) Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer. 2003, 3(3), 203-216.
4) Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M. et al. Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). Int J Clin Oncol. 2018, 23(5), 965-973.
5) Schulz G, Cheresh DA, Varki NM. et al. Detection of ganglioside GD2 in tumor tissues and sera of neuroblastoma patients. Cancer Res. 1984, 44 (12 Pt 1), 5914-5920.
6) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF. et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med. 2010, 363(14), 1324-1334.
7) 土田昌宏ら, 小児に対する Human Urinary CSF (P-100) の臨床第 II 相試験結果. 臨床血液, 1988. 第 29 巻(第 7 号): p. 1041-1049.
8) 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors:

Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. From the American Society of Clinical Oncology. Submitted August 4, 2000; accepted August 7, 2000.

9) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F. et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol. 1993, 11(8), 1466-1477.

10) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009, 45(2), 228-247.

11) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP. et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer. 1999, 86(2), 364-372.

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

2.7.5.4 M2.7.4「臨床的安全性の概要」で使用した参考文献

1) Svennerholm L, Boström K, Fredman P. et al. Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord. Biochim Biophys Acta. 1994, 1214(2), 115-123.

2) Slart R, Yu AL, Yaksh TL. et al. An animal model of pain produced by systemic administration of an immunotherapeutic anti-ganglioside antibody. Pain. 1997, 69(1-2), 119-125.

3) Vriesendorp FJ, Quadri SM, Flynn RE. et al. Preclinical analysis of radiolabeled anti-GD2 immunoglobulin G. Cancer. 1997, 80(12 Suppl), 2642-2649.

4) Xiao WH, Yu AL, Sorkin LS. Electrophysiological characteristics of primary afferent fibers after systemic administration of anti-GD2 ganglioside antibody. Pain. 1997, 69(1-2), 145-151.

5) Sorkin LS, Yu AL, Junger H. et al. Antibody directed against GD(2) produces mechanical allodynia, but not thermal hyperalgesia when administered systemically or intrathecally despite its dependence on capsaicin sensitive afferents. Brain Res. 2002, 930(1-2), 67-74.

6) Proleukin® (aldesleukin) [prescribing information]. San Diego, CA: Prometheus Laboratories Inc.; 2015.

7) Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. Br J Anaesth. 2013, 111(1), 105-111.

8) Ferrier J, Pereira V, Busserolles J. et al. Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Curr Pain Headache Rep. 2013, 17(10), 364.

9) Yanagisawa M, Yoshimura S, Yu RK. Expression of GD2 and GD3 gangliosides in human embryonic neural stem cells. ASN Neuro. 2011, 3(2), art: e00054.

10) Colsch B, Jackson SN, Dutta S. et al. Molecular microscopy of brain gangliosides: illustrating their distribution in hippocampal cell layers. ACS Chem Neurosci. 2011, 2, 213-222.

11) Alvarez-Rueda N, Desselle A, Cochoneau D. et al. A monoclonal antibody to O-acetyl-GD2 ganglioside and not to GD2 shows potent anti-tumor activity without peripheral nervous system cross-reactivity. PLoS One. 2011, 6(9), e25220.

12) Sibille E, Berdeaux O, Martine L. et al. Ganglioside profiling of the human retina:comparison with other ocular structures, brain, and plasma reveals tissue specificities. PLoS One. 2016, 11(12), e0168794.
13) Ding YY, Panzer J, Maris JM. et al. Transverse myelitis as an unexpected complication following treatment with dinutuximab in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: A case series. Pediatr Blood Cancer. 2018, 65 (1).
14) Unituxin® (dinutuximab) injection [prescribing information]. Silver Spring, MD: United Therapeutics Corporation; 2017.
15) Rodriguez I, Erdman A, Padhi D. et al. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins--scientific discussion. Am Heart J. 2010, 160(4), 627-634.
16) Zhao L, Ren TH, Wang DD. Clinical pharmacology considerations in biologics development. Acta Pharmacol Sin. 2012, 33(11), 1339-1347.
17) Modak S, Cheung NK. Disialoganglioside directed immunotherapy of neuroblastoma. Cancer Invest. 2007, 25 (1), 67-77.
18) Meibohm B, Zhou H. Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics. J Clin Pharmacol. 2012, 52(1 Suppl), 54S-62S.
19) Zhou H, Mascelli MA. Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011, 51, 359-372.
20) Zhao L, Ren TH, Wang D. Clinical pharmacology considerations in biologics development. Acta Pharmacol Sin. 2012, 33 (11), 1339-1347

2.7.6.1　【国外試験】骨髄破壊療法後の高リスク神経芽腫患者における顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF），インターロイキン-2（IL-2）及び isotretinoin（RA）を用いたキメラモノクローナル抗体 ch14.18 の薬物動態及び安全性に関する比較試験（試験番号：DIV-NB-201）

目次

2.7.6.1.1 試験方法の概要.....2
2.7.6.1.2 試験成績.....18
2.7.6.1.2.1 被験者背景.....18
2.7.6.1.2.2 薬物動態の評価.....21
2.7.6.1.2.3 有効性の評価.....24
2.7.6.1.2.4 安全性の評価.....25
2.7.6.1.3 結論.....64
2.7.6.1.4 参考文献.....65

2.7.6.1.1　試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示した.

表 2.7.6.1.1-1　試験方法の概要（次頁に続く）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>治験課題名</td><td>骨髄破壊療法後の高リスク神経芽腫患者における顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（granulocyte macrophage colony-stimulating factor：GM-CSF），インターロイキン-2（interleukin-2：IL-2）及び isotretinoin（13-cis Retinoic Acid ：RA）を用いたジシアロガングリオシド（disialoganglioside：GD）2 抗原（14.18 といわれるエピトープ）に対するヒト - マウスキメラ抗体（ch14.18 又は OP-08 の別名）の薬物動態及び安全性に関する比較試験</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>本試験の主要目的は，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 14.18（以下，それぞれ ch14.18-UTC*1 及び ch14.18-NCI*2）の薬物動態の同等性を評価することであった.
本試験の副次目的は，ch14.18-UTC の安全性及び毒性プロファイルを ch14.18-NCI と比較することであった.</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>本試験は，骨髄破壊療法及び自家幹細胞移植（autologous stem cell transplantation：ASCT）による救援療法が成功後の高リスク神経芽腫患者を対象とした多施設共同，無作為化，非盲検，2 投与順，クロスオーバー試験であった.
被験者を表 1 の 2 つの投与順のいずれかに無作為に割り付け，コース 1 及び 2 で ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI のうち一方を投与し，コース 3，4 及び 5 でもう一方を投与した.
表 1　各コースにおける ch14.18 投与
<table>
<tr><th>コース</th><th>投与順 1</th><th>投与順 2</th></tr>
<tr><td>1</td><td>ch14.18-UTC</td><td>ch14.18-NCI</td></tr>
<tr><td>2</td><td>ch14.18-UTC</td><td>ch14.18-NCI</td></tr>
<tr><td>3</td><td>ch14.18-NCI</td><td>ch14.18-UTC</td></tr>
<tr><td>4</td><td>ch14.18-NCI</td><td>ch14.18-UTC</td></tr>
<tr><td>5</td><td>ch14.18-NCI</td><td>ch14.18-UTC</td></tr>
</table>
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 9-1</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>第 II 相試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>対象：
高リスク神経芽腫患者

選択基準：
以下の全てを満たす者を本試験に適格とした.
1. 実施医療機関及び米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）のガイドラインに従って，本試験参加について，両親又は法的後見人から文書による同意／アセント（加えて，適切な場合は患者自身のアセント）の得られる患者.
2. 診断時の年齢が 8 歳以下の患者.
3. 神経芽腫と診断され，かつ診断時に高リスクに分類された患者.
4. 集中的導入化学療法と，その後の ASCT 及び放射線治療を含む先行治療を完了した患者．適格な被験者を ASCT（連続 2 回移植患者の場合は 2 回目の幹細胞移植）施行後 56 日目から 105 日目の間に無作為化し，本試験の Day 0 が ASCT 施行後 110 日以内となるようにした.
a 小さい副腎腫瘤を有していたが初期に完全に切除した患者及びこれまでに確認可能な原発性腫瘍が認められていない患者に対しては，放射線治療は必須ではない.
5. ASCT 施行前の評価において，原発部位，軟部組織転移及び骨転移に対して，国際神経芽腫奏効基準（International Neuroblastoma Response Criteria：INRC）による完全奏効（complete response：CR），非常に良い部分奏効（very good partial response：VGPR）又は部分奏効（partial response：PR）を達成した患者．これらの基準を達成</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1.1-2 試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><td>対象</td><td>
したうえで，以下に示す治験実施計画書に規定の骨髄反応の基準を満たす必要がある．
a. 両側骨髄穿刺液／生検による検体で腫瘍細胞が（全有核細胞数の）10%以下．
b. 以前の骨髄検査で腫瘍細胞が認められなかったが，ASCT 施行前／本試験の登録前の両側骨髄穿刺液／生検による検体で 10%以下の腫瘍細胞が認められた患者は適格である．（INRC によると，この状態は総合的な治療効果としての進行（progressive disease：PD）と定義されている．）
6. 本試験の登録前に，残存病変の評価を受けた患者．本評価は無作為化前 2 週間以内に実施するのが望ましく，最長で 4 週間以内に実施する必要がある．
a. 以下の腫瘍画像検査を実施する．
i. メタヨードベンジルグアニジン（3(meta)-iodobenzylguanidine：MIBG）スキャン．腫瘍への MIBG 集積が認められない場合は，フルオロデオキシグルコースーポジトロン放出断層撮影法（18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography：^{18}F-FDG PET）を実施する．本検査法が実施できない場合は，骨スキャンを実施する．
ii. コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）又は磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging：MRI）
iii. 骨髄穿刺／生検
1. 残存病変を有する被験者は本試験に適格である．骨髄生検／穿刺は，ASCT 施行前の結果が陰性である場合は実施する必要はない．
b. PD が認められないことが必要であるが，選択基準の 5 に記載した治験実施計画書に規定の骨髄反応は除く．
7. 神経芽腫の診断後，初回導入化学療法の開始から ASCT までの期間（連続 2 回移植患者の場合は，初回の幹細胞移植までの期間）が 12 ヵ月以内である患者．ただし，以下の場合は例外である．
例外：非高リスクの神経芽腫と最初に診断されたが，後に高リスクの神経芽腫に診断が変更となった場合（再発後に高リスクとなった場合を含む）は，高リスク神経芽腫に対する導入化学療法から ASCT までの期間（非高リスクの神経芽腫に対する初回導入化学療法からの期間ではない）が 12 ヵ月以内であることとする．
8. Lansky による全身状態の指標（performance status：PS）スコアが 50%以上である患者．
9. 以下に定義する適切な臓器機能を有する患者．適格性確認のための臓器機能に関する全ての検査は，特に記載のないものについては無作為化前 7 日以内に実施する．
a. 血液学的検査値：
i. 絶対食細胞数（absolute phagocyte count：APC）（好中球＋単球）が 1000/μL 以上．
b. 適切な腎機能の定義：
i. クレアチニンクリアランス又は放射性同位体の腎糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）が 70 mL/min/1.73m^2 以上又は血清クレアチニン（serum creatinine：SCr）が，年齢及び性別ごとに定めた以下の表 2 の基準に当てはまる．
表 2　血清クレアチニンの最高値
<table>
<tr><th>年齢</th><th>SCr 最高値（mg/dL）
男性又は女性</th></tr>
<tr><td>1 ヵ月以上 6 ヵ月未満</td><td>0.4</td></tr>
<tr><td>6 ヵ月以上 1 歳未満</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>1 歳以上 2 歳未満</td><td>0.6</td></tr>
<tr><td>2 歳以上 6 歳未満</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>6 歳以上 10 歳未満</td><td>1.0</td></tr>
</table>
本表に示した SCr の閾値は，アメリカ疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）が公表した小児の身長データを用いて，Schwartz の GFR 推算式 [1] により算出した．
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：SYNOPSIS
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1.1-3 試験方法の概要（続き）

対象	c. 適切な肝機能の定義： i. 総ビリルビンが年齢による基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍以下. ii. ALT が年齢による ULN の 5 倍未満. iii. 類洞閉塞症候群（旧称：静脈閉塞性疾患）を有する場合は，病状が安定又は改善している. d. 適切な心機能の定義： i. 心エコー検査による左室内径短縮率が 30%以上である，あるいは左室内径短縮率に異常が認められる場合は心電図同期放射性核種法又は心エコー検査で駆出率が 55%以上である（心エコー検査又は心電図同期放射性核種法は，無作為化前 4 週間以内に実施する）. ii. 臨床的に重大な心臓疾患（ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association（NYHA）分類で 2 を超える）（不安定狭心症，Day 0 の前 6 ヵ月以内の急性心筋梗塞，うっ血性心不全及び治療を要する不整脈など）がないこと. iii. 無作為化前 4 週間以内に実施したスクリーニング時の心電図で QTcF が 480 ms 以下である．スクリーニング時の QTcF が 480 ms 超の場合，もう一度検査を実施し，無作為化前 4 週間以内に QTcF が 480 ms 以下となった場合，登録可とする. e. 適切な肺機能の定義： i. 無作為化前 4 週間以内に実施した肺機能検査（pulmonary function test：PFT）で，1 秒量（forced expiratory volume in 1 second：FEV1）及び努力性肺活量（forced vital capacity：FVC）が予測値の 60%を上回る．PFT を実施できない小児患者の場合は，安静時に呼吸困難症状がないことが確認されていることとした. f. 適切な中枢神経系（central nervous system：CNS）機能の定義： i. 発作性疾患を有する患者は，抗痙攣薬で良好にコントロールされている場合は登録可とする. ii. Grade 2 以上の CNS 毒性が認められないこと. 10. 2 ヵ月以上の予後が期待できる患者. 除外基準： 以下のいずれかに該当する者は本試験から除外した. 1. 抗 GD2 抗体による前治療歴のある患者. 2. 神経芽腫に対する治療としてのワクチンによる前治療歴がある患者. 3. 治験実施計画書に規定した治療に含まれない抗がん療法の前治療歴がある，あるいは試験期間中に当該治療を受けることを予定している患者. 4. 免疫抑制剤（免疫療法に対する急性アレルギー反応及びアナフィラキシー以外への副腎皮質ステロイドの使用，シクロスポリン又はペントキシフィリンなど）の前治療歴がある，あるいは試験期間中に当該治療を受けることを予定している患者. 5. 治験実施計画書に規定した治療に含まれないサイトカイン又は増殖因子（顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor：G-CSF），インターフェロンなど）の前治療歴がある，あるいは試験期間中に当該治療を受けることを予定している患者.
被験者数	計画時： 28 例 解析時： 【登録例】28 例 【薬物動態解析対象集団】27 例 【安全性解析対象集団】28 例
投与方法・投与量及び投与期間	本試験では 6 コースの治療を実施した．コース 1～6 の全てで，被験者に RA を投与した．コース 1～5 まで，ch14.18 を GM-CSF 及び IL-2 と併用投与した．コース 1，3 及び 5 では ch14.18 と GM-CSF を併用し，コース 2 及び 4 では ch14.18 と IL-2 を併用した．投与スケジュールの概要を図 1 に示した.

表 2.7.6.1.1-4　試験方法の概要（続き）

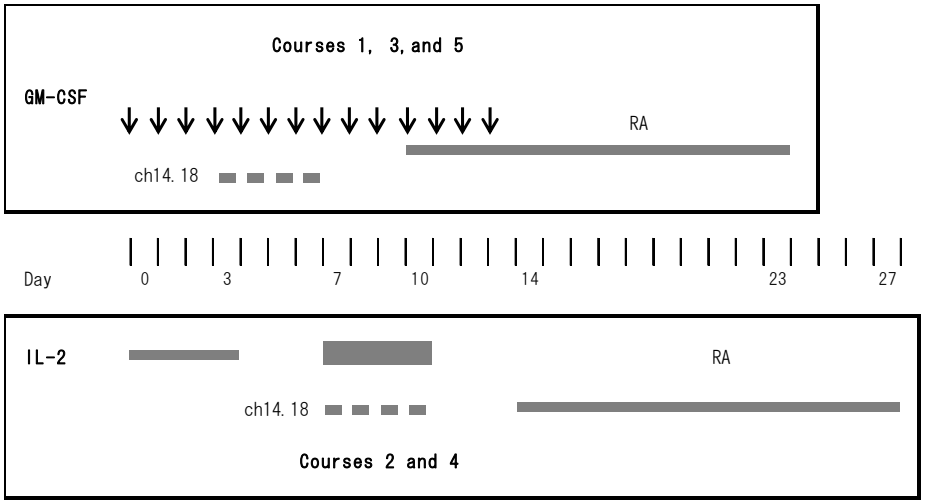
投与方法・投与量及び投与期間	【ch14.18 の用法・用量】 コース 1 及び 2 で ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI のうち一方を投与し，コース 3，4 及び 5 でもう一方を投与した． ch14.18-UTC：17.5 mg/m^2/日の用量で各コース 4 日間静脈内投与した． ch14.18-NCI：25 mg/m^2/日の用量で各コース 4 日間静脈内投与した． ch14.18 の用量は，ch14.18 のタンパク量が 2 つの製剤間で等しくなるよう設定されている．ch14.18-NCI の濃度は理論上の吸光係数（1.00）を用いて算出されているのに対し，ch14.18-UTC の濃度は実際の吸光係数（1.41）を用いて算出されている．ch14.18-NCI の濃度 5.0 mg/mL は ch14.18-UTC の濃度 3.5 mg/mL と抗体量が等しく，いずれの製剤も 1 回の投与量に含まれる ch14.18 の総量は同じである．これに対応するため，母集団薬物動態解析では NONMEM のバイオアベイラビリティの条件（F1）を ch14.18-NCI では 0.7，ch14.18-UTC では 1 に設定した．抗体濃度の算出方法が異なるため製剤間で濃度は同じではないものの，ch14.18 の用量は等しくなっている． 【GM-CSF の用法・用量】 コース 1，3 及び 5 に 250 μg/m^2/日を 14 日間静脈内投与又は皮下投与した． 【IL-2 の用法・用量】 コース 2 及び 4 の第 1 週に 3 MIU/m^2/日を 4 日間静脈内投与し，第 2 週に 4.5 MIU/m^2/日を 4 日間静脈内投与した． 【RA の用法・用量】 コース 1～6 の全てで，以下の用量を 14 日間経口投与した． 体重 12 kg 超の場合：80 mg/m^2 を 1 日 2 回投与（1 日投与量：160 mg/m^2/日） 体重 12 kg 以下の場合：2.67 mg/kg を 1 日 2 回投与（1 日投与量：5.33 mg/kg/日） 図 1　投与スケジュールの概要  引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Figure 9-1 投与スケジュールの詳細を表 2.7.6.1.1-7 に示した．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．

表 2.7.6.1.1-5 試験方法の概要（続き）

検査・観察・評価項目	検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.1.1-8 及び表 2.7.6.1.1-9 に示した.
評価項目	薬物動態： 本試験期間中の 22 時点で各被験者から薬物動態測定用の検体を採取した．2-コンパートメントモデルにより以下の薬物動態パラメータを算出した： 最高血漿中濃度（C_{max}），無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{inf}），定常状態の分布容積（Vss）及び消失相半減期（$t_{1/2}$）． 免疫原性： キメラ抗体に対するヒト抗体（human anti-chimeric antibody : HACA）測定用として，各コースの ch14.18 投与前に血漿検体を採取した．HACA 陽性であった検体については，中和抗体の測定も実施した． 安全性： 1．有害事象 2．身体検査所見 身体検査は治験実施計画書に規定したスケジュールに従って実施し，身長，体重，バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧，心拍数，呼吸数及び体温）の測定を含めた． 3．臨床検査値 臨床検査は治験実施計画書に規定したスケジュールに従って実施し，血液学的検査［全血球計算（complete blood count : CBC）及び白血球分画並びに APC］，血液生化学検査［血清クレアチニン（SCr），尿素窒素（BUN），ナトリウム（Na），カリウム（K），カルシウム（Ca），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），総ビリルビン（T-Bil），アルブミン（ALB），グルコース（GLU），トリグリセリド（TG），チロキシン（T_4）及び甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone：TSH）］及び尿検査を含めた． 4．心電図 12 誘導心電図検査は治験実施計画書に規定したスケジュールに従って実施し，少なくとも 5 分間の安静後に 3 回測定した．
解析方法	薬物動態： ch14.18 の投与を受け，ch14.18 の各製剤を投与後の ch14.18 薬物動態パラメータを推定するのに適切な薬物動態測定用検体が得られた被験者を，薬物動態解析対象集団に含めた．薬物動態学的な中和反応を引き起こす HACA がコース 4 より前に陽性となった被験者は，薬物動態解析対象集団から除外した．血漿中 ch14.18 濃度はバリデートされた分析法を用いて測定した． 別の試験（CHP1002 試験，製剤は Science Applications International Corporation [SAIC] Frederick が製造した ch14.18-NCI）で得られたデータを用いて ch14.18 の薬物動態解析モデルを構築した．最終的なモデルを本試験のデータに当てはめ，製剤（ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI）をクリアランス及び容積のパラメータに関する共変量と事前に設定した．最終的なモデルを本試験のデータに当てはめた後，NONMEM を使用したベイジアン法による解析で母集団薬物動態パラメータの事後分布を求めた（例：クリアランス及び分布容積）．得られた母集団薬物動態パラメータを用いて，標準化された投与レジメンによる生物学的同等性の評価に用いる一般的な薬物動態パラメータを算出した（すなわち，AUC_{inf} 及び C_{max}）．各パラメータについて，曝露比（ch14.18-UTC / ch14.18-NCI）及びその 90%信頼区間（confidence interval : CI）を算出した．曝露比の 90%CI を標準的な生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）と比較し，同等性を評価した． 2 つの製剤の同等性は，AUC_{inf} 及び C_{max} の対数変換値による共分散分析（analysis of covariance : ANCOVA）により評価し，AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均比（試験製剤（ch14.18-UTC）/ 標準製剤（ch14.18-NCI））の 90%CI を算出した（AUC を主要な評価項目とした）．

表 2.7.6.1.1-6 試験方法の概要（続き）

解析方法	安全性： 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象として実施した．本試験に登録され，治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を安全性解析対象集団に含めた． 有害事象は，同意取得時からプロトコール治療の最終投与 30 日後まで記録した．有害事象の重症度は, NCI の有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）version 4.0 に従って評価した．有害事象は，国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 17.0 によりコード化した． 臨床検査，身体検査（バイタルサインを含む）及び心電図検査で得られたデータを評価時点及び投与順ごとに要約した．各コースのデータの評価では，各コースの投与前に得たデータをベースライン値とした．安全性データに関する推計統計学的な解析は計画しなかった．安全性データは一覧表及び要約表として提示した．
治験責任医師	Araz Marachelian，Children’s Hospital Los Angeles（米国）
治験実施医療機関	The Children’s Hospital of Philadelphia 他 計 10 施設（米国）
治験期間	2012 年 8 月 22 日（最初の被験者の無作為化日） ～2014 年 2 月 5 日（最後の被験者の試験完了日）

＊1：UTC により製造されたキメラ抗体 14.18 を含む試験製剤
＊2：NCI により製造されたキメラ抗体 14.18 を含む標準製剤

表 2.7.6.1.1-7　投与スケジュール（次頁に続く）

コース	曜日	Day	投与順 1	投与順 2	すべての被験者		
			ch14.18	ch14.18	GM-CSF	IL-2	RA
コース 1	金	0	－	－	250 μg/m^2/日	－	－
	土	1	－	－	250 μg/m^2/日	－	－
	日	2	－	－	250 μg/m^2/日	－	－
	月	3	UTC：17.5 mg/m^2/日	NCI：25 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	－	－
	火	4	UTC：17.5 mg/m^2/日	NCI：25 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	－	－
	水	5	UTC：17.5 mg/m^2/日	NCI：25 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	－	－
	木	6	UTC：17.5 mg/m^2/日	NCI：25 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	－	－
	金	7	－	－	250 μg/m^2/日	－	－
	土	8	－	－	250 μg/m^2/日	－	－
	日	9	－	－	250 μg/m^2/日	－	－
	月	10	－	－	250 μg/m^2/日	－	－
	火	11	－	－	250 μg/m^2/日	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	水	12	－	－	250 μg/m^2/日	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	木	13	－	－	250 μg/m^2/日	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	金	14	－	－	－	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	土	15	－	－	－	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	日	16	－	－	－	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	月	17	－	－	－	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	火	18	－	－	－	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	水	19	－	－	－	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	木	20	－	－	－	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	金	21	－	－	－	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	土	22	－	－	－	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID
	日	23	－	－	－	－	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg BID

－：投与ぜず

表 2.7.6.1.1-7　投与スケジュール（続き）

コース	曜日	Day	投与順 1	投与順 2	すべての被験者		
			ch14.18	ch14.18	GM-CSF	IL-2	RA
コース 2	月	24	―	―	―	3 MIU/m^2/日	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	25	―	―	―	3 MIU/m^2/日	―
	水	26	―	―	―	3 MIU/m^2/日	―
	木	27	―	―	―	3 MIU/m^2/日	―
	金	28	―	―	―	―	―
	土	29	―	―	―	―	―
	日	30	―	―	―	―	―
	月	31	UTC：17.5 mg/m^2/日	NCI：25 mg/m^2/日	―	4.5 MIU/m^2/日	―
	火	32	UTC：17.5 mg/m^2/日	NCI：25 mg/m^2/日	―	4.5 MIU/m^2/日	―
	水	33	UTC：17.5 mg/m^2/日	NCI：25 mg/m^2/日	―	4.5 MIU/m^2/日	―
	木	34	UTC：17.5 mg/m^2/日	NCI：25 mg/m^2/日	―	4.5 MIU/m^2/日	―
	金	35	―	―	―	―	―
	土	36	―	―	―	―	―
	日	37	―	―	―	―	―
	月	38	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	39	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	水	40	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	木	41	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	金	42	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	土	43	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	日	44	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	月	45	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	46	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	水	47	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	木	48	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	金	49	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	土	50	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	日	51	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	月	52	―	―	―	―	―
	火	53	―	―	―	―	―
	水	54	―	―	―	―	―
	木	55	―	―	―	―	―

表 2.7.6.1.1-7　投与スケジュール（続き）

コース	曜日	Day	投与順 1	投与順 2	すべての被験者		
			ch14.18	ch14.18	GM-CSF	IL-2	RA
			被験者のクロスオーバー		―	―	―
	金	56	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	土	57	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	日	58	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	月	59	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	―	―
	火	60	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	―	―
	水	61	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	―	―
	木	62	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	―	―
	金	63	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	土	64	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	日	65	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
コース 3	月	66	―	―	250 μg/m^2/日	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	67	―	―	250 μg/m^2/日	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	水	68	―	―	250 μg/m^2/日	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	木	69	―	―	250 μg/m^2/日	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	金	70	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	土	71	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	日	72	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	月	73	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	74	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	水	75	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	木	76	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	金	77	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	土	78	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	日	79	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg

表 2.7.6.1.1-7　投与スケジュール（続き）

コース	曜日	Day	投与順 1	投与順 2	すべての被験者		
			ch14.18	ch14.18	GM-CSF	IL-2	RA
コース 4	月	80	―	―	―	3 MIU/m^2/日	―
	火	81	―	―	―	3 MIU/m^2/日	―
	水	82	―	―	―	3 MIU/m^2/日	―
	木	83	―	―	―	3 MIU/m^2/日	―
	金	84	―	―	―	―	―
	土	85	―	―	―	―	―
	日	86	―	―	―	―	―
	月	87	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	―	4.5 MIU/m^2/日	―
	火	88	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	―	4.5 MIU/m^2/日	―
	水	89	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	―	4.5 MIU/m^2/日	―
	木	90	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	―	4.5 MIU/m^2/日	―
	金	91	―	―	―	―	―
	土	92	―	―	―	―	―
	日	93	―	―	―	―	―
	月	94	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	95	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	水	96	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	木	97	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	金	98	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	土	99	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	日	100	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	月	101	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	102	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	水	103	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	木	104	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	金	105	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	土	106	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	日	107	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	月	108	―	―	―	―	―
	火	109	―	―	―	―	―
	水	110	―	―	―	―	―
	木	111	―	―	―	―	―

表 2.7.6.1.1-7　投与スケジュール（続き）

コース	曜日	Day	投与順 1	投与順 2	すべての被験者		
			ch14.18	ch14.18	GM-CSF	IL-2	RA
コース 5	金	112	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	土	113	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	日	114	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	月	115	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	―	―
	火	116	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	―	―
	水	117	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	―	―
	木	118	NCI：25 mg/m^2/日	UTC：17.5 mg/m^2/日	250 μg/m^2/日	―	―
	金	119	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	土	120	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	日	121	―	―	250 μg/m^2/日	―	―
	月	122	―	―	250 μg/m^2/日	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	123	―	―	250 μg/m^2/日	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	水	124	―	―	250 μg/m^2/日	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	木	125	―	―	250 μg/m^2/日	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	金	126	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	土	127	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	日	128	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	月	129	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	130	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	水	131	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	木	132	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	金	133	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	土	134	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	日	135	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg

表 2.7.6.1.1-7　投与スケジュール（続き）

コース	曜日	Day	投与順 1	投与順 2	すべての被験者		
			ch14.18	ch14.18	GM-CSF	IL-2	RA
	月	136	―	―	―	―	―
	火	137	―	―	―	―	―
	水	138	―	―	―	―	―
	木	139	―	―	―	―	―
	金	140	―	―	―	―	―
	土	141	―	―	―	―	―
	日	142	―	―	―	―	―
	月	143	―	―	―	―	―
	火	144	―	―	―	―	―
	水	145	―	―	―	―	―
	木	146	―	―	―	―	―
	金	147	―	―	―	―	―
	土	148	―	―	―	―	―
コース	日	149	―	―	―	―	―
6	月	150	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	151	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	水	152	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	木	153	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	金	154	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	土	155	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	日	156	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	月	157	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	火	158	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	水	159	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	木	160	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	金	161	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	土	162	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg
	日	163	―	―	―	―	12 kg 超：80 mg/m^2 BID，12 kg 以下：2.67 mg/kg

BID＝1 日 2 回，GM-CSF＝顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，IL-2＝インターロイキン-2，MIU＝Million International Units，NCI＝米国国立がん研究所，RA＝isotretinoin，UTC＝United Therapeutics Corporation，　－＝投与ぜず

引用元：5.3.1.2.1（DIV-NB-201 試験）の Table 9-3

表 2.7.6.1.1-8　検査・観察・評価項目及びその時期：コース 1，3 及び 5

項目	Day：コース 1，3 及び 5									
	スクリーニング	0，56，112	3，59，115	4，60，116	5，61，117	6，62，118	7，63，119	9～11 及び 65～67	11，66，122	14～17 及び 70～73
	-38～-5	GM-CSF 投与開始	ch14.18 投与 1 日目	ch14.18 投与 2 日目	ch14.18 投与 3 日目	ch14.18 投与 4 日目	ch14.18 投与 1 日後	薬物動態用検体採取	RA 投与開始	薬物動態用検体採取
		金	月	火	水	木	金	日～火	月／火	金～月
同意／アセント取得	X									
病歴	X									
選択／除外基準	X	X	X							
無作為化[1]	X									
血液学的検査	X[12]		X			X				
血液生化学検査	X[12]		X		X[16]	X			X[15]	
尿検査	X								X[14]	
代謝機能検査	X[12]								X[15]	
身体検査[2]	X	X	X			X				
バイタルサイン[17]	X	X	X			X				
PS	X									
心電図検査[3]	X	X				X				
心エコー	X[13]									
薬物動態評価[4]		X	X	X	X	X	X	X[10,11]	X[10]	X[11]
HACA 評価		X[5]	X[5]							
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RA 投与[6]									X	X
ch14.18 投与[7]			X	X	X	X				
GM-CSF 投与[8]		X	X	X	X	X	X	X	X	
残存病変の評価	X[9]									
カテコラミン	X									

GM-CSF＝顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，HACA＝キメラ抗体に対するヒト抗体，PS＝全身状態の指標，RA＝isotretinoin，X：実施，空欄：投与せず

1：Day 0 が ASCT 施行後 110 日以内となるよう，被験者の無作為化を Day -5（Day 0 の 5 日前）までに実施した．

2：スクリーニング及び試験終了時に総合的な身体検査を実施した．コース 1 の GM-CSF 初回投与前，コース 2～5 の ch14.18 の 1 日目投与前及びコース 1～5 の ch14.18 の 4 日目投与終了後かつ被験者の退院前に限定的な身体検査を実施した．身長及び体重は，スクリーニング時，コース 1 の GM-CSF 初回投与前，コース 2～5 の ch14.18 投与前，コース 6 の RA 投与前及び試験終了時に測定した．

3：適格性確認のため，無作為化前 4 週間以内に 1 回の心電図検査を実施することとした．本試験の治療期間中，心電図検査はコース 1，4 及び試験終了時に実施し，いずれの検査時も 3 回測定を行った．Day 0 の心電図検査は GM-CSF 及び併用薬（抗ヒスタミン薬及び鎮痛薬）の投与前に実施した．Day 0 の心電図検査は GM-CSF の投与前 3 日以内に実施すればよいこととした．Day 6 の心電図検査は ch14.18 の投与終了後 3 時間以内に実施した．

4：コース 1 では以下の時点で採血を実施した：Day 0 の GM-CSF 投与前，Day 3，4，5 及び 6 の各 ch14.18 投与終了後，Day 7 における前日の ch14.18 投与終了から 10～14 時間後，Day 9～11 の間で 1 回，並びに Day 14～17 の間で 1 回．
コース 3 では以下の時点で採血を実施した：Day 59 の ch14.18 投与開始前及び投与終了後，Day 60，61 及び 62 の各 ch14.18 投与終了後，Day 63 における前日の ch14.18 投与終了から 10～14 時間後，Day 65～67 の間で 1 回，並びに Day 70～73 の間で 1 回．

5：HACA 測定用の採血はコース 1 の GM-CSF 投与前 3 日以内に実施した．コース 2～5 での HACA 測定用採血はいずれも ch14.18 初回投与前に実施した．

6：RA はコース 1～6 で各 14 日間，体重に基づく用量で投与した．

7：ch14.18 はコース 1～5 で各 4 日間投与した．被験者のクロスオーバーを実施し，Day 59 から ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI のうちコース 1 及び 2 で投与していない方の製剤を投与した．

8：GM-CSF はコース 1，3 及び 5 で各 14 日間投与した．

9：残存病変の確認のため，無作為化前 4 週間以内に以下の標準的な腫瘍画像検査を実施した：ヨウ素 123 標識 MIBG スキャン，CT スキャン，MRI，骨髄穿刺（2 部位）／生検（2 部位）．腫瘍への MIBG 集積が認められない場合，^{18}F-FDG-PET スキャンを実施した．本検査法が実施できない場合は，骨スキャンを実施した．

10：コース 1 の RA の投与は，コース 3 及び 5 より 1 日遅く開始した（Day 11）．

11：コース 1 の Day 9～11 の間及びコース 3 の Day 65～67 の間に 1 回の薬物動態測定用採血を実施した．

12：適格性確認のための臨床検査は，選択基準の 9 に特に記載がないものについては，無作為化前 7 日以内に実施した．

13：心エコー検査で左室内径短縮率が 30%以上である，あるいは左室内径短縮率に異常が認められる場合は，心電図同期放射性核種法又は心エコー検査で駆出率が 55%以上であることを必要とした（心エコー検査又は心電図同期放射性核種法は，無作為化前 4 週間以内に実施）．

14：尿検査はコース 1，3 及び 5 の Day 11，66 及び 122 の RA 投与前 7 日以内に実施した．RA 投与前の尿検査で血尿／尿蛋白を認める場合，Grade 1 以下であることとした．

15：血液生化学検査及び代謝機能検査は RA 投与前 7 日以内に実施した．RA 投与前の検査結果が以下のとおりであることを必要とした：ALT が ULN の 5 倍未満，総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下，血清トリグリセリドが 500 mg/dL 未満及び血清 Ca が 11.6 mg/dL 未満．また適切な腎機能（GFR が 70 mL/min/1.73 m^2 以上又は年齢及び性別に基づく Scr 値により定義）を有していることとした．

16：Scr，Na 及び K は ch14.18 の 3 日目投与前に評価した．

17：バイタルサインはスクリーニング時，コース 1 の GM-CSF 初回投与前，コース 2～5 の ch14.18 の 1 日目投与前及びコース 1～5 の ch14.18 の 4 日目投与終了後かつ被験者の退院前に測定した．治験実施計画書の推奨事項に従って，追加のバイタルサイン測定を実施した．特に ch14.18 の投与中，最初の 1 時間は 15 分ごとにバイタルサインの測定を行い，その後は状態が安定していれば投与終了まで 1 時間ごとにバイタルサインを測定した．

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 9-4 から一部改変

表 2.7.6.1.1-9　検査・観察・評価項目及びその時期：コース 2，4 及び 6

項目	Day：コース 2，4 及び 6									
	24，80	27，83	31，87	32，88	33，89	34，90	136	38，94，150	55，111，163	試験終了 [13]
	IL-2 投与第 1 週 1 日目	IL-2 投与第 1 週 4 日目	ch14.18 投与 1 日目及び IL-2 投与第 2 週	ch14.18 投与 2 日目及び IL-2 投与第 2 週	ch14.18 投与 3 日目及び IL-2 投与第 2 週	ch14.18 投与 4 日目及び IL-2 投与第 2 週	コース 6 開始	RA 投与開始	RA 投与終了／コース 2，4 及び 6 の最終日	
	月	木	月	火	水	木	月	月	木	
同意／アセント取得	X									
病歴										
選択／除外基準	X		X							
無作為化										
血液学的検査			X			X		X[10]		X
血液生化学検査			X		X[11]	X		X[10]		X
尿検査								X[9]		X
代謝機能検査								X[10]		X
身体検査 [1]			X			X				X
バイタルサイン [12]			X			X				X
PS										X
心電図検査 [2]	X					X				X
薬物動態評価 [3]	X		X			X				X
HACA 評価 [4]			X							
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RA 投与 [5]	X							X	X	
ch14.18 投与 [6]			X	X	X	X				
IL-2 投与 [7]	X	X	X	X	X	X				
残存病変の評価 [8]										X
カテコラミン										X

HACA＝キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2＝インターロイキン-2，PS＝全身状態の指標，RA＝isotretinoin，X：実施，空欄：実施せず

1：コース 2～5 の ch14.18 の 1 日目投与前及びコース 1～5 の ch14.18 の 4 日目投与終了後かつ被験者の退院前に限定的な身体検査を実施した．試験終了時に総合的な身体検査を実施した．身長及び体重は，スクリーニング時，コース 1 の GM-CSF 初回投与前，コース 2～5 の ch14.18 投与前，コース 6 の RA 初回投与前及び試験終了時に測定した．

2：本試験の治療期間中，心電図検査はコース 1，4 及び試験終了時に実施し，いずれの検査時も 3 回測定を行った．Day 80 の心電図検査は IL-2 及び併用薬（抗ヒスタミン薬及び鎮痛薬）の投与前に実施した．Day 90 の心電図検査は ch14.18 の投与終了後 3 時間以内に実施した．
3：血漿中 ch14.18 濃度の測定のため，コース 2，4 及び 6 では 6 時点で採血を実施した．Day 24 及び 80 の IL-2 投与前（午前中），Day 31 及び 87 の ch14.18 の 1 日目投与の直前に 1 回ずつ採血した．Day 90（コース 4 の ch14.18 の 4 日目投与の終了時）にも心電図検査と同日で採血を実施した．最後の採血はコース 6 の RA 最終投与後 2 週間以内に実施した．
4：HACA 測定用の採血はコース 1 の GM-CSF 投与前 3 日以内に実施した．コース 2～5 での HACA 測定用採血はいずれも ch14.18 初回投与前に実施した．
5：RA はコース 1～6 で各 14 日間，体重に基づく用量で投与した．
6：ch14.18 はコース 1～5 で各 4 日間投与した．被験者のクロスオーバーを実施し，Day 59 から ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI のうちコース 1 及び 2 で投与していない方の製剤を投与した．
7：IL-2 はコース 2 及び 4 で 4 日間の連続投与を 2 回実施した．
8：残存病変の確認のため，試験終了時に以下の標準的な腫瘍画像検査を実施した：ヨウ素 123 標識 MIBG スキャン，CT スキャン，MRI，骨髄穿刺（2 部位）／生検（2 部位）．腫瘍への MIBG 集積が認められない場合，^{18}F-FDG-PET スキャンを実施した．本検査法が実施できない場合は，骨スキャンを実施した．
9：尿検査はコース 2，4 及び 6 の Day 38，94 及び 150 の RA 投与前 7 日以内に実施した．RA 投与前の尿検査で血尿／尿蛋白を認める場合，Grade 1 以下であることとした．
10：血液生化学検査及び代謝機能検査は RA 投与前 7 日以内に実施した．RA 投与前の検査結果が以下のとおりであることを必要とした：ALT が ULN の 5 倍未満，総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下，血清トリグリセリドが 500 mg/dL 未満及び血清 Ca が 11.6 mg/dL 未満．また適切な腎機能（GFR が 70 mL/min/1.73 m^2 以上又は年齢及び性別に基づく Scr 値により定義）を有していることとした．血液学的検査は，Day 150 の RA 投与前 7 日以内に実施した．
11：Scr，Na 及び K は ch14.18 の 3 日目投与前に評価した．
12：バイタルサインはスクリーニング時，コース 1 の GM-CSF 初回投与前，コース 2～5 の ch14.18 の 1 日目投与前及びコース 1～5 の ch14.18 の 4 日目投与終了後かつ被験者の退院前に測定した．治験実施計画書の推奨事項に従って，追加のバイタルサイン測定を実施した．特に ch14.18 の投与中，最初の 1 時間は 15 分ごとにバイタルサインの測定を行い，その後は状態が安定していれば投与終了まで 1 時間ごとにバイタルサインを測定した．
13：試験終了時の評価はコース 6 の RA 最終投与後 2 週間以内に実施した．ch14.18 の投与を受けた被験者が試験を早期に中止する場合も，可能な限りこれらの評価を実施した．
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 9-5 から一部改変

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者背景

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2.1.1-1 に示した.

本試験には 28 例を登録した．投与順 1 及び投与順 2 に 14 例ずつ無作為に割り付けた．28 例全て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．27 例が薬物動態解析対象集団に含まれた．1 例（被験者番号 007002）は，薬物動態測定の障害となる HACA 反応（コース 3，Day 59 に中和抗体陽性）が生じたため，薬物動態解析から除外した．プロトコール治療を受けた 28 例のうち，21 例（75%）が治験実施計画書に従ってプロトコール治療を完了した．7 例（25%）が完了前に試験を中止し，内訳は投与順 1 が 5 例（36%），投与順 2 が 2 例（14%）であった．投与順 1 では，1 例（被験者番号 016001）がコース 1 で GM-CSF 及び ch14.18 の投与後に同意撤回した. さらに, 2 例（被験者番号 002003 及び 002006）が試験完了前に国外に転居し，1 例（被験者番号 002007）が疾患進行のため中止し，1 例（被験者番号 003002）が血清病の有害事象のため試験を中止した．投与順 2 では，1 例（被験者番号 002001）が疾患進行のため試験を中止し，もう 1 例（被験者番号 016002）がニューロパチーの有害事象のため中止した．7 例の中止時期はいずれもコース 6 より前であったが，国外転居のため中止した 2 例（被験者番号 002003 及び 002006）ではコース 1～5 まで投与が行われた.

表 2.7.6.1.2.1.1-1 被験者の内訳（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
プロトコール治療を完了	9 (64%)	12 (86%)	21 (75%)
プロトコール治療を中止			
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%)

N=被験者数
1 : 被験者番号 007002 は，薬物動態測定の障害となる HACA（キメラ抗体に対するヒト抗体）反応のため，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

2.7.6.1.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

本試験の実施中に，試験の実施及び治験実施計画書の遵守に関する 186 件の治験実施計画書からの逸脱が認められた．これらの逸脱は，全体的な試験結果又は被験者の安全性に重

大な影響を及ぼさないと考えられた．本試験に登録された被験者で組入れ基準に違反していた者はいなかった．

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

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 2.7.6.1.2.1.3-1 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 3.9 歳（範囲：0.76～8.8 歳）であった．被験者の多くは，男児（57%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（79%），白人（82%）であった．投与順ごとの被験者の人口統計学的特性に大きな差はなかった．全例（100%）が化学療法歴を有しており，多くの被験者（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（96%）が ASCT を 1 回受けており，多く（89%）が放射線療法歴を有していた. 投与順 1 の被験者における ASCT 施行前の腫瘍縮小効果は CR が 36%, VGPR が 36%，PR が 29%であったのに対し，投与順 2 の被験者では CR が 21%，VGPR が 29%，PR が 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（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 例であり，投与順 2 ではスコア 90 未満の被験者はいなかった．

表 2.7.6.1.2.1.3-1　ベースラインの人口統計学的特性（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 2.7.6.1.2.1.3-2 に示した．

被験者の多く（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．このほか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（body surface area：BSA）は投与順の間で顕著な差は認められなかった．

表 2.7.6.1.2.1.3-2 病歴の要約（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%)

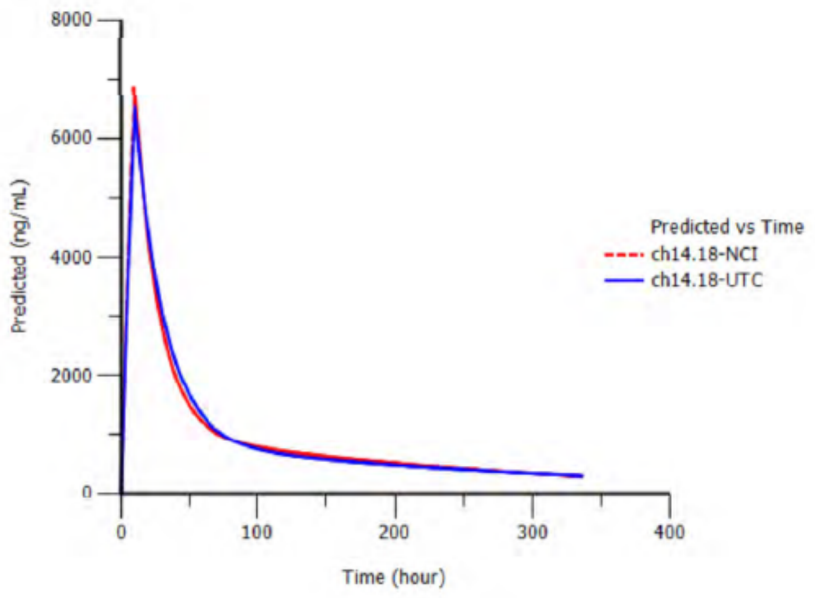
N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 11-2

2.7.6.1.2.2 薬物動態の評価

2.7.6.1.2.2.1 ch14.18 製剤の生物学的同等性

本試験では 28 例中 27 例で，血漿中 ch14.18 濃度の経時的な評価が可能なデータが得られた．ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の母集団予測平均血漿中濃度時間推移の比較を図 2.7.6.1.2.2.1-1 に示した．ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の母集団予測平均血漿中濃度時間推移は，NONMEM で得られた最終的な薬物動態パラメータ推定値に基づき，17.5 mg/m^2 を 10 時間かけて静脈内投与する標準的な投与レジメンを用いて作成した．

図 2.7.6.1.2.2.1-1 ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の母集団予測平均血漿中濃度時間推移の比較（線形目盛）（薬物動態解析対象集団）



ch14.18-NCI＝NCI により製造された ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤）
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Figure 11-1

ベイジアン法で推定した薬物動態パラメータの集計を表 2.7.6.1.2.2.1-1 に示した.

表 2.7.6.1.2.2.1-1　ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の薬物動態パラメータ（DIV-NB-201 試験）（n=27）

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

Cmax＝最高血漿中濃度，AUCinf＝無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，Vss＝定常状態の分布容積，t1/2＝消失相半減期，UTC＝ch14.18-UTC（試験製剤），NCI＝ch14.18-NCI（標準製剤）
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：SYNOPSIS

さらに, ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の同等性に関する主要解析の結果を表 2.7.6.1.2.2.1-2 に示した.

両製剤で認められた全身曝露量は同程度であり，曝露量の比の 90%CI は標準的な生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）に含まれた.

表 2.7.6.1.2.2.1-2　ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の同等性の主要解析結果（薬物動態解析対象集団）

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

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

主要解析に含まれた被験者の一部では，投与前の濃度が C_{max} の 5%を超える値であった. 外れ値によってモデルに基づく解析結果の解釈が変わる可能性を考慮し，これらの被験者が同等性の結論に及ぼす影響を評価するため，二次的な解析を実施した. その結果，これらの被験者を除外した後も，曝露量の比の 90%CI は標準的な生物学的同等性の範囲に含まれていた.

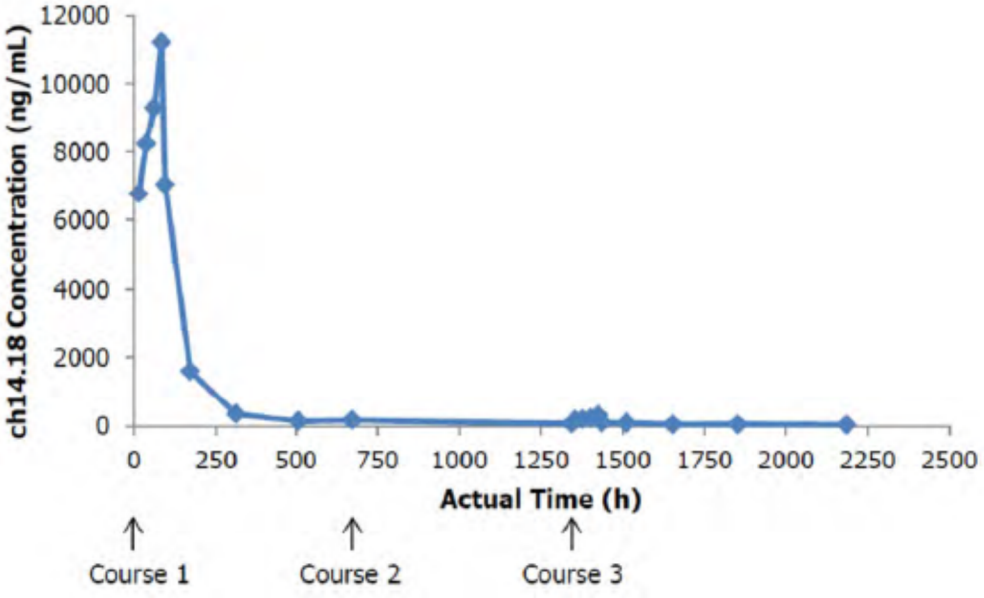
2.7.6.1.2.2.2　被験者の除外

薬理学的な中和抗体アッセイでは，薬物動態学的な中和（例：全身クリアランスの上昇）は必ずしも予測されない. そのため，薬理学的な中和抗体アッセイの結果が陰性であって

も，被験者に明らかな薬物動態学的な中和反応（抗体価の陽性を伴う明らかな曝露量の低下）が認められた場合は，母集団薬物動態解析から除外することとした．

1 例（被験者番号 007002）では，抗薬物抗体価が 2,560～20,480 であり，ch14.18 の反復投与を行っている間に全身曝露量の明らかな低下が認められた．コース 3 の開始時には，中和抗体反応陽性が認められた．そのため，当該被験者を最終的な薬物動態解析から除外した．当該被験者における ch14.18 の血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.1.2.2.2-1 に示した．

図 2.7.6.1.2.2.2-1　被験者番号 007002 における ch14.18 の血漿中濃度時間推移



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

2.7.6.1.2.2.3　薬物動態の結論

本試験の主要目的は，神経芽腫患者を対象として，ch14.18 の 2 つの製剤（ch14.18-UTC 及び ch14.18-NCI）の薬物動態プロファイルを比較することであった．ch14.18 と GM-CSF，IL-2 及び RA の併用は，高リスク神経芽腫患者に対する有効な治療法であることが分かっていることから [2)]，本試験ではこれらの全ての薬剤を用いる治療レジメン及びスケジュールを採用した．ANBL0032 試験のサブスタディとして実施した CHP1001 試験では，治療コースの終了時に認められた血漿中抗体価はわずかであった．さらに，ANBL0032 試験では，HACA の発現が認められた被験者は約 10%であり，生物学的活性に対する中和が認められたのは 5%未満であった．これらのことから，本試験ではクロスオーバーデザインを採用し，被験者に ch14.18-UTC 及び ch14.18-NCI の両方を投与した．

無作為化された 28 例中 27 例が薬物動態解析対象集団に含まれ，これらの被験者から得られたデータを用いて製剤間の同等性を評価した．解析の結果，ch14.18-UTC は ch14.18-NCI と同等であることが示された．ch14.18 の薬物動態は 1 次分布及び消失過程を含む 2-コンパートメントモデルで説明できることが確認された．同等性のモデルに基づく解析の結果，両

製剤で認められた全身曝露量は同程度であり，曝露量の比の 90%CI は標準的な生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）に含まれた.

2.7.6.1.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価していない.

2.7.6.1.2.4 安全性の評価

2.7.6.1.2.4.1 治験薬の曝露状況

本試験では登録された 28 例のうち，21 例（投与順 1：9 例，投与順 2：12 例）が試験を完了した.

（1）ch14.18

ch14.18 のコース全体での曝露量の要約を表 2.7.6.1.2.4.1-1 に示した.

コース全体で，予定された ch14.18 の全ての投与を完了しなかった被験者（投与順 1 と投与順 2 の合計）は，ch14.18-UTC で 6 例，ch14.18-NCI で 5 例であった．ch14.18 の全ての投与を完了しなかったことの主な理由は, 有害事象（緑色連鎖球菌感染（被験者番号 006001），毛細血管漏出症候群（被験者番号 007001），アナフィラキシー及び気管支痙攣（被験者番号 007003），低血圧（被験者番号 012003），洞性頻脈（被験者番号 013002），散瞳及び瞳孔反射障害（被験者番号 013002），アレルギー反応（被験者番号 013003），左眼の散瞳（被験者番号 016003））であった. また, 被験者番号 002001, 002007, 003002, 016001 及び 016002 は, 試験を早期に中止したため, ch14.18 の全コースの投与を完了しなかった. 全ての ch14.18 投与を完了しなかった被験者数及びその理由に，投与順及び製剤間で明らかな違いは認められなかった.

ch14.18-UTC の総投与量の平均値±SD は，投与順 1 で 131±22 mg/m^2，投与順 2 で 200±22 mg/m^2 であった（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）．ch14.18-NCI の総投与量の平均値±SD は，投与順 1 で 265±75 mg/m^2，投与順 2 で 199±2 mg/m^2 であった（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 2.7.6.1.2.4.1-1　ch14.18 の曝露量の要約（安全性解析対象集団）

ch14.18 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 ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤），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）GM-CSF

投与順 1 で 9 例（64%），投与順 2 で 11 例（79%）が予定された GM-CSF の全コースの投与を完了した．予定された GM-CSF の全コースの投与を完了しなかった被験者は，投与順 1 で 5 例，投与順 2 で 3 例であった．2 例は有害事象のため GM-CSF の全コースの投与を完了しなかった（被験者番号 006001：コース 1 での緑色連鎖球菌感染及び被験者番号 016003：コース 5 での左眼の散瞳）．1 例（被験者番号 006002）は，薬剤受取時の問題のため，コース 5 での GM-CSF の初回投与を実施しなかった．残りの 5 例（被験者番号 002001，002007，003002，016001 及び 016002）は，試験を早期に中止したため，GM-CSF の投与を完了しなかった．

（3）IL-2

本試験のコース全体で予定された IL-2 投与を完了しなかった被験者は 12 例であった．完了しなかった理由（一部重複）としては，試験を早期に中止したためが 4 例であり（被験者番号 002007，003002，016001 及び 016002，このうち被験者番号 016001 は IL-2 の投与を一

度も受けることなく中止した），有害事象のためが 6 例であった（毛細血管漏出症候群（被験者番号 007001 及び 017001），浮腫及び低血圧（被験者番号 008003），頻脈（被験者番号 009001），SCr 増加（被験者番号 002006）及びアナフィラキシー（被験者番号 007003））．なお，有害事象は，コース 2 及びコース 4 のいずれにおいても第 1 週目の IL-2 投与時（3 MIU/m^2/日）ではなく，より高用量が投与される第 2 週目の IL-2 投与時（4.5 MIU/m^2/日）のみで IL-2 投与が実施されなかった理由として報告されている．また，第 2 週目の IL-2 投与では同時に ch14.18 の投与も行われており，有害事象の発現がさらに増加した可能性がある．さらに，3 例では投与が不完全に終わった回があったため，IL-2 投与を完了しなかった（被験者番号 007003，013002 及び 013003）．

全ての IL-2 投与を完了しなかった被験者数及びその理由に，投与順の間で明らかな違いは認められなかった．

（4）RA

本試験のコース全体で 1 回以上の RA 投与が未実施となった被験者は 17 例（投与順 1：11 例，投与順 2：6 例）であった．RA の投与が実施されなかった理由として，疾患進行（被験者番号 002001 及び 002007），高血圧及び敗血症（被験者番号 007001），高カルシウム血症（被験者番号 007002），カテーテル関連感染（被験者番号 013003），ニューロパチー（被験者番号 016002）及び黄疸（被験者番号 017001）が報告された．さらに，9 例がその他の理由により RA 投与を完了しなかった（試験中止（被験者番号 002003 及び 002006），被験者による飲み忘れ（被験者番号 006001，006002，007003，012001，013001 及び 016003）及び同意撤回（被験者番号 016001））．また，被験者番号 003002 は，コース 3 より前に試験を早期に中止したため，RA の投与を完了しなかった．

（5）その他の併用薬

同意取得時から試験終了時までの併用薬を記録した．全ての被験者（100%）で試験開始前又は試験期間中の併用薬の使用が報告された．ch14.18 製剤の種類（ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI）に関わらず，被験者の大部分における併用薬の使用目的は，治験実施計画書のガイダンスに従った予防的若しくは非治療的な使用（54%）又は有害事象の治療（51%）であった．併用薬の使用目的に製剤間で明らかな違いは認められなかった．

本試験で報告された併用薬を Anatomical Therapeutic Chemical Classification System（ATC）コードの第 2 レベルに基づき分類した．報告された併用薬に製剤間で違いは認められなかった．

本試験のコース全体で 25%以上の被験者に報告された併用薬のコース別の要約を表 2.7.6.1.2.4.1-2 に示した．

ch14.18 の投与に際しては鎮痛薬及び抗ヒスタミン薬の併用が規定されていたが，全ての被験者がこれらの薬剤をコース 1～5 に使用したとは報告されなかった．このことは，集計方法によるものと考えられる（本要約では，各々の併用薬は使用が開始されたコースのみで

カウントされている. ただし, 使用開始後にいったん中止し, 後のコースで再開した場合は, 使用を開始したコースと再開したコースの両方でカウントしている）. とりわけ, 鎮痛薬の使用は時間と共に減少しているが, このことは疼痛管理が時間と共に改善したことを示しており, 試験が進行するにつれ疼痛関連事象がおおむね減少したこととも一致していた. 抗ヒスタミン薬の使用は, コース 1 後に減少したが, コース 2～5 では比較的一定していた. 抗ヒスタミン薬の使用と, 主に報告されたアレルギー反応関連の有害事象（そう痒症, 顔面浮腫, 蕁麻疹, 末梢性浮腫, 限局性浮腫, 浮腫及び発疹など）との間に直接的な相関は認められなかったが（これらの事象はおおむね, コース 3, 5 及び 6 よりもコース 1, 2 及び 4 で多く報告された）, これは ch14.18 静脈内投与の各回の実施前及び実施中に抗ヒスタミン薬の使用が規定されていたためと考えられる.

全身用抗菌薬及び利尿薬の使用はコース 1, 2 及び 4 で多く報告されたが, これは当該コースでの治療レジメンに伴う有害事象プロファイルから予想されることであった. 特に, 全身性感染, 毛細血管漏出症候群及び浮腫関連の有害事象は, コース 3, 5 及び 6 よりもコース 1, 2 及び 4 で多く報告された.

表 2.7.6.1.2.4.1-2　コース全体で 25%以上の被験者に報告された併用薬の要約（安全性解析対象集団）

ATC 分類	コース全体 (N=28)	コース 1 (N=28)	コース 2 (N=27)	コース 3 (N=25)	コース 4 (N=24)	コース 5 (N=23)	コース 6 (N=10)
鎮痛薬	28 (100.0%)	28 (100.0%)	25 (92.6%)	23 (92.0%)	21 (87.5%)	19 (82.6%)	5 (50.0%)
全身用抗菌薬	28 (100.0%)	28 (100.0%)	26 (96.3%)	14 (56.0%)	18 (75.0%)	10 (43.5%)	5 (50.0%)
全身用抗ヒスタミン薬	26 (92.9%)	26 (92.9%)	21 (77.8%)	19 (76.0%)	19 (79.2%)	18 (78.3%)	1 (10.0%)
利尿薬	22 (78.6%)	11 (39.3%)	18 (66.7%)	7 (28.0%)	10 (41.7%)	6 (26.1%)	0
代用血液と灌流液	19 (67.9%)	18 (64.3%)	17 (63.0%)	14 (56.0%)	13 (54.2%)	10 (43.5%)	0
鎮吐薬と制嘔吐薬	18 (64.3%)	15 (53.6%)	13 (48.1%)	8 (32.0%)	8 (33.3%)	5 (21.7%)	0
便秘薬	17 (60.7%)	8 (28.6%)	5 (18.5%)	4 (16.0%)	4 (16.7%)	3 (13.0%)	0
抗炎症及び抗リウマチ製剤	16 (57.1%)	6 (21.4%)	13 (48.1%)	7 (28.0%)	7 (29.2%)	2 (8.7%)	0
胃酸関連疾患用薬	16 (57.1%)	9 (32.1%)	9 (33.3%)	11 (44.0%)	7 (29.2%)	5 (21.7%)	1 (10.0%)
精神抑制薬	16 (57.1%)	6 (21.4%)	7 (25.9%)	5 (20.0%)	5 (20.8%)	2 (8.7%)	1 (10.0%)
麻酔薬	15 (53.6%)	10 (35.7%)	4 (14.8%)	8 (32.0%)	2 (8.3%)	4 (17.4%)	1 (10.0%)
閉塞性気道障害用薬	12 (42.9%)	6 (21.4%)	5 (18.5%)	2 (8.0%)	2 (8.3%)	0	0
抗血栓薬	10 (35.7%)	3 (10.7%)	3 (11.1%)	3 (12.0%)	2 (8.3%)	3 (13.0%)	0
全身用抗ウイルス薬	9 (32.1%)	8 (28.6%)	3 (11.1%)	1 (4.0%)	2 (8.3%)	0	0
皮膚軟化薬と保護薬	9 (32.1%)	3 (10.7%)	5 (18.5%)	2 (8.0%)	2 (8.3%)	0	0
その他すべての治療用製剤	8 (28.6%)	4 (14.3%)	5 (18.5%)	6 (24.0%)	4 (16.7%)	4 (17.4%)	0

ATC＝Anatomical Therapeutic Chemical Classification System，N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 12-1

2.7.6.1.2.4.2 有害事象

本試験では，同意取得時からプロトコール治療の最終投与 30 日後までの有害事象を記録した（規定どおりに試験を完了した被験者の場合，コース 6 の RA の最終投与後 30 日となる）．

プロトコール治療の開始前（すなわち，同意取得時からプロトコール治療の初回投与前まで）には，被験者の半数（28 例中 14 例）に 86 件の有害事象が報告された（投与順 1：8 例（57%）で 40 件，投与順 2：6 例（43%）で 46 件）．主な有害事象（被験者全体の 10%以上に発現）は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（21%），貧血（21%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（18%），血小板数減少（14%）及び低カリウム血症（11%）であった．Grade 3 以上の事象は 13 件認められ（投与順 1：8 件，投与順 2：5 件），重篤な有害事象と判定された事象は 4 件であった（いずれも投与順 1，パラインフルエンザ（被験者番号 002007），成長障害（被験者番号 007001），菌血症及び胃腸炎（被験者番号 007002））．

以降の項では，プロトコール治療下で発現した有害事象（すなわち，プロトコール治療の開始後に発現した事象）を対象に考察する．

2.7.6.1.2.4.2.1 有害事象の発現状況

有害事象の概略を表 2.7.6.1.2.4.2.1-1 に示した．

本試験で無作為化された全ての被験者に有害事象が計 1,945 件認められ，治験責任医師によって ch14.18 と因果関係があると判定された有害事象も全ての被験者に認められた．有害事象の多くは Grade 3 以下であった．全体で 3 例が有害事象のため試験を中止した（投与順 1：2 例，投与順 2：1 例）．また，投与順 1 の 3 例及び投与順 2 の 4 例が ch14.18 の予定された全ての投与を完了せず，その主な理由は有害事象のためであった．

表 2.7.6.1.2.4.2.1-1 有害事象の概略（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)
有害事象の発現例数，割合（%）	27 (100.0%)	27 (100.0%)	28 (100.0%)
有害事象の発現件数	1013	932	1945
治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数，割合（%）	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例数，割合（%）			
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例数，割合（%）			
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例数，割合（%）	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例数，割合（%）	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 ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤），N=被験者数

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.2

2.7.6.1.2.4.2.2 有害事象の発現割合

全有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.1.2.4.2.2-1 に示した．

主な有害事象は，発熱（100%），低アルブミン血症（96%），低カリウム血症（96%），低ナトリウム血症（82%），咳嗽（75%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（68%），貧血（68%），低カルシウム血症（68%），疼痛（68%），そう痒症（68%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（64%），高トリグリセリド血症（64%）及び腹痛（61%）であった．

ch14.18-NCI と比較して ch14.18-UTC で発現割合が 2 倍以上高かった有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ch14.18-UTC：67%，ch14.18-NCI：33%，以下同順），血中ビリルビン増加（22%，11%），医療機器関連感染（15%，7%），背部痛（15%，7%），頭痛（15%，4%），挫傷（15%，0），注射部位反応（11%，4%），眼窩周囲浮腫（15%，0）及び頻呼吸（11%，4%）であった．ch14.18-UTC と比較して ch14.18-NCI で発現割合が 2 倍以上高かった有害事象は，血中クレアチニン増加（11%，22%），血中アルカリホスファターゼ増加（7%，19%），血尿（7%，15%），リンパ球数減少（7%，15%），鼻閉（4%，

11%）及び上気道感染（4%，11%）であった．上述の事象は全て，他の ch14.18 の試験でも認められているものである．本試験に登録された被験者が少数であること及び各々の被験者は ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の両方を投与されていることから，データの要約のみを行い，群間差の統計学的検定は実施しなかった．

表 2.7.6.1.2.4.2.2-1　全有害事象（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) 例数（%）[件数]			ch14.18-NCI (N=27) 例数（%）[件数]			全体 (N=28) 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]
便秘	4	(14.8%)	[7]	3	(11.1%)	[4]	6	(21.4%)	[11]
口唇炎	1	(3.7%)	[2]	3	(11.1%)	[3]	4	(14.3%)	[5]
腹部膨満	2	(7.4%)	[2]	2	(7.4%)	[2]	3	(10.7%)	[4]
胃炎	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
口唇乾燥	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
口唇腫脹	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
口腔咽頭痛	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]
腹部圧痛	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
裂肛	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
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]
齲歯	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
血便排泄	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
イレウス	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
口唇浮腫	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]
舌変色	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
歯痛	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
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]

表 2.7.6.1.2.4.2.2-1　全有害事象（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]		
疲労	5	(18.5%)	[6]	5	(18.5%)	[10]	8	(28.6%)	[16]
倦怠感	3	(11.1%)	[5]	3	(11.1%)	[5]	6	(21.4%)	[10]
悪寒	3	(11.1%)	[3]	2	(7.4%)	[2]	5	(17.9%)	[5]
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]
注射部位反応	3	(11.1%)	[3]	1	(3.7%)	[1]	4	(14.3%)	[4]
無力症	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[3]
疾患進行	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
歩行障害	1	(3.7%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[3]
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]
医療機器合併症	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
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]
血中クレアチニン増加	3	(11.1%)	[8]	6	(22.2%)	[6]	7	(25.0%)	[14]
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]
リンパ球数減少	2	(7.4%)	[3]	4	(14.8%)	[6]	6	(21.4%)	[9]
尿量減少	5	(18.5%)	[11]	4	(14.8%)	[5]	6	(21.4%)	[16]
国際標準比増加	4	(14.8%)	[6]	3	(11.1%)	[4]	4	(14.3%)	[10]
体重減少	2	(7.4%)	[2]	3	(11.1%)	[3]	4	(14.3%)	[5]
体重増加	3	(11.1%)	[5]	4	(14.8%)	[5]	4	(14.3%)	[10]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	(11.1%)	[4]	3	(11.1%)	[5]	3	(10.7%)	[9]
心電図 QT 延長	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[3]

表 2.7.6.1.2.4.2.2-1　全有害事象（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]		
血中アルカリホスファターゼ減少	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
血中クロール増加	1	(3.7%)	[2]	2	(7.4%)	[3]	2	(7.1%)	[5]
血中フィブリノゲン減少	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
血中トリグリセリド増加	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
好酸球数増加	2	(7.4%)	[3]	2	(7.4%)	[3]	2	(7.1%)	[6]
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]
好塩基球数増加	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
血中重炭酸塩減少	1	(3.7%)	[2]	0			1	(3.6%)	[2]
血中クロール減少	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[3]
血中コレステロール増加	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
血中フィブリノゲン増加	1	(3.7%)	[2]	0			1	(3.6%)	[2]
血中リン減少	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
血中リン増加	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[2]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
血中尿素減少	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
二酸化炭素増加	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
心雑音	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]
リパーゼ増加	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
リンパ球数増加	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
単球数減少	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
好中球数増加	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
尿量増加	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
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]

表 2.7.6.1.2.4.2.2-1　全有害事象（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]		
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]
低リン酸血症	5	(18.5%)	[5]	6	(22.2%)	[6]	8	(28.6%)	[11]
高カリウム血症	4	(14.8%)	[4]	4	(14.8%)	[7]	7	(25.0%)	[11]
体液貯留	3	(11.1%)	[3]	2	(7.4%)	[2]	4	(14.3%)	[5]
アシドーシス	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
脱水	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
高リン酸塩血症	0			2	(7.4%)	[3]	2	(7.1%)	[3]
高アルブミン血症	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
高ナトリウム血症	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
食欲亢進	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
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]
斑状丘疹状皮疹	3	(11.1%)	[4]	2	(7.4%)	[3]	4	(14.3%)	[7]
おむつ皮膚炎	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
口唇炎	1	(3.7%)	[2]	0			1	(3.6%)	[2]
ざ瘡様皮膚炎	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
湿疹	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
紅斑	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]

表 2.7.6.1.2.4.2.2-1　全有害事象（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]		
擦過傷	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
単純ヘルペス	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
紫斑	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
皮膚色素減少	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
皮膚刺激	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
白癬感染	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
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]
低酸素症	5	(18.5%)	[7]	5	(18.5%)	[9]	8	(28.6%)	[16]
鼻漏	2	(7.4%)	[3]	3	(11.1%)	[4]	5	(17.9%)	[7]
鼻閉	1	(3.7%)	[1]	3	(11.1%)	[3]	4	(14.3%)	[4]
頻呼吸	3	(11.1%)	[3]	1	(3.7%)	[1]	4	(14.3%)	[4]
くしゃみ	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
上気道感染	0			2	(7.4%)	[3]	2	(7.1%)	[3]
無気肺	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
気管支痙攣	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
鼻出血	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
口腔咽頭痛	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
肺水腫	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
呼吸抑制	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
アレルギー性鼻炎	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
喘鳴	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
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]
潮紅	2	(7.4%)	[2]	3	(11.1%)	[3]	4	(14.3%)	[5]

表 2.7.6.1.2.4.2.2-1　全有害事象（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]		
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]
好中球減少症	2	(7.4%)	[5]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[6]
白血球増加症	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[2]
白血球減少症	1	(3.7%)	[4]	1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[6]
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]
上室性不整脈	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
動悸	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
感染症および寄生虫症	13	(48.1%)	[20]	11	(40.7%)	[15]	20	(71.4%)	[35]
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]
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	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[3]	2	(7.1%)	[4]
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]
膀胱炎	1	(3.7%)	[1]	0			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]

表 2.7.6.1.2.4.2.2-1　全有害事象（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]		
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	1	(3.7%)	[3]	1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[4]
腎および尿路障害	16	(59.3%)	[22]	11	(40.7%)	[24]	20	(71.4%)	[46]
尿閉	7	(25.9%)	[7]	4	(14.8%)	[7]	8	(28.6%)	[14]
血尿	2	(7.4%)	[3]	4	(14.8%)	[5]	6	(21.4%)	[8]
蛋白尿	3	(11.1%)	[5]	5	(18.5%)	[10]	6	(21.4%)	[15]
着色尿	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
排尿困難	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
尿路痛	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
遺尿	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
急性腎不全	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
尿路感染	1	(3.7%)	[3]	0			1	(3.6%)	[3]
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]
背部痛	4	(14.8%)	[5]	2	(7.4%)	[3]	5	(17.9%)	[8]
頚部痛	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[3]
筋骨格痛	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
関節痛	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
下肢骨折	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
筋肉痛	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
精神障害	10	(37.0%)	[23]	11	(40.7%)	[25]	15	(53.6%)	[48]
易刺激性	5	(18.5%)	[8]	4	(14.8%)	[9]	7	(25.0%)	[17]
激越	4	(14.8%)	[7]	4	(14.8%)	[4]	6	(21.4%)	[11]
不安	2	(7.4%)	[2]	3	(11.1%)	[4]	4	(14.3%)	[6]
異常行動	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[3]
不眠症	1	(3.7%)	[1]	2	(7.4%)	[2]	3	(10.7%)	[3]

表 2.7.6.1.2.4.2.2-1　全有害事象（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]		
落ち着きのなさ	1	(3.7%)	[1]	2	(7.4%)	[2]	3	(10.7%)	[3]
幻覚	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
錯乱状態	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
うつ病	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
睡眠障害	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
眼障害	7	(25.9%)	[8]	4	(14.8%)	[7]	10	(35.7%)	[15]
眼窩周囲浮腫	4	(14.8%)	[4]	0			4	(14.3%)	[4]
散瞳	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[2]	2	(7.1%)	[3]
羞明	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
霧視	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
複視	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
眼脂	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
眼そう痒症	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
流涙増加	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
眼窩浮腫	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
神経系障害	7	(25.9%)	[14]	4	(14.8%)	[6]	10	(35.7%)	[20]
頭痛	4	(14.8%)	[5]	1	(3.7%)	[1]	5	(17.9%)	[6]
嗜眠	1	(3.7%)	[2]	2	(7.4%)	[2]	3	(10.7%)	[4]
痙攣	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
浮動性めまい	1	(3.7%)	[2]	0			1	(3.6%)	[2]
散瞳	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
末梢性ニューロパチー	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
錯感覚	1	(3.7%)	[2]	0			1	(3.6%)	[2]
瞳孔反射障害	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
傾眠	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
振戦	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
肝胆道系障害	6	(22.2%)	[8]	3	(11.1%)	[4]	8	(28.6%)	[12]
高ビリルビン血症	3	(11.1%)	[4]	2	(7.4%)	[3]	4	(14.3%)	[7]

表 2.7.6.1.2.4.2.2-1　全有害事象（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]		
低アルブミン血症	3	(11.1%)	[60]	1	(3.7%)	[59]	4	(14.3%)	[119]
黄疸	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
免疫系障害	3	(11.1%)	[4]	6	(22.2%)	[8]	8	(28.6%)	[12]
過敏症	2	(7.4%)	[3]	3	(11.1%)	[4]	5	(17.9%)	[7]
蕁麻疹	1	(3.7%)	[9]	1	(3.7%)	[10]	2	(7.1%)	[19]
アナフィラキシー反応	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
血清病	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
傷害、中毒および処置合併症	4	(14.8%)	[4]	0			4	(14.3%)	[4]
挫傷	4	(14.8%)	[4]	0			4	(14.3%)	[4]
耳および迷路障害	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
耳痛	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
聴覚障害	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
内分泌障害	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
甲状腺機能低下症	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]

ch14.18-NCI＝NCI により製造された ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤），N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.4.1.1

2.7.6.1.2.4.2.3 コース 1 及び 2 で発現した有害事象

各被験者において ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI のうち一方しか投与されていない期間はコース 2 までであることから，製剤間での有害事象の発現割合の直接的な比較を行うため，コース 1 及び 2 における有害事象を評価した．

コース 1 及び 2 で 10%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.1.2.4.2.3-1 に基本語（PT）別に示した（いずれの製剤群も対象例数は 14 例である）．ch14.18-NCI と比較して ch14.18-UTC で発現割合が 2 倍以上高かった有害事象（全体で 4 例以上に発現）は，頭痛（ch14.18-UTC：29%，ch14.18-NCI：7%，以下同順）及び高カリウム血症（21%，7%）であった．また，ch14.18-UTC と比較して ch14.18-NCI で発現割合が 2 倍以上高かった有害事象（全体で 4 例以上に発現）は，白血球数減少（21%，50%），低血糖症（21%，43%），洞性頻脈（14%，50%），高血糖（14%，43%），高血圧（14%，36%），激越（14%，29%），尿量減少（14%，29%），不安（7%，21%），血中クレアチニン増加（7%，21%），過敏症（7%，21%），蛋白尿（7%，21%）及び体重減少（7%，21%）であった．コース 1 及び 2 において製剤間での発現割合の差が最も大きかったのは，洞性頻脈及び白血球数減少であった．しかし，試験期間全体ではこれらの事象に製剤間での発現割合の顕著な差は認められなかった（表 2.7.6.1.2.4.2.2-1）．

表 2.7.6.1.2.4.2.3-1 コース 1 及び 2 で 10%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=14) 例数（%）[件数]	ch14.18-NCI (N=14) 例数（%）[件数]	全体 (N=28) 例数（%）[件数]
有害事象を発現した例数	14 (100.0%)	14 (100.0%)	28 (100.0%)
発熱	14 (100.0%) [35]	14 (100.0%) [35]	28 (100.0%) [70]
低アルブミン血症	14 (100.0%) [27]	13 (92.9%) [25]	27 (96.4%) [52]
低カリウム血症	14 (100.0%) [36]	12 (85.7%) [26]	26 (92.9%) [62]
低ナトリウム血症	10 (71.4%) [16]	13 (92.9%) [30]	23 (82.1%) [46]
貧血	8 (57.1%) [13]	10 (71.4%) [11]	18 (64.3%) [24]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (50.0%) [13]	10 (71.4%) [17]	17 (60.7%) [30]
低カルシウム血症	7 (50.0%) [14]	10 (71.4%) [16]	17 (60.7%) [30]
疼痛	9 (64.3%) [12]	7 (50.0%) [15]	16 (57.1%) [27]
血小板数減少	7 (50.0%) [11]	9 (64.3%) [13]	16 (57.1%) [24]
そう痒症	7 (50.0%) [9]	9 (64.3%) [11]	16 (57.1%) [20]
腹痛	8 (57.1%) [13]	7 (50.0%) [11]	15 (53.6%) [24]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (64.3%) [13]	6 (42.9%) [10]	15 (53.6%) [23]
咳嗽	7 (50.0%) [8]	7 (50.0%) [12]	14 (50.0%) [20]
下痢	5 (35.7%) [6]	9 (64.3%) [13]	14 (50.0%) [19]
高トリグリセリド血症	6 (42.9%) [6]	7 (50.0%) [7]	13 (46.4%) [13]
四肢痛	7 (50.0%) [11]	6 (42.9%) [10]	13 (46.4%) [21]
低血圧	5 (35.7%) [6]	7 (50.0%) [11]	12 (42.9%) [17]
食欲減退	4 (28.6%) [7]	7 (50.0%) [8]	11 (39.3%) [15]
好中球数減少	7 (50.0%) [12]	4 (28.6%) [5]	11 (39.3%) [17]
嘔吐	6 (42.9%) [7]	5 (35.7%) [9]	11 (39.3%) [16]
悪心	6 (42.9%) [7]	4 (28.6%) [8]	10 (35.7%) [15]
頻脈	5 (35.7%) [7]	5 (35.7%) [5]	10 (35.7%) [12]
白血球数減少	3 (21.4%) [5]	7 (50.0%) [11]	10 (35.7%) [16]
低血糖症	3 (21.4%) [3]	6 (42.9%) [8]	9 (32.1%) [11]
発疹	5 (35.7%) [7]	4 (28.6%) [4]	9 (32.1%) [11]
洞性頻脈	2 (14.3%) [2]	7 (50.0%) [13]	9 (32.1%) [15]
蕁麻疹	5 (35.7%) [6]	4 (28.6%) [6]	9 (32.1%) [12]
毛細血管漏出症候群	4 (28.6%) [5]	4 (28.6%) [5]	8 (28.6%) [10]
皮膚乾燥	3 (21.4%) [3]	5 (35.7%) [5]	8 (28.6%) [8]
疲労	4 (28.6%) [5]	4 (28.6%) [9]	8 (28.6%) [14]
高血糖	2 (14.3%) [2]	6 (42.9%) [8]	8 (28.6%) [10]
低マグネシウム血症	4 (28.6%) [4]	4 (28.6%) [12]	8 (28.6%) [16]
高血圧	2 (14.3%) [2]	5 (35.7%) [14]	7 (25.0%) [16]
低リン酸血症	3 (21.4%) [3]	4 (28.6%) [4]	7 (25.0%) [7]
低酸素症	3 (21.4%) [5]	4 (28.6%) [6]	7 (25.0%) [11]
激越	2 (14.3%) [3]	4 (28.6%) [4]	6 (21.4%) [7]
顔面浮腫	4 (28.6%) [4]	2 (14.3%) [2]	6 (21.4%) [6]
易刺激性	2 (14.3%) [3]	4 (28.6%) [9]	6 (21.4%) [12]
倦怠感	3 (21.4%) [5]	3 (21.4%) [5]	6 (21.4%) [10]
尿量減少	2 (14.3%) [3]	4 (28.6%) [5]	6 (21.4%) [8]
血中ビリルビン増加	3 (21.4%) [4]	2 (14.3%) [3]	5 (17.9%) [7]
口唇炎	2 (14.3%) [2]	3 (21.4%) [3]	5 (17.9%) [5]
頭痛	4 (28.6%) [5]	1 (7.1%) [1]	5 (17.9%) [6]

表 2.7.6.1.2.4.2.3-1 コース 1 及び 2 で 10%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=14) 例数（%）[件数]	ch14.18-NCI (N=14) 例数（%）[件数]	全体 (N=28) 例数（%）[件数]
リンパ球数減少	2 (14.3%) [3]	3 (21.4%) [4]	5 (17.9%) [7]
末梢性浮腫	3 (21.4%) [4]	2 (14.3%) [2]	5 (17.9%) [6]
尿閉	3 (21.4%) [3]	2 (14.3%) [4]	5 (17.9%) [7]
不安	1 (7.1%) [1]	3 (21.4%) [4]	4 (14.3%) [5]
血中クレアチニン増加	1 (7.1%) [2]	3 (21.4%) [3]	4 (14.3%) [5]
便秘	2 (14.3%) [3]	2 (14.3%) [2]	4 (14.3%) [5]
血尿	2 (14.3%) [3]	2 (14.3%) [3]	4 (14.3%) [6]
高カリウム血症	3 (21.4%) [3]	1 (7.1%) [1]	4 (14.3%) [4]
過敏症	1 (7.1%) [1]	3 (21.4%) [4]	4 (14.3%) [5]
蛋白尿	1 (7.1%) [2]	3 (21.4%) [5]	4 (14.3%) [7]
体重減少	1 (7.1%) [1]	3 (21.4%) [3]	4 (14.3%) [4]
腹部膨満	1 (7.1%) [1]	2 (14.3%) [2]	3 (10.7%) [3]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (7.1%) [1]	2 (14.3%) [3]	3 (10.7%) [4]
無力症	2 (14.3%) [2]	1 (7.1%) [1]	3 (10.7%) [3]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1%) [2]	2 (14.3%) [2]	3 (10.7%) [4]
ウイルス性胃腸炎	2 (14.3%) [2]	1 (7.1%) [1]	3 (10.7%) [3]
高ビリルビン血症	2 (14.3%) [3]	1 (7.1%) [1]	3 (10.7%) [4]
国際標準比増加	1 (7.1%) [1]	2 (14.3%) [2]	3 (10.7%) [3]
嗜眠	1 (7.1%) [2]	2 (14.3%) [2]	3 (10.7%) [4]
鼻閉	0	3 (21.4%) [3]	3 (10.7%) [3]
浮腫	1 (7.1%) [1]	2 (14.3%) [3]	3 (10.7%) [4]
口腔咽頭痛	2 (14.3%) [2]	1 (7.1%) [2]	3 (10.7%) [4]
頻呼吸	2 (14.3%) [2]	1 (7.1%) [1]	3 (10.7%) [3]
体重増加	0	3 (21.4%) [4]	3 (10.7%) [4]

ch14.18-NCI＝NCI により製造された ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤），N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 12-5

2.7.6.1.2.4.2.4　治験薬と因果関係がある有害事象

治験責任医師により，治験薬との因果関係が「おそらく（probable）」又は「ありうる（possible）」と判断された事象を，治験薬との因果関係がある有害事象とした．治験薬と因果関係がある有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.1.2.4.2.4-1 に示した．

治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象で，ch14.18-NCI と比較して ch14.18-UTC で発現割合が 2 倍以上高かった事象（全体で 4 例以上に発現）は，血中ビリルビン増加（ch14.18-UTC：22%，ch14.18-NCI：11%，以下同順），頭痛（11%，4%）及び頻呼吸（11%，4%）であった．同様に，因果関係がある有害事象で，ch14.18-UTC と比較して ch14.18-NCI で発現割合が 2 倍以上高かった事象（全体で 4 例以上に発現）は，血中クレアチニン増加（11%，22%），リンパ球数減少（7%，15%）及び血中アルカリホスファターゼ増加（7%，15%）であった．これらの治験薬と因果関係がある有害事象でみられた製剤間の違いは，全ての有害事象（治験薬との因果関係に関わらない）でみられたものと同様であった（2.7.6.1.2.4.2.2 項）．

表 2.7.6.1.2.4.2.4-1　治験薬と因果関係がある有害事象（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) 例数（%）[件数]			ch14.18-NCI (N=27) 例数（%）[件数]			全体 (N=28) 例数（%）[件数]		
全有害事象	27	(100.0%)		27	(100.0%)		28	(100.0%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	27	(100.0%)	[119]	27	(100.0%)	[114]	28	(100.0%)	[233]
発熱	27	(100.0%)	[58]	27	(100.0%)	[58]	28	(100.0%)	[116]
疼痛	15	(55.6%)	[27]	12	(44.4%)	[22]	18	(64.3%)	[49]
顔面浮腫	8	(29.6%)	[10]	7	(25.9%)	[8]	12	(42.9%)	[18]
疲労	3	(11.1%)	[4]	5	(18.5%)	[9]	6	(21.4%)	[13]
倦怠感	3	(11.1%)	[3]	3	(11.1%)	[5]	6	(21.4%)	[8]
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]
悪寒	2	(7.4%)	[2]	2	(7.4%)	[2]	4	(14.3%)	[4]
無力症	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[3]
歩行障害	1	(3.7%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[3]
全身性浮腫	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
限局性浮腫	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
臨床検査	26	(96.3%)	[133]	24	(88.9%)	[119]	28	(100.0%)	[252]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17	(63.0%)	[23]	9	(33.3%)	[14]	18	(64.3%)	[37]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(48.1%)	[21]	11	(40.7%)	[20]	17	(60.7%)	[41]
血小板数減少	11	(40.7%)	[15]	11	(40.7%)	[15]	15	(53.6%)	[30]
白血球数減少	6	(22.2%)	[8]	7	(25.9%)	[9]	10	(35.7%)	[17]
好中球数減少	6	(22.2%)	[8]	6	(22.2%)	[8]	8	(28.6%)	[16]
血中クレアチニン増加	3	(11.1%)	[7]	6	(22.2%)	[6]	7	(25.0%)	[13]
血中ビリルビン増加	6	(22.2%)	[7]	3	(11.1%)	[5]	6	(21.4%)	[12]
リンパ球数減少	2	(7.4%)	[3]	4	(14.8%)	[6]	6	(21.4%)	[9]
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(7.4%)	[4]	4	(14.8%)	[4]	5	(17.9%)	[8]
尿量減少	3	(11.1%)	[5]	2	(7.4%)	[3]	4	(14.3%)	[8]
体重増加	3	(11.1%)	[5]	4	(14.8%)	[5]	4	(14.3%)	[10]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	(11.1%)	[4]	3	(11.1%)	[5]	3	(10.7%)	[9]
心電図ＱＴ延長	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[3]

表 2.7.6.1.2.4.2.4-1　治験薬と因果関係がある有害事象（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]		
国際標準比増加	3	(11.1%)	[5]	3	(11.1%)	[4]	3	(10.7%)	[9]
体重減少	1	(3.7%)	[1]	2	(7.4%)	[2]	3	(10.7%)	[3]
血中トリグリセリド増加	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
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]
好塩基球数増加	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
血中アルカリホスファターゼ減少	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
血中重炭酸塩減少	1	(3.7%)	[2]	0			1	(3.6%)	[2]
血中クロール減少	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[3]
血中フィブリノゲン減少	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
血中フィブリノゲン増加	1	(3.7%)	[2]	0			1	(3.6%)	[2]
血中リン減少	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
血中リン増加	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[2]
血中尿素減少	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
心雑音	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
好酸球数増加	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[2]
リンパ球数増加	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
単球数減少	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
好中球数増加	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
代謝および栄養障害	27	(100.0%)	[242]	27	(100.0%)	[225]	28	(100.0%)	[467]
低アルブミン血症	23	(85.2%)	[57]	25	(92.6%)	[55]	26	(92.9%)	[112]
低カリウム血症	22	(81.5%)	[58]	21	(77.8%)	[49]	24	(85.7%)	[107]
低ナトリウム血症	18	(66.7%)	[41]	18	(66.7%)	[37]	20	(71.4%)	[78]
低カルシウム血症	14	(51.9%)	[26]	14	(51.9%)	[24]	18	(64.3%)	[50]
高トリグリセリド血症	9	(33.3%)	[11]	6	(22.2%)	[6]	13	(46.4%)	[17]
食欲減退	5	(18.5%)	[8]	6	(22.2%)	[7]	10	(35.7%)	[15]
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]	6	(22.2%)	[13]	8	(28.6%)	[31]
高血糖	5	(18.5%)	[7]	4	(14.8%)	[6]	7	(25.0%)	[13]
高カルシウム血症	4	(14.8%)	[5]	3	(11.1%)	[5]	6	(21.4%)	[10]

表 2.7.6.1.2.4.2.4-1　治験薬と因果関係がある有害事象（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]		
低リン酸血症	4	(14.8%)	[4]	5	(18.5%)	[5]	6	(21.4%)	[9]
体液貯留	3	(11.1%)	[3]	2	(7.4%)	[2]	4	(14.3%)	[5]
アシドーシス	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
脱水	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
高アルブミン血症	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
高カリウム血症	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
高ナトリウム血症	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
高リン酸塩血症	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
食欲亢進	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
胃腸障害	23	(85.2%)	[60]	20	(74.1%)	[62]	26	(92.9%)	[122]
腹痛	11	(40.7%)	[18]	10	(37.0%)	[19]	15	(53.6%)	[37]
悪心	9	(33.3%)	[10]	5	(18.5%)	[8]	14	(50.0%)	[18]
下痢	6	(22.2%)	[7]	10	(37.0%)	[11]	12	(42.9%)	[18]
嘔吐	6	(22.2%)	[7]	7	(25.9%)	[13]	10	(35.7%)	[20]
腹部膨満	2	(7.4%)	[2]	2	(7.4%)	[2]	3	(10.7%)	[4]
便秘	2	(7.4%)	[3]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[4]
口唇炎	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
胃炎	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
口唇乾燥	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
口唇腫脹	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
口腔咽頭痛	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
上腹部痛	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
腹部圧痛	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
裂肛	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
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]
血便排泄	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
イレウス	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
口唇浮腫	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
肛門周囲痛	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]

表 2.7.6.1.2.4.2.4-1　治験薬と因果関係がある有害事象（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]		
舌変色	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
歯痛	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(51.9%)	[24]	16	(59.3%)	[34]	21	(75.0%)	[58]
咳嗽	11	(40.7%)	[14]	11	(40.7%)	[18]	18	(64.3%)	[32]
低酸素症	3	(11.1%)	[5]	5	(18.5%)	[8]	6	(21.4%)	[13]
頻呼吸	3	(11.1%)	[3]	1	(3.7%)	[1]	4	(14.3%)	[4]
鼻閉	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
気管支痙攣	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
口腔咽頭痛	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
肺水腫	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
鼻漏	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
くしゃみ	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
喘鳴	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
皮膚および皮下組織障害	17	(63.0%)	[37]	18	(66.7%)	[35]	21	(75.0%)	[72]
そう痒症	12	(44.4%)	[15]	10	(37.0%)	[14]	14	(50.0%)	[29]
蕁麻疹	8	(29.6%)	[9]	6	(22.2%)	[10]	9	(32.1%)	[19]
発疹	5	(18.5%)	[8]	6	(22.2%)	[6]	8	(28.6%)	[14]
皮膚乾燥	3	(11.1%)	[3]	3	(11.1%)	[3]	6	(21.4%)	[6]
斑状丘疹状皮疹	1	(3.7%)	[2]	2	(7.4%)	[3]	2	(7.1%)	[5]
ざ瘡様皮膚炎	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
紫斑	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
血管障害	17	(63.0%)	[40]	14	(51.9%)	[31]	21	(75.0%)	[71]
低血圧	11	(40.7%)	[15]	7	(25.9%)	[11]	13	(46.4%)	[26]
毛細血管漏出症候群	6	(22.2%)	[10]	6	(22.2%)	[9]	9	(32.1%)	[19]
高血圧	6	(22.2%)	[13]	6	(22.2%)	[10]	7	(25.0%)	[23]
潮紅	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[3]
心臓障害	18	(66.7%)	[32]	15	(55.6%)	[26]	19	(67.9%)	[58]
頻脈	11	(40.7%)	[17]	9	(33.3%)	[14]	12	(42.9%)	[31]
洞性頻脈	7	(25.9%)	[14]	6	(22.2%)	[11]	8	(28.6%)	[25]

表 2.7.6.1.2.4.2.4-1　治験薬と因果関係がある有害事象（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]		
上室性不整脈	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
動悸	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
血液およびリンパ系障害	12	(44.4%)	[22]	12	(44.4%)	[16]	16	(57.1%)	[38]
貧血	12	(44.4%)	[16]	12	(44.4%)	[14]	16	(57.1%)	[30]
好中球減少症	2	(7.4%)	[5]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[6]
白血球増加症	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[2]
腎および尿路障害	11	(40.7%)	[16]	10	(37.0%)	[20]	16	(57.1%)	[36]
蛋白尿	3	(11.1%)	[5]	5	(18.5%)	[9]	6	(21.4%)	[14]
尿閉	5	(18.5%)	[5]	4	(14.8%)	[7]	6	(21.4%)	[12]
血尿	2	(7.4%)	[3]	3	(11.1%)	[3]	5	(17.9%)	[6]
着色尿	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
排尿困難	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
急性腎不全	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
尿路痛	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
筋骨格系および結合組織障害	10	(37.0%)	[21]	13	(48.1%)	[24]	15	(53.6%)	[45]
四肢痛	9	(33.3%)	[14]	11	(40.7%)	[18]	15	(53.6%)	[32]
背部痛	3	(11.1%)	[3]	2	(7.4%)	[3]	4	(14.3%)	[6]
頚部痛	2	(7.4%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	3	(10.7%)	[3]
筋骨格痛	2	(7.4%)	[2]	0			2	(7.1%)	[2]
筋肉痛	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
精神障害	6	(22.2%)	[13]	5	(18.5%)	[17]	9	(32.1%)	[30]
易刺激性	5	(18.5%)	[7]	4	(14.8%)	[9]	7	(25.0%)	[16]
激越	2	(7.4%)	[3]	3	(11.1%)	[3]	4	(14.3%)	[6]
異常行動	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[2]
落ち着きのなさ	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
不安	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
うつ病	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
不眠症	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
睡眠障害	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]

表 2.7.6.1.2.4.2.4-1　治験薬と因果関係がある有害事象（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]		
眼障害	5	(18.5%)	[5]	3	(11.1%)	[5]	8	(28.6%)	[10]
眼窩周囲浮腫	3	(11.1%)	[3]	0			3	(10.7%)	[3]
散瞳	1	(3.7%)	[1]	1	(3.7%)	[2]	2	(7.1%)	[3]
羞明	0			2	(7.4%)	[2]	2	(7.1%)	[2]
複視	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
眼窩浮腫	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
霧視	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
免疫系障害	3	(11.1%)	[4]	6	(22.2%)	[8]	8	(28.6%)	[12]
過敏症	2	(7.4%)	[3]	3	(11.1%)	[4]	5	(17.9%)	[7]
蕁麻疹	1	(3.7%)	[9]	1	(3.7%)	[10]	2	(7.1%)	[19]
アナフィラキシー反応	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
血清病	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
肝胆道系障害	5	(18.5%)	[7]	3	(11.1%)	[4]	7	(25.0%)	[11]
高ビリルビン血症	3	(11.1%)	[4]	2	(7.4%)	[3]	4	(14.3%)	[7]
低アルブミン血症	3	(11.1%)	[57]	1	(3.7%)	[55]	4	(14.3%)	[112]
神経系障害	5	(18.5%)	[11]	3	(11.1%)	[5]	7	(25.0%)	[16]
頭痛	3	(11.1%)	[4]	1	(3.7%)	[1]	4	(14.3%)	[5]
嗜眠	1	(3.7%)	[2]	1	(3.7%)	[1]	2	(7.1%)	[3]
浮動性めまい	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
散瞳	0			1	(3.7%)	[2]	1	(3.6%)	[2]
末梢性ニューロパチー	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
錯感覚	1	(3.7%)	[2]	0			1	(3.6%)	[2]
瞳孔反射障害	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
傾眠	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
振戦	0			1	(3.7%)	[1]	1	(3.6%)	[1]
傷害、中毒および処置合併症	3	(11.1%)	[3]	0			3	(10.7%)	[3]
挫傷	3	(11.1%)	[3]	0			3	(10.7%)	[3]

表 2.7.6.1.2.4.2.4-1　治験薬と因果関係がある有害事象（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]		
耳および迷路障害	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
耳痛	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
感染症および寄生虫症	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]
膀胱炎	1	(3.7%)	[1]	0			1	(3.6%)	[1]

ch14.18-NCI=NCI により製造された ch14.18（標準製剤）， ch14.18-UTC=UTC により製造された ch14.18（試験製剤）， N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.5.1

2.7.6.1.2.4.2.5 Grade 3 以上の有害事象

10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象を基本語（PT）別に表 2.7.6.1.2.4.2.5-1 に示した.

全体で 28 例中 27 例（96%）に Grade 3 以上の有害事象が認められた．被験者の大多数に Grade 3 以上の有害事象が認められたものの，報告された全有害事象 1,945 件のうち Grade 3 以上の事象は 251 件であった（表 2.7.6.1.2.4.2.1-1）．主な Grade 3 以上の有害事象は，発熱 21 例（75%），低カリウム血症 14 例（50%），貧血 12 例（43%），低ナトリウム血症 8 例（29%）及び血小板数減少 8 例（29%）であった.

10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象で，ch14.18-NCI と比較して ch14.18-UTC で発現割合が 2 倍以上高かった事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ch14.18-UTC：19%，ch14.18-NCI：7%，以下同順），医療機器関連感染（15%，4%），疼痛（19%，7%），尿量減少（11%，4%）及び低リン酸血症（7%，4%）であった.

10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象で，ch14.18-UTC と比較して ch14.18-NCI で発現割合が 2 倍以上高かった事象は，白血球数減少（4%，11%）及び低酸素症（4%，11%）であった．治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された Grade 3 以上の有害事象でも，同様の事象が認められ，それらの製剤間の発現割合の差も同様であった.

表 2.7.6.1.2.4.2.5-1 10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象
（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 ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤），N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 12-7

2.7.6.1.2.4.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.4.3.1 死亡

本試験では死亡は報告されていない.

2.7.6.1.2.4.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象を基本語（PT）別に表 2.7.6.1.2.4.3.2-1 に示した.

全体で 22 例に重篤な有害事象が認められた．製剤別では，ch14.18-UTC の投与時に重篤な有害事象が認められた被験者は 17 例（63%），ch14.18-NCI の投与時に重篤な有害事象が認められた被験者は 12 例（44%）であった．いずれの製剤でも，重篤な有害事象はコース 1, 2 及び 4 に多く認められた. 主な重篤な有害事象は発熱（25%）, 医療機器関連感染（14%）, ウイルス性胃腸炎（11%）及び低カリウム血症（11%）であった.

被験者数が比較的少ないことや，重篤な有害事象の全体の発現割合が低いことから，製剤間での重篤な有害事象の発現割合の直接的な比較は困難であるが，全体的には両製剤で報告された重篤な有害事象に顕著な差は認められず，これらの事象は神経芽腫患者を対象に ch14.18 と GM-CSF 及び IL-2 を検討した他の試験で報告された有害事象と一致していた.

表 2.7.6.1.2.4.3.2-1 重篤な有害事象（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]
腹痛	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
激越	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]
アナフィラキシー反応	0	1 (3.7%) [1]	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]
血中クレアチニン増加	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
毛細血管漏出症候群	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
便秘	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
痙攣	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
脱水	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]
疾患進行	1 (3.7%) [1]	0	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]
疲労	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
単純ヘルペス	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]
高ビリルビン血症	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
高カルシウム血症	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]
高血圧	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]
低アルブミン血症	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
低ナトリウム血症	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
低リン酸血症	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
イレウス	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
インフルエンザ	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]
倦怠感	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
散瞳	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
悪心	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]
動悸	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]
急性腎不全	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
血清病	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]
嘔吐	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]

ch14.18-NCI＝NCI により製造された ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤），N=被験者数

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 12-10

全体で 5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象について，有害事象全体及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合と共に表 2.7.6.1.2.4.3.2-2 に示した．

重篤な有害事象としての発熱は 28 例中 7 例（25%）に認められたが，報告された全ての

発熱の有害事象 135 件のうち重篤な事象は 11 件のみであった．また，重篤な有害事象としての医療機器関連感染は 4 例（14%），ウイルス性胃腸炎及び低カリウム血症は各 3 例（11%）に認められたが，報告された全ての事象のうち重篤な事象は医療機器関連感染で 7 件中 4 件，ウイルス性胃腸炎で 3 件中 3 件と半数を超えており，低カリウム血症では 120 件中 3 件であった．これらの結果から，重篤な有害事象としての発熱の発現割合は比較的高かったものの，全ての有害事象に対する重篤な事象の割合は医療機器関連感染及びウイルス性胃腸炎の方が高かったことが示された．

重症度に関しては，表 2.7.6.1.2.4.3.2-2 に示した重篤な有害事象の全ての事象が Grade 3 以上であった．

表 2.7.6.1.2.4.3.2-2　5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象
（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	重篤な有害事象 (N=28) 例数（%）[件数]		全ての有害事象 (N=28) 例数（%）[件数]	
	重篤な有害事象	Grade 3 以上の重篤な有害事象	全ての有害事象	Grade 3 以上の全ての有害事象
発熱	7 (25.0%) [11]	7 (25.0%) [11]	28 (100%) [135]	21 (75.0%) [32]
医療機器関連感染	4 (14.3%) [4]	4 (14.3%) [4]	6 (21.4%) [7]	5 (17.9%) [5]
ウイルス性胃腸炎	3 (10.7%) [3]	3 (10.7%) [3]	3 (10.7%) [3]	2 (7.1%) [2]
低カリウム血症	3 (10.7%) [3]	3 (10.7%) [3]	27 (96.4%) [120]	14 (50.0%) [22]
貧血	2 (7.1%) [2]	2 (7.1%) [2]	19 (67.9%) [37]	12 (42.9%) [21]
下痢	2 (7.1%) [2]	2 (7.1%) [2]	16 (57.1%) [30]	2 (7.1%) [2]
敗血症	2 (7.1%) [2]	2 (7.1%) [2]	2 (7.1%) [2]	2 (7.1%) [2]

N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 12-11

治験責任医師によって治験薬と因果関係があると判定された重篤な有害事象を基本語（PT）別に表 2.7.6.1.2.4.3.2-3 に示した．治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は，ch14.18-UTC 群で 7 例（26%），ch14.18-NCI 群で 5 例（19%）に認められた．治験薬と因果関係がある重篤な有害事象の発現割合に製剤間で差は認められなかった．

表 2.7.6.1.2.4.3.2-3 治験薬と因果関係がある重篤な有害事象
（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	7 (25.9%)	5 (18.5%)	11 (39.3%)
発熱	3 (11.1%) [4]	1 (3.7%) [1]	4 (14.3%) [5]
貧血	0	2 (7.4%) [2]	2 (7.1%) [2]
低カリウム血症	2 (7.4%) [2]	0	2 (7.1%) [2]
腹痛	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]
毛細血管漏出症候群	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
脱水	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]
下痢	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
高ビリルビン血症	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
低アルブミン血症	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
低ナトリウム血症	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
イレウス	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
散瞳	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
動悸	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]
急性腎不全	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
血清病	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]

ch14.18-NCI＝NCI により製造された ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤），N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 12-12

2.7.6.1.2.4.3.3 重要な有害事象

（1）プロトコール治療の中止に至った有害事象

3 例が重篤な有害事象のためプロトコール治療を中止した．1 例（被験者番号 002001）はコース 4 で疾患進行のためプロトコール治療を中止した．1 例（被験者番号 003002）はコース 3 で血清病のためプロトコール治療を中止した．残りの 1 例（被験者番号 016003）は，コース 5 で 4 日間の ch14.18 静脈内投与のうち 2 日間の投与を実施し，以降の投与を左眼の散瞳のため中止した．当該被験者はコース 5 の残りの GM-CSF 投与も中止したが，コース 5 及び 6 での RA 投与は全て完了した．治験責任医師によって ch14.18 との因果関係が「おそらくあり」と判定された重篤な有害事象は血清病と散瞳であった．

上記に加えて，以下の 4 例が重篤な有害事象のため投与を中断した：被験者番号 006001：コース 1 での緑色連鎖球菌感染（治験薬との因果関係は「関係ない」），被験者番号 007001：コース 2 での毛細血管漏出症候群（治験薬との因果関係は「おそらくあり），被験者番号 007003：コース 4 でのアナフィラキシー（治験薬との因果関係は「おそらくあり」），被験者番号 012001：コース 1 での発熱（治験薬との因果関係は「おそらくあり」）．

（2）注目すべき有害事象

a. 疼痛関連の有害事象

ch14.18 は末梢神経細胞に発現する GD2 に結合することから [3-6]，疼痛関連の有害事象を注目すべき有害事象とした．疼痛関連の有害事象は，「pain」又は「algia」の語を含む全て

の基本語とした.

疼痛関連の有害事象の全体及びコース別の要約をそれぞれ表 2.7.6.1.2.4.3.3-1 及び表 2.7.6.1.2.4.3.3-2 に示した.

本試験全体では 93%の被験者に疼痛関連の有害事象が認められた. 主な疼痛関連の有害事象は疼痛（68%）, 腹痛（61%）及び四肢痛（54%）であった.

コース別では, 疼痛関連の有害事象はコース 1 から 6 の順にそれぞれ 93%, 74%, 62%, 71%, 52%, 10%の被験者に認められ, コース 1, 2 及び 4 で多かった.

疼痛関連の有害事象は製剤間でおおむね同様であった. しかし, 被験者数が少ないこと, 並びに被験者は ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の両方の投与を受けていることから, ch14.18 の異なる製剤間での疼痛関連の有害事象に関して結論付けることは困難であった.

表 2.7.6.1.2.4.3.3-1　疼痛関連の有害事象（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]
疼痛関連の有害事象を発現した例数	23 (85.2%)	23 (85.2%)	26 (92.9%)
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]
頚部痛	2 (7.4%) [2]	1 (3.7%) [1]	3 (10.7%) [3]
口腔咽頭痛	2 (7.4%) [2]	1 (3.7%) [2]	3 (10.7%) [4]
筋骨格痛	2 (7.4%) [2]	0	2 (7.1%) [2]
尿路痛	1 (3.7%) [1]	1 (3.7%) [1]	2 (7.1%) [2]
上腹部痛	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
関節痛	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
耳痛	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
筋肉痛	0	1 (3.7%) [2]	1 (3.6%) [2]
肛門周囲痛	1 (3.7%) [1]	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [2]

ch14.18-NCI＝NCI により製造された ch14.18（標準製剤）, ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤）, N=被験者数

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 12-8

表 2.7.6.1.2.4.3.3-2 各コースにおける疼痛関連の有害事象

（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

基本語（PT）	ch14.18-UTC 例数（%）[件数]	ch14.18-NCI 例数（%）[件数]	全体 例数（%）[件数]
コース 1	(N=14)	(N=14)	(N=28)
疼痛関連の有害事象を発現した例数	13 (92.9%)	13 (92.9%)	26 (92.9%)
疼痛	8 (57.1%) [9]	7 (50.0%) [8]	15 (53.6%) [17]
腹痛	7 (50.0%) [8]	6 (42.9%) [7]	13 (46.4%) [15]
四肢痛	5 (35.7%) [7]	5 (35.7%) [6]	10 (35.7%) [13]
筋骨格痛	2 (14.3%) [2]	0	2 (7.1%) [2]
口腔咽頭痛	1 (7.1%) [1]	1 (7.1%) [1]	2 (7.1%) [2]
上腹部痛	1 (7.1%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
背部痛	1 (7.1%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
耳痛	1 (7.1%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
筋肉痛	0	1 (7.1%) [1]	1 (3.6%) [1]
頚部痛	1 (7.1%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
尿路痛	1 (7.1%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
コース 2	(N=13)	(N=14)	(N=27)
疼痛関連の有害事象を発現した例数	10 (76.9%)	10 (71.4%)	20 (74.1%)
腹痛	5 (38.5%) [5]	4 (28.6%) [4]	9 (33.3%) [9]
疼痛	3 (23.1%) [3]	6 (42.9%) [7]	9 (33.3%) [10]
四肢痛	4 (30.8%) [4]	3 (21.4%) [4]	7 (25.9%) [8]
口腔咽頭痛	1 (7.7%) [1]	1 (7.1%) [1]	2 (7.4%) [2]
関節痛	1 (7.7%) [1]	0	1 (3.7%) [1]
筋肉痛	0	1 (7.1%) [1]	1 (3.7%) [1]
肛門周囲痛	0	1 (7.1%) [1]	1 (3.7%) [1]
尿路痛	0	1 (7.1%) [1]	1 (3.7%) [1]
コース 3	(N=13)	(N=13)	(N=26)
疼痛関連の有害事象を発現した例数	9 (69.2%)	7 (53.8%)	16 (61.5%)
疼痛	6 (46.2%) [6]	3 (23.1%) [3]	9 (34.6%) [9]
腹痛	2 (15.4%) [2]	2 (15.4%) [2]	4 (15.4%) [4]
四肢痛	1 (7.7%) [1]	1 (7.7%) [1]	2 (7.7%) [2]
背部痛	0	1 (7.7%) [1]	1 (3.8%) [1]
肛門周囲痛	1 (7.7%) [1]	0	1 (3.8%) [1]
コース 4	(N=13)	(N=11)	(N=24)
疼痛関連の有害事象を発現した例数	10 (76.9%)	7 (63.6%)	17 (70.8%)
疼痛	6 (46.2%) [6]	3 (27.3%) [3]	9 (37.5%) [9]
腹痛	3 (23.1%) [4]	4 (36.4%) [5]	7 (29.2%) [9]
四肢痛	1 (7.7%) [1]	4 (36.4%) [6]	5 (20.8%) [7]
背部痛	1 (7.7%) [1]	1 (9.1%) [1]	2 (8.3%) [2]
頚部痛	0	1 (9.1%) [1]	1 (4.2%) [1]
コース 5	(N=12)	(N=11)	(N=23)
疼痛関連の有害事象を発現した例数	7 (58.3%)	5 (45.5%)	12 (52.2%)
腹痛	3 (25.0%) [3]	2 (18.2%) [3]	5 (21.7%) [6]
疼痛	4 (33.3%) [4]	1 (9.1%) [1]	5 (21.7%) [5]
背部痛	1 (8.3%) [1]	1 (9.1%) [1]	2 (8.7%) [2]
四肢痛	1 (8.3%) [1]	1 (9.1%) [1]	2 (8.7%) [2]
頚部痛	1 (8.3%) [1]	0	1 (4.3%) [1]
コース 6	(N=12)	(N=9)	(N=21)
疼痛関連の有害事象を発現した例数	2 (16.7%)	0	2 (9.5%)
背部痛	2 (16.7%) [2]	0	2 (9.5%) [2]

ch14.18-NCI＝NCI により製造された ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤），N=被験者数

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 report body：Table 12-9

b. アレルギー反応関連の有害事象

ch14.18 はキメラ抗体であることから，アレルギー反応関連の有害事象を注目すべき有害事象とした．以下の用語をアレルギー反応関連の有害事象として扱った：アナフィラキシー反応，気管支痙攣，顔面浮腫，過敏症，全身性浮腫，口唇浮腫，口唇腫脹，限局性浮腫，浮腫，末梢性浮腫，眼窩浮腫，眼窩周囲浮腫，そう痒症，発疹，斑状丘疹状皮疹，くしゃみ，蕁麻疹及び喘鳴．

アレルギー反応関連の有害事象の全体及びコース別の要約をそれぞれ表 2.7.6.1.2.4.3.3-3 及び表 2.7.6.1.2.4.3.3-4 に示した．

主なアレルギー反応関連の有害事象（15%以上の被験者に認められた事象）のうち，蕁麻疹，末梢性浮腫，そう痒症及び発疹を含め，多くの事象はコース 3，5 及び 6 よりもコース 1，2 及び 4 で多く認められた．これは，ch14.18 と GM-CSF 及び IL-2 を検討した第 III 相試験[2,7]でみられたアレルギー反応関連の有害事象のパターンと同様であり，GM-CSF 及び IL-2 の既知の有害事象プロファイルと一致していた．過敏症はコース 4，5 及び 6 よりもコース 1，2 及び 3 で多く認められ，顔面浮腫はコース 1，5 及び 6 よりもコース 2，3 及び 4 で多く認められた．これらはアレルギー反応関連の有害事象の全体的なパターン（すなわち，コース 1，2 及び 4 で多く発現する）と異なっていたが，その意義は不明であり，本試験の被験者数が少ないことに起因している可能性がある．アレルギー反応関連の有害事象に関して製剤間で明らかな違いは認められなかった．

表 2.7.6.1.2.4.3.3-3 アレルギー反応関連の有害事象（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	ch14.18-UTC (N=27) 例数（%）[件数]	ch14.18-NC (N=27) 例数（%）[件数]	全体 (N=28) 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	8 (29.6%) [9]	7 (25.9%) [10]	10 (35.7%) [19]
過敏症	2 (7.4%) [3]	3 (11.1%) [4]	5 (17.9%) [7]
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]
眼窩周囲浮腫	4 (14.8%) [4]	0	4 (14.3%) [4]
斑状丘疹状皮疹	3 (11.1%) [4]	2 (7.4%) [3]	4 (14.3%) [7]
全身性浮腫	2 (7.4%) [2]	0	2 (7.1%) [2]
口唇腫脹	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]
アナフィラキシー反応	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]
気管支痙攣	0	1 (3.7%) [1]	1 (3.6%) [1]
口唇浮腫	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
眼窩浮腫	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
喘鳴	1 (3.7%) [1]	0	1 (3.6%) [1]

ch14.18-NCI＝NCI により製造された ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤），N=被験者数

引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.4.2.1 より改変

表 2.7.6.1.2.4.3.3-4 各コースにおけるアレルギー反応関連の有害事象

（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

基本語（PT）	ch14.18-UTC 例数（%）[件数]	ch14.18-NCI 例数（%）[件数]	全体 例数（%）[件数]
コース 1	(N=14)	(N=14)	(N=28)
そう痒症	5 (35.7%) [5]	6 (42.9%) [6]	11 (39.3%) [11]
蕁麻疹	5 (35.7%) [5]	2 (14.3%) [2]	7 (25.0%) [7]
発疹	3 (21.4%) [4]	1 (7.1%) [1]	4 (14.3%) [5]
過敏症	1 (7.1%) [1]	2 (14.3%) [2]	3 (10.7%) [3]
末梢性浮腫	2 (14.3%) [2]	1 (7.1%) [1]	3 (10.7%) [3]
顔面浮腫	0	1 (7.1%) [1]	1 (3.6%) [1]
全身性浮腫	1 (7.1%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
口唇浮腫	1 (7.1%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
限局性浮腫	0	1 (7.1%) [1]	1 (3.6%) [1]
浮腫	0	1 (7.1%) [1]	1 (3.6%) [1]
くしゃみ	0	1 (7.1%) [1]	1 (3.6%) [1]
喘鳴	1 (7.1%) [1]	0	1 (3.6%) [1]
コース 2	(N=13)	(N=14)	(N=27)
そう痒症	4 (30.8%) [4]	5 (35.7%) [5]	9 (33.3%) [9]
発疹	3 (23.1%) [3]	3 (21.4%) [3]	6 (22.2%) [6]
顔面浮腫	4 (30.8%) [4]	1 (7.1%) [1]	5 (18.5%) [5]
蕁麻疹	1 (7.7%) [1]	4 (28.6%) [4]	5 (18.5%) [5]
浮腫	1 (7.7%) [1]	2 (14.3%) [2]	3 (11.1%) [3]
末梢性浮腫	2 (15.4%) [2]	1 (7.1%) [1]	3 (11.1%) [3]
過敏症	0	2 (14.3%) [2]	2 (7.4%) [2]
全身性浮腫	1 (7.7%) [1]	0	1 (3.7%) [1]
限局性浮腫	0	1 (7.1%) [1]	1 (3.7%) [1]
眼窩周囲浮腫	1 (7.7%) [1]	0	1 (3.7%) [1]
斑状丘疹状皮疹	0	1 (7.1%) [2]	1 (3.7%) [2]
コース 3	(N=13)	(N=13)	(N=26)
そう痒症	6 (46.2%) [6]	0	6 (23.1%) [6]
顔面浮腫	3 (23.1%) [3]	2 (15.4%) [2]	5 (19.2%) [5]
発疹	2 (15.4%) [2]	0	2 (7.7%) [2]
斑状丘疹状皮疹	1 (7.7%) [1]	1 (7.7%) [1]	2 (7.7%) [2]
蕁麻疹	1 (7.7%) [1]	1 (7.7%) [1]	2 (7.7%) [2]
過敏症	1 (7.7%) [1]	0	1 (3.8%) [1]
くしゃみ	0	1 (7.7%) [1]	1 (3.8%) [1]
コース 4	(N=13)	(N=11)	(N=24)
顔面浮腫	4 (30.8%) [4]	4 (36.4%) [4]	8 (33.3%) [8]
そう痒症	3 (23.1%) [3]	5 (45.5%) [5]	8 (33.3%) [8]
浮腫	2 (15.4%) [3]	1 (9.1%) [1]	3 (12.5%) [4]
発疹	1 (7.7%) [1]	2 (18.2%) [2]	3 (12.5%) [3]
蕁麻疹	1 (7.7%) [1]	2 (18.2%) [2]	3 (12.5%) [3]
口唇腫脹	2 (15.4%) [2]	0	2 (8.3%) [2]
末梢性浮腫	1 (7.7%) [1]	1 (9.1%) [1]	2 (8.3%) [2]
眼窩周囲浮腫	2 (15.4%) [2]	0	2 (8.3%) [2]
斑状丘疹状皮疹	2 (15.4%) [2]	0	2 (8.3%) [2]
アナフィラキシー反応	0	1 (9.1%) [1]	1 (4.2%) [1]
気管支痙攣	0	1 (9.1%) [1]	1 (4.2%) [1]
限局性浮腫	1 (7.7%) [1]	0	1 (4.2%) [1]

表 2.7.6.1.2.4.3.3-4 各コースにおけるアレルギー反応関連の有害事象
（安全性解析対象集団）（続き）

基本語（PT）	ch14.18-UTC 例数（%）[件数]	ch14.18-NCI 例数（%）[件数]	全体 例数（%）[件数]
コース 5	(N=12)	(N=11)	(N=23)
そう痒症	3 (25.0%) [3]	2 (18.2%) [2]	5 (21.7%) [5]
顔面浮腫	2 (16.7%) [2]	1 (9.1%) [1]	3 (13.0%) [3]
蕁麻疹	1 (8.3%) [1]	1 (9.1%) [1]	2 (8.7%) [2]
過敏症	1 (8.3%) [1]	0	1 (4.3%) [1]
眼窩浮腫	1 (8.3%) [1]	0	1 (4.3%) [1]
眼窩周囲浮腫	1 (8.3%) [1]	0	1 (4.3%) [1]
発疹	0	1 (9.1%) [1]	1 (4.3%) [1]
コース 6	(N=12)	(N=9)	(N=21)
斑状丘疹状皮疹	1 (8.3%) [1]	0	1 (4.8%) [1]

ch14.18-NCI＝NCI により製造された ch14.18（標準製剤），ch14.18-UTC＝UTC により製造された ch14.18（試験製剤），N=被験者数
引用元：5.3.1.2.1-DIV-NB-201 tables：Table 14.3.1.4.4 より改変

2.7.6.1.2.4.4 臨床検査

2.7.6.1.2.4.4.1 血液学的検査

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，Plt，WBC 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．

APC，WBC，好中球及び単球は，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，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．

2.7.6.1.2.4.4.2 血液生化学検査

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 TSH 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．

各コースの ch14.18 投与前後の比較では，アルブミン，BUN，Na 及び K の平均値はいずれの投与順でも ch14.18 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，ch14.18 投与後にアルブミン，BUN，Na 及び K 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，AST 及び ALT はおおむね ch14.18 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 AST，ALT 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，SCr はコース 1，2，4 及び 5 でおおむね ch14.18 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．

Ca，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．

2.7.6.1.2.4.4.3 尿検査

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．

2.7.6.1.2.4.4.4 カテコラミン

カテコラミンのパラメータ（ホモバニリン酸（homovanillic acid：HVA）及びバニリルマンデル酸（vanillylmandelic acid：VMA））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明らかな差は認められなかった．

2.7.6.1.2.4.5 バイタルサイン，身体検査所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.1.2.4.5.1 身体検査所見

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温）を評価時点及び投与順ごとに要約した．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．

ch14.18 投与前（Day 3，31，59，87 及び 115）と比較して，ch14.18 投与後（Day 6，34，62，90 及び 118）の心拍数，呼吸数及び体温は高かった．このことは，ch14.18 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，ch14.18 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．

被験者の身長，体重及び BSA を評価時点及び投与順ごとに要約した．いずれの項目も，

投与順の間で顕著な差は認められなかった.

2.7.6.1.2.4.5.2 12 誘導心電図

12 誘導心電図の評価は，コース 1（GM-CSF 投与前及び ch14.18 の 4 回の投与終了後）及びコース 4（IL-2 投与前及び ch14.18 の 4 回の投与終了後）並びに試験終了時に実施した.

心電図パラメータを評価時点及び投与順ごとに要約した．各コースにおいて，QTcF は初回評価時（ch14.18 投与前）と比べて最終評価時（ch14.18 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，ch14.18 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（被験者番号 003001 及び 007001）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，ch14.18 の投与により QTcF 間隔は延長しないことが示された. このことは, ch14.18 は標的化した高分子タンパク質であり（分子量：147,625～150,744 Da），hERG チャネルを阻害しないと考えられることから [8,9]，予想されることであった.

2.7.6.1.2.4.5.3 免疫原性（HACA）

コース 1～5 の ch14.18 投与前に HACA の評価を実施した．本評価にはバリデートされた HACA 測定法（BAL-13-070-061）を用いた（定量下限：10 抗体価）．HACA 陽性が確認された場合，中和抗体の評価を実施した（BAL-13-070-065）.

本試験では，HACA の評価を受けた 27 例中 6 例（22.2%）（被験者番号 002004，002006，003002，007002，007003 及び 008001）で HACA 陽性が確認された．このうち 1 例（被験者番号 007002）が中和抗体陽性であった．中和抗体が陽性であることから予測される薬物動態学的な中和反応が明確に認められたため（コース 3 の Day 59），当該被験者は薬物動態解析から除外された．安全性に対する HACA 反応の影響については，被験者数が少ないことから，評価は困難であった.

2.7.6.1.2.4.6 安全性の結論

本試験には 28 例が登録され，全例がプロトコール治療を開始し，安全性解析対象集団に含まれた．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 3.9 歳（範囲：0.76～8.8 歳）であった．被験者の多くは，男児（57%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（79%），白人（82%）であった．被験者のほとんど（96%）が ASCT を 1 回受けており，多く（89%）が放射線療法歴を有していた．投与順 1 の被験者における ASCT 施行前の腫瘍縮小効果は CR が 36%，VGPR が 36%，PR が 29%であったのに対し，投与順 2 の被験者では CR が 21%，VGPR が 29%，PR が 50%であった.

21 例が全てのコースを完了した（投与順 1：9 例，投与順 2：12 例）．7 例が完了前に試験を中止した（投与順 1：5 例，投与順 2：2 例）．投与順 1 では，1 例がコース 1 で GM-CSF 及び ch14.18 の投与後に同意撤回した．さらに，2 例がコース 1～5 の投与を受けた後，試験完了前に国外に転居し，1 例が疾患進行のため中止し，1 例が血清病の有害事象のため試験を中止した．投与順 2 では，1 例が疾患進行のため試験を中止し，もう 1 例がニューロパチーの有害事象のため中止した．

本試験では計 1,945 件の有害事象が報告された．治験責任医師によって ch14.18 と因果関係があると判定された有害事象が全ての被験者に認められた．主な有害事象は，発熱，低アルブミン血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，咳嗽，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，貧血，低カルシウム血症，疼痛，そう痒症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，高トリグリセリド血症及び腹痛であった．ch14.18-UTC と ch14.18-NCI で報告された有害事象を比較したときに幾らかの違いが認められたが，本試験に登録された被験者が少数であること及び各々の被験者は ch14.18-UTC と ch14.18-NCI の両方を投与されていることから，直接的な比較は困難であった．重要なこととして，疼痛及びアレルギー反応関連の有害事象に関しては，報告された事象は製剤間で同様であった．

各被験者において ch14.18-UTC 又は ch14.18-NCI のうち一方しか投与されていない期間はコース 2 までであることから，製剤間での有害事象の発現割合の直接的な比較を行うため，コース 1 及び 2 における有害事象を評価した．その結果，製剤間での有害事象の発現割合に幾らかの差が認められたが，試験期間全体ではこれらの差はより少なかった．

臨床検査値及び身体検査所見の結果は，投与順及び製剤間で一致していた．このことは，薬物動態の同等性が示されたことから予想されることであった．心電図の評価は本試験中の 5 時点で実施した．得られた心電図データからは，ch14.18 の投与により QTcF 間隔は延長しないことが示された．このことは，ch14.18 は標的化した高分子タンパク質であり（分子量：147,625～150,744 Da），hERG チャネルを阻害しないと考えられることから [8,9]，予想されることであった．心電図パラメータに投与順の間で顕著な差は認められなかった．

結論として，本試験で認められた有害事象は，ch14.18 と GM-CSF 及び IL-2 を検討した他の試験 [2,7] で報告された有害事象と一致しており，本試験では有害事象の発現割合に製剤間で幾らかの差が認められたが，試験全体では顕著な差は認められなかった．

2.7.6.1.3 結論

ch14.18 は，導入化学療法，ASCT 及び放射線治療が成功後の高リスク神経芽腫患者に対する治療薬として開発されたモノクローナル抗体である．最近の試験（ANBL0032）では，ASCT 施行後に ch14.18 と GM-CSF，IL-2 及び RA を併用した被験者において，RA 単剤と比較して，無イベント生存率（event-free survival：EFS，66±5%（平均値±標準誤差，以下同様）vs 46±5%，p 値＝0.01）及び全生存率（overall survival：OS，86±4% vs 75±5%，p 値＝0.02）の有意な改善が認められた [2]．本試験は，ピボタル試験である ANBL0032 試験で使用された ch14.18-NCI に対する ch14.18-UTC の薬物動態の同等性及び安全性を評価する

ことを目的に実施した．

同等性のモデルに基づく解析の結果，両製剤で認められた全身曝露量は同程度であり，曝露量の比の 90%CI は標準的な生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）に含まれた．

この薬物動態の同等性は，両製剤で認められた安全性プロファイルが同様であったことによりさらに裏付けられた．特に，本試験で認められた有害事象は，ch14.18 と GM-CSF 及び IL-2 を検討した他の試験 [2,7] で報告された有害事象と一致しており，本試験では有害事象の発現割合に製剤間で幾らかの差が認められたが，試験全体では顕著な差は認められなかった．これらのデータから，ch14.18-NCI に対して，ch14.18-UTC の薬物動態及び安全性が同等であることが支持された．

2.7.6.1.4　参考文献

1) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. J Pediatr. 1985, 106(3), 522-526.
2) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF. et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med. 2010, 363(14), 1324-1334.
3) Svennerholm L, Bostrom K, Fredman P. et al. Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord. Biochim Biophys Acta. 1994, 1214(2), 115-123.
4) Vriesendorp FJ, Quadri SM, Flynn RE. et al. Preclinical analysis of radiolabeled anti-GD2 immunoglobulin G. Cancer. 1997, 80(12 Suppl), 2642-2649.
5) Xiao WH, Yu AL, Sorkin LS. Electrophysiological characteristics of primary afferent fibers after systemic administration of anti-GD2 ganglioside antibody. Pain. 1997, 69(1-2), 145-151.
6) Sorkin LS, Yu AL, Junger H. et al. Antibody directed against GD(2) produces mechanical allodynia, but not thermal hyperalgesia when administered systemically or intrathecally despite its dependence on capsaicin sensitive afferents. Brain Res. 2002, 930(1-2), 67-74.
7) Ozkaynak MF, Gilman AL, Yu AL. et al. A Comprehensive Safety Trial of Chimeric Antibody 14.18 (ch14.18) with GM-CSF, IL-2 and Isotretinoin in High-Risk Neuroblastoma Patients Following Myeloablative Therapy: A Children's Oncology Group Study. 2014, Advances in Neuroblastoma Research. Cologne, Germany.
8) Rodriguez I, Erdman A, Padhi D. et al. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins--scientific discussion. Am Heart J. 2010, 160(4), 627-634.
9) Zhao L, Ren TH, Wang DD. Clinical pharmacology considerations in biologics development. Acta Pharmacol Sin. 2012, 33(11), 1339-1347.

2.7.6.2　【国内試験】難治性神経芽腫に対するテセロイキン，コロニー刺激因子（CSF）（ミリモスチム，フィルグラスチム）併用 OP-08 免疫療法の実行可能性試験及び薬物動態試験（試験番号：GD2-PI）

目次

2.7.6.2.1 試験方法の概要.....2
2.7.6.2.2 試験成績.....11
2.7.6.2.2.1 被験者背景.....11
2.7.6.2.2.2 薬物動態の評価.....19
2.7.6.2.2.3 有効性の評価.....29
2.7.6.2.2.4 安全性の評価.....43
2.7.6.2.3 結論.....76
2.7.6.2.4 重篤な有害事象の叙述.....77

2.7.6.2.1　試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示した.

表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概要（次頁に続く）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>治験課題名</td><td>難治性神経芽腫に対するテセロイキン，コロニー刺激因子（colony-stimulating factor：CSF）（ミリモスチム，フィルグラスチム）併用ジヌツキシマブ（OP-08）免疫療法の実行可能性試験及び薬物動態試験</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>(1)　主目的
日本人の難治性神経芽腫患者を対象として，テセロイキン，マクロファージコロニー刺激因子（macrophage colony-stimulating factor：M-CSF）併用 OP-08 免疫療法（M 療法）及び M-CSF を顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor：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.
(2)　副次目的
1)　日本人における OP-08 の薬物動態を評価する.
2)　テセロイキンの単独及び OP-08 併用時の最適な小児用量を同定するとともに，単独投与時の薬物動態を検討する.
3)　ミリモスチム，フィルグラスチム，テセロイキンによる抗体依存性細胞障害（antibody-dependent-cellular-cytotoxicity：ADCC）活性増加効果を検討する.
4)　抗 OP-08 抗体（human anti-chimeric antibody：HACA）の産生割合を検討する.</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>第 I 相パート：
難治性神経芽腫の再発例を対象として, CSF レジメン, インターロイキン-2（interleukin-2：IL-2）レジメンの実行可能性（テセロイキンのみ用量決定）を各レジメンの 1 コース目の用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）の有無に従って決定する非盲検試験とした.
CSF レジメンについては，M 療法（ミリモスチム）で実行可能性を確認した後，次の被験者から G 療法（フィルグラスチム）の評価を開始した．OP-08 については，第 I 相パートのレジメンごとに DLT 評価を行い，推奨用量を決定した．その後，その推奨用量による第 IIa 相パートの両レジメンで実行可能性を検討した.

第 IIa 相パート：
再発例及び高リスク初回治療寛解例を対象として，第 I 相パート部分で確認した用法・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する非盲検試験とした.
G 療法及び M 療法のそれぞれにつき，第 I 相パートでの同レジメンを受けた被験者も含めて 8 例以上で評価することとした．第 I 相パートでの同用量の G 療法/M 療法を受けた被験者数を 8 から引いた残りの被験者数を，追加コホートとして実施した．M 療法から開始し, 第 I 相パートの被験者と合わせて 8 例に達した後に G 療法に移行した.
<table>
<tr><th rowspan="2">開発相</th><th rowspan="2">目的</th><th rowspan="2">対象</th><th colspan="4">使用薬剤</th><th rowspan="2">被験者数</th></tr>
<tr><th colspan="2">コース 1，3，5</th><th colspan="2">コース 2，4</th></tr>
<tr><td rowspan="2">第 I 相</td><td rowspan="2">用量探索・レジメン実行可能性</td><td rowspan="2">再発例での初回コースの DLT</td><td rowspan="2">OP-08</td><td>M 療法：ミリモスチム</td><td rowspan="2">OP-08</td><td rowspan="2">テセロイキン</td><td>6～9 例</td></tr>
<tr><td>G 療法：フィルグラスチム</td><td>6～9 例</td></tr>
<tr><td rowspan="2">第 IIa 相</td><td rowspan="2">治療実行可能性</td><td rowspan="2">再発例＋高リスク初回治療寛解例での 5 コースの完遂</td><td colspan="2">M 療法：OP-08（CSF）RD＋ミリモスチム RD</td><td colspan="2">OP-08（IL-2）RD＋テセロイキン RD</td><td>8 例*</td></tr>
<tr><td colspan="2">G 療法：OP-08（CSF）RD＋フィルグラスチム RD</td><td colspan="2">OP-08（IL-2）RD＋テセロイキン RD</td><td>8 例*</td></tr>
</table>
RD：recommended dose 推奨用量，＊：8 例は第 I 相パートでの同用量の被験者も含めての被験者数とする.
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：概要</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>第 I／IIa 相試験</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概要（続き）

対象	対象： 再発神経芽腫（第 I 相及び第 IIa 相）及び高リスク初回治療寛解神経芽腫（第 IIa 相）のうち，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも該当しない被験者を対象とした． 選択基準： 本試験の選択基準は以下のとおりとした． (1) 罹患している悪性腫瘍が以下のいずれかを満たす． 1)組織学的に神経芽腫と診断． 2)骨髄検体で神経芽腫細胞に矛盾ない細胞が確認されており，同時期に尿中カテコラミン（ホモバニリン酸（homovanillic acid：HVA）もしくはバニリルマンデル酸（vanillylmandelic acid：VMA））の明らかな上昇があった． (2) 年齢が 2 歳以上 45 歳以下． (3) 大量化学療法歴がある． (4) 第 I 相の場合は以下の a.を，第 IIa 相の場合は a.又は b.を満たす． a （第 I 相，IIa 相）：大量化学療法後に化学療法歴があり，以下のいずれかを満たす． 1)28 日以内の直近のコンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）もしくは磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging：MRI）にて，以下の 1 つ以上が認められる． ・直近の治療が開始された以降の任意の CT もしくは MRI と比して，新病変が 1 つ以上． ・直近の治療が開始された以降の任意の CT もしくは MRI と比して，25%以上の容積増大している既存病変が 1 つ以上． ・直近の CT，MRI から 8 週以前の撮像で最も直近の CT もしくは MRI 及びそれ以降の全ての CT 及び MRI と比して，50%以上の容積縮小がみられる病変がない． 2)骨髄検査により神経芽腫病変を確認． 3)尿中 VMA，HVA の明らかな高値． 4)腫瘍関連症状がある． b （第 IIa 相のみ）：大量化学療法後に化学療法歴はなく，自己幹細胞輸注後 180 日を超えず，かつ，以下のいずれも満たさない． 1)28 日以内の直近の CT もしくは MRI にて，以下のいずれかが認められる． ・直近の治療が開始された以降の任意の CT もしくは MRI と比して，新病変が 1 つ以上． ・直近の治療が開始された以降の任意の CT もしくは MRI と比して，25%以上の容積増大している既存病変が 1 つ以上． 2)骨髄検査により神経芽腫細胞が有核細胞の 10%以上を確認． 3)尿中 VMA，HVA の明らかな高値． (5) 全身状態の指標（performance status：PS）（Lansky もしくは Karnofsky）が 50%相当以上． (6) 直近の，血液毒性が用量制限毒性である抗悪性腫瘍薬を含む治療が，休薬期間なく 3 日に 1 回以上の投与を継続する用法による場合は 7 日以上，それ以外の用法の場合は 14 日以上が最終投与から経過している． (7) 直近の用量制限毒性に血液毒性が含まれない抗悪性腫瘍薬治療（isotretinoin を含む）の最終投与日から 7 日以上が経過している． (8) 全脳全脊椎，全腹，全肺，全身照射もしくは骨盤の 50%以上の照射の場合 3 ヶ月以上，5 脊椎以内もしくは 50%未満の骨盤への照射の場合 6 週以上，局所放射線照射の場合 14 日以上が経過している． (9) 同種骨髄移植歴がない．

表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><td>対象</td><td>(10) 14 日以内の最新の検査値（14 日前の同じ曜日の検査は許容）で，以下の全ての項目を満たす臓器機能が保たれている．なお 21 歳以上は小児基準値表の 20 歳の基準値を用いる．
1)G-CSF 最終投与日から 3 日目以降である，かつ好中球数 1,000/μL 以上．
2)血清総ビリルビンが小児基準値表の正常上限 2 倍以内．
3)ALT が小児基準値表の正常上限 5 倍以内．

4)血清クレアチニン（serum creatinine：SCr）が透析によらず，小児基準値表の正常上限 3 倍以内．
(11) 1 ヵ月以内に脳出血がない，かつ 3 日以内に輸血歴がなく 14 日以内の最新の検査値で血小板数 5×10^4/μL 以上かつヘモグロビン 8.0 g/dL 以上．
(12) 本試験参加について，被験者本人もしくは代諾者*から文書による同意が得られている．
* 代諾者は，被験者の親権を行う者，配偶者，後見人その他これに準じる者で両者の生活の実質や精神的共同関係から見て，被験者の最善の利益を図り得る者とする．

除外基準：
本試験の除外基準は以下のとおりとした．
(1) 活動性の重複がん（同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん．ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内がん）又は粘膜内がん相当の病変は活動性の重複がんに含めない）．
(2) 治療を要する感染症を有する．治療には軟膏塗布は含めない．
(3) ステロイドの連日使用をしている，もしくは，連日使用の最終日が 14 日以内である．
(4) 28 日以内に免疫グロブリンの投与がある．
(5) 28 日以内に施行した安静時 12 誘導心電図で，治療を要する異常がみられる．
(6) 28 日以内に左室内径短縮率 30%未満，もしくは，駆出率 55%未満を確認．
(7) 酸素投与を有する，呼吸不全がある．
(8) 妊娠中・妊娠中の可能性がある又は治療薬投与開始日から治験薬最終投与後 120 日まで授乳を中止できない．
(9) 治療中及び治療後 6 ヵ月以上，有効な避妊を行うことが不能．
(10) 精神病又は精神症状を合併しており，試験への参加が困難と判断される．
(11) 治験薬の成分に過敏症の既往歴がある．</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：
19～25 例（第 I 相パート：12～18 例，第 IIa 相パート：7～12 例）

解析時：
【登録例】25 例
【最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）】25 例
【治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set：PPS）】25 例
第 I 相パート：12 例（M 療法 6 例，G 療法 6 例）
第 IIa 相パート：13 例（M 療法 5 例，G 療法 8 例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>用量及び投与方法：
<table>
<tr><th>薬剤</th><th>Level -1</th><th>Level 0</th><th>Level 1</th></tr>
<tr><td>OP-08</td><td>－</td><td>14 mg/m^2/10 時間～20 時間　点滴静注</td><td>17.5 mg/m^2/10 時間～20 時間　点滴静注</td></tr>
<tr><td>ミリモスチム</td><td>－</td><td>300 万単位/m^2/2 時間
点滴静注</td><td>600 万単位/m^2/2 時間
点滴静注</td></tr>
<tr><td>フィルグラスチム</td><td>－</td><td>2 μg/kg 皮下注</td><td>5 μg/kg 皮下注</td></tr>
<tr><td>テセロイキン
（1 週目）</td><td>55 万単位/m^2/24 時間
点滴静注</td><td>75 万単位/m^2/24 時間
点滴静注</td><td>100 万単位/m^2/24 時間
点滴静注</td></tr>
<tr><td>（2 週目）</td><td>75 万単位/m^2/24 時間
点滴静注</td><td>100 万単位/m^2/24 時間
点滴静注</td><td>150 万単位/m^2/24 時間
点滴静注</td></tr>
</table>
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：概要及び 9.1 項</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>
(1) 第 I 相パート
以下の開始用量レベル及びレベル変更方法に従って，CSF レジメン，IL-2 レジメンの各 1 コース目の DLT の有無に基づき，各薬剤の用量を決定する．

【CSF レジメン】
<table>
<tr><th rowspan="2">薬剤</th><th colspan="2">M 療法</th><th colspan="2">G 療法</th></tr>
<tr><th>OP-08</th><th>ミリモスチム</th><th>OP-08</th><th>フィルグラスチム</th></tr>
<tr><td>開始用量レベル</td><td>Level 1</td><td>Level 1</td><td>Level 1</td><td>Level 1</td></tr>
<tr><td>レベル変更方法</td><td>3+3 減量デザイン</td><td>3+3 減量デザイン</td><td>－</td><td>3+3 減量デザイン</td></tr>
</table>
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.1 項

【IL-2 レジメン】
<table>
<tr><th>薬剤</th><th>OP-08</th><th>テセロイキン</th></tr>
<tr><td>開始用量レベル</td><td>Level 1</td><td>Level 0</td></tr>
<tr><td>レベル変更方法</td><td>3+3 減量デザイン</td><td>3+3 増量デザイン</td></tr>
</table>
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.1 項

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

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

(2) 第 IIa 相パート
第 I 相パート部分で決定した用法・用量で各薬剤を投与する．

投与スケジュール：
以下の 5 コースまで投与を行った．投薬期間と休薬期間を合わせて 1 コース 28 日を基準とした．なお，再発例においてはプロトコール治療完了基準を満たした後，患者（代諾者）希望を確認して，最大 7 コースまで実施可能とした。
<table>
<tr><td>コース</td><td>1コース</td><td>2コース</td><td>3コース</td><td>4コース</td><td>5コース</td><td>6コース</td><td>7コース</td></tr>
<tr><td>レジメン</td><td>CSF レジメン</td><td>IL-2 レジメン</td><td>CSF レジメン</td><td>IL-2 レジメン</td><td>CSF レジメン</td><td>IL-2 レジメン</td><td>CSF レジメン</td></tr>
</table>
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：概要及び 9.1 項
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概要（続き）

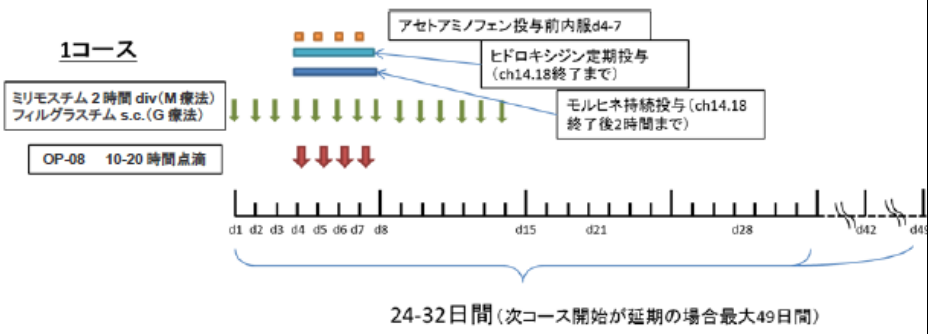
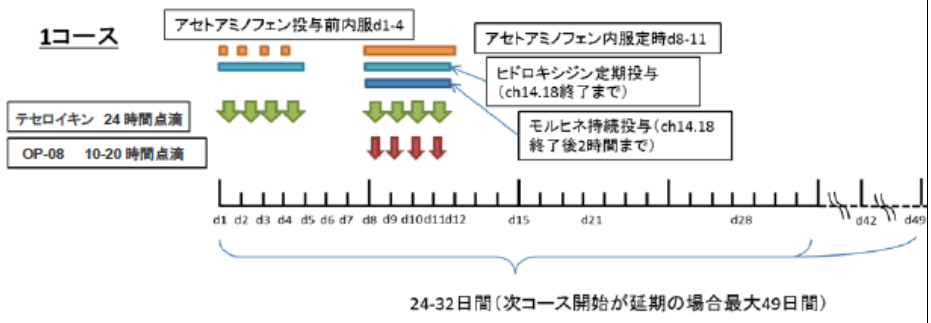
投与方法・投与量及び投与期間	【CSF レジメン】  引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.4.1.3 項から一部改変 ①M 療法：ミリモスチム 投与初日を Day 1 として Day 1～Day 14 まで，ミリモスチムを所定の体表面積あたりの投与量で 2 時間以上かけて点滴投与した．OP-08 の投与前に実施した． ②G 療法：フィルグラスチム 投与初日を Day 1 として Day 1～Day 14 まで，フィルグラスチムを所定の体重あたりの投与量で皮下注射した．OP-08 の投与前に実施した． ③M 療法，G 療法共通：OP-08 Day 4～Day 7 に，CSF（M 療法の場合ミリモスチム，G 療法の場合フィルグラスチム）投与の後，1 時間以上空けて，OP-08 を所定の体表面積あたりの投与量で 10～20 時間かけて点滴投与した． 【IL-2 レジメン】 以下のとおり投与を行った．投薬期間と休薬期間を合わせて 1 コース 28 日を基準とした．  引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：9.4.1.3 項から一部改変 ①テセロイキン 投与初日を Day 1 として第 1 週は Day 1～Day 4 までの 4 日間，第 2 週は OP-08 投与日と同じ Day 8～Day 11 までの 4 日間，テセロイキンを投与した．2 週目は OP-08 投与前（2 時間程度を目安とする）から開始した．所定の体表面積あたりの投与量で 24 時間かけて点滴投与した． ②OP-08 第 2 週の Day 8～Day 11 までの 4 日間，テセロイキンの投与開始後に，OP-08 を所定の体表面積あたりの投与量で 10～20 時間かけて点滴投与した．
検査・観察・評価項目	検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.2.1-1 に示した．

表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概要（続き）

評価項目	主要評価項目： 第 I 相パート： M 療法，G 療法での CSF レジメン，IL-2 レジメン 1 コース目での DLT の有無 第 IIa 相パート： M 療法，G 療法の全 5 コースの完遂 副次評価項目： (1) M 療法，G 療法それぞれのレジメンごとの有害事象プロファイル (2) 臨床的ベネフィットの割合（clinical benefit ratio：CBR），奏効割合，無病生存期間，無増悪生存期間，生存期間 (3) OP-08，テセロイキンの体内薬物動態，投与量との関係 (4) ADCC 活性 (5) HACA の産生割合
解析方法	(1) 主要評価項目の解析 1) DLT の発現 第 I 相パートでの CSF レジメン（M 療法，G 療法）と IL-2 レジメンのそれぞれにおいて，DLT 発現の有無及び判定不能の頻度とその割合を算出した．DLT 発現割合の両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）を算出し，DLT 発現の内訳を集計した．DLT 発現の詳細について被験者別に一覧表を作成した． 2) M 療法，G 療法の完遂 第 IIa 相パートの M 療法と G 療法の全 5 コースにおいて，プロトコール治療の完了及び中止の頻度とその割合を算出した．プロトコール治療を完了した割合の両側 95%CI を算出した．また，プロトコール治療の中止理由別の頻度とその割合を算出した．プロトコール治療を中止した被験者別の一覧表を作成した． (2) 副次評価項目の解析 1) 安全性の評価 一．有害事象 有害事象は，国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 18.1 によりコード化した．有害事象の発現例数，発現割合及び発現件数を M 療法と G 療法，各コースの CSF レジメンと IL-2 レジメンで集計した．副作用についても同様に集計した． 二．臨床検査値 末梢血算，血液生化学の各検査値について，コース別及び療法別（M 療法，G 療法，以下同様）に要約統計量を算出した．また，療法別の被験者別経時的推移図を作成した．尿検査の定性値について，コース別及び療法別にカテゴリの頻度を集計した． 三．PS 及び体重 PS について，コース別及び療法別にカテゴリの頻度を集計した． 体重について，コース別及び療法別に要約統計量を算出した． 四．その他の検査値 胸部 X 線検査，胸部 CT，安静時 12 誘導心電図，心エコーについて，コース別及び療法別に異常の有無の頻度を集計した． 2) 有効性の評価 一．腫瘍縮小効果 FAS を対象として，2 コースごとの腫瘍縮小効果［国際神経芽腫奏効基準（International Neuroblastoma Response Criteria：INRC）及び固形がんの効果判定基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）による効果判定］について，療法別に以下の評価項目の各カテゴリの頻度と割合を集計した．ベースラインをもつ項目については，ベースラインと各コースとのクロステーブルを作成し，各セルに該当する頻度と割合を算出した．また，参考までに PPS についても実施した． 腫瘍縮小効果の詳細について，被験者別の一覧表を作成した．

表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概要（続き）

解析方法	【INRC 効果判定】 ・測定可能病変の有無：病変なし，病変あり ・測定不能病変の有無：病変なし，病変あり ・骨髄病変の有無：なし，あり，検査未施行 ・新病変出現の有無：なし，あり ・効果判定：完全奏効（complete response：CR），非常に良い部分奏効（very good partial response：VGPR），部分奏効（partial response：PR），混合奏効（mixed response：MR），反応なし（no response：NR）／安定（stable disease：SD），進行（progressive disease：PD）（奏効割合：CR＋VGPR＋PR） 【RECIST 効果判定】 ・標的病変の有無：病変なし，病変あり 標的病変の効果判定：CR，PR，SD，PD，評価不能（not evaluable：NE） ・非標的病変の有無：病変なし，病変あり 骨髄病変の有無：なし，あり，検査未施行（ベースライン） 骨髄病変の分類：消失，残存，増大，不明，測定せず（ベースライン以外） 非病的病変の効果判定：CR，Non-CR（不完全奏効）／Non-PD（非進行），PD，NE ・新病変出現の有無：なし，あり ・各コースの時点効果 ベースラインで標的病変を有する場合：CR，PR，SD，PD，NE ベースラインで標的病変を有さない場合：CR，Non-CR/Non-PD，PD，NE ・最良総合効果：CR，PR，SD，PD，NE（奏効割合：CR＋PR） ・CBR：5 ヵ月以上の SD を PR，CR に加えた割合 二．追跡調査による評価 追跡調査が実施された被験者を対象として，追跡調査における後治療の有無，増悪の有無及び転帰（生存，死亡）について，療法別に集計した．また，生存率（全生存期間，無病生存期間及び無増悪生存期間）に対する Kaplan-Meier 生存曲線を療法別に作成した．全生存期間は，登録日を開始日として，イベントの発生を死亡日の有無で判定した．また，終了日は，イベント発生ありの場合は，死亡日とし，イベント発生なしの場合は，最終生存確認日とした．無病生存期間は，登録日を開始日として，イベントの発生を初回増悪日と死亡日の有無で判定した．また，終了日は，イベント発生ありの場合は，初回増悪日と死亡日とし，イベント発生なしの場合は，最終生存確認日とした．無増悪生存期間は，登録日を開始日として，イベントの発生を増悪の有無で判定した（増悪の有無が不明の場合は判定に用いないこととし，解析対象には含まなかった）．また，終了日は，イベント発生ありの場合は，初回増悪日とし，イベント発生なしの場合は，無増悪最終確認日とした． 上記の追跡調査項目の詳細について，被験者別の一覧表を作成した． 3)　薬物動態 一．薬物濃度 OP-08 及びテセロイキンのそれぞれについて，療法別に，採血ポイント別の要約統計量，四分位点，幾何平均値，幾何変動係数を算出した．さらに，平均値±SD の経時的推移図及び被験者別経時的推移図を作成し，一覧表を作成した．また，薬物動態と投与量の関係を検討した． 二．薬物動態パラメータ OP-08 及びテセロイキンのそれぞれの薬物動態パラメータについて，療法別の要約統計量，四分位点，幾何平均値，幾何変動係数を算出した．また，薬物動態パラメータについて，一覧表を作成した． 4)　HACA の産生 HACA の産生測定値について，採血ポイント別の要約統計量，四分位点，幾何平均値，幾何変動係数を算出した．さらに，療法別の平均値±SD の経時的推移図及び被験者別経時的推移図を作成し，一覧表を作成した．

表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概要（続き）

解析方法	5) 免疫解析（ADCC 活性値） M 療法，G 療法ごとに，ADCC 活性値を表示した.
治験責任医師	地方独立行政法人大阪市民病院機構 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 原 純一
治験実施医療機関	地方独立行政法人大阪市民病院機構 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科他 計 4 施設（日本）
治験期間	2013 年 10 月 18 日（最初の被験者の同意取得日） ～2015 年 12 月 15 日（最後の被験者の治験終了日）

表 2.7.6.2.1-1　検査・観察・評価項目及びその時期

コース	治療前	1 CSF	2 IL-2	3 CSF	4 IL-2	5 CSF	(6) IL-2	(7) CSF	最終コース特異的な検査	治療終了後
予定週（延期のない場合）		1~4	5~8	9~12	13~16	17~20	21~24	25~28		
全身状態										
PS	●登録日	◎○	◎○	◎○	◎○	◎○	◎○	◎○		規定無し
体重	●＋身長	◎○	◎○	◎○	◎○	◎○	◎○	◎○		
病理・病期、既往歴・合併症・薬剤歴調査	登録前まで									
臨床検査										
白血球、好中球、Hb、Plt	●14 日	○	○	○	○	○	○	○		規定無し
血清 Alb、T-Bil、ALT（GPT）、AST（GOT）、Cre、Na、K、Ca、CRP	●14 日	○	○	○	○	○	○	○		
血清 γGTP（GGT）、Alp、LDH、C3、C4、CH50、Mg、P	●14 日	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		
血清 fT3、fT4、TSH	●14 日								▲	
尿 尿潜血、尿糖	●14 日	◎▲	◎▲	◎▲	◎▲	◎▲	◎▲	◎▲		
尿 血尿、白血球尿、尿蛋白	●14 日	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		
24 時間 CCr	●14 日	▲	▲						▲	
安全性評価										
自他覚症状チェック										
疼痛、悪寒、倦怠感、発熱、インフルエンザ様反応など薬剤の急性反応確認	●14 日	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎		規定無し
疼痛、倦怠感、高血圧、低血圧など亜急性反応		○	○	○	○	○	○	○		
心エコー	●28 日	▲	▲		▲				▲	
心電図	●28 日	▲	▲		▲				▲	
胸部 X-P/胸部 CT	●14 日	▲	▲		▲				▲	
SpO_2	●14 日	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		
有効性評価										
病変部位 X-P/CT/MRI/骨シンチ	●28 日		▲		▲		▲		●	規定無し
骨髄穿刺（または生検）	●28 日	骨髄病変のみの場合、もしくは、CR 確認時のみ必要							●	
髄液検査(中枢神経病変+)	●28 日	中枢神経病変が消失した場合のみ必要								
MIBG	●28 日	必要にあわせて実施							（●）	
腫瘍マーカー	●14 日		▲		▲		▲		●	
特殊検査										
OP-08 PK 採血（I 相のみ）		8pts								
テセロイキン PK（I 相のみ）			6pts							
OP-08 血中濃度		2pts※	2pts	2pts	2pts	2pts	2pts	2pts		
HACA 濃度		1pt*		1pt*		1pt*		1pt	1pt	
免疫解析	1pt	*		*		*			1pt	
記録用紙提出										
適格性確認票	登録時									
治療前報告	登録後 2 週間以内									
DLT 報告（I 相のみ）		要	要							
治療経過記録		2 コース毎にコース終了後 2 週間以内								
治療終了報告		プロトコール治療中止/完了後 2 週間以内								
腫瘍縮小効果報告		2、4、6コースの判定後 2 週間以内								
追跡調査		登録後、追跡終了まで年 2 回定期的にデータセンターから郵送								

CCr＝クレアチニンクリアランス，CR＝完全奏効，CSF＝コロニー刺激因子，CT＝コンピュータ断層撮影，DLT＝用量制限毒性，HACA＝キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2＝インターロイキン-2，MIBG＝メタヨードベンジルグアニジン，MRI＝磁気共鳴映像法，OP-08＝ジヌツキシマブ（遺伝子組換え），PK＝薬物動態，PS＝全身状態の指標，SpO_2＝動脈血酸素飽和度，TSH＝甲状腺刺激ホルモン，X-P＝単純レントゲン撮影

表示の期間中 1 回以上の評価は●（特にコース Day 14 以降に 1 回以上評価は▲），中 6 日以内となるように定期的に評価する項目は○，OP-08，テセロイキン投与日のみ毎日 1 回以上評価は◎

＊：第 IIa 相のみ実施.　　＊次コース目を実施する場合は当該コース 22 日以降に 1 ポイント追加.

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 9-1

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者背景

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

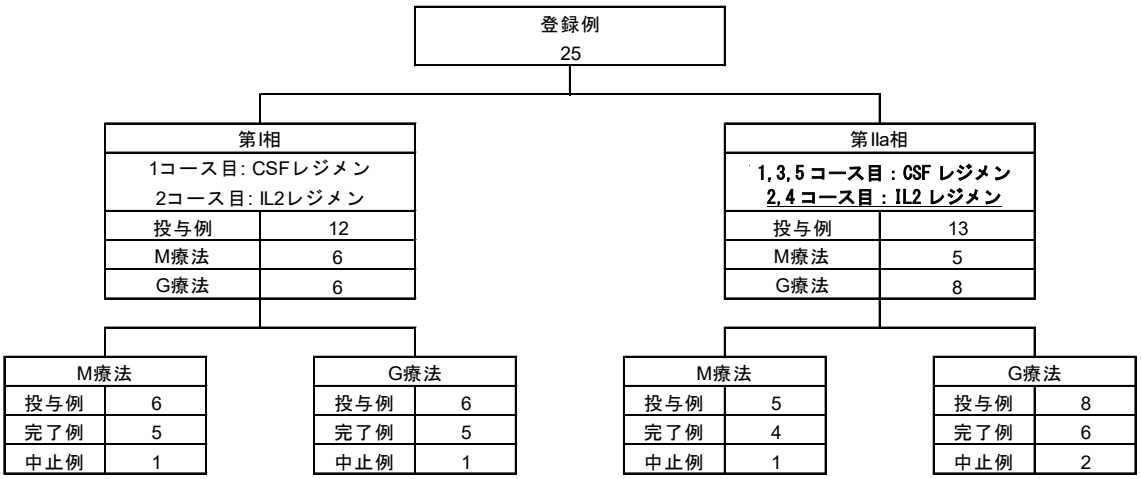
被験者の内訳を図 2.7.6.2.2.1.1-1 に示した.

本試験では全体で 25 例の被験者が登録され，全例がプロトコール治療を受けた．第 I 相パート，第 IIa 相パートともに FAS 又は PPS から除外された被験者はなく，登録例全例が FAS 及び PPS の解析対象となった. このため, 以降の解析結果は FAS のみについて提示し，PPS での解析結果は省略した.

第 I 相パートとして CSF レジメン（1 コース目）及び IL-2 レジメン（2 コース目）の投与を受けた被験者は 12 例で，内訳は M 療法，G 療法各 6 例であった．第 I 相パートの M 療法，G 療法での治療例各 6 例のうち，それぞれ 1 例で投与が中止され，コース 5 までの完了例はともに 5 例であった．M 療法の 1 例（被験者番号：01M）が有害事象（Grade 3 の ALT 増加）によりプロトコール治療が継続できないためコース 2 で中止となり，G 療法の 1 例（被験者番号：11G）が原病の増悪によりレジメン治療無効と判断されたためコース 4 で中止となった．コース 5 までの完了例のうち，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.

第 IIa 相パートとして CSF レジメン（1，3，5 コース目）及び IL-2 レジメン（2，4 コース目）の投与を受けた被験者は 13 例で，内訳は M 療法が 5 例，G 療法が 8 例であった．このうち，M 療法の 1 例と G 療法の 2 例で投与が中止され，コース 5 までの完了例は M 療法で 4 例，G 療法で 6 例であった．M 療法の 1 例（被験者番号：22M）と G 療法の 1 例（被験者番号：16G）が有害事象（22M：Grade 4 の白血球数減少，好中球数減少及び血小板数減少，16G：Grade 4 の ALT 増加）によりプロトコール治療が継続できないためコース 1 で中止となった．また，G 療法の 1 例（被験者番号：15G）が原病の増悪により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）によりプロトコール治療が継続できないためコース 1 で中止となった．なお，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.

図 2.7.6.2.2.1.1-1　被験者の内訳



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

2.7.6.2.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

本試験の第 I 相パートでは，M 療法の 6 例全例及び G 療法の 5 例（83.3%）に治験実施計画書からの逸脱が認められた．また，第 IIa 相パートでは，M 療法の 4 例（80.0%）と G 療法の 3 例（37.5%）に治験実施計画書からの逸脱が認められた．

本試験で認められた治験実施計画書からの逸脱の多くは検査実施時期の不遵守，治療方法や用量の規定違反であり，GCP 違反その他の重大な逸脱が認められた被験者はなかった．

2.7.6.2.2.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS におけるベースラインの人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.2.1.3-1 に示した．

第 I 相パートでは，被験者の性別は M 療法，G 療法ともに男性 4 例（66.7%），女性 2 例（33.3%）で，年齢（平均値±SD）は M 療法で 6.8±4.2 歳，G 療法で 5.3±2.7 歳であった．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 m^2 及び 0.73±0.18 m^2 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，M 療法，G 療法ともに「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，国際神経芽腫病期分類（International Neuroblastoma Staging Systems：INSS）に基づく初診時病期は，M 療法，G 療法ともにステージ 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 例（40.0%），女性 3 例（60.0%），G 療法で男性 3 例（37.5%），女性 5 例（62.5%）で，年齢（平均値±SD）は M 療法で 5.2

±1.9 歳，G 療法で 3.5±1.6 歳であった．同様に，体重（平均値±SD）は 16.3±2.4 kg 及び 13.2±2.8 kg，体表面積は 0.69±0.08 m^2 及び 0.58±0.08 m^2 であった．M 療法の再発例は 4 例，高リスク初回治療寛解例は 1 例，G 療法の再発例は 6 例，高リスク初回治療寛解例は 2 例であった．INPC に基づく病理学的診断結果は，M 療法，G 療法ともに「Neuroblastoma (Schwannian, stroma-poor), Poorly differentiated」が最も多く，それぞれ 3 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 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 療法ともにステージ 4 が最も多く，それぞれ 4 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 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 例（1 例はコース 6 治療中に増悪により中止），G 療法で 3 例，コース 7 に移行した被験者は M 療法で 3 例，G 療法で 3 例であった．

表 2.7.6.2.2.1.3-1　ベースラインの人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS）（次頁に続く）

		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
項目		6	6	5	8	11	14
性別	男	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (40.0)	3 (37.5)	6 (54.5)	7 (50.0)
	女	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (60.0)	5 (62.5)	5 (45.5)	7 (50.0)
年齢	被験者数	6	6	5	8	11	14
（登録確認時：歳）	平均値（標準偏差）	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	被験者数	6	6	5	8	11	14
（登録確認時：kg）	平均値（標準偏差）	20.65 (8.99)	18.22 (6.30)	16.26 (2.39)	13.19 (2.80)	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	被験者数	6	6	5	8	11	14
（登録確認時：cm）	平均値（標準偏差）	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	被験者数	6	6	5	8	11	14
（登録確認時：m^2）	平均値（標準偏差）	0.810 (0.259)	0.728 (0.177)	0.694 (0.080)	0.581 (0.084)	0.757 (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	100	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	13 (92.9)
（登録確認時：%）	90	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
	80	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	70	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40 以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2.1.3-1　ベースラインの人口統計学的特性及び他の基準値の特性（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)
	尿細管障害	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	7 (87.5)	11 (100.0)	13 (92.9)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (7.1)
	呼吸器障害	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (80.0)	6 (75.0)	10 (90.9)	12 (85.7)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (9.1)	2 (14.3)
	四肢麻痺	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中枢神経機能障害	なし	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
		あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	なし	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (18.2)	3 (21.4)
		あり	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (100.0)	6 (75.0)	9 (81.8)	11 (78.6)

表 2.7.6.2.2.1.3-1　ベースラインの人口統計学的特性及び他の基準値の特性（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
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

2.7.6.2.2.1.4　プロトコール治療の完遂状況

FAS におけるプロトコール治療の完遂状況について表 2.7.6.2.2.1.4-1 に示した.

全 5 コースを完遂した被験者は，第 I 相パートの M 療法では 6 例中 5 例（83.3%），G 療法では 6 例中 5 例（83.3%）であった．そのうち，M 療法では 1 例が 5 コース完遂後に終了し，4 例が 7 コースを完遂した．また，G 療法では 5 例全例がコース 7 まで完遂した．第 IIa 相パートの M 療法では 5 例中 4 例（80.0%），G 療法では 8 例中 6 例（75.0%）であった．そのうち，M 療法では 1 例がコース 6 治療中に中止し，3 例が 7 コースを完遂した．また，G 療法では 3 例が 5 コース完遂後に終了し，3 例がコース 7 まで完遂した．第 I 相パート及び第 IIa 相パートの全 5 コースを完遂した被験者の合計は, M 療法では 11 例中 9 例（81.8%），G 療法では 14 例中 11 例（78.6%）であった.

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

表 2.7.6.2.2.1.4-1　プロトコール治療の完遂状況（FAS）

項目		第 I 相		第 IIa 相		第 I 相＋第 IIa 相	
		M 療法	G 療法	M 療法	G 療法	M 療法	G 療法
		(N=6)	(N=6)	(N=5)	(N=8)	(N=11)	(N=14)
全 5 コースの完遂	プロトコール治療完了	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (80.0)	6 (75.0)	9 (81.8)	11 (78.6)
	プロトコール治療中止	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (25.0)	2 (18.2)	3 (21.4)

N＝被験者数
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-3

2.7.6.2.2.2　薬物動態の評価

2.7.6.2.2.2.1　OP-08

（1）血漿中濃度

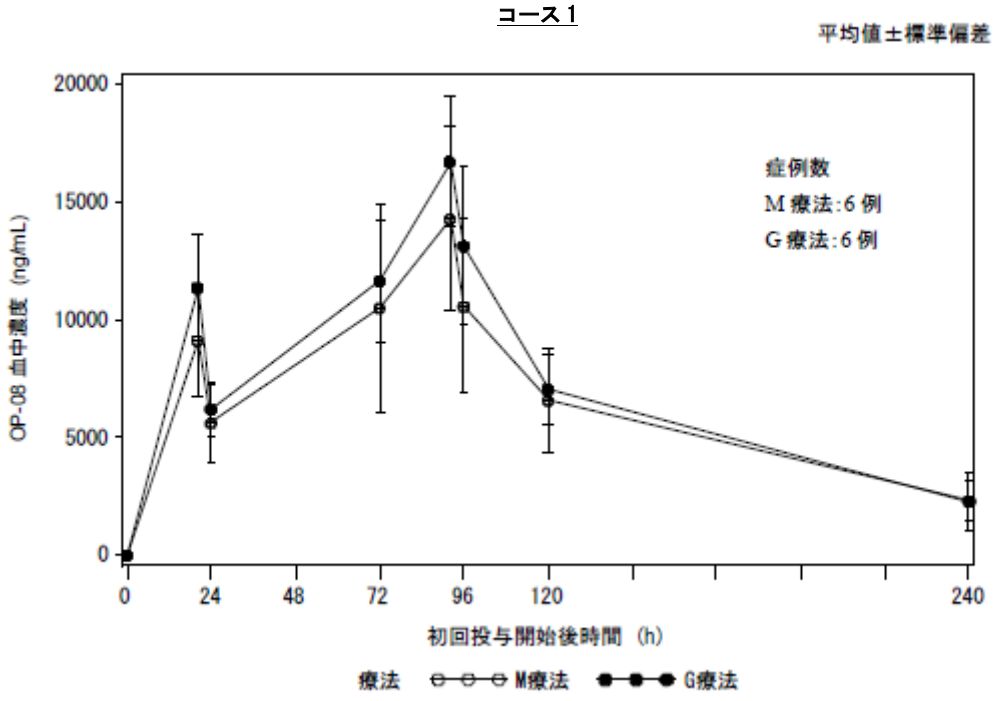
1 コースでの血漿中 OP-08 濃度の推移を図 2.7.6.2.2.2.1-1，各測定時点での血漿中 OP-08 濃度の要約統計量を表 2.7.6.2.2.2.1-1 に示した．

コース 1 での血漿中 OP-08 濃度の平均値は，初回投与開始 10～20 時間後（点滴終了直後）に M 療法で 9,118 ng/mL，G 療法で 11,354 ng/mL となり，初回投与開始 24 時間後に M 療法で 5,618 ng/mL，G 療法で 6,190 ng/mL に低下した後に反復投与につれて上昇し，初回投与開始 82～92 時間後に M 療法で 14,268 ng/mL，G 療法で 16,698 ng/mL の最高値を示した後に減少した．

OP-08 は M 療法及び G 療法あるいは各コースともに初回投与開始 82～92 時間後に最高値が認められ，一定の血漿中濃度が得られた．

表 2.7.6.2.2.2.1-1 に示したコース 2 からコース 7 での血漿中 OP-08 濃度の平均値の推移から，M 療法，G 療法ともに反復投与による血漿中での OP-08 の蓄積性はないものと考えられた．

図 2.7.6.2.2.2.1-1　血漿中 OP-08 濃度の推移



OP-08＝ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：図 11-4

表 2.7.6.2.2.2.1-1　血漿中 OP-08 濃度の要約統計量（次頁に続く）

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

表 2.7.6.2.2.2.1-1　血漿中 OP-08 濃度の要約統計量（続き）

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

CSF＝コロニー刺激因子，CV＝変動係数，d＝Day，IL-2＝インターロイキン-2，OP-08＝ジヌツキシマブ（遺伝子組換え），Q＝四分位点
平均値，中央値，幾何平均，Q1，Q3：ng/mL
幾何 CV：%
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-13

（2）薬物動態パラメータ

OP-08 の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2.2.2.1-2 に示した．

OP-08 の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は，M 療法で 82.8 時間，G 療法で 82.3 時間であり，最高血漿中濃度（C_{max}）（平均値±SD）は，M 療法で 14.3±3.93 μg/mL，G 療法で 16.7±2.75 μg/mL であった．同様に，投与開始後 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{inf}）（平均値±SD）は，M 療法で 146±35.5 μg·h/mL 及び 1,814±599 μg·h/mL，G 療法で 178±25.1 μg·h/mL 及び 2,164±180 μg·h/mL であった．また，消失相半減期（$T_{1/2}$）（平均値±SD）は，M 療法で 70.0±8.77 時間，G 療法で 66.4±8.43 時間であった．

表 2.7.6.2.2.2.1-2　OP-08 の薬物動態パラメータの要約統計量（次頁に続く）

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

表 2.7.6.2.2.2.1-2　OP-08 の薬物動態パラメータの要約統計量（続き）

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

AUC_{inf}＝無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}24h}$＝投与開始後 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，CL/F＝全身クリアランス，
C_{max}＝最高血漿中濃度，CV＝変動係数，OP-08＝ジヌツキシマブ（遺伝子組換え），Q＝四分位点，$T_{1/2}$＝消失相半減期，T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間，
Vz/F＝みかけの終末相分布容積
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-14

2.7.6.2.2.2.2　テセロイキン

（1）血漿中濃度

コース 2（IL-2 レジメン）投与時の各測定時点での血漿中テセロイキン濃度の要約統計量を表 2.7.6.2.2.2.2-1 に示した．

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

表 2.7.6.2.2.2.2-1　血漿中テセロイキン濃度の要約統計量

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

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

（2）薬物動態パラメータ

テセロイキンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2.2.2.2-2 に示した．Day 5 の投与終了直後を 0 時間として，パラメータを算出した．

テセロイキンの T_{max} の中央値は M 療法，G 療法ともに 0.00 時間で，C_{max}（平均値±SD）は，M 療法で 1.86±1.12 単位/mL，G 療法で 14.5±16.1 単位/mL であった．同様に，AUC_{inf} は，M 療法で 9.84±6.07 単位·h/mL，G 療法で 6.18±5.35 単位·h/mL であった．また，$T_{1/2}$ は，M 療法で 16.1±19.1 時間，G 療法で 0.71±0.47 時間であった．

表 2.7.6.2.2.2.2-2　テセロイキンの薬物動態パラメータの要約統計量

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

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

2.7.6.2.2.2.3　薬物動態の結論

OP-08 の薬物動態の検討の結果，コース 1 での血漿中 OP-08 濃度の平均値は，初回投与開始 10～20 時間後（点滴終了直後）に M 療法で 9,118 ng/mL，G 療法で 11,354 ng/mL となり，初回投与開始 24 時間後に M 療法で 5,618 ng/mL，G 療法で 6,190 ng/mL に低下した後に反復投与につれて上昇し，初回投与開始 82～92 時間後に M 療法で 14,268 ng/mL，G 療法で 16,698 ng/mL の最高値を示した後に減少した．また，コース 2 からコース 7 での血漿中 OP-08 濃度の平均値の推移から，M 療法，G 療法共に反復投与による血漿中での OP-08 の蓄積性はないものと考えられた．OP-08 の T_{max} の中央値は，M 療法で 82.8 時間，G 療法で 82.3 時間であり，C_{max}（平均値±SD）は，M 療法で 14.3±3.93 μg/mL，G 療法で 16.7±2.75 μg/mL であった．同様に，$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び AUC_{inf} は，M 療法で 146±35.5 μg·h/mL 及び 1,814±599 μg·h/mL，G 療法で 178±25.1 μg·h/mL 及び 2,164±180 μg·h/mL であった．また，$T_{1/2}$ は，M 療法で 70.0±8.77 時間，G 療法で 66.4±8.43 時間であった．いずれも M 療法と G 療法で同程度であった．

テセロイキンの薬物動態の検討の結果，血漿中濃度は，M 療法で Day 5（96 時間投与）の投与終了直後に最高値を示し平均値±SD は 0.97±0.66 単位/mL であり，G 療法でも同様に Day 5（96 時間投与）の投与終了直後に最高値を示し平均値±SD は 12.1±15.6 単位/mL であった．観測された濃度はテセロイキンの添付文書に記載されている 2 時間点滴時の C_{max} と比較して低値であり，投与終了後は速やかに低下していることから，推奨用量は承認済みの用量と比較して過量となることはないと考えられた．

2.7.6.2.2.3　有効性の評価

2.7.6.2.2.3.1　腫瘍縮小効果

2.7.6.2.2.3.1.1　INRC 効果判定

FAS における測定可能病変及び測定不能病変に対する INRC 効果判定の集計結果を表 2.7.6.2.2.3.1.1-1 に示した．

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

測定可能病変では，M 療法，G 療法ともに，ベースラインで「病変あり」と評価された被験者のうち，コース 2，4，6 後及び治療完了／中止後に「病変なし」となった被験者はなかった．

一方，測定不能病変では，M 療法のベースラインで「病変あり」と評価された被験者のうち，コース 2，4，6 後及び治療完了／中止後に「病変なし」と判定された被験者の割合は，それぞれ 20.0%（2/10 例），22.2%（2/9 例），25.0%（2/8 例）及び 33.3%（3/9 例）であった．また，G 療法では，コース 2 後に「病変なし」と判定された被験者はなかったが，コース 4，6 及び治療完了／中止後に「病変なし」と判定された被験者の割合は，それぞれ 8.3%（1/12 例），12.5%（1/8 例）及び 7.7%（1/13 例）であった．

表 2.7.6.2.2.3.1.1-1　INRC 効果判定：測定可能病変及び測定不能病変（FAS）

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

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

FAS における骨髄病変に対する INRC 効果判定の集計結果を表 2.7.6.2.2.3.1.1-2 に示した．骨髄病変については，被験者のほとんどが検査未施行であった．

表 2.7.6.2.2.3.1.1-2　INRC 効果判定：骨髄病変（FAS）

項目		M 療法	G 療法		ベースライン					
					M 療法 (N=11)			G 療法 (N=14)		
					なし 例数（%）	あり 例数（%）	検査未施行 例数（%）	なし 例数（%）	あり 例数（%）	検査未施行 例数（%）
骨髄病変	コース 2	(N=10)	(N=12)	なし	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				検査未施行	9 (90.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	コース 4	(N=9)	(N=12)	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
				あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				検査未施行	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (91.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	コース 6	(N=8)	(N=8)	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				検査未施行	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	治療完了／中止	(N=9)	(N=13)	なし	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
				あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				検査未施行	6 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (92.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

N＝被験者数

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-5

FAS における新病変の出現の有無及び INRC 効果判定の集計結果を表 2.7.6.2.2.3.1.1-3 に示した．

新病変は M 療法のコース 6 で 1 例（12.5%）に出現したが，治療完了／中止時には新病変は認められなかった．一方，G 療法ではコース 4 で 1 例（8.3%）に出現し，治療完了／中止時でも 1 例（7.7%）に認められた．

効果判定結果では，M 療法，G 療法ともに，コース 2，4，6 後及び治療完了／中止後のいずれも，NR/SD と判定された被験者が多かった．PR 以上の効果が認められた被験者は，M 療法，G 療法ともにコースが進むにつれて増加した．奏効割合（CR＋VGPR＋PR）は，M 療法ではコース 2 及びコース 4 で 0.0%，コース 6 で 12.5%，治療完了／中止後で 25.0%であり，G 療法ではコース 2 で 10.0%，コース 4 で 20.0%，コース 6 で 25.0%，治療完了／中止後で 30.0%であった．治療完了／中止時の効果判定結果は，M 療法では，1 例（12.5%）が CR，1 例（12.5%）が PR，5 例（62.5%）が NR/SD で，1 例（12.5%）が PD であった．G 療法では，1 例（10.0%）が CR，2 例（20.0%）が PR，5 例（50.0%）が NR/SD で，2 例（20.0%）が PD であった．

表 2.7.6.2.2.3.1.1-3 INRC 効果判定：新病変の出現及び効果判定（FAS）

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

CR＝完全奏効，MR＝混合奏効，N＝被験者数，NR＝反応なし，PD＝進行，PR＝部分奏効，SD＝安定，VGPR＝非常に良い部分奏効

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-6

2.7.6.2.2.3.1.2 RECIST 効果判定

FAS における標的病変及び非標的病変に対する RECIST 効果判定の集計結果を表 2.7.6.2.2.3.1.2-1 に示した．

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

標的病変では，M 療法，G 療法ともに，ベースラインで「病変あり」と評価された被験者のうち，コース 2，4，6 後及び治療完了／中止後に「病変なし」となった被験者はなかった．

非標的病変では，ベースラインで「病変あり」と評価された被験者のうち，M 療法ではコース 2，4，6 後に「病変なし」となった被験者はなかったが，治療完了／中止後に「病変なし」となった被験者の割合は 10.0%（1/10 例）であった．また，G 療法では，コース 2，4，

6 コース後及び治療完了／中止後に「病変なし」となった被験者の割合は，それぞれ 8.3%（1/12 例），8.3%（1/12 例），12.5%（1/8 例）及び 7.7%（1/13 例）であった．

表 2.7.6.2.2.3.1.2-1　RECIST 効果判定：標的病変及び非標的病変（FAS）

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

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

FAS における骨髄病変に対する RECIST 効果判定の集計結果を表 2.7.6.2.2.3.1.2-2 に示した．

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

表 2.7.6.2.2.3.1.2-2　RECIST 効果判定：骨髄病変（FAS）

項目		M 療法	G 療法		ベースライン					
					M 療法 (N=11)			G 療法 (N=14)		
					なし 例数（%）	あり 例数（%）	検査未施行 例数（%）	なし 例数（%）	あり 例数（%）	検査未施行 例数（%）
骨髄病変	コース 2	(N=10)	(N=12)	消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				残存	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				増大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				測定せず	10 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	コース 4	(N=9)	(N=12)	消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
				残存	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				増大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				測定せず	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (91.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	コース 6	(N=8)	(N=8)	消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				残存	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				増大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				測定せず	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	治療完了／中止	(N=10)	(N=13)	消失	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
				残存	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				増大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				測定せず	6 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (92.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

N＝被験者数

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-8

FAS における RECIST 効果判定に基づく時点効果の集計結果を表 2.7.6.2.2.3.1.2-3 に示した．（最終コースにて判定を行っていない 2 例（被験者番号：11G，24M）を除く．また，ベースライン時点で標的病変及び非標的病変ともに「なし」であった 2 例（被験者番号：17G，21G）については，時点効果は判定不要とした．18G については，5 コースを完遂し，追加コースを希望しなかったため，コース 6 の時点効果の判定は行っていない．）

標的病変のある被験者では，M 療法，G 療法ともに，コース 2，4，6 及び最終コースのいずれも大多数の被験者が SD と判定された．M 療法の最終コースでは CR が 1 例（12.5%），PR が 1 例（12.5%），SD が 6 例（75.0%）で，PD の被験者はなかった．G 療法の最終コースでは 6 例（85.7%）が SD，1 例（14.3%）が PD であった．

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

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

表 2.7.6.2.2.3.1.2-3　RECIST 効果判定：時点効果（FAS）

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

CBR＝clinical benefit ratio，CR＝完全奏効，N＝被験者数，NE＝評価不能，Non-CR＝不完全奏効，Non-PD＝非進行，PD＝進行，PR＝部分奏効，SD＝安定

1）被験者番号 17G，21G：2 例ともベースラインの時点で標的・非標的ともに病変なしであったため，時点効果の判定は不要.

2）被験者番号 18G：5 コース完遂，追加コース希望なしのため，コース 6 は行っていないため，時点効果の判定は不要.

3）被験者番号 11G：コース 4 後に増悪中止となり，コース 4 の時点効果は判定されているが，RECIST の治療完了／中止後の症例報告書（case report form：CRF）が回収されていないため，最終コースの時点効果のデータは欠測.

4）被験者番号 24M：コース 6 治療中に増悪中止となり，コース 6 の時点効果は判定されているが，RECIST の治療完了／中止後の CRF が回収されていないため，最終コースの時点効果のデータは欠測.

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-9

FAS における RECIST 効果判定に基づく最良総合効果の集計結果を表 2.7.6.2.2.3.1.2-4 に示した．（最終コースにて判定を行っていない 2 例（被験者番号：11G，24M）を除く．また，ベースライン時点で標的病変及び非標的病変ともに「なし」であった 2 例（被験者番号：17G，21G）については，最良総合効果は判定不要とした．被験者番号 18G については，5 コースを完遂し，追加コースを希望しなかったため，コース 6 の最良総合効果の判定は行っていない．）

M 療法，G 療法ともに，コース 4，6 及び最終コースのいずれも大多数の被験者が SD と判定された．M 療法の最終コースでは 1 例（11.1%）が PR，8 例（88.9%）が SD で，PD の被験者はなかった．G 療法の最終コースでは 1 例（10.0%）が CR，8 例（80.0%）が SD，1 例（10.0%）が PD であった．奏効割合（CR＋PR）は，M 療法ではコース 4 で 0.0%，コース 6 で 12.5%, 最終コースで 11.1%であり , G 療法ではコース 4 で 10.0%, コース 6 で 12.5%, 最終コースで 10.0%であった．

表 2.7.6.2.2.3.1.2-4　RECIST 効果判定：最良総合効果（FAS）

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

CR＝完全奏効，N＝被験者数，NE＝評価不能，PD＝進行，PR＝部分奏効，SD＝安定

1）被験者番号 17G，21G：2 例ともベースラインの時点で標的・非標的ともに病変なしであったため，最良総合効果の判定は不要．

2）被験者番号 18G：5 コース完遂，追加コース希望なしのため，コース 6 は行っていないため，最良総合効果の判定は不要．

3）被験者番号 11G：コース 4 後に増悪中止となり，コース 4 の最良総合効果は判定されているが，RECIST の治療完了/中止後の CRF が回収されていないため，最終コースの最良総合効果のデータは欠測．

4）被験者番号 24M：コース 6 治療中に増悪中止となり，コース 6 の最良総合効果は判定されているが，RECIST の治療完了/中止後の CRF が回収されていないため，最終コースの最良総合効果のデータは欠測．

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-10

2.7.6.2.2.3.2 追跡調査

追跡調査結果に基づく被験者の転帰について集計した結果を表 2.7.6.2.2.3.2-1 に示した．また，全生存期間，無病生存期間及び無増悪生存期間に関する Kaplan-Meier 生存曲線をそれぞれ図 2.7.6.2.2.3.2-1，図 2.7.6.2.2.3.2-2 及び図 2.7.6.2.2.3.2-3 に示した．

M 療法の 11 例のうち，2014 年度前期，2014 年度後期及び 2015 年度前期で生存が確認された被験者は，それぞれ 6 例（54.5%），7 例（63.6%）及び 9 例（81.6%）で，死亡が確認された被験者は，2014 年度後期及び 2015 年度前期でそれぞれ 1 例（9.1%）であり，2014 年度前期で死亡が確認された被験者はなかった．また，増悪が確認された被験者は，2014 年度後期及び 2015 年度前期でそれぞれ 3 例（27.3%）及び 2 例（18.2%）であり，2014 年度前期で増悪が確認された被験者はなかった．

G 療法の 14 例のうち，死亡が確認された被験者は 2014 年度後期での 1 例（7.1%）のみであった．また，増悪が確認された被験者は，2014 年度後期及び 2015 年度前期共に 2 例（14.3%）であり，2014 年度前期で増悪が確認された被験者はなかった．

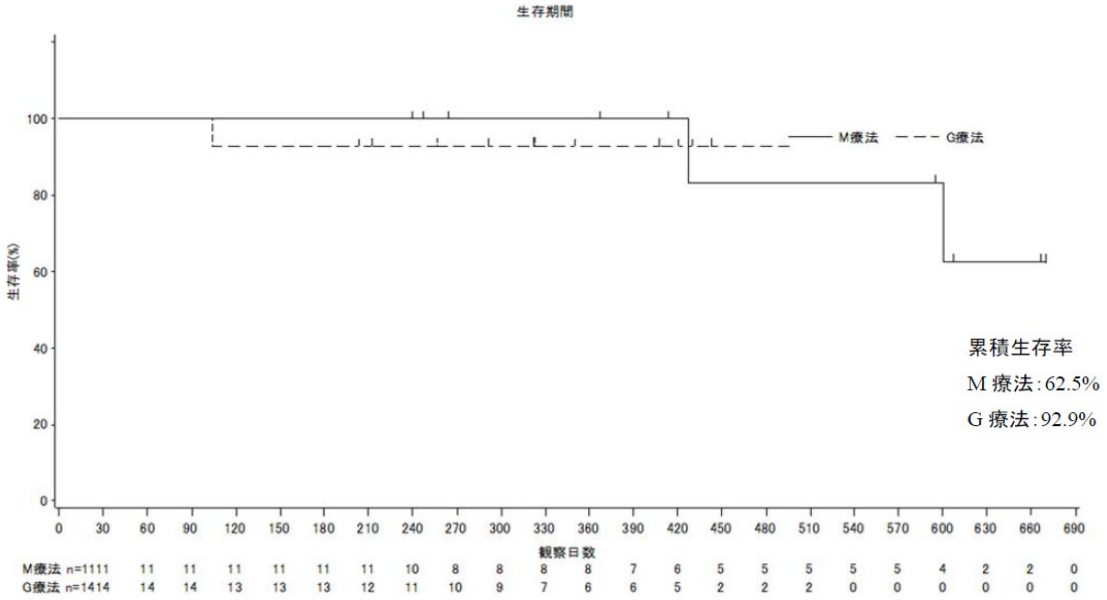
M 療法と G 療法では追跡期間の違いがあるため直接比較することはできないが，登録日を開始日とした追跡調査の結果，全生存期間についての M 療法（11 例）及び G 療法（14 例）の累積生存率は，それぞれ 62.5%，92.9%であった．同様に，無病生存期間についての累積生存率は，それぞれ 37.4%，61.7%であった．また，無増悪生存期間についての累積生存率は，それぞれ 36.6%，61.7%であった．

表 2.7.6.2.2.3.2-1 追跡調査における評価

年度	項目		M 療法 (N=11)	G 療法 (N=14)	療法合計 (N=25)
2014 年度前期	後治療の有無	なし	5 (45.5)	2 (14.3)	7 (28.0)
		あり	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.0)
	増悪の有無	増悪なし	6 (54.5)	2 (14.3)	8 (32.0)
		増悪あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	転帰	生存	6 (54.5)	2 (14.3)	8 (32.0)
		死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2014 年度後期	後治療の有無	なし	2 (18.2)	8 (57.1)	10 (40.0)
		あり	6 (54.5)	3 (21.4)	9 (36.0)
	増悪の有無	増悪なし	5 (45.5)	9 (64.3)	14 (56.0)
		増悪あり	3 (27.3)	2 (14.3)	5 (20.0)
	転帰	生存	7 (63.6)	10 (71.4)	17 (68.0)
		死亡	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (8.0)
2015 年度前期	後治療の有無	なし	0 (0.0)	6 (42.9)	6 (24.0)
		あり	10 (90.9)	7 (50.0)	17 (68.0)
	増悪の有無	増悪なし	6 (54.5)	10 (71.4)	16 (64.0)
		増悪あり	2 (18.2)	2 (14.3)	4 (16.0)
	転帰	生存	9 (81.8)	13 (92.9)	22 (88.0)
		死亡	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.0)

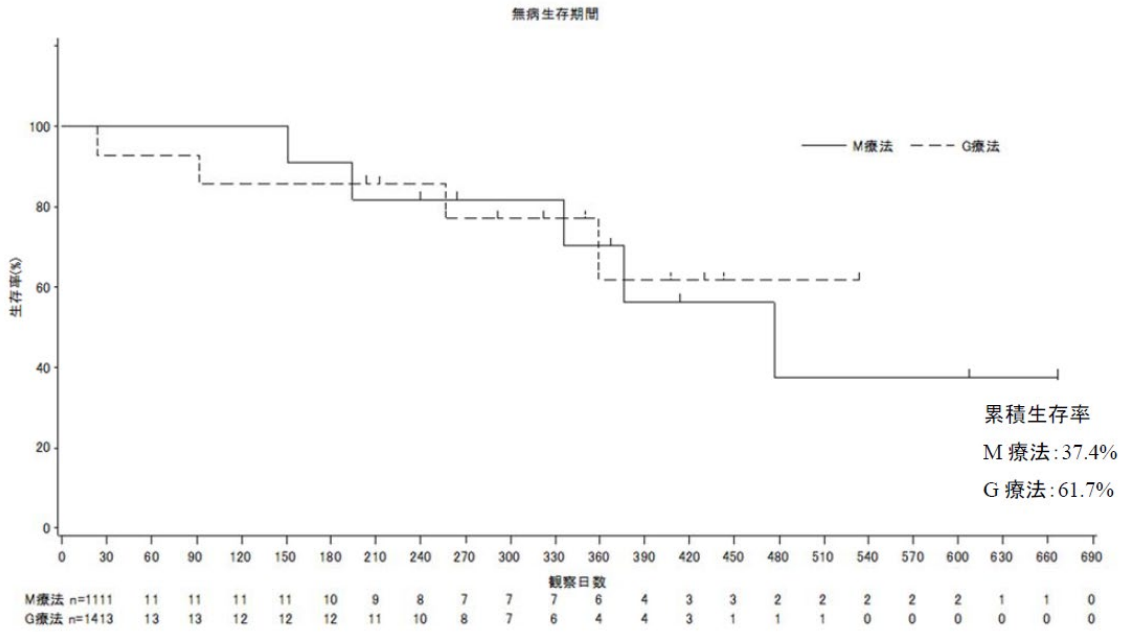
N＝被験者数
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-11

図 2.7.6.2.2.3.2-1　生存率に関する Kaplan-Meier 生存曲線（全生存期間）



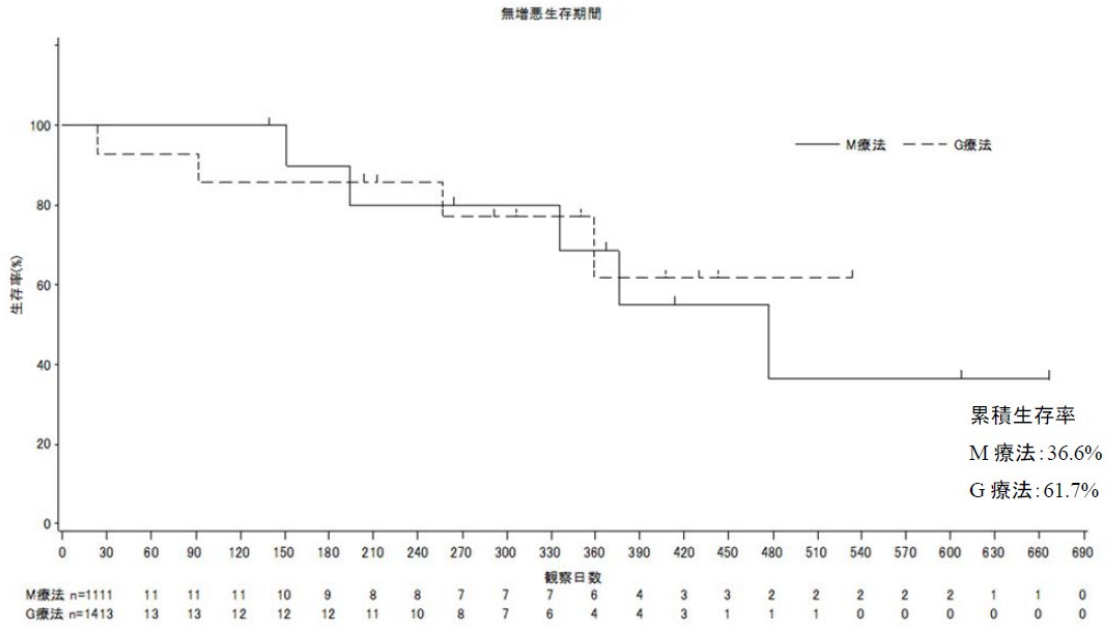
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：図 11-1

図 2.7.6.2.2.3.2-2　生存率に関する Kaplan-Meier 生存曲線（無病生存期間）



引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：図 11-2

図 2.7.6.2.2.3.2-3　生存率に関する Kaplan-Meier 生存曲線（無増悪生存期間）



引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：図 11-3

2.7.6.2.2.3.3　HACA 産生

HACA の産生は，投与後の測定値が得られなかった被験者 3 例（被験者番号 : 15G，16G，22M）を除く 22 例のうち，15 例（68.2%）に認められた．陽性例は全て 1 コース目終了後に確認された．中和抗体は，HACA 陽性例 15 例中 11 例（73.3%）に認められた．

2.7.6.2.2.3.4　免疫解析（ADCC 活性）

M 療法 5 例（被験者番号 : 01M，02M，03M，04M，05M）は，健常人による予備実験の経験に基づき，白血球を好中球と単核球に分離してそれぞれの ADCC 活性を測定した．その後，患者検体においては好中球と単核球に分離することが困難であると判断し，残りの被験者番号 06M から 25G（M 療法 6 例，G 療法 14 例）は好中球を分離しないで ADCC 活性を測定した．患者血液においては，治療や病態の影響により正常ヒト血液と血液状態が異なる可能性があるため，末梢血単核細胞層と好中球層が明確に分離されないことがある．M 療法，G 療法共に ADCC 活性の測定と免疫細胞の治療による経時的動態は，計測可能であった．ADCC 活性は M 療法，G 療法ともに認められかつ E/T=10 とした際での活性値は同等レベルを示し，当該免疫療法期間中は維持されていたことが示唆された．G 療法においてナチュラルキラー（natural killer : NK）細胞数の経時的な上昇傾向が認められた．ADCC 活性と好中球，NK 細胞及び単球の相関を明確に示唆するデータは得られなかった．

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

まり G 療法において ADCC 活性が経時的に維持できる傾向にあった．

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

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

2.7.6.2.2.3.5 有効性の結論

腫瘍縮小効果の検討では，治療完了又は中止時点での INRC 効果判定結果は，M 療法で 1 例（12.5%）が CR，1 例（12.5%）が PR，5 例（62.5%）が NR/SD で，1 例（12.5%）が PD であった．一方，G 療法では 1 例（10.0%）が CR，2 例（20.0%）が PR，5 例（50.0%）が NR/SD で，2 例（20.0%）が PD であった．また，RECIST 効果判定に基づく最良総合効果の集計結果は，M 療法の最終コースで 1 例（11.1%）が PR，8 例（88.9%）が SD で，PD の被験者はなかった．一方，G 療法の最終コースでは 1 例（10.0%）が CR，8 例（80.0%）が SD，1 例（10.0%）が PD であり，M 療法，G 療法ともに奏効例が認められ，特に G 療法では完全奏効例もみられた．

M 療法と G 療法では追跡期間の違いがあるため直接比較することはできないが，登録日を開始日とした追跡調査の結果，全生存期間についての M 療法（11 例）及び G 療法（14 例）の累積生存率は，それぞれ 62.5%及び 92.9%であった．同様に，無病生存期間についての累積生存率は，それぞれ 37.4%及び 61.7%であった．また，無増悪生存期間についての累積生存率は，それぞれ 36.6%及び 61.7%であった．

HACA の産生は，投与後の測定値が得られなかった被験者 3 例（被験者番号：15G，16G，22M）を除く 22 例のうち，15 例（68.2%）に認められた．陽性例は全てコース 1 終了後に確認された．中和抗体は，HACA 陽性例 15 例中 11 例（73.3%）に認められた．

免疫解析では，M 療法，G 療法ともに ADCC 活性の測定と免疫細胞の治療による経時的動態は，計測可能であった．ADCC 活性は M 療法，G 療法ともに測定可能かつ E/T=10 とした際での活性値は同等レベルを示し，当該免疫療法期間中は維持されていたことが示唆された．G 療法において NK 細胞数の経時的な上昇傾向が認められた．ADCC 活性と好中球，NK 細胞及び単球の相関を明確に示唆するデータは得られなかった．

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

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

した.

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

2.7.6.2.2.4 安全性の評価

2.7.6.2.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬が投与された被験者数は第 I 相 12 例（M 療法 6 例，G 療法 6 例），第 IIa 相 13 例（M 療法 5 例，G 療法 8 例）で合計 25 例であった.

IL-2 レジメンでは，M 療法の 1 例（被験者番号：05M）で，2 コース目に発現した非特異的 DLT（Grade 3 の低カリウム血症）により，コース 4 及び 6 でのテセロイキンの用量レベルが－1，OP-08 の用量レベルが 0 となり，G 療法の 1 例（被験者番号：18G）で，2 コース目に発現した第 I 相の非特異的 DLT の基準に該当する有害事象（Grade 3 の低カリウム血症）により，コース 4 でのテセロイキンの用量レベルが－1，OP-08 の用量レベルが 0 となった.

CSF レジメンでは，G 療法の 1 例（被験者番号：21G）で，1 コース目で発現した第 I 相の非特異的 DLT の基準に該当する有害事象（コース 1 に 7 日を超える Grade 3 の食欲不振）により，コース 3 及び 5 でのフィルグラスチムの用量レベルが 0，OP-08 の用量レベルが 0 となった.

その他の被験者では，DLT の発現による治験薬の用量レベルの変更は行われなかった.

また，体重減少・増加による投与量の変更が G 療法の 1 例（被験者番号：12G）で，体重増加による投与量の変更が M 療法の 1 例（被験者番号：20M）で行われた.

2.7.6.2.2.4.2 DLT の発現状況（第 I 相パート）

M 療法，G 療法別に被験者ごとの DLT 発現件数を表 2.7.6.2.2.4.2-1 に示した.

1 コース目に実施した CSF レジメンによる治療では，M 療法，G 療法ともに DLT を発現した被験者はなかった．一方，2 コース目の 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 及び非特異的 DLT の発現例が各 1 例（8.3%）であった.

DLT を発現した 2 例のうち，テセロイキン特異的 DLT を発現した 1 例（被験者番号：01M）では，Grade 4 の血小板数減少が発現した．また，非特異的 DLT を発現した 1 例（被験者番号：05M）では，他の DLT に分類されない Grade 3 の非血液毒性（低カリウム血症）が発現した.

また，第 I 相パートにおける用量探索の結果，M 療法では，ミリモスチム，OP-08 ともに開始用量のレベル 1（600 万単位/m^2，17.5 mg/m^2）を，G 療法では，フィルグラスチム，OP-08 ともに開始用量のレベル 1（5 μg/kg，17.5 mg/m^2）を推奨用量に決定した．また，IL-2 レジメンにおいては，OP-08 は開始用量のレベル 1（17.5 mg/m^2）を，テセロイキンは増量コホートの検討なく，開始用量のレベル 0（75 万単位/m^2（1 週目），100 万単位/m^2（2 週目））

を推奨用量に決定した.

表 2.7.6.2.2.4.2-1　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	0/6	0/6
コース 2	2/6	0/6

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-1

2.7.6.2.2.4.3　有害事象

2.7.6.2.2.4.3.1　有害事象の発現状況

FAS における有害事象及び副作用の集計結果を表 2.7.6.2.2.4.3.1-1（M 療法）及び表 2.7.6.2.2.4.3.1-2（G 療法）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 療法ともに，OP-08 を含むプロトコール治療を構成する全ての薬剤で 100%であった.

Grade 4 以上の有害事象の発現割合は, M 療法で 27.3%であり, G 療法で 28.6%であった.

また，Grade 4 以上の副作用の発現割合は，M 療法で 27.3%，G 療法で 28.6%であった.

プロトコール治療の中止に至った有害事象の発現割合は, M 療法で 18.2%, G 療法で 14.3%であった.

また，プロトコール治療の中止に至った副作用の発現割合は，M 療法で 18.2%，G 療法で 14.3%であった.

表 2.7.6.2.2.4.3.1-1　有害事象及び副作用の集計：M 療法（FAS）

事象	対象例数	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	11	100.0 (76.2 - 100.0)
副作用	11	11	100.0 (76.2 - 100.0)
Grade 4 以上の有害事象	11	3	27.3 (6.0 - 61.0)
Grade 4 以上の副作用	11	3	27.3 (6.0 - 61.0)
中止に至った有害事象	11	2	18.2 (2.3 - 51.8)
中止に至った副作用	11	2	18.2 (2.3 - 51.8)

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-6 を改変

表 2.7.6.2.2.4.3.1-2　有害事象及び副作用の集計：G 療法（FAS）

事象	対象例数	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	14	14	100.0 (80.7 - 100.0)
副作用	14	14	100.0 (80.7 - 100.0)
Grade 4 以上の有害事象	14	4	28.6 (8.4 - 58.1)
Grade 4 以上の副作用	14	4	28.6 (8.4 - 58.1)
中止に至った有害事象	14	2	14.3 (1.8 - 42.8)
中止に至った副作用	14	2	14.3 (1.8 - 42.8)

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-7 を改変

2.7.6.2.2.4.3.2　有害事象の発現割合

（1）有害事象

FAS で報告された全有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.2.2.4.3.2-1（M 療法）及び表 2.7.6.2.2.4.3.2-2（G 療法）に，FAS における各コースの有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.2.4.3.2-3 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%，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（M 療法：18.2%，G 療法：64.3%，以下同順），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.

また，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%，100.0%，88.9%，100.0%，88.9%，88.9%及び 62.5%であり，G 療法ではコース 1～7 でそれぞれ 100.0%，100.0%，91.7%，100.0%，90.9%，72.7%及び 72.7%であった.

表 2.7.6.2.2.4.3.2-1 全有害事象：M 療法（FAS）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	M 療法 (N=11) 例数（%）
胃腸障害		10 (90.9)
	悪心	5 (45.5)
	下痢	5 (45.5)
	歯肉痛	1 (9.1)
	腹痛	1 (9.1)
	便秘	9 (81.8)
	嘔吐	9 (81.8)
	齲歯	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		11 (100.0)
	カテーテル留置部位紅斑	1 (9.1)
	悪寒	5 (45.5)
	顔面浮腫	5 (45.5)
	倦怠感	8 (72.7)
	限局性浮腫	1 (9.1)
	全身性浮腫	1 (9.1)
	注射部位反応	1 (9.1)
	発熱	11 (100.0)
	疲労	1 (9.1)
	末梢性浮腫	2 (18.2)
	疼痛	11 (100.0)
	酩酊感	1 (9.1)
感染症および寄生虫症		5 (45.5)
	医療機器関連感染	3 (27.3)
	上気道感染	3 (27.3)
	尿道炎	1 (9.1)
眼障害		2 (18.2)
	眼窩周囲浮腫	1 (9.1)
	視神経障害	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害		1 (9.1)
	背部痛	1 (9.1)
血液およびリンパ系障害		11 (100.0)
	貧血	11 (100.0)
血管障害		9 (81.8)
	ほてり	2 (18.2)
	高血圧	8 (72.7)
	潮紅	1 (9.1)
	低血圧	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		9 (81.8)
	アレルギー性鼻炎	1 (9.1)
	咳嗽	5 (45.5)
	呼吸抑制	1 (9.1)
	低酸素症	2 (18.2)
	肺臓炎	1 (9.1)
	鼻出血	2 (18.2)
	鼻漏	2 (18.2)
耳および迷路障害		1 (9.1)
	回転性めまい	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症		1 (9.1)
	挫傷	1 (9.1)

表 2.7.6.2.2.4.3.2-1　全有害事象：M 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	M 療法 (N=11) 例数（%）
神経系障害		7 (63.6)
	傾眠	1 (9.1)
	振戦	2 (18.2)
	頭痛	4 (36.4)
	味覚異常	1 (9.1)
腎および尿路障害		5 (45.5)
	血尿	4 (36.4)
	蛋白尿	4 (36.4)
	尿閉	1 (9.1)
	白血球尿	3 (27.3)
代謝および栄養障害		11 (100.0)
	高カリウム血症	2 (18.2)
	高カルシウム血症	1 (9.1)
	高ナトリウム血症	1 (9.1)
	食欲減退	7(63.6)
	脱水	1 (9.1)
	低アルブミン血症	11 (100.0)
	低カリウム血症	9 (81.8)
	低ナトリウム血症	10 (90.9)
	低リン酸血症	7 (63.6)
皮膚および皮下組織障害		9 (81.8)
	そう痒症	8 (72.7)
	紅斑	1 (9.1)
	水疱性皮膚炎	1 (9.1)
	多形紅斑	1 (9.1)
	斑状丘疹状皮疹	1 (9.1)
	蕁麻疹	5 (45.5)
免疫系障害		1 (9.1)
	アナフィラキシー反応	1 (9.1)
臨床検査		11 (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)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (90.9)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (81.8)
	血小板数減少	10 (90.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)
	血中クレアチニン増加	6 (54.5)
	血中ビリルビン増加	2 (18.2)
	血中尿素	1 (9.1)
	血中尿素増加	1 (9.1)
	好中球数減少	11 (100.0)
	心電図ＱＴ延長	1 (9.1)
	体重減少	4 (36.4)
	体重増加	5 (45.5)
	尿中ケトン体陽性	1 (9.1)
	白血球数減少	7 (63.6)

N＝被験者数
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-8 を改変

表 2.7.6.2.2.4.3.2-2 全有害事象：G 療法（FAS）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14) 例数（%）
胃腸障害		14 (100.0)
	イレウス	1 (7.1)
	悪心	8 (57.1)
	下痢	10 (71.4)
	口唇炎	1 (7.1)
	腹痛	1 (7.1)
	便秘	11 (78.6)
	嘔吐	11 (78.6)
	肛門の炎症	1 (7.1)
	肛門出血	1 (7.1)
	膵炎	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		14 (100.0)
	悪寒	6 (42.9)
	顔面浮腫	10 (71.4)
	倦怠感	12 (85.7)
	限局性浮腫	1 (7.1)
	注射部位反応	1 (7.1)
	発熱	13 (92.9)
	疲労	1 (7.1)
	末梢性浮腫	3 (21.4)
	疼痛	14 (100.0)
感染症および寄生虫症		5 (35.7)
	医療機器関連感染	4 (28.6)
	肺感染	1 (7.1)
眼障害		2 (14.3)
	眼瞼紅斑	1 (7.1)
	視力低下	1 (7.1)
血液およびリンパ系障害		10 (71.4)
	貧血	10 (71.4)
	脾腫	1 (7.1)
血管障害		10 (71.4)
	ほてり	3 (21.4)
	高血圧	6 (42.9)
	潮紅	1 (7.1)
	低血圧	6 (42.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		13 (92.9)
	咳嗽	9 (64.3)
	呼吸困難	1 (7.1)
	口腔咽頭不快感	1 (7.1)
	低酸素症	9 (64.3)
	鼻出血	1 (7.1)
	鼻漏	1 (7.1)
耳および迷路障害		1 (7.1)
	聴覚障害	1 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症		2(14.3)
	骨折	1 (7.1)
	擦過傷	1 (7.1)

表 2.7.6.2.2.4.3.2-2 全有害事象：G 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14) 例数（%）
心臓障害		2 (14.3)
	心室性不整脈	1 (7.1)
	心不全	1 (7.1)
神経系障害		4(28.6)
	振戦	1 (7.1)
	頭痛	3 (21.4)
	末梢性感覚ニューロパチー	1 (7.1)
腎および尿路障害		7 (50.0)
	血尿	4 (28.6)
	蛋白尿	5 (35.7)
	尿閉	5 (35.7)
	白血球尿	3 (21.4)
精神障害		1 (7.1)
	不安	1 (7.1)
代謝および栄養障害		14 (100.0)
	高カリウム血症	2 (14.3)
	高カルシウム血症	1 (7.1)
	高ナトリウム血症	1 (7.1)
	高マグネシウム血症	2 (14.3)
	食欲減退	10 (71.4)
	脱水	1 (7.1)
	低アルブミン血症	14 (100.0)
	低カリウム血症	9 (64.3)
	低ナトリウム血症	9 (64.3)
	低マグネシウム血症	2 (14.3)
	低リン酸血症	9 (64.3)
皮膚および皮下組織障害		12 (85.7)
	そう痒症	7 (50.0)
	汗疹	1 (7.1)
	紅斑	1 (7.1)
	紫斑	1 (7.1)
	多形紅斑	3 (21.4)
	剥脱性皮膚炎	1 (7.1)
	発疹	3 (21.4)
	斑状丘疹状皮疹	2 (14.3)
	皮膚乾燥	3 (21.4)
	皮膚腫脹	1 (7.1)
	蕁麻疹	5 (35.7)
免疫系障害		4 (28.6)
	過敏症	4 (28.6)
臨床検査		14 (100.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (100.0)
	アミラーゼ増加	1 (7.1)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (92.9)
	リパーゼ増加	1 (7.1)
	リンパ球数減少	1 (7.1)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (78.6)

表 2.7.6.2.2.4.3.2-2　全有害事象：G 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14) 例数（%）
	血小板数減少	11 (78.6)
	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (28.6)
	血中クレアチニン増加	5 (35.7)
	血中ビリルビン増加	4 (28.6)
	血中尿素増加	1 (7.1)
	好中球数減少	12 (85.7)
	心電図ＱＴ延長	2 (14.3)
	体重減少	8 (57.1)
	体重増加	5 (35.7)
	尿量減少	1 (7.1)
	白血球数減少	8 (57.1)

N＝被験者数
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-9 を改変

表 2.7.6.2.2.4.3.2-3　各コースにおける有害事象の発現：M 療法及び G 療法（FAS）

	M 療法		G 療法	
コース	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-PI_CSR_本文：表 12-10 及び 12-11 を改変，編集

（2）副作用

FAS で報告された全副作用を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.2.2.4.3.2-4（M 療法）及び表 2.7.6.2.2.4.3.2-5（G 療法）に，FAS における各コースの副作用の発現状況を表 2.7.6.2.2.4.3.2-6 に示した.

M 療法で発現割合が高かった副作用は，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副作用は，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副作用（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%），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副作用（発現割合の差が 20%以上）は，低酸素症（M 療法：18.2%，G 療法：64.3%，以下同順），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%）及び皮膚乾燥（0.0%，21.4%）であった.

また，各コースにおける副作用の発現割合は，M 療法ではコース 1～7 でそれぞれ 100%，100%，88.9%，100%，88.9%，88.9%及び 62.5%であり，G 療法ではコース 1～7 でそれぞれ 100%，100%，91.7%，100%，90.9%，72.7%及び 72.7%であった.

表 2.7.6.2.2.4.3.2-4 全副作用：M 療法（FAS）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	M 療法 (N=11) 例数（%）
胃腸障害		10 (90.9)
	悪心	5 (45.5)
	下痢	5 (45.5)
	歯肉痛	1 (9.1)
	腹痛	1 (9.1)
	便秘	9 (81.8)
	嘔吐	9 (81.8)
	齲歯	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		11 (100.0)
	悪寒	5 (45.5)
	顔面浮腫	5 (45.5)
	倦怠感	8 (72.7)
	限局性浮腫	1 (9.1)
	全身性浮腫	1 (9.1)
	注射部位反応	1 (9.1)
	発熱	11 (100.0)
	疲労	1 (9.1)
	末梢性浮腫	2 (18.2)
	疼痛	11 (100.0)
感染症および寄生虫症		2 (18.2)
	上気道感染	2 (18.2)
	尿道炎	1 (9.1)
眼障害		2 (18.2)
	眼窩周囲浮腫	1 (9.1)
	視神経障害	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害		1 (9.1)
	背部痛	1 (9.1)
血液およびリンパ系障害		11 (100.0)
	貧血	11 (100.0)
血管障害		9 (81.8)
	ほてり	2 (18.2)
	高血圧	8 (72.7)
	潮紅	1 (9.1)
	低血圧	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		9 (81.8)
	アレルギー性鼻炎	1 (9.1)
	咳嗽	5 (45.5)
	呼吸抑制	1 (9.1)
	低酸素症	2 (18.2)
	肺臓炎	1 (9.1)
	鼻出血	2 (18.2)
	鼻漏	2 (18.2)
耳および迷路障害		1 (9.1)
	回転性めまい	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症		1 (9.1)
	挫傷	1 (9.1)
神経系障害		6 (54.5)
	振戦	2 (18.2)
	頭痛	4 (36.4)
	味覚異常	1 (9.1)

表 2.7.6.2.2.4.3.2-4 全副作用：M 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	M 療法 (N=11) 例数（%）
腎および尿路障害		5 (45.5)
	血尿	4 (36.4)
	蛋白尿	3 (27.3)
	尿閉	1 (9.1)
	白血球尿	3 (27.3)
代謝および栄養障害		11 (100.0)
	高カリウム血症	2 (18.2)
	高カルシウム血症	1 (9.1)
	高ナトリウム血症	1 (9.1)
	食欲減退	7(63.6)
	脱水	1 (9.1)
	低アルブミン血症	11 (100.0)
	低カリウム血症	9 (81.8)
	低ナトリウム血症	10 (90.9)
	低リン酸血症	6 (54.5)
皮膚および皮下組織障害		9 (81.8)
	そう痒症	8 (72.7)
	紅斑	1 (9.1)
	水疱性皮膚炎	1 (9.1)
	多形紅斑	1 (9.1)
	斑状丘疹状皮疹	1 (9.1)
	蕁麻疹	4 (36.4)
臨床検査		11 (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)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (90.9)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (81.8)
	血小板数減少	10 (90.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)
	血中クレアチニン増加	6 (54.5)
	血中ビリルビン増加	2 (18.2)
	血中尿素	1 (9.1)
	血中尿素増加	1 (9.1)
	好中球数減少	11 (100.0)
	心電図ＱＴ延長	1 (9.1)
	体重減少	4 (36.4)
	体重増加	5 (45.5)
	尿中ケトン体陽性	1 (9.1)
	白血球数減少	7 (63.6)

N＝被験者数
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-12 を改変

表 2.7.6.2.2.4.3.2-5 全副作用：G 療法（FAS）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14) 例数（%）
胃腸障害		14 (100.0)
	イレウス	1 (7.1)
	悪心	8 (57.1)
	下痢	10 (71.4)
	口唇炎	1 (7.1)
	腹痛	1 (7.1)
	便秘	11 (78.6)
	嘔吐	11 (78.6)
	肛門の炎症	1 (7.1)
	肛門出血	1 (7.1)
	膵炎	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		14 (100.0)
	悪寒	6 (42.9)
	顔面浮腫	10 (71.4)
	倦怠感	12 (85.7)
	限局性浮腫	1 (7.1)
	注射部位反応	1 (7.1)
	発熱	13 (92.9)
	疲労	1 (7.1)
	末梢性浮腫	3 (21.4)
	疼痛	14 (100.0)
感染症および寄生虫症		1 (7.1)
	医療機器関連感染	1 (7.1)
眼障害		2 (14.3)
	眼瞼紅斑	1 (7.1)
	視力低下	1 (7.1)
血液およびリンパ系障害		10 (71.4)
	貧血	10 (71.4)
	脾腫	1 (7.1)
血管障害		10 (71.4)
	ほてり	3 (21.4)
	高血圧	6 (42.9)
	潮紅	1 (7.1)
	低血圧	6 (42.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		13 (92.9)
	咳嗽	9 (64.3)
	呼吸困難	1 (7.1)
	口腔咽頭不快感	1 (7.1)
	低酸素症	9 (64.3)
	鼻出血	1 (7.1)
	鼻漏	1 (7.1)
耳および迷路障害		1 (7.1)
	聴覚障害	1 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症		1 (7.1)
	擦過傷	1 (7.1)
心臓障害		2 (14.3)
	心室性不整脈	1 (7.1)
	心不全	1 (7.1)

表 2.7.6.2.2.4.3.2-5 全副作用：G 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14) 例数（%）
神経系障害		4(28.6)
	振戦	1 (7.1)
	頭痛	3 (21.4)
	末梢性感覚ニューロパチー	1 (7.1)
腎および尿路障害		7 (50.0)
	血尿	4 (28.6)
	蛋白尿	5 (35.7)
	尿閉	5 (35.7)
	白血球尿	3 (21.4)
精神障害		1 (7.1)
	不安	1 (7.1)
代謝および栄養障害		14 (100.0)
	高カリウム血症	2 (14.3)
	高カルシウム血症	1 (7.1)
	高ナトリウム血症	1 (7.1)
	高マグネシウム血症	2 (14.3)
	食欲減退	10 (71.4)
	脱水	1 (7.1)
	低アルブミン血症	14 (100.0)
	低カリウム血症	9 (64.3)
	低ナトリウム血症	9 (64.3)
	低マグネシウム血症	2 (14.3)
	低リン酸血症	9 (64.3)
皮膚および皮下組織障害		12 (85.7)
	そう痒症	7 (50.0)
	汗疹	1 (7.1)
	紅斑	1 (7.1)
	紫斑	1 (7.1)
	多形紅斑	3 (21.4)
	剥脱性皮膚炎	1 (7.1)
	発疹	3 (21.4)
	斑状丘疹状皮疹	2 (14.3)
	皮膚乾燥	3 (21.4)
	皮膚腫脹	1 (7.1)
	蕁麻疹	5 (35.7)
免疫系障害		4 (28.6)
	過敏症	4 (28.6)
臨床検査		14 (100.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (100.0)
	アミラーゼ増加	1 (7.1)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (92.9)
	リパーゼ増加	1 (7.1)
	リンパ球数減少	1 (7.1)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (78.6)
	血小板数減少	11 (78.6)
	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (28.6)
	血中クレアチニン増加	5 (35.7)
	血中ビリルビン増加	4 (28.6)
	血中尿素増加	1 (7.1)
	好中球数減少	12 (85.7)

表 2.7.6.2.2.4.3.2-5　全副作用：G 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14) 例数（%）
	心電図ＱＴ延長	2 (14.3)
	体重減少	8 (57.1)
	体重増加	5 (35.7)
	尿量減少	1 (7.1)
	白血球数減少	8 (57.1)

N＝被験者数
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 12-13 を改変

表 2.7.6.2.2.4.3.2-6　各コースにおける副作用の発現：M 療法及び G 療法（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) [491]	14	14 (100.0, 80.7 - 100.0) [1051]
コース 2	10	10 (100.0, 74.1 - 100.0) [431]	12	12 (100.0, 77.9 - 100.0) [830]
コース 3	9	8 (88.9, 51.8 - 99.7) [274]	12	11 (91.7, 61.5 - 99.8) [387]
コース 4	9	9 (100.0, 71.7 - 100.0) [512]	12	12 (100.0, 77.9 - 100.0) [519]
コース 5	9	8 (88.9, 51.8 - 99.7) [351]	11	10 (90.9, 58.7 - 99.8) [254]
コース 6	9	8 (88.9, 51.8 - 99.7) [350]	11	8 (72.7, 39.0 - 94.0) [420]
コース 7	8	5 (62.5, 24.5 - 91.5) [165]	11	8 (72.7, 39.0 - 94.0) [147]

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-PI_CSR_本文：表 12-14 及び 12-15 を改変，編集

2.7.6.2.2.4.3.3　有害事象の分析

（1）有害事象の重症度

FAS における有害事象の重症度別の発現例数を表 2.7.6.2.2.4.3.3-1（M 療法）及び表 2.7.6.2.2.4.3.3-2（G 療法）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 であり，Grade 5 の有害事象は発現しなかった．

M 療法で発現した 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%），Grade 3 の主な有害事象は，好中球数減少（63.6%），発熱（36.4%），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．

G 療法で発現した 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．また，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．

M 療法，G 療法とも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．

表 2.7.6.2.2.4.3.3-1　有害事象の重症度別発現例数の集計：M 療法（FAS）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	M 療法 (N=11)					
		Grade 0 例数（%）	Grade 1 例数（%）	Grade 2 例数（%）	Grade 3 例数（%）	Grade 4 例数（%）	Grade 5 例数（%）
胃腸障害		2 (18.2)	9 (81.8)	4 (36.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	1 (9.1)	3 (27.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	1 (9.1)	3 (27.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉痛	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	0 (0.0)	8 (72.7)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	0 (0.0)	7 (63.6)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	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		0 (0.0)	11 (100.0)	8(72.7)	5(45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪寒	0 (0.0)	5 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面浮腫	0 (0.0)	3 (27.3)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	倦怠感	0 (0.0)	6 (54.5)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	限局性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性浮腫	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	0 (0.0)	2 (18.2)	4 (36.4)	5（45.5）	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	0 (0.0)	6 (54.5)	5 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	酩酊感	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		0 (0.0)	1 (9.1)	3(27.3)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害		0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	視神経障害	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2.4.3.3-1　有害事象の重症度別発現例数の集計：M 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）　基本語（PT）	M 療法 (N=11)					
	Grade 0 例数（%）	Grade 1 例数（%）	Grade 2 例数（%）	Grade 3 例数（%）	Grade 4 例数（%）	Grade 5 例数（%）
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (54.5)	4 (36.4)	1 (9.1)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (54.5)	4 (36.4)	1 (9.1)	0 (0.0)
血管障害	2 (18.2)	7 (63.6)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	2 (18.2)	5 (45.5)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	7 (63.6)	2 (18.2)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	5 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸抑制	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	6 (54.5)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	5 (45.5)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	0 (0.0)	4 (36.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球尿	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2.4.3.3-1　有害事象の重症度別発現例数の集計：M 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	M 療法 (N=11)					
		Grade 0 例数（%）	Grade 1 例数（%）	Grade 2 例数（%）	Grade 3 例数（%）	Grade 4 例数（%）	Grade 5 例数（%）
代謝および栄養障害		0 (0.0)	11 (100.0)	7 (63.6)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カリウム血症	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	0 (0.0)	7 (63.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低アルブミン血症	0 (0.0)	5 (45.5)	6 (54.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	0 (0.0)	8 (72.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	0 (0.0)	10 (90.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低リン酸血症	0 (0.0)	7 (63.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		1 (9.1)	9 (81.8)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	0 (0.0)	7 (63.6)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	水疱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多形紅斑	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状丘疹状皮疹	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蕁麻疹	0 (0.0)	5 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2.4.3.3-1　有害事象の重症度別発現例数の集計：M 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）　基本語（PT）		M 療法 (N=11)					
		Grade 0 例数（%）	Grade 1 例数（%）	Grade 2 例数（%）	Grade 3 例数（%）	Grade 4 例数（%）	Grade 5 例数（%）
臨床検査		0 (0.0)	11(100.0)	10(90.9)	8 (72.7)	3 (27.3)	0 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	6 (54.5)	2 (18.2)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	4 (36.4)	2 (18.2)	4 (36.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	4 (36.4)	2 (18.2)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (36.4)	4 (36.4)	2 (18.2)	0 (0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (18.2)	4 (36.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中尿素	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中尿素増加	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	7 (63.6)	3 (27.3)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	0 (0.0)	2 (18.2)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (36.4)	2 (18.2)	1 (9.1)	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 より改変

表 2.7.6.2.2.4.3.3-2　有害事象の重症度別発現例数の集計：G 療法（FAS）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC）　基本語（PT）	G 療法 (N=14)					
	Grade 0 例数（%）	Grade 1 例数（%）	Grade 2 例数（%）	Grade 3 例数（%）	Grade 4 例数（%）	Grade 5 例数（%）
胃腸障害	1 (7.1)	14 (100.0)	7 (50.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (7.1)	6 (42.9)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	6 (42.9)	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	9 (64.3)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	9 (64.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門の炎症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	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	2 (14.3)	13 (92.9)	11 (78.6)	8 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	6 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	7 (50.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	2 (14.3)	9 (64.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (7.1)	5 (35.7)	7 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	5 (35.7)	8 (57.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	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	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (7.1)	6 (42.9)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (42.9)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾腫	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2.4.3.3-2　有害事象の重症度別発現例数の集計：G 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14)					
		Grade 0 例数（%）	Grade 1 例数（%）	Grade 2 例数（%）	Grade 3 例数（%）	Grade 4 例数（%）	Grade 5 例数（%）
血管障害		1 (7.1)	10 (71.4)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	1 (7.1)	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	潮紅	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血圧	0 (0.0)	4 (28.6)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0)	7 (50.0)	11 (78.6)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	0 (0.0)	5 (35.7)	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (64.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害		0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	聴覚障害	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害		0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室性不整脈	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心不全	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		0 (0.0)	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		0 (0.0)	7 (50.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血尿	0 (0.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蛋白尿	0 (0.0)	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿閉	0 (0.0)	1 (7.1)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球尿	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2.4.3.3-2　有害事象の重症度別発現例数の集計：G 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14)					
		Grade 0 例数（%）	Grade 1 例数（%）	Grade 2 例数（%）	Grade 3 例数（%）	Grade 4 例数（%）	Grade 5 例数（%）
精神障害		0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不安	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		0 (0.0)	13 (92.9)	10 (71.4)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カリウム血症	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高マグネシウム血症	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	0 (0.0)	10 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低アルブミン血症	0 (0.0)	5 (35.7)	9 (64.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	0 (0.0)	7 (50.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	0 (0.0)	8 (57.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低マグネシウム血症	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低リン酸血症	0 (0.0)	7 (50.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	11 (78.6)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	0 (0.0)	6 (42.9)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紫斑	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多形紅斑	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蕁麻疹	0 (0.0)	4 (28.6)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害		0 (0.0)	1 (7.1)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過敏症	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2.4.3.3-2　有害事象の重症度別発現例数の集計：G 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14)					
		Grade 0 例数（%）	Grade 1 例数（%）	Grade 2 例数（%）	Grade 3 例数（%）	Grade 4 例数（%）	Grade 5 例数（%）
臨床検査		2 (14.3)	12 (85.7)	11 (78.6)	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	0 (0.0)	7 (50.0)	3 (21.4)	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	0 (0.0)	4 (28.6)	3 (21.4)	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	0 (0.0)	4 (28.6)	2 (14.3)	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血小板数減少	0 (0.0)	3 (21.4)	1 (7.1)	7 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中尿素増加	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数減少	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (21.4)	5 (35.7)	3 (21.4)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	0 (0.0)	3 (21.4)	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数減少	0 (0.0)	2 (14.3)	4 (28.6)	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 14.4-2 より改変

（2）治療法との因果関係

FAS における治験薬との因果関係別の有害事象の発現例数を表 2.7.6.2.2.4.3.3-3（M 療法）及び表 2.7.6.2.2.4.3.3-4（G 療法）に示した.

本試験で発現した有害事象の多くが治験薬と「因果関係あり」と判定された.

M 療法で「因果関係あり」と判定された有害事象のうち，発現割合が高かった事象は，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%），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「因果関係あり」と判定された有害事象のうち，発現割合が高かった事象は，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%），血小板数減少（78.6%）であった.

表 2.7.6.2.2.4.3.3-3 有害事象の治療法との因果関係別発現例数の集計：M 療法（FAS）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	M 療法 (N=11) 因果関係なし 例数（%）	M 療法 (N=11) 因果関係あり 例数（%）
胃腸障害		0 (0.0)	10 (90.9)
	悪心	0 (0.0)	5 (45.5)
	下痢	0 (0.0)	5 (45.5)
	歯肉痛	0 (0.0)	1 (9.1)
	腹痛	0 (0.0)	1 (9.1)
	便秘	0 (0.0)	9 (81.8)
	嘔吐	0 (0.0)	9 (81.8)
	齲歯	0 (0.0)	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (18.2)	11 (100.0)
	カテーテル留置部位紅斑	1 (9.1)	0 (0.0)
	悪寒	0 (0.0)	5 (45.5)
	顔面浮腫	0 (0.0)	5 (45.5)
	倦怠感	0 (0.0)	8 (72.7)
	限局性浮腫	0 (0.0)	1 (9.1)
	全身性浮腫	0 (0.0)	1 (9.1)
	注射部位反応	0 (0.0)	1 (9.1)
	発熱	0 (0.0)	11 (100.0)
	疲労	0 (0.0)	1 (9.1)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (18.2)
	疼痛	0 (0.0)	11 (100.0)
	酩酊感	1 (9.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		3 (27.3)	2 (18.2)
	医療機器関連感染	3 (27.3)	0 (0.0)
	上気道感染	1 (9.1)	2 (18.2)
	尿道炎	0 (0.0)	1 (9.1)
眼障害		0 (0.0)	2 (18.2)
	眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	1 (9.1)
	視神経障害	0 (0.0)	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害		0 (0.0)	1 (9.1)
	背部痛	0 (0.0)	1 (9.1)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	11 (100.0)
	貧血	0 (0.0)	11 (100.0)
血管障害		0 (0.0)	9 (81.8)
	ほてり	0 (0.0)	2 (18.2)
	高血圧	0 (0.0)	8 (72.7)
	潮紅	0 (0.0)	1 (9.1)
	低血圧	0 (0.0)	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0)	9 (81.8)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (9.1)
	咳嗽	0 (0.0)	5 (45.5)
	呼吸抑制	0 (0.0)	1 (9.1)
	低酸素症	0 (0.0)	2 (18.2)
	肺臓炎	0 (0.0)	1 (9.1)
	鼻出血	0 (0.0)	2 (18.2)
	鼻漏	0 (0.0)	2 (18.2)
耳および迷路障害		0 (0.0)	1 (9.1)
	回転性めまい	0 (0.0)	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0)	1 (9.1)
	挫傷	0 (0.0)	1 (9.1)

表 2.7.6.2.2.4.3.3-3 有害事象の治療法との因果関係別発現例数の集計：M 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	M 療法 (N=11) 因果関係なし 例数（%）	M 療法 (N=11) 因果関係あり 例数（%）
神経系障害		1 (9.1)	6 (54.5)
	傾眠	1 (9.1)	0 (0.0)
	振戦	0 (0.0)	2 (18.2)
	頭痛	0 (0.0)	4 (36.4)
	味覚異常	0 (0.0)	1 (9.1)
腎および尿路障害		0 (0.0)	5 (45.5)
	血尿	0 (0.0)	4 (36.4)
	蛋白尿	1 (9.1)	3 (27.3)
	尿閉	0 (0.0)	1 (9.1)
	白血球尿	0 (0.0)	3 (27.3)
代謝および栄養障害		0 (0.0)	11 (100.0)
	高カリウム血症	0 (0.0)	2 (18.2)
	高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (9.1)
	高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (9.1)
	食欲減退	0 (0.0)	7 (63.6)
	脱水	0 (0.0)	1 (9.1)
	低アルブミン血症	0 (0.0)	11 (100.0)
	低カリウム血症	0 (0.0)	9 (81.8)
	低ナトリウム血症	0 (0.0)	10 (90.9)
	低リン酸血症	1 (9.1)	6 (54.5)
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	9 (81.8)
	そう痒症	0 (0.0)	8 (72.7)
	紅斑	0 (0.0)	1 (9.1)
	水疱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (9.1)
	多形紅斑	0 (0.0)	1 (9.1)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (9.1)
	蕁麻疹	1 (9.1)	4 (36.4)
免疫系障害		1 (9.1)	0 (0.0)
	アナフィラキシー反応	1 (9.1)	0 (0.0)
臨床検査		0 (0.0)	11 (100.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	10 (90.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	10 (90.9)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	9 (81.8)
	血小板数減少	0 (0.0)	10 (90.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (9.1)
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	6 (54.5)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	2 (18.2)
	血中尿素	0 (0.0)	1 (9.1)
	血中尿素増加	0 (0.0)	1 (9.1)
	好中球数減少	0 (0.0)	11 (100.0)
	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (9.1)
	体重減少	0 (0.0)	4 (36.4)
	体重増加	0 (0.0)	5 (45.5)
	尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	1 (9.1)
	白血球数減少	0 (0.0)	7 (63.6)

N＝被験者数
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_（14 章）：表 14.4-5 より改変

表 2.7.6.2.2.4.3.3-4 有害事象の治療法との因果関係別発現例数の集計：G 療法（FAS）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14) 因果関係なし 例数（%）	G 療法 (N=14) 因果関係あり 例数（%）
胃腸障害		0 (0.0)	14 (100.0)
	イレウス	0 (0.0)	1 (7.1)
	悪心	0 (0.0)	8 (57.1)
	下痢	0 (0.0)	10 (71.4)
	口唇炎	0 (0.0)	1 (7.1)
	腹痛	0 (0.0)	1 (7.1)
	便秘	0 (0.0)	11 (78.6)
	嘔吐	0 (0.0)	11 (78.6)
	肛門の炎症	0 (0.0)	1 (7.1)
	肛門出血	0 (0.0)	1 (7.1)
	膵炎	0 (0.0)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0)	14 (100.0)
	悪寒	0 (0.0)	6 (42.9)
	顔面浮腫	0 (0.0)	10 (71.4)
	倦怠感	0 (0.0)	12 (85.7)
	限局性浮腫	0 (0.0)	1 (7.1)
	注射部位反応	0 (0.0)	1 (7.1)
	発熱	0 (0.0)	13 (92.9)
	疲労	0 (0.0)	1 (7.1)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (21.4)
	疼痛	0 (0.0)	14 (100.0)
感染症および寄生虫症		4 (28.6)	1 (7.1)
	医療機器関連感染	3 (21.4)	1 (7.1)
	肺感染	1 (7.1)	0 (0.0)
眼障害		0 (0.0)	2 (14.3)
	眼瞼紅斑	0 (0.0)	1 (7.1)
	視力低下	0 (0.0)	1 (7.1)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	10 (71.4)
	貧血	0 (0.0)	10 (71.4)
	脾腫	0 (0.0)	1 (7.1)
血管障害		0 (0.0)	10 (71.4)
	ほてり	0 (0.0)	3 (21.4)
	高血圧	0 (0.0)	6 (42.9)
	潮紅	0 (0.0)	1 (7.1)
	低血圧	0 (0.0)	6 (42.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0)	13 (92.9)
	咳嗽	0 (0.0)	9 (64.3)
	呼吸困難	0 (0.0)	1 (7.1)
	口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (7.1)
	低酸素症	0 (0.0)	9 (64.3)
	鼻出血	0 (0.0)	1 (7.1)
	鼻漏	0 (0.0)	1 (7.1)
耳および迷路障害		0 (0.0)	1 (7.1)
	聴覚障害	0 (0.0)	1 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症		1 (7.1)	1 (7.1)
	骨折	1 (7.1)	0 (0.0)
	擦過傷	0 (0.0)	1 (7.1)

表 2.7.6.2.2.4.3.3-4 有害事象の治療法との因果関係別発現例数の集計：G 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14) 因果関係なし 例数（%）	G 療法 (N=14) 因果関係あり 例数（%）
心臓障害		0 (0.0)	2 (14.3)
	心室性不整脈	0 (0.0)	1 (7.1)
	心不全	0 (0.0)	1 (7.1)
神経系障害		0 (0.0)	4 (28.6)
	振戦	0 (0.0)	1 (7.1)
	頭痛	0 (0.0)	3 (21.4)
	末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (7.1)
腎および尿路障害		0 (0.0)	7 (50.0)
	血尿	0 (0.0)	4 (28.6)
	蛋白尿	0 (0.0)	5 (35.7)
	尿閉	0 (0.0)	5 (35.7)
	白血球尿	0 (0.0)	3 (21.4)
精神障害		0 (0.0)	1 (7.1)
	不安	0 (0.0)	1 (7.1)
代謝および栄養障害		0 (0.0)	14 (100.0)
	高カリウム血症	0 (0.0)	2 (14.3)
	高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (7.1)
	高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (7.1)
	高マグネシウム血症	0 (0.0)	2 (14.3)
	食欲減退	0 (0.0)	10 (71.4)
	脱水	0 (0.0)	1 (7.1)
	低アルブミン血症	0 (0.0)	14 (100.0)
	低カリウム血症	0 (0.0)	9 (64.3)
	低ナトリウム血症	0 (0.0)	9 (64.3)
	低マグネシウム血症	0 (0.0)	2 (14.3)
	低リン酸血症	0 (0.0)	9 (64.3)
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	12 (85.7)
	そう痒症	0 (0.0)	7 (50.0)
	汗疹	0 (0.0)	1 (7.1)
	紅斑	0 (0.0)	1 (7.1)
	紫斑	0 (0.0)	1 (7.1)
	多形紅斑	0 (0.0)	3 (21.4)
	剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (7.1)
	発疹	0 (0.0)	3 (21.4)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	2 (14.3)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	3 (21.4)
	皮膚腫脹	0 (0.0)	1 (7.1)
	蕁麻疹	0 (0.0)	5 (35.7)
免疫系障害		0 (0.0)	4 (28.6)
	過敏症	0 (0.0)	4 (28.6)
臨床検査		0 (0.0)	14 (100.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	14 (100.0)
	アミラーゼ増加	0 (0.0)	1 (7.1)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	13 (92.9)
	リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (7.1)
	リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (7.1)

表 2.7.6.2.2.4.3.3-4　有害事象の治療法との因果関係別発現例数の集計：G 療法（FAS）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	G 療法 (N=14) 因果関係なし 例数（%）	G 療法 (N=14) 因果関係あり 例数（%）
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	11 (78.6)
	血小板数減少	0 (0.0)	11 (78.6)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	4 (28.6)
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	5 (35.7)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	4 (28.6)
	血中尿素増加	0 (0.0)	1 (7.1)
	好中球数減少	0 (0.0)	12 (85.7)
	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	2 (14.3)
	体重減少	0 (0.0)	8 (57.1)
	体重増加	0 (0.0)	5 (35.7)
	尿量減少	0 (0.0)	1 (7.1)
	白血球数減少	0 (0.0)	8 (57.1)

N＝被験者数
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_（14 章）：表 14.4-6 より改変

（3）有害事象の転帰

本試験で発現した有害事象で転帰が「不明」であった事象はなかった．また，「死亡」に至った事象はなく，転帰が「後遺症あり」と判定された事象もなかった．

また，本試験では，齲歯，発熱，視神経障害，視力低下，貧血，聴覚障害，蛋白尿，高カリウム血症，低リン酸血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，血小板数減少，血中クレアチニン増加，好中球数減少，体重増加，白血球数減少の事象において転帰が「未回復」のまま追跡を終了した．追跡を終了した理由は，視神経障害については追跡期間中の発現であり「他院からの情報のため追跡不能」，視力低下については「遠視性乱視であり眼鏡で矯正することで症状安定しているため」，聴覚障害については「シスプラチン投与後の聴器毒性が疑われるため，転帰は未回復のまま終了とする．」，齲歯については「治験薬との因果関係はないと判断したため観察終了とした．」であり，その他の事象については「化学療法（後治療）を開始し因果関係の判断が不可能となったため」，「治験開始前又はベースラインと同程度のため」，「回復傾向にあり問題となる臨床症状がないため」等であった．その他の事象は，「回復」又は「軽快」と判定された．

2.7.6.2.2.4.4　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.4.4.1　死亡

本試験では死亡例はなかった．

2.7.6.2.2.4.4.2　重篤な有害事象

本試験で報告された重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.2-5 に示した.

本試験中では，重篤な有害事象が 11 例に認められ，内訳はカテーテル関連感染が 7 例（Grade 3：2 例，Grade 2：2 例，Grade 1：3 例，G 療法 4 例及び M 療法 3 例），肺感染（Grade 3，G 療法），発熱（Grade 2，M 療法），膵炎（Grade 2，G 療法），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4，G 療法）及び視神経萎縮（Grade 4，M 療法）が各 1 例であった（1 例はカテーテル関連感染及び発熱を発現した（被験者番号：05M））.

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，膵炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び視神経萎縮について各 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.

重篤な有害事象を発現した被験者の詳細（経過）を表 2.7.6.2.4-1 に示した.

表 2.7.6.2.2-5　重篤な有害事象の一覧

相	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	膵炎	膵炎	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	－	－	－
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）」については投与中止から 3 ヵ月以上経過後に報告された事象であるため，データベースに詳細が入力されていないが，重症度は「Grade 4」で，治験薬と「因果関係あり」，転帰は「未回復」と報告されている．

引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_付表 16.2.1～16.2.7-2：付表 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 より抜粋

2.7.6.2.2.4.4.3 重要な有害事象

本試験では，治験薬投与の中止を要した有害事象が第 I 相パートで 1 例に 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加），第 IIa 相パートで 3 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）発現した．

2.7.6.2.2.4.5 臨床検査

2.7.6.2.2.4.5.1 試験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査では，M 療法，G 療法とも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 療法とも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．

血液生化学検査では，M 療法のコース 2 終了時，G 療法のコース 1 終了時の ALT 及び AST の平均値がプロトコー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 ALT 及び AST 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ー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 療法ともに γ-GTP はプロトコール治療開始後の平均値がプロトコー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 療法ともに CRP はプロトコール治療開始後の各コースの平均値がプロトコー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，プロトコール治療前から 7 コース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．

尿検査では，血尿，白血球尿ともに，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．

2.7.6.2.2.4.6 PS，体重及び安全性に関連する他の観察項目

（1）PS

G 療法の 1 例で PS が 70%となったが，その他の被験者では 80%以上の PS が維持されていた．

（2）体重

M 療法，G 療法ともに，プロトコール治療前からコース 7 終了時までの全ての計測時点で顕著な体重の変化はみられなかった．

（3）安全性に関連する他の観察項目

胸部 X 線検査では，M 療法，G 療法ともにプロトコール治療開始後の異常所見はみられなかった．

胸部 CT では，M 療法のコース 2，4 及び 6 終了時に各 1 例で異常所見がみられたが，他の被験者ではみられなかった．また，G 療法では胸部 CT の異常所見はみられなかった．

安静時 12 誘導心電図検査では，M 療法のプロトコール治療前，コース 1，2，4 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．

2.7.6.2.2.4.7　安全性の結論

本試験は, 難治性神経芽腫の再発例を対象として CSF レジメン, IL-2 レジメンについて, 28 日間を 1 コースとして, 1 コース目での DLT 発現の有無を検討する第 I 相パート部分と, 再発例及び高リスク寛解例を対象として G 療法及び M 療法の全 5 コースの実行可能性を検討する第 IIa 相パート部分からなる．

第 I 相パートでは，難治性神経芽腫の再発例を対象として M 療法，G 療法について各 6 例，合計 12 例とし，先に M 療法 6 例を確認し次に G 療法 6 例を評価し，CSF レジメンと IL-2 レジメンの DLT 発現の有無を検討した．

M 療法，G 療法ともに，CSF レジメンでの 1 コース目に DLT 発現はなかった．一方，2 コース目の IL-2 レジメンでは，12 例中 2 例（16.7%）に DLT が発現した．発現した DLT は，Grade 4 の血小板減少症及び Grade 3 の低カリウム血症の各 1 件であった．

各レジメンでの治験薬の投与量は，OP-08 が CSF レジメン，IL-2 レジメンともに全被験者でレベル 1（17.5 mg/m^2/10 時間～20 時間），M 療法でのミリモスチムがレベル 1（600 万単位/m^2/2 時間），G 療法でのフィルグラスチムがレベル 1（5 μg/kg）で，IL-2 レジメンでのテセロイキンはレベル 0（1 週目：75 万単位/m^2/24 時間，2 週目：100 万単位/m^2/24 時間）であった．

IL-2 レジメンでは，M 療法の 1 例（被験者番号：05M）で，2 コース目に発現した非特異的 DLT（Grade 3 の低カリウム血症）により，コース 4 及び 6 でのテセロイキンの用量レベルが－1，OP-08 の用量レベルが 0 となった．その他の被験者では，DLT の発現による治験薬の用量レベルの変更は行われなかった. 本試験では, 第 I 相パートから治療を継続した 12 例（M 療法：6 例，G 療法：6 例）に第 IIa 相パートで新規登録した 13 例（M 療法：5 例，G 療法：8 例）を加えた 25 例（M 療法：11 例，G 療法：14 例）を対象として，主要評価項目である M 療法, G 療法の全 5 コースの完遂をはじめ, 有効性及び安全性の検討を行った．

本試験の中止例は 5 例，第 I 相は 2 例（M 療法：1 例，G 療法：1 例）でそれぞれ ALT 増加（Grade 3，コース 2），原病悪化（コース 4）であった．一方，第 IIa 相は 3 例（M 療法：1 例，G 療法：2 例）でそれぞれ骨髄抑制（Grade 4，コース 1），ALT 増加（Grade 4，コー

ス 1），原病悪化（コース 1）であった．M 療法，G 療法の全 5 コースを完遂した被験者は，20 例（M 療法：9 例，G 療法：11 例）で，全 5 コースを完遂した被験者の割合は，80.0%（M 療法；81.8%，G 療法：78.6%）となった．全 5 コース完遂例 20 例のうち，6 コース以上の投与継続となった被験者は 16 例（M 療法：8 例，G 療法：8 例）であり，M 療法，G 療法ともに高い治療継続性が得られた．

IL-2 レジメンでは，M 療法の 1 例（被験者番号：05M）で，2 コース目に発現した非特異的 DLT（Grade 3 の低カリウム血症）により，コース 4 及び 6 でのテセロイキンの用量レベルが－1，OP-08 の用量レベルが 0 となり，G 療法の 1 例（被験者番号：18G）で，2 コース目に発現した第 I 相の非特異的 DLT の基準に該当する有害事象（Grade 3 の低カリウム血症）により，コース 4 でのテセロイキンの用量レベルが－1，OP-08 の用量レベルが 0 となった．

CSF レジメンでは，G 療法の 1 例（被験者番号：21G）で，1 コース目で発現した第 I 相の非特異的 DLT の基準に該当する有害事象（コース 1 に 7 日を超える Grade 3 の食欲不振）により，コース 3 及び 5 でのフィルグラスチムの用量レベルが 0，OP-08 の用量レベルが 0 となった．

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 療法ともに，OP-08 を含むプロトコール治療を構成する全ての薬剤で 100%であった．

各コースにおける有害事象発現割合及び副作用発現割合について，M 療法と G 療法間において，大きな差は認められず，また，プロトコール治療の中止に至った有害事象及び副作用の発現割合についても，M 療法及び G 療法間の差は認められなかった．

M 療法と G 療法で発現した副作用について，ほとんどが Grade 2 以下であり，概ね問題ないと考えられた．G 療法において，低血圧，低酸素症及び顔面浮腫の発現が多かったが，これはミリモスチムに比べてフィルグラスチムでより好中球刺激作用が強いことに起因するものと考えられる．

本試験では，「死亡」に至った事象はなく，転帰が「後遺症あり」と判定された事象もなかった．

本試験中に発現した重篤な有害事象は 11 例 13 件（M 療法 4 例 6 件，G 療法 7 例 7 件）で，内訳はカテーテル関連感染が 8 件，肺感染，発熱，膵炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び視神経萎縮が各 1 件であった．視神経萎縮の転帰は「未回復」で報告されているが，その他の事象の転帰はいずれも「回復」又は「軽快」であった．

本試験で発現した有害事象並びに臨床検査値異常変動から，M 療法，G 療法ともに貧血，各種血球減少並びに肝機能の異常が注意観察を要する事象と考えられた．

PS，体重，胸部 X 線検査，胸部 CT 及び標準 12 誘導心電図検査では，臨床的に問題となる異常所見は認められなかった．

以上を踏まえて，国内の再発神経芽腫及び高リスク初回治療寛解神経芽腫に対するテセロイキン，CSF（ミリモスチム療法あるいはフィルグラスチム療法）併用 OP-08 免疫療法はともに実行可能と考えられた．

2.7.6.2.3 結論

再発及び高リスク初回治療寛解神経芽腫に対して，OP-08 とテセロイキン，M-CSF を併用する免疫療法（M 療法）及び M-CSF を G-CSF に変更した療法（G 療法）は CSF レジメン（M 療法，G 療法コース 1，3，5）及び IL-2 レジメン（コース 2，4）の各レジメンの交互使用は治療法として実施可能であり，推奨用量を同定できた．また，本試験の有効性及び安全性の検討結果から，M 療法及び G 療法ともに再発神経芽腫及び高リスク初回治療寛解神経芽腫に対する奏効例が認められた．

2.7.6.2.4 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述を表 2.7.6.2.4-1 に示す. なお, 有害事象は, 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 18.1 によりコード化した.

表 2.7.6.2.4-1　重篤な有害事象の叙述（次頁に続く）

症例番号	12G
投与群	G 療法
重篤な有害事象（Grade）	肺感染（Grade 3）
発現日	20[redacted]/8/19
転帰日	同年*/8/29
転帰	回復
性別	男性
年齢	[redacted]歳 3 ヵ月
原疾患	神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	左ヒックマンカテーテル挿入術
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	マグラックス細粒 83%/酸化マグネシウム製剤，アスベリン散 10%，注射用マキシピーム/セフェピム塩酸塩水和物，アセリオ静注液/アセトアミノフェン，ビオフェルミン R 散/耐性乳酸菌
経過　前年*/3/11	ハイリスク神経芽腫（Stage 3，poorly differentiated subtype，over 1.5 years old，NMYC 増悪なし）と診断. 治療前より腎不全を認め，寛解導入療法中に持続的血液濾過透析を実施. 治療開始 2 週間後に急性脳症を発症し人工呼吸管理. 治療中断期間中に腹部局所放射線照射を行った. 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を行った.
同年*/1/14	大量化学療法後も腫瘍残存を認めたため，追加放射線照射，レチノイン酸内服，ノギテカン療法 2 コースを行ったが，腫瘍は残存.
8/4	本試験の同意取得.
8/8	1 コース目治療開始（filgrastim 83 μg/body）.
8/11	OP-08 投与開始（12 mg/body）. 発熱（Grade 1），倦怠感（Grade 1），疼痛（Grade 2）を認めた.
8/13	悪寒を伴う発熱（40.9℃）あり，アセリオ静注にて解熱. 全身状態良好で，感染徴候は認められなかったため様子観察とした.
8/15	OP-08 投与終了後，体温は 37℃台で経過.
8/16	咳嗽が出現，体温は 37℃～38℃台前半で経過. アスベリンの内服を開始した.
8/17	再び 40℃台の発熱あり，咳嗽，鼻汁を認めたため，血液培養，鼻腔培養検査を実施.
8/18	咽頭アデノウィルス抗原陰性. 細菌による肺感染疑いにてセフェピム塩酸塩水和物の点滴開始. SPO_2 の低下（room air にて 89%）を認め，酸素 2 L/ minマスク投与開始.
8/19	鼻腔培養にて RS ウィルス抗原陽性. 本事象のため入院期間の延長を要すると判断.
8/20	咳嗽，発熱は軽快傾向.
8/21	体温は 36℃台で経過. SPO_2 も改善し（room air にて 98%），酸素吸入中止.
8/23	全身状態も改善し，退院とした.
8/29	2 コース目の治療目的で入院. 咳嗽，発熱を認めず，本事象は回復と判断.
治験薬との因果関係	関係ない
治験責任医師のコメント	RS ウィルス抗原陽性であり，一連の発熱・咳嗽等の症状の原因は RS ウィルスによるものと判断できる. 患者は兄弟との接触やプレイルームでの他患者との接触があり，感染経路に関しても不自然な点はなく，治験薬との因果関係は否定できる.

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	05M
投与群	M 療法
重篤な有害事象（Grade）	発熱（Grade 2）
発現日	20[redacted]/5/10
転帰日	同年*/5/13
転帰	回復
性別	男性
年齢	[redacted]歳
原疾患	神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ボスミン外用液，アスベリンシロップ，ファーストシン静注用，アセリオ静注液
経過　同年*/1/30 1/31 4/28 5/9 5/10 5/11 5/12 5/13	本試験に同意取得. 治験薬投与開始. 2 コース目で非特異的用量制限毒性発現により，本 4 コース目はテセロイキン：レベルー1，OP-08：レベル 0 の用量にて投与開始. Day 12：本コースの全薬剤投与終了. Day 13：夜間より咳嗽あり，ボスミン吸入液投与，アスベリンシロップの投与開始. 治験薬による発熱に改善がみられていたが，午後になり 39.6℃の発熱あり．ファーストシン静注用 800 mg 3 回/day，アセリオ静注液 190 mg 頓用を開始. 夕方以降，咳嗽及び発熱なし. 週末中に退院予定であったが，経過観察のため入院を継続. 治療を終了し，回復となる.
治験薬との因果関係	関係ない
治験責任医師のコメント	クループ様咳嗽がみられたこと及びファーストシン投与で軽快していることから感染性の発熱であると考えられる．また，好中球減少も認めておらず，感冒様症状もみられたため，全ての治験薬との因果関係はないと考える.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	05M
投与群	M 療法
重篤な有害事象（Grade）	カテーテル関連感染（Grade 3）
発現日	20[redacted]/6/3
転帰日	同年*/6/13
転帰	回復
性別	男性
年齢	[redacted]歳
原疾患	神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	コカールドライシロップ，アセリオ静注液，ファーストシン静注用，テイコプラニン，ビクシリン注射液
経過 1/31 5/23 5/26 6/3 6/4 6/6 6/9 6/13	本試験に同意取得. 治験薬投与開始. 5 コース目投与開始. O P-08 投与開始. O P-08 の4 日間投与中は，発熱の最大 Grade は 1 で推移. Day 12：ミリモスチム投与開始の約 1 時間後，激しい悪寒がみられ，ミリモスチムを終了した 11 時に悪寒が軽減した．血液培養実施（Staphylococcus hyicus +）．アセリオ静注液 200 mg，ファーストシン 800 mg 1 日 3 回を投与開始. カテーテル感染を疑い，該当ルートをテイコプラニン 200 mg でロックした. ミリモスチムは別ルートより予定どおり投与を行い，問題なく投与終了．以降，解熱. ファーストシンを中止し，ビクシリン注射液 1 g 1 日 3 回の投与開始. 当初の入院予定では週末に退院予定であったが，本事象のため入院を継続.
治験薬との因果関係	関係ない
治験責任医師のコメント	抗生剤投与及びカテーテルロックで速やかに解熱したこと，ミリモスチムを継続後も発熱なく経過していること，血液培養の結果が陽性であること，カテーテル操作に起因するカテーテル感染と考えられること，O P-08 の投与終了 5 日後の発現であることより，本事象と全ての治験薬との因果関係はないと考える.

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	08G
投与群	G 療法
重篤な有害事象（Grade）	カテーテル関連感染（Grade 1）
発現日	20[redacted]/8/17
転帰日	同年*/8/25
転帰	回復
性別	男性
年齢	[redacted]歳
原疾患	神経芽腫（再発）
合併症	便秘，高血圧
原疾患に対する治療	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	バクタ配合顆粒，ウルソ顆粒，重質酸化マグネシウム「ケンエー」，プルゼニド錠 12 mg，オルメテック錠 20 mg，セフタジジム静注用
経過 同年*/4/18	治験治療開始.
7/25	5 コース目の治療開始.
8/7	治験薬の投与終了.
8/13	外来診察時，疼痛（Grade 1），嘔吐（Grade 1），食欲減退（Grade 1），便秘（Grade 1）のみ．血液検査に異常なし.
8/17	13: 00 6 コース目の治療のため入院. 16: 30 ぐったりし始め，発熱（38.2℃）．食事せず．発熱以外に症状なし．38.6℃をピークに解熱傾向．血液培養出検.
8/18	本日も採血後に spike fever 発現．8/17 提出分の血液培養よりグラム陰性桿菌検出．C 反応性蛋白 8.8 mg/dL．本日からの 6 コース目の治療開始を延期．セフタジジム静注用 1.5 g/3 回/day 投与開始．本事象のため入院期間の延長を要すると判断.
8/19	中心静脈カテーテル抜去.
8/21	血液培養から検出された菌が Acinetobactor lwoffii と判明し，抗生剤感受性検査結果を受けてセフタジジムからメロペン 1.2 g/3 回/day 投与に変更.
8/25	メロペン投与終了．血液検査にて C 反応性蛋白が順調に低下していることを確認し，感染は回復と判断．6 コース目の治療開始.
治験薬との因果関係	否定できない
治験責任医師のコメント	投与開始後の事象であるため，全ての治験薬との因果関係は否定できないと考える.

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	15G
投与群	G療法
重篤な有害事象（Grade）	膵炎（Grade 2）
発現日	20[redacted]/9/19
転帰日	同年*/10/15
転帰	軽快
性別	男性
年齢	[redacted]歳
原疾患	神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	バクタ配合顆粒，プリンペラン注射液 10 mg，ブロプレス錠 8 mg，ベニジピン塩酸塩錠 4 mg，ベルジピン注射液，ガスター注射液 10 mg，ポララミン注（0.5% 1 mL），オイラックスクリーム 10%，レペタン，ペルジピン
経過　同年*/9/5	1 コース目治験治療開始（filgrasti m63 μg）．
9/8	OP-08 投与開始（10 mg）．右側腹部に疼痛あり．温罨法施行，改善あり．
9/9	低血圧（Grade 2），過敏症（Grade 2）発現．腹部痛継続．
9/11	Day 7 本日にて OP-08 投与終了．腹部痛継続．下痢（Grade 1）発現．
9/12	腹部痛継続．下痢（Grade 3），悪心（Grade 2），嘔吐（Grade 1），食欲減退（Grade 1）発現．
9/16	上記に加え，高血圧（133/89 mmHg）発現（Grade 3）．ブロプレス 2 mg 及びベニジピン塩酸塩 1.0 mg の服用開始．ペルジピンのショット及びベニジピン塩酸塩の用時使用にて調整．食欲減退（Grade 2）のため高カロリー輸液開始．
9/17	心窩部痛あり，嘔気遷延によりガスター注射液投与開始．
9/18	Day 14 本日にて filgrasti m投与終了．脾臓腫大あり．ブロプレス 4 mg に増量．
9/19	腹部造影コンピュータ断層撮影（CT）にて膵尾部に腫瘍あり，膵アミラーゼ：117 U/L と高値．膵炎に準じて絶食管理を行うこととし，本事象のため入院期間の延長を要すると判断．
9/20	腹痛，悪心，嘔吐，下痢が回復し，消化器症状改善．
9/22	膵アミラーゼ 75 U/L に低下を確認し，食事再開．
9/24	ガスター注射液投与終了．
9/26	腹痛増悪のため再度絶食．CT 撮影し病変増大．膵炎症状は原病の増悪又は治療反応に伴って出現したと考えているが，両治験薬との因果関係は否定できないと判断し，治験中止．
9/27	ブロプレス 2 mg に減量．レペタン 0.3 A×3 回/day 開始にて疼痛をコントロール．
9/29	ベニジピン塩酸塩 0.5 mg に減量．膵酵素正常化を確認．
9/30	テモゾロミド（140 mg）／イリノテカン（29 mg）投与開始．
10/1	化学療法による嘔吐，下痢発現．
10/2	腹部膨満あり，単純レントゲン撮影．ニボー像及び軽度腸管拡張確認のため再度絶飲食．
10/3	ベニジピン塩酸塩投与終了．
10/6	レペタン 2 回/day に減量．食欲回復傾向．飲水開始．化学療法の影響のため RBC 1 単位輸血．
10/8	レペタン 1 回/day に減量し，本日にて投与終了．
10/9	糖質中心の固形物摂取開始．
10/10	CT 撮影し，膵尾部腫瘤の頭側は縮小し，胃背側部及び左腎前面は増大（内部に壊死像あり）を確認．
10/14	化学療法による消化器症状が軽快．
10/15	膵炎も軽快であると判断し，化学療法後の状態も安定したため前医へ転院．
治験薬との因果関係	否定できない
治験責任医師のコメント	治験開始前の画像検査において，造影 CT では膵尾部の腫瘍は描出されていなかったが，メタヨードベンジルグアニジン（MIBG）シンチでは膵尾部周囲への集積を認めており，治験開始前から膵尾部微小病変は存在していたと考えている．膵炎症状は，原病の増悪又は治療反応に伴って出現したと考えているため，両治験薬との因果関係は否定できない．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	16G
投与群	G 療法
重篤な有害事象（Grade）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4）
発現日	20[redacted]/10/21
転帰日	同年*/11/7
転帰	軽快
性別	女性
年齢	[redacted]歳
原疾患	神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	バクタ配合顆粒，アタラックス-P 注射液（25 mg/mL），アセリオ静注液 1000 mg，モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg「タケダ」，ロキソプロフェン錠 60 mg「EMEC」，ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%「タナベ」
経過　同年*/10/8	本試験に同意取得.
10/17	1 コース目治験治療開始（filgrastim 64 μg）
10/20	OP-08 投与開始（10 mg）．腹痛（Grade 1），発熱 39.4℃（Grade 2），嘔吐（Grade 1），食欲減退（Grade 1），低酸素症（Grade 2）発現.
10/21	末梢性感覚ニューロパチー（Grade 2）発現，嘔吐消失，その他（疼痛，発熱，食欲減退，低酸素症）著変なし．採血結果よりアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4），血中ビリルビン増加（Grade 1），低アルブミン血症（Grade 1）を観察．プロトコール治療中止基準（Grade 4 の有害事象発現）に抵触し治験中止．19:40 に OP-08 の投与を中止した．支持療法は翌朝まで予定どおり継続した．強力ミノファーゲンシー20 mL 投与開始.
10/22	悪心発現（Grade 1），末梢性感覚ニューロパチーは Grade 1 に軽快，低酸素症は消失．採血結果よりアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Grade 1，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Grade 3 に軽快，血中ビリルビン増加は Grade 2 に増悪，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3）確認．その他（疼痛，食欲減退）著変なし．ウルソ 200 mg 投与開始.
10/23	発熱遷延（最高 40.3℃）のため，感染を疑い血液培養検査実施．硫酸セフピロム投与.
10/24	血液培養よりグラム陰性菌検出され，テイコプラニン投与開始．ガンマガード投与及び血小板数減少のため血小板製剤輸血実施．疼痛消失.
10/27	血液より検出されたグラム陰性菌がメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）と判明し，発熱継続していたためセファゾリン Na を追加投与.
10/28	解熱傾向にあったが，刺入部に発赤，軽度腫脹，膿が認められる．膿を培養に出検．その後，発熱再燃あり（最高 38.6℃）．食欲減退消失.
10/29	中心静脈（CV）カテーテル抜去．その後，解熱継続．CV カテーテル刺入部の膿より MSSA 及びメチシリン耐性表皮ブドウ球菌検出．強力ミノファーゲンシー及びウルソ投与終了.
11/6	セファゾリン Na 及びテイコプラニン投与終了.
11/7	全身状態改善にて前医へ転院.
治験薬との因果関係	否定できない
治験責任医師のコメント	障害のおそれがあると判断し，重篤な有害事象とした. 治験薬のほか，多くの肝機能障害を引き起こす可能性のある薬剤も同時期より投与が開始されているため，因果関係については「あり」と断定できないものの，否定はできないと考える．また，カテーテル関連感染が認められたことにより，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の増悪に感染が寄与していた可能性も考えられる. なお，バクタ配合顆粒においても肝機能障害に関する副作用情報があるが，当院への転院以前より類薬の服用を継続しており，服用中に本事象が発現していないことから，因果関係はないと考える.

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	11G
投与群	G 療法
重篤な有害事象（Grade）	カテーテル関連感染（Grade 3）
発現日	20[redacted]/10/21
転帰日	同年*/11/4
転帰	回復
性別	男性
年齢	[redacted]歳
原疾患	神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	中心静脈カテーテル挿入術
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	バクタ配合顆粒，アタラックス P，アセリオ静注液，メロペン
経過　同年*/7/23	本試験に同意取得.
8/1	治験薬投与開始.
10/14	4 コース目投与開始.
10/20	中心静脈（CV）（A）ルートよりソルデム 3A 投与開始.
10/21	Day 8 のテセロイキン 63 万単位を CV（B）ルートより投与開始（8:00 より 24 時間投与）. 9:30 に 38.3℃の発熱あり．予定どおり 10:14，10:15 にアタラックス P 及びアセリオ静注液をショットにて投与，10:30 にモルヒネ（約 12 時間投与）（以上 3 剤 CV（A）ルート）及び OP-08（末梢ルート；約 10 時間投与）投与開始．10:30 に体温 39.6℃に上昇. テセロイキンの反応熱の他，カテーテル感染も疑われるため，CV（AB）2 本のルートの血液培養検査実施．時間経過で疑わしい CV（B）ルートをロックする．CV（B）ルートより投与していたテセロイキンを OP-08 とは別の末梢ルートに変更し治療継続．発熱（最高 41.9℃）にはアセリオ静注液 150 mg 及びロキソプロフェン 15 mg を適宜投与.
10/22	10/21 の血液培養の結果，CV（A）ルートよりグラム陰性桿菌が検出されたため，CV（A）ルートをロックし，CV（A）ルートより投与していた薬剤を CV（B）ルートに変更して投与継続．メロペン 0.3 g 3 回/day にて治療開始．以降，36℃台に解熱を確認.
10/23	10/21 の血液培養のグラム陰性桿菌が S. marcescens と同定される．メロペン投与継続.
10/24	レジメンどおり OP-08 投与終了.
10/25	レジメンどおりテセロイキンの投与終了.
10/27	ロックしていた CV（A）ルートを使用開始．体温 36℃台，その他著変なし.
11/4	メロペン投与終了．本事象は回復と判断.
治験薬との因果関係	関係ない
治験責任医師のコメント	継続的に抗生剤投与を行い，経過観察が必要と判断したため入院期間が延長することとなり，同年*/10/28 に重篤な有害事象と判断した. 血液培養の結果が陽性であり，抗生剤投与及びカテーテルロックで速やかに解熱したことから，カテーテル関連感染と判断した．また，コース治療継続中も発熱なく経過しており，カテーテル関連感染はカテーテル操作に起因すると考えられることより，本事象と治験薬との因果関係は否定できると考えられる.

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	13M
投与群	M 療法
重篤な有害事象（Grade）	カテーテル関連感染（Grade 2）
発現日	20[redacted]/11/13
転帰日	同年*/12/5
転帰	回復
性別	男性
年齢	[redacted]歳
原疾患	神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	中心静脈カテーテル挿入術
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	バクタ配合顆粒，アタラックス P，テイコプラニン，硫酸セフピロム，アセリオ
経過 同年*/8/6	本試験に同意取得.
8/15	治験薬投与開始.
10/27	4 コース目投与開始.
11/6	4 コース目治療終了. 治療中に発熱等の有害事象はあったが, 全て Grade 2 以下であった.
11/7	臨床検査にて，血小板数減少（Grade 3），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）に増悪あり．経過観察として一時退院.
11/13	4 コース目治療後の臨床評価のため入院（37.1℃）．採血直後，咽頭不快感，嘔吐，嗄声及び咽頭発赤あり．アタラックス P® を投与．その 10 分後に悪寒を訴え 38.2℃に上昇．中心静脈（CV）カテーテル感染を疑い，両ルート及び末梢採血の血液培養出検し，両ルートをブロックする．末梢ルートを確保し，テイコプラニン及び硫酸セフピロム投与開始．発熱（最高 39.9℃）にはアセリオを適宜投与．血小板数減少及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は改善傾向（Grade 1）.
11/14	本日朝に解熱を確認（35.6℃）．両ルート及び末梢からの採取血全てからグラム陽性桿菌が検出．硫酸セフピロム投与中止.
11/15	11/13 の血液培養から検出されたグラム陽性桿菌はセレウス菌と判明．本日も血液培養再検査.
11/18	11/15 出検の血液培養にて菌の検出がなかった CV（B）ルートの使用開始．発熱等なし．本日も血液培養再検査.
11/20	11/18 出検の CV（A）ルートからは依然としてセレウス菌検出．しかし，発熱等の感染症症状もないため，感染はコントロールできていると判断し，翌日より 5 コース目治療開始．本日も再検査.
11/21	11/20 出検の CV（A）ルートの血液培養から依然としてグラム陽性桿菌が検出.
11/24	発熱（Grade 2）を認めるが，速やかに解熱しており，OP-08 投与に伴う発熱と判断.
11/28	11/25 出検の血液培養より依然としてセレウス菌検出．当該ルートをエタノールにて 4 時間ロックする．血液培養出検.
12/1	2 回目のエタノールロック施行.
12/4	11/28 の血液培養にて CV（A）ルートの陰性を確認し，当該ルートを使用開始．発熱等なし.
12/5	12/1 出検の血液培養も本日までのところ陰性であり，テイコプラニンの投与を本日にて終了．回復と判断した.
治験薬との因果関係	関係ない
治験責任医師のコメント	継続的に抗生剤投与を行い，経過観察が必要と判断したため入院期間が延長することとなり，同年*/11/13 に重篤な有害事象と判断した. 血液培養の結果が陽性であり，抗生剤投与及びカテーテルロックで速やかに解熱したことから，カテーテル関連感染と判断した. カテーテル操作に起因すると考えられることより，本事象と治験薬との因果関係は否定できると考える.

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	13M
投与群	M 療法
重篤な有害事象（Grade）	カテーテル関連感染（Grade 2）
発現日	20[redacted]/12/31
転帰日	翌年*/1/8
転帰	回復
性別	男性
年齢	[redacted]歳
原疾患	神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	中心静脈カテーテル挿入術
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	バクタ配合錠，テイコプラニン，クラフォラン，クリンダマイシン，チエペネム
経過　同年*/8/6	本試験に同意取得.
8/15	治験薬投与開始.
12/15	6 コース目投与開始.
12/25	6 コース目治療終了. 治療中に発熱等の有害事象はあったが, 全て Grade 2 以下であった.
12/26	臨床検査にて，血小板数減少（Grade 3），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3）に増悪あるが経過観察とし，一時退院.
12/31	週 1 回の検査のため午前中に来院．特筆すべき有害事象もなく帰宅. 帰宅後，15 時半頃より悪寒，38℃の発熱あり来院．カテーテル関連感染（Grade 2）を疑い緊急入院．ルートをテイコプラニンにてロック後，テイコプラニン及びクラフォラン投与開始.
翌年*/1/1	朝 37.7℃であったが，その後，解熱を確認．中心静脈ルート 1 本のみグラム陽性桿菌が検出．クラフォランを中止し，クリンダマイシン投与開始．その後，発熱なし.
1/4	12/31 の血液培養より検出されたグラム陽性桿菌はセレウス菌と判明.
1/5	エタノールにてルートロックを実施．テイコプラニン及びクリンダマイシンを中止のうえ，チエペネムに変更し，投与開始.
1/6	昨日の血液培養より依然としてグラム陽性桿菌検出．エタノールロック実施を継続.
1/8	血液培養出検．エタノールロック及び解除実施．発熱等の感染症症状もないため，感染はコントロールできていると判断し，明日より 7 コース目治療開始．チエペネム投与終了.
1/9	7 コース目治療開始．特筆すべき有害事象なし.
1/13	1/8 の血液培養結果：陰性の報告あり．治療薬終了後も発熱等の症状もないため，本事象は回復と判断する.
治験薬との因果関係	関係ない
治験責任医師のコメント	経過観察が必要と判断したため緊急入院することとなり，重篤な有害事象と判断した. 血液培養の結果が陽性であり，抗生剤投与及びカテーテルロックで速やかに解熱したことから，カテーテル関連感染と判断した. 本症例は 同年* 11 月にも同様の事象を発現しており，今回も同じセレウス菌が同じルートより検出されているため，感染の再燃と考えられる. 前回の感染がカテーテル操作に起因すると考えられることより，本事象と治験薬との因果関係は否定できると考える.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	09G
投与群	G 療法
重篤な有害事象（Grade）	カテーテル関連感染（Grade2）
発現日	20[redacted]/9/9
転帰日	同年*/9/19
転帰	回復
性別	男性
年齢	[redacted]歳
原疾患	神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	中心静脈カテーテル挿入術
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	バクタ配合顆粒，カロナール細粒 50%，オラペネム，オゼックス細粒
経過　同年*/6/13	治験治療開始（G 療法）．
8/25	4 コース目 IL-2 レジメン開始．
9/4	4 コース目投薬終了．IL-2 単独の際も OP-08 併用の際も，前コースより発熱期間が比較的長かったが，Grade3 までで，用量制限毒性相当の有害事象はなかった．
9/9	自宅療養中：昼間は元気に遊んでいたが，夜間に急に悪寒と強い腹痛が出現し，嘔気があり，顔色不良となった．直後に　40℃になるも入眠． 同年*/9/10　未明にカロナール内服後は解熱．下痢，嘔吐なし．感染性胃腸炎を疑い，自宅にて経過観察．その後は元気にしていた． なお，同年*/9/9 の夜間に母親が中心静脈（CV）カテーテルのヘパリンロ ックを実施．
9/12	4 コース後の検査にて予定入院：入院時は元気で発熱なし．血液検査も C 反応性蛋白の軽度上昇以外に異常なし．検査のために CV カテーテルのフラッシュ後，悪寒，発熱（38℃），頭痛がみられた．PR 132/min，BP 71/38 mmHg，SpO_2 100%と敗血症症状なし． CV カテーテル留置期間が長いため，CV カテーテル感染が強く疑われ，血液培養後，オラペネム（240 mg/day）内服開始．当日午後に CV カテーテルを抜去，夕方までに解熱．夕方までを通して敗血症症状なし． 翌日朝退院予定であったため，そのまま朝まで経過観察とし，解熱継続を確認して病棟ベッド管理上，外泊に変更して 9/16 の外来の代わりに帰院診察予定とした．
9/13	CV カテーテル，末梢いずれの血液培養からもグラム陰性桿菌陽性となり，カテーテル感染確定．予定どおりオラペネム内服継続として外泊．
9/16	外泊から帰院．発熱エピソードなし．下痢なし．血液培養採取．オラペネムからオゼックス細粒に変更．
9/19	発熱なし．9/16 の血液培養陰性． 後治療として，オゼックス内服は 2 週間継続するが，本日，CV カテーテル感染は回復したと判断する．
治験薬との因果関係	関係ない
治験責任医師のコメント	CV カテーテルを介した血液感染で，経過も良く，治験薬との因果関係はないと思われる．ただし，1 日の入院管理下での経過観察が適切と判断したため，重篤な有害事象とした． 検査期間中で，バクタの定期内服のみであったため，併用薬との関連も考えにくい．

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	20M
投与群	M 療法
重篤な有害事象（Grade）	カテーテル関連感染（Grade 1）
発現日	20[redacted]/7/1
転帰日	同年*/7/6
転帰	回復
性別	女性
年齢	[redacted]歳
原疾患	副腎神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ラシックス細粒 4%，アルダクトン A 細粒 10%，ヨウ化カリウム，アタラックス P 注射液（25 mg/1 mL），ドルミカム注射液（10 mg/2 mL），テイコプラニン，セフタジジム
経過　前年*/11/10	GD2-PI 試験の同意取得.
同年*/1/2	1 コース目開始.
6/18	7 コース目終了.
6/19	問題となる有害事象はなく，退院.
7/1	7 コース目治療後の評価検査のため入院. 38.0℃の発熱を認め，カテーテル関連感染を疑い血液培養を提出. テイコプラニン，セフタジジム投与開始. 抗生剤開始後，速やかに解熱.（体温の経過　13 時 34 分：36.4℃，19 時 30 分：38.0℃，20 時 33 分：37.8℃）
7/3	7/1 の中心静脈ルート 1 本からグラム陽性桿菌が検出. ルートをロックし，テイコプラニンのみ継続投与.
7/6	7/2 以降は発熱を認めず，全身状態は安定しており，本日回復と判断し退院. 7/10 までは外来にてテイコプラニン投与継続予定.
7/9	念のため，血液培養検査を再提出.
7/14	7/9 の血液培養検査の結果，陰性.
治験薬との因果関係	関係ない
治験責任医師のコメント	血液培養の結果が陽性であり，抗生剤投与で速やかに解熱したことから，カテーテル関連感染と判断した. カテーテル操作に起因すると考えられることより，本事象と治験薬との因果関係は否定できると考える.

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	25G
投与群	G 療法
重篤な有害事象（Grade）	カテーテル関連感染（Grade 1）
発現日	20[redacted]/6/17
転帰日	同年*/6/25
転帰	回復
性別	女性
年齢	[redacted]歳
原疾患	右副腎原発神経芽腫（再発）
合併症	なし
原疾患に対する治療	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	インタール吸入液，ホクナリンテープ，ブランフカスト OD，カルボシステインシロップ，バクタ配合顆粒，ファーストシン静注，テイコプラニン
経過　同年*/3/9	GD2-PI 試験の同意取得.
3/13	1 コース目開始.
6/1	4 コース目開始. 治療中に疼痛（Grade 1），発熱（Grade 1）を認めたが，問題なく経過.
6/12	4 コース目終了.
6/16	39.1℃の発熱を認め，カテーテル関連感染を疑い血液培養，尿培養検査を提出. （体温の経過　2 時 : 37.0℃，8 時 : 38.0℃，9 時 33 分 : 37.8℃，12 時 30 分 : 39.1℃，13 時 22 分 : 38.5℃，15 時 38 分 : 38.3℃，17 時 19 分 : 39.5℃）
6/17	ファーストシン静注用投与開始.
6/18	37.6℃まで解熱を確認. 中心静脈ルート 1 本からグラム陽性桿菌が検出. ルートをテイコプラニンにてロック後，テイコプラニン投与開始. （体温の経過　0 時 44 分 : 37.6℃，6 時 : 36.8℃，10 時 : 36.5℃，16 時 : 36.5℃，22 時 : 36.6℃）
6/19	6/16 の血液培養から検出されたグラム陽性桿菌はセレウス菌と判明. （体温の経過　6 時 : 36.2℃，9 時 33 分 : 36.8℃，17 時 32 分 : 36.7℃）
6/23	血液培養検査を再提出.
治験薬との因果関係	関係ない
治験責任医師のコメント	血液培養の結果が陽性であり，抗生剤投与及びカテーテルロックで速やかに解熱したことから，カテーテル関連感染と判断した. カテーテル操作に起因すると考えられることより，本事象と治験薬との因果関係は否定できると考える.

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-1 重篤な有害事象の叙述（続き）

症例番号	22M
投与群	M 療法
重篤な有害事象（Grade）	視神経萎縮（Grade 4）
発現日	20[redacted]/5/19
転帰日	不明
転帰	未回復
性別	女性
年齢	[redacted]歳
原疾患	左副腎原発神経芽腫（ハイリスク初回治療寛解）
合併症	なし
原疾患に対する治療	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ドルミカムシロップ，トリクロリールシロップ，インタール吸入液，ホクナリンテープ，ブランフカスト OD，カルボシステインシロップ，バクタ配合顆粒
経過　同年*/1/19	GD2-PI 試験参加の同意を取得した．
1/23	1 コース目 mirimostim 投与開始．
1/26	OP-08 投与開始．
1/30	血液検査にて白血球数・好中球数・血小板数において Grade 4 の有害事象を認め，プロトコール中止基準に該当し，治験中止となった．非血液毒性としては，疼痛（Grade 2），倦怠感（Grade 1），発熱（Grade 3），食欲減退（Grade 1），高血圧（Grade 2），眼瞼浮腫（Grade 1），下痢（Grade 3）を認めたが，OP-08 投与終了後に軽快した．
2/6	軽快退院となり，紹介元である[redacted]病院にてフォローとなった．
4/10	経過観察のため当院にて造影コンピュータ断層撮影を実施．再発を疑う所見なく，理学的所見異常を認めず．
6/2	[redacted]担当医より，以下の連絡を受けた． 同年* 5 月中旬に眼脂を契機に近医眼科を受診したところ，左視力低下を指摘され，[redacted]眼科診察では左視力低下（矯正視力：右 1.5／左 0.01），左視神経萎縮を指摘，同年*/5/19 撮影の磁気共鳴映像法では左視神経萎縮及び視神経鞘の液体貯留と右視神経鞘の一部に浮腫性変化を認めた．また，当院退院前後から時折眼の見えにくさがあった[redacted]担当医に訴えていたが，右眼で代償されていたためか，次第に訴えはなく精査等はされていなかった．
治験薬との因果関係	否定できない
治験責任医師のコメント	治験薬と本事象との因果関係は否定できないと判断した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

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

目次

2.7.6.3.1 試験方法の概要.....2
2.7.6.3.2 試験成績.....18
2.7.6.3.2.1 被験者背景.....18
2.7.6.3.2.2 有効性の評価.....26
2.7.6.3.2.3 安全性の評価.....41
2.7.6.3.3 結論.....87
2.7.6.3.4 参考文献.....88

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示した.

表 2.7.6.3.1-1 試験方法の概要（次頁に続く）

項　目	内　容
治験課題名	骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の高リスク神経芽腫におけるジヌツキシマブ（OP-08）の臨床第 III 相無作為化試験
治験の目的	本試験の主要目的は，自家幹細胞移植（autologous stem cell transplantation：ASCT）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の被験者において，OP-08，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（granulocyte macrophage colony-stimulating factor：GM-CSF）及びインターロイキン-2（interleukin-2：IL-2）からなる OP-08 免疫療法を isotretinoin（RA）療法に追加した場合（以下，RA＋免疫療法）に，骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の無イベント生存率（event-free survival：EFS）が単独の RA 療法と比較して改善されるかどうかを検討することであった. 副次目的には以下が含まれた： ・ASCT 施行前に受けた治療に対して CR，VGPR 又は PR を達成した高リスク神経芽腫の被験者において，RA＋免疫療法による骨髄破壊療法及び自己幹細胞救済療法後の全生存率（overall survival：OS）が，単独の RA 療法と比較して改善されるかどうかを検討する. ・ASCT 施行前に受けた治療に対して CR，VGPR 又は PR を達成した国際神経芽腫病期分類（International Neuroblastoma Staging Systems：INSS）ステージ 4 の高リスク神経芽腫被験者のサブグループにおいて，RA＋免疫療法による EFS 及び OS が，単独の RA 療法と比較して改善されるかどうかを検討する. ・ASCT 施行前に受けた治療に対して CR，VGPR 又は PR を達成した神経芽腫被験者のサブグループにおいて，無作為化された 2 種類のレジメン（RA 療法及び RA＋免疫療法）間で，微小残存病変（minimal residual disease：MRD）量の減少に差があるかどうかを検討する. MRD 量は以下のパラメータを用いて評価した： メタヨードベンジルグアニジン（3(meta)-iodobenzylguanidine：MIBG）スキャン，血液及び骨髄検体の免疫細胞学的検査，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcriptase polymerase chain reaction：RT-PCR）法によるチロシン水酸化酵素，タンパク質遺伝子産物 9.5（protein gene product 9.5：PGP 9.5），並びに血液及び骨髄中のメラノーマ抗原 1（melanoma antigen-1：MAGE-1） ・上記のパラメータを用いて測定した MRD のベースラインからの変化量が，EFS 及び OS と関連するかどうかを検討する. ・無作為化された 2 種類のレジメンにおいて，診断時の腫瘍細胞の組織型が EFS 及び OS と関連するかどうかを検討する. ・OP-08 と GM-CSF 及び IL-2 を併用投与した場合の毒性について評価する. ・抗体依存性細胞障害（antibody-dependent-cellular-cytotoxicity：ADCC）と EFS との関係について探索的に検討する. ・RA＋免疫療法による治療期間中のキメラ抗体に対するヒト抗体（human anti-chimeric antibody：HACA）の記述的プロファイルを評価する. ・ASCT 施行後の生検により不変（persistent disease）が報告された被験者（以下，Stratum 07 の被験者）のアウトカムデータを，過去に実施された CCG-3891 試験における類似した被験者のヒストリカルデータと比較する. ・RA の薬物動態のばらつき及び薬理ゲノム学的パラメータとの関係を評価し，これらのレベル及び／又は遺伝的変異が，EFS 又は全身毒性と相関するかどうかを検討する. また，治験実施計画書の改訂 9B 版（2009 年 4 月 16 日）で，フォローアップ解析のための以下の副次目的が追加された： ・本試験の無作為化部分の締め切り後の，RA＋免疫療法群の被験者における EFS 及び OS 推定値並びにベースライン特性を記述する.

表 2.7.6.3.1-1 試験方法の概要（続き）

治験の目的	・本試験無作為化締め切り後の被検者は DIV-NB-302 試験とし，RA＋免疫療法の安全性及び毒性プロファイルについて，a）被験者 1 名あたりのコース数，b）用量漸減又は投与中止の回数（OP-08 及び／又は IL-2），c）有害事象による死亡の件数，に焦点を置いて記述する．
治験デザイン	本試験は，高リスク神経芽腫の被験者を対象とした OP-08（25 mg/m^2/日×4 日×5 コース）の第 III 相，無作為化，非盲検試験とした． 被験者を標準治療である RA 療法（レジメン A：6 コースの RA 療法）又は RA＋免疫療法（レジメン B：6 コースの RA 療法に，5 コースの OP-08 免疫療法を併用）に 1：1 で無作為に割り付けた．ただし，ASCT 施行後の生検により残存病変が確認された被験者は，非無作為に RA＋免疫療法に割り付けた（Stratum 07 の被験者）．
治験の種類	第 III 相試験
対象	対象： 高リスク神経芽腫患者 選択基準： 以下の全ての条件を満たす者とした． 1. 診断時年齢が 30.99 歳以下で，神経芽腫と診断され，かつ高リスクに分類された患者． 2. 導入化学療法による集学的治療と，その後の ASCT 及び放射線治療を含む先行治療を完了した患者のうち，ASCT 施行前に受けた治療に対して CR，VGPR 又は PR を達成した患者． 先行治療には以下が含まれた： ・治験実施計画書 A3973 の治療 ・治験実施計画書 POG 9341/9342 の治療 ・CCG3891 試験の治療 ・NANT 2001-02 試験の治療 ・ANBL02P1 試験への登録又は同試験の治療 ・ANBL07P1 試験への登録又は同試験の治療 ・連続 2 回移植患者については，以下の先行治療を完了した患者を適格とした： ・ANBL0532 試験への登録又は同試験の治療 ・POG 9640 試験の治療 ・COG ANBL00P1 試験の治療 ・CHP 594/DFCI 34-DAT 試験の治療 3．神経芽腫の診断後，初回導入化学療法の開始から ASCT までの期間（連続 2 回移植患者の場合は，初回の幹細胞移植までの期間）が 9 ヵ月以内（治験実施計画書の改訂 4B 版以前は 8 ヵ月以内）である患者（ただし，CD34 陽性細胞の選択的採取法を用いて ASCT を受けた患者は，本試験に不適格とした）． 4．本試験のプロトコール治療開始前に，残存病変の評価を受けた患者．評価に用いた方法には以下のものが含まれた：腫瘍画像検査（コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT），磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging：MRI），MIBG スキャン．なお，骨スキャン又はフルオロデオキシグルコースーポジトロン放出断層撮影法（18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography：^{18}F-FDG PET）は MIBG 集積病変の認められない患者のみ可とした），骨髄穿刺及び骨髄生検，並びに血液及び骨髄検体． ・十分な血液及び骨髄検体がある場合には，初回の MRD 評価（プロトコール治療開始前に実施）用に Seeger Laboratory（Children’s Hospital of Los Angeles，米国）に送付した． ・十分な血液及び骨髄検体がない場合は，初回の MRD 評価用に追加検体を採取し，Seeger Laboratory に送付した． ・放射線治療前に残存病変が認められた患者では，放射線を照射した残存病変について，放射線治療の完了後 5 日以上経過した時点で再評価を行った． ・ASCT 施行後の生検により残存病変が確認された被験者は本試験に適格としたが，これらの被験者は非無作為に RA＋免疫療法に割り付けた（Stratum 07 の被験者）．

表 2.7.6.3.1-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><td>対象</td><td>
5．最後の ASCT（連続 2 回移植患者の場合は 2 回目の ASCT）施行後，50 日目から 85 日目の間に本試験への登録及び無作為化を行うことができる患者（治験実施計画書の改訂 8 版以前の基準では，50 日目から 77 日目の間）．患者の絶対食細胞数（absolute phagocyte count：APC）（好中球＋単球）は 1000/μL 以上で（GM-CSF 及び IL-2 の使用を可とした），放射線治療の完了後 7 日以上経過しており，腫瘍評価を受けていることとした．なお，文書による同意は ASCT 施行 3 週間前から登録時までに取得することとした．
・ASCT 施行後，85 日目（治験実施計画書の改訂 8 版以前の基準では 77 日目）までに移植後の毒性から回復し，適格性の基準に合致した患者は，85 日目（治験実施計画書の改訂 8 版以前の基準では 77 日目）までに登録することとした．
・ASCT 施行後に重大な合併症が認められ，特定の合併症のみに起因する遅延のため，85 日目（治験実施計画書の改訂 8 版以前の基準では 77 日目）までの登録に不適格であった患者は，本試験の治験責任医師に 85 日目（治験実施計画書の改訂 8 版以前の基準では 77 日目）までに届け出ることとした．これらの患者が本試験に適格となった場合，治験責任医師の承認に基づき，85 日目から 100 日目までの間（治験実施計画書の改訂 8 版以前の基準では最長 77 日目まで）に登録可とした（ただし，ASCT 施行後，101 日以上（治験実施計画書の改訂 8 版以前の基準では 78 日以上）経過した患者は，本試験への登録を不可とした）．
6．進行（progressive disease：PD）が認められない患者．
7．全身状態の指標（performance status：PS）（Lansky 又は Karnofsky）スコアが 50%以上であり，2 ヵ月超の予後が期待できる患者．
8．登録時に，以下に定義する適切な臓器機能を有する患者．
・適切な腎機能の定義：
・クレアチニンクリアランス又は放射性同位体の腎糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）が 70 mL/min/1.73m^2 以上又は血清クレアチニン（serum creatinine：SCr）が，年齢及び性別ごとに定めた以下の表 1 の基準に当てはまる．
表 1　年齢及び性別ごとの血清クレアチニンの最高値
<table>
<tr><th rowspan="2">年齢</th><th colspan="2">SCr 最高値（mg/dL）</th></tr>
<tr><th>男性</th><th>女性</th></tr>
<tr><td>1 ヵ月以上 6 ヵ月未満</td><td>0.4</td><td>0.4</td></tr>
<tr><td>6 ヵ月以上 1 歳未満</td><td>0.5</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>1 歳以上 2 歳未満</td><td>0.6</td><td>0.6</td></tr>
<tr><td>2 歳以上 6 歳未満</td><td>0.8</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>6 歳以上 10 歳未満</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>10 歳以上 13 歳未満</td><td>1.2</td><td>1.2</td></tr>
<tr><td>13 歳以上 16 歳未満</td><td>1.5</td><td>1.4</td></tr>
<tr><td>16 歳以上</td><td>1.7</td><td>1.4</td></tr>
</table>
本表に示した SCr の閾値は，アメリカ疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）が公表した小児の身長データを用いて，Schwartz の GFR 推算式 [1] により算出した．
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：SYNOPSIS

・適切な肝機能の定義：
・総ビリルビンが基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍未満，かつ ALT が ULN の 5 倍未満．静脈閉塞性疾患を有する場合は，病状が安定又は改善していることとした．
・適切な心機能の定義：
・心エコー検査による左室内径短縮率が 30%を上回る又は左室内径短縮率に異常が認められる場合は心電図同期放射性核種法で駆出率が 55%以上である．
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3.1-1 試験方法の概要（続き）

対象	・適切な肺機能の定義： ・安静時に呼吸困難症状がない. ・肺機能検査（pulmonary function test：PFT）で，1 秒量（forced expiratory volume in 1 second：FEV1）及び努力性肺活量（forced vital capacity：FVC）が予測値の 60%を上回る．PFT を実施できない小児患者の場合は，安静時に呼吸困難症状がなく，運動不耐性が認められず，室内でのパルスオキシメトリーの測定結果が 94%を上回ることとした. ・適切な中枢神経系（central nervous system：CNS）機能の定義： ・発作性疾患を有する患者は，抗痙攣薬で良好にコントロールされている場合は登録可とした. ・Grade 2 以上の CNS 毒性が認められない. 9．実施医療機関及び米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）のガイドラインに従って，本試験参加について，両親又は法的後見人から文書による同意の得られる患者. 10．妊娠可能な女性患者については，妊娠検査が陰性であり，信頼できる避妊法を用いることに同意した患者．授乳中の女性患者については，授乳を中止することに同意した患者.
被験者数	計画時： 最大 386 例を無作為化することとした. 解析時： 有効性に関する中間解析（2009 年 1 月 13 日）の結果，RA＋免疫療法群の EFS 及び OS に RA 療法群と比較して著明な改善が認められたことから，本試験の無作為化部分は早期終了となった．本報告では，無作為化部分の締め切り（2009 年 1 月 13 日）以前に本試験に登録された被験者のデータについて記載した．また，本報告では，以下の 3 つのデータカットに基づく解析結果を要約した. ・主要有効性解析のためのデータカット（2009 年 1 月 13 日） ・検証的有効性解析及び安全性解析のためのデータカット（2009 年 6 月 30 日） ・フォローアップ解析のためのデータカット（2012 年 6 月 30 日） 主要有効性解析，検証的有効性解析及び安全性解析，並びにフォローアップ解析における被験者数は，以下のとおりであった. ・主要有効性解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日） 【登録例】251 例 【治験実施計画書に適合した対象集団（intent-to-treat：ITT）解析対象集団】 RA＋免疫療法群 113 例，RA 療法群 113 例　合計 226 例 ・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） 【登録例】251 例 【ITT 解析対象集団】 RA＋免疫療法群 113 例，RA 療法群 113 例　合計 226 例 【安全性解析対象集団】 RA＋免疫療法群 134 例，RA 療法群 106 例　合計 240 例 ・フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日） 【登録例】255 例 【ITT 解析対象集団】 RA＋免疫療法群 114 例，RA 療法群 114 例　合計 228 例 【安全性解析対象集団】 RA＋免疫療法群 141 例，RA 療法群 109 例　合計 246 例
投与方法・投与量及び投与期間	本試験のプロトコール治療は，以下に示す RA 療法（レジメン A）及び RA＋免疫療法（レジメン B）であった. RA 療法（レジメン A）： レジメン A では 6 コースにわたって RA を投与した．コース 1～6 の最後の 2 週間に，RA 160 mg/m^2/日を 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した．ただし，体重 12 kg 以下の被験者には，RA 5.33 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した.

表 2.7.6.3.1-1　試験方法の概要（続き）

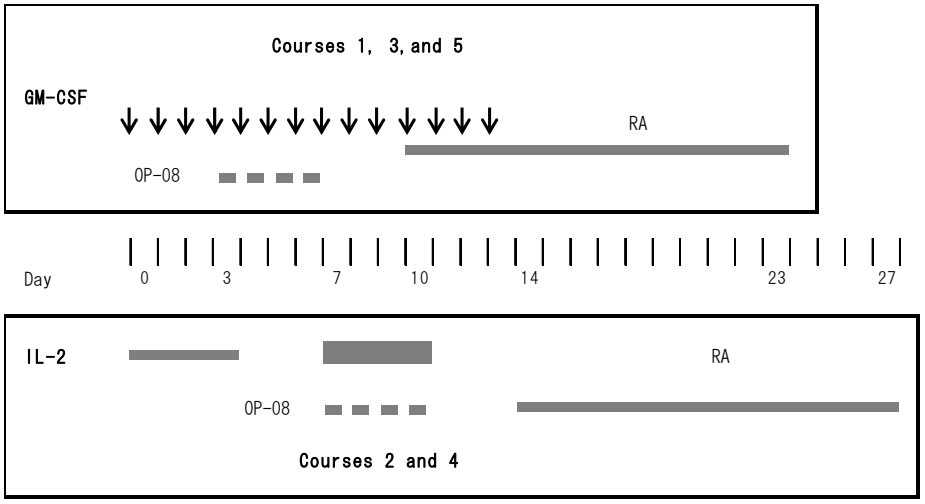
投与方法・投与量及び投与期間	RA＋免疫療法（レジメン B）： レジメン B では OP-08，GM-CSF 及び IL-2 からなる OP-08 免疫療法（コース 1～5）を RA 療法（コース 1～6）に追加した．OP-08 は，コース 1，3 及び 5 では GM-CSF と併用投与し，コース 2 及び 4 では IL-2 と併用投与した．投与スケジュールの概要を図 1 に示した． 【OP-08 の用法・用量】 コース 1～5 に，OP-08 25 mg/m^2/日を 10～20 時間かけて静脈内投与した．投与は 4 日間連続で行い，次のコースの OP-08 投与までは 28 日間の間隔を設けた． 【GM-CSF の用法・用量】 コース 1，3 及び 5 に，GM-CSF 250 μg/m^2/日を皮下投与（推奨）又は 2 時間かけて静脈内投与した．GM-CSF 投与は，OP-08 投与の 3 日前から開始して計 14 日間行った． 【IL-2 の用法・用量】 コース 2 及び 4 の第 1 週に IL-2 3 MIU/m^2/日を持続点滴で 4 日間投与し，第 2 週に IL-2 4.5 MIU/m^2/日を持続点滴で 4 日間投与した． 【RA の用法・用量】 コース 1～6 の最後の 2 週間に，RA 160 mg/m^2/日を 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した．ただし，体重 12 kg 以下の被験者には，RA 5.33 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 14 日間経口投与した． 図 1　RA＋免疫療法（レジメン B）の投与スケジュールの概要  引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Figure 9-1 から一部改変 RA+免疫療法の投与カレンダーを表 2.7.6.3.1-2 に示した．コース 1 の開始（Day 0）からコース 6 における RA 最終投与までの期間は，最大 164 日間であった．
検査・観察・評価項目	検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.3.1-3～表 2.7.6.3.1-7 に示した．

表 2.7.6.3.1-1 試験方法の概要（続き）

評価項目	有効性： 1．EFS 及び OS EFS は，本試験への登録日を起算日として，最初のイベントが発生するまでの期間として算出した．イベントの定義は，再発，PD，続発性悪性腫瘍又は死亡とし，該当するイベントが観察されなかった被験者では，イベントの発生がないことを最後に確認した日付を用いた．OS は，本試験への登録日を起算日として，死亡までの期間として算出した．死亡が認められなかった被験者では，最後に生存を確認した日付を用いた． 2．疾患ステータス プロトコール治療開始前とコース 6 での RA 最終投与から 2 週間以内に，以下の方法を用いて疾患ステータスの評価を行った：MIBG スキャン（骨スキャン又は ^{18}F-FDG-PET は，MIBG 集積病変の認められない被験者のみ可とした），CT スキャン，MRI スキャン，骨髄穿刺及び骨髄生検．また，プロトコール治療開始前とコース 6 における RA 最終投与から 2 週間以内に，バニリルマンデル酸（vanillylmandelic acid：VMA）及びホモバニリン酸（homovanillic acid : HVA）を含む尿中カテコラミンを測定した． 3．MRD MRD の評価は本試験中に 2 回行うこととした．初回の MRD 評価は，プロトコール治療開始前 4 週間以内（2 週間以内が望ましい）に実施することとし，2 回目の MRD 評価は，全被験者で，コース 6 での RA 最終投与から 2 週間以内に実施することとした．MRD 評価用に，骨髄穿刺液 3～5 mL（両側の後腸骨稜から採取）及び血液 10 mL を採取した．生検により残存病変が確認された被験者（Stratum 07 の被験者）では骨髄生検及び骨髄穿刺を実施しなくてもよいこととし，MRD 評価から除外した．採取した血液及び骨髄検体を用いた MRD 量の評価は，免疫細胞学的検査及び RT-PCR 法により行った． 安全性： 1．有害事象 2．身体検査所見 身体検査所見には，体重，身長，バイタルサイン（体温，心拍数，呼吸数，収縮期血圧（systolic blood pressure：SBP），拡張期血圧（diastolic blood pressure：DBP）及び動脈血酸素飽和度（oxygen saturation：SpO_2））及び PS が含まれた． 3．臨床検査値 臨床検査には，血液学的検査［全血球計算（complete blood count：CBC）及び白血球分画並びに APC）］，血液生化学検査［乳酸脱水素酵素（LDH），クロール（Cl），血清クレアチニン（SCr），尿素窒素（BUN），BUN/SCr 比，ナトリウム（Na），カリウム（K），カルシウム（Ca），無機リン（P），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），マグネシウム（Mg），トリグリセリン（TG），チロキシン（T_4）及び甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone：TSH）］及び尿検査が含まれた．
解析方法	解析対象集団： 解析対象集団を以下のとおりに定義した． 1．ITT 解析対象集団 本試験に登録され，無作為化された全ての被験者を ITT 解析対象集団とした．非無作為に RA＋免疫療法に割り付けられた Stratum 07 の被験者は，ITT 解析対象集団から除外した． 2．安全性解析対象集団 本試験に登録され，プロトコール治療を受けた全ての被験者を安全性解析対象集団とした（Stratum 07 の被験者を含む）． ITT 解析対象集団の被験者は，実際に受けた治療に関わらず，無作為化された治療群に基づいて解析した．RA 療法に無作為化された被験者では，本試験の無作為化部分が早期終了となった後，任意で RA+免疫療法へのクロスオーバーを行った．有効性の全ての解析において，クロスオーバーを行った被験者は無作為化された治療群に基づいて解析し，クロスオーバーを行った時点で打ち切りとした．

表 2.7.6.3.1-1 試験方法の概要（続き）

解析方法	安全性解析対象集団の被験者は，実際に受けた治療に基づいて解析した．クロスオーバーを行った被験者は，実際に受けた治療（クロスオーバー前は RA 療法，クロスオーバー後は RA＋免疫療法）に基づいて解析した． 有効性： 有効性の解析は，ITT 解析対象集団を対象として実施した． 本試験の無作為化部分は，有効性の中間解析（2009 年 1 月 13 日）の結果に基づき早期終了となった．そのため，本報告では 2009 年 1 月 13 日のデータカットに基づく主要有効性解析の結果を，EFS の主要な解析結果とした．利用可能なデータカットのうち，2009 年 1 月 13 日に最も近い 2009 年 6 月 30 日のデータカットに基づき，検証的有効性解析を実施した．さらに，2012 年 6 月 30 日のデータカットに基づき，フォローアップ解析を実施した． 有意水準 0.05 の両側ログランク検定を用いて，RA＋免疫療法群と RA 療法群の間で EFS 及び OS に差があるかどうかを検討した．カプラン・マイヤー法により求めた product-limit 推定量を用いて治療群ごとにイベント（OS では死亡）までの期間を要約し，カプラン・マイヤー曲線のグラフを作成した． INSS ステージ 4 の高リスク神経芽腫被験者のサブグループにおいても，EFS 及び OS を評価した．名目上の有意水準 0.05 の両側ログランク検定を用いて，治療群間で EFS 及び OS に差があるかどうかを検討した． Stratum 07 の被験者でも EFS を評価した．Stratum 07 の被験者における 2 年 EFS の推定値を算出し，CCG-3891 試験で報告された 3 年 EFS の推定値 [2)] と比較した． 安全性： 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象として実施した． 有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）の有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version 2（治験実施計画書の改訂 4 版以前），version 3（治験実施計画書の改訂 12 版以前）又は version 4（治験実施計画書の改訂 12～15 版）に従って評価した．全ての有害事象について，国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 13.1 に基づく器官別大分類（SOC）及び基本語（PT），コース番号，重症度，予測可能性（expectedness），入院の有無，治験薬（OP-08，IL-2，GM-CSF 又は RA）との因果関係，発現日，消失日（又は継続中），並びにコメントを含む一覧表を作成した． また，各有害事象が 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事象に該当するかどうかを評価した．本試験では，AdEERS を用いて報告された事象は全て，重篤な有害事象とみなした．重篤な有害事象の CTCAE version 4 用語，コース番号，被験者番号，AdEERS チケット番号，発現日，並びに治験薬との因果関係を含む一覧表を作成した．
治験責任医師	Alice Yu，UCSD Medical Center（米国） Andrew Gilman，Carolinas Medical Center（米国）
治験実施医療機関	The Montreal Children's Hospital of the MUHC 他 計 90 施設（米国，カナダ及びオーストラリア）
治験期間	試験開始日：2001 年 10 月 26 日（最初の被験者の登録日） 本試験の無作為化部分における最後の被験者の登録日：2008 年 11 月 3 日 本報告のためのデータカットオフ日：2012 年 6 月 30 日 本報告書の作成日（2014 年 3 月 19 日）時点で治験継続中

表 2.7.6.3.1-2 RA＋免疫療法の投与カレンダー（次頁に続く）

日曜日	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日
ASCT 施行前				登録前 RA 初回 MRD 評価 [1,2]	0 コース 1 開始 (Day 56)[3] GM-CSF[4]	1 GM-CSF
2 GM-CSF	3 GM-CSF OP-08[5]	4 GM-CSF OP-08	5 GM-CSF OP-08	6 GM-CSF OP-08[2]	7 GM-CSF	8 GM-CSF
9 GM-CSF	10 GM-CSF	11 GM-CSF RA[7](Day 67)	12 GM-CSF RA	13 GM-CSF RA	14 RA	15 RA
16 RA	17 RA	18 RA	19 RA	20 RA	21 RA	22 RA
23 RA	24/0 コース 2 開始 IL-2[6] RA[8]	25/1 IL-2	26/2 IL-2	27/3 IL-2	28/4	29/5
30/6	31/7 IL-2 OP-08	32/8 IL-2 OP-08	33/9 IL-2 OP-08	34/10 IL-2 OP-08	35/11	36/12
37/13	38/14 RA	39/15 RA	40/16 RA	41/17 RA	42/18 RA	43/19 RA
44/20 RA	45/21 RA	46/22 RA	47/23 RA	48/24 RA	49/25 RA	50/26 RA
51/27 RA	52/28	53/29	54/30	55/31	56/32/0 コース 3 開始 GM-CSF	57 GM-CSF
58 GM-CSF	59 GM-CSF OP-08	60 GM-CSF OP-08	61 GM-CSF OP-08	62 GM-CSF OP-08	63 GM-CSF	64 GM-CSF
65 GM-CSF	66 GM-CSF RA	67 GM-CSF RA	68 GM-CSF RA	69 GM-CSF RA	70 RA	71 RA
72 RA	73 RA	74 RA	75 RA	76 RA	77 RA	78 RA
79 RA	80 コース 4 開始 IL-2[2]	81 IL-2	82 IL-2	83 IL-2	84	85
86	87 IL-2 OP-08	88 IL-2 OP-08	89 IL-2 OP-08	90 IL-2 OP-08[2]	91	92
93	94 RA	95 RA	96 RA	97 RA	98 RA	99 RA
100 RA	101 RA	102 RA	103 RA	104 RA	105 RA	106 RA
107 RA	108	109	110	111[2]	112 コース 5 開始 GM-CSF	113 GM-CSF
114 GM-CSF	115 GM-CSF OP-08	116 GM-CSF OP-08	117 GM-CSF OP-08	118 GM-CSF OP-08[2]	119 GM-CSF	120 GM-CSF

表 2.7.6.3.1-2 RA＋免疫療法の投与カレンダー（続き）

日曜日	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日
121 GM-CSF	122 GM-CSF RA	123 GM-CSF RA	124 GM-CSF RA	125 GM-CSF RA (Day 181)	126 RA	127 RA
128 RA	129 RA	130 RA	131 RA	132 RA	133 RA	134 RA
135 RA	136 コース 6 開始	137	138	139	140	141
142	143	144	145	146	147	148
149	150 RA	151 RA	152 RA	153 RA	154 RA	155 RA
156 RA	157 RA	158 RA	159 RA	160 RA	161 RA	162 RA
163 RA コース 6 の 完了	164 (Day 220)	165	166	167	168	169
170	171	172	173 RA 最終 投与後の 2 回目の MRD 評価 [1]	174	175	176
177	178					

GM-CSF＝顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，IL-2＝インターロイキン-2，MRD=微小残存病変，OP-08＝ジヌツキシマブ（遺伝子組換え），RA＝isotretinoin，空欄＝投与せず

1：MRD 評価は以下の方法を用いて行った：骨髄検体の免疫細胞学的検査，RT-PCR，MIBG スキャン，CT/MRI，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャン．ただし，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャンは MIBG 集積病変の認められない被験者のみ可とした．

2：ADCC，可溶性 IL-2，OP-08（薬物動態測定用）及び HACA 測定のための血液検体採取

3：Day 0 は末梢血幹細胞（peripheral blood stem cell：PBSC）注入から 56 日目に相当した．括弧中の Day は PBSC 注入からの日数を示す．

4：コース 1，3 及び 5 に，GM-CSF 250 μg/m^2/日を 14 日間投与した．

5：コース 1～5 に，OP-08 25 mg/m^2/日を 4 日間投与した．

6：コース 2 及び 4 の第 1 週に IL-2 3 MIU/m^2/日を 4 日間投与し，第 2 週に IL-2 4.5 MIU/m^2/日を 4 日間投与した．

7：コース 1～6 に，RA 80 mg/m^2/回を 1 日 2 回 14 日間投与した．ただし，体重 12 kg 以下の被験者には，RA 5.33 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 14 日間投与した．

8：同意が得られた被験者では，RA の薬物動態測定用の血液検体 5 mL を採取した．

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 9-2 から一部改変

表 2.7.6.3.1-3　検査・観察・評価項目及びその時期：レジメン A

ASCT 施行後の日数	RA 療法開始前	66（月曜日）	RA 療法コース 1 の Day 14	94	122	150	178	206	234
項目		RA 療法コース 1 の開始		RA 療法コース 2 の開始	RA 療法コース 3 の開始	RA 療法コース 4 の開始	RA 療法コース 5 の開始	RA 療法コース 6 の開始	RA 最終投与の 2 週間後
同意／アセント取得 [1]	X								
身体検査 [2]	X			X	X	X	X	X	X
CBC／白血球分画	X			X	X	X	X	X	X
血液生化学検査，尿中 VMA 及び HVA[3]	X			X	X	X	X	X	X
Ca 及び TG	X			X	X	X	X	X	X
ADCC[4]	X					X			X
腫瘍評価／疾患ステータス [5]	X					X			X
RA PK[6]			X						

ADCC＝抗体依存性細胞障害，ASCT＝自家幹細胞移植，Ca＝カルシウム，CBC＝全血球計算，HVA＝ホモバニリン酸，PK＝薬物動態，RA＝isotretinoin，VMA＝バニリルマンデル酸，TG＝トリグリセリド，X＝：実施，空欄＝：実施せず

1：文書による同意及びアセント（該当する場合）は，ASCT 施行 3 週間前から本試験への登録時までに取得した．試験関連の手順はいずれも文書による同意を取得した後に実施することとした．

2：身体検査には，体重，身長，バイタルサイン及び PS が含まれた．いずれのコースにおいても，身体検査は RA 療法の開始前に実施した．

3：血液生化学検査には，電解質，カルシウム，BUN，クレアチニン，トリグリセリド，AST，ALT，アルブミン，総ビリルビン及び LDH が含まれた．また，各コースの開始前に，尿中 VMA 及び HVA 測定用の検体を採取した．

4：コース 1 及び 4 の RA 療法開始前並びに RA 最終投与から 2 週間以内に，防腐剤無添加のヘパリン採血管を用いて ADCC 評価用の末梢血液検体 15 mL を採取した．

5：腫瘍評価には，腫瘍画像検査（CT，MRI，MIBG スキャン，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャン．ただし，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャンは MIBG 集積病変の認められない被験者のみ可とした），並びに骨髄穿刺及び骨髄生検が含まれた．本試験への登録時及び試験終了時における MRD 評価のための腫瘍評価は必須とし，コース 4 開始前の腫瘍評価は任意とした．登録時及び試験終了時の腫瘍画像検査結果のコピーを Quality Assurance Review Center（QARC）に送付し，中央判定を行うこととした．被験者の医学的管理のために必要な場合は，追加の腫瘍評価を行った．また，被験者は MRD サブスタディに参加することとし，腫瘍評価／疾患ステータスの評価時（本試験への登録時及びプロトコール治療の完了から 2 週間以内）に骨髄検体（部位ごとに 3～5 mL）及び末梢血液検体（ヘパリン化血液 10 mL）を採取し，MRD 評価用に送付した．Day 150 における骨髄及び血液検体の採取は任意とし，被験者の医学的管理のみを目的として行った．Day 150 に採取した骨髄穿刺液及び骨髄生検による組織検体は，MRD 評価のための中央測定の対象外とした．

6：RA の PK サブスタディへの参加に同意した被験者では，コース 1 の Day 14 における RA 投与の 4 時間後まで，ヘパリンナトリウムを添加した採血管を用いて血液検体（各時点 5 mL）を採取した．

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 9-3 から一部改変

表 2.7.6.3.1-4　検査・観察・評価項目及びその時期：レジメン B のコース 1，3 及び 5

コース 1，3 及び 5：GM-CSF 投与開始後の日数 [1]	RA＋免疫療法開始前	-1，55，111（木曜日）	3，59，115	4，60，116	5，61，117	6，62，118	10（コース 3 及び 5）又は 11（コース 1），66，122（月曜日）	13，69，125	14（コース 1 のみ）
項目		GM-CSF 投与開始前日	OP-08 投与初日，GM-CSF 投与	OP-08 投与 2 日目，GM-CSF 投与	OP-08 投与 3 日目，GM-CSF 投与	OP-08 投与 4 日目，GM-CSF 投与	GM-CSF 投与，RA 投与開始	GM-CSF 投与終了，RA 投与継続	RA 投与継続
同意／アセント取得 [2]	X								
身体検査 [3]		X	X	X	X	X	X		
CBC／白血球分画及び APC		X	X			X	X	X	
BUN，SCr，AST，ALT，ALB 及び T-Bil		X				X	X		
電解質		X	X	X	X	X	X		
Ca 及び TG							X		
尿中 VMA 及び HVA	X						X		
尿検査	X						X		
T_4 及び TSH	X								
ADCC，HACA，OP-08 濃度及び可溶性 IL-2 受容体レベル [4]		X（Day –1 及び Day 111 のみ）				X（Day 6 及び Day 118 のみ）			
腫瘍評価／疾患ステータス [5]	X								
RA PK[6]									X（任意）

ADCC＝抗体依存性細胞障害，ALB＝アルブミン，ALT＝アラニン・アミノトランスフェラーゼ，APC＝絶対食細胞数，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN＝血中尿素窒素，Ca＝カルシウム，CBC＝全血球計算，GM-CSF＝顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，HACA＝キメラ抗体に対するヒト抗体，HVA＝ホモバニリン酸，IL-2＝インターロイキン-2，OP-08＝ジヌツキシマブ（遺伝子組換え），PK＝薬物動態，RA＝isotretinoin，SCr＝血清クレアチニン，T-Bil＝総ビリルビン，TG＝トリグリセリド，TSH＝甲状腺刺激ホルモン，T_4＝チロキシン，VMA＝バニリルマンデル酸，X＝実施，空欄＝：実施せず

1：RA＋免疫療法の投与カレンダー（表 2.7.6.3.1-2）に示したとおり，Day 0 はコース 1 の GM-CSF 初回投与日と定義した．

2：文書による同意及びアセント（該当する場合）は，ASCT 施行 3 週間前から本試験への登録時までに取得した．試験関連の手順はいずれも文書による同意を取得した後に実施することとした．

3：身体検査には，体重，身長，バイタルサイン及び PS が含まれた．
4：ADCC，HACA，可溶性 IL-2 受容体レベル及び血漿中 OP-08 濃度を測定するための末梢血液検体（防腐剤無添加のヘパリン採血管を用いて 15 mL 採取）は，Day –1，6，80，90，111 及び 118，並びに RA 最終投与から 2 週間以内に採取し，測定実施機関に送付した．
5：腫瘍評価には，腫瘍画像検査（CT，MRI，MIBG スキャン，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャン．ただし，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャンは MIBG 集積病変の認められない被験者のみ可とした），並びに骨髄穿刺及び骨髄生検が含まれた．本試験への登録時及び試験終了時における MRD 評価のための腫瘍評価は必須とした．Day 38 及び 94 における腫瘍評価は任意とし，これらの評価時点に採取した骨髄検体は MRD 評価のための中央測定の対象外とした．
6：RA の薬物動態評価は任意とした．RA の血漿中濃度は Texas Tech UHSC Lubbock（米国）で測定したが，その結果は本報告には含まれない．RA の PK サブスタディへの参加に同意した被験者では，コース 1 の Day 14 における RA 投与の 4 時間後まで，ヘパリンナトリウムを添加した採血管を用いて血液検体（各時点 5 mL）を採取した．
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 9-4 から一部改変

表 2.7.6.3.1-5　検査・観察・評価項目及びその時期：レジメン B のコース 2 及び 4

コース 2 及び 4： GM-CSF 投与開始後の日数 [1] 項目	24，80 （月曜日） 第 1 週の IL-2 投与初日	27，83 第 1 週の IL-2 投与 4 日目	31，87 （月曜日） OP-08 と IL-2 の併用投与初日	32，88 OP-08 と IL-2 の併用投与 2 日目	33，89 OP-08 と IL-2 の併用投与 3 日目	34，90 （木曜日） OP-08 と IL-2 の併用投与 4 日目	38，94 （月曜日） RA 投与開始
身体検査 [2]	X		X	X	X	X	X
CBC／白血球分画及び APC	X	X	X			X	X
BUN，SCr，AST，ALT， アルブミン及び総ビリルビン	X	X	X			X	X
電解質	X	X	X	X	X	X	X
カルシウム及びトリグリセリド							X
尿検査	X						X
尿中 VMA 及び HVA							X
ADCC，HACA，OP-08 濃度及び可溶性 IL-2 受容体レベル [3]	X（Day 80 のみ）					X（Day 90 のみ）	
腫瘍評価／疾患ステータス [4]							X（任意）

ADCC＝抗体依存性細胞障害，ALT＝アラニン・アミノトランスフェラーゼ，APC＝絶対食細胞数，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，
BUN＝血中尿素窒素，CBC＝全血球計算，GM-CSF＝顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，HACA＝キメラ抗体に対するヒト抗体，HVA＝ホモバニリン酸，
IL-2＝インターロイキン-2，OP-08＝ジヌツキシマブ（遺伝子組換え），RA＝isotretinoin，SCr＝血清クレアチニン，VMA＝バニリルマンデル酸
X＝実施，空欄＝：実施せず
1：RA＋免疫療法の投与カレンダー（表 2.7.6.3.1-2）に示したとおり，Day 0 はコース 1 の GM-CSF 初回投与日と定義した．試験日ごとの治験薬投与の概要については表 2.7.6.3.1-2 を参照．
2：身体検査には，体重，身長，バイタルサイン及び PS が含まれた．コース 2 及び 4 における身体検査は，IL-2 を実施医療機関にて投与した各コースの 1～3 日目にのみ実施した．
3：ADCC，HACA，可溶性 IL-2 受容体レベル及び血漿中 OP-08 濃度を測定するための末梢血液検体（防腐剤無添加のヘパリン採血管を用いて 15 mL 採取）は，Day –1，6，80，90，111 及び 118，並びに RA 最終投与から 2 週間以内に採取し，測定実施機関に送付した．
4：腫瘍評価には，腫瘍画像検査（CT，MRI，MIBG スキャン，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャン．ただし，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャンは MIBG 集積病変の認められない被験者のみ可とした），並びに骨髄穿刺及び骨髄生検が含まれた．本試験への登録時及び試験終了時における MRD 評価のための腫瘍評価は必須とした．Day 38 及び 94 における腫瘍評価は任意とし，これらの評価時点に採取した骨髄検体は MRD 評価のための中央測定の対象外とした．
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 9-5 から一部改変

表 2.7.6.3.1-6　検査・観察・評価項目及びその時期：レジメン B のコース 6 及びプロトコール治療終了時

項目	コース 6 の RA 投与開始前 1 週間以内（RA 投与は 14 日目に開始）	コース 6 の RA 投与終了から 2 週間以内
身体検査 [1]	X	X
CBC／白血球分画	X	X
生化学検査 [2]	X	X
カルシウム及びトリグリセリド	X	
チロキシン及び TSH		X
ADCC，HACA，OP-08 濃度及び可溶性 IL-2 受容体レベル [3]		X
腫瘍評価／疾患ステータス [4]		X

ADCC＝抗体依存性細胞障害，CBC＝全血球計算，HACA＝キメラ抗体に対するヒト抗体，IL-2＝インターロイキン-2，OP-08＝ジヌツキシマブ（遺伝子組換え），RA＝isotretinoin，TSH＝甲状腺刺激ホルモン

X＝実施，空欄＝：実施せず

1：身体検査には，体重，身長，バイタルサイン及び PS が含まれた．

2：生化学検査には，電解質，カルシウム，BUN，クレアチニン，トリグリセリド，AST，ALT，アルブミン，総ビリルビン及び LDH が含まれた．また，尿中 VMA 及び HVA 測定用の検体をコース 6 開始前に採取した．

3：ADCC，HACA，可溶性 IL-2 受容体レベル及び血漿中 OP-08 濃度を測定するための末梢血液検体（防腐剤無添加のヘパリン採血管を用いて 15 mL 採取）は，Day –1，6，80，90，111 及び 118，並びに RA 最終投与から 2 週間以内に採取し，測定実施機関に送付した．

4：腫瘍評価には，腫瘍画像検査（CT，MRI，MIBG スキャン，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャン．ただし，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャンは MIBG 集積病変の認められない被験者のみ可とした），並びに骨髄穿刺及び骨髄生検が含まれた．本試験への登録時及び試験終了時における MRD 評価のための腫瘍評価は必須とした．

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 9-6

表 2.7.6.3.1-7　検査・観察・評価項目及びその時期：長期フォローアップ

項目	プロトコール治療完了後の時間													
	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	1 年	1.5 年	2 年	2.5 年	3 年	3.5 年	4 年	4.5 年	5 年	5 年後以降毎年	再発時
身体検査[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
身長及び体重[1]	X	X	X	X[2]	X	X[2]	X	X[2]	X	X[2]	X	X[2]	X[2]	
CBC，白血球分画及び血小板数[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MUGA 又は心エコー検査，ECG 及び肺機能検査				X[5]		X		X		X		X	X	
両側の骨髄穿刺のみ[3]	X													X（骨髄穿刺及び生検）
腫瘍画像検査[3]	X	X	X	X	X	X	X	X						X
尿中 VMA 及び HVA[4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
チロキシン及び TSH[6]				X										
生化学検査[7]	X													
PS[8]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HRQOL[9]				X										

CBC＝全血球計算，ECG＝心電図，HRQOL＝健康関連の生活の質，HVA＝ホモバニリン酸，MUGA＝マルチゲートスキャン，PS＝全身状態の指標，
TSH＝甲状腺刺激ホルモン，VMA＝バニリルマンデル酸
X＝実施，空欄＝：実施せず
1：ASCT 施行 1 年後まで，身体検査及び CBC の測定は毎月行った．身体検査には，体重，身長及びバイタルサインが含まれた．
2：6 歳以上の小児の場合は，座高及び身長を測定した．
3：臨床的に必要な場合，CT，MRI，MIBG スキャン，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャンを含む腫瘍画像検査を実施した．ただし，^{18}F-FDG-PET 及び骨スキャンは MIBG 集積病変の認められない被験者でのみ行った．骨髄検査及び MIBG スキャンは RA 投与終了時（コース 6）に陽性であった場合のみ，3 ヵ月ごとに行った．これらの腫瘍評価は，骨髄検査又は MIBG スキャンで少なくとも 3 回連続して（免疫細胞学的に）陰性であることが文書により確認されるまで繰り返し実施した．骨髄穿刺を行った場合は，MRD 評価のために検体 5 mL を測定実施機関に送付した．腫瘍画像検査は予定されたスケジュールに従って実施し，臨床的に必要な場合は予定外の検査も実施した．
4：診断時に陽性であった場合に測定した．
5：異常が認められた場合，プロトコール治療完了後 2 年の時点及び必要に応じて繰り返し実施した．検査時に 5 歳未満であった小児被験者の場合は，5 歳になった時点で追加検査を実施した．
6：小児被験者が 5 歳以上であった場合に実施した．5 歳未満の被験者では，5 歳になった時点で後から測定した．結果に異常が認められた場合，内分泌科医によるフォ

ローアップを推奨し，1 年後に再評価することとした．
7：生化学検査（電解質，カルシウム，BUN，SCr，アルブミン，AST，ALT，総ビリルビン及び LDH）は被験者の良好な医学的管理のため，必要に応じて実施した．
8：治療完了 5 年後まで毎年評価した．
9：治療停止後 1 年以上経過して寛解状態にあり，年齢が 5 歳以上の被験者を，HRQOL 評価の対象とした．この評価は治験実施計画書 A3973 の一部として実施し，当該試験に登録された被験者のみ，HRQOL 評価を実施することとした．HRQOL に関するデータは本報告には含まれない．
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 9-7

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者背景

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.2.1.1-1 及び表 2.7.6.3.2.1.1-1 に示した.

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）では，本試験の無作為化部分の締め切り（2009 年 1 月 13 日）以前に登録された 251 例の被験者について解析した．登録された 251 例のうち，計 226 例が RA＋免疫療法（113 例）又は RA 療法（113 例）に無作為化された（ITT 解析対象集団）．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，RA＋免疫療法に非無作為に割り付けられた（Stratum 07 の被験者）．

安全性解析対象集団には，本試験に登録されプロトコール治療を受けた 240 例が含まれた．その内訳は，RA＋免疫療法に無作為化された 109 例，RA 療法に無作為化された 106 例，並びに Stratum 07 の被験者 25 例であった.

RA＋免疫療法に無作為化された 113 例のうち，4 例は以下の理由により安全性解析対象集団から除外された.

・被験者番号 714449，743151，746521 及び 774252：米国小児がん多施設共同臨床試験グループ（Children's Oncology Group：COG）により，プロトコール治療を受けていないことが確認された.

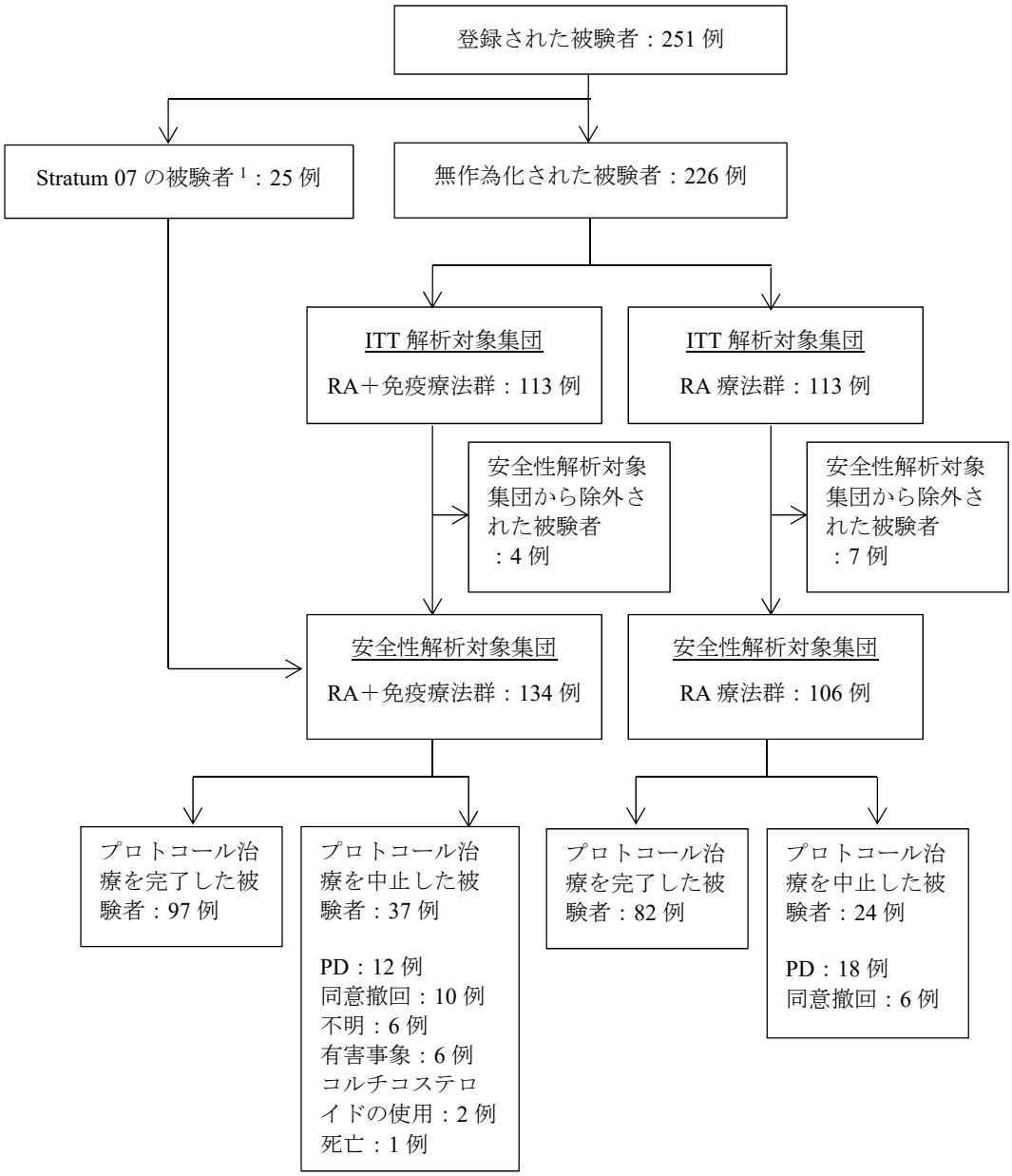
RA 療法に無作為化された 113 例のうち，7 例は以下の理由により安全性解析対象集団から除外された.

・被験者番号 767629 及び 774514：データカット時点で，プロトコール治療の開始を確認できるデータが eCRF に記録されていなかった.
・被験者番号 726098，749414，762851 及び 778342：プロトコール治療の開始前に試験を中止した．COG により，プロトコール治療を受けていないことが確認された.
・被験者番号 743731：AdEERS に，プロトコール治療の開始前に死亡したことが記載されており，COG によりプロトコール治療を受けていないことが確認された.

安全性解析対象集団の被験者 240 例（RA＋免疫療法群 134 例，RA 療法群 106 例）のうち，プロトコール治療を完了した被験者は 2009 年 6 月 30 日のデータカット時点で 179 例であった．61 例（RA＋免疫療法群 37 例，RA 療法群 24 例）は，プロトコール治療を早期中止した．プロトコール治療を早期中止した被験者は，試験中止の基準を満たすことが確認されるまで本試験に留まった.

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，RA＋免疫療法群で 830 日（40～2522 日），RA 療法群で 736 日（100～2495 日）であった.

図 2.7.6.3.2.1.1-1　被験者の内訳（データカット日：2009 年 6 月 30 日）



PD＝進行，RA＝isotretinoin
1：生検により残存病変が確認された被験者は，RA＋免疫療法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 2.7.6.3.2.1.1-1 被験者の内訳（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
	RA＋免疫療法	RA 療法	
登録された被験者	138	113	251
無作為化された被験者	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 療法に無作為化され，プロトコール治療を完了した被験者のうち 4 例（被験者番号 772352，773298，775694 及び 777910）は，本試験の無作為化部分の締め切り，治験実施計画書の改訂 9B 版の施行（2009 年 4 月 16 日），並びに治験実施計画書の改訂 9B 版に定めたクロスオーバー時の適格性の確認後，RA＋免疫療法へのクロスオーバーを行った．これらの被験者における RA 療法の終了日及び RA+免疫療法の開始日を表 2.7.6.3.2.1.1-2 に示した．これらの被験者は，有効性の解析ではクロスオーバー時点で打ち切りとし，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，クロスオーバー後は RA＋免疫療法）に

基づいて解析した.

表 2.7.6.3.2.1.1-2　クロスオーバーを行った被験者における RA 療法終了日及び RA＋免疫療法開始日

被験者番号	コース 6 の終了日（RA 療法終了日）	コース 7 の開始日（RA＋免疫療法開始日）
772352	2008 年 11 月 5 日	2009 年 8 月 21 日
773298	2008 年 11 月 10 日	2009 年 8 月 8 日
775694	2009 年 2 月 13 日	2009 年 7 月 3 日
777910	2009 年 3 月 23 日	2009 年 7 月 24 日

RA＝isotretinoin
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum：Table 2-2

フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）の時点では，本試験に登録された被験者は 255 例であった．無作為化された被験者は 228 例（RA＋免疫療法群 114 例，RA 療法群 114 例）であり（ITT 解析対象集団），残りの 27 例は RA＋免疫療法に非無作為に割り付けられた（Stratum 07 の被験者）．これらの被験者が本試験に登録されたのは，いずれも無作為化部分の締め切り（2009 年 1 月）前であった．しかしながら，主要有効性解析の時点では 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には，本試験に登録され，プロトコール治療を受けた 246 例（RA＋免疫療法を受けた 114 例（RA 療法からクロスオーバーした被験者 4 例を含む），RA 療法を受けた 109 例，Stratum 07 の被験者 27 例）が含まれた．安全性解析対象集団の RA＋免疫療法群に新たに追加された被験者 7 例の内訳は，以下のとおりであった：

・被験者番号 778828：新規の被験者としてデータベースに追加された.
・被験者番号 778905 及び 779194：データベース上でデータが欠如していたため，安全性解析では安全性解析対象集団に含まれなかった Stratum 07 の被験者. 被験者番号 772352，773298，775694 及び 777910：クロスオーバーを行った被験者.

安全性解析対象集団の RA 療法群に新たに追加された被験者 3 例の内訳は，以下のとおりであった：

・被験者番号 785522 及び 778176：新規の被験者としてデータベースに追加された.
・被験者番号 767629：治験薬投与に関する情報が主要有効性解析の実施後に eCRF に入力され，プロトコール治療を受けたことが確認された.

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，RA＋免疫療法群で 1595 日（40～3614 日），RA 療法群で 1414 日（100～3514 日）であった.

2.7.6.3.2.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.3.2.1.2.1　ITT 解析対象集団

ITT 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を表 2.7.6.3.2.1.2.1-1 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.2.1.2.1-2 に示した．

ITT 解析対象集団の構成は 60%が男性，40%が女性であり，登録時の平均年齢は 4.1 歳（範囲：0.94～15.29 歳）であった．被験者の大多数は白人（82%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（87%）であった．

被験者の 80%の診断時病期は INSS ステージ 4 であった．被験者の 36%は *MYCN* 遺伝子増幅のある神経芽細胞腫を有し，36%は二倍体腫瘍を有していた．被験者の 66%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，被験者の 35%は CR，43%は VGPR，23%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 75.7±10.5 日であった．

表 2.7.6.3.2.1.2.1-1　ベースラインの人口統計学的特性（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）

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

N=被験者数，RA＝isotretinoin

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

表 2.7.6.3.2.1.2.1-2 ベースラインの疾患特性（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）

項目	プロトコール治療		全体 (N=226)
	RA＋免疫療法 (N=113)	RA 療法 (N=113)	
ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果，例数（%）			
CR	40 (35.4%)	38 (33.6%)	78 (34.5%)
VGPR	47 (41.6%)	49 (43.4%)	96 (42.5%)
PR	26 (23.0%)	26 (23.0%)	52 (23.0%)
INSS ステージ，例数（%）			
ステージ 2a	4 (3.5%)	0	4 (1.8%)
ステージ 3	10 (8.8%)	16 (14.2%)	26 (11.5%)
ステージ 4	89 (78.8%)	92 (81.4%)	181 (80.1%)
ステージ 4s	2 (1.8%)	0	2 (0.9%)
欠測	8 (7.1%)	5 (4.4%)	13 (5.8%)
MYCN 遺伝子，例数（%）			
増幅あり	36 (31 .9%)	45 (39.8%)	81 (35.8%)
増幅なし	52 (46.0%)	51 (45.1%)	103 (45.6%)
欠測	25 (22.1%)	17 (15.0%)	42 (18.6%)
DNA 倍数性，例数（%）			
二倍体	35 (31 .0%)	46 (40.7%)	81 (35.8%)
高二倍体	49 (43.4%)	48 (42.5%)	97 (42.9%)
欠測	29 (25.7%)	19 (16.8%)	48 (21.2%)
腫瘍細胞の組織型，例数（%）			
予後良好の組織型	4 (3.5%)	5 (4.4%)	9 (4.0%)
予後不良の組織型	68 (60.2%)	81 (71.7%)	149 (65.9%)
欠測	41 (36.3%)	27 (23.9%)	68 (30.1%)
最後の ASCT 施行からの期間（日）			
平均値±SD	74.5±8.66	76.9±11.98	75.7±10.5
中央値	74	76	75
最小値，最大値	59, 100	53, 123	53, 123
APC（個/μL）			
平均値±SD	11766.9±50410.72	17152.8±74215.06	14459.8±63355.78
中央値	2465	2652	2570
最小値，最大値	1000, 369000	1066, 550400	1000, 550400

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

診断時の年齢，診断カテゴリ上の年齢区分，登録カテゴリ上の年齢区分，INSS ステージ，*MYCN* 遺伝子，DNA 倍数性，腫瘍細胞の組織型，ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果，並びに移植した幹細胞のタイプ（腫瘍細胞除去を行った（purged），腫瘍細胞除去を行わなかった（unpurged），不明）を含むベースラインの予後因子に，治療群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

2.7.6.3.2.1.2.2　安全性解析対象集団

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を表 2.7.6.3.2.1.2.2-1 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.2.1.2.2-2 に示した．

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，ITT 解析対象集団と類似していた．

安全性解析対象集団の構成は 58%が男性，42%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（80%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（86%）であった．

被験者の 81%の診断時病期は INSS ステージ 4 であった．被験者の 33%は *MYCN* 遺伝子増幅のある神経芽細胞腫を有し，37%は二倍体腫瘍を有していた．被験者の 66%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，被験者の 31%は CR，39%は VGPR，30%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 2.7.6.3.2.1.2.2-1　ベースラインの人口統計学的特性（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)
	RA＋免疫療法 (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%)

N=被験者数，RA＝isotretinoin
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum：Table 2-3 から一部改変

表 2.7.6.3.2.1.2.2-2 ベースラインの疾患特性（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)
	RA＋免疫療法 (N=134)	RA 療法 (N=106)	
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%)
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	16035.4±73333.64	12953±56006.9	14674±66129.51
中央値	2422.5	2631	2540
最小値，最大値	1000, 667590	1066, 406927	1000, 667590

APC＝絶対食細胞数，ASCT=自家幹細胞移植，CR=完全奏効，INSS＝神経芽腫国際病期分類，N=被験者数，PR=部分奏効，RA＝isotretinoin，VGPR=非常に良い部分奏効

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum：Table 14.1.3.2.1 から一部改変

2.7.6.3.2.2 有効性の評価

2.7.6.3.2.2.1 主要評価項目：EFS

主要有効性解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）における EFS の解析結果を表 2.7.6.3.2.2.1-1 に，EFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3.2.2.1-1 に示した．

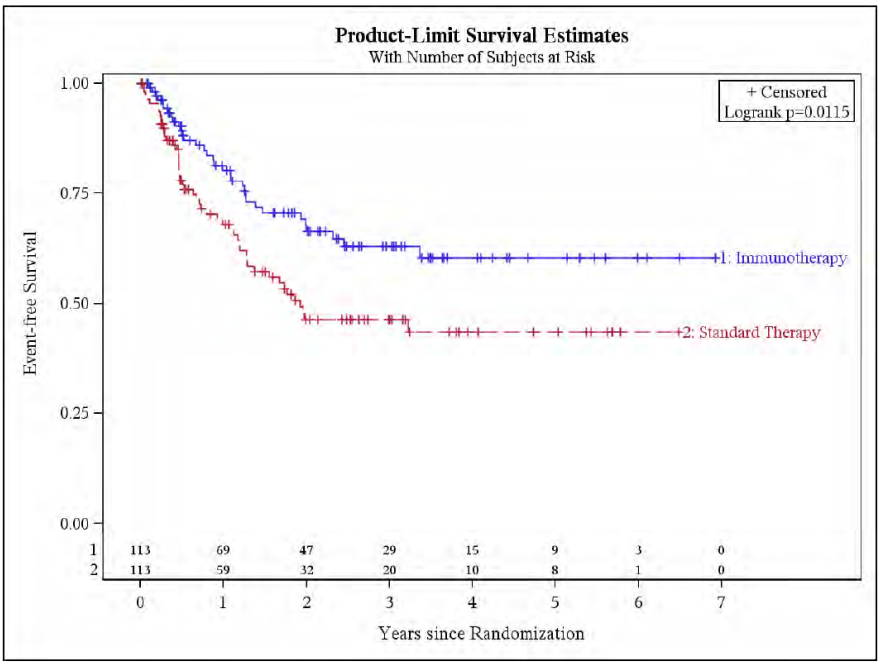
主要有効性解析において，RA＋免疫療法群の EFS には RA 療法群と比較して著明な改善が認められた（p＝0.0115）．2 年 EFS 推定値（95%信頼区間（confidence interval：CI））は，RA＋免疫療法群で 66%（56%，76%），RA 療法群で 46%（36%，57%）であった．なお，主要有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，RA＋免疫療法群では 71%，RA 療法群では 56%であった．

表 2.7.6.3.2.2.1-1 EFS の解析結果（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）

	RA＋免疫療法 (N=113)	RA 療法 (N=113)	p 値
EFS	—	—	0.0115[1]
2 年 EFS %（95%CI）	66.3% (56.2%, 76.3%)	46.4% (35.8%, 57.1%)	—

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

図 2.7.6.3.2.2.1-1 EFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）



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

検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）における EFS の解析結果を表

2.7.6.3.2.2.1-2 に，EFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3.2.2.1-2 に示した．

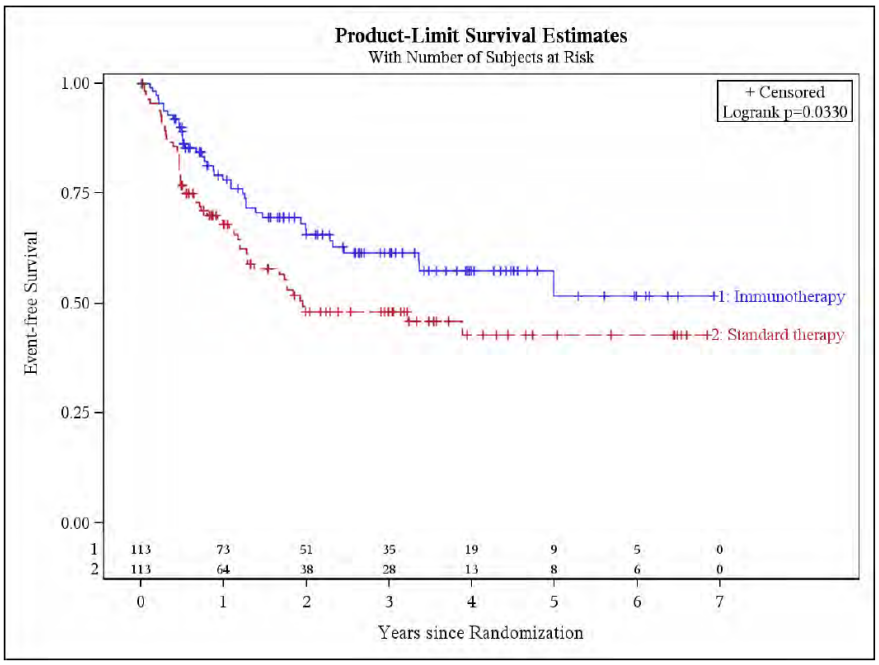
検証的有効性解析においても，RA＋免疫療法群の EFS は RA 療法群と比較して統計学的に有意に改善することが確認された（p＝0.0330）．2 年 EFS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 66%（56%，75%），RA 療法群で 48%（38%，58%）であった．なお，検証的有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，RA＋免疫療法群では 65%，RA 療法群では 52%であった．

表 2.7.6.3.2.2.1-2　EFS の解析結果（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）

	RA＋免疫療法 (N=113)	RA 療法 (N=113)	p 値
EFS	—	—	0.0330[1]
2 年 EFS %（95%CI）	65.6% (56.1%, 75.2%)	48.1% (38.0%, 58.2%)	—

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

図 2.7.6.3.2.2.1-2　EFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）



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

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

2.7.6.3.2.2.2　副次評価項目

2.7.6.3.2.2.2.1　OS

主要有効性解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）における OS の解析結果を表 2.7.6.3.2.2.2.1-1 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3.2.2.2.1-1 に示した．

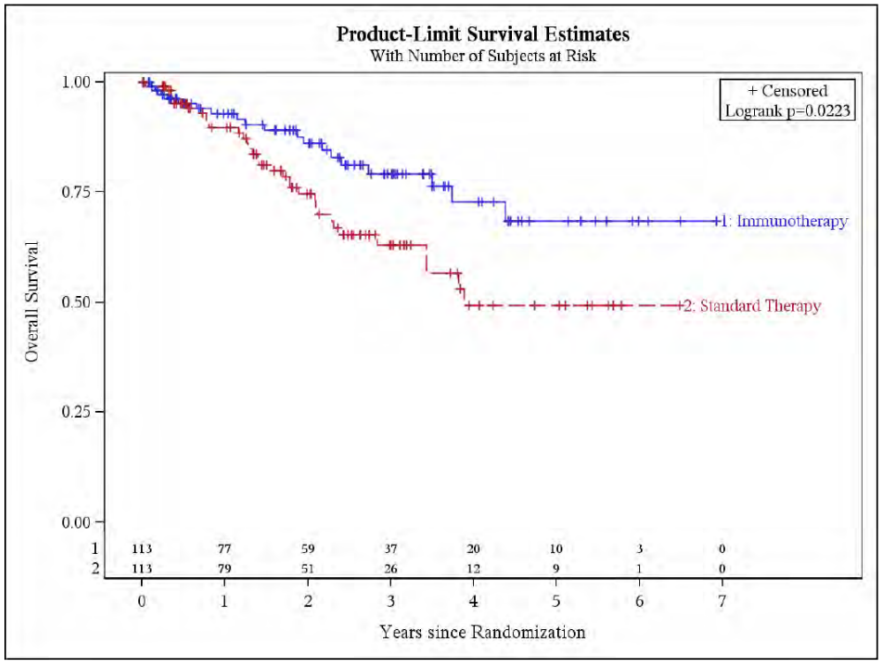
主要有効性解析において，RA＋免疫療法群の OS には RA 療法群と比較して臨床的に重要かつ統計学的に有意な改善が認められた（p＝0.0223）．2 年 OS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 86%（79%，94%），RA 療法群で 75%（65%，84%）であった．なお，主要有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，RA＋免疫療法群では 83%，RA 療法群では 71%であった．

表 2.7.6.3.2.2.2.1-1　OS の解析結果（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）

	RA＋免疫療法 (N=113)	RA 療法 (N=113)	p 値
OS	―	―	0.0223[1]
2 年 OS %（95%CI）	86.2% (78.8%, 93.6%)	74.5% (65.2%, 83.9%)	―

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

図 2.7.6.3.2.2.2.1-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）



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

検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）における OS の解析結果を表

2.7.6.3.2.2.2.1-2 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3.2.2.2.1-2 に示した．

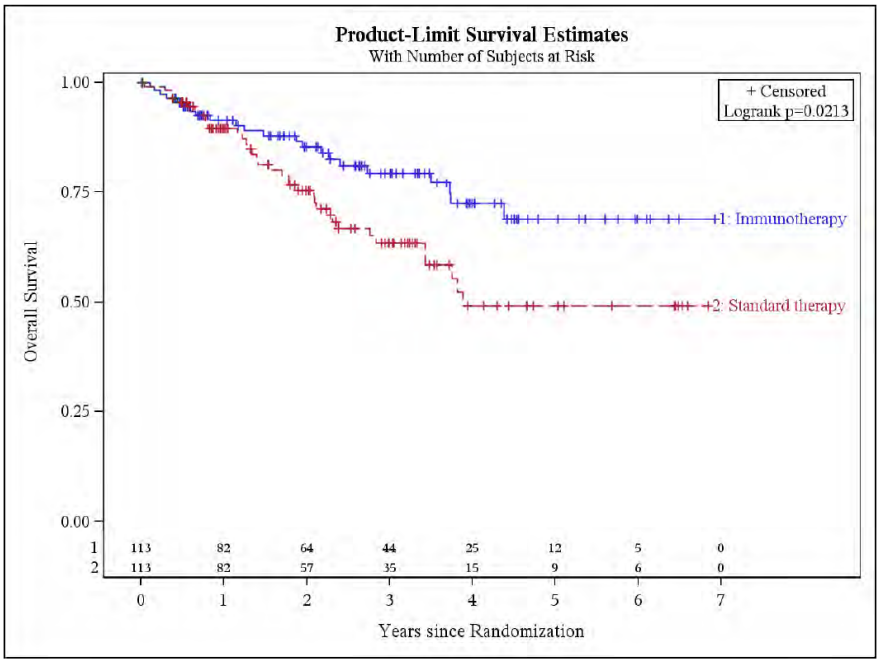
検証的有効性解析においても，RA＋免疫療法群の OS は RA 療法群と比較して統計学的に有意に改善することが確認された（p＝0.0213）．2 年 OS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 85%（78%，93%），RA 療法群で 75%（66%，84%）であった．なお，検証的有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，RA＋免疫療法群では 81%，RA 療法群では 68%であった．

表 2.7.6.3.2.2.2.1-2　OS の解析結果（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）

	RA＋免疫療法 (N=113)	RA 療法 (N=113)	p 値
OS	―	―	0.0213[1]
2 年 OS %（95%CI）	85.4% (78.2%, 92.6%)	75.3% (66.4%, 84.2%)	―

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

図 2.7.6.3.2.2.2.1-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）



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

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

2.7.6.3.2.2.2.2　EFS 及び OS：INSS ステージ 4 の被験者

主要有効性解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）における，INSS ステージ 4 の被験者の EFS の解析結果を表 2.7.6.3.2.2.2.2-1 に，EFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3.2.2.2.2-1 に示した．

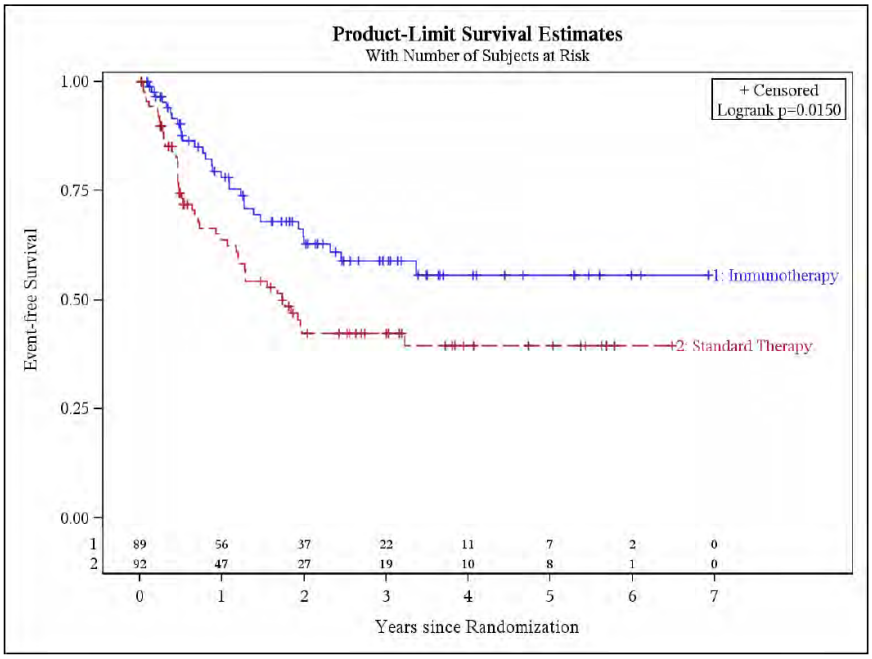
INSS ステージ 4 の被験者において，RA＋免疫療法群の EFS には RA 療法群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（p＝0.0150）．2 年 EFS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 63%（52%，74%），RA 療法群で 42%（31%，54%）であった．なお，主要有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，RA＋免疫療法群では 66%，RA 療法群では 50%であった．

表 2.7.6.3.2.2.2.2-1　INSS ステージ 4 の被験者における EFS の解析結果
（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）

	RA＋免疫療法 (N=89)	RA 療法 (N=92)	p 値
EFS	―	―	0.0150[1]
2 年 EFS %（95%CI）	62.9% (51.5%, 74.2%)	42.3% (31.0%, 53.6%)	―

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

図 2.7.6.3.2.2.2.2-1　INSS ステージ 4 の被験者における EFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）



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

主要有効性解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）における，INSS ステージ 4 の被

験者の OS の解析結果を表 2.7.6.3.2.2.2.2-2 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3.2.2.2.2-2 に示した．

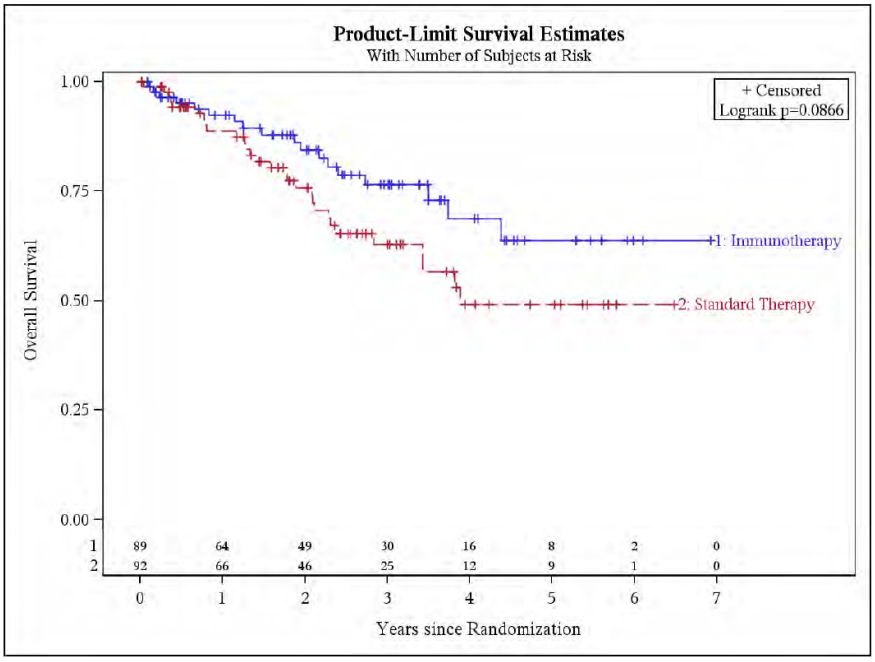
INSS ステージ 4 の被験者において，RA＋免疫療法群の OS には，RA 療法群と比較して統計学的に有意ではなかったものの，改善の傾向が認められた（p＝0.0866）．2 年 OS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 85%（76%，93%），RA 療法群で 76%（66%，86%）であった．なお，主要有効性解析の時点で打ち切りとなった被験者の割合は，RA＋免疫療法群では 80%，RA 療法群では 69%であった．

表 2.7.6.3.2.2.2.2-2　INSS ステージ 4 の被験者における OS の解析結果
（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）

	RA＋免疫療法 (N=89)	RA 療法 (N=92)	p 値
OS	―	―	0.0866[1]
2 年 OS %（95%CI）	84.5% (75.9%, 93.0%)	75.7% (65.8%, 85.6%)	―

CI=信頼区間，N=被験者数，OS＝全生存率，RA＝isotretinoin
1：ログランク検定
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-9

図 2.7.6.3.2.2.2.2-2　INSS ステージ 4 の被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）



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

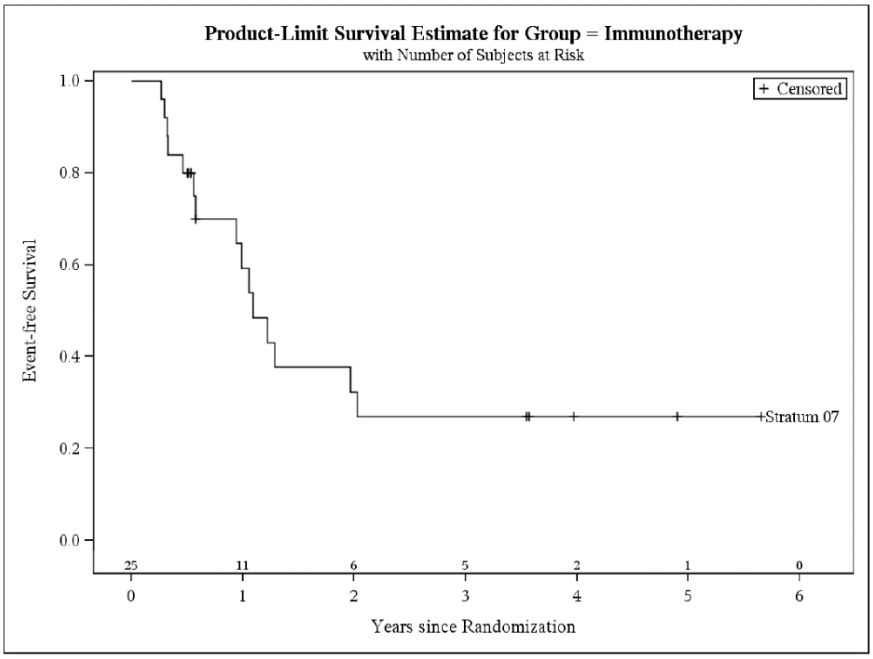
検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）においても，INSS ステージ 4 の被験者の EFS 及び OS に関して，主要有効性解析と同様の結果が得られた．

2.7.6.3.2.2.2.3　EFS：Stratum 07 の被験者におけるヒストリカルデータとの比較

Stratum 07 の被験者（生検により残存病変が確認され，RA＋免疫療法に非無作為に割り付けられた被験者）の EFS データを，CCG-3891 試験の類似した被験者（残存病変が確認され，単独の RA 療法を受けた被験者）のヒストリカルデータと比較した．Stratum 07 の被験者（データカット日：2009 年 6 月 30 日）における EFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3.2.2.2.3-1 に示した．

CCG-3891 試験の被験者 37 例における 3 年 EFS 推定値は 12%±6%であった [2)]．一方，本試験の Stratum 07 の被験者における 2 年 EFS 推定値（95%CI）は 32%（11%，53%）（データカット日：2009 年 6 月 30 日），3 年 EFS 推定値（95%CI）は 33%（16%，51%）（データカット日：2012 年 6 月 30 日）であり，いずれも CCG-3891 試験の被験者の 3 年 EFS 推定値よりも高かった．

図 2.7.6.3.2.2.2.3-1　Stratum 07 の被験者における EFS の Kaplan-Meier 曲線
（Stratum 07 の被験者，データカット日：2009 年 6 月 30 日）



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

2.7.6.3.2.2.2.4　EFS 及び OS：予後因子による解析

ITT 解析対象集団の全被験者（データカット日：2009 年 1 月 13 日）における予後因子別の EFS の解析結果を表 2.7.6.3.2.2.2.4-1 に示した．

各予後因子について二分化したグループ間で比較した結果，以下の予後因子で EFS アウトカムに統計学的な有意差が認められた：診断カテゴリ上の年齢区分（P＝0.0194），登録カテゴリ上の年齢区分（p＝0.0066），INSS ステージ（p＝0.0029）及び ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果（p＝0.0439）．診断カテゴリ上の年齢区分及び登録カテゴリ上の年

齢区分では「幼児及び青年」グループ，INSS ステージでは「ステージ 2a，3 及び 4s」グループ，ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果では「CR 及び VGPR」グループで，二分化したもう一方のグループと比較して EFS の改善が認められた．

表 2.7.6.3.2.2.2.4-1 ITT 解析対象集団の全被験者における予後因子別の EFS の解析結果（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）

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

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

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

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

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

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

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

ITT 解析対象集団の全被験者（データカット日：2009 年 1 月 13 日）における予後因子別の OS の解析結果を表 2.7.6.3.2.2.2.4-2 に示した.

各予後因子について二分化したグループ間で比較した結果，以下の予後因子で OS アウトカムに統計学的な有意差が認められた：DNA 倍数性（p＝0.0068）及び ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果（p＝0.0175）．DNA 倍数性では「高二倍体」グループ，ASCT 施行前の治療に対する腫瘍縮小効果では「CR 及び VGPR」グループで，二分化したもう一方のグループと比較して OS の改善が認められた.

表 2.7.6.3.2.2.2.4-2　ITT 解析対象集団の全被験者における予後因子別の OS の解析結果（ITT 解析対象集団，データカット日：2009 年 1 月 13 日）

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

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

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

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

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

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

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

検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）及びフォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）においても，予後因子別の EFS 及び OS に関して，主要有効性解析と同様の結果が得られた．

2.7.6.3.2.2.2.5　疾患ステータス

疾患ステータス（寛解／安定（腫瘍縮小増大なし）（stable disease：SD），再発，PD，続発性悪性腫瘍又は死亡）の評価は，全被験者でプロトコール治療開始前とコース 6 における RA 最終投与から 2 週間以内に実施した．また，被験者の医学的管理のために必要な場合は，それ以外の時点でも追加の評価を実施した．

疾患ステータスの要約（データカット日：2009 年 6 月 30 日）を表 2.7.6.3.2.2.2.5-1 に示した．本試験のプロトコール治療期間（コース 1～6）における疾患ステータスの評価で，死亡又は続発性悪性腫瘍が報告された被験者はいなかった．疾患ステータスが「寛解／SD」であった被験者の割合は，RA＋免疫療法群と比較して RA 療法群で低い傾向が認められた．

表 2.7.6.3.2.2.2.5-1　疾患ステータスの要約（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）

疾患ステータス	プロトコール治療		全体 (N=249)
	RA＋免疫療法 (N=138)	RA 療法 (N=111)	
コース 1	(N=25)	(N=30)	(N=55)
寛解／SD	25 (100.0%)	27 (90.0%)	52 (94.5%)
再発	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
PD	0	2 (6.7%)	2 (3.6%)
不明	0	0	0
コース 2	(N=11)	(N=8)	(N=19)
寛解／SD	10 (90.9%)	6 (75.0%)	16 (84.2%)
再発	1 (9.1%)	0	1 (5.3%)
PD	0	1 (12.5%)	1 (5.3%)
不明	0	1 (12.5%)	1 (5.3%)
コース 3	(N=21)	(N=70)	(N=91)
寛解／SD	17 (81.0%)	64 (91.4%)	81 (89.0%)
再発	1 (4.8%)	4 (5.7%)	5 (5.5%)
PD	3 (14.3%)	2 (2.9%)	5 (5.5%)
不明	0	0	0
コース 4	(N=68)	(N=32)	(N=100)
寛解／SD	64 (94.1%)	26 (81.3%)	90 (90.0%)
再発	0	3 (9.4%)	3 (3.0%)
PD	4 (5.9%)	1 (3.1%)	5 (5.0%)
不明	0	2 (6.3%)	2 (2.0%)
コース 5	(N=18)	(N=12)	(N=30)
寛解／SD	16 (88.9%)	11 (91.7%)	27 (90.0%)
再発	2 (11.1%)	0	2 (6.7%)
PD	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)
不明	0	0	0
コース 6	(N=95)	(N=83)	(N=178)
寛解／SD	88 (92.6%)	72 (86.7%)	160 (89.9%)
再発	1 (1.1%)	4 (4.8%)	5 (2.8%)
PD	5 (5.3%)	7 (8.4%)	12 (6.7%)
不明	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

N=被験者数，PD=進行，RA＝isotretinoin，SD＝安定（腫瘍縮小増大なし）
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-13 から一部改変

再発／PD 部位の要約（データカット日：2009 年 6 月 30 日）を表 2.7.6.3.2.2.2.5-2 に示した．安全性解析対象集団では，被験者全体の 42%に再発が認められた．治療群別の再発例の割合は，RA+免疫療法群（Stratum 07 の被験者を除く）35%，RA＋免疫療法群（Stratum 07 の被験者）60%，RA 療法群 46%であった．大多数の再発例において，再発部位は骨（46%）又は骨髄（40%）であった．

表 2.7.6.3.2.2.2.5-2　再発／PD 部位の要約（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）

再発／PD 部位	プロトコール治療			全体 (N=249)
	RA＋免疫療法 (N=113)	RA＋免疫療法（Stratum 07 の被験者）(N=25)	RA 療法 (N=111)	
全体	39 (34.5%)	15 (60.0%)	51 (45.9%)	105 (42.2%)
原発腫瘍	5 (12.8%)	0	9 (17.6%)	14 (13.3%)
骨	17 (43.6%)	6 (40.0%)	25 (49.0%)	48 (45.7%)
骨髄	11 (28.2%)	6 (40.0%)	25 (49.0%)	42 (40.0%)
肝臓	2 (5.1%)	0	1 (2.0%)	3 (2.9%)
リンパ節	7 (17.9%)	1 (6.7%)	6 (11.8%)	14 (13.3%)
肺	2 (5.1%)	2 (13.3%)	1 (2.0%)	5 (4.8%)
その他	19 (48.7%)	10 (66.7%)	12 (23.5%)	41 (39.0%)

N=被験者数，PD=進行，RA＝isotretinoin
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-14 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）の時点では，再発例の割合は被験者全体の 47%であった．治療群別の再発例の割合は，RA+免疫療法群（Stratum 07 の被験者を含む）45%，RA 療法群 50%であった．

2.7.6.3.2.2.2.6　MRD

ベースラインの MIBG スキャンデータに関する中央解析は，無作為化された被験者の中間データ（データカット日：2012 年 7 月）を用いて COG が行った（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-analysis-of-anbl0032-mibg-scan-data 及び 5.3.5.1.3-DIV-NB-301-survival-analysis-of-anbl0032）．

RA＋免疫療法群と RA 療法群のいずれにおいても，ベースラインの Curie スコアの中央値は 0 であり，治療群間で有意差は認められなかった（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-analysis-of-anbl0032-mibg-scan-data）．被験者を「ベースラインの Curie スコアが 0」と「ベースラインの Curie スコアが 0 超」の 2 つのグループに分類し，被験者全体及び治療群ごとに，EFS 及び OS にグループ間で差があるかどうかをそれぞれ検討した．被験者全体で検討した場合，「ベースラインの Curie スコアが 0」の被験者では，割り付けられた治療に関わらず，「ベースラインの Curie スコアが 0 超」の被験者と比較して統計学的に有意な EFS 改善が認められた（p＝0.0041）．治療群ごとに検討した場合，RA 療法群では EFS と OS のいずれにおいても，ベースラインの Curie スコアによる差は認められなかった．しかしながら，RA＋免疫療法群の「ベースラインの Curie スコアが 0」の被験者では，「ベースラインの Curie スコアが 0 超」の被験者と比較して，EFS（p＝0.0005）及び OS（p＝0.0433）の両方で統計学的に有意な改善が認められた（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-survival-analysis-of-anbl0032）．

被験者 40 例より収集した RT-PCR データに関する予備解析も COG が行った．TaqMan® Low Density Array を用いて 5 つの神経芽腫遺伝子（クロモグラニン，ダブルコルチン，ドーパ脱炭酸酵素，paired-like homeobox 2B 及びチロシン水酸化酵素）について解析した結果，残存骨髄病変及び EFS アウトカムとの間に関連性は認められなかった（5.3.5.1.3-DIV-NB-301-quantitation-of-NB-cells）．

2.7.6.3.2.2.2.7　血漿中 OP-08 濃度

血漿中 OP-08 濃度の要約（データカット日：2009 年 6 月 30 日）を表 2.7.6.3.2.2.2.7-1 に示した．

血漿中 OP-08 濃度の評価を行ったいずれのコース（コース 1，4 及び 5）においても，平均血漿中濃度は初回評価時点と比較して最終評価時点で増加した．さらに，平均血漿中濃度にはコースの進行と共に増加する傾向が認められ，ベースライン濃度及びピーク濃度の最高値はコース 5 で観測された（ベースライン濃度 1,169.2 ng/mL，ピーク濃度 9,337.7 ng/mL）．

表 2.7.6.3.2.2.2.7-1　血漿中 OP-08 濃度の要約（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）

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

N=被験者数，RA＝isotretinoin
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body：Table 11-15

2.7.6.3.2.2.2.8　HACA

RA＋免疫療法を受けた被験者のうち，HACA 検査に関するデータが入手可能であった 118 例における HACA 反応を検討した（データカット日：2009 年 9 月 30 日）．

RA＋免疫療法を受けた被験者では，118 例中 8 例（7%）で HACA 陽性が報告された（被験者番号 714387，719992，734425，741017，743324，756911，774698 及び 776291）．これらの被験者のうち 1 例（被験者番号 741017）は，プロトコール治療開始前（Day -1）に HACA が陽性であった．この結果には，プロトコール治療開始前から存在するマウス抗原に起因する HACA 検査内の交差反応性が関係していると考えられた．その他の 7 例は Day 80 から Day 118 の間に HACA 陽性が報告されたことから，プロトコール治療後期（コース 4 以降）に HACA 反応が惹起されたと考えられた．

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

2.7.6.3.2.2.3 有効性の結論

本試験の主要目的は，骨髄破壊療法及び ASCT 施行後の高リスク神経芽腫被験者において，OP-08 免疫療法を RA 療法に追加した場合に，単独の RA 療法と比較して EFS が改善されるかどうかを検討することであった．EFS におけるイベントの定義は，再発，PD，続発性悪性腫瘍又は死亡とした．主要有効性解析（データカット日：2009 年 1 月 13 日）の結果，ITT 解析対象集団において，RA＋免疫療法群の EFS には RA 療法群と比較して著明な改善が認められた（p＝0.0115）．2 年 EFS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 66%（56%，76%），RA 療法群で 46%（36%，57%）であった．検証的有効性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）でも，RA＋免疫療法群の EFS は RA 療法群と比較して統計学的に有意に改善することが確認された（p＝0.0330）．また，主要有効性解析の結果，ITT 解析対象集団において，RA＋免疫療法群の OS に RA 療法群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（p＝0.0223）．2 年 OS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 86%（79%，94%），RA 療法群で 75%（65%，84%）であった．検証的有効性解析でも，RA＋免疫療法群の OS は RA 療法群と比較して統計学的に有意に改善することが確認された（p＝0.0213）．以上の結果から，データカット日の違いにより僅かな差が見られたものの，主要有効性解析及び検証的有効性解析のいずれにおいても，EFS 及び OS は RA 療法群と比較して RA＋免疫療法群で有意に改善することが示され，高リスク神経芽腫被験者における RA＋免疫療法の使用が支持された．

ITT 解析対象集団のうち，INSS ステージ 4 の神経芽腫を有し，ASCT 施行前の治療に対して CR，VGPR 又は PR を達成した被験者のサブグループで EFS 及び OS を評価した結果も，RA＋免疫療法の使用を支持するものであった．主要有効性解析で INSS ステージ 4 の被験者を対象として検討したところ，RA＋免疫療法群の EFS には RA 療法群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（p＝0.0150）．2 年 EFS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 63%（52%，74%），RA 療法群で 42%（31%，54%）であった．さらに，RA＋免疫療法群の OS には，統計学的に有意ではなかったものの，RA 療法群と比較して改善の傾向が認められた（p＝0.0866）．2 年 OS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 85%（76%，93%），RA 療法群で 76%（66%，86%）であった．検証的有効性解析でも，INSS ステージ 4 の被験者の EFS 及び OS に関して主要有効性解析と同様の結果が得られた．これらの結果から，最も悪性度が高い神経芽腫を有する被験者においても，RA＋免疫療法の使用が支持された．

Stratum 07 の被験者（生検により残存病変が確認され，RA＋免疫療法に非無作為に割り付けられた被験者）における 2 年 EFS 推定値（95%CI）は 32%（11%，53%）（データカット日：2009 年 6 月 30 日），3 年 EFS 推定値（95%CI）は 33%（16%，51%）（データカット日：2012 年 6 月 30 日）であり，ヒストリカル・コントロールにおける 3 年 EFS 推定値（12%）よりも高く，臨床的に重要な差が認められた．しかしながら，Stratum 07 の被験者における 2 年及び 3 年 EFS 推定値は，本試験で RA＋免疫療法に無作為化された被験者（生検で残存病変が認められなかった被験者）における 2 年 EFS 推定値（66%（95%CI：56%，76%））

よりも低かった. このことから, 残存病変の認められる被験者でもRA＋免疫療法によりEFSは改善されるものの, 残存病変の認められない被験者のほうが, より優れた改善効果が得られることが示唆された.

EFS及びOSのアウトカムについては，ベースラインの予後因子別（診断カテゴリ上の年齢区分，登録カテゴリ上の年齢区分，INSSステージ，*MYCN*遺伝子，DNA倍数性，腫瘍細胞の組織型，ASCT施行前の治療に対する腫瘍縮小効果，並びに移植した幹細胞のタイプを含む）でも評価を行った．予後因子による解析から検証されたとおり，診断時の年齢が18ヵ月超の被験者，転移性腫瘍を有する被験者，*MYCN*癌遺伝子に増幅が認められる被験者，二倍体腫瘍を有する被験者又は腫瘍細胞の組織型が「予後不良の組織型」である被験者は，高リスクに該当することが広く知られている[3-5]．

RA＋免疫療法の臨床的有益性は，主要有効性解析の3年後に行ったフォローアップ解析（データカット日：2012年6月30日）でも確認された．フォローアップ解析における3年EFS推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で63%（54%，72%），RA療法群で51%（42%，60%）であり，EFS推定値に関する治療群間の差は維持されていた．また，3年OS推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で82%（75%，89%），RA療法群で68%（59%，77%）であり，OS推定値に関する治療群間の差も維持されていた．

EFS及びOSの解析に加えて，COGは無作為化された被験者の入手可能なMRDデータ（MIBGスキャン及びRT-PCRデータを含む）に関する解析を行った．MIBGスキャンデータの中央解析では，ベースラインのCurieスコアに治療群間で有意差は認められなかった．被験者を「ベースラインのCurieスコアが0」と「ベースラインのCurieスコアが0超」の2つのグループに分類し，被験者全体及び治療群ごとに，EFS及びOSにグループ間で差があるかどうかをそれぞれ検討した．その結果，被験者全体で検討した場合，「ベースラインのCurieスコアが0」の被験者では, 割り付けられた治療に関わらず,「ベースラインのCurieスコアが0超」の被験者と比較して統計学的に有意なEFS改善が認められた（p＝0.0041）. 治療群ごとに検討した場合，RA療法群ではEFSとOSのいずれにおいても，ベースラインのCurieスコアによる差は認められなかった．しかしながら，RA＋免疫療法群の「ベースラインのCurieスコアが0」の被験者では，「ベースラインのCurieスコアが0超」の被験者と比較して，EFS（p＝0.0005）及びOS（p＝0.0433）の両方で統計学的に有意な改善が認められた．COGはRT-PCRデータに関する予備解析も行った．予備解析の結果では，残存骨髄病変及びEFSアウトカムとの間に関連性は認められなかった．

有効性の副次評価項目であるHACA及びOP-08の薬物動態に関する解析は進行中である. 入手可能なHACAデータから，RA＋免疫療法群の被験者のうちプロトコール治療開始後にHACA陽性が報告された被験者の割合は比較的低いことが示された（7%）．この結果は，本試験の先行試験であるCCG-0935A試験において，本試験と同一のOP-08免疫療法を受けた被験者で報告されたHACA反応[6]と一致しており，より高用量のOP-08を投与した過去の試験で報告されたHACA反応[7-9]よりも低かった．平均血漿中OP-08濃度は，いずれの評価対象コース（コース1，4及び5）においても，初回評価時点と比較して最終評価時点

で増加した．また，平均血漿中 OP-08 濃度はコースの進行と共に増加した．

結論として，ASCT 施行後の高リスク神経芽腫被験者において，RA 療法に OP-08 免疫療法（OP-08，GM-CSF 及び IL-2）を追加することにより，EFS 及び OS に臨床的に重要かつ統計学的に有意な改善が認められた．これらの結果は，高リスク神経芽腫患者を対象とした新しい治療パラダイムの妥当性を示すものである．

2.7.6.3.2.3 安全性の評価

2.7.6.3.2.3.1 治験薬の曝露状況

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，RA＋免疫療法群及び RA 療法群のいずれにおいても 70%以上であった．

レジメン A（RA 療法）に無作為化された被験者のうち，4 例（被験者番号 772352, 773298, 775694 及び 777910）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レジメン A（RA 療法）からレジメン B（RA＋免疫療法）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（RA＋免疫療法）を含む全 12 コースのプロトコール治療を受けた．

2.7.6.3.2.3.2 有害事象

2.7.6.3.2.3.2.1 有害事象の発現状況

有害事象の概略（データカット日：2009 年 6 月 30 日）を表 2.7.6.3.2.3.2.1-1 に示した．

RA＋免疫療法群では計 4734 件，RA 療法群では計 1,026 件の有害事象が報告された．本試験では，標的とされた有害事象（2.7.6.3.2.3.3.3 項参照）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が，Grade 1 及び 2 の有害事象が全体 240 例中でそれぞれ 168 例（70%）及び 180 例（75%）に報告された．Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者は全体 240 例中 195 例（81%）であり，その内訳は RA＋免疫療法群 134 例中 129 例（96%）及び RA 療法群 106 例中 66 例（62%）であった．

表 2.7.6.3.2.3.2.1-1 有害事象の概略（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
	RA＋免疫療法 (N=134)	RA 療法 (N=106)	(N=240)
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 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-addendum：Table 14.3.1.1.1.1 から一部改変

2.7.6.3.2.3.2.2　有害事象の発現割合

安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）で報告された全有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.3.2.3.2.2-1 に示した.

RA＋免疫療法群において，基本語別で最も発現割合の高かった有害事象は発熱（72%）であり，次いで血小板障害（66%），リンパ球減少症（64%），薬物過敏症（60%），低血圧（60%），低ナトリウム血症（58%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（56%），腹痛（56%），ヘモグロビン（51%），嘔吐（46%），下痢（43%）及び低カリウム血症（43%）であった.

RA 療法群において，基本語別で最も発現割合の高かった有害事象は血小板障害（43%）であり，次いでリンパ球減少症（37%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（31%），発熱（28%）及びヘモグロビン（22%）であった.

フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）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，RA＋免疫療法群では計 5043 件，RA 療法群では計 1,026 件の有害事象が報告された．フォローアップ解析時に報告された有害事象の内容及び発現割合は，安全性解析時に報告された有害事象と類似していた.

表 2.7.6.3.2.3.2.2-1　全有害事象（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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 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]
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]
播種性血管内凝固	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
好酸球増加症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血栓性微小血管症	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
心臓障害	27	(20.1%)	[74]	2	(1.9%)	[2]	29	(12.1%)	[76]
洞性頻脈	20	(14.9%)	[41]	0			20	(8.3%)	[41]
頻脈	12	(9.0%)	[18]	1	(0.9%)	[1]	13	(5.4%)	[19]
心室性不整脈	3	(2.2%)	[5]	0			3	(1.3%)	[5]
心房細動	2	(1.5%)	[3]	0			2	(0.8%)	[3]
心嚢液貯留	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
心房頻脈	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
伝導障害	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
チアノーゼ	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
左室機能不全	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
上室性頻脈	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
耳および迷路障害	9	(6.7%)	[15]	6	(5.7%)	[8]	15	(6.3%)	[23]
聴覚障害	8	(6.0%)	[14]	5	(4.7%)	[7]	13	(5.4%)	[21]
耳痛	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
内分泌障害	9	(6.7%)	[10]	2	(1.9%)	[2]	11	(4.6%)	[12]
甲状腺機能低下症	5	(3.7%)	[5]	2	(1.9%)	[2]	7	(2.9%)	[7]
甲状腺機能亢進症	4	(3.0%)	[5]	0			4	(1.7%)	[5]
眼障害	10	(7.5%)	[16]	6	(5.7%)	[7]	16	(6.7%)	[23]
羞明	3	(2.2%)	[3]	2	(1.9%)	[3]	5	(2.1%)	[6]

表 2.7.6.3.2.3.2.2-1　全有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
乾性角結膜炎	2	(1.5%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	3	(1.3%)	[3]
霧視	3	(2.2%)	[5]	0			3	(1.3%)	[5]
結膜炎	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
失明	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
複視	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
眼瞼下垂	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
流涙増加	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
散瞳	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
瞳孔不同	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
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]
悪心	14	(10.4%)	[19]	3	(2.8%)	[3]	17	(7.1%)	[22]
便秘	10	(7.5%)	[15]	2	(1.9%)	[2]	12	(5.0%)	[17]
口唇炎	5	(3.7%)	[6]	4	(3.8%)	[7]	9	(3.8%)	[13]
胃腸出血	7	(5.2%)	[10]	0			7	(2.9%)	[10]
口内炎	5	(3.7%)	[5]	1	(0.9%)	[1]	6	(2.5%)	[6]
上腹部痛	4	(3.0%)	[7]	1	(0.9%)	[1]	5	(2.1%)	[8]
口腔内痛	4	(3.0%)	[5]	0			4	(1.7%)	[5]
歯肉炎	2	(1.5%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	3	(1.3%)	[3]
肛門周囲痛	2	(1.5%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	3	(1.3%)	[3]
腹部膨満	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
胃炎	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
歯肉痛	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
血便排泄	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
直腸出血	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
口唇のひび割れ	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
口唇症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

表 2.7.6.3.2.3.2.2-1　全有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
胃潰瘍	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
消化管運動障害	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
消化管壊死	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
舌痛	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
吐血	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
イレウス	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
腸閉塞	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
吸収不良	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
食道狭窄	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
食道炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
膵炎	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
上部消化管出血	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
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]
浮腫	23	(17.2%)	[47]	0			23	(9.6%)	[47]
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]
疲労	8	(6.0%)	[10]	2	(1.9%)	[3]	10	(4.2%)	[13]
胸痛	6	(4.5%)	[9]	0			6	(2.5%)	[9]
注射部位反応	6	(4.5%)	[7]	0			6	(2.5%)	[7]
易刺激性	6	(4.5%)	[7]	0			6	(2.5%)	[7]
顔面浮腫	4	(3.0%)	[4]	0			4	(1.7%)	[4]
カテーテル留置部位出血	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
死亡	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
顔面痛	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
肝胆道系障害	13	(9.7%)	[23]	5	(4.7%)	[7]	18	(7.5%)	[30]
高ビリルビン血症	12	(9.0%)	[21]	5	(4.7%)	[7]	17	(7.1%)	[28]
胆嚢炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

表 2.7.6.3.2.3.2.2-1　全有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
肝脾腫大	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
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]
サイトカイン放出症候群	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
血清病	1	(0.7%)	[3]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[4]
感染症および寄生虫症	76	(56.7%)	[171]	47	(44.3%)	[70]	123	(51.3%)	[241]
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・ディフィシレ大腸炎	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]
蜂巣炎	1	(0.7%)	[1]	2	(1.9%)	[2]	3	(1.3%)	[3]
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]
気道感染	2	(1.5%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	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]
肛門感染	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
バシラス感染	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
気管支炎	0			2	(1.9%)	[2]	2	(0.8%)	[2]
カテーテル留置部位蜂巣炎	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]

表 2.7.6.3.2.3.2.2-1　全有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
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]
膿痂疹	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]
ＲＳウイルス感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
鼻炎	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]
ブドウ球菌性創感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
傷害、中毒および処置合併症	3	(2.2%)	[4]	0			3	(1.3%)	[4]
骨折	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
下肢骨折	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
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]

表 2.7.6.3.2.3.2.2-1　全有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 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	37	(27.6%)	[74]	7	(6.6%)	[12]	44	(18.3%)	[86]
血中クレアチニン[2]	21	(15.7%)	[35]	6	(5.7%)	[12]	27	(11.3%)	[47]
血中アルカリホスファターゼ[2]	8	(6.0%)	[13]	7	(6.6%)	[14]	15	(6.3%)	[27]
体重増加	14	(10.4%)	[22]	0			14	(5.8%)	[22]
血中重炭酸塩減少	6	(4.5%)	[14]	0			6	(2.5%)	[14]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ[2]	6	(4.5%)	[13]	0			6	(2.5%)	[13]
血液培養陽性	2	(1.5%)	[2]	2	(1.9%)	[2]	4	(1.7%)	[4]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	(1.5%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	3	(1.3%)	[3]
体重減少	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
ＣＤ４リンパ球異常	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
尿培養陽性	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
便潜血陽性	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
血中アミラーゼ[2]	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血中フィブリノゲン[2]	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血中リン増加	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
膵外分泌機能検査異常	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
努力呼気量異常	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
ＩＮＲ[2]	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
好中球数減少	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
好中球数増加	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血清フェリチン増加	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
トロポニンＩ[1]	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
尿中ビリルビン増加	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
白血球数増加	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
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]

表 2.7.6.3.2.3.2.2-1　全有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
低アルブミン血症	45	(33.6%)	[135]	3	(2.8%)	[4]	48	(20.0%)	[139]
低カルシウム血症	36	(26.9%)	[80]	0			36	(15.0%)	[80]
高トリグリセリド血症	22	(16.4%)	[55]	12	(11.3%)	[18]	34	(14.2%)	[73]
低リン酸血症	27	(20.1%)	[42]	3	(2.8%)	[7]	30	(12.5%)	[49]
高血糖	24	(17.9%)	[44]	4	(3.8%)	[5]	28	(11.7%)	[49]
食欲減退	20	(14.9%)	[44]	5	(4.7%)	[12]	25	(10.4%)	[56]
高カルシウム血症	11	(8.2%)	[23]	8	(7.5%)	[17]	19	(7.9%)	[40]
低マグネシウム血症	17	(12.7%)	[27]	1	(0.9%)	[1]	18	(7.5%)	[28]
高カリウム血症	10	(7.5%)	[11]	4	(3.8%)	[4]	14	(5.8%)	[15]
脱水	5	(3.7%)	[5]	2	(1.9%)	[2]	7	(2.9%)	[7]
高マグネシウム血症	4	(3.0%)	[4]	1	(0.9%)	[1]	5	(2.1%)	[5]
低血糖症	5	(3.7%)	[5]	0			5	(2.1%)	[5]
高ナトリウム血症	3	(2.2%)	[3]	1	(0.9%)	[1]	4	(1.7%)	[4]
高コレステロール血症	2	(1.5%)	[6]	1	(0.9%)	[4]	3	(1.3%)	[10]
水分過負荷	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
鉄過剰	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
アルカローシス	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
筋骨格系および結合組織障害	52	(38.8%)	[137]	9	(8.5%)	[30]	61	(25.4%)	[167]
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]
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]
頚部痛	7	(5.2%)	[11]	0			7	(2.9%)	[11]
筋肉痛	5	(3.7%)	[6]	1	(0.9%)	[3]	6	(2.5%)	[9]
筋骨格痛	3	(2.2%)	[5]	0			3	(1.3%)	[5]
筋力低下	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
関節炎	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
骨障害	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

表 2.7.6.3.2.3.2.2-1　全有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
側腹部痛	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
胂径部痛	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
神経系障害	43	(32.1%)	[87]	12	(11.3%)	[20]	55	(22.9%)	[107]
末梢性ニューロパチー	18	(13.4%)	[24]	6	(5.7%)	[10]	24	(10.0%)	[34]
頭痛	11	(8.2%)	[13]	5	(4.7%)	[7]	16	(6.7%)	[20]
神経痛	16	(11.9%)	[39]	0			16	(6.7%)	[39]
運動失調	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
痙攣	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
味覚異常	2	(1.5%)	[3]	0			2	(0.8%)	[3]
浮動性めまい	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
ジストニー	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
脳症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
水頭症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
傾眠	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
失神	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
振戦	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
精神障害	18	(13.4%)	[23]	4	(3.8%)	[9]	22	(9.2%)	[32]
気分変化	8	(6.0%)	[11]	2	(1.9%)	[3]	10	(4.2%)	[14]
人格障害	2	(1.5%)	[2]	4	(3.8%)	[5]	6	(2.5%)	[7]
不安	2	(1.5%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	3	(1.3%)	[3]
多幸気分	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
精神病性障害	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
錯乱状態	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
落ち着きのなさ	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
腎および尿路障害	40	(29.9%)	[81]	7	(6.6%)	[14]	47	(19.6%)	[95]
蛋白尿	22	(16.4%)	[36]	3	(2.8%)	[6]	25	(10.4%)	[42]
尿閉	11	(8.2%)	[13]	0			11	(4.6%)	[13]
血尿	7	(5.2%)	[12]	0			7	(2.9%)	[12]
尿路出血	5	(3.7%)	[7]	1	(0.9%)	[1]	6	(2.5%)	[8]

表 2.7.6.3.2.3.2.2-1　全有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
腎不全	2	(1.5%)	[3]	2	(1.9%)	[4]	4	(1.7%)	[7]
乏尿	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
頻尿	0			2	(1.9%)	[2]	2	(0.8%)	[2]
膀胱閉塞	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
膀胱痛	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
着色尿	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
ヘモグロビン尿	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
水腎症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
腎出血	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
尿管閉塞	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
生殖系および乳房障害	2	(1.5%)	[3]	0			2	(0.8%)	[3]
亀頭炎	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
陰茎痛	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	52	(38.8%)	[113]	7	(6.6%)	[23]	59	(24.6%)	[136]
低酸素症	32	(23.9%)	[58]	2	(1.9%)	[2]	34	(14.2%)	[60]
咳嗽	12	(9.0%)	[18]	2	(1.9%)	[5]	14	(5.8%)	[23]
呼吸困難	6	(4.5%)	[8]	1	(0.9%)	[1]	7	(2.9%)	[9]
口腔咽頭痛	5	(3.7%)	[7]	0			5	(2.1%)	[7]
気管支痙攣	4	(3.0%)	[5]	0			4	(1.7%)	[5]
鼻出血	1	(0.7%)	[1]	3	(2.8%)	[5]	4	(1.7%)	[6]
気道出血	1	(0.7%)	[1]	3	(2.8%)	[3]	4	(1.7%)	[4]
アレルギー性鼻炎	3	(2.2%)	[5]	1	(0.9%)	[4]	4	(1.7%)	[9]
無気肺	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
胸水	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
急性呼吸窮迫症候群	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
喉頭浮腫	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
肺障害	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
肺浸潤	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
肺臓炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

表 2.7.6.3.2.3.2.2-1　全有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
肺水腫	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
副鼻腔障害	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
上気道性喘鳴	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
頻呼吸	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
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]
皮膚乾燥	20	(14.9%)	[34]	16	(15.1%)	[29]	36	(15.0%)	[63]
発疹	19	(14.2%)	[22]	12	(11.3%)	[17]	31	(12.9%)	[39]
そう痒症	13	(9.7%)	[19]	1	(0.9%)	[1]	14	(5.8%)	[20]
多汗症	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
嵌入爪	1	(0.7%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[3]
爪の障害	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
斑状皮疹	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
皮膚硬結	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
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]
高血圧	19	(14.2%)	[33]	7	(6.6%)	[16]	26	(10.8%)	[49]
潮紅	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
静脈塞栓症	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
出血	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
血腫	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

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.
2：CTCAE version 3 に基づき，基準値上限超の臨床検査値を示す.
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables-addendum：Table 14.3.1.2.1.1 から一部改変

2.7.6.3.2.3.2.3　コース及び重症度別の有害事象

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%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象を，RA＋免疫療法群については表 2.7.6.3.2.3.2.3-1 に，RA 療法群については表 2.7.6.3.2.3.2.3-2 に示した．

RA＋免疫療法群では，最悪時の重症度が Grade 1，2，3，4 及び 5 であった有害事象はコース全体を通してそれぞれ 81%，92%，96%，55%及び 2%の被験者に認められた．一方，RA 療法群では，最悪時の重症度が Grade 1，2，3，4 及び 5 であった有害事象はコース全体を通してそれぞれ 57%，54%，57%，22%及び 0%の被験者に認められた．RA＋免疫療法群では RA 療法群と比較して，より多くの被験者で，より重症度の高い有害事象が認められた．

RA＋免疫療法群において，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．Grade 5 の有害事象は 2 例で認められた（死亡（被験者番号 719443）及び毛細血管漏出症候群（被験者番号 716002））．

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．

フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）の結果，RA＋免疫療法群では，最悪時の重症度が Grade 1，2，3，4 及び 5 であった有害事象はコース全体を通してそれぞれ 82%，92%，97%，51%及び 1%の被験者に認められた．一方，RA 療法群では，最悪時の重症度が Grade 1, 2, 3, 4 及び 5 であった有害事象はコース全体を通してそれぞれ 55%，52%，61%，23%及び 0%の被験者に認められた．フォローアップ解析時に報告された有害事象の発現割合及び重症度は，安全性解析時に報告された有害事象と類似していた．RA＋免疫療法群では 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．

表 2.7.6.3.2.3.2.3-1　5%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象：RA＋免疫療法群（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）

		Grade				
コース	基本語（PT）	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 2.7.6.3.2.3.2.3-1　5%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象：RA＋免疫療法群（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

		Grade				
コース	基本語（PT）	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%)	0
	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 2.7.6.3.2.3.2.3-1　5%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象：RA＋免疫療法群（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

		Grade				
コース	基本語（PT）	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 2.7.6.3.2.3.2.3-1　5%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象：RA＋免疫療法群（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

		Grade				
コース	基本語（PT）	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 2.7.6.3.2.3.2.3-1　5%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象：RA＋免疫療法群（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

		Grade				
コース	基本語（PT）	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 2.7.6.3.2.3.2.3-1　5%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象：RA＋免疫療法群（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

		Grade				
コース	基本語（PT）	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 2.7.6.3.2.3.2.3-1　5%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象：RA＋免疫療法群（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

		Grade				
コース	基本語（PT）	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 2.7.6.3.2.3.2.3-2　5%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象：RA 療法群（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）

		Grade				
コース	基本語（PT）	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

表 2.7.6.3.2.3.2.3-2　5%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象：RA 療法群（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

		Grade				
コース	基本語（PT）	1	2	3	4	5
		例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
コース2 (N=99)（続き）	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
	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 2.7.6.3.2.3.2.3-2　5%以上に認められたコース及び重症度別の有害事象：RA 療法群（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

		Grade				
コース	基本語（PT）	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

2.7.6.3.2.3.2.4　Grade3 以上の有害事象

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 Grade 3 以上の有害事象を基本語（PT）別に表 2.7.6.3.2.3.2.4-1 に示した．

本試験中に，被験者全体の 81%で Grade 3 以上の有害事象が認められた．RA＋免疫療法群において，基本語別で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%）であり，次いで発熱（40%），血小板障害（39%），低カリウム血症（37%），ヘモグロビン及び顆粒球異常（各 34%）であった．RA 療法群において，基本語別で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（25%）であり，次いでリンパ球減少症（20%），ヘモグロビン（16%）及び顆粒球異常（13%）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 2.7.6.3.2.3.2.4-1　5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象
（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]
	RA＋免疫療法 (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-addendum：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．RA＋免疫療法群では 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．

2.7.6.3.2.3.2.5　治験薬と因果関係がある有害事象

治験責任医師により，治験薬との因果関係が「明確に（definite）」，「おそらく（probable）」又は「ありうる（possible）」と判断された事象を，治験薬との因果関係がある有害事象とした．安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）で報告された治験薬と因果関係がある有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.3.2.3.2.5-1 に示した．

治験薬と因果関係がある有害事象が認められた被験者は全体で 199 例（83%）であり，その内訳は RA＋免疫療法群 131 例（98%）及び RA 療法群 68 例（64%）であった．

RA＋免疫療法群において，基本語別で最も発現割合の高かった治験薬と因果関係がある有害事象は発熱（66%）であり，次いで血小板障害，リンパ球減少症及び薬物過敏症（各 60%），低血圧（59%），腹痛（55%），低ナトリウム血症（54%）並びにアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（52%）であった．

RA 療法群において，基本語別で最も発現割合の高かった治験薬と因果関係がある有害事象は血小板障害，リンパ球減少症及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（各 24%）であり，次いで皮膚乾燥（15%）及びヘモグロビン（13%）であった．

フォローアップ解析時（データカット日：2012 年 6 月 30 日）に報告された治験薬と因果関係がある有害事象の内容及び発現割合は，安全性解析時（データカット日：2009 年 6 月 30 日）に報告された治験薬と因果関係がある有害事象と類似していた．

表 2.7.6.3.2.3.2.5-1　治験薬と因果関係がある有害事象（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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
全有害事象	131	(97.8%)		68	(64.2%)		199	(82.9%)	
血液およびリンパ系障害									
血小板障害	81	(60.4%)	[257]	25	(23.6%)	[60]	106	(44.2%)	[317]
リンパ球減少症	80	(59.7%)	[226]	25	(23.6%)	[56]	105	(43.8%)	[282]
白血球障害	37	(27.6%)	[79]	10	(9.4%)	[24]	47	(19.6%)	[103]
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]
好酸球増加症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血栓性微小血管症	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
心臓障害									
洞性頻脈	20	(14.9%)	[40]	0			20	(8.3%)	[40]
頻脈	12	(9.0%)	[18]	0			12	(5.0%)	[18]
心室性不整脈	3	(2.2%)	[5]	0			3	(1.3%)	[5]
心嚢液貯留	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
心房細動	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
心房頻脈	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
伝導障害	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
チアノーゼ	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
左室機能不全	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
上室性頻脈	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
耳および迷路障害									
聴覚障害	3	(2.2%)	[5]	2	(1.9%)	[4]	5	(2.1%)	[9]
内分泌障害									
甲状腺機能低下症	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
甲状腺機能亢進症	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
眼障害									
羞明	1	(0.7%)	[1]	2	(1.9%)	[3]	3	(1.3%)	[4]
乾性角結膜炎	2	(1.5%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	3	(1.3%)	[3]
霧視	3	(2.2%)	[5]	0			3	(1.3%)	[5]

表 2.7.6.3.2.3.2.5-1　治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
結膜炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
散瞳	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
瞳孔不同	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
胃腸障害									
腹痛	73	(54.5%)	[147]	4	(3.8%)	[4]	77	(32.1%)	[151]
嘔吐	54	(40.3%)	[103]	10	(9.4%)	[13]	64	(26.7%)	[116]
下痢	46	(34.3%)	[92]	7	(6.6%)	[13]	53	(22.1%)	[105]
悪心	11	(8.2%)	[15]	3	(2.8%)	[3]	14	(5.8%)	[18]
口唇炎	4	(3.0%)	[5]	4	(3.8%)	[7]	8	(3.3%)	[12]
便秘	7	(5.2%)	[8]	0			7	(2.9%)	[8]
口内炎	5	(3.7%)	[5]	1	(0.9%)	[1]	6	(2.5%)	[6]
上腹部痛	4	(3.0%)	[7]	1	(0.9%)	[1]	5	(2.1%)	[8]
胃腸出血	4	(3.0%)	[6]	0			4	(1.7%)	[6]
口腔内痛	3	(2.2%)	[4]	0			3	(1.3%)	[4]
肛門周囲痛	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
腹部膨満	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
直腸出血	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
歯肉炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
胃炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
歯肉痛	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血便排泄	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
口唇のひび割れ	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
口唇症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
胃潰瘍	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
消化管運動障害	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
舌痛	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
吐血	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
腸閉塞	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
吸収不良	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

表 2.7.6.3.2.3.2.5-1　治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
食道狭窄	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
食道炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	89	(66.4%)	[252]	8	(7.5%)	[8]	97	(40.4%)	[260]
疼痛	44	(32.8%)	[90]	1	(0.9%)	[1]	45	(18.8%)	[91]
浮腫	22	(16.4%)	[46]	0			22	(9.2%)	[46]
悪寒	10	(7.5%)	[15]	0			10	(4.2%)	[15]
注入に伴う反応	9	(6.7%)	[15]	1	(0.9%)	[1]	10	(4.2%)	[16]
疲労	7	(5.2%)	[9]	0			7	(2.9%)	[9]
胸痛	6	(4.5%)	[9]	0			6	(2.5%)	[9]
注射部位反応	5	(3.7%)	[6]	0			5	(2.1%)	[6]
易刺激性	5	(3.7%)	[6]	0			5	(2.1%)	[6]
顔面浮腫	4	(3.0%)	[4]	0			4	(1.7%)	[4]
顔面痛	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
肝胆道系障害									
高ビリルビン血症	10	(7.5%)	[16]	3	(2.8%)	[5]	13	(5.4%)	[21]
胆嚢炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
肝脾腫大	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
免疫系障害									
薬物過敏症	80	(59.7%)	[228]	6	(5.7%)	[21]	86	(35.8%)	[249]
サイトカイン放出症候群	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
血清病	1	(0.7%)	[3]	0			1	(0.4%)	[3]
感染症および寄生虫症									
敗血症	12	(9.0%)	[17]	4	(3.8%)	[6]	16	(6.7%)	[23]
医療機器関連感染	9	(6.7%)	[19]	1	(0.9%)	[1]	10	(4.2%)	[20]
限局性感染	5	(3.7%)	[5]	1	(0.9%)	[1]	6	(2.5%)	[6]
ブドウ球菌性菌血症	5	(3.7%)	[7]	0			5	(2.1%)	[7]
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	4	(3.0%)	[7]	0			4	(1.7%)	[7]
尿路感染	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]

表 2.7.6.3.2.3.2.5-1　治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
帯状疱疹	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
肺炎	2	(1.5%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	3	(1.3%)	[3]
気道感染	2	(1.5%)	[2]	1	(0.9%)	[1]	3	(1.3%)	[3]
菌血症	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
骨髄炎	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
バシラス感染	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]
中耳炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
クレブシエラ性菌血症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
蜂巣炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
大腸菌性尿路感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
上気道感染	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
創傷感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
肛門感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
感染	1	(0.7%)	[1]	0			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]
腸球菌感染	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]
口腔カンジダ症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
鼻炎	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]
ウイルス性上気道感染	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
傷害、中毒および処置合併症									
骨折	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
下肢骨折	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
臨床検査									
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	70	(52.2%)	[187]	25	(23.6%)	[66]	95	(39.6%)	[253]
ヘモグロビン[1]	62	(46.3%)	[161]	14	(13.2%)	[28]	76	(31.7%)	[189]
顆粒球異常	45	(33.6%)	[86]	9	(8.5%)	[12]	54	(22.5%)	[98]

表 2.7.6.3.2.3.2.5-1　治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 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	35	(26.1%)	[66]	7	(6.6%)	[11]	42	(17.5%)	[77]
血中クレアチニン[2]	17	(12.7%)	[26]	2	(1.9%)	[7]	19	(7.9%)	[33]
体重増加	14	(10.4%)	[22]	0			14	(5.8%)	[22]
血中アルカリホスファターゼ[2]	7	(5.2%)	[12]	4	(3.8%)	[10]	11	(4.6%)	[22]
血中重炭酸塩減少	5	(3.7%)	[10]	0			5	(2.1%)	[10]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ[2]	4	(3.0%)	[7]	0			4	(1.7%)	[7]
体重減少	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
ＣＤ４リンパ球異常	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
尿培養陽性	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
血中アミラーゼ[2]	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血中リン増加	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
好中球数増加	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血清フェリチン増加	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
トロポニンＩ[1]	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
白血球数増加	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
代謝および栄養障害									
低ナトリウム血症	72	(53.7%)	[172]	8	(7.5%)	[18]	80	(33.3%)	[190]
低カリウム血症	51	(38.1%)	[97]	3	(2.8%)	[4]	54	(22.5%)	[101]
低アルブミン血症	43	(32.1%)	[121]	2	(1.9%)	[2]	45	(18.8%)	[123]
低カルシウム血症	34	(25.4%)	[70]	0			34	(14.2%)	[70]
高トリグリセリド血症	20	(14.9%)	[45]	11	(10.4%)	[15]	31	(12.9%)	[60]
低リン酸血症	22	(16.4%)	[28]	1	(0.9%)	[2]	23	(9.6%)	[30]
高血糖	16	(11.9%)	[25]	1	(0.9%)	[1]	17	(7.1%)	[26]
食欲減退	13	(9.7%)	[21]	4	(3.8%)	[6]	17	(7.1%)	[27]
低マグネシウム血症	15	(11.2%)	[24]	1	(0.9%)	[1]	16	(6.7%)	[25]
高カルシウム血症	8	(6.0%)	[19]	7	(6.6%)	[16]	15	(6.3%)	[35]

表 2.7.6.3.2.3.2.5-1　治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
高カリウム血症	5	(3.7%)	[5]	3	(2.8%)	[3]	8	(3.3%)	[8]
脱水	4	(3.0%)	[4]	1	(0.9%)	[1]	5	(2.1%)	[5]
高マグネシウム血症	3	(2.2%)	[3]	1	(0.9%)	[1]	4	(1.7%)	[4]
高コレステロール血症	2	(1.5%)	[6]	1	(0.9%)	[3]	3	(1.3%)	[9]
低血糖症	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
高ナトリウム血症	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
水分過負荷	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
鉄過剰	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
筋骨格系および結合組織障害									
四肢痛	25	(18.7%)	[43]	5	(4.7%)	[10]	30	(12.5%)	[53]
背部痛	16	(11.9%)	[28]	0			16	(6.7%)	[28]
筋骨格系胸痛	11	(8.2%)	[13]	0			11	(4.6%)	[13]
関節痛	7	(5.2%)	[10]	2	(1.9%)	[8]	9	(3.8%)	[18]
骨痛	6	(4.5%)	[11]	1	(0.9%)	[4]	7	(2.9%)	[15]
頚部痛	7	(5.2%)	[11]	0			7	(2.9%)	[11]
筋肉痛	5	(3.7%)	[6]	1	(0.9%)	[3]	6	(2.5%)	[9]
筋骨格痛	3	(2.2%)	[4]	0			3	(1.3%)	[4]
筋力低下	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
関節炎	1	(0.7%)	[2]	0			1	(0.4%)	[2]
骨障害	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
神経系障害									
末梢性ニューロパチー	16	(11.9%)	[22]	1	(0.9%)	[2]	17	(7.1%)	[24]
神経痛	16	(11.9%)	[39]	0			16	(6.7%)	[39]
頭痛	9	(6.7%)	[10]	4	(3.8%)	[6]	13	(5.4%)	[16]
味覚異常	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
運動失調	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
痙攣	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
浮動性めまい	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
ジストニー	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

表 2.7.6.3.2.3.2.5-1　治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
脳症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
水頭症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
傾眠	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
振戦	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
精神障害									
気分変化	7	(5.2%)	[9]	2	(1.9%)	[3]	9	(3.8%)	[12]
人格障害	2	(1.5%)	[2]	4	(3.8%)	[5]	6	(2.5%)	[7]
多幸気分	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
不安	1	(0.7%)	[1]	1	(0.9%)	[1]	2	(0.8%)	[2]
精神病性障害	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
錯乱状態	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
落ち着きのなさ	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
腎および尿路障害									
蛋白尿	19	(14.2%)	[31]	1	(0.9%)	[4]	20	(8.3%)	[35]
尿閉	9	(6.7%)	[11]	0			9	(3.8%)	[11]
血尿	5	(3.7%)	[7]	0			5	(2.1%)	[7]
尿路出血	4	(3.0%)	[6]	1	(0.9%)	[1]	5	(2.1%)	[7]
腎不全	1	(0.7%)	[2]	1	(0.9%)	[3]	2	(0.8%)	[5]
乏尿	2	(1.5%)	[2]	0			2	(0.8%)	[2]
膀胱閉塞	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
着色尿	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
ヘモグロビン尿	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
腎出血	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
生殖系および乳房障害									
陰茎痛	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
低酸素症	28	(20.9%)	[46]	1	(0.9%)	[1]	29	(12.1%)	[47]
咳嗽	9	(6.7%)	[11]	0			9	(3.8%)	[11]

表 2.7.6.3.2.3.2.5-1　治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
呼吸困難	5	(3.7%)	[7]	0			5	(2.1%)	[7]
口腔咽頭痛	4	(3.0%)	[6]	0			4	(1.7%)	[6]
気管支痙攣	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
鼻出血	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
アレルギー性鼻炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
無気肺	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
胸水	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
急性呼吸窮迫症候群	0			1	(0.9%)	[1]	1	(0.4%)	[1]
肺浸潤	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
肺臓炎	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
肺水腫	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
上気道性喘鳴	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
頻呼吸	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
皮膚および皮下組織障害									
蕁麻疹	46	(34.3%)	[107]	2	(1.9%)	[2]	48	(20.0%)	[109]
皮膚乾燥	19	(14.2%)	[32]	16	(15.1%)	[28]	35	(14.6%)	[60]
発疹	16	(11.9%)	[18]	6	(5.7%)	[8]	22	(9.2%)	[26]
そう痒症	13	(9.7%)	[17]	1	(0.9%)	[1]	14	(5.8%)	[18]
多汗症	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
斑状皮疹	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

表 2.7.6.3.2.3.2.5-1　治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プロトコール治療						全体		
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）[件数]			RA 療法 (N=106) 例数（%）[件数]			(N=240) 例数（%）[件数]		
血管障害									
低血圧	79	(59.0%)	[182]	1	(0.9%)	[2]	80	(33.3%)	[184]
毛細血管漏出症候群	51	(38.1%)	[100]	1	(0.9%)	[1]	52	(21.7%)	[101]
高血圧	16	(11.9%)	[26]	5	(4.7%)	[10]	21	(8.8%)	[36]
潮紅	3	(2.2%)	[3]	0			3	(1.3%)	[3]
出血	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]
血腫	1	(0.7%)	[1]	0			1	(0.4%)	[1]

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.
2：CTCAE version 3 に基づき，基準値上限超の臨床検査値を示す.
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables-addendum：Table 14.3.1.6.1.1 から一部改変

2.7.6.3.2.3.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.3.2.3.3.1　死亡

本試験の死亡例の要約を表 2.7.6.3.2.3.3.1-1 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，本試験中の死亡は被験者全体で 59 例報告された（RA＋免疫療法群 28 例及び RA 療法群 31 例）．死亡理由で最も多かったのは「疾患関連」（90%）であり，次いで「多臓器不全」（5%），「その他」（2%）及び「詳細不明」（3%）であった．「その他」の死亡理由には，IL-2 過量投与後の全身性炎症反応症候群が含まれた．

RA＋免疫療法群の 1 例（被験者番号 716002）は，毛細血管漏出症候群が原因で死亡した．当該被験者は誤って計算された IL-2（μg/kg に対して μg/m^2）を過量投与（339.6 MIU）され，IL-2 投与中止から 5 日目に死亡した．本事象は治験責任医師により，IL-2 と明らかに関連ありと判断された．なお，別の 1 例（被験者番号 714358）も，同じ実施医療機関で IL-2 を過量投与され試験を中止したが，IL-2 による毒性から回復した．

死亡した 59 例のうち，5 例は治験薬最終投与から 30 日以内に死亡した．このうち 4 例は RA＋免疫療法群の被験者であり（被験者番号 716002，719443，719992 及び 726179），1 例は RA 療法群の被験者であった（被験者番号 757739）．被験者番号 716002 を除き，これらの被験者はいずれも PD が原因で死亡した．

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，その他 7 例の死亡が確認された．7 例の内訳は，RA＋免疫療法群 3 例（被験者番号 773124，749114 及び 719535）及び RA 療法群 4 例（被験者番号 753264，746457，737090 及び 714659）であった．これらの被験者の死亡は EFS 及び OS 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 2.7.6.3.2.3.3.1-1）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 2.7.6.3.2.3.3.1-1　死亡例の要約（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
	RA＋免疫療法 (N=134) 例数（%）	RA 療法 (N=106) 例数（%）	(N=240) 例数（%）
死亡	28　(20.9%)	31　(29.2%)	59　(24.6%)
死亡理由			
疾患関連	26　(92.9%)	27　(87.1%)	53　(89.8%)
多臓器不全	1　(3.6%)	2　(6.5%)	3　(5.1%)
その他	1　(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

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-tables-addendum：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 82 例の死亡が報告され，このうち 39 例は RA＋免疫療法群，43 例は RA 療法群であった．死亡理由で最も多かったのは「疾患関連」（90%）であり，次いで「多臓器不全」（4%），「詳細不明」及び「その他」（各 2%）並びに「感染症」（1%）であった．「その他」の死亡理由には，IL-2 過量投与後の全身性炎症反応症候群及び原因不明の低酸素症が含まれた．なお，死亡理由が「その他」であった被験者番号 776405 は，疾患進行に続発する気道圧迫が原因で死亡したと報告された．

2.7.6.3.2.3.3.2 重篤な有害事象

本試験では，「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重篤な有害事象の要約を CTCAE version 4 用語別に表 2.7.6.3.2.3.3.2-1 に示した．

重篤な有害事象は，RA＋免疫療法群では 70 例（51%）に計 247 件認められ，RA 療法群では 4 例（4%）に計 5 件認められた．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，治験実施計画書に規定した有害事象報告要件に治験薬と市販薬で違いがあることに一部起因すると考えられた．

RA＋免疫療法群において，CTCAE 用語別で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%），並びに「アナフィラキシー」，「発熱」，「カテーテル関連感染」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，CTCAE 用語別で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 2.7.6.3.2.3.3.2-1 重篤な有害事象の要約（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）

CTCAE version 4 用語 [1]	プロトコール治療	
	RA＋免疫療法 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

表 2.7.6.3.2.3.3.2-1 重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

CTCAE version 4 用語 [1]	プロトコール治療	
	RA＋免疫療法 n/138 (%) [件数]	RA 療法 n/106 (%) [件数]
毛細血管漏出症候群	9/138 (7) [12]	0
発熱	9/138 (7) [13]	0
高カルシウム血症	5/138 (4) [12]	0
疼痛	5/138 (4) [5]	0
腹痛	4/138 (3) [5]	0
下痢	4/138 (3) [4]	0
低アルブミン血症	4/138 (3) [4]	0
低カルシウム血症	4/138 (3) [4]	0
低酸素症	4/138 (3) [4]	0
リンパ球数減少	4/138 (3) [4]	0
関節痛	3/138 (2) [3]	0
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）	3/138 (2) [3]	0
四肢痛	3/138 (2) [5]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（具体的に記載）	3/138 (2) [3]	0
急性腎障害	2/138 (1) [2]	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2/138 (1) [2]	0
アレルギー反応	2/138 (1) [2]	0
貧血	2/138 (1) [2]	0
食欲不振	2/138 (1) [2]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2/138 (1) [2]	0
骨痛	2/138 (1) [2]	0
心臓障害、その他（具体的に記載）	2/138 (1) [2]	0
クレアチニン増加	2/138 (1) [2]	0
サイトカイン放出症候群	2/138 (1) [2]	0
顔面浮腫	2/138 (1) [2]	0
筋肉痛	2/138 (1) [2]	0
神経痛	2/138 (1) [2]	0
血小板数減少	2/138 (1) [2]	0
斑状丘疹状皮疹	2/138 (1) [2]	0
洞性頻脈	2/138 (1) [2]	0
蕁麻疹	2/138 (1) [3]	0
嘔吐	1/138 (<1) [1]	1/106 (<1) [1]
激越	1/138 (<1) [1]	0
関節炎	1/138 (<1) [1]	0
背部痛	1/138 (<1) [1]	0
心筋トロポニン I 増加	1/138 (<1) [1]	0
悪寒	1/138 (<1) [1]	0
錯乱	1/138 (<1) [1]	0
脱水	1/138 (<1) [1]	0
呼吸困難	1/138 (<1) [1]	0
耳痛	1/138 (<1) [1]	0
四肢浮腫	1/138 (<1) [1]	0
体幹浮腫	1/138 (<1) [1]	0
脳症	1/138 (<1) [1]	0
感染性小腸結腸炎	1/138 (<1) [1]	0
食道炎	1/138 (<1) [1]	0
錐体外路障害	1/138 (<1) [1]	0
眼障害、その他（具体的に記載）	0	1/106 (<1) [1]

表 2.7.6.3.2.3.3.2-1 重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）（続き）

CTCAE version 4 用語 [1]	プロトコール治療	
	RA＋免疫療法 n/138 (%) [件数]	RA 療法 n/106 (%) [件数]
疲労	1/138 (<1) [1]	0
潮紅	1/138 (<1) [1]	0
骨折	1/138 (<1) [1]	0
GGT 増加	1/138 (<1) [1]	0
胃腸障害、その他（具体的に記載）	1/138 (<1) [1]	0
頭痛	1/138 (<1) [1]	0
水頭症	1/138 (<1) [1]	0
高血糖	1/138 (<1) [1]	0
高カリウム血症	1/138 (<1) [1]	0
高トリグリセリド血症	1/138 (<1) [1]	0
低マグネシウム血症	1/138 (<1) [2]	0
低ナトリウム血症	1/138 (<1) [1]	0
低リン酸血症	1/138 (<1) [1]	0
イレウス	1/138 (<1) [1]	0
免疫系障害、その他（具体的に記載）	1/138 (<1) [1]	0
頭蓋内出血	1/138 (<1) [1]	0
易刺激性	1/138 (<1) [1]	0
喉頭浮腫	1/138 (<1) [1]	0
左室収縮機能障害	1/138 (<1) [1]	0
下部消化管出血	1/138 (<1) [1]	0
肺感染	1/138 (<1) [1]	0
吸収不良	1/138 (<1) [1]	0
筋骨格系および結合組織障害、その他（具体的に記載）	1/138 (<1) [1]	0
悪心	0	1/106 (<1) [1]
好中球数減少	1/138 (<1) [1]	0
非心臓性胸痛	1/138 (<1) [1]	0
外耳炎	1/138 (<1) [1]	0
中耳炎	1/138 (<1) [2]	0
末梢神経感染	1/138 (<1) [1]	0
胸水	1/138 (<1) [1]	0
肺臓炎	1/138 (<1) [1]	0
蛋白尿	1/138 (<1) [2]	0
精神病	1/138 (<1) [1]	0
痙攣発作	1/138 (<1) [1]	0
敗血症	1/138 (<1) [1]	0
小腸閉塞	1/138 (<1) [1]	0
振戦	1/138 (<1) [1]	0
上気道感染	1/138 (<1) [1]	0
尿閉	1/138 (<1) [1]	0
尿路感染	1/138 (<1) [1]	0
尿路閉塞	1/138 (<1) [1]	0
血管確保合併症	1/138 (<1) [1]	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

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は，2012 年 9 月 30 日までに，RA＋免疫療法群の 72 例（51%）に 256 件，RA 療法群の 4 例（4%）に 5 件の重篤な有害事象が認められた．RA＋免疫療法群において，CTCAE 用語別で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%），並びに「毛細血管漏出症候群」（6%）であった．RA 療法群において，CTCAE 用語別で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．

2.7.6.3.2.3.3.3　重要な有害事象

（1）プロトコール治療中止に至った有害事象

本試験では 6 例が有害事象によりプロトコール治療を中止した．これらの 6 例はいずれも RA＋免疫療法群の被験者であった（被験者番号 714358，730211，748582，752993，776003 及び 776291）．IL-2 過量投与後に発現した有害事象によりプロコール治療を中止した 1 例（被験者番号 714358）を除き，プロトコール治療中止に至った特定の有害事象は eCRF に記録されていなかった．

（2）注目すべき有害事象

a.　疼痛関連の有害事象

安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）において RA＋免疫療法群の被験者で認められた疼痛関連の有害事象は，大多数が Grade 2 又は 3 であった．Grade 4 の疼痛関連の有害事象は 8 例（6%）で認められた．疼痛関連の有害事象が最も多く認められたのはコース 1 であり，基本語別で最も発現割合の高かった事象は腹痛であった．

疼痛関連の重篤な有害事象が最も多く認められたのはコース 1 及び 2 であった．疼痛関連の重篤な有害事象の発現件数はコースの進行と共に減少したことから，時間の経過と共に痛みに対する耐性が改善されたと考えられた．

b.　標的とされた有害事象（Targeted toxicities）

本試験の安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）では，薬物過敏症，毛細血管漏出症候群及び末梢性ニューロパチーを標的とされた有害事象として評価した．安全性解析で報告されたコース及び重症度別の標的とされた有害事象を，RA＋免疫療法群については表 2.7.6.3.2.3.3.3-1 に，RA 療法群については表 2.7.6.3.2.3.3.3-2 に示した．

標的とされた有害事象は RA＋免疫療法群の 104 例（78%）及び RA 療法群の 13 例（12%）に認められた．薬物過敏症，毛細血管漏出症候群及び末梢性ニューロパチーが認められた被験者は，RA＋免疫療法群ではそれぞれ 81 例（60%），53 例（40%）及び 9 例（7%）であり，RA 療法群ではそれぞれ 9 例（9%），1 例（1%）及び 4 例（4%）であった．RA+免疫療法群において，標的とされた有害事象を発現した被験者が多かったのはコース 2 及び 4 で

あり，これらのコースでは標的とされた有害事象の重症度が他のコースよりも高かった．

［薬物過敏症］

安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）において，治験薬と因果関係がある Grade 3 以上の薬物過敏症は，RA 療法群では 1%の被験者に認められたのに対して，RA＋免疫療法群では 26%の被験者に認められた．また，RA＋免疫療法群の 7%の被験者では，重篤な有害事象としてアナフィラキシーが報告された．コース 2 及び 4 で Grade 3 の薬物過敏症を発現した被験者は，コース 1，3 及び 5 と比較してほぼ 2 倍であったことから（表 2.7.6.3.2.3.3.3-1），重度のアレルギー反応の発現に IL-2 が関与することが示唆された．

［毛細血管漏出症候群］

安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）において，治験薬と因果関係がある Grade 3 以上の毛細血管漏出症候群は，RA 療法群の被験者には認められなかったが，RA＋免疫療法群では 22%の被験者に認められた．また，RA＋免疫療法群の 7%の被験者では，重篤な有害事象として毛細血管漏出症候群が報告された．コース 2 及び 4 で毛細血管漏出症候群を発現した被験者は，コース 1，3 及び 5 と比較してほぼ 2 倍であったことから（表 2.7.6.3.2.3.3.3-1），毛細血管漏出症候群の発現に IL-2 が関与することが示唆された．

［末梢性ニューロパチー］

安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）において，治験薬と因果関係がある Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーは，RA 療法群の被験者には認められなかったが，RA＋免疫療法群では 2%の被験者に認められた．

以上の結果から，RA＋免疫療法を行う被験者では，IL-2 を併用するコース 2 及び 4 において，特に注意深いモニタリングが必要であると考えられた．

表 2.7.6.3.2.3.3.3-1　コース及び重症度別の標的とされた有害事象：RA＋免疫療法群（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）

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）		29 (21.6%)	81 (60.4%)	58 (43.3%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)
コース 1 (N=134)	薬物過敏症	7 (5.2%)	35 (26.1%)	8 (6.0%)	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	11 (8.2%)	9 (6.7%)	0	0
	末梢性ニューロパチー	2 (1.5%)	0	0	0	0
コース 2 (N=127)	薬物過敏症	6 (4.7%)	36 (28.3%)	19 (15.0%)	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	19 (15.0%)	13 (10.2%)	0	1 (0.8%)
	末梢性ニューロパチー	0	1 (0.8%)	0	0	0
コース 3 (N=120)	薬物過敏症	7 (5.8%)	24 (20.0%)	3 (2.5%)	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	6 (5.0%)	8 (6.7%)	0	0
	末梢性ニューロパチー	0	2 (1.7%)	0	0	0
コース 4 (N=113)	薬物過敏症	3 (2.7%)	37 (32.7%)	12 (10.6%)	3 (2.7%)	0
	毛細血管漏出症候群	0	11 (9.7%)	13 (11.5%)	2 (1.8%)	0
	末梢性ニューロパチー	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0
コース 5 (N=105)	薬物過敏症	8 (7.6%)	14 (13.3%)	5 (4.8%)	0	0
	毛細血管漏出症候群	0	6 (5.7%)	3 (2.9%)	0	0
	末梢性ニューロパチー	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0
コース 6 (N=99)	薬物過敏症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0

N=被験者数，RA＝isotretinoin

引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum：Table 3-2 から一部改変

表 2.7.6.3.2.3.3.3-2　コース及び重症度別の標的とされた有害事象：RA 療法群（安全性解析対象集団，データカット日：2009 年 6 月 30 日）

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)		9 (8.5%)	6 (5.7%)	1 (0.9%)	0	0
コース 1 (N=106)	薬物過敏症	3 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
	末梢性ニューロパチー	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	0
コース 2 (N=99)	毛細血管漏出症候群	0	1 (1.0%)	0	0	0
	薬物過敏症	2 (2.0%)	3 (3.0%)	0	0	0
コース 3 (N=98)	薬物過敏症	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
コース 4 (N=91)	薬物過敏症	2 (2.2%)	3 (3.3%)	0	0	0
コース 5 (N=86)	薬物過敏症	3 (3.5%)	1 (1.2%)	0	0	0
コース 6 (N=85)	薬物過敏症	2 (2.4%)	0	0	0	0
	末梢性ニューロパチー	2 (2.4%)	0	0	0	0

N=被験者数，RA＝isotretinoin
引用元：5.3.5.1.3-DIV-NB-301-report-body-addendum：Table 3-3 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，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及び急性呼吸窮迫症候群を標的とされた有害事象として評価した．これらの標的とされた有害事象は，RA＋免疫療法群の 124 例（88%）及び RA 療法群の 15 例（14%）に認められた．

2.7.6.3.2.3.4 臨床検査

2.7.6.3.2.3.4.1 尿中カテコラミン

本試験期間中の尿中カテコラミン値はおおむね安定しており，尿中カテコラミン評価において大多数の被験者は「疾患の徴候なし」と報告された．

安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）における尿中カテコラミン評価で「疾患進行／新規病変」と報告された被験者は 9 例認められた．その内訳は，RA＋免疫療法群 2 例（被験者番号 732429 及び 744351）及び RA 療法群 7 例（被験者番号 719426，738620，759913，771223，771800，774341 及び 778479）であった．

フォローアップ解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）では，上記の 9 例に加えて 4 例が新たに「疾患進行／新規病変」と報告された．その内訳は，RA＋免疫療法群 2 例（被験者番号 732721 及び 754382）及び RA 療法群 2 例（被験者番号 718558 及び 771787）であった．

フォローアップ解析時の尿中カテコラミン評価で「疾患進行／新規病変」と報告された 13 例の詳細は以下のとおりであった：

・被験者番号 732429，738620 及び 771223：PD が原因となりプロトコール治療を中止した．
・被験者番号 771800，774341 及び 778479：PD が原因となりプロトコール治療を中止した後，死亡した．
・被験者番号 719426 及び 759913：プロトコール治療を完了した後，死亡した．
・被験者番号 744351，754382，718558 及び 771787：プロトコール治療を完了し，追跡調査を継続中．
・被験者番号 732721：プロトコール治療を完了した後，追跡不能となった．

2.7.6.3.2.3.4.2 血液学的検査及び血液生化学検査

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．

治験薬と因果関係がある Grade 3 以上の臨床検査値関連の有害事象に関して，安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）とフォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）で大きな差は認められなかった．

2.7.6.3.2.3.5 バイタルサイン，身体検査所見及び安全性に関連する他の観察項目

本試験では，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.

2.7.6.3.2.3.6 安全性の結論

安全性解析（データカット日：2009 年 6 月 30 日）の時点では，本試験の無作為化部分の締め切り前に登録された被験者は 251 例であり，このうち 226 例はプロトコール治療に無作為化され（各治療群 113 例），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，RA＋免疫療法に非無作為に割り付けられた．安全性解析は，プロトコール治療を受けた全ての被験者を含む安全性解析対象集団を用いて行った．安全性解析対象集団の被験者の登録時の平均年齢は 4.3 歳（範囲：0.95～15.29 歳）であり，その構成は 58%が男性，42%が女性であった．被験者の大多数は白人（80%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（86%）であった.

安全性解析の時点では，プロトコール治療を完了した被験者は 179 例であり，プロトコール治療を早期中止した被験者は 61 例であった. RA＋免疫療法群におけるプロトコール治療の中止理由には，PD（12 例，9%），同意撤回（10 例，7%），有害事象（6 例，4%），コルチコステロイドの使用（2 例，1%）及び死亡（1 例，1%）が含まれた（データ解析時点でプロトコール治療を継続中であったその他の 6 例の中止理由は報告されていない）．RA 療法群におけるプロトコール治療の中止理由には，PD（18 例，16%）及び同意撤回（6 例，5%）が含まれた．プロトコール治療を早期中止した被験者は，試験中止の基準を満たすことが確認されるまで本試験に留まった.

本試験の臨床データベースに記録された死亡は 59 例であり，そのうち治験薬最終投与から 30 日以内に死亡したのは 5 例のみであり，その内訳は RA＋免疫療法群 4 例及び RA 療法群 1 例であった．治験薬最終投与から 30 日以内に死亡した 5 例のうち，4 例の死亡は PD と関連ありと判断された．RA＋免疫療法群の 1 例は，IL-2 を過量投与された後に発現した毛細血管漏出症候群が原因で死亡した．当該被験者の死亡は，治験責任医師により IL-2 と明らかに関連ありと判断された．なお，臨床データベースに死亡が記録された 59 例に加えて，COG のデータベースから 7 例（RA＋免疫療法群 3 例及び RA 療法群 4 例）の死亡が確認されたが，これらの被験者の死亡に関する詳細は不明であった.

安全性解析では，被験者全体で計 5,760 件の有害事象が報告され，その内訳は RA＋免疫療法群 4,734 件及び RA 療法群 1,026 件であった．Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，全体では 81%であり，治療群別では RA＋免疫療法群 96%，RA 療法群 62%であった．RA＋免疫療法群で発現割合の高かった有害事象には，発熱，血小板障害，リンパ球減少症，薬物過敏症，低血圧，低ナトリウム血症，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，腹痛，ヘモグロビン，嘔吐，下痢及び低カリウム血症が含まれた．RA 療法群で発現割合の高かった有害事象には，血小板障害，リンパ球減少症，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，発熱及びヘモグロビンが含まれた.

有害事象をコース及び重症度別に評価したところ，RA＋免疫療法群ではコース 2 及び 4（IL-2 を投与するコース）で，他のコース（コース 1，3，5 又は 6）と比較して有害事象の

発現件数が多く，より重症度の高い有害事象が認められた．特に，コース 2 及び 4 における低血圧，薬物過敏症，毛細血管漏出症候群及びサイトカイン放出症候群の発現割合は，コース 1，3 又は 5 と比較していずれも高かった．さらに，コース 2 及び 4 における毛細血管漏出症候群の発現割合は，コース 1，3 又は 5 と比較してほぼ 2 倍であった．これらの所見から，IL-2 に関する既知の毒性プロファイルから予測されたように，GM-CSF を併用するコース又は RA を単独投与するコースと比較して，IL-2 を併用するコースでは毒性プロファイルが増加することが確認された．

フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）では被験者全体の 93%に計 6,069 件の有害事象が認められた（RA＋免疫療法群 5,043 件，RA 療法群 1,026 件）．フォローアップ解析での有害事象の発現件数は安全性解析と類似していたが，これはプロトコール治療終了時までに発現した有害事象のみを記録したためであり，予測されたものであった．すなわち，フォローアップ解析では，安全性解析の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被験者又は安全性データを入力中であった実施医療機関から追加で収集した有害事象のみを反映した．2009 年 6 月 30 日と 2012 年 6 月 30 日の 2 つのデータカット日で，有害事象の報告に用いられた用語及び基本語に違いが認められた．これらの違いは，2 つのデータカット日の間に CTCAE の基準が更新されたためであった．本試験では，2011 年 10 月 1 日にデータベースを CTCAE version 3 から version 4 へ切り替えた．この切り替えにより，データカット日の間で，有害事象の報告に用いられた用語に違いが生じることとなった．

重篤な有害事象（AdEERS を用いて報告された事象）の評価には，2012 年 9 月 30 日のデータカットを用いた．フォローアップ解析（データカット日：2012 年 6 月 30 日）の時点で安全性解析対象集団に含まれた被験者では，2012 年 9 月 30 日までに，RA＋免疫療法群の 72 例（51%）に計 256 件，RA 療法群の 4 例（4%）に計 5 件の重篤な有害事象が認められた．予測されたとおり，RA+免疫療法群では RA 療法群と比較して重篤な有害事象が増加したが，治療群間の差は，更に，治験薬と市販薬で AdEERS を用いた有害事象報告要件に違いがあることに起因すると考えられた．具体的には，市販薬（RA，等）に関しては予測されなかった Grade 4 の有害事象及び Grade 5 の有害事象のみを AdEERS を用いて報告することとしたが，治験薬（OP-08）に関しては予測されなかった Grade 2 以上の有害事象を全て報告することとした．RA＋免疫療法群では，CTCAE 用語別で発現割合の高かった重篤な有害事象には「感染症および寄生虫症、その他（具体的に記載）」，「低血圧」，「低カリウム血症」，「アナフィラキシー」，「発熱」，「カテーテル関連感染」及び「毛細血管漏出症候群」が含まれた．RA 療法群では，CTCAE 用語別で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」であった．

OP-08 免疫療法を RA 療法に追加することにより，単独の RA 療法と比較して有害事象の発現件数は増加し，重症度はより高くなった．この所見は，追加した薬剤とそれらの薬剤に関する既知の毒性プロファイル及び作用機序から予測されたものであった．具体的には，GM-CSF 及び IL-2 などのサイトカインは，好中球，好酸球，単球，マクロファージ，T 細

胞，B 細胞，NK 細胞及び LAK 細胞などの免疫細胞の増殖及び分化を促進することにより ADCC を活性化する．この免疫活性化は，毛細血管漏出症候群，電解質異常及び過敏症反応を含む多数の有害事象と関連することが知られている[10-14]．サイトカイン投与により発現するこれらの事象に加えて，OP-08 投与では，作用機序に基づく特定の有害事象が発現すると予測された．OP-08 は末梢神経細胞に存在するジシアロガングリオシド（disialoganglioside：GD）2 に結合することが知られている[15-19]．この作用機序から，OP-08 は末梢神経に存在する GD2 へ結合することにより疼痛反応を媒介すると予測された．この疼痛反応は RA＋免疫療法群で確認され，治験薬と因果関係がある腹痛及び疼痛はそれぞれ 55%及び 33%の被験者に認められた．さらに，OP-08 が補体依存性細胞傷害（complement-dependent cytotoxicity：CDC）及び ADCC を媒介する作用を有することを考慮すると，アレルギー反応を含む免疫関連の有害事象が発現すると予測された．本試験では，RA＋免疫療法群の 26%の被験者に，治験薬と因果関係がある Grade 3 以上の薬物過敏症が認められた．

以上，本試験中に多くの有害事象が報告されたものの，その大多数は予測された事象であった．有害事象が原因でプロトコール治療を中止した被験者が 6 例のみであったことを考慮すると，ほとんどの被験者で RA＋免疫療法は忍容可能であったと考えられた．RA＋免疫療法では EFS 及び OS に改善が認められたことから，多くの患者（特に，入院施設の注意深い観察下で OP-08 を投与される患者）において，OP-08 免疫療法のベネフィットはリスクを上回ると考えられた．

2.7.6.3.3 結論

有効性

RA＋免疫療法を受けた高リスク神経芽腫の被験者では，単独の RA 療法を受けた被験者と比較して，EFS（P＝0.0115）及び OS（p＝0.0223）に臨床的に重要かつ統計学的に有意な改善が認められた．2 年 EFS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 66%（56%，76%），RA 療法群で 46%（36%，57%）であり，2 年 OS 推定値（95%CI）は，RA＋免疫療法群で 86%（79%，94%），RA 療法群で 75%（65%，84%）であった．

3 年間のフォローアップ後も，RA＋免疫療法群の EFS 及び OS 推定値は RA 療法群より高く維持されていた．

INSS ステージ 4 の被験者のサブグループでも，RA＋免疫療法群では RA 療法群と比較して EFS に有意な改善が認められた（p＝0.0150）．このことは，最も悪性度が高い神経芽腫を有する被験者においても，RA＋免疫療法が大きな臨床的有益性を有することを示している．

以上，本試験の結果から，ASCT 施行後の高リスク神経芽腫被験者において，RA 療法に OP-08 免疫療法（OP-08，GM-CSF 及び IL-2）を追加することにより，EFS 及び OS に臨床的に重要かつ統計学的に有意な改善が認められることが示された．これらの結果は，高リスク神経芽腫患者を対象とした新しい治療パラダイムの妥当性を示すものである．

安全性

RA 療法に OP-08 免疫療法を追加した結果，単独の RA 療法と比較して有害事象が顕著に増加した．大多数の有害事象は IL-2 を投与したコースで認められた．これらの所見からは，OP-08 免疫療法のリスク・ベネフィットプロファイルを十分考慮する必要があると考えられた．しかしながら，単独の RA 療法と比較して，RA＋免疫療法では EFS 及び OS に改善が認められたことから，多くの患者（特に，入院施設の注意深い観察下で OP-08 を投与される患者）において，OP-08 免疫療法のベネフィットはリスクを上回ると考えられた．

2.7.6.3.4　参考文献

1) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. J Pediatr. 1985, 106(3), 522-526.
2) Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC. et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. J Clin Oncol. 2009, 27(7), 1007-1013.
3) Friedman GK, Castleberry RP. Changing trends of research and treatment in infant neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2007, 49(7 Suppl), 1060-1065.
4) Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. N Engl J Med. 2010, 362(23), 2202-2211.
5) ModakS, Cheung NK. Neuroblastoma: Therapeutic strategies for a clinical enigma. Cancer Treat Rev. 2010, 36(4), 307-317.
6) Gilman AL, Ozkaynak MF, Matthay KK. et al. Phase I study of ch14.18 with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 in children with neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation or stem-cell rescue: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2009, 27(1), 85-91.
7) Saleh MN, Khazaeli MB, Wheeler RH. et al. Phase I trial of the chimeric anti-GD2 monoclonal antibody ch14.18 in patients with malignant melanoma. Hum Antibodies Hybridomas. 1992, 3(1), 19-24.
8) Yu AL, Uttenreuther-Fischer MM, Huang CS. et al. Phase I trial of a human-mouse chimeric anti-disialoganglioside monoclonal antibody ch14.18 in patients with refractory neuroblastoma and osteosarcoma. J Clin Oncol. 1998, 16(6), 2169-2180.
9) Ozkaynak MF, Sondel PM, Krailo MD. et al. Phase I study of chimeric human/murine anti-ganglioside G(D2) monoclonal antibody (ch14.18) with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in children with neuroblastoma immediately after hematopoietic stem-cell transplantation: a Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol. 2000, 18(24), 4077-4085.
10) Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of cytokines used as haemopoietic growth factors. Drug Saf. 1995, 13(6), 371-406.
11) Schwartz RN, Stover L, Dutcher JP. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. Oncology (Williston Park). 2002, 16(11 Suppl 13), 11-20.

12) Prometheus Laboratories Inc. Proleukin (aldesleukin) [prescribing information]. San Diego, CA: Prometheus Laboratories Inc.; 2015.
13) Sanofi-Aventis. Leukine (sargramostim) [prescribing information]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis, 2017.
14) Poust JC, Woolery JE, Green MR. Management of toxicities associated with high-dose interleukin-2 and biochemotherapy. Anticancer Drugs. 2013, 24(1), 1-13.
15) Svennerholm L, Bostrom K, Fredman P. et al. Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord. Biochim Biophys Acta. 1994, 1214(2), 115-123.
16) Slart R, Yu AL, Yaksh TL. et al. An animal model of pain produced by systemic administration of an immunotherapeutic anti-ganglioside antibody. Pain. 1997, 69(1-2), 119-125.
17) Vriesendorp FJ, Quadri SM, Flynn RE. et al. Preclinical analysis of radiolabeled anti-GD2 immunoglobulin G. Cancer. 1997, 80(12 Suppl), 2642-2649.
18) Xiao WH, Yu AL, Sorkin LS. Electrophysiological characteristics of primary afferent fibers after systemic administration of anti-GD2 ganglioside antibody. Pain. 1997, 69(1-2), 145-151.
19) Sorkin LS, Yu AL, Junger H. et al. Antibody directed against GD(2) produces mechanical allodynia, but not thermal hyperalgesia when administered systemically or intrathecally despite its dependence on capsaicin sensitive afferents. Brain Res. 2002, 930(1-2), 67-74.