

(19)日本国特許庁(JP)

(12) **公表特許公報(A)**

(11)公表番号

特表2023-532753

(P2023-532753A)

(43)公表日 令和5年7月31日(2023.7.31)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T	4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 2 0 6
A 6 1 K	33/243 (2019.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全93頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-500304(P2023-500304)	(71)出願人	523004143 イーユーエスエー ファーマ (ユーケー)) リミテッド EUSA PHARMA (UK) LIMITED イギリス, ハートフォードシャー エイチ ピー2 4ティーゼット ヘメル ヘム ステッド, ブレークスピア ウェイ, ブ レークスピア パーク		
(86)(22)出願日	令和3年7月6日(2021.7.6)	(74)代理人	110000774 弁理士法人 もえぎ特許事務所		
(85)翻訳文提出日	令和5年1月10日(2023.1.10)	(72)発明者	ロード, ホルガー ニコラウス ドイツ連邦共和国, 1 7 4 7 5 グライ フスヴァルト, フェルディナント - ザウ アーブルッフ - シュトラーセ, ライター 最終頁に続く		
(86)国際出願番号	PCT/GB2021/051721				
(87)国際公開番号	WO2022/008902				
(87)国際公開日	令和4年1月13日(2022.1.13)				
(31)優先権主張番号	20305766.6				
(32)優先日	令和2年7月6日(2020.7.6)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				

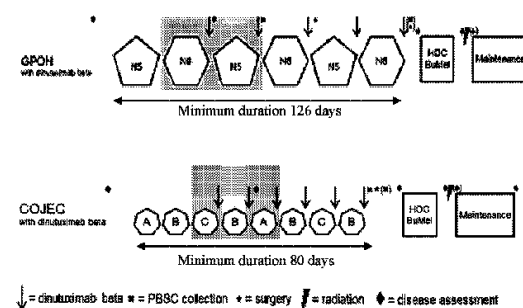
(54) 【発明の名称】 G D 2 陽性がんを治療するための方法

(57) 【要約】

導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β を患者に投与することにより、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法。キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β は、最大500mg/m²の累積用量で、かつ／又はサイクル当たり最大100mg/m²の用量で、導入化学療法の1つ以上のサイクルの間に、かつ／又は最大5mg/m²/日の治療密度で投与される。

【選択図】 図1

Figure 1 Study Schema



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

導入化学療法と組み合わせてキメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β を患者に投与することにより、前記患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法における使用のためのキメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β であって、前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β は、前記導入化学療法の間に、最大 $500 \text{ mg} / \text{m}^2$ の累積用量で前記患者に投与され、例えば、前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β は、前記導入化学療法の間に、少なくとも $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば $100 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $200 \sim 300 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $300 \sim 400 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、又は $400 \sim 500 \text{ mg} / \text{m}^2$ の累積用量で前記患者に投与される、キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β 。

10

【請求項 2】

導入化学療法と組み合わせてキメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β を患者に投与することにより、前記患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法における使用のためのキメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β であって、前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β は、導入化学療法の 1 つ以上のサイクルの間に、サイクル当たり最大 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で前記患者に投与され、例えば、前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β は、前記導入化学療法の最初の 2 サイクルを除く全て、又は最初のサイクルを除く全て、又は全てのサイクルの間に前記患者に投与される、キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β 。

20

【請求項 3】

前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β は、前記導入化学療法の間に、前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の全てのサイクルに対して等しいサイクル当たりの用量で前記患者に投与され、例えば、前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β は、前記導入化学療法の間に、サイクル当たり少なくとも $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば、サイクル当たり $10 \sim 30 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、サイクル当たり $20 \sim 40 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、サイクル当たり $30 \sim 50 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、サイクル当たり $40 \sim 60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、サイクル当たり $50 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2$ 又はサイクル当たり $60 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2$ であるサイクル当たりの用量で前記患者に投与される、請求項 2 に記載の使用のためのキメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β 。

30

【請求項 4】

前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β は、前記導入化学療法の間に、前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の異なるサイクル間で最大 $20 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば最大 $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ 変化するサイクル当たりの用量で前記患者に投与され、例えば、前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β は、前記導入化学療法の間に、全てのサイクルに対してサイクル当たり少なくとも $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば、前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の 1 つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $10 \sim 30 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、及び他のサイクルに対してサイクル当たり $20 \sim 40 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、又は前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の 1 つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $20 \sim 40 \text{ mg} / \text{m}^2$ 及び他のサイクルに対してサイクル当たり $30 \sim 50 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、又は前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の 1 つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $20 \sim 40 \text{ mg} / \text{m}^2$ 及び他のサイクルに対してサイクル当たり $40 \sim 60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、又は前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の 1 つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $40 \sim 60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 及び他のサイクルに対してサイクル当たり $60 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2$ のサイクル当たりの用量で前記患者に投与される、請求項 2 に記載の使用のためのキメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β 。

40

【請求項 5】

前記キメラ抗 G D 2 抗体ジヌツキシマブ β は、導入化学療法の 1 つ以上のサイクルの間に、 $20 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、又は $70 \text{ mg} / \text{m}^2$ のサイクル当たりの用量で、前記導入化学療法の間に前記患者に投与される、請求項 2 ～ 4 のいずれか一項に記載の使用のためのキメラ抗 G D 2 抗体ジヌ

50

ツキシマブβ。

【請求項6】

前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、前記導入化学療法の中に、請求項2～5のいずれか一項に記載の投薬レジメンで前記患者に投与される、請求項1に記載の使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【請求項7】

前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、前記導入化学療法の中に、請求項1に定義される累積用量で前記患者に投与される、請求項2～5のいずれか一項に記載の使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【請求項8】

導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを患者に投与することにより、前記患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法における使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβであって、前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、前記導入化学療法の中に、最大 $5\text{ mg/m}^2/\text{日}$ の治療密度で前記患者に投与され、新たに診断された神経芽細胞腫は、前記患者において治療される、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【請求項9】

前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、前記導入化学療法の中に、少なくとも $1\text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、例えば、 $1\sim 2\text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、 $2\sim 3\text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、又は $3\sim 4\text{ mg/m}^2/\text{日}$ の治療密度で前記患者に投与される、請求項8に記載の使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【請求項10】

前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、前記導入化学療法の中に、請求項8又は9に記載の治療密度で前記患者に投与される、請求項1又は7に記載の使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【請求項11】

前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、前記導入化学療法の中に、請求項8又は9に記載の治療密度で前記患者に投与される、請求項2～5又は7のいずれか一項に記載の使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【請求項12】

前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、前記導入化学療法の中に、請求項1に記載の累積用量で、又は請求項2～5のいずれか一項に記載の投薬レジメンで前記患者に投与される、請求項8又は9に記載の使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【請求項13】

前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、1日当たり24時間にわたる連続静脈内注入として、 10 mg/m^2 の1日用量で前記患者に投与され、かつ／又は前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβのサイクル当たりの前記用量の全てが投与されるまで、サイクルの連続した日に前記患者に投与され、かつ／又は前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβの前記投与は、前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβなしで投与された前記導入化学療法と比較して、1つ以上の臨床パラメータを改善し、例えば、前記1つ以上の臨床パラメータは、完全奏効率、部分奏効率、原発腫瘍体積減少、キュリースコア、無再発生存及び全生存から選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【請求項14】

前記導入化学療法は、N5（シスプラチン、エトポシド、及びビンデシン）及びN6（イホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン、及びドキシソルピシン）の6つの交互化学療法サイクルを含み、前記サイクルは、少なくとも21日のものであり、例えば、前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、 $160\sim 220\text{ mg/m}^2$ の累積用量及び／若しくは $1.52\sim 2.10\text{ mg/m}^2/\text{日}$ の治療密度で、又は $220\sim 280\text{ mg/m}^2$ の累積用量及び／若しくは $2.10\sim 2.67\text{ mg/m}^2/\text{日}$ の治療密度で、又は 280

10

20

30

40

50

～340 mg/m²の累積用量及び／若しくは2.67～3.24 mg/m²/日の治療密度で、又は320～380 mg/m²の累積用量及び／若しくは3.05～3.62 mg/m²/日の治療密度で前記患者に投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【請求項15】

前記導入化学療法は、A（ピンクリスチン、カルボプラチン及びエトポシド）、B（ピンクリスチン及びシスプラチン）、C（ピンクリスチン、シクロホスファミド及びエトポシド）、B、A、B、C及びBの連続化学療法サイクルを含み、前記サイクルは、少なくとも10日のものであり、例えば、前記キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、120～160 mg/m²の累積用量及び／若しくは2.00～2.67 mg/m²/日の治療密度で、又は160～200 mg/m²の累積用量及び／若しくは2.67～3.33 mg/m²/日の治療密度で、又は190～230 mg/m²の累積用量及び／若しくは3.17～3.83 mg/m²/日の治療密度で、又は220～260 mg/m²の累積用量及び／若しくは3.67～4.30 mg/m²/日の治療密度で前記患者に投与される、請求項1～13のいずれか一項に記載の使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新たに診断された神経芽細胞腫を治療するための導入療法に関し、特に、導入化学療法及び抗GD2抗体を用いる療法を含む。

20

【背景技術】

【0002】

神経芽細胞腫は、脳腫瘍に続いて、5歳未満の小児において最も頻度の高い固形がんである。高リスクの神経芽細胞腫では、標準的な療法を受けている患者の半分以上が再発し、最終的にはこの疾患で死亡する。症例の約90%は、0～6歳の間に起こる。先進国における世界的な発生率は、1年当たり約2000症例である。

【0003】

過去40年にわたって、種々の化学療法レジメンが、この治療設定において、学協グループ（GPOH、国際小児腫瘍学会欧州神経芽細胞腫（International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma）[SIOPEN]研究ネットワーク、及び小児腫瘍学グループ（Children's Oncology Group）[COG]）によって、従来の化学療法薬の強度の増加及び種々の組み合わせで評価されている。ほとんどの導入化学療法レジメンは、白金化合物（シスプラチン及び／又はカルボプラチン）、シクロホスファミド、エトポシド、及びピンクリスチン、トポイソメラーゼ阻害剤（トポテカン）、及びアントラサイクリンを含んでいる。

30

【0004】

複数の報告において、導入療法後の完全奏効（CR）の達成が、転帰の最も強力な予測因子の1つであることが実証されている。これは、高用量化学療法の前にCRを達成することが、多変量分析における無再発生存（EFS）及び全生存（OS）の独立した予測因子であった、欧州骨髓移植登録（European Bone Marrow Transplantation registry）による試験において示されている（Ladenstein R et al, Bone Marrow Transplant. 2008; 41 Suppl 2: S118-27）。

40

【0005】

特定の抗原に対するモノクローナル抗体は、腫瘍学においてますます多く使用されている。トラスツズマブ、セツキシマブ、ペバシズマブ、リツキシマブなどの先駆者がさまざまな腫瘍学適応症で示しているように、細胞傷害性療法とはまったく異なる作用機序により、細胞傷害性療法は価値ある資産となっている。ジシアロガングリオシドGD2は、主

50

に細胞表面に発現するスフィンゴ糖脂質である。正常組織におけるGD2発現は稀であり、主に中枢神経系（CNS）、末梢神経、及びメラノサイトに限定される。がん性細胞において、GD2は、神経芽細胞腫及びほとんどの黒色腫において均一に発現し、また骨腫瘍及び軟部組織肉腫、小細胞肺がん、腎細胞がん腫、及び脳腫瘍において種々の程度で発現する（Navid et al., Curr Cancer Drug Targets 2010）。GD2は、ユーイング肉腫（Kailayangiri S et al., Br J Cancer. 2012; 106 (6): 1123-1133. doi: 10.1038/bjc.2012.57）、乳がん（Orsi G et al. Oncotarget 2017; 8: 31592-31600）、線維形成性小円形細胞腫瘍（Dobrenkov K et al. Pediatr Blood Cancer. 2016; 63: 1780-1785）及び網膜芽腫（Fleurence J et al. Journal of Immunology Research, Volume 2017, Article ID 5604891, https://doi.org/10.1155/2017/5604891）でも発現する。GD2は、細胞表面でのその存在と相まって比較的腫瘍選択的な発現のため、抗体ベースのがん免疫療法の有望な標的となる。

10

【0006】

臨床的に開発され、14G2a又は3F8に由来する抗GD2モノクローナル抗体の分子特性は、Stern et al 2017 Cell Reports 20, 1681-1691に記載されている。抗体14G2aは、ch14.18として知られるキメラ（マウス／ヒト）形態、特に、ジヌツキシマブβ（クアジーバ（Qarziba）（登録商標））及びジヌツキシマブ（ユニツキシシ（Unituxin）（登録商標））として開発されている。独立して生成されたマウス抗体3F8は、ナキシタマブとしてヒト化されている。Stern（Cell Reports、前出）によれば、ヒト化3F8は、GD2への結合について7.7nMの見かけのKD、1500のGD2に対する関連するグリカン構造GT2についての結合優先性、及び200のGD2に対する関連するグリカン構造GQ2についての結合優先性を有するのに対し、ユニツキシシは、GD2への結合について60nMの見かけのKD、>5000のGD2対GT2についての結合優先性、及び1000のGD2対GQ2についての結合優先性を有する。これらの差異は、抗体の異なる結合領域を反映するものである。チャニーズハムスター卵巣（CHO）細胞において産生されるジヌツキシマブβ、及びSP2／0マウスハイブリドーマ細胞において産生されるユニツキシシは、それらの糖鎖付加パターンが異なる。ジヌツキシマブβは、単一のN結合型グリコシル化部位（Asn293）を有し、質量分析により、重鎖が、0、1、又は2個のガラクトース残基を有する典型的なIgG二分岐フコシル化N-グリカン含有し、シアル酸及びオリゴマンノース残基を有するグリカンの画分がより少なく、CHO細胞におけるIgG発現に典型的なGal-α-1, 3Galを含有しないことが明らかとなっている（ジヌツキシマブβアペイロンに関する欧州医薬品庁（EMA）のヒト用医薬品委員会（CHMP）の欧州公開評価報告書（EPAR）（EMA／263814／2017、2017年3月23日）。hu14.18K322Aとして知られるch14.18のヒト化バージョンは、WO2005／070967に記載されており、補体依存性細胞傷害（CDC）を低下させつつ抗体依存性細胞傷害（ADCC）を維持するために、Fc領域に点変異を有する。CDCの低減は、抗体治療に関連する疼痛の低減をもたらすと考えられる。しかしながら、CDCアッセイによって測定される抗GD2抗体の細胞溶解能力が、抗腫瘍効果に必須であることが、米国特許第9,777,068（B2）号に示されている。

20

30

40

【0007】

ch14.18／CHO又はAPN311とも称されるジヌツキシマブβは、欧州連合（EU）において認可され、クアジーバ（登録商標）として追加の監視対象となっており、8時間又は24時間注入として10mg／m²／日で投与される（ジヌツキシマブβの治験薬概要書、2019年5月14日付のバージョン3.0）。導入化学療法を以前に受

50

け、少なくとも部分奏効を達成し、続いて骨髄破壊的療法及び幹細胞移植を受けた12ヶ月以上の年齢の患者、並びに再発性又は難治性神経芽細胞腫の病歴を有し、残存疾患を有するか又は有さない患者における高リスク神経芽細胞腫の治療のために、ジヌツキシマブβが指示されている。ジヌツキシマブβはまた、オーストラリア及びイスラエルにおいて医薬品として認可されている。ジヌツキシマブβを使用する方法は、種々の特許、特に、疼痛の副作用を低減する連続静脈内注入レジメンを開示する米国特許第9,777,068(B2)号、並びにIL-2が同じ治療サイクル又は治療期間全体で投与されない治療レジメンを開示する米国特許第9,840,566(B2)号及び米国特許第10,294,305(B2)号に包含されている。

【0008】

化学療法薬及びモノクローナル抗体の毒性プロファイルは重複している可能性があり、併用治療では許容できない毒性のリスクがある可能性がある。この理由のために、併用化学療法及びモノクローナル抗体療法の臨床試験は、治療法の選択肢が少なく予後が悪い再発難治性の神経芽細胞腫患者を中心に行われる傾向がある。塩酸イリノテカン、テモゾロミド、ジヌツキシマブとエフロルニチンの併用又は非併用で、再発性又は難治性の神経芽細胞腫患者を治療する臨床試験は、難聴の発生率が予想より高かったため、患者の募集を中断した(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03794349>)。一般に、治療歴のある腫瘍は、治療歴の浅い腫瘍又は未治療の腫瘍に比べて、更なる抗がん剤治療に対する抵抗性を高める変異を獲得するため、再発性及び難治性の神経芽細胞腫患者に対する臨床試験が計画通りに進行したとしても、奏効率は必ずしも新たに診断された患者に対する奏効を予測できるものではない。

【0009】

個々の抗GD2抗体は、異なる毒性プロファイルを有し、投薬及び支持的な投薬の要件も異なっている。そのため、療法パラメータを変更することなく、ある抗GD2抗体を他の抗GD2抗体に置き換えることは不可能である可能性がある。

【0010】

新たに診断された神経芽細胞腫患者のための導入化学療法レジメンを改善する必要性が残されている。

【0011】

本明細書で明らかに先に公表された文献のリスト又は議論は、その文献が最新技術の一部であるか、又は共通の一般知識であることを認めるものと必ずしも解釈されるべきではない。

【発明の概要】

【0012】

本発明の第1の態様は、導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを患者に投与することにより、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法を提供し、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、導入化学療法の間、最大500mg/m²の累積用量で患者に投与され、新たに診断された神経芽細胞腫が患者において治療される。

【0013】

本発明の第2の態様は、導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを患者に投与することにより、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法を提供し、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、導入化学療法の1つ以上のサイクルの間に、サイクル当たり最大100mg/m²の用量で患者に投与され、新たに診断された神経芽細胞腫が患者において治療される。

【0014】

本発明の第3の態様は、導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを患者に投与することにより、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法を提供し、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、導入化学療法の間、最大5mg/m²/日の治療密度で患者に投与され、新たに診断された神経芽細胞腫が患者にお

10

20

30

40

50

いて治療される。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】組み合わせ導入化学療法（COJEC及びGPOH）及び組み合わせジヌツキシマブβ免疫療法のためのスキーム。略語：COJEC＝シスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド；サイクルA＝ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド；サイクルB＝ビンクリスチン、シスプラチン；サイクルC＝ビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド；GPOH＝ドイツ小児腫瘍学及び血液学学会（German Pediatric Oncology and Hematology）；HDC BuMeI＝高用量化学療法ブスルファン及びメルファン；サイクルN5＝シスプラチン、エトポシド、ビンデシン；サイクルN6＝ビンクリスチン、ダカルバジン、イホスファミド、ドキソルビシン；PBSC＝末梢血幹細胞。

10

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法、及びその方法における使用のための組成物を提供する。神経芽細胞腫は、交感神経系の初期の神経細胞（神経芽細胞と呼ばれる）から発生するがんであり、交感神経系のいずれの場所にも見出され得る。大部分の原発腫瘍（65%）は腹部内で発生し、これらの少なくとも半分は副腎髄質で発生する。他の一般的な疾患部位としては、頸部、胸部、及び骨盤が挙げられる。提示される徴候及び症状は、非常に多様であり、原発腫瘍の部位並びに転移性疾患及び／又は腫瘍随伴症候群の存在又は非存在に依存する。国際神経芽細胞腫リスク群病期分類システム（INRGSS：International Neuroblastoma Risk Group Staging System）は、術前撮像に基づいて、手術を含む任意の治療の前に決定される臨床分類系である。これは、限局性（L1及びL2）の2つの病期及び転移性（M及びMS）の2つの病期に従って分類される（Monclair T et al（2009）J. Clin. Oncol., 27：298－303, 2009）。新しい国際神経芽細胞腫リスク群（INRG）分類システムが2009年に提案されており、これは、以下の予後因子、すなわち診断時の年齢（2カットオフ、12及び18ヶ月）、INRG腫瘍ステージ（L1、L2、M、MS）、組織学的カテゴリ、腫瘍分化のグレード、DNA倍数性（高倍数性／二倍性）、MYCNがん遺伝子状態（増幅又は非増幅）、染色体11qでの異常（存在／非存在）の評価に基づいて、4つの広いカテゴリ（超低リスク、低リスク、中リスク、及び高リスク）を有する（Cohn S L et al, Journal of Clinical Oncology 2009 27：2, 289－297）。このシステムは、7つの予後リスク因子の組み合わせを使用して、4つのカテゴリ、すなわち、超低、低、中及び又は高リスク群内の予後マーカーによって階層化された16の前治療群を定義しており、このカテゴリは、16の前治療群の5年無再発生存（EFS）率に基づく。前治療群（A～Rと表示）及びリスクカテゴリは、表1に示すように、Pinto NR et al, J Clin Oncol. 2015 Sep 20；33（27）：3008－3017に記載されている。

20

30

40

50

【表 1】

表 1: 神経芽細胞腫前治療群及びリスクカテゴリ

INRG ステージ	年齢(月)	組織学的カテゴリ	腫瘍分化のグレード	MYCN	11q 収差	倍数性	治療前リスク群	
L1/L2		GN 成熟、GNB 混合					A(超低)	
L1		GN 成熟又は GNB 混合を除く任意のもの		NA 増幅			B(超低) K(高)	
L2	<18	GN 成熟又は GNB 混合を除く任意のもの		NA	なし あり		D(低) G(中間)	10
	≥18	GNB 結節性神経芽細胞腫	分化	NA	なし あり		E(低) H(中間)	
			低分化又は未分化	NA 増幅			H(中間) N(高)	
M	<18			NA		高二倍体	F(低)	
	<12			NA		二倍体	I(中間)	
	12~18 未満			NA		二倍体	J(中間)	
	<18			増幅			O(高)	
	≥18						P(高)	
MS	<18			NA	なし あり		C(超低) Q(高)	20
				増幅			R(高)	

【0017】

新たに診断された神経芽細胞腫とは、患者がまだ神経芽細胞腫治療を受けていない、患者内の神経芽細胞腫の最初の診断を意味する。新たに診断された神経芽細胞腫は、INRGSS 疾患分類のいずれかに該当してもよく、又は任意の他の臨床的に許容される手段によって診断されていてもよい。典型的には、新たに診断された神経芽細胞腫患者は、診断から数週間以内に治療を開始するが、本発明者らは、「新たに診断された」という用語が、診断と治療との間の間隔に対する任意の制限を意味することを意図しない。

【0018】

本方法は、上記の Pinto NR et al. に記載されているように、国際神経芽細胞腫リスク群 (INRG) 分類システムの高リスク分類に従って、高リスク神経芽細胞腫の治療に適切に使用することができる。特に、治療前群 K、N、O、P、Q 及び R は、高リスク分類に属すると識別され、本方法は、これらの群のいずれかの患者を治療するために使用することができ、これらの群は、MYCN 増幅神経芽細胞腫 (INRGSS によるステージ L1 以外) を有する任意の患者又はステージ M 疾患と診断された 12 ヶ月齢より高齢の任意の患者として定義することができる。適切な患者は、治療前群 P (すなわち、ステージ M、INRGSS による年齢 ≥ 18 ヶ月)、及び典型的には < 18 歳であり得る。

【0019】

この方法は、キメラ抗 GD2 抗体ジヌツキシマブ β を、新たに診断された神経芽細胞腫患者に、導入化学療法と組み合わせて投与することを含む。ジヌツキシマブ β は、2 つの軽鎖 (220 アミノ酸) 及び 2 つの重鎖 (443 アミノ酸) からなり、IgG1 サブクラスである。モノクローナル抗体は、ヒト GD2 に対して特異的に標的化されたマウス可変領域とともに、重鎖 IgG1 及び κ 軽鎖のヒト定常領域を組み込む。インタクトな抗体の相対分子量は約 150,000 ダルトンである。キメラ抗 GD2 抗体ジヌツキシマブ β のコードヌクレオチド配列及びアミノ酸配列は、米国特許第 9,777,068 (B2) 号に提供されている。特に、軽鎖ヌクレオチド配列は配列番号 1 として提供され、重鎖ヌク

レオチド配列は配列番号 2 として提供され、軽鎖アミノ酸配列は配列番号 3 として提供され、重鎖アミノ酸配列は配列番号 4 として提供される。配列番号 1 又は配列番号 2 の最初の 60 のヌクレオチドは、それぞれ重鎖又は軽鎖のシグナルペプチドをコードする。配列番号 3 又は 4 の最初の 20 のアミノ酸は、それぞれ重鎖又は軽鎖のシグナルペプチドである。シグナルペプチドは、翻訳後プロセッシングの間に切断され、最終組換えタンパク質の一部ではない。臨床使用のためのジヌツキシマブβの製造及び配合の方法は、ジヌツキシマブβアペイロンに関する欧州医薬品庁（EMA）のヒト使用のための医薬品委員会（CHMP）の欧州公開評価報告書（EPAR）（EMA／263814／2017、2017年3月23日）に記載されている。

【0020】

ジヌツキシマブβを含む調製物は、塩及びWFIを更に含み得る。一実施形態では、ジヌツキシマブβを含む調製物は、当該塩及びWFIを含む緩衝液、例えば、リン酸緩衝食塩水を更に含み得る。ジヌツキシマブβを含む調製物は、安定化剤、保存剤及び他の担体又は賦形剤を更に含み得る。ジヌツキシマブβを含む調製物は、凍結乾燥され、使用のために再構成され得る。一実施形態では、ジヌツキシマブβを含む調製物は、保存剤及び他の賦形剤を含まない。ジヌツキシマブβを含む調製物は、注入バッグ、例えば、100mLのNaCl 0.9%及び5mLのヒト血清アルブミン20%を含有する注入バッグに添加され得る。

【0021】

神経芽細胞腫の化学療法は、典型的には、薬物の組み合わせを用いる複数サイクルの治療を含む。導入療法とは、新たに診断された神経芽細胞腫患者に投与された化学療法の第1（最新）又は唯一のコースを意味する。導入化学療法は、典型的には、手術と併せて行われる。導入化学療法は、外科手術の前又は後に投与され得るか、又は外科手術は、導入化学療法薬での治療期間の間に行われ得る。手術は、導入化学療法と組み合わせて1回より多く行われ得る。リスク分類に依存して、治療は、導入化学療法及び手術の後に中止することができる。導入療法は、典型的には、高リスク神経芽細胞腫の治療において使用されるが、中リスクとして分類された患者はまた、化学療法及び手術を受けることができる（Pinto NR et al, 2015、前出）。新たに診断された高リスク神経芽細胞腫のための多様な標準治療は、導入化学療法、巨大療法（megatherapy）、放射線、外科手術、及び地固め療法を含み得る。高リスク神経芽細胞腫の場合、現在の治療は3つの別個の段階に分けることができる（Maris JM. N Engl J Med. 2010; 362(23): 2202-2211. doi: 10.1056/NEJMra0804577): (i) 集中的化学療法による寛解の導入。化学療法に应答した後、原発腫瘍の切除が通常試みられる。(ii) 致死量の化学療法を使用して微小残存病変を根絶することを試み、その後迅速に自家造血前駆細胞でレスキューして骨髄を増殖させる、骨髄破壊的化学療法による寛解の強化。(iii) 再発のリスクを低減するために、HSC T後の潜在的な微小残存病変(MRD)を治療するために使用される、例えば、ジヌツキシマブβ及びイソトレチノイン（神経芽細胞腫細胞株の最終分化を導入する分子）を使用した維持期（Matthay KK et al. [公開された補正は J Clin Oncol. 2014 Jun 10; 32(17): 1862-3]に見られる。J Clin Oncol. 2009; 27(7): 1007-1013. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8925)。

【0022】

概して、導入の間、患者は、白金化合物、アルキル化剤、及びトポイソメラーゼ阻害剤を含む5〜8サイクルの化学療法を受ける（Smith, V., & Foster, J. (2018). High-Risk Neuroblastoma Treatment Review. Children (Basel, Switzerland), 5(9), 114. https://doi.org/10.3390/children5090114)。概して使用される他の薬剤は、抗微小管剤及びアントラサイクリンである。適切な白金化合物としては、シスプラチン、カルボプラチン及び／又はオキサリプラチンが

10

20

30

40

50

挙げられ得る。適切なアルキル化剤には、シクロホスファミド、ダカルバジン、メクロレタミン、クロラムブシル、テモゾラミド、メルファラン、及び／又はイホスファミドが含まれ得る。好適なトポイソメラーゼ剤は、トポイソメラーゼⅠ又はトポイソメラーゼⅡを阻害し得る。適切なトポイソメラーゼⅠ阻害剤には、イリノテカン、トポテカン、及び／又はカンプトテシンが含まれ得る。適切なトポイソメラーゼⅡ阻害剤には、エトポシド、ドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン及び／又はミトキサントロンが含まれ得る。アントラサイクリンは、DNA／RNA鎖の塩基対間にインターカレートすることによってDNA及びRNA合成を阻害する抗生物質に由来する、強力かつ広範に使用される細胞傷害性薬物のクラスである。それらは鉄媒介性遊離酸素ラジカルを生成し、DNA及び細胞膜を損傷し、トポイソメラーゼⅡを阻害する。適切なアントラサイクリンは、ドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン及び／又はミトキサントロンを含み得る。適切な抗微小管剤としては、ツルニチニチソウ（*catharanthus rosea*）から作製されるビンカアルカロイド、及び太平洋のイチイの木（*taxus*）の樹皮に由来するタキサンが挙げられる。適切なビンカアルカロイドは、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、及び／又はビンデシンである。適切なタキサンには、パクリタキセル及び／又はドセタキセルが含まれる。導入化学療法によって、本発明者らは、4つのクラス（すなわち、白金化合物、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤及び微小管剤）のうちの少なくとも3つから選択される少なくとも1つの薬剤を含む任意の化学療法を含む。適切には、導入化学療法は、1～10サイクル、例えば5～8サイクルを含む。適切なサイクル数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10サイクルであり得る。

10

20

【0023】

調査した導入化学療法レジメンを以下の表に要約する。

【0024】

これらのうち、3つの最も有効な導入化学療法レジメンが、異なる地理的領域における標準処置となっている。

【0025】

急速COJECレジメンは、Ladenstein R et al. J Clin Oncol. 2010; 28 (21): 3516-3524に記載されているSIOPE Nグループからの好ましい欧州導入レジメンである。急速COJECは、修正MSKCC／COG N7 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704716>) に対して、第3相HRNBL1試験において改善を示した。急速COJECの導入スケジュールでは、標準的な導入スケジュールよりも高い単回用量の選択された薬物が、サイクル間のより短い間隔で、実質的により短い治療期間にわたって投与される（Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 19; (5): CD010774. doi: 10.1002/14651858. CD010774. pub2）。

30

40

50

【表 2】

表 2：導入化学療法レジメン

レジメン	スケジュール	生存	証拠
COG A3973 Kreissman Lancet Oncol (n=486)	交互 CAV + P/E x 6	5年EFS 38% 5年OS 50%	単一群前向き試験
NB97/GPOH Berthold Lancet Oncol	交互 N5 + N6 x 6	3年EFS 39% 3年OS 58%	単一群前向き試験
ENG55 Pearson Lancet Oncol (n=262)	OPEC/OJEC 対 COJEC	5年EFS 18.2%対30.2% (p=0.022)	無作為化試験
CCG3971 Matthay NEJM	CDDP、DOX、 VP、CPMの5つのサイクル	3年EFS 30% 3年OS 45%	単一群前向き試験
ANBL0532/COG Park JCO	T/C x 2, P/E, CAV, P/E, CAV	3年EFS 51% 3年OS 68%	単一群前向き試験
HR-NBL1/SIOPEN Ladenstein 予備結果 (n=607)	急速COJEC対修正N7 (CAV+P/E x 5)	3年EFS 39%対39% (p=0.805)	無作為化試験
NB2004-HR/GPOH Berthold 予備結果	N5/N6 x 6 対 N8/N5/N6 x 8	N5/N6群： 3年EFS 36%	無作為化試験

10

20

【0026】

30

1997年以降の好ましいドイツのレジメンは、GPOH (Gesellschaft für Padiatrische Onkologie und Hamatologie) NB2004 N5/N6であり、これは、N5 (シスプラチン、エトポシド、及びビンデシン) 及びN6 (イホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン、及びドキソルビシン) の6つの交互の化学療法サイクルを含む (Simon T et al. Klin Padiatr. 2017; 229 (3): 147-67. 6; 及びBerthold F, Lancet Oncol. 2005; 6 (9): 649-58)。完全奏効 (CR) 又は非常に良好な部分奏効が患者の55%で達成された。

【0027】

40

小児腫瘍学グループ (COG) (ANBL0532プログラム) からの好ましいUS導入レジメンは、Park JR et al, J Clin Oncol 2011; 29 (33): 4351-57; 及び<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567567>に記載されている。ANBL/COGは、2サイクルのトポテカン及びシクロホスファミド (400mg/m²/d) を5日間、続いて4サイクルの多剤化学療法 (交互のシスプラチン/エトポシド及びシクロホスファミド+ドキソルビシン/ビンクリスチンを含むメモリアルスローンケタリングがんセンター (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) [MSKCC] レジメン) を含む。

【0028】

50

本明細書で使用される特定の調製物又は治療での「治療期間」は、当該特定の調製物又

は治療が患者に投与される期間を意味する。例えば、化学療法薬が8日間連続して投与され、その後2日間化学療法薬が投与されない場合、化学療法薬による治療期間は8日間である。

【0029】

本明細書で使用される「治療サイクル」という用語は、定期的なスケジュールで繰り返される1つ以上の治療又は治療期間の過程を意味し、休止期間を包含し得る。例えば、8日間与えられ、続いて2日間休止する治療は、1治療サイクルである。治療サイクルは、同一に、又は修正された形態で、例えば、異なる用量若しくはスケジュールで、又は異なる更なる治療で繰り返され得る。「治療間隔」は、治療サイクルの開始と完了との間の間隔である。

10

【0030】

「全治療時間」は、全ての治療サイクルを含む期間を意味する。上記のように、治療サイクルは、治療なしの期間（治療が患者に投与されない、すなわち、化学療法なし、抗体なし、他の薬物なしの間隔）を含み得る。したがって、本明細書で使用される場合、全体的な治療時間はまた、治療サイクル内の治療なしの当該間隔を含み得る。例えば、患者が10日の治療サイクルを8回受ける場合、全治療時間は80日である。全治療時間は、少なくとも1、又は2以上のサイクル、又は12サイクルまでを含んでいてもよい。一実施形態では、全治療時間は、3、4、5、6、7、8、9、又は10サイクルを含む。

【0031】

本発明者らは、導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β を投与することによって、抗GD2抗体が導入化学療法の全治療時間の間に投与されることを意味する。所与の治療サイクル内で、抗GD2抗体及び化学療法薬は、同時に、連続して、又は別々に投与され得る。本明細書で使用される場合、「同時に」とは、薬物が、少なくとも1つの治療日に一緒に服用されるべきであり、単一の組成物として配合されてもされなくてもよいことを意味する。「同時に」はまた、薬物が投与される治療日の部分的な重複を包含する。例えば、化学療法薬を1日以上連続して投与し、次いで化学療法薬及び抗GD2抗体の両方をその後の連続した日に投与してもよい。「連続的に」とは、薬物が連続した治療日に投与されるが、同じ治療日には投与されないことを意味する。例えば、化学療法薬は、1日以上連続して投与することができ、抗GD2抗体は、その直後の1日以上連続して投与することができる。本明細書中で使用される場合、「別々の」投与とは、抗GD2抗体及び化学療法薬（単数又は複数）が同じ全体的な投薬レジメンの一部として投与されるが、それらが同じ日に投与されないことを意味する。例えば、化学療法薬は、1日以上連続して投与されてもよく、次いで、化学療法薬も抗GD2抗体も投与されない1日以上の日があってもよく、次いで、1日以上連続して抗GD2抗体が投与されてもよい。典型的には、抗GD2抗体は、化学療法薬と同時に投与され、より典型的には、抗GD2抗体及び化学療法薬の治療期間は、部分的に重複している。

20

30

【0032】

本発明の第1の態様によれば、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β は、導入化学療法の間、最大 $500\text{ mg}/\text{m}^2$ の累積用量で患者に投与される。「累積用量」とは、全治療時間中に投与される総用量を意味する。用量の単位は、 mg/m^2 で表され、ここで面積（ m^2 ）は、患者の体表面積（BSA）を指す。例えば、患者が 0.7 m^2 の体表面積を有する場合、 $500\text{ mg}/\text{m}^2$ の累積用量は、 350 mg である。

40

【0033】

適切には、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β は、導入化学療法の間に、少なくとも $100\text{ mg}/\text{m}^2$ 、例えば $100\sim200\text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $200\sim300\text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $300\sim400\text{ mg}/\text{m}^2$ 、又は $400\text{ mg}/\text{m}^2\sim500\text{ mg}/\text{m}^2$ の累積用量で患者に投与される。 $100\sim400\text{ mg}/\text{m}^2$ 、又は $200\sim400\text{ mg}/\text{m}^2$ などの任意の中間範囲も想定される。

【0034】

本発明の第2の態様によれば、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β は、導入化学療法

50

の1つ以上のサイクルの間に、サイクル当たり最大 100 mg/m^2 の用量で患者に投与される。導入化学療法の全てのサイクルの間に必ずしもジヌツキシマブ β を投与する必要はない。これは、導入化学療法の最初の2サイクルを除く全ての間、又は最初のサイクルを除く全ての間、又は全てのサイクルの間に投与され得る。最初のサイクル又は最初の2サイクルからジヌツキシマブ β を省略することにより、患者が1又は2サイクル後に化学療法薬の毒性に適応し始める可能性があるため、治療レジメンの忍容性が改善され得る。

【0035】

一実施形態では、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β は、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の全てのサイクルに対して等しいサイクル当たりの用量で、導入化学療法の間に患者に投与される。例えば、ジヌツキシマブ β は、サイクル当たり少なくとも 10 mg/m^2 、例えばサイクル当たり $10\sim30\text{ mg/m}^2$ 、サイクル当たり $20\sim40\text{ mg/m}^2$ 、サイクル当たり $30\sim50\text{ mg/m}^2$ 、サイクル当たり $40\sim60\text{ mg/m}^2$ 、サイクル当たり $50\sim70\text{ mg/m}^2$ 、又はサイクル当たり $60\sim80\text{ mg/m}^2$ であるサイクル当たりの用量で投与され得る。サイクル当たりの適切な用量は、 20 mg/m^2 、 30 mg/m^2 、 40 mg/m^2 、 50 mg/m^2 、 60 mg/m^2 、又は 70 mg/m^2 であり得る。

【0036】

別の実施形態では、ジヌツキシマブ β は、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の異なるサイクル間で最大 20 mg/m^2 、例えば最大 10 mg/m^2 変化するサイクル当たりの用量で投与され得る。サイクル間でジヌツキシマブ β の用量を変化させる選択は、所与の導入化学療法の異なるサイクルの毒性プロファイルに基づき得る。例えば、ジヌツキシマブ β は、全てのサイクルに対してサイクル当たり少なくとも 10 mg/m^2 、例えば、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の1つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $10\sim30\text{ mg/m}^2$ 、及び他のサイクルに対してサイクル当たり $20\sim40\text{ mg/m}^2$ 、又はキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の1つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $20\sim40\text{ mg/m}^2$ 及び他のサイクルに対してサイクル当たり $30\sim50\text{ mg/m}^2$ 、又はキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の1つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $20\sim40\text{ mg/m}^2$ 及び他のサイクルに対してサイクル当たり $40\sim60\text{ mg/m}^2$ 、又はキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β が投与される間の1つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $40\sim60\text{ mg/m}^2$ 及び他のサイクルに対してサイクル当たり $60\sim80\text{ mg/m}^2$ のサイクル当たりの用量で投与され得る。上記のレジメンのいずれについても、所与の範囲の中間点が適切に投与され得る。例えば、サイクル当たり $20\sim40\text{ mg/m}^2$ の範囲について、ジヌツキシマブ β の適切な用量は、 30 mg/m^2 である。

【0037】

本発明の第2の態様に関連して定義されるようなサイクル当たりの用量の上記特徴のうちのいずれかは、本発明の第1の態様に適用されてもよい。換言すれば、 500 mg/m^2 まで、例えば少なくとも 100 mg/m^2 、例えば $100\sim200\text{ mg/m}^2$ 、 $200\sim300\text{ mg/m}^2$ 、 $300\sim400\text{ mg/m}^2$ 、又は $400\sim500\text{ mg/m}^2$ の累積用量のジヌツキシマブ β が、上記の実施形態によるサイクル当たりの用量で提供され得る。更に、本発明の第1の態様に関連して定義された累積用量の特徴は、本発明の第2の態様に適用されてもよい。換言すれば、上記実施形態のいずれかに記載されるような導入化学療法の1つ以上のサイクルの間に、サイクル当たり最大 100 mg/m^2 の用量でジヌツキシマブ β が投与される場合、累積用量は、最大 500 mg/m^2 であり、かつ上記実施形態であり得る。

【0038】

本発明の第3の態様によれば、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β は、最大 5 mg/m^2 /日の治療密度で導入化学療法の間に患者に投与される。「治療密度」によって、本発明者らは、累積用量を、組み合わせた導入療法及びジヌツキシマブ β 治療サイクルの総期間で割った値を意味する。ジヌツキシマブ β が最初のもう1回の治療サイクルから省略

される場合、「ジヌツキシマブβの全治療時間」は、全治療時間未満である。「ジヌツキシマブβの全治療時間」は、ジヌツキシマブβが投与される最初の治療サイクルの開始から最後の治療サイクルの終了まで測定される。例えば、導入化学療法がそれぞれ10日の8回の治療サイクルを含み、ジヌツキシマブβが最初に第3のサイクル中に投与され、最後に第8のサイクル中に投与される場合、全治療時間は80日であり、ジヌツキシマブβの全治療時間は60日である。したがって、「治療密度」は、累積用量を「ジヌツキシマブβの全治療時間」で割ったものとして定義することもできる。例えば、 $180\text{ mg}/\text{m}^2$ の累積用量のジヌツキシマブβが6回の10日サイクルの間に投与される場合、治療密度は $3\text{ mg}/\text{m}^2$ である。適切な治療密度は、少なくとも $1\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、例えば、 $1\sim 2\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、 $2\sim 3\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 又は $3\sim 4\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり得る。 $1\sim 4\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、又は $2\sim 4\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の治療密度などの任意の中間範囲も想定される。

10

【0039】

本発明の第3の態様に関連して定義された治療の上記特徴のいずれも、本発明の第1の態様に適用することができる。換言すれば、最大 $500\text{ mg}/\text{m}^2$ 、例えば少なくとも $100\text{ mg}/\text{m}^2$ 、例えば $100\sim 200\text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $200\sim 300\text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $300\sim 400\text{ mg}/\text{m}^2$ 、又は $400\sim 500\text{ mg}/\text{m}^2$ の累積用量のジヌツキシマブβが、上記の実施形態による治療密度で提供され得る。本発明の第3の態様に関連して定義された治療密度の上記の特徴のいずれかを、本発明の第2の態様に適用することができる。換言すれば、上記実施形態のいずれかに記載されるような導入化学療法の1つ以上のサイクルの間に、ジヌツキシマブβがサイクル当たり最大 $100\text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で投与される場合、治療密度は、最大 $5\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、及び上記実施形態であり得る。更に、本発明の第1の態様に関連して定義された累積用量の特徴は、本発明の第3の態様に適用されてもよい。換言すれば、ジヌツキシマブβが、上記実施形態のいずれかに記載されるように、最大 $5\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の治療密度で投与される場合、累積用量は、最大 $500\text{ mg}/\text{m}^2$ 、及び上記実施形態であり得る。最後に、本発明の第2の態様に関連して定義された特徴は、本発明の第3の態様に適用されてもよい。換言すれば、上記実施形態のいずれかに記載されているように、最大 $5\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の治療密度でジヌツキシマブβが投与される場合、ジヌツキシマブβは、上記実施形態によるサイクル当たりの用量で投与され得る。

20

30

【0040】

本発明の全ての態様において、ジヌツキシマブβ用量は、用量制限毒性（DLT）の発生率が標的範囲内に入るように選択され得る。DLTの発生率は、併用化学療法及びジヌツキシマブβ療法の間DLTを経験する患者の百分率として、又は0が患者なしであり、1が全ての患者である割合としてのいずれかで表され得る。DLTの発生率は、臨床試験で決定することができ、療法を受けるその後の患者にも適用されると予想することができる。標的DLT率は、臨床試験及びDLT率の許容範囲に対して設定され得る。適切な標的DLT率は $\leq 33\%$ の患者であり、DLT率の許容範囲は $< 39.5\%$ であり、例えば $26.9\% < x < 39.5\%$ である。DLTは、臨床試験におけるDLT評価期間の間に生じるジヌツキシマブβ関連有害事象として定義され、これは、治療の中止をもたらすか、又は国立がん研究所（NCI：National Cancer Institute）有害事象の共通用語基準（CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events）バージョン5.0を使用して、グレード ≥ 3 又は4の毒性の特定の基準を満たす。好適な基準は実施例に記載されている。

40

【0041】

本発明の態様のいずれかにおいて、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、 $10\text{ mg}/\text{m}^2$ の1日用量で、1日当たり24時間にわたる連続静脈内注入として患者に投与され得る。あるいは、それは、1日当たり24時間未満にわたって、例えば、 $8\sim 24$ 時間にわたって、又は8時間にわたって、又は4時間にわたって投与され得る。これは、 10 m

50

g/m^2 未満（例えば、 $5\text{mg}/\text{m}^2$ ）の1日用量で投与され得る。抗体は、滅菌条件下で調製されるべきである。適切な量のジヌツキシマブ β をバイアルから取り出すべきである。患者への注射の前に、注入の間にインラインフィルタを使用することによって、又は微粒子フィルタ（例えば、フィルタNr. MF1830、Imprormediform、独国）を用いて溶液を濾過することによって、抗体溶液を濾過（ $0.2\sim 1.2\mu\text{m}$ ）することが推奨される。この容量の抗体を、代表的には、 100mL の $\text{NaCl } 0.9\%$ 及び 5mL のヒト血清アルブミン 20% を含む注入バッグに添加する。本発明の態様のいずれかにおいて、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β は、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β のサイクル当たりの全用量が投与されるまで、サイクルの連続した日に患者に投与され得る。

10

【0042】

疼痛は、ジヌツキシマブ β 投与の予想される副作用であり、静脈内モルヒネを含む標準的な疼痛予防によって管理されている。一部の実施形態では、モルヒネは、抗体が投与される全ての日ではなく一部の日のみ、例えば、連続的な抗体注入の第1の1、2、3、4、5、6、又は7日のみに投与される。モルヒネ及び他の薬物を使用した疼痛の管理に関する更なる情報は、米国特許第9,777,068(B2)号に記載されている。

【0043】

イソトレチノイン（13-シス-レチノイン酸）などの他の薬物を、適切にはジヌツキシマブ β 注入の完了後に、導入化学療法サイクルに含めることができる。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）は、例示されたCOJEC及びGPOHプロトコルに関連して記載されるように、化学療法のための支持療法として含まれ得る。

20

【0044】

本発明の第1、第2及び第3の態様は、A（ピンクリスチン、カルボプラチン及びエトポシド）、B（ピンクリスチン及びシスプラチン）、C（ピンクリスチン、シクロホスファミド及びエトポシド）、B、A、B、C及びBの連続的な化学療法サイクルを含む導入化学療法レジメンに関連して特に例示されており、サイクルは少なくとも10日のものである。好適なレジメンは、本明細書では単にCOJECとも称される急速COJECである（Ladenstein Ret al. J Clin Oncol. 2010; 28(21): 3516-3524）。典型的には、急速COJECにおける化学療法サイクルは10日間であるが、サイクルは、Smith and Foster, 2018（前出）に従って、最大14日間であり得る。10、11、12、13及び14日のサイクル期間が包含される。異なる実施形態によれば、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブ β は、(i) $120\sim 160\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $2.00\sim 2.67\text{mg}/\text{m}^2$ ／日の治療密度、又は(ii) $160\sim 200\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $2.67\sim 3.33\text{mg}/\text{m}^2$ ／日の治療密度、又は(iii) $190\sim 230\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $3.17\sim 3.83\text{mg}/\text{m}^2$ ／日の治療密度、又は(iv) $220\sim 260\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $3.67\sim 4.30\text{mg}/\text{m}^2$ ／日の治療密度で患者に投与される。上記の選択肢(i)の範囲内で、 $140\text{mg}/\text{m}^2$ の適切な累積用量が、サイクル当たり $20\text{mg}/\text{m}^2$ で4サイクル及びサイクル当たり $30\text{mg}/\text{m}^2$ で2サイクルで提供され得る（ $2.33\text{mg}/\text{m}^2$ ／日の治療密度に達する）。上記の選択肢(ii)の範囲内で、 $180\text{mg}/\text{m}^2$ の適切な累積用量が、サイクル当たり $30\text{mg}/\text{m}^2$ で6サイクルで提供され得る（ $3.00\text{mg}/\text{m}^2$ ／日の治療密度に達する）。上記の選択肢(iii)の範囲内で、 $210\text{mg}/\text{m}^2$ の適切な累積用量が、サイクル当たり $30\text{mg}/\text{m}^2$ で3サイクル及びサイクル当たり $40\text{mg}/\text{m}^2$ で3サイクルで提供され得る（ $3.50\text{mg}/\text{m}^2$ ／日の治療密度に達する）。上記選択肢(iv)の範囲内で、 $240\text{mg}/\text{m}^2$ の適切な累積用量が、サイクル当たり $40\text{mg}/\text{m}^2$ で6サイクルで提供され得る（ $4.00\text{mg}/\text{m}^2$ ／日の治療密度に達する）。これらの選択肢の各々において、導入化学療法の最初の2サイクルを除く全ての間に、ジヌツキシマブ β を適切に投与する。

30

40

【0045】

50

本発明の第1、第2、及び第3の態様は、N5（シスプラチン、エトポシド、及びビンデシン）及びN6（イホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン、及びドキソルビシン）の6つの交互の化学療法サイクルを含む導入化学療法レジメンに関して特に例示されており、サイクルは少なくとも21日のものである。好適なレジメンは、GPOH（Simon Tet al. Klin Padiatr. 2017; 229(3): 147-67.6; Berthold F, Lancet Oncol. 2005; 6(9): 649-58）である。典型的には、GPOHにおける化学療法サイクルは21日の期間であるが、サイクルはより長くてもよい。21、22、23、24、25、26、27又は28日のサイクル期間が包含される。異なる実施形態によれば、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、(i) 160~220 mg/m²の累積用量及び／若しくは1.52~2.10 mg/m²/日の治療密度、又は(ii) 220~280 mg/m²の累積用量及び／若しくは2.10~2.67 mg/m²/日の治療密度、又は(iii) 280~340 mg/m²の累積用量及び／若しくは2.67~3.24 mg/m²/日の治療密度、又は(iv) 320~380 mg/m²の累積用量及び／若しくは3.05~3.62 mg/m²/日の治療密度で患者に投与される。上記の選択肢(i)の範囲内で、190 mg/m²の適切な累積用量が、サイクル当たり30 mg/m²で2サイクル及びサイクル当たり50 mg/m²で3サイクルで提供され得る(1.81 mg/m²/日の治療密度に達する)。上記の選択肢(ii)の範囲内で、250 mg/m²の適切な累積用量が、サイクル当たり50 mg/m²で5サイクルで提供され得る(2.38 mg/m²/日の治療密度に達する)。上記の選択肢(iii)の範囲内で、310 mg/m²の適切な累積用量が、サイクル当たり50 mg/m²で2サイクル及びサイクル当たり70 mg/m²で3サイクルで提供され得る(2.95 mg/m²/日の治療密度に達する)。上記選択肢(iv)の範囲内で、350 mg/m²の適切な累積用量が、サイクル当たり70 mg/m²で5サイクルで提供され得る(3.33 mg/m²/日の治療密度に達する)。これらの選択肢の各々において、導入化学療法の最初のサイクルを除く全ての間に、ジヌツキシマブβを適切に投与する。

10

20

30

40

50

【0046】

特定の実施形態では、導入化学療法とジヌツキシマブβ療法の組み合わせの療法的効果は、安定疾患（すなわち、病変、腫瘍組織及び／若しくはサイズの更なる増加がない）、部分奏効（すなわち、病変、腫瘍組織及び／若しくはサイズの低減）、並びに／又は完全奏効（すなわち、全ての病変及び腫瘍組織の完全寛解）と定義することができる。一部の実施形態では、ジヌツキシマブβ投与の療法的効果は、例えば、免疫系バイオマーカー（例えば、リンパ球数及び／若しくはNK細胞数などの血液パラメータ、並びに／又はサイトカイン）の増加によって決定される、腫瘍に対する免疫応答の増加であり得る。一部の実施形態では、療法的効果は、腫瘍マーカー（例えば、カテコールアミン）の減少であり得る。一部の実施形態では、療法的効果は、メタヨードベンジルグアニジンシンチグラフィ（mIBG）、磁気共鳴画像法（MRI）、又はX線コンピュータ断層撮影（CT）、及び／又は骨髓組織学（吸引液又はトレフィン生検によって評価される）などの方法によって決定することができる。

【0047】

適切には、本発明の態様のいずれかにおいて、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβの投与は、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβなしで投与される導入化学療法と比較して、1つ以上の臨床パラメータを改善する。国際神経芽細胞腫奏効基準は、Park J Ret al J Clin Oncol. 2017; 35(22): 2580に記載されている。適切な臨床パラメータは、全奏効率（ORR）、完全奏効（CR）率、部分奏効（PR）率、原発腫瘍体積減少、キュリースコア、無再発生存（EFS）、及び全生存（OS）、導入中及び導入後の全奏効率（原発腫瘍、転移）、並びに転移性CR及びPR率から選択される。EFS及びOSは、3年又は5年で決定され得る。ORRは、CR、PRを含む。臨床的改善はまた、ジヌツキシマブβでも治療された患者についての導入療法の間の免疫パラメータの変化によって特徴付けられ得る。適切な免疫パラメータは、免疫

表現型、補体依存性細胞傷害（CDC）及びADCCである。

【0048】

完全奏効（CR）は、以下のように更に定義することができる。

全ての測定可能かつ評価可能な疾患の完全な消失、

新たな病変なし、

疾患関連症状がない、及び／又は

例えば、マーカーの正常化及び／又は他の異常な検査値を含む、評価可能な疾患の証拠がないこと。

一部の実施形態では、全ての測定可能、評価可能、及び評価不能な病変及び部位は、ベースラインと同じ技術を使用して評価されなければならない。

【0049】

部分奏効（PR）は、以下のように更に定義することができる。

少なくとも1つの測定可能な病変を有する患者にのみ適用。

全ての測定可能な病変の垂直直径の積の合計のベースラインからの50%以上の減少。

評価可能な疾患の進行なし。

新たな病変なし。

【0050】

本発明の第4の態様は、本発明の第1の態様の方法における使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを提供する。本発明の第5の態様は、本発明の第2の態様の方法における使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを提供する。本発明の第6の態様は、本発明の第3の態様の方法における使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを提供する。本発明の第1、第2及び第3の態様の好ましい特徴は、それぞれ第4、第5及び第6の態様に等しく適用可能である。

【0051】

本発明の所与の態様、特徴、又はパラメータのための選好及び選択肢は、文脈が別様に規定しない限り、本発明の全ての他の態様、特徴、及びパラメータのための任意及び全ての選好及び選択肢と組み合わせて開示されているとみなされるべきである。

【0052】

全ての文書は、その全体が参照により組み込まれる。

【0053】

次に、本発明の実施形態を以下の番号を付した段落において説明する。

【0054】

1. 導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを患者に投与することにより、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法を提供し、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、導入化学療法の間に、最大500mg/m²の累積用量で患者に投与され、新たに診断された神経芽細胞腫が患者において治療される、方法。

【0055】

2. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の間に、少なくとも100mg/m²、例えば100～200mg/m²、200～300mg/m²、300～400mg/m²、又は400～500mg/m²の累積用量で患者に投与される、段落1の方法。

【0056】

3. 導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを患者に投与することにより、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法を提供し、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、導入化学療法の1つ以上のサイクルの間に、サイクル当たり最大100mg/m²の用量で患者に投与され、新たに診断された神経芽細胞腫が患者において治療される、方法。

【0057】

4. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の最初の2サイクルを除く

10

20

30

40

50

全て、又は最初のサイクルを除く全て、又は全てのサイクルの間に患者に投与される、段落3の方法。

【0058】

5. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の中にキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが投与される間の全てのサイクルに対して等しいサイクル当たりの用量で患者に投与される、段落3又は4の方法。

【0059】

6. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の中に、サイクル当たり少なくとも 10 mg/m^2 、例えばサイクル当たり $10\sim 30\text{ mg/m}^2$ 、サイクル当たり $20\sim 40\text{ mg/m}^2$ 、サイクル当たり $30\sim 50\text{ mg/m}^2$ 、サイクル当たり $40\sim 60\text{ mg/m}^2$ 、サイクル当たり $50\sim 70\text{ mg/m}^2$ 又はサイクル当たり $60\sim 80\text{ mg/m}^2$ であるサイクル当たりの用量で患者に投与される、段落6の方法。

10

【0060】

7. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の中に、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが投与される間の異なるサイクル間で最大 20 mg/m^2 、例えば最大 10 mg/m^2 変化するサイクル当たりの用量で患者に投与される、段落3又は4の方法。

【0061】

8. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の中に、全てのサイクルに対してサイクル当たり少なくとも 10 mg/m^2 、例えば、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが投与される間の1つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $10\sim 30\text{ mg/m}^2$ 、及び他のサイクルに対してサイクル当たり $20\sim 40\text{ mg/m}^2$ 、又はキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが投与される間の1つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $20\sim 40\text{ mg/m}^2$ 及び他のサイクルに対してサイクル当たり $30\sim 50\text{ mg/m}^2$ 、又はキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが投与される間の1つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $20\sim 40\text{ mg/m}^2$ 及び他のサイクルに対してサイクル当たり $40\sim 60\text{ mg/m}^2$ 、又はキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが投与される間の1つ以上のサイクルに対してサイクル当たり $40\sim 60\text{ mg/m}^2$ 及び他のサイクルに対してサイクル当たり $60\sim 80\text{ mg/m}^2$ のサイクル当たりの用量で患者に投与される、段落7の方法。

20

30

【0062】

9. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の1つ以上のサイクルの中に、 20 mg/m^2 、 30 mg/m^2 、 40 mg/m^2 、 50 mg/m^2 、 60 mg/m^2 、又は 70 mg/m^2 のサイクル当たりの用量で、導入化学療法の中に患者に投与される、段落3～8のいずれか1つの方法。

【0063】

10. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の中に、段落3～9のいずれか1つに定義される投薬レジメンで患者に投与される、段落1又は2の方法。

【0064】

11. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の中に、段落1又は2に定義される累積用量で患者に投与される、段落3～9のいずれか1つの方法。

40

【0065】

12. 導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを患者に投与することにより、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法であって、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の中に最大 $5\text{ mg/m}^2/\text{日}$ の治療密度で患者に投与され、新たに診断された神経芽細胞腫が患者において治療される、方法。

【0066】

13. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の中に、少なくとも $1\text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、例えば $1\sim 2\text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、 $2\sim 3\text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、又は $3\sim 4\text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、

50

m^2 / 日の治療密度で患者に投与される、段落 12 の方法。

【0067】

14. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、段落12又は13に定義される治療密度で導入化学療法の中に患者に投与される、段落1、2、又は10の方法。

【0068】

15. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の中に、段落12又は13に定義される治療密度で患者に投与される、段落3～9又は11のいずれか1つの方法。

【0069】

16. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、段落1又は2に定義される累積用量で導入化学療法の中に患者に投与される、段落12又は13の方法。 10

【0070】

17. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、段落3～9のいずれか1つに定義される投薬レジメンで導入化学療法の中に患者に投与される、段落12又は13の方法。

【0071】

18. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、 $10\text{mg}/\text{m}^2$ の1日用量で、1日当たり24時間にわたる連続静脈内注入として患者に投与される、先行する段落のいずれか1つの方法。

【0072】

19. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβのサイクル当たりの用量の全てが投与されるまで、サイクルの連続した日に患者に投与される、先行する段落のいずれか1つの方法。 20

【0073】

20. 導入化学療法が、N5（シスプラチン、エトポシド、及びビンデシン）及びN6（イホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン、及びドキソルビシン）の6つの交互化学療法サイクルを含み、サイクルが少なくとも21日のものである、先行する段落のいずれか1つの方法。

【0074】

21. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、 $160\sim 220\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／又は $1.52\sim 2.10\text{mg}/\text{m}^2$ / 日の治療密度、又は $220\sim 280\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $2.10\sim 2.67\text{mg}/\text{m}^2$ / 日の治療密度、又は $280\sim 340\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $2.67\sim 3.24\text{mg}/\text{m}^2$ / 日の治療密度、又は $320\sim 380\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $3.05\sim 3.62\text{mg}/\text{m}^2$ / 日の治療密度で患者に投与される、段落20に記載の方法。 30

【0075】

22. 導入化学療法が、A（ビンクリスチン、カルボプラチン及びエトポシド）、B（ビンクリスチン及びシスプラチン）、C（ビンクリスチン、シクロホスファミド及びエトポシド）、B、A、B、C及びBの連続化学療法サイクルを含み、サイクルが少なくとも10日のものである、段落1～19のいずれか1つの方法。

【0076】

23. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、 $120\sim 160\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $2.00\sim 2.67\text{mg}/\text{m}^2$ / 日の治療密度、又は $160\sim 200\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $2.67\sim 3.33\text{mg}/\text{m}^2$ / 日の治療密度、又は $190\sim 230\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $3.17\sim 3.83\text{mg}/\text{m}^2$ / 日の治療密度、又は $220\sim 260\text{mg}/\text{m}^2$ の累積用量及び／若しくは $3.67\sim 4.30\text{mg}/\text{m}^2$ / 日の治療密度で患者に投与される、段落22に記載の方法。 40

【0077】

24. キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβの投与が、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβなしで投与された導入化学療法と比較して、1つ以上の臨床パラメータを改善する、先行する段落のいずれか1つの方法。 50

【0078】

25. 1つ以上の臨床パラメータが、完全奏効率、部分奏効率、原発腫瘍体積減少、キユリースコア、無再発生存及び全生存から選択される、段落24の方法。

【0079】

26. 導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを患者に投与することにより、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法における使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβであって、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、導入化学療法の間に最大500mg/m²の累積用量で患者に投与される、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【0080】

27. 導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを患者に投与することにより、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法における使用のための、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβであって、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβは、導入化学療法の1つ以上のサイクルの間に、サイクル当たり最大100mg/m²の用量で患者に投与される、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【0081】

28. 導入化学療法と組み合わせてキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβを患者に投与することにより、患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法における使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβであって、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβが、導入化学療法の間に最大5mg/m²/日の治療密度で患者に投与され、新たに診断された神経芽細胞腫が患者において治療される、キメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【0082】

29. 患者において新たに診断された神経芽細胞腫を治療する方法が、段落1～25の追加の特徴のいずれかを有する、段落26、27、又は28の使用のためのキメラ抗GD2抗体ジヌツキシマブβ。

【0083】

本発明を以下の実施例で更に説明するが、これらに限定されるものではない。

【実施例】

【0084】

実施例1：新たに診断された高リスク神経芽細胞腫を有する患者における導入化学療法レジメンとジヌツキシマブβを組み合わせた第1相試験

原理：この試験は、高リスク神経芽細胞腫を有すると新たに診断された患者の治療のために、異なる導入化学療法レジメン（ドイツ小児腫瘍学及び血液学学会〔GPOH〕又はシスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド〔COJEC〕）と組み合わせた場合に、ジヌツキシマブβ単独療法について以前に確立された治療密度を実質的に超えることなく、ジヌツキシマブβの安全かつ有効な注入期間及び累積用量レベルを特定するように設計されている。この情報は、ジヌツキシマブβを含む又は含まないGPOH又はCOJECに無作為化された確立された導入化学療法レジメンの将来の試験の計画において使用される。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3: 目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント
一次	
・ INRGSS に従って、ステージ M によって定義されるように、 ≥18 ヶ月齢の新たに診断された高リスク神経芽細胞腫患者の 治療のための異なる導入化学療法レジメン (GPOH 又は COJEC) と組み合わせた場合の、ジヌツキシマブ β の安全及び忍容性 を評価し、MTD を同定する。	・ ジヌツキシマブ β と GPOH 又は COJEC 導入化学療法レジメン との組み合わせに関連する DLT の発生率。
二次	
・ ジヌツキシマブ β と組み合わせた場合の導入化学療法の毒 性の特徴付ける。	・ 種類、発生率、重症度、重篤度、並びに検査所見の異常及 び SAE を含む AE の治験薬との関係。 ・ 治療関連死亡率及び疾患関連死亡率の累積発生率。
・ ジヌツキシマブ β を用いる導入化学療法の終了時の全奏効 (原発腫瘍、転移)を決定する。	・ 導入中及び導入後の全奏効(原発腫瘍、転移)。
・ 化学療法+ジヌツキシマブ β に応答した転移奏効率を決定す る。	・ 2 サイクル GPOH 後及び 4 サイクル COJEC 後の mCR。 ・ 導入治療後の mCR ・ HDC/ASCT による統合に進むための適格性基準による mPR: ○骨疾患のための mPR:MIBG 取り込み(又は MIBG-nonavid 腫 瘍のための FDG-PET の取り込み)は完全に消散するか、又は SIOPEN スコア ≤3 及び MIBG スコアの少なくとも 50%の減少(又 は MIBG-PET 腫瘍のための ≤3 の骨病変及び FDG-PET-avid 骨病 変の数の少なくとも 50%の減少)。 ○骨髄疾患のための mPR:INRC による CR 及び/又は MD。 ○他の転移部位に対する mPR:導入化学療法後の完全な奏効 +/-手術。
診査	
・ 患者の OS に対する GPOH 又は COJEC とジヌツキシマブ β 導 入療法の影響を決定する。	・ 3 年及び 5 年 OS、登録日から最後のフォローアップ日又は 任意の原因による死亡日まで計算される。
・ 患者の EFS に対する GPOH 又は COJEC とジヌツキシマブ β 導 入療法の影響を決定する。	・ 登録日から 3 年及び 5 年の EFS
・ ジヌツキシマブ β と組み合わせた導入化学療法を受けた後 の HDC (BuMe1) の毒性を記載する。	・ ジヌツキシマブ β と組み合わせた導入化学療法を受けた後 の BuMe1 による HDC の毒性プロファイル。
・ 導入化学療法と組み合わせたジヌツキシマブ β の注入終了 薬物レベルを決定する。	・ 第 1 の併用治療サイクル注入の注入終了時に、免疫学的に 活性なジヌツキシマブ β 薬物濃度レベル >1 μg/mL を達成する 患者の割合。
・ LAN-1 標的細胞に対してベースラインを超える CDC 及び ADCC 奏効の増加を達成する患者の割合を決定する。	・ 第 1 の組み合わせサイクル (GPOH サイクル 2 及び COJEC サイ クル 3) の注入終了時に、LAN-1 標的細胞に対してベースライ ンを超える CDC 及び ADCC 応答の増加を達成した患者の割合。 ・ 全てのジヌツキシマブ β サイクルにおけるベースライン時 及びジヌツキシマブ β 注入の終了時の CDC、ADCC 及び免疫表 現型の比較。
・ 増加した HACA 奏効を有する患者の割合を決定する。	・ HACA 奏効が増加した患者の割合(導入の終了/維持の前)。 ・ HACA:導入の終了(HDC の直前又は最後のジヌツキシマブ β 用 量の 4~6 週間後)及び試験の終了(維持の前)。

AE=有害事象;ADCC=抗体依存性細胞傷害;ASCT=自家幹細胞移植;BuMe1=ブスルファン及びメルファラン;CDC=補体依存性細胞傷害;COJEC=

シスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド;CR=完全奏効;DLT=用量制限毒性;EFS=無再発

生存;FDG=[¹⁸F]-フルオロデオキシグルコース;GPOH=ドイツ小児腫瘍学及び血液学会;HACA=ヒト抗-キメラ抗体;HDC=高用量化学療

法;INRC=国際神経芽細胞腫奏効基準;INRGSS=国際神経芽細胞腫リスク群病期分類システム;mCR=転移完全奏効;MD=微小疾

患;MIBG=(123I)-メタヨードベンジルグアニジン;mPR=転移部分奏効率;MTD=最大耐用量;OS=全生存;PET=陽電子放出断層撮影;SAE=重篤

な有害事象;SIOPEN=国際小児腫瘍学会欧州神経芽細胞腫学会研究ネットワーク。

【0085】

全体設計：

この試験は、それぞれ最大 25 人の評価可能な患者の 2 つのコホートにおける、2 つの異なる導入化学療法レジメン (GPOH 又は COJEC) のうちの 1 つと組み合わせたジヌツキシマブ β の多施設非盲検二重コホート第 1 相試験である。国際神経芽細胞腫リスク群病期分類システム (INRGSS) に従って、ステージ M (年齢 ≥ 18 ヶ月及び < 18 歳) によって定義されるような新たに診断された高リスクの神経芽細胞腫患者が、試験に含まれる。

【0086】

10

20

30

40

50

計画された累積ジヌツキシマブβ用量 (mg/m^2) は、GPOH又はCOJECの種々の治療日数に基づく。推奨される累積ジヌツキシマブβ用量レベルが定義された場合、コホート当たり10人の評価可能な患者の確認コホートが登録され得る。組み合わせた試験の用量の漸増及び用量確認部分に登録される患者の最大数は、各導入化学療法レジメンについて35人の評価可能な患者である。

【0087】

投薬された患者の数を含み、用量の漸増及び漸減プロセスは、新しい患者が登録するにつれて推奨される累積ジヌツキシマブβ用量レベルを決定するためのベイズ最適間隔 (BOIN: Bayesian Optimal Interval) 設計に従う。ジヌツキシマブβ用量の漸増及び漸減を決定するための毒性の評価は、ジヌツキシマブβと組み合わされる最初の2回 (GPOH) 又は3回 (COJEC) の導入化学療法サイクルにわたって行われる (図1)。2回の累積用量レベル漸増及び1回の累積用量レベル漸減が計画される。

10

【0088】

データ監視委員会 (DMC) は、試験を通しての安全性の監視、並びに用量の選択及び変更の決定に責任を負う。

推奨される第2相用量 (RP2D) は、最大耐用量 (MTD) によって、又はMTD用量に達しない場合は最大投与累積用量レベルによって決定される。

【0089】

治験責任医師及び試験センターの数:

20

約15人の治験責任医師及び試験センターがこの試験に参加すると予想される。

【0090】

患者の数:

組み合わせた試験の用量の漸増及び用量確認部分に登録される患者の最大数は、各導入化学療法レジメン (GPOH又はCOJEC) について35人の評価可能な患者である。

【0091】

治療群及び期間:

各患者について、最大21日のスクリーニング期間、約126日 (GPOHコホート) 又は80日 (COJECコホート) からなる治療期間、及び導入治療の終了時の治療終了来院がある。試験の終了は、高用量化学療法 (HDC) / 自家幹細胞移植 (ASCT) の100日後であるか、又は患者は、HDC / ASCTの代わりに新たな神経芽細胞腫治療を開始しているかのいずれか早い方である。登録された各患者についての試験の計画された総期間は、約3年である。

30

【0092】

ジヌツキシマブβは、各治療サイクル内の予定された日数の24時間連続注入として与えられる $10\text{mg}/\text{m}^2$ の固定1日用量で投与される (表10及び表11)。ジヌツキシマブβと化学療法サイクルとの組み合わせは、第2の (ジヌツキシマブβと組み合わせたGPOHコホート) 又は第3の (ジヌツキシマブβと組み合わせたCOJECコホート) 化学療法サイクルで開始する。GPOHコホートの患者は、合計5回のジヌツキシマブβ注入を受け、COJECコホートの患者は、合計6回のジヌツキシマブβ注入を、予定された化学療法サイクルで受ける。

40

【表 4】

表 4:統計的方法

分析セット	説明
スクリーニングされた分析セット	同意書用紙(ICF)に署名した全ての患者。
登録された試験治療分析セット	スクリーニングされた分析セットにおける全ての患者は、試験治療に割り当てられる。
完全有効性分析セット	少なくとも 1 用量のジヌツキシマブ β を投薬され、利用可能な特定のベースライン後有効性評価を有する全ての登録患者。
安全性分析セット	少なくとも 1 用量の試験治療(すなわち、化学療法)を受ける全ての登録された患者は、安全性パラメータ及び免疫原性の分析に含まれる。患者は、自身が受けた治療に従って分析される。
薬物動態(PK)分析セット	安全性分析セットの患者は、投薬後の予定された時間に利用可能な少なくとも 1 つの定量可能な PK 濃度を有し、これは、重要なプロトコル逸脱/違反又は事象によって顕著に影響されるとは予想されない。

10

【0093】

サンプルサイズは、統計的考察に基づくものではないが、この性質の試験に典型的であり、計画されたエンドポイントの分布を特徴付けるのに十分であると考えられる。任意の統計的検定は、探索的かつ記述的であると考えられる。全ての割合は、95%信頼区間で推定される。

20

【0094】

データ監視委員会：イエス

【0095】

1.1 活動スケジュール

試験手順及びそれらのタイミングを表 5 (GPOH) 及び表 6 (COJEC) に要約する。

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5 活動スケジュール: ジヌツキシマブβによる GPOH 導入

	Scr	サイクル 前安全検査 ¹⁴	サイクル N5、N6 ¹⁸																		中間導入評価	治療の終了 ¹⁵	試験の終了 ¹⁶
日数			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21						
同意書及び同意を得る ¹⁷	X																						
適格性-包含及び除外基準	X	X																					
人口学的統計	X																						
¹²³ I-MIBG SPECT ¹	X																	X	X	X			
MRI/CT (脳及び原発腫瘍)	X																		X	X			
2つの骨髄穿刺液 ²	X																	X	X	X			
2つの骨髄トレフィン生検	X																	X	X	X			
尿中カテコールアミン代謝物	X																	X	X	X			
腫瘍生検及び組織学 ³	X																						
LDH、フェリチン	X																						
MYCN 増幅 ⁴	X																						
妊娠検査 ¹³	X	X																	X	X			
HIV/HbsAg/ C 型肝炎	X																						
化学療法 ⁵			X	X	X	X	X	X	X	X													
ジヌツキシマブβ ⁶				X	X	X	X	X	X	X													
G-CSF ¹⁹											X	X	X	X	X	X	X						
完全な病歴	X																						
身体検査/バイタルサイン/ 体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X	X	X			
身長	X																						
パフォーマンスステータス	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X	X	X			
疼痛評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X												
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
併用薬 ¹²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X	X	X			
心エコー検査 ⁷	X	X	X															X	X	X			
12 誘導 ECG ⁷	X	X	X																X	X			
聴力検査 ⁹	X	X	X																X	X			
PFT/O ₂ 室内空気での飽和	X																		X	X			
全血球数及び生化学 ^{8, 10}	X	X	X	X ⁸						X ⁸							X	X	X	X			
クレアチニン及び/又はシ スタチンC クリアランス ¹¹	X	X	X																X	X			

【表 5 - 2】

	Scr	サイクル 前安全検査 ¹⁴	サイクル N5、N6 ¹⁸																		中間導入評価	治療の終了 ¹⁵	試験の終了 ¹⁶
日数			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21						
免疫表現型検査 [*]	X			X [*]						X [*]													
遺伝子型決定、多型、 KIR/KIR-リガンドミスマッチ	X																						
PK [*]				X [*]						X [*]													
HACA	X			X															X				
CDC 及び ADCC [*]	X			X [*]						X [*]										X			

略語: ADCC=抗体依存性細胞傷害性; ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ; ASCT=自家幹細胞移植; AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; CDC=補体依存性細胞傷害

性; CRP=c-反応性タンパク質; CT=コンピュータ断層撮影; ECG=心電図; GPOH=ドイツ小児腫瘍学及び血液学学会; HACA=ヒト抗キメラ抗体; G-CFS=顆粒球コロニー刺激因子; HDC=高-用量化学療法; HbsAg=B 型肝炎表面抗原; HIV=ヒト免疫不全ウイルス; INPC=国際神経芽細胞腫病理分類; KIR=キラーイムノグロブリン様受容体; ¹²³I-MIBG=123I-メタヨードベンジルグアニジン; LDH=乳酸デヒドロゲナーゼ; MRI=磁気共鳴撮像; O₂=酸素; PFT=肺機能検査; PET=陽電子放出断層撮影; PK=薬物動態; Scr=スクリーニング; SPECT=単一光子放出断層撮影。

1 MIBG-陰性神経芽細胞腫を有する患者において [¹⁸F]-フルオロデオキシグルコース-PET で置換する。

2 光学顕微鏡、免疫細胞学による評価。定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応は任意である。

3 INPC (Shimada 分類) (1) による組織学及び評価。

4 MYCN 状態は、腫瘍生検材料又は浸潤した骨髄試料において決定することができる。

5 化学療法の治療日は、割り当てられたサイクルに従って変化する。最大日数を示す。更なる情報については、第 0 節を参照されたい。

6 ジヌツキシマブβの治療日は、割り当てられた用量レベルに応じて異なる。最大日数を示す。更なる情報については、第 0 節を参照されたい。開始及び中止時間、中断(中止/再開)、流速、注入調製の切り替えの日時などの詳細は、症例報告書(CRF)に含まれるべきである。

7 アントラサイクリン媒介性心毒性を捕捉するために、各 N6-化学療法要素の前に心エコー検査を繰り返す。

8 ジヌツキシマブβ投与の 1 日目(注入開始前)及びジヌツキシマブβ投与の最終日(注入終了後)に収集される試料。サイクル日は、表 8、表 10、及び第 6.2.1 節で特定される累積注入用量に依存し、最も早い/最も遅い日が示されることに留意されたい。血液試料収集時間及び収集時間ウィンドウの詳細については、表 12 を参照のこと。

9 2N5 サイクルの化学療法要素毎に聴力検査を繰り返して、聴器毒性を捕捉する。

10 全血球数:ヘモグロビン、血小板、示差的白血球(絶対好中球、絶対リンパ球、絶対好酸球、絶対好塩基球)生化学:ナトリウム、カリウム、塩化物、ALT、AST、総ビリルビン、クレアチニン及び/又はシスタチンC、並びに CRP。

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

- 11 クレアチニン及び/又はシスタチンCクリアランスは、腎毒性を捕捉するために各化学療法サイクルの前に実施されなければならない。
- 12 必要な文書化。
- 13 妊娠検査は、妊娠の可能性のある女性患者においてのみ必要とされる。
- 14 各化学療法サイクルの開始前の検査は、化学療法の投薬の変更をもたらし得る安全性パラメータを含み、事前に実施されなければならない。これらの評価は、1日目の化学療法の最初の投薬の前に利用可能であるべきである。情報は、最初の投薬の96時間前までに収集することができる。
- 15 治療の終了は、導入の終了に対応し、診療所訪問は、導入の終了後4週間まで行われ得る。導入後に高用量化学療法を継続せず、難治性疾患のために代替療法を続行する患者の場合、導入入院の終了は、試験終了来院としても機能する。維持治療を含むがこれに限定されない試験後のがん治療、詳細(通常、がん治療の種類及び量/期間)を記録する。
- 16 試験の終了は、HDC/ASCTの100日後であるか、又はHDC/ASCTの代わりに新たな神経芽細胞腫治療を開始したかのいずれか早い方である。通院は、EOS後最大4週間であり得る。
- 17 同意(consent)及び同意(assent)は、小児患者のための地域規制ガイドラインに従って得られる。
- 18 1日目〜21日目の活動を各治療サイクルに対して繰り返し、治療サイクル2で開始し、このとき、ジヌツキシマブβを開始する。
- 19 タイムポイントは、G-CSFの最大期間を示す。

【表 6 - 1】

表6 活動スケジュール:ジヌツキシマブ β によるCOJEC導入[illegible]

【表 6 – 2】

	スクリー ニング	サイク ル前安 全検査 ¹³	サイクル A、B、C ¹⁷								中間導入 評価	治療の終了 ¹⁴	試験の 終了 ¹⁵
日数			1	2	3	4	5	6	7	8			
PK ⁷	X		X ⁷				X ⁷						
HACA	X		X									X	X
CDC 及び ADCC ⁷	X		X ⁷				X ⁷						

略語:ADCC=抗体依存性細胞傷害性;ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ;ASCT=自家幹細胞移植;AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ;CDC=補体依存性細胞傷害性;COJEC=シスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド;CRF=症例報告形態;CRP=c-反応性タンパク;CT=コンピュータ断層撮影;ECG=心電図;G-CFS=顆粒球コロニー刺激因子;HACA=ヒト抗キメラ抗体;HDC=高用量化学療法;HbsAg=B型肝炎表面抗原;HIV=ヒト免疫不全ウイルス;INPC=国際神経芽細胞腫病理分類;KIR=キラーイムノグロブリン様受容体;¹²⁵I-MIBG=123I-メタヨードベンジルグアニジン;LDH=乳酸デヒドロゲナーゼ;MRI=磁気共鳴撮像;O₂=酸素;PFT=肺機能検査;PET=陽電子放出断層撮影;PK=薬物動態;Scr=スクリーニング;SPECT=単一光子放出断層撮影。

- 1 MIBG-陰性神経芽細胞腫を有する患者において [¹⁸F]-フルオロデオキシグルコース-PET で置換する。
- 2 光学顕微鏡、免疫細胞学による評価。定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応は任意である。
- 3 INPC(Shimada 分類) (1) による組織学及び評価。
- 4 MYCN 状態は、腫瘍生検材料又は浸潤した骨髄試料において決定することができる。
- 5 化学療法の治療日は、割り当てられたサイクルに従って変化する。最大日数を示す。更なる情報については、第 0 節を参照されたい。
- 6 ジヌツキシマブβ の治療日は、割り当てられた用量レベルに応じて異なる。最大日数を示す。更なる情報については、第 0 節を参照されたい。開始及び中止時間、中断(中止/再開)、流速、注入調製の切り替えの日時などの詳細は、CRF に含まれるべきである。
- 7 ジヌツキシマブβ 投与の 1 日目(注入開始前)及びジヌツキシマブβ 投与の最終日(注入終了後)に収集される試料。サイクル日は、表 8、表 11、及び第 6.2.2 節で特定される累積注入用量に依存し、最も早い/最も遅い日が表示されることに留意されたい。PK 血液試料収集時間及び収集時間ウィンドウの詳細については、表 12 を参照のこと。
- 8 聴器毒性を捕捉するために、1 つおきの B 化学療法要素の前に聴力検査を繰り返す。
- 9 全血球数:ヘモグロビン、血小板、白血球と分画(絶対好中球、絶対リンパ球、絶対好酸球、絶対好塩基球)。生化学:ナトリウム、カリウム、塩化物、ALT、AST、総ビリルビン、クレアチニン及び/又はシスタチン C、及び CRP。
- 10 クレアチニン及び/又はシスタチン C クリアランスは、腎毒性を捕捉するために各化学療法サイクルの前に実施されなければならない。
- 11 必要な文書化。

【表 6 – 3】

- 12 妊娠検査は、妊娠の可能性のある女性患者においてのみ必要とされる。
- 13 全ての化学療法サイクルの開始前の検査は、化学療法の投薬の変化をもたらし得る安全性パラメータを含む。これらの評価は、1 日目の化学療法の最初の投薬の前に利用可能であるべきである。情報は、最初の投薬の 96 時間前までに収集することができる。
- 14 治療の終了は、導入の終了に対応し、診療所訪問は、導入の終了後 4 週間まで行われ得る。導入後に高用量化学療法を継続せず、難治性疾患のために代替療法を続行する患者の場合、導入入院の終了は、試験終了入院としても機能する。維持治療を含むがこれに限定されない試験後のがん治療、詳細(通常、がん治療の種類及び量/期間)を記録する。
- 15 試験の終了は、HDC/ASCT の 100 日後であるか、又は HDC/ASCT の代わりに新たな神経芽細胞腫治療を開始したかのいずれか早い方である。通院は、EOS 後最大 4 週間であり得る。
- 16 同意 (consent) 及び同意 (assent) は、小児患者のための地域規制ガイドラインに従って得られる。
- 17 1 日目～21 日目の活動を各治療サイクルに対して繰り返し、治療サイクル 3 で開始し、このとき、ジヌツキシマブβを開始する。
- 18 試料収集日は、G-CSF 測定の最大期間を示す。

【 0 0 9 6 】

2 . 0 序論

2 . 1 試験の理論的根拠

この試験は、高リスク神経芽細胞腫を有すると新たに診断された患者の治療のために、異なる導入化学療法レジメン（ドイツ小児腫瘍学及び血液学学会 [G P O H] 又はシスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド [C O J E C] ）と組み合わせた場合に、ジヌツキシマブβ単独療法について以前に確立された治療密度を実質的に超えることなく、ジヌツキシマブβの安全かつ有効な注入期間及び累積用量レベルを特定するように設計されている。この情報は、ジヌツキシマブβを含む又は含まない G P O H 又は C O J E C に無作為化された確立された導入化学療法レジメンの将来の試験の計画において使用される。

【 0 0 9 7 】

2 . 2 背景

小児における最も一般的な頭蓋外固形腫瘍である神経芽細胞腫は、依然として小児腫瘍学における主要な課題の 1 つである。新規治療戦略の導入にもかかわらず、高リスク神経

芽細胞腫を有する患者の転帰は不十分なままであり〔2、3〕、これらの患者における臨床転帰を更に改善するために、新たな有効なアジュバント療法が切実に必要とされている。

【0098】

ジヌツキシマブβは、神経芽細胞腫、黒色腫細胞、及び一部の他の腫瘍などの神経外胚葉性腫瘍によって高度に発現されるジシアロガングリオシドGD2抗原を標的とするチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）において産生されるキメラモノクローナル抗体である。ジヌツキシマブβは、8時間又は24時間の注入として10mg/m²/日で投与されるクアジーバとしての更なるモニタリングを受ける欧州連合（EU）において認可されている〔4〕。導入化学療法を以前に受け、少なくとも部分奏効を達成し、続いて骨髄破壊的療法及び幹細胞移植を受けた12ヶ月以上の年齢の患者、並びに再発性又は難治性神経芽細胞腫の病歴を有し、残存疾患を有するか又は有さない患者における高リスク神経芽細胞腫の治療のために、ジヌツキシマブβが指示されている。再発性神経芽細胞腫の治療の前に、任意の活発に進行している疾患は、他の適切な手段によって安定化されるべきである。

10

【0099】

過去40年にわたって、種々の化学療法レジメンが、この治療設定において、学協グループ（GPOH、国際小児腫瘍学会欧州神経芽細胞腫（International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma）研究ネットワーク〔SIOPEN〕、及び小児腫瘍学グループ（Children's Oncology Group）〔COG〕）によって、従来の化学療法薬の強度の増加及び種々の組み合わせで評価されている。ほとんどの導入化学療法レジメンは、白金化合物（シスプラチン及び／又はカルボプラチン）、シクロホスファミド、エトポシド、及びビンクリスチン、トポイソメラーゼ阻害剤（トポテカン）、及びアントラサイクリンを含んでいる。

20

【0100】

複数の報告において、導入後の完全奏効（CR）の達成が、転帰の最も強力な予測因子の1つであることが実証されている。これは、高用量化学療法の前にCRを達成することが、多変量分析における無再発生存（EFS）及び全生存（OS）の独立した予測因子であった欧州骨髄移植登録による試験において示された（5）。

30

【0101】

化学療法レジメンは、高リスク神経芽細胞腫患者を有する患者において40年以上にわたってGPOHによって開発され、最適化されている。この開発は、N5（シスプラチン、エトポシド、及びビンデシン）及びN6（イホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン、及びドキソルビシン）の6つの交互の化学療法サイクルの使用をもたらした。これは、1997年以来のドイツにおける標準的な導入療法である（6）。導入治療の間に手術が行われる。完全（CR）及び非常に良好な部分奏効が、55%の患者において達成される。

【0102】

ドイツにおける高リスク神経芽細胞腫を有する小児の治療のための現在のガイドラインは、N5／N6導入化学療法に言及している（7）。

40

【0103】

2013年に、COJECを、メモリアルスローンケタリングがんセンターで開発された修正N7導入化学療法レジメン（8～10）と比較するために、更なる無作為化（R3）がSIOPEN HR-NBL1試験に導入され、このレジメンはまた、COGによって募集された。これは、2つの推定上の非交差耐性薬物の組み合わせ、すなわち高用量のシクロホスファミド＋ドキソルビシン／ビンクリスチン及び高用量のシスプラチン／エトポシド（P／E）を含む、用量集約的な導入化学療法レジメンである。7サイクルを有する元のレジメンを変更して、より低用量のビンクリスチン（VCR）を用い、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用して、数を5サイクルに減らした。最後の患者の募集

50

後の計画された中間分析は、2017年9月に行われ、早期データ公開は、試験計画目的のためにデータ監視委員会（DMC）によって承認された。結果は、両群のEFS及びOS曲線の完全な重複を示すが、COJEC治療群においてより良好な毒性プロファイルを示す。したがって、COJECは、将来の試験計画のための標準治療群として維持される。

【0104】

したがって、ジヌツキシマブβをGPOH又はCOJEC導入化学療法レジメンと組み合わせることの実現可能性の評価、並びにこれらの併用化学療法レジメンの各々についての推奨される注入期間及びジヌツキシマブβの累積用量レベルの特定を、この第1相試験において調査する。拡大コホートの包含は、最大耐用量（MTD）の選択を支持し、将来の試験設計のための信頼性を加えるために、更なる安全性及び有効性データを提供することである。このデータを使用して、ジヌツキシマブβを用いるか又は用いないGPOH又はCOJEC導入化学療法レジメンを評価するための将来の試験設計を更に通知する。

【0105】

2.3 利点／リスク評価

導入化学療法の間にジヌツキシマブβを使用することの潜在的な利点は不明である。しかし、最近報告されたhu14.18K322A（ヒト化抗GD2モノクローナル抗体）の第2相試験では、導入化学療法にhu14.18K322Aを加えると、新たに高リスク神経芽細胞腫と診断されたほとんどの患者において、早期の部分奏効又はより良好な部分奏効が生じたことが示された。腫瘍体積の減少、導入終了時のメタヨードベンジルグアニジン（MIBG）スコアの改善（¹²³I）、及び有望な2年無再発生存もあった（11）。ジヌツキシマブβについての特別な警告及び注意として、疼痛、過敏症反応、眼の神経障害、末梢ニューロパシー、毛細血管漏出症候群、全身感染症、血液毒性、及び検査所見の異常（肝機能及び電解質）が挙げられる。これらの事象の症状の発生は、試験の間、治験責任医師によって厳密にモニタされる。特定の製品に関連した毒性の症状の発生の場合にとられるべき行動は、附録4に記載されている。

【0106】

ジヌツキシマブβの注入は、完全な蘇生サービスが直ちに利用可能な環境で開始されなければならない（第6.6.1節）。

【0107】

抗薬物抗体の開発は、モノクローナルキメラ抗体のクラス効果である。しかし、これらの中和抗体の安全性及び有効性に対する明らかな影響は、臨床試験において観察されていない。ヒト抗キメラ抗体（HACA）を測定するために、試験中に血液試料を収集する。

【0108】

妊婦におけるジヌツキシマブβ安全性データは存在しない。特に胎児発生中のニューロン組織上でのジヌツキシマブβ標的（GD2）の発現、ジヌツキシマブβの細胞傷害能及び抗体の胎盤通過能のために、ジヌツキシマブβは、妊婦に投与された場合に胎児の害を引き起こし得る。妊娠の可能性のある女性患者は、登録前に陰性の妊娠検査を受けることが必要とされ、試験中に妊娠検査が行われ、患者は、避妊指導に従うことに同意することが必要とされる。

【0109】

ジヌツキシマブβを用いる薬物間相互作用試験は行われていないので、小児が摂取し得る任意の他の薬物に対するジヌツキシマブβの効果を予測することはできない。この試験で禁止された併用薬は、附録2に記載されている。

【0110】

12ヶ月未満の年齢の小児におけるジヌツキシマブβの安全性及び有効性は、まだ確立されておらず、利用可能なデータはない。試験に登録された患者は、≥18ヶ月及び<18歳の間の年齢である。

【0111】

適切な腎臓及び肝臓の機能を有する患者のみが現在まで調査されているので、患者の登

10

20

30

40

50

録は、確認された適切な腎臓及び腎臓の機能を有する患者に制限される。

【0112】

ジヌツキシマブβの既知の及び予想される利益及びリスク並びに合理的に予想される有害事象（AE）に関するより詳細な情報は、治験薬概要書に見出すことができる。

【0113】

治験依頼者は、任意の追加の安全性又は毒性情報が試験中に利用可能になった場合、治験責任医師に直ちに通知する。

【0114】

この試験は、プロトコル、医薬品規制調和国際会議（ICH）の良好な臨床診療（GCP）、及び適用可能な規制要件に従って実施される。治験薬に関する試験の態様は、欧州連合適正製造基準（EU GMP: European Union - Good Manufacturing Practice）の要件を満たしている。

【0115】

3 目的及びエンドポイント

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7 試験目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント
一次	
・ INRGSS に従って、ステージ M によって定義されるように、 ≥18 ヶ月齢の新たに診断された高リスク神経芽細胞腫患者の 治療のための異なる導入化学療法レジメン (GPOH 又は COJEC) と組み合わせた場合の、ジヌツキシマブ β の安全及び忍容性 を評価し、MTD を同定する。	・ ジヌツキシマブ β と GPOH 又は COJEC 導入化学療法レジメン との組み合わせに関連する DLT の発生率。
二次	
・ ジヌツキシマブ β と組み合わせた場合の導入化学療法の毒 性を特徴付ける。	・ 種類、発生率、重症度、重篤度、並びに検査所見の異常及 び SAE を含む AE の治験薬との関係。 ・ 治療関連死亡率及び疾患関連死亡率の累積発生率。
・ ジヌツキシマブ β を用いる導入化学療法の終了時の全奏効 (原発腫瘍、転移)を決定する。	・ 導入中及び導入後の全奏効(原発腫瘍、転移)。
・ 化学療法+ジヌツキシマブ β に応答した転移奏効率を決定す る。	・ 2 サイクル GPOH 後及び 4 サイクル COJEC 後の mCR。 ・ 導入治療後の mCR ・ HDC/ASCT による統合に進むための適格性基準による mPR: ○骨疾患のための mPR:MIBG 取り込み(又は MIBG-nonavid 腫 瘍のための FDG-PET の取り込み)は完全に消散するか、又は SIOPEN スコア ≤3 及び MIBG スコアの少なくとも 50%の減少(又 は MIBG-PET 腫瘍のための ≤3 の骨病変及び FDG-PET-avid 骨病 変の数の少なくとも 50%の減少)。 ○骨髄疾患のための mPR:INRC による CR 及び/又は MD。 ○他の転移部位に対する mPR:導入化学療法後の完全な奏効 +/-手術。
診査	
・ 患者の OS に対する GPOH 又は COJEC とジヌツキシマブ β 導 入療法の影響を決定する。	・ 3 年及び 5 年 OS、登録日から最後のフォローアップ日又は 任意の原因による死亡日まで計算される。
・ 患者の EFS に対する GPOH 又は COJEC とジヌツキシマブ β 導 入療法の影響を決定する。	・ 登録日から 3 年及び 5 年の EFS
・ ジヌツキシマブ β と組み合わせた導入化学療法を受けた後 の HDC (BuMe1) の毒性を記載する。	・ ジヌツキシマブ β と組み合わせた導入化学療法を受けた後 の BuMe1 による HDC の毒性プロファイル。
・ 導入化学療法と組み合わせたジヌツキシマブ β の注入終了 薬物レベルを決定する。	・ 第 1 の併用治療サイクル注入の注入終了時に、免疫学的に 活性なジヌツキシマブ β 薬物濃度レベル >1 μg/mL を達成する 患者の割合。
・ LAN-1 標的細胞に対してベースラインを超える CDC 及び ADCC 奏効の増加を達成する患者の割合を決定する。	・ 第 1 の組み合わせサイクル(GPOH サイクル 2 及び COJEC サイ クル 3)の注入終了時に、LAN-1 標的細胞に対してベースライ ンを超える CDC 及び ADCC 応答の増加を達成した患者の割合。 ・ 全てのジヌツキシマブ β サイクルにおけるベースライン時 及びジヌツキシマブ β 注入の終了時の CDC、ADCC 及び免疫表 現型の比較。
・ 増加した HACA 奏効を有する患者の割合を決定する。	・ HACA 奏効が増加した患者の割合(導入の終了/維持の前)。 ・ HACA:導入の終了(HDC の直前又は最後のジヌツキシマブ β 用 量の 4~6 週間後)及び試験の終了(維持の前)。

AE=有害事象;ADCC=抗体依存性細胞傷害;ASCT=自家幹細胞移植;BuMe1=ブスルファン及びメルファレン;CDC=補体依存性細胞傷害;COJEC=シスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド;CR=完全奏効;DLT=用量制限毒性;EFS=無再発生存;FDG=[¹⁸F]-フルオロデオキシグルコース;GPOH=ドイツ小児腫瘍学及び血液学会;HACA=ヒト抗-キメラ抗体;HDC=高用量化学療法;INRC=国際神経芽細胞腫奏効基準;INRGSS=国際神経芽細胞腫リスク群病期分類システム;mCR=転移完全奏効;MD=微小疾患;MIBG=(¹²³I)メタヨードベンジルグアニジン;mPR=転移部分奏効率;MTD=最大耐用量;OS=全生存;PET=陽電子放出断層撮影;SAE=重篤な有害事象;SIOPEN=国際小児腫瘍学会欧州神経芽細胞腫学会研究ネットワーク。

【0116】

4 試験設計

4.1 全体設計

この試験は、それぞれ最大 25 人の評価可能な患者の 2 つのコホートにおける、2 つの異なる導入化学療法レジメン (GPOH 又は COJEC) と組み合わせたジヌツキシマブ β の多施設非盲検二重コホート第 1 相試験である。試験センターは、一度に 1 つのコホートに患者を登録 (すなわち、GPOH 又は COJEC 導入化学療法レジメンを受ける予定の患者のみを募集) し、治療コホートへの試験センターの割り当ては、コホート当たりの募集に応じて試験中に変更してもよい。1 つの導入化学療法レジメンコホートが募集を完

了した場合、センターは、治験依頼者又はメディカルモニタによる承認後に、より遅い募集コホートの募集に寄与するために、他の導入化学療法レジメンコホートをアクティブ化することができる。推奨される累積ジヌツキシマブβ用量レベルが定義された場合、コホート当たり10人の評価可能な患者の確認コホートが登録され得る。組み合わせた試験の用量の漸増及び用量確認部分に登録される患者の最大数は、各導入化学療法レジメンについて35人の評価可能な患者である。

【0117】

国際神経芽細胞腫リスク群病期分類システム（INRGSS）に従って、ステージM（年齢 $\geq$ 18ヶ月及び $<$ 18歳）によって定義されるような新たに診断された高リスクの神経芽細胞腫患者が、試験に含まれる。

10

【0118】

各患者について、最大21日のスクリーニング期間、約126日（GPOHコホート）又は80日（COJECコホート）からなる治療期間、導入治療の終了時の治療終了来院、及び標準処置として実施された高用量化学療法（HDC）／自家幹細胞移植（ASCT）の100日後の試験終了フォローアップ期間がある。登録された各患者についての試験の計画された総期間は、約3年である。試験中に実施した評価を表5（COJEC）及び表6（GPOH）に明記する。

【0119】

GPOH導入化学療法レジメンは、21日サイクル（合計6サイクル）で投与される。導入化学療法サイクルとのジヌツキシマブβの組み合わせは、第2の化学療法サイクルにおいて開始する（図1）。ジヌツキシマブβは、各治療サイクル内の予定された日数の24時間連続注入として与えられる $10\text{ mg}/\text{m}^2$ の固定された1日用量で投与される（表10）。

20

【0120】

COJEC導入化学療法剤は、10日サイクル（合計8サイクル）で10週間にわたって投与される。ジヌツキシマブβと化学療法サイクルとの組み合わせは、第3の化学療法サイクルで開始する（図1）。ジヌツキシマブβは、 $10\text{ mg}/\text{m}^2$ の固定された1日用量で投与され、24時間の連続注入として、各治療サイクル内の予定された日数（表11）で合計6回の注入で与えられる。

【0121】

累積用量レベルは、患者が療法の全過程にわたって受けると予想されるジヌツキシマブβの総量によって定義される。より高い累積用量レベルは、患者が（より高い注入速度ではないが）より多くの合計日数の療法を受けることを反映する。

30

【0122】

GPOH又はCOJECの種々の治療日数に基づいて計画された累積ジヌツキシマブβ用量（ mg/m^2 ）を表に示す。詳細については第0節を参照されたい。

40

50

【表 8】

表 8 計画された累積ジヌツキシマブβ用量

レジメン:	GPOH ^a	COJEC ^b
組み合わせコース数	5	6
累積ジヌツキシマブβ用量レベル		
-1	190 mg/m ²	140 mg/m ²
1(開始用量レベル)	250 mg/m ²	180 mg/m ²
2	310 mg/m ²	210 mg/m ²
3	350 mg/m ²	240 mg/m ²

略語:COJEC=シスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド

GPOH=ドイツ小児腫瘍学及び血液学学会。

a 各 21 日サイクルの詳細については表 10 を参照されたい。

b 各 10 日サイクルの詳細については表 11 を参照されたい。

【0123】

投薬された患者の数を含む用量の漸増及び漸減プロセスは、新たな患者が登録されると、推奨される累積ジヌツキシマブβ用量レベルを決定するためのベイズ最適間隔（BOPIN）設計に従う（第 6.7.3 節）。ジヌツキシマブβ用量漸増又は漸減を決定するための毒性の評価は、ジヌツキシマブβと組み合わせられる最初の 2 回（GPOH）又は 3 回（COJEC）の導入化学療法サイクルにわたって行われる。一次DLT観察期間（GPOHについてための 2 導入化学療法サイクル及びCOJECのための 3 導入化学療法サイクル）は、図 1 中の各レジメンについて灰色陰影領域によって示される。用量制限毒性は、第 8.1.1 節に定義されている。

【0124】

2 回の累積用量レベル漸増及び 1 回の累積用量レベル漸減が計画される。ジヌツキシマブβ投与及び用量漸増／漸減規則の詳細は、第 6.7.3 節に記載されている。ジヌツキシマブβ投与の間の化学療法治療のための用量変更手順は、第 6.2 節に記載されている。

【0125】

DMC は、安全性の監視並びに用量の選択及び変更の決定に関与する。

【0126】

推奨される第 2 相用量（RP2D）は、MTD 用量に達しない場合、MTD 又は最大投与累積用量レベルによって決定される。

【0127】

4.2 試験設計の科学的根拠

最も一般的な小児頭蓋外腫瘍である神経芽細胞腫は、依然として小児におけるがんによる主な死因である。高リスク神経芽細胞腫を有する小児の長期生存は、化学療法、自家造血幹細胞レスキューを用いる HDC、原発腫瘍の外科的除去、放射線療法、残存疾患療法、及び抗 GD2 モノクローナル抗体を用いる免疫療法を含む、集中的な集学的療法の改善にもかかわらず、5 年で 60% 未満のままである。

【0128】

高リスク神経芽細胞腫における最も強力な予後因子の 1 つは、導入療法に対する転移奏効であるため、高リスク神経芽細胞腫を有する小児の全体的な転帰を改善するための現在の努力は、最適な導入治療レジメンを特定することに集中している。共同グループ（GPOH 及び COJEC など）によって使用される主要な導入化学療法レジメンは、別個の臨床試験において、50%～75% の範囲の奏効率をもたらした。導入化学療法の間、ジヌツキシマブβを使用することの潜在的な利点は不明である。したがって、以前に治療されていない高リスク神経芽細胞腫の治療のための確立された導入化学療法レジメンと組み合

わせたジヌツキシマブβ療法の実現可能性及び忍容性の体系的評価を、本試験において調査する。

【0129】

無作為化臨床試験を開始する前に、GPOH又はCOJECなどの化学療法レジメンと組み合わせたジヌツキシマブβの適切な累積用量レベルを決定することが必要である。ジヌツキシマブβは、連続注入として 10 mg/m^2 の固定された1日用量で与えられる。目標は、更なる調査のために、各導入化学療法レジメン内でその以前に確立された単独療法治療密度を実質的に超えることなく、ジヌツキシマブβの適切な累積用量レベルを同定することである。

【0130】

10

4.3 用量の正当化

4.3.1 開始ジヌツキシマブβ注入期間の理論的根拠

GPOH及びCOJEC導入化学療法レジメンでの投与のために選択された開始累積用量は、35日間隔で10日間（ 100 mg/m^2 ／コース）のジヌツキシマブβの投与後の薬物動態（PK）データに基づいていた（12）。

【0131】

2つの計画された治療導入化学療法レジメンのためのジヌツキシマブβ注入期間：

- ・GPOH：開始ジヌツキシマブβ注入期間＝21日の治療間隔で $10\text{ mg/m}^2 \times 5$ 日（ 50 mg/m^2 ／コース）。
- ・COJEC：開始ジヌツキシマブβ注入期間＝10日の治療間隔で $10\text{ mg/m}^2 \times 3$ 日（ 30 mg/m^2 ／コース）。

20

【0132】

4.3.2 導入化学療法レジメンにおけるジヌツキシマブβ投与のタイミングの理論的根拠

導入化学療法レジメンにおいてジヌツキシマブβ投与の開始を遅延させるための理論的根拠は、化学療法とジヌツキシマブβとの重複を減少させることによって複合毒性のリスクを最小限にすることである。特に、化学療法剤によって導入される潜在的な腎毒性と、ジヌツキシマブβによって導入される毛細血管漏出との組み合わせが、安全性リスクの最小化のために特に考慮された。

【0133】

30

漸増する開始注入期間は、サイクル内のタイミングに適応させるために、化学療法及びジヌツキシマブβの同時投与を伴う増加する日数を有し、これは、水分過剰と組み合わせた実現可能性を決定するのに役立つ。

【0134】

4.3.3 全導入レジメン内の投薬スケジュールの正当化

4.3.3.1 開始用量スケジュールの理論的根拠

開始累積ジヌツキシマブβ用量レベルについての理論的根拠は、SIOPEN単一療法長期注入（LTI）ジヌツキシマブβ試験において使用される治療濃度と比較した、GPOH又はCOJEC導入化学療法レジメン内のジヌツキシマブβの計画された治療濃度に由来する（11）。

40

【0135】

単独療法LTIジヌツキシマブβ試験（10日； 10 mg/m^2 ／日；35日の治療間隔、5サイクル）において、175日で与えられた 500 mg/m^2 の累積用量が、維持療法において実行可能であり、十分に許容されると同定された。次いで、治療密度を、累積用量を維持治療の期間で割ることによって計算した（ $=2.86\text{ mg/m}^2 \times \text{日}$ ）。

【0136】

治療耐性は、維持と導入との間で同様であると予想され、 $2.86\text{ mg/m}^2 \times \text{日}$ の治療濃度を、導入化学療法レジメンGPOH（累積用量レベル1）及びCOJEC（累積用量レベル1）と組み合わせて与えられるジヌツキシマブβの第1の注入期間の計画のための標的範囲として使用した。

50

【0137】

導入化学療法レジメンは長さが異なるので、異なる累積ジヌツキシマブβ開始用量を、各コホートの最初の用量レベルについて計画した。これは、単剤療法LTI試験において以前に使用されたものと同様の範囲である、2つのコホートの各々におけるジヌツキシマブβ治療密度を達成するために行われた。その計画の結果を表9に示す。

【表9】

表9 各導入化学療法コホートの最初の用量レベルについての累積ジヌツキシマブβ開始用量

治療	導入化学療法の持続期間	導入化学療法+ジヌツキシマブβの期間	ジヌツキシマブβの累積用量	治療密度：導入化学療法+ジヌツキシマブβの累積用量/持続期間
単剤療法LTI試験	175日		500 mg/m ²	2.86mg/m ² /日
GPOHの累積用量レベル1	126日	105日	250 mg/m ²	2.38mg/m ² /日
COJECの累積用量レベル1	80日	60日	180 mg/m ²	3.00mg/m ² /日

略語：COJEC=シスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド；GPOH=ドイツ小児腫瘍学及び血液学学会；LTI=長期注入。

【0138】

4.3.3.2 GPOH又はCOJEC導入化学療法レジメンのために計画された投薬スケジュール

4つまでの累積用量レベルが、GPOH又はCOJEC導入化学療法レジメンの状況において、ジヌツキシマブβについて計画される。それらは、化学療法サイクル内のジヌツキシマブβの注入期間を変化させることによって定義される。GPOH又はCOJEC導入化学療法レジメンの累積用量レベルを、それぞれ表10及び表11に示す。

【0139】

4.3.3.3 GPOH導入化学療法レジメンと組み合わせたジヌツキシマブβ用量発見戦略の理論的根拠

試験の第1のGPOHコホートに割り当てられた神経芽細胞腫を有する新たに診断された高リスク患者は、累積用量レベル1で開始する。ジヌツキシマブβの注入期間は、導入レジメン全体の間の累積用量レベル1を通して一貫している。毒性が許容される場合（推定DLT確率<33%、第6.7.3節を参照されたい）、累積用量レベル2が探索される。漸増は、第2の組み合わせサイクルにおいて注入期間1を注入期間2に増加させることによって実現される。この漸増パターンの設計の理論的根拠は、続くジヌツキシマブβ療法のサイクルにおいて観察されるジヌツキシマブβ毒性の減少である（13）。患者は、第1の組み合わせサイクルより短い注入期間を受け、その後、第2の組み合わせサイクルにおいてより長い注入期間を受ける。累積用量レベル3では、全ての注入期間が注入期間2に増加され、導入レジメン全体を通して一貫したままである。

【0140】

第1の組み合わせサイクル中のジヌツキシマブβ用量漸増又は漸減を決定するためのDLTの評価後、その後の組み合わせサイクルで使用される注入期間は、計画された総用量のより良好なバランスを保つために注入期間2が選択された累積用量レベル2の第3のN6サイクルを除いて、変更されない。

【0141】

ジヌツキシマブβの漸減は、同じ戦略に従う。累積用量レベル-1の漸減は、第1の組み合わせサイクルにおいて注入期間1から注入期間-1（GPOHについて）に減少させることによって達成されるが、その後のサイクルにおけるジヌツキシマブβの改善された

毒性プロファイルのために、次の組み合わせサイクルでは達成されない（１３）。

【表 10】

表 10 ジヌツキシマブ β と組み合わせた GPOH 導入化学療法レジメンの投薬日及び総累積用量レベル。

化学療法:	N5	N6	N5	N6	N5	N6	累積ジヌツキシマブ β 用量 (治療密度)
累積ジヌツキシマブ β 用量レベル	ジヌツキシマブ β 注入の日数						
-1	なし	3 日	5 日	3 日	5 日	3 日	190 mg/m ² (1.81mg/m ² /日)
1 (開始用量レベル)	なし	5 日	5 日	5 日	5 日	5 日	250 mg/m ² (2.38mg/m ² /日)
2	なし	5 日	7 日	5 日	7 日	7 日	310 mg/m ² (2.95mg/m ² /日)
3	なし	7 日	7 日	7 日	7 日	7 日	350 mg/m ² (3.33mg/m ² /日)

略語:GPOH=ドイツ小児腫瘍学及び血液学学会;N5=シスプラチン、エトポシド、ビンデシン;N6=ビンクリスチン、ダカルバジン、イホスファミド、ドキシソルビシン;総用量=ジヌツキシマブ β の総用量 (mg/m²)。

導入レジメン全体について計画された総用量は、mg/m²で示される。

灰色の陰影を付けた組み合わせサイクルは、一次用量制限毒性(DLT)観察期間を表す。

【 0 1 4 2 】

4. 3. 3. 4 C O J E C 導入化学療法レジメンと組み合わせたジヌツキシマブ β 用量 発見戦略の理論的根拠

試験の第 1 の C O J E C コホートに割り当てられた、新たに診断された高リスク神経芽細胞腫患者は、累積用量レベル 1 で開始する。ジヌツキシマブ β 注入期間 1 は、導入レジメン全体の間の累積用量レベル 1 を通して一貫している。毒性が許容される場合（推定 DLT 確率 < 33%、第 6. 7. 3 節を参照されたい）、累積用量レベル 2 における用量漸増は、第 2 の組み合わせサイクルにおいて注入期間 1 から注入期間 2 に移行することによって行われる。この漸増パターンの設計の理論的根拠は、続くジヌツキシマブ β 療法のサイクルにおいて観察されるジヌツキシマブ β 毒性の減少である（１３）。患者は、第 1 の組み合わせサイクルより短い注入期間を受け、その後、第 2 の組み合わせサイクルにおいてより長い注入期間を受ける。累積用量レベル 3 では、全ての注入期間が注入期間 2 に増加され、導入レジメン全体を通して一貫したままである。

【 0 1 4 3 】

ジヌツキシマブ β 用量の漸減は、同じ戦略に従う。累積用量レベル 1 の漸減は、最初の 2 回の組み合わせサイクルでは注入期間 1 から注入期間 - 1（C O J E C の場合）に減少させるが、3 回目の組み合わせサイクルでは減少させないことによって実現される。これは、その後のサイクルにおけるジヌツキシマブ β の毒性プロファイルが改善されるためである（１３）。

【 0 1 4 4 】

最初の組み合わせサイクル中のジヌツキシマブ β 用量漸増又は漸減を決定するための毒性の評価後、その後の組み合わせサイクルで使用される注入期間は変更されない。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 11 ジヌツキシマブβと組み合わせた COJEC 導入化学療法レジメンのための投薬スケジュール

化学療法:	A	B	C	B	A	B	C	B	累積ジヌツキシマブ用量 (治療密度)
累積ジヌツキシマブβ用量レベル	ジヌツキシマブβ注入の日数								
-1	なし	なし	2 日	2 日	3 日	2 日	2 日	3 日	140 mg/m ² (2.33mg/m ² /日)
1 (開始用量レベル)	なし	なし	3 日	3 日	3 日	3 日	3 日	3 日	180 mg/m ² (3.00mg/m ² /日)
2	なし	なし	3 日	4 日	3 日	4 日	3 日	4 日	210 mg/m ² (3.50mg/m ² /日)
3	なし	なし	4 日	4 日	4 日	4 日	4 日	4 日	240 mg/m ² (4.00mg/m ² /日)

略語:COJEC=シスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド
 A ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド;B ビンクリスチン、シスプラチン;C ビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド;総用量のジヌツキシマブβ (mg/m²)。

導入レジメン全体について計画された総用量は、mg/m²で示される。

灰色の陰影を付けた組み合わせサイクルは、一次用量制限毒性観察期間を表す。

【0 1 4 5】

4. 4 試験終了の定義

患者は、活動スケジュール (S o A) 表 (第 1. 1 節を参照されたい) に示される最後に予定された手順を含む試験の全ての段階を完了した場合、試験治療を完了したとみなされる。

【0 1 4 6】

試験の終了は、最後の患者が標準処置 HDC / ASCT を受けたか、又は HDC / ASCT の代わりに新たな神経芽細胞腫治療レジメンを開始したかのいずれか早い方の 100 日後と定義される。

【0 1 4 7】

5. 0 試験母集団

プロトコルの放棄又は免除としても知られる、包含及び除外基準に対するプロトコルの逸脱の予期される承認は、許可されない。

【0 1 4 8】

5. 1 組み入れ基準

患者は、以下の組み入れ基準の全てを満たす場合、試験に適格である。

1. INRGSS による、神経芽細胞腫ステージ M の確立された診断。
2. 年齢 ≥ 18 ヶ月及び < 18 歳。
3. 体重: > 12 kg。
4. アラントランスアミナーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) < 10 × 正常上限 (ULN)、総ビリルビン < 1.5 × ULN (年齢特異的参照範囲に基づく)。
5. クレアチニンクリアランス ≥ 70 mL / 分 / 1.73 m² 又は年齢について補正したクレアチニン < 1.5 × ULN。
6. 心エコー図による短縮率 ≥ 27%、又は心エコー図による駆出率 > 50%。
7. 予定されたフォローアップ及び毒性の管理に従うことができる。

8. 女性患者は、妊娠しておらず、授乳しておらず、以下の条件のうちの少なくとも1つが適用される場合に、参加する資格がある。

i) 妊娠の可能性のある女性 (W O C B P) ではない。

又は

i i) 治療期間中及びジヌツキシマブβの最終投薬後少なくとも1年間、避妊指導に従うことに同意するW O C B P。

9. 男性患者は、治療期間の間、及びジヌツキシマブβの最終投薬後少なくとも1年間、避妊を使用することに同意しなければならない、この期間中、精子を提供することを控えなければならない。

10. 親又は保護者は同意を与えることができ、小児は適切な場合に同意を与え、これは、同意書フォーム (I C F) 及びこのプロトコルに列挙された要件及び制限の遵守を含む。

10

【0149】

5.2 除外基準

以下の除外基準のいずれかが適用される場合、患者は試験から除外される。

1. 神経芽細胞腫に対する以前のがん特異的治療。

2. ジヌツキシマブβの最初の用量の登録前21日以内の大手術（開放腫瘍生検又は中心線配置は大手術とみなされない）。

3. 登録の少なくとも4週間前に完全に治癒しない限り、非経口療法を必要とする重篤な急性若しくは慢性の感染又は感染性疾患の病歴又は証拠。

20

4. 脊髄障害を有する患者（症候性患者、又は診断を確立するために行われた撮像で同定された場合；全ての患者について脊髄障害についてのスクリーニングはない）。

5. 試験薬の使用を禁忌とするか、又は患者を治療合併症からの許容できないリスクに置く、疾患又は状態の妥当な疑いを与える任意の他の疾患、代謝又は心理的機能不全、理学的検査所見、又は臨床検査所見。

【0150】

5.3 生活習慣の考慮

この試験への参加には、生活様式の制限は必要ない。

【0151】

5.4 スクリーニング不良

スクリーニング不良は、臨床試験に参加することに同意するが、その後試験に参加しない患者として定義される。報告試験の連結基準 (Consolidated Standards of Reporting Trials) の出版要件を満たし、規制当局からの照会に応答するために、スクリーニング不良患者の透過的な報告を保証するために、スクリーニング不良情報の最小セットが必要とされる。最小限の情報は、人口学的統計学、スクリーニング不良の詳細、適格性基準、及び任意の深刻なAE (SAE) を含む。

30

【0152】

この試験への参加の基準を満たさない個体（スクリーニング不良）は、再スクリーニングされない。

【0153】

40

6.0 試験治療

6.1 試験治療投与

6.1.1 ジヌツキシマブβ

この試験において調査中の試験治療は、マウスーヒトキメラモノクローナル抗GD2免疫グロブリン (Ig) G1抗体ジヌツキシマブβであり、これは、iv注入のための溶液の調製のための液体濃縮物として、試験依頼者によってセンターに提供される。

【0154】

バイアルをフルオロカーボン被覆ハロブチルゴム栓で閉じ、アルミニウムフリップオフキャップで密封する。ジヌツキシマブβのそれぞれのバッチの実際の内容物は、バイアルのラベル上に示される。

50

【0155】

6. 1. 2 ジヌツキシマブβ投与

ジヌツキシマブβを、Pharmacy Manualに記載されているように、現場で1%ヒトアルブミンを含有する0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈する。10mg/m²/日の個々の用量は、患者の体表面積に基づいて計算される。

【0156】

ジヌツキシマブβは、この試験プロトコルに記載される手順に従って投与されなければならない。この試験に登録された患者のみが、試験治療を受け得る。認可された現場スタッフのみが、ジヌツキシマブβを供給又は投与し得る。

【0157】

ジヌツキシマブβの連続注入は、化学療法サイクルの各々について示された時点で開始する（第6.2節）。ジヌツキシマブβの朝の開始は、安全性の理由から推奨される。注入の総期間は、各患者及びサイクルに対して計画されたジヌツキシマブβ注入期間に依存する。各IV調製物は、特定の患者に対して1回の24時間用量（10mg/m²ジヌツキシマブβ）を含む。

【0158】

ジヌツキシマブβは、2mL/h±0.4mL/hの流速で電子注入ポンプを使用して連続注入によって送達される（ジヌツキシマブβ用量変更の詳細については第6.7節を参照されたい）。ジヌツキシマブβを含むIV調製物は、約24時間毎に交換される。

【0159】

可能であれば、患者は、各サイクル内でジヌツキシマブβの計画された総用量を受けべきである。計画された投与期間の間に注入が中止されるか又は流速が低下した場合、計画された流速は2mL/hを超えることができないが、計画されたようにサイクル当たりの用量を完了するために、治療期間を計画された期間の20%延長することができる（毎日の投与は、24±4.8時間〔20%の誤差が許容される=20%の規則〕の期間を超えるべきである）。流速の調整は、その日の注入の最大流速及び期間（28.8時間）を超えない限り、翌日の注入に持ち越され得ることに留意されたい。

【0160】

ジヌツキシマブβの使用中の化学的及び物理的安定性は、冷蔵庫（2℃～8℃）で72時間の累積貯蔵後、25℃で最大48時間（50mLシリンジ）及び37℃で最大7日間（250mL注入）実証されている。注入のための溶液は、無菌条件下で調製されなければならない。残りの抗体溶液を有する開封されたバイアルは、直ちに廃棄されなければならない。患者に投与するためのジヌツキシマブβの調製は、Pharmacy Manualに記載されている。

【0161】

注入期間

用量の漸増及び漸減は、所定の化学療法サイクル内での10mg/m²/日のジヌツキシマブβでの治療日数の変動によって達成され、異なる総注入期間をもたらす。各IV調製物は、1つの24時間用量（10mg/m²）を含むので、ジヌツキシマブβを含むIV調製物の数は、治療日数に対応する。

【0162】

累積用量レベル

導入化学療法レジメンは、組み合わせの評価のための5（ジヌツキシマブβを伴うGPOH）又は6（ジヌツキシマブβを伴うCOJEC）サイクルからなる。

【0163】

計画された注入期間は、所与の導入レジメンの全てのサイクルに対して（常に）同一であるとは限らない。可変の注入期間が、所定の導入レジメンの化学療法サイクル間で使用される。その変動の理由は、その後の治療サイクルにおけるジヌツキシマブβに対する治療耐性の予想される増加である。

【0164】

10

20

30

40

50

所与の導入化学療法レジメンのサイクル間の注入期間の変動は、異なる累積用量レベルをもたらす。

【0165】

用量の漸増及び漸減は、GPOHコホート（表10）及びCOJECコホート（表11）における導入化学療法との関連で、ジヌツキシマブβと組み合わせたジヌツキシマブβについて計画された異なる累積用量レベルから生じ、各累積用量レベルは、化学療法サイクル内のジヌツキシマブβの注入期間を変化させることによって定義される。

【0166】

6.1.3 化学療法

GPOH（シスプラチン、エトポシド、ビンデシン、イホスファミド、ダカルバジン、ビンクリスチン、及びドキソルビシン）及びCOJEC（シスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド）導入の間に投与された化学療法薬は、試験センターから供給される。

【0167】

化学療法の投与の詳細は、Pharmacy Manualに記載されており、それぞれの製品ラベルは、更なる情報のために参照されるべきである。投与される全ての治療の詳細（用量、用量中断、及び用量変更が挙げられるが、これらに限定されない）は、CRFに含まれる。

【0168】

6.2 ジヌツキシマブβと組み合わせた化学療法サイクルの組成物

化学療法サイクルの詳細については図1を、ジヌツキシマブβ用量変更ガイダンスの詳細については第6.7節を参照されたい。

【0169】

一般的なコメント：

- ・水分補給、化学療法、ジヌツキシマブβ、及び支持処置を含む同時に与えられる所与の数の薬剤、並びにPKサンプリングの必要性を考慮すると、患者は、自身の処置を容易にするために二重管腔中心線を有することが推奨される。
- ・制吐薬は、施設の基準に従って使用される。免疫抑制活性のため、コルチコステロイドの使用は許可されていない。
- ・心臓保護剤デクスラゾキサンは投与されるべきではない。

【0170】

6.2.1 ジヌツキシマブβ及びGPOH導入化学療法

導入治療は、21日サイクルで18週間にわたって適用される。2つの異なるコースを21日毎に与える。

【0171】

GPOH導入化学療法レジメンは、特に血液学的回復及び他の臓器毒性からの回復に応じて、21日サイクルで投与される。

【0172】

N5を用いる最初のサイクルは、ジヌツキシマブβを用いない。残りのサイクルは、ジヌツキシマブβと組み合わせる。

10

20

30

40

50

【表 A】

6.2.1.1 ジヌツキシマブ β なしのサイクル N5

N5 の開始の基準		<ul style="list-style-type: none">絶対好中球数(ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$ (広範な骨髄関与を有する患者を除く)。血小板輸血なしの血小板 $\geq 50000/\mu\text{L}$ (広範な骨髄病変を有する患者を除く)。クレアチニンクリアランス及び/又はシスタチンC クリアランス $\geq 60\text{mL}/\text{分} \times 1.73\text{m}^2$、国立がん研究所 (NCI) 有害事象の共通用語基準 (CTCAE) バージョン 5.0 グレード ≥ 2 毒性に対応。活動性感染なし。												
治療日		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	...
シスプラチン、 $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ iv、ctn(96 時間)。		x	x	x	x									
エトポシド、 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ iv ctn(96 時間)。		x	x	x	x									
ビンデシン、 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ iv 最大 6mg (1 時間)。		x												
水和 $3000\text{mL}/\text{m}^2/\text{d}$ 、Mg、Ca、 K^a (144 時間)。		x	x	x	x	x	x							
G-CSF、 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ sc										x	x	x	x	x
略語: ctn=連続; G-CSF=顆粒球コロニー刺激因子; iv=静脈内; max=最大。														
^a 推奨流体: $3000\text{mL}/\text{m}^2/24$ 時間、0.45%生理食塩水、2.5%デキストロース、 $20\text{mmol}/\text{L}$ KCl、 $3.3\text{mmol}/\text{L}$ MgSO_4 及び $0.83\text{mmol}/\text{L}$ グルコン酸カルシウムからなる。														
サイクル内のタイミング		<ul style="list-style-type: none">0.45%生理食塩水、2.5%デキストロース、$20\text{mmol}/\text{L}$ KCl、$3.3\text{mmol}/\text{L}$ MgSO_4 及び $0.83\text{mmol}/\text{L}$ グルコン酸カルシウムからなる $3000\text{mL}/\text{m}^2/\text{d}$ で合計 144 時間の水和。マグネシウムは、腎臓保護のために与えられる (14~17)。												
小児の用量適応 $\leq 12\text{kg}$	シスプラチン	$1.3\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ iv								ctn(96 時間)				
	エトポシド	$4.2\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ iv								ctn(96 時間)				
	ビンデシン	$0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ iv								(1 時間)				
略語: ctn=連続; iv=静脈内。														
用量の変更														
聴覚障害グレード ≥ 3		<ul style="list-style-type: none">シスプラチンの代わりにカルボプラチン $160\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ (乳児 $5.3\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$) を 96 時間かけて持続注入。												
腎機能		<ul style="list-style-type: none">糸球体濾過速度 (GFR) $\leq 60\text{mL}/\text{分}/\text{m}^2$ の場合、シスプラチンをカルボプラチンで置換する (96 時間にわたる連続注入として 4 日間、$160\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$)。全用量のエトポシド。任意の他の未解決のグレード ≥ 3 毒性は、治験依頼者又は研究受託機関 (CRO) メディカルモニタと議論される必要がある。												

10

20

30

40

50

【表 B - 1】

6. 2. 1. 2 ジヌツキシマブβを用いるサイクル N6

N6 の開始の基準	<ul style="list-style-type: none">・絶対好中球数(ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$ (広範な骨髄関与を有する患者を除く)。・血小板輸血なしの血小板 $\geq 50000/\mu\text{L}$ (広範な骨髄病変を有する患者を除く)。・心筋症なし NCI-CTCAE バージョン 5.0 グレード ≥ 3 (安静時駆出率 39%~20%; ベースラインから $>20\%$ 低下)、必要とされる各 N6 サイクル前の心エコー検査。・クレアチニンクリアランス及び/又はシスタチン C クリアランス $\geq 60\text{mL}/\text{分} \times 1.73\text{m}^2$、NCI-CTCAE バージョン 5.0 グレード ≥ 2 毒性に対応。・活動性感染なし。												
治療日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	...
イホスファミド、 $1500\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ iv ctn(115 時間)。	x	x	x	x	x								
ダカルバジン、 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ iv、(1 時間)	x	x	x	x	x								
ビンクリスチン、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ iv 最大 2mg (1 時間)。	x							x					
ドキシソルビシン、 $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ iv (4 時間)。						x	x						
水和 $3000\text{mL}/\text{m}^2/\text{d}$ 、MESNA $900\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ (168 時間) ^a	x	x	x	x	x	x	x						
水和 $1500\text{mL}/\text{m}^2/\text{d}$ iv/po ジヌツキシマブの終了まで。								x ^b					
G-CSF、 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ sc										x	x	x	x
ジヌツキシマブ β (表 10 も参照)													
注入期間-1: $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ctn(72 時間)。				x	x	x							
注入期間 1: $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ctn(120 時間)。				x	x	x	x	x					
注入期間 2: $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ctn(168 時間)。		x	x	x	x	x	x	x					

略語: ctn=連続; G-CSF=顆粒球コロニー刺激因子; iv=静脈内; max=最大; po=経口; sc=皮下。

^a 1000mL の水和流体の推奨組成物: 3mL の MESNA 100mg/mL、485mL の NaCl 0.9%、485mL のグルコース 5%、25mL の KCl 7.45%。

^b ジヌツキシマブ β が与えられた場合にのみ適用する。

10

20

30

40

50

【表 B - 2】

サイクル内のタイミング	<ul style="list-style-type: none"> ・2.5%デキストロース及び30mL/3000mL KCl 7.46%を含有する0.45%生理食塩水 3000mL/m²/d で合計 168 時間水和する。 ・1～7 日目、すなわち 168 時間の連続 24 時間注入としての MESNA 900mg/m²/d の平行注入。MESNA を水和流体に添加することができる。余分なラインは必要なかった。 ・両方の薬物間の相互作用を回避するために、ダカルバジン注入中にイホスファミド注入を休止しなければならない。 ・ガバペンチンの開始は可変であり、ジヌツキシマブβのDLに依存する。 <p>ガバペンチンは、ジヌツキシマブβの最初の投薬の3日前(-3日目)に開始する。</p> <p>ガバペンチンの投薬:10mg/kg/用量 po。</p> <p>-3日目:1×10mg/kg po;-2日目:2×10mg/kg po;-1日目:3×10mg/kg po。</p> <p>ガバペンチンは、ジヌツキシマブβ注入の終了後1日目(+1日目)に漸減される。</p> <p>+1日目:2×10mg/kg po;+2日目:1×10mg/kg po;+3日目:中止。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モルヒネ持続注入(30μg/kg/h)は、ジヌツキシマブβ注入の1時間前に開始する。 <p>モルヒネ持続注入は、ジヌツキシマブβ注入の2日目から開始して漸減させることができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・解熱薬、連続的な共投薬、及びジヌツキシマブβのための他の支持処置手段は、ジヌツキシマブβ注入の1時間前に開始する。 <p>第6.6節を参照されたい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ジヌツキシマブβ注入は、2mL/hで開始する(詳細については、第6.1節を参照されたい)。 		
小児の用量適応≤12kg	イホスファミド	50mg/kg/d iv	ctn(115 時間)
	ダカルバジン	6.7mg/kg/d iv	(1 時間)
	ビンクリスチン	0.05mg/kg/d iv	(1 時間)
	ドキシソルビン	1mg/kg/d iv	(4 時間)
	水和	MESNA 30mg/kg/d で 3000mL/m ² /d	ctn
略語:ctn=連続;iv=静脈内。			
用量の変更			
その後のサイクル又はグレード4 感染の1日目までの間隔が>28 日の骨髄回復の遅延	<ul style="list-style-type: none"> ・第1の遅延:イホスファミドの1000mg/m²/d(小児≤12kg については33mg/kg/日)への減少。他の薬物については全用量。 ・第2の遅延:次のN6 サイクルでダカルバジンを省略し、治験依頼者又はCRO メディカルモニタに連絡する。他の薬物については全用量。 		
腎機能	<ul style="list-style-type: none"> ・GFR≤60mL/分/m²の場合、イホスファミドをシクロホスファミド 300mg/m²/d の連続注入で1～5 日目に置換し、治験依頼者又はCRO メディカルモニタと協議する。 		
イホスファミド導入脳障害 NCI-CTCAE バージョン 5.0 グレード≥3	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床的に指示されたメチレンブルーの適用(施設の方針に従う)。 <p>シクロホスファミド 300mg/m²/d の連続注入によるイホスファミドの置換が1～5 日目である場合、治験依頼者又はCRO メディカルモニタに通知する。</p>		
任意の他の未解決グレード≥3 毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・治験依頼者又はCRO メディカルモニタと議論すること。 		

10

20

30

40

50

【表 C - 1】

6.2.1.3 ジヌツキシマブβを用いるサイクルN5

N5の開始の基準	<ul style="list-style-type: none">・少なくとも48時間、G-CSFを含まないANC$\geq 500/\mu\text{L}$。・血小板輸血なしの血小板$\geq 50000/\mu\text{L}$(広範な骨髄病変を有する患者を除く)。・耳毒性なしNCI-CTCAEバージョン5.0グレード≥ 3、シスプラチンが与えられる場合に必要とされる各N5サイクルの前の聴力検査。・クレアチニンクリアランス及び/又はシスタチンCクリアランス$\geq$NCI-CTCAEバージョン5.0グレード≥ 2 毒性に対応する60mL/分$\times 1.73\text{m}^2$。・活動性感染なし。																					
治療日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	…									
シスプラチン、40mg/m ² /d iv、ctn(96時間)。	x	x	x	x																		
エトポシド、100mg/m ² /d iv ctn(96時間)。	x	x	x	x																		
ビンデシン、3mg/m ² /d iv 最大6mg(1時間)。	x																					
水和3000mL/m ² /d、Mg、Ca、K ^a (144時間)。	x	x	x	x	x	x																
水和1500mL/m ² /d iv/po ジヌツキシマブの終了まで。							x ^b	x ^b														
G-CSF、5 $\mu\text{g/kg/d}$ sc									x	x	x	x	x									
ジヌツキシマブ β (表10も参照)																						
注入期間-1: 10mg/m ² /d ctn(72時間)。				x	x	x																
注入期間1: 10mg/m ² /d ctn(120時間)。				x	x	x	x	x														
注入期間2: 10mg/m ² /d ctn(168時間)。		x	x	x	x	x	x	x														
略語:ctn=連続;G-CSF=顆粒球コロニー刺激因子;iv=静脈内;max=最大;po=経口;sc=皮下。																						
^a 1000mLの水和流体の推奨される組成物:0.45%の生理食塩水、2.5%のデキストロース、20mmol/LのKCl、3.3mmol/LのMgSO ₄ 及び0.83mmol/Lのグルコン酸カルシウムからなる。																						
^b ジヌツキシマブ β が与えられた場合にのみ適用する。																						
サイクル内のタイミング	<ul style="list-style-type: none">・0.45%生理食塩水、2.5%デキストロース、20mmol/L KCl、3.3mmol/L MgSO₄及び0.83mmol/Lグルコン酸カルシウムからなる3000mL/m²/dで合計144時間の水和。マグネシウムは、腎臓保護のために与えられる(14～17)。・ガバペンチンの開始は可変であり、ジヌツキシマブβのDLに依存する。ガバペンチン投与は、ジヌツキシマブβの最初の投薬の3日前に開始する(-3日目)。ガバペンチンの投薬:10mg/kg/用量po。-3日目:1$\times$10mg/kg po;-2日目:2$\times$10mg/kg po;-1日目:3$\times$10mg/kg po。ガバペンチンは、ジヌツキシマブβ注入の終了後1日目(+1日目)に漸減される。+1日目:2$\times$10mg/kg po;+2日目:1$\times$10mg/kg po;+3日目:中止。・モルヒネ持続注入(30$\mu\text{g/kg/h}$)は、ジヌツキシマブβ注入の1時間前に開始する。モルヒネ持続注入は、ジヌツキシマブβ注入の2日目から開始して漸減させることができる。・解熱薬、連続的な共投薬、及びジヌツキシマブβのための他の支持処置手段は、ジヌツキシマブβ注入の1時間前までに開始する。第6.6節を参照されたい。・ジヌツキシマブβ注入を2mL/時間で開始する(詳細については、第6.1節を参照されたい)。																					
小児の用量適応 $\leq 12\text{kg}$	<table><tr><td>シスプラチン</td><td>1.3mg/kg/d iv</td><td>ctn(96時間)</td></tr><tr><td>エトポシド</td><td>4.2mg/kg/d iv</td><td>ctn(96時間)</td></tr><tr><td>ビンデシン</td><td>0.1mg/kg/d iv</td><td>(1時間)</td></tr></table> 略語:ctn=連続;iv=静脈内。													シスプラチン	1.3mg/kg/d iv	ctn(96時間)	エトポシド	4.2mg/kg/d iv	ctn(96時間)	ビンデシン	0.1mg/kg/d iv	(1時間)
シスプラチン	1.3mg/kg/d iv	ctn(96時間)																				
エトポシド	4.2mg/kg/d iv	ctn(96時間)																				
ビンデシン	0.1mg/kg/d iv	(1時間)																				

10

20

30

40

50

【表 C - 2】

用量の変更	
その後のサイクル又はグレード4感染の1日目までの間隔が>28日の骨髄回復の遅延	・次のN5サイクルにおいて、乳児では3.2mg/kg/d、>1歳の小児では80mg/m ² /dへのエトポシドの低減が推奨される。注目すべきことに、乳児のエトポシド用量は、血漿レベルに由来し、1歳を超える小児よりも高い。シスプラチンの全用量。
耳毒性グレード≥3	・シスプラチンの代わりにカルボプラチン 160mg/m ² /d(乳児 5.3mg/kg/d)を96時間かけて持続注入。
腎機能	・GFR≤60mL/分/m ² の場合、シスプラチンをカルボプラチンで置換する(96時間にわたる連続注入として4日間、160mg/m ² /日)。全用量のエトポシド。
任意の他の未解決グレード≥3毒性	治験依頼者又はCROメディカルモニタと議論すること。

10

【0173】

6.2.2 ジヌツキシマブβ及びCOJEC導入化学療法

導入治療は、10日サイクルで10週間にわたって適用され、好中球又は血小板数及び制御された感染に関係なく進行する。3つの異なるコースを10日毎に与える。GFRが<80mL/分×1.73m²である場合、治験依頼者又はCROメディカルモニタに相談する。

【0174】

COJEC導入化学療法レジメンは、10日サイクルで投与される。

20

【0175】

導入サイクルBの間のG-CSF 5μg/kg/日のscの使用は、最後の化学療法の24時間後に開始し、最後のG-CSF注射と化学療法の開始との間に少なくとも24時間の間隔を置いて、次のコースを開始する前日に中止することが推奨される。

【0176】

ポリエチレングリコール-フィルグラスチムの使用は許可されない。

【0177】

サイクルA及びサイクルBからなる最初の2サイクルは、ジヌツキシマブβを含まない。残りのサイクルは、ジヌツキシマブβと組み合わせる。

【0178】

最初のサイクルA及びBはジヌツキシマブβを含まない。

30

40

50

【表 D】

6.2.2.1 ジヌツキシマブβなしのサイクルA

開始		・1日目							
治療日		1	2	3	4	5	6	7	8
ビンクリスチン、1.5mg/m ² /d iv 最大 2mg(ボーラス)。		x							
カルボプラチン、750mg/m ² /d iv(1 時間)。		x							
エトポシド、175mg/m ² /d iv、(4 時間)。		x	x						
水和 2000mL/m ² /d iv		x							
G-CSF、5 μg/kg/d sc				x	x	x	x	x	x
略語:G-CSF=顆粒球コロニー刺激因子;iv=静脈内;max=最大;po=経口;sc=皮下。									
サイクル A 内のタイミング		・ 単回 iv ボーラスとしてのビンクリスチン 0h 1.5mg/m ² (最大用量 2mg)。 ・ カルボプラチン 0h 750mg/m ² 標準サイズ調製物を 5%デキストロース中で 1 時間かけて注入した。 ・ エトポシド 1h 175mg/m ² 標準サイズ調製物を、0.9%生理食塩水中で 4 時間かけて注入した。 ・ サイクル A の化学療法は、ビンクリスチンボーラスで開始し、カルボプラチン注入(1 時間)を直ちに開始し、その直後にエトポシド注入(4 時間)を行う。							
小児の用量適応 ≤12Kg		ビンクリスチン	0.05mg/kg/d iv					(ボーラス)	
		カルボプラチン	25mg/kg/d iv					(1 時間)	
		エトポシド	5.833mg/kg/d iv					(4 時間)	
		略語:iv=静脈内。							
用量の変更									
感染:		・ グレード 4:カルボプラチン及びエトポシドの用量を全用量の 75%に減らす。全用量のビンクリスチンを投与する。							
肝毒性		・ 異常トランスアミナーゼの用量を変更しない。総ビリルビンが 26~50 μmol/L である場合、50%用量のエトポシドを与え、総ビリルビンが ≥51 μmol/L である場合、エトポシド及びビンクリスチンを省略する。肝機能が改善したら、その後のサイクルで通常の用量を再開する。カルボプラチンへの用量変更は必要ない。肝機能が改善したら、その後のサイクルで通常の用量を再開する。							
神経毒性		・ 重度の便秘 NCI-CTCAE バージョン 5.0 グレード ≥3 又は重度の足取り/下垂症の場合、ビンクリスチンを除外する。回復した場合、その後のサイクルにおいて 66%用量で再開する。							
腎機能		・ 尿排出量が正常であれば、修正は必要ない。							
任意の他の未解決グレード ≥3 毒性		・ 治験依頼者又は CRO メディカルモニタと議論すること。							

10

20

30

40

50

【表 E】

6.2.2.2 ジヌツキシマブ β なしのサイクル B

開始	・ 11 日目							
治療日	1	2	3	4	5	6	7	8
ピンクリスチン、1.5mg/m ² /d iv 最大 2mg（ボーラス）。	x							
シスプラチン、80mg/m ² /d iv ctn(24 時間)。	x							
水和 3000mL/m ² /d(48 時間)iv。	x	x						
G-CSF、5μg/kg/d sc		x	x	x	x	x	x	x
略語:ctn=連続;G-CSF=顆粒球コロニー刺激因子;iv=静脈内;max=最大;sc=皮下。								
サイクル B 内のタイミング	<ul style="list-style-type: none">・ 現地の方針によるピンクリスチン iv ボーラス又は 1 時間注入。・ シスプラチンの予備水和:200mL/m²/h で 3 時間、10mmol/L の塩化カリウムを含む 0.9%塩化ナトリウムを注入する。・ 40mL/m²の用量での 0 時間の短い注入でのマンニトール 20%。・ 40mL/m²の用量での 2.5 時間の短い注入でのマンニトール 20%。・ 0.9%塩化ナトリウム中での 24 時間の水和と並行して、ミニバッグ中で 24 時間にわたって 3 時間 80mg/m²のシスプラチン。・ シスプラチンと並行して水和を開始する:1.5L/m²/24 時間の 0.9%塩化ナトリウム、1.5L/m²/24 時間の 5%グルコース、30mmol/m²/24 時間の塩化カリウム、2.5mmol/m²/24 時間のグルコン酸カルシウム、10mmol/m²/24 時間の硫酸マグネシウム。・ 尿排出量が 400mL/m²/6 時間未満に低下した場合、9 時間でマンニトール 20%、その後、示される場合はいつでも、40mL/m²の用量での短い注入を繰り返す。・ シスプラチン水和後 27 時間開始:1.5L/m²/24 時間の 0.9%塩化ナトリウム、1.5L/m²/24 時間の 5%グルコース、60mmol/m²/24 時間の塩化カリウム、2.5mmol/m²のグルコン酸カルシウム、10mmol/m²/24 時間の硫酸マグネシウム。							
前水和、その平行水和と一緒にのシスプラチン注入及び後-シスプラチン水和の間、流体入力及び出力の慎重な記録を維持して、水和過負荷を防止し、利尿を確実にするべきである。シスプラチンは、強制的マンニトール利尿と組み合わせて、24 時間にわたる連続注入として与えられる:40mL/m ² の用量のマンニトール 20%は、シスプラチンを開始する 3 時間 30 分前に投与されるべきであり、その後、尿排出量が 400mL/m ² /6 時間を下回る場合(シスプラチン注入の間、フロセミドは、耳毒性に対するその増強効果のために回避されるべきである)。シスプラチン治療の間のマグネシウムの添加は、導入期間の間、180mg/m ² /日の 1 日用量で推奨されるが、マグネシウムレベルの厳密なモニタリング後に調整される必要があり得る。マンニトール及びマグネシウムは適合性ではないので、マンニトール及びマグネシウムは同時に与えるべきではない。カルシウム、カリウム、及びリン酸塩の添加はまた、血清レベルに従って変更され得る。								
小児の用量適応 ≤12kg	ピンクリスチン	0.05mg/kg/d iv 最大 2mg					(ボーラス)	
	シスプラチン	2.666mg/kg/d iv ctn					(24 時間)	
略語:ctn=連続;iv=静脈内;max=最大。								
用量の変更								
感染	・ グレード 4:変更なし							
肝毒性	・ 異常トランスアミナーゼの用量を変更しない。総ビリルビン ≥51 μmol/L の場合、ピンクリスチンを除外する。肝機能が改善したら、その後のサイクルで通常の用量を再開する。シスプラチンに対する用量変更は必要とされなかった。肝機能が改善したら、その後のサイクルで通常の用量を再開する。							
神経毒性	・ 重篤な便秘グレード ≥3 又は重篤な足取り/下垂の場合、ピンクリスチンを除外する。回復した場合、その後のサイクルにおいて 66%用量で再開する。							
腎機能	・ GFR ≤60mL/分/m ² の場合、治験依頼者又は CRO メディカルモニタに連絡する。							
聴器毒性	・ グレード ≥3 の場合、シスプラチンを省略し、治験依頼者又は CRO メディカルモニタに連絡する。							
任意の他の未解決グレード ≥3 毒性	・ 治験依頼者又は CRO メディカルモニタと議論すること。							

10

20

30

40

50

【表 F - 1】

6.2.2.3 ジヌツキシマブβを用いるサイクルC

開始	・ 21 日目及び 61 日目							
治療日	1	2	3	4	5	6	7	8
ピンクリスチン、1.5mg/m ² /d iv 最大 2mg(1 時間)。	x							
シクロホスファミド、1.05g/m ² /d iv(1 時間)。	x	x						
エトポシド、175mg/m ² /d iv、(4 時間)。	x	x						
水和 3000mL/m ² /d iv	x	x						
水和 1500mL/m ² /d iv/po。			x	x ^a				
G-CSF、5μg/kg/d sc			x	x	x	x	x	x
ジヌツキシマブβ(表 11 も参照)								
注入期間-1: 10mg/m ² /d ctn(48 時間)。		x	x					
注入期間 1: 10mg/m ² /d ctn(72 時間)。		x	x	x				
注入期間 2: 10mg/m ² /d ctn(96 時間)。	x	x	x	x				

略語:ctn=連続;G-CSF=顆粒球コロニー刺激因子;iv=静脈内;max=最大;po=経口;sc=皮下。
a ジヌツキシマブβが与えられた場合にのみ適用する。

シクロホスファミド注入後の間、流体の流入及び流出の慎重な記録を維持して、流体の過負荷を防止し、十分な利尿を確実にするべきである。尿排出量が 400mL/m²/6 時間未満に低下した場合、フロセミド 0.5～1.0mg/kg を与えるべきである。

サイクルC内のタイミング	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0 時間でのピンクリスチン 1.5mg/m²(最大用量 2mg) iv ボーラス又は現地の方針による 1 時間注入。 ・ 0.9%生理食塩水中で 4 時間かけて注入された、0 時間でのエトポシド 175mg/m² 標準サイズバッグ。 ・ 4 時間での MESNA ボーラス 200mg/m²iv ボーラス。 ・ iv ボーラスとして 4 時間で 1.05gm/m²のシクロホスファミド、続いて、MESNA 1.2g/m²/24 時間、0.9%塩化ナトリウム 1.5L/m²/24 時間、5%グルコース 1.5L/m²/24 時間、塩化カリウム 60mmol/m²/24 時間での 24 時間のシクロホスファミド注入後。 ・ 28 時間でのエトポシド 175mg/m² 標準サイズバッグを上記のように 4 時間かけて注入する。 ・ シクロホスファミド 32h 1.05gm/m²を iv ボーラスとして、続いてシクロホスファミド後注入を 24 時間:1.2g/m²/24h MESNA、1.5L/m²/24h0.9%塩化ナトリウム、1.5L/m²/24h 5%グルコース、60mmol/m²/24h 塩化カリウム。 ・ ガバペンチンの開始は可変であり、ジヌツキシマブβの DL に依存する。 ・ ガバペンチンは、ジヌツキシマブβの最初の投薬の 3 日前(-3 日目)に開始する。 ・ ガバペンチンの投薬:10mg/kg/用量 po。 ・ -3 日目:1×10mg/kg po;-2 日目:2×10mg/kg po;-1 日目:3×10mg/kg po。 ・ ガバペンチンは、ジヌツキシマブβ注入の終了後 1 日目(+1 日目)に漸減する。 ・ +1 日目:2×10mg/kg po;+2 日目:1×10mg/kg po;+3 日目:中止。 ・ モルヒネ持続注入(30μg/kg/h)は、ジヌツキシマブβ注入の 1 時間前に開始する。 ・ モルヒネ ctn 注入は、ジヌツキシマブβ注入の 2 日目から開始して漸減させることができる。 ・ ジヌツキシマブβ注入の 1 時間前に開始する、解熱薬の連続的な共投薬及びジヌツキシマブβのための他の支持処置手段。附録 3 を参照されたい。 ・ ジヌツキシマブβ注入は、2mL/h で開始する(詳細については、第 6.1 節を参照されたい)。
--------------	--

10

20

30

40

50

【表 F - 2】

小児の用量適応 $\leq 12\text{kg}$	ビンクリスチン	0.05mg/kg/d iv 最大 2mg	(1 時間)
	シクロホスファミド	35mg/kg/d iv	(1 時間)
	エトポシド	5.833mg/kg/d iv	(4 時間)
略語: iv=静脈内; max=最大。			
用量の変更			
感染	・グレード 4: シクロホスファミド及びエトポシドの用量を全用量の 75% に減らす。全用量のビンクリスチンを投与する。		
肝毒性	・異常トランスアミナーゼの用量を変更しない。総ビリルビンが $26 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ である場合、50% 用量のエトポシドを与え; 総ビリルビンが $\geq 51 \mu\text{mol/L}$ である場合、エトポシド及びビンクリスチンを省略する。肝機能が改善したら、その後のサイクルで通常の用量を再開する。シクロホスファミドへの用量変更は必要なかった。肝機能が改善したら、その後のサイクルで通常の用量を再開する。		
神経毒性	・重篤な便秘グレード ≥ 3 又は重篤な足取り/下垂の場合、ビンクリスチンを除外する。回復した場合、その後のサイクルにおいて 66% 用量で再開する。		
腎機能	・正常な尿排出量であれば、修正は必要ない。		
前サイクルの出血性膀胱炎	・MESNA 用量を 50% 増加させ、施設の基準に従って水和を増加させる。		
任意の他の未解決のグレード ≥ 3 毒性	・治験依頼者又は CRO メディカルモニタと議論すること。		

10

20

30

40

50

【表 G - 1】

6.2.2.4 ジヌツキシマブβを用いるサイクルB

開始		・31、51及び71日目。							
治療日		1	2	3	4	5	6	7	8
ピンクリスチン、1.5mg/m ² /d iv 最大2mg(ボーラス)。		x							
シスプラチン、80mg/m ² /d iv ctn(24時間)。		x							
水和3000mL/m ² /d(48時間)iv。		x	x						
水和1500mL/m ² /d iv/po。				x	x ^a				
G-CSF、5μg/kg/d sc			x	x	x	x	x	x	x
ジヌツキシマブβ(表11も参照)									
注入期間-1: 10mg/m ² /d ctn(48時間)。			x	x					
注入期間1: 10mg/m ² /d ctn(72時間)。			x	x	x				
注入期間2: 10mg/m ² /d ctn(96時間)。		x	x	x	x				

略語:ctn=連続;G-CSF=顆粒球コロニー刺激因子;iv=静脈内;max=最大;po=経口;sc=皮下。

a ジヌツキシマブβが与えられた場合にのみ適用する

サイクルB内のタイミング	<ul style="list-style-type: none"> ・現地の方針によるピンクリスチン iv ボーラス又は1時間注入。 ・シスプラチンの予備水和:200mL/m²/hで3時間、10mmol/Lの塩化カリウムを含む0.9%塩化ナトリウムを注入する。 ・40mL/m²の用量での0時間の短い注入でのマンニトール20%。 ・40mL/m²の用量での2.5時間の短い注入でのマンニトール20%。 ・0.9%塩化ナトリウム中での24時間の水和と並行して、ミニバッグ中で24時間にわたって3時間80mg/m²のシスプラチン。 ・シスプラチンと並行して水和を開始する:1.5L/m²/24時間の0.9%塩化ナトリウム、1.5L/m²/24時間の5%グルコース、30mmol/m²/24時間の塩化カリウム、2.5mmol/m²/24時間のグルコン酸カルシウム、10mmol/m²/24時間の硫酸マグネシウム。 ・利尿が400mL/m²/6時間未満に低下した場合、9時間でマンニトール20%、40mL/m²の用量での短い注入を、示される場合はいつでもその後繰り返す。 ・シスプラチン後の水和を27時間で開始する:0.9%塩化ナトリウム1.5L/m²/24時間、5%グルコース1.5L/m²/24時間、塩化カリウム60mmol/m²/24時間、グルコン酸カルシウム2.5mmol/m²、硫酸マグネシウム10mmol/m²/24時間。 ・ガバペンチンの開始は可変であり、ジヌツキシマブβのDLに依存する。 ・ガバペンチンは、ジヌツキシマブβの最初の投薬の3日前(-3日目)に開始する。 ・ガバペンチンの投薬:10mg/kg/用量 po。 ・-3日目:1×10mg/kg po;-2日目:2×10mg/kg po;-1日目:3×10mg/kg po。 ・ガバペンチンは、ジヌツキシマブβ注入の終了後1日目(+1日目)に漸減する。 ・+1日目:2×10mg/kg po;+2日目:1×10mg/kg po;+3日目:中止。 ・モルヒネ持続注入(30μg/kg/h)は、ジヌツキシマブβ注入の1時間前に開始する。 ・モルヒネ持続注入は、ジヌツキシマブβ注入の2日目から開始して漸減させることができる。 ・ジヌツキシマブβ注入の1時間前に開始する、解熱薬の連続的な共投薬及びジヌツキシマブβのための他の支持処置手段。附録3を参照されたい。 ・ジヌツキシマブβ注入は、2mL/hで開始する(詳細については、第6.1節を参照されたい)。
--------------	---

10

20

30

40

50

【表 G - 2】

<p>前水和、その平行水和と一緒にシスプラチン注入及び後-シスプラチン水和の間、流体入力及び出力の慎重な記録を維持して、水和過負荷を防止し、利尿を確実にするべきである。シスプラチンは、強制的マンニトール利尿と組み合わせて、24 時間にわたる連続注入として与えられる:40mL/m²の用量のマンニトール 20%は、シスプラチンを開始する 3 時間 30 分前に投与されるべきであり、その後、尿排出量が 400mL/m²/6 時間を下回る場合(シスプラチン注入の間、フロセミドは、耳毒性に対するその増強効果のために回避されるべきである)。シスプラチン治療の間のマグネシウムの添加は、導入期間の間、180mg/m²/日の 1 日用量で推奨されるが、マグネシウムレベルの厳密なモニタリング後に調整される必要があり得る。マンニトール及びマグネシウムは適合性ではないのでマンニトール及びマグネシウムは同時に与えるべきではない。カルシウム、カリウム、及びリン酸塩の添加はまた、血清レベルに従って変更され得る。</p>			
小児の用量適応 ≤12kg	ビンクリスチン	0.05mg/kg/d iv 最大 2mg	(ボーラス)
	シスプラチン	2.666mg/kg/d iv ctn	(24 時間)
略語:ctn=連続;iv=静脈内;max=最大。			
用量の変更			
感染	・グレード 4:変更なし。		
肝毒性	・異常トランスアミナーゼの用量を変更しない。総ビリルビン ≥51 μmol/L である場合、ビンクリスチンを除外する。肝機能が改善したら、その後のサイクルで通常用量を再開する。シスプラチンに対する用量変更は必要とされなかった。肝機能が改善したら、その後のサイクルで通常用量を再開する。		
神経毒性	・重度の便秘又は重度の足取り/下垂の場合、ビンクリスチンを除外する。回復した場合、その後のサイクルにおいて 66%用量で再開する。		
腎機能	・GFR ≤60mL/分/m ² である場合、治験依頼者又はメディカルモニタに連絡する。		
聴器毒性	・グレード ≥3 シスプラチンを省き、治験責任医師に連絡する。		
任意の他の未解決グレード ≥3 毒性	・治験依頼者又は CRO メディカルモニタと議論すること。		

10

20

30

40

50

【表 H-1】

6.2.2.5 ジヌツキシマブ β を用いるサイクル A

開始	・41日目。							
治療日	1	2	3	4	5	6	7	8
ピンクリスチン、1.5mg/m ² /d iv 最大 2mg(ボーラス)。	x							
カルボプラチン、750mg/m ² /d iv(1 時間)。	x							
エトポシド、175mg/m ² /d iv(4 時間)。	x	x						
水和 2000mL/m ² /d iv	x							
水和 1500mL/m ² /d iv/po。		x	x	x ^a				
G-CSF、5μg/kg/d sc			x	x	x	x	x	x
ジヌツキシマブβ(表 11 も参照)								
注入期間-1: 10mg/m ² /d ctn(48 時間)。		x	x					
注入期間 1: 10mg/m ² /d ctn(72 時間)。		x	x	x				
注入期間 2: 10mg/m ² /d ctn(96 時間)。	x	x	x	x				
略語:ctn=連続;G-CSF=顆粒球コロニー刺激因子;iv=静脈内;max=最大;po=経口;sc=皮下。								
a ジヌツキシマブβが与えられた場合にのみ適用する。								
サイクル A 内のタイミング	<ul style="list-style-type: none">・単回 iv ボーラスとしてのピンクリスチン 0h 1.5mg/m²(最大用量 2mg)。・カルボプラチン 0h 750mg/m² 標準サイズバッグを 5%デキストロース中で 1 時間かけて注入する。・エトポシド 1h 175mg/m² 標準サイズバッグを 0.9%生理食塩水中で 4 時間かけて注入する。・サイクル A の化学療法は、ピンクリスチンボーラスで開始し、カルボプラチン注入(1 時間)を直ちに開始し、その直後にエトポシド注入(4 時間)を行う。・ガバペンチンの開始は可変であり、ジヌツキシマブβの DL に依存する。・ガバペンチンは、ジヌツキシマブβの最初の投薬の 3 日前(-3 日目)に開始する。・ガバペンチンの投薬:10mg/kg/用量 po。・-3 日目:1×10mg/kg po;-2 日目:2×10mg/kg po;-1 日目:3×10mg/kg po。・ガバペンチンは、ジヌツキシマブβ注入の終了後 1 日目(+1 日目)に漸減する。・+1 日目:2×10mg/kg po;+2 日目:1×10mg/kg po;+3 日目:中止。・モルヒネ持続注入(30μg/kg/h)は、ジヌツキシマブβ注入の 1 時間前に開始する。・モルヒネ持続注入は、ジヌツキシマブβ注入の 2 日目から開始して漸減させることができる。・ジヌツキシマブβ注入の 1 時間前に開始する、解熱薬の連続的な共投薬及びジヌツキシマブβのための他の支持処置手段。附録 3 を参照されたい。・ジヌツキシマブβ注入は、2mL/h で開始する(詳細については、第 6.1 節を参照されたい)。							
小児の用量適応≤12kg	ピンクリスチン	0.05mg/kg/d iv				(ボーラス)		
	カルボプラチン	25mg/kg/d iv				(1 時間)		
	エトポシド	5.833mg/kg/d iv				(4 時間)		
略語:iv=静脈内。								

10

20

30

40

50

【表 H - 2】

用量の変更	
感染	・グレード 4:カルボプラチン及びエトポシドの用量を全用量の 75%に減らす。全用量のビンクリスチンを投与する。
肝毒性	・異常トランスアミナーゼの用量を変更しない。総ビリルビンが 26~50 $\mu\text{mol/L}$ である場合、50%用量のエトポシドを与え、総ビリルビンが ≥ 51 $\mu\text{mol/L}$ である場合、エトポシド及びビンクリスチンを省略する。肝機能が改善したら、その後のサイクルで通常の用量を再開する。カルボプラチンに対する用量変更は必要とされなかった。肝機能が改善したら、その後のサイクルで通常の用量を再開する。
神経毒性	・重度の便秘 NCI-CTCAE バージョン 5.0 グレード ≥ 3 又は重度の足取り/下垂症の場合、ビンクリスチンを除外する。回復した場合、その後のサイクルにおいて 66%用量で再開する。
腎機能	・正常な尿排出量である限り、変更は必要とされない。
任意の他の未解決のグレード ≥ 3 毒性	・治験依頼者又は CRO メディカルモニタと議論すること。

10

【0179】

6.3 準備／取り扱い／保管／アカウントビリティ

1. 治験責任医師又は被指名人は、受け取った全てのジヌツキシマブ β について輸送中に適切な温度条件が維持されていることを確認しなければならず、任意の不一致が報告され、ジヌツキシマブ β の使用前に解決される。

20

2. 試験に登録された患者のみが試験治療を受けることができ、認可された試験センタースタッフのみが試験治療を供給又は投与することができる。ジヌツキシマブ β は、治験責任医師及び認可された試験センタースタッフに限定された状態で、表示された保存条件に従って、安全で、環境的に制御され、監視される（手動又は自動）領域に保存されなければならない。

3. 治験責任医師、機関、又は医療機関の本部（該当する場合）は、ジヌツキシマブ β の説明責任、調停、及び記録の維持（すなわち、受領、調停、及び最終処分記録）に責任を負う。

4. 未使用のジヌツキシマブ β の最終的な処分についての更なる指針及び情報は、Pharmacy Manual に提供されている。

30

【0180】

治験責任医師、試験センタースタッフのメンバー、又は病院の薬剤師は、薬物説明責任フォームを使用して、全ての治験薬の受領及び配布の適切な記録を維持しなければならない。これらのフォームはいつでも検査に利用可能でなければならない。

【0181】

6.4 偏りを最小化するための対策：無作為化及び盲検化

これは非無作為化非盲検試験である。

【0182】

6.5 試験治療コンプライアンス

試験治療は、試験センターで適切に訓練されたスタッフの監督下で患者に投与される。

40

【0183】

6.6 併用療法

CRO メディカルモニタは、同時又は以前の療法に関して何らかの質問がある場合に連絡を取るべきである。

【0184】

除外された薬剤／療法のリストを附録 2 に提供する。

【0185】

神経障害性疼痛は、ジヌツキシマブ β の予想される副作用である。患者は、ガバペンチン及び IV モルヒネを受ける。患者が、ジヌツキシマブ β の第 1 の注入の間に顕著な疼痛を経験しない場合、IV モルヒネの使用は、治験責任医師の裁量に従って変更され得る。

50

解熱薬との共投薬を必要とする炎症性副作用が予想される。抗ヒスタミン性予防及び胃炎の防止が推奨される。これらの併用薬の投与のための指示は、附録3に含まれる。

【0186】

6.6.1 レスキュー医薬

ジヌツキシマブβは、アナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応を管理するために準備された医療専門家によって投与されなければならない。ジヌツキシマブβの注入は、完全な蘇生サービスが直ちに利用可能な環境で開始されなければならない。

【0187】

6.7 用量変更

化学療法毒性についての用量変更は、第6.2節に見出され得る。

【0188】

6.7.1 ジヌツキシマブβの用量変更に関する一般的ガイダンス

ジヌツキシマブβを用いる以前の経験は、その後のサイクルにおけるジヌツキシマブβ毒性の減少を示した。したがって、この試験において、ジヌツキシマブβ注入流速は、この節に記載される用量変更に従って、第1の治療サイクルにおいて減少又は中断され得る。ジヌツキシマブβ関連毒性のために2日を超える治療中断を必要とする患者は、治験依頼者又はCROメディカルモニタとの議論の後に試験を中止することができる。計画された投与期間の間に注入が中止されたか、又は流量が減少した場合、注入は、第6.7.1.1節に従って、元の注入速度まで戻され得るが、それより高くはない；治療期間は、計画されたようにサイクル当たりの用量を完了するために、計画された期間の20%延長され得る（例：5日＝120時間の期間が計画される場合、最大144時間の延長が許容される）（20%規則）。

【0189】

各サイクルにおいて安全に投与され得るジヌツキシマブβの総用量は、推奨されるRP2Dを規定するためにDMCによってモニタリングされ、考慮される。

【0190】

ジヌツキシマブβ用量の変更は、注入の流速を変化させるか、又は注入を中断することによって実施される。これは通常、NCI-CTCAEバージョン5.0に定義されているグレード3又は4の毒性の場合に起こる。

【0191】

6.7.1.1 ジヌツキシマブβ注入速度の変更

ジヌツキシマブβ関連グレード≥3毒性に対するジヌツキシマブβの注入速度の変更は以下の通りである：

- ・輸血により是正されたグレード≥3の血液毒性は変更せず、化学療法に伴うグレード≥3の白血球減少症は変更しない。

- ・ジヌツキシマブβ関連グレード≥3毒性については、以下に記載する場合を除き、ジヌツキシマブβ注入を中止する。

- －毒性が1日以内に支持的測定でグレード≤2に消散又は改善する場合、ジヌツキシマブβを50%の流速低下（1 mL/h）で再開して、処方された用量を完了することができる。患者が、12時間、より低い流速（すなわち、毒性がグレード≤2のままである）でジヌツキシマブβに耐える場合、用量は、100%の流速（2 mL/h）に増加され得る。計画された適用期間中に注入が中止されたか、又は流量が減少した場合、流量は2 mL/hを超えることができないが、計画されたようにサイクル当たりの用量を完了するために、計画された期間の20%だけ治療期間を延長することができる（例：5日＝120時間の期間が計画されている場合、最大144時間の延長が可能である）。20%延長時間の終了時に全用量が完了していない場合、注入を中止し、その時点で注入された全用量を記録すべきである。

- －毒性（グレード≥3）が再発する場合、100%の流速（2 mL/h）で投与を中止し、50%の注入速度（1 mL/h）で再開する。毒性が解決するか、又は補助的な手段でグレード≤2に改善する場合、より低い速度での処方された用量の注入が完了される。流

10

20

30

40

50

量は $2 \text{ mL} / \text{h}$ を超えることはできないが、治療期間は、計画されたようにサイクル当たりの用量を完了するために、計画された期間の 20% だけ延長されてもよい（例： $5 \text{ 日} = 120 \text{ 時間}$ の期間が計画される場合、最大 144 時間 の延長が許容される）

ー毒性（グレード ≥ 3 ）が、ジヌツキシマブ β がより低い流速で投与されている間に再発する場合、治療はそのサイクルの間中止される

【0192】

6. 7. 2 ジヌツキシマブ β 注入速度の変更を必要としない予想毒性

以下の予想毒性は、これらの毒性が治験責任医師、並びに患者及び親又は保護者によって許容可能であると判断されるならば、観察される場合に注入速度の修正を必要としない。

- ・グレード 3 の疼痛。
- ・グレード 3 の発熱。
- ・グレード 3 の悪心及び嘔吐及び下痢。
- ・グレード 2 の皮膚毒性（安定かつ耐容可能なままであるか、又は 24 時間 以内の治療 [例えば、 i v ジフェンヒドラミン] で改善する安定なグレード 3 の蕁麻疹を除く）。
- ・グレード 3 の電解質不均衡（特に、中枢神経系 [CNS] 症状及び後遺症の非存在下で低ナトリウム血症 $< 130 \text{ mmol} / \text{L}$ ）、これは、 24 時間 以内の治療で改善する。
- ・グレード 3 の肝毒性は、次のジヌツキシマブ β 治療コースの時間の前にグレード 1 に戻る。

・主観的所見のみ（例えば、刺痛、手の熱さ又は冷たさなど）を有するグレード 3 の神経毒性。

- ・パフォーマンス（ $30\% \sim < 50\%$ 、第 9. 2. 4 節参照）。
- ・着色あり又はなしの眼鏡で矯正可能な視覚調節障害。
- ・味の変化。

早期検出及び管理に関する指針を含む特定の生成物関連毒性は、附録 4 に記載されている。

【0193】

6. 7. 3 ジヌツキシマブ β 用量の漸増／漸減

ジヌツキシマブ β 用量の漸増及び漸減プロセス（用量設定プロセス）は、BOIN 法に従って生じた DLT の評価に基づく（19、19）。

【0194】

BOIN デザインの下では、用量を段階的に増加させるか、段階的に減少させるか、又は同じ累積用量レベルに維持するかの決定は、現在の累積用量レベルで観察された DLT 速度を、予め指定された毒性許容差と比較することによって決定される。観察された DLT 率が間隔の下限以下である場合、累積用量レベルを上昇させる。観察された DLT 率が間隔の上限以上である場合、累積用量は漸減される。観察された DLT 率が間隔内である場合、累積用量は同じままである。

【0195】

この臨床試験の目標 DLT 率は 33% であり、対応する予め指定されたジヌツキシマブ β 用量の漸増及び漸減境界は、それぞれ $0.260 (\lambda_e)$ 及び $0.395 (\lambda_d)$ である。用量が漸増するか、漸減するか、又は次のコホートについて同じままであるかを判定するために使用される観察された DLT 率は、現在の用量スケジュールで上記に定義された時間枠の間に DLT を経験した患者の数に基づく。観察された DLT 率が、

- ・ ≤ 0.260 では、ジヌツキシマブ β 用量を次のコホートについて漸増させる。
- ・ ≥ 0.395 では、ジヌツキシマブ β 用量は、次のコホートのために減量される。
- ・ $0.269 < x < 0.395$ では、ジヌツキシマブ β 用量は、次のコホートについて同じままである。

【0196】

最初の 2 人の患者を登録し、単独で評価した後、患者を 3 人の患者のコホートに登録し、評価する。所与の累積用量レベルを許容する最低 2 人の評価可能な患者が、次の累積用

10

20

30

40

50

量レベルに漸増することを決定する前に利用可能でなければならないことに留意されたい。評価可能な患者は、DLTなしで一次DLT観察期間を完了しているか、又はDLTを経験しているかのいずれかである。ある用量レベルで登録された全ての患者は、投薬変更決定を行う前に評価可能であるべきである。

【0197】

この設計では、用量スキップは起こらない。患者が、DLT以外の任意の理由で一次DLT観察期間を完了する前に中止される（したがって、観察されたDLT率計算について評価不可能である）場合、患者は交換される。交換された患者には、評価不可能な患者と同じ累積用量レベルが割り当てられる。

【0198】

用量漸増フェーズへの登録は、以下に定義される試験中止規則によって他に必要とされない限り、最大サンプルサイズ（GPOHコホート及びCOJE Cコホートの各々において25人の患者）に達するまで継続する。MTDは、化学療法と組み合わせて、標的DLT率に最も近い推定DLT率を有する累積ジヌツキシマブβ用量レベルとして定義される。

【0199】

ジヌツキシマブβ試験中止規則

各化学療法レジメンについてのジヌツキシマブβ用量設定プロセスは、以下のうちの1つまで繰り返される：

- ・ 評価可能な患者の所定の総数が含まれる。
- ・ 累積用量レベル1の毒性確率の点推定値は、33%を超える。
- ・ 10人の評価可能な患者を、同じ累積用量レベルで治療した。

【0200】

累積用量レベル1のジヌツキシマブβを用いるDLT評価期間の初期に、許容されない毒性又はDLTが観察される場合、累積用量レベル1の用量変更がDMCによって考慮される。

【0201】

6.8 試験終了後の治療

試験の終了後（第4.4節に定義されるように）、患者は、自身の医師の処置の下で継続する。

【0202】

8.0 試験治療の中止及び対象の中止／離脱

8.1 試験治療の中止

他の箇所で述べたように、対象が試験で経験するAEの性質及び頻度をモニタリングすることは、DMCの責任である。

【0203】

試験の用量漸増パートで試験治療を中止した患者は置き換えることができ（第8.3節を参照されたい）、試験の用量拡大パートの患者は置き換えられない。

【0204】

治療中止、フォローアップの時点で収集されるデータ、及び完了される必要がある任意の更なる評価については、SoA表（第1.1節）を参照のこと。

【0205】

8.1.1 用量制限毒性

用量設定プロセスのための毒性の評価は、各導入化学療法レジメンの最初の組み合わせサイクルの間に行われ、その結果、各化学療法サイクルは、ジヌツキシマブβと組み合わせて1回評価される。

【0206】

化学療法のジヌツキシマブβとの組み合わせのDLT評価期間は以下の通りである。

- ・ GPOHとジヌツキシマブβ：組み合わせの最初の2サイクル（N6、N5）；COJE Cとジヌツキシマブβ：組み合わせの最初の3サイクル（コースC、B、A）。

10

20

30

40

50

【0207】

図1を参照されたい：ジヌツキシマブβと組み合わせたGPOH又はCOJEC導入化学療法レジメンの試験治療コホートの模式図。

【0208】

DLTは、治療の中止につながるか、又は以下の基準のうちの1つを満たす、DLT評価期間中に起こるジヌツキシマブβ関連AEと定義される：

- ・グレード≥3の神経毒性
- ・グレード≥3の心毒性
- ・グレード4の、麻酔薬の連続注入及びリドカイン注入を含む他の補助的手段に反応しない、重篤で落ち着かない神経障害性疼痛。
- ・グレード≥3のキャピラリーリーク
- ・適切な流体管理にもかかわらずグレード4の低ナトリウム血症（ $<120\text{ mmol/L}$ ）。
- ・グレード4の皮膚毒性。
- ・グレード3の視覚毒性（すなわち、毒性スケール当たりの部分視力喪失）。
- ・以下のように定義される管理の変更をもたらす任意のグレード4の毒性（検査所見の異常又は非血液学的毒性）：化学療法の用量の低減又は次のサイクルの遅延（ジヌツキシマブβを用いるCOJECレジメンでは7日超、又はジヌツキシマブβを用いるGPOHレジメンでは14日超）。
- ・機械的換気／イオンチャネル型支援／血液濾過のための任意の集中処置室入院。
- ・疾患の進行に明らかに関連しない死亡（グレード5の毒性）。

【0209】

NCI-CTCAEバージョン5.0を、全ての重症度グレード付けに使用する。導入時間の延長及び化学療法用量の減少（グレード≤3の毒性による）は、DLTとは考えられないが、RP2Dを定義するためにDMCによってモニタされ、考慮される。

【0210】

8.2 中止規則

8.2.1 個別の患者の中止規則

患者は、以下の毒性が生じた場合、ジヌツキシマブβを中止し、試験治療を中止すべきである。

- ・グレード3（気管支痙攣）及び4（アナフィラキシー）のアレルギー反応。
- ・グレード≥3の血清病
- ・グレード4の、麻酔薬の連続注入及びリドカイン注入を含む他の補助的手段に反応しない、重篤で落ち着かない神経障害性疼痛。
- ・以下の神経毒性のいずれか：
- ・ジヌツキシマブβ療法を完了してから>2週間後に、日常活動を妨げるグレード3の感覚変化。
- ・グレード3の他覚的運動衰弱。
- ・グレード3の視覚毒性（すなわち、毒性スケール当たりの部分視力喪失）。
- ・適切な流体管理にもかかわらずグレード4の低ナトリウム血症（ $<120\text{ mmol/L}$ ）。
- ・グレード4の毛細血管漏出症候群（グレード4は人工呼吸器サポートを含む）。
- ・グレード4の皮膚毒性。
- ・グレード≥3の心毒性
- ・患者は、国際神経芽細胞腫奏効基準（INRC）により定義された疾患の進行が起こった場合、プロトコルを中止する（附録6（18）を参照）。
- ・ジヌツキシマブβを含む治療サイクルの開始が、中毒のために1週間を超えて（ジヌツキシマブβを用いるCOJECレジメン）又は2週間を超えて（ジヌツキシマブβを用いるGPOHレジメン）遅延されなければならない場合、患者はプロトコルを中止する。試験責任医師とメディカルモニタとの間に同意がない限り、遅延の理由、患者の安全性及び

健康に基づいて患者を継続する。

【0211】

8.2.2 試験中止規則

以下の毒性事象は、患者登録の保留を引き起こし、以下を有する患者が存在する場合、DMCによる精査を引き起こす。

- ・グレード4の神経学的毒性。
- ・グレード4の心臓毒性。
- ・任意の治療関連死（グレード5毒性）。

【0212】

DMCは、上記の毒性事象のいずれかについて通知される。その時点で試験中の患者は、試験治療を継続する。 10

【0213】

DMCは次のことを決定する。

- ・修正を伴う又は伴わない試験の継続、又は
- ・治療コホートの終了、又は
- ・全試験の終了。
- ・現在試験中の患者に関連する手順の修正。

【0214】

8.3 試験からの患者の中止／離脱

・親又は法的保護者は、患者を試験からいつでも撤退させることができるか、又は安全性、行動、コンプライアンス、若しくは管理上の理由で、治験責任医師の裁量でいつでも撤退させることができる。 20

・親又は法定後見人が同意を取り下げた場合、将来の情報の開示のために、治験依頼者は、かかる同意の取り下げの前に収集された任意のデータを保持し、使用し続けることができる。

・親又は法定後見人が試験から患者を撤退させる場合、患者は、採取されたが検査されていない任意の試料の破棄を要求することができ、治験責任医師は、これを試験センターの試験記録に記録しなければならない。

・INRCによる進行性疾患（附録6を参照されたい）。

・プロトコル療法からの除去を必要とする有害事象又は毒性。 30

・治験責任医師の意見で継続的な参加を認めないノンコンプライアンス。

・治験依頼者が試験を終了する。

・試験中止、フォローアップの時点で収集されるデータ、及び完了される必要がある任意の更なる評価については、SOA表（第1.1節）を参照されたい。

【0215】

患者が一次観察期間に評価不可能であると考えられる場合、必要な数の評価可能な患者よりも少ない場合、現在のコホートへの新しい患者の登録が考慮される。

【0216】

患者が、中止前にDLTを経験することなく、DLT期間の75%の日数を完了する前に試験から中止される場合、更なる患者が、その累積用量に加えられ得る。 40

【0217】

治療に関連する毒性の理由のためにDLT期間中に計画された用量の75%未満を受けた患者は、メディカルモニタ（メディカルモニタ）によって審査される。

【0218】

8.4 追跡不能

患者が必要な試験訪問のために診療所に戻ることができない場合、以下の行動をとらなければならない。

・試験センターは、患者に連絡を取り、見逃した訪問をできるだけ早く再スケジュールし、割り当てられた訪問スケジュールを維持することの重要性について患者に助言し、患者が試験を継続することを望むか、及び／又は継続すべきかを確認しなければならない。 50

・患者が追跡不能になったとみなされる前に、治験責任医師又は被指名人は、患者との連絡を取り戻すためにあらゆる努力をしなければならない（可能な場合、3回の電話、及び必要に応じて、患者の最後に知られた郵送先住所又は現地の同等の方法への証明された手紙）。これらの接触の試みは、患者の医療記録に文書化されるべきである。

【0219】

9.0 患者に到達不可能であり続ける場合、患者が試験から撤退したとみなされる。

【0220】

8.0 試験評価及び手順

・試験手順及びそれらのタイミングを表5（GPOH）及び表6（COJEC）に要約する。

・プロトコルの免除又は免除は許可されない。

・即時の安全性の懸念は、患者が試験治療を継続すべきか又は中止すべきかを判定するために、発生又は認識時に直ちに治験依頼者と議論されるべきである。

・SoA表（第1.1節）に明記されているものを含む試験設計要件の順守は、試験実施に不可欠であり、必要とされる。

・可能性のある患者が全ての適格性基準を満たすことを確認するために、全てのスクリーニング評価を完了し、再検討しなければならない。治験責任医師は、スクリーニングされた全ての患者の詳細を記録し、適用可能な場合、適格性を確認するか、又はスクリーニング失敗の理由を記録するために、スクリーニングログを維持する。

・患者の日常的な臨床管理（例えば、血球数）の一部として行われ、ICFの署名前に得られた手順は、手順がプロトコル指定の基準を満たし、SoA表（第1.1節）に定義された時間枠内で行われたという条件で、スクリーニング又はベースライン目的のために利用され得る。

・試験の期間にわたって各患者から収集された血液の最大量は、ICF及び治験室マニュアルに含まれる。

【0221】

9.1.1 スクリーニング

スクリーニング期間は、同意書の署名日から開始し、21日以内に完了する必要がある。

【0222】

ステージM神経芽細胞腫の診断を確立するために必要とされる検査、及びスクリーニング期間に必要とされる同意書の署名前に行われる他の検査は、繰り返される必要はない。許容可能な画像品質（試験センターによって評価される）を有する試験センターに照会された患者は、検査を繰り返す必要がない。

【0223】

9.1.1.1 基本的な患者の特徴の評価

・完全な医療／手術歴。

・併用薬。

・理学的検査。

・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）。

・体重。

・身長。

・パフォーマンスステータス。

・疼痛評価（附録5を参照）。

【0224】

9.1.1.2 疾患評価

スクリーニング前の期間に疾患を評価するために実施されなかった検査は、利用可能な疾患評価調査の全セットを有するために完了される必要がある。

・原発腫瘍の撮像（コンピュータ断層撮影 [CT] ／磁気共鳴撮像 [MRI] ）。

・脳の撮像（CT／MRI）。

- ・全身¹²³I-メタヨードベンジルグアニジン単一光子放射断層撮影(¹²³I-MIBG SPECT)。
- ・2つの骨髓穿刺液。
- ・2つの骨髓トレフィン生検。
- ・尿中カテコールアミン代謝物。
- ・腫瘍生検及び組織学。
- ・神経芽細胞腫の診断が、原発腫瘍の生検ではなく、尿中カテコールアミンの上昇とともに骨髓中の神経芽細胞腫細胞の存在によって確立される場合、腫瘍生検及び組織学は必要とされない。
- ・MYCN増幅の決定。
- ・乳酸脱水素酵素(血清乳酸脱水素酵素)及びフェリチンレベル。

【0225】

これらの疾患評価のための一部の検査は、患者が最初の化学療法サイクル(ジヌツキシマブβなし)を開始する必要がある前に完了していない場合がある。特に、組織病理学、免疫組織化学、MYCN状態及び時にはMIBGスキャンは、より多くの時間を要する場合があります、導入化学療法(ジヌツキシマブβなし)の開始中に実施され得る。

【0226】

MIBG陰性神経芽細胞腫の場合、^[18F]-フルオロデオキシグルコース-ポジトロン放出断層撮影を実施すべきである。

【0227】

これらの評価は、改訂された国際神経芽細胞腫奏効基準(18)に従う。

【0228】

9.1.1.3 ベースライン器官機能及び治験室検査

- ・心機能を心エコー検査及び12誘導ECGによって評価して、駆出率及び心調律を決定する。ベースラインは、アントラサイクリンからの予想される心臓毒性及び予想外の毒性を評価するために重要である。
- ・聴覚検査は、特にシスプラチンによる聴器毒性を評価するためにベースラインで重要である。
- ・肺機能検査(PFT)は、検査に従うことができる患者に対して行われる。室内空気での酸素飽和度は、PFTに従うことができない患者においてPFTに取って代わることができる。この重要なベースライン情報は、BuMeI高用量化学療法(HDC)後の長期毒性評価にも必要である。
- ・全血球数(ヘモグロビン、血小板、示差的[好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球]を有する白血球)並びにクレアチニン及び／又はシスタチンCクリアランス、ナトリウム、カリウム、塩化物、ALT、AST、総ビリルビン、クレアチニン及び／又はシスタチンC、C反応性タンパク質(CRP)を含む生化学は、血液学的、肝臓及び腎臓のベースライン特性を評価する。
- ・妊娠の可能性のある女性患者における妊娠検査。
- ・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、B型肝炎及びC型肝炎感染。

【0229】

プレスクリーニング期間に実施された検査は、スクリーニング期間に繰り返される必要はない。これらの検査は、最初の化学療法サイクルを開始する前に完了されるべきである。

【0230】

9.1.1.4 免疫パラメータのベースライン状態

試験治療による免疫調節をベースラインと比較するために、以下のパラメータの評価がベースラインで必要とされる。

- ・免疫表現型。
- ・遺伝子型決定、多型、キラー免疫グロブリン様受容体(KIR)／KIR-リガンドミスマッチ。

10

20

30

40

50

- ・ H A C A、補体依存性細胞傷害（C D C）及び A D C C。

【 0 2 3 1 】

9 . 1 . 2 化学療法サイクルの開始前のジヌツキシマブβなしでの評価

- ・ 理学的検査。
- ・ バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）。
- ・ 体重。
- ・ パフォーマンスステータス。
- ・ 疼痛評価。
- ・ 全血球数：ヘモグロビン、血小板、白血球と分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球）。
- ・ 生化学：ナトリウム、カリウム、塩化物、A L T、A S T、総ビリルビン、クレアチニン及び／又はシスタチン C、C R P。
- ・ 妊娠の可能性のある女性患者における妊娠検査。
- ・ A E。
- ・ 併用薬。
- ・ 心機能を心エコー検査及び 1 2 誘導 E C G によって評価して、駆出率及び心調律を決定する。ベースラインは、アントラサイクリンからの予想される心臓毒性及び予想外の毒性を評価するために重要である。
- ・ 聴力検査。
- ・ クレアチニン及び／又はシスタチン C クリアランス。

10

20

【 0 2 3 2 】

これらの評価は、1 日目の化学療法の最初の投薬の前に利用可能であるべきである。情報は、最初の投薬の 9 6 時間前までに収集することができる。

【 0 2 3 3 】

9 . 1 . 3 ジヌツキシマブβを用いる化学療法サイクルの開始前の評価

以下の安全性評価は、1 日目の化学療法の最初の投薬の前に利用可能である。情報は、化学療法の最初の投薬の 9 6 時間前までに収集することができる。治療を行うことができるかどうか、用量適応が必要かどうかを評価し、薬物用量を計算するための情報が必要である。

- ・ 理学的検査。
- ・ バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）。
- ・ パフォーマンスステータス。
- ・ 全血球数：ヘモグロビン、血小板、白血球と分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球）。
- ・ 生化学：ナトリウム、カリウム、塩化物、A L T、A S T、総ビリルビン、クレアチニン及び／又はシスタチン C、及び C R P。
- ・ 妊娠の可能性のある女性患者における妊娠検査。
- ・ アントラサイクリン含有化学療法サイクルの前の心エコー検査及び 1 2 誘導 E C G。
- ・ シスプラチン又はカルボプラチンを含む化学療法サイクルの前の聴力検査。

30

40

【 0 2 3 4 】

以下の手順を、化学療法の最初の投薬の前に、サイクルの 1 日目に行う。

- ・ 理学的検査。
- ・ バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）。
- ・ パフォーマンスステータス。
- ・ 疼痛評価（附録 5 を参照）。
- ・ A E。
- ・ 併用薬は文書化されなければならない。

【 0 2 3 5 】

9 . 1 . 3 . 1 ジヌツキシマブβを用いない化学療法中の評価

- ・ 毎日の健康診断。

50

- ・毎日のバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）。
- ・毎日の体重。
- ・パフォーマンスステータスの毎日の文書化。
- ・毎日の疼痛評価（附録 5 を参照）。
- ・毎日の A E 評価。
- ・併用薬の毎日の文書化。

【0236】

毎日の評価を 1 日目に開始し、化学療法の最終日まで継続する。

- ・化学療法の最終日の全血球数及び生化学。全血球数：ヘモグロビン、血小板、白血球と分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球）。生化学：ナトリウム、カリウム、塩化物、A L T、A S T、総ビリルビン、クレアチニン及び／又はシスタチン-C、並びに C R P。

10

【0237】

9. 1. 3. 2 ジヌツキシマブβを用いる化学療法の間の評価

- ・毎日の健康診断。
- ・毎日のバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）。
- ・毎日の体重。
- ・パフォーマンスステータスの毎日の文書化。
- ・毎日の疼痛評価（附録 5 を参照）。
- ・毎日の A E 評価。
- ・併用薬の毎日の文書化。

20

【0238】

毎日の評価を 1 日目に開始し、化学療法の最終日又はジヌツキシマブβの最終日のいずれか最後に来る日まで継続する。

- ・ジヌツキシマブβ注入の開始及び終了：全血球数及び生化学：全血球数：ヘモグロビン、血小板、白血球（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球）、差異あり。生化学：ナトリウム、カリウム、塩化物、A L T、A S T、総ビリルビン、クレアチニン及び／又はシスタチンC、C R P。
- ・免疫表現型検査：2つの試料を採取する：ジヌツキシマブβ注入の1日目（投薬前）及び最終日（注入の終了）。
- ・P K、C D C 及び A D C C のための試料は、ジヌツキシマブβ注入の1日目（投薬前）及び最終日（注入終了）に採取されなければならない。
- ・H A C A。

30

【0239】

9. 1. 3. 3 ジヌツキシマブβを用いない及び用いる化学療法後の評価

有害事象及び併用薬の文書化は、次のサイクルの前の訪問時に化学療法終了後又はジヌツキシマブβで1回行われる。

【0240】

9. 1. 3. 4 導入治療中評価

治療中の疾患評価には以下の検査が含まれる。

- ・¹²³I-M I B G S P E C T。
- ・両側性骨髄穿刺液（ベースラインで陰性の場合も繰り返す）。
- ・両側性骨髄トレフィン生検（ベースラインで陰性の場合も繰り返す）。
- ・尿中カテコールアミン代謝物。

40

【0241】

M I B G 陰性神経芽細胞腫を有する患者において、¹²³I-M I B G S P E C T を [¹⁸F]-フルオロデオキシグルコース-ポジトロン放出断層撮影に置き換える。

【0242】

タイムポイント：

ジヌツキシマブβによるG P O H 導入：1回目のN 6 化学療法サイクル後。2回目のN

50

5 サイクルの前。

【0243】

ジヌツキシマブβによるC O J E C 導入：2 回目のBー化学療法後サイクル。2 回目のA 化学療法サイクルの前。

- ・理学的検査。
- ・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）。
- ・体重。
- ・パフォーマンスステータスの文書化。
- ・A E 評価。
- ・併用薬の文書化。
- ・全血球数及び生化学。

10

全血球数：ヘモグロビン、血小板、白血球と分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球）。

生化学：ナトリウム、カリウム、塩化物、A L T、A S T、総ビリルビン、クレアチニン及び／又はシスタチンC、C R P。

- ・心エコー検査。

【0244】

9 . 1 . 3 . 5 導入治療評価終了（＝導入終了）

H D C 前の導入の終わりの疾患評価は、以下の検査、前処理レジメンの開始前の4 週間の期間を含む。

20

- ・¹²³I-M I B G S P E C T。

- ・M R I / C T（1 . 脳、ベースラインで陰性の場合も；2 . 原発腫瘍）。
- ・両側性骨髄穿刺液（ベースラインで陰性の場合も繰り返す）。
- ・両側性骨髄トレフィン生検（ベースラインで陰性の場合も繰り返す）。
- ・尿中カテコールアミン代謝物。

【0245】

最初の調査でM I B G 陰性神経芽細胞腫を有する患者において、¹²³I-M I B G S P E C T を [¹⁸F]ー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に置き換える。

【0246】

30

更なる安全性評価が必要である。

- ・理学的検査。
- ・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）。
- ・体重。
- ・パフォーマンスステータスの文書化。
- ・A E。
- ・併用薬の文書化。
- ・心エコー検査。
- ・12 誘導E C G。
- ・聴力検査。

40

- ・P F T / O₂ 室内空気での飽和。

- ・全血球数及び生化学：

全血球数：ヘモグロビン、血小板、白血球と分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球）。

生化学：ナトリウム、カリウム、塩化物、A L T、A S T、総ビリルビン、クレアチニン及び／又はシスタチンC、C R P。

- ・妊娠の可能性のある女性患者における妊娠検査。
- ・H A C A。

【0247】

導入後にH D C を継続せず、難治性疾患のために代替療法を続行する患者の場合、導入

50

終了来院は、試験終了来院としても機能する。維持治療を含むがこれに限定されない試験後のがん治療、詳細（通常、がん治療の種類及び量／期間）を記録する。

【0248】

9.1.3.6 評価HDCの100日後（試験終了）

HDC訪問後の100日目が試験の終了である。評価の時点は、HDC後の正確な100日目前後の±2週間の時間枠内に入り得る。

【0249】

HDCの100日後の疾患評価は、以下の検査を含む。

・¹²³I-MIBG SPECT。

・MRI／CT（1. 脳、ベースラインで陰性の場合も；2. 原発腫瘍）。

・両側性骨髄穿刺液（ベースラインで陰性の場合も繰り返す）。

・両側性骨髄トレフィン生検（ベースラインで陰性の場合も繰り返す）。

・尿中カテコールアミン代謝物。

10

【0250】

最初の調査でMIBG陰性神経芽細胞腫を有する患者において、¹²³I-MIBG SPECTを [¹⁸F]-フルオロデオキシグルコース-ポジトロン放出断層撮影に置き換える。

【0251】

更なる安全性評価が必要である。

・理学的検査。

・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）。

・体重。

・パフォーマンスステータスの文書化。

・AE。

・併用薬の文書化。

・心エコー検査。

・12誘導ECG。

・聴力検査。

・PFT／O₂室内空気での飽和。

・全血球数及び生化学：全血球数：ヘモグロビン、血小板、白血球（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球）。

20

生化学：ナトリウム、カリウム、塩化物、ALT（SGPT）、AST（SGOT）、総ビリルビン、クレアチニン及び／又はシスタチンC、並びにCRP。

・妊娠の可能性のある女性患者における妊娠検査。

・HACA：1試料を採取する。試料を処理し、保存する。

30

【0252】

9.2 有効性評価

全ての有効性評価の計画された時点は、SoA表（第1.1節）に提供される。

【0253】

撮像、骨髄穿刺液／生検及び血液評価を実施して、腫瘍奏効を評価する。治験責任医師は、当たりの患者の奏効の決定を担当する（附録6を参照）。評価される腫瘍奏効パラメータには以下が含まれる。

40

・最良の全奏効（CR、部分奏効[PR]、小奏効[MR]、安定疾患[SD] [12週間持続]、又は疾患進行）。

・ORR（CR+PR）。

・臨床的有效率（CBR）（CR又はPR又はMR又はSD [少なくとも12週間持続する]）。

・奏効の期間又はSDの期間。

【0254】

試験観察期間中の増悪期間、無増悪生存、及びOSの時間事象エンドポイントも評価す

50

る。

【0255】

9.2.1 撮像

スクリーニング時に、患者は全身¹²³I-MIBG SPECTスキャンを受ける。最初の調査でMIBG陰性神経芽細胞腫を有する患者については、¹²³I-MIBG SPECTスキャンは、その後の評価で患者において [¹⁸F]-フルオロデオキシグルコース-ポジトロン放出断層撮影で置き換えられる。

【0256】

これらの評価は、改訂INRC（附録6を参照）に従う。

【0257】

脳及び原発腫瘍のMRI又はCTを、示されるように実施する。造影脳MRIが好ましいが、MRI造影剤が禁忌である場合、造影剤なしのMRI又は造影剤あり／なしのCTが許容可能である。

【0258】

9.2.2 骨髄穿刺液及び生検

骨髄及び細針吸引液中の腫瘍細胞の検出及び定量化のために、細針吸引液によって得られた材料に対して、骨髄診断に使用される抗GD2抗体、並びにNB84a、抗CD56及び抗S-100が推奨される。

【0259】

9.2.3 疼痛グレード付け

顔の疼痛の尺度は、試験の間の時点で患者が感じる疼痛のレベルを示すために、親又は保護者から質問する際に患者のために使用される。2の増分での0～10のスケール（0は疼痛なし、10は非常に強い疼痛である）でのグレード付けの指針となる写真が、患者日誌に含まれる。

【0260】

加えて、疼痛評価スコアは、附録5に含まれる疼痛評価スコアの使用によって、親又は保護者及び／又は治験責任医師によって評価される。

【0261】

9.2.4 パフォーマンスステータス

毎日の活動のパフォーマンスは、＜16歳の患者についてはランスキープレイパフォーマンススケール、及び＞16歳の患者についてはカルノフスキーパフォーマンススケールを使用して評価される。

【0262】

9.3 安全性評価

全ての安全性評価の計画された時点を表5（GPOH）及び表6（COJEC）に示す。

【0263】

9.3.1 人口学的統計及び病歴

人口学的統計並びに関連する医学及び手術歴は、CRFに記録される。

【0264】

9.3.2 理学的検査

- ・スクリーニング時に、完全な理学的検査は、最低でも、心血管系、呼吸器系、胃腸系、及び神経系の評価を含む。
- ・その後の評価では、簡単な理学的検査は、少なくとも、皮膚、肺、心血管系、及び腹部（肝臓及び脾臓）の評価を含む。
- ・耳毒性を捕捉するために聴力検査を行う。
- ・治験責任医師は、以前の重篤な病気に関連する臨床徴候に特別な注意を払うべきである。

【0265】

9.3.3 バイタルサイン

- ・口腔内温度、脈拍数、及び血圧を評価する。
- ・血圧及び脈拍の測定は、完全に自動化された装置で評価される。マニュアル技術は、自動化デバイスが利用可能でない場合にのみ使用される。
- ・血圧及び脈拍の測定の前に、注意散漫のない静かな設定（例えば、テレビ、携帯電話）で患者を少なくとも5分間休ませるべきである。
- ・バイタルサイン（治験室検査のために採血前に採取される）は、1回の脈拍及び3回の血圧測定からなる。

【0266】

9.3.4 身長及び体重

身長（スクリーニングのみ）及び体重を測定し、試験センターの標準手順に従って記録する。

【0267】

9.3.5 心エコー図

心機能は、スクリーニング／ベースラインで心エコー図によって評価される。臨床徴候又は症状によって示される場合、追加の心臓撮像が行われてもよい。同じ撮像モダリティが、追加の撮像のために使用されるべきである。

【0268】

9.3.6 心電図

心拍数を自動的に計算し、PR、QRS、QT、及びQTcF（Fridericiaの式に対して補正されたQT）間隔を測定するECG機械を使用して、SoA表（第1.1節）に概説されるように、単一の12誘導ECGを得る。

【0269】

9.3.7 肺機能検査

肺機能検査は、検査に従うことができる患者に対して実施される。室内空気での酸素飽和度は、PFTに従うことができない患者においてPFTに取って代わることができる。この重要なベースライン情報は、HDC BuMeI投与後の長期毒性評価にも必要である。

【0270】

9.3.8 臨床安全性治験室評価

・治験室検査が行われるべきである－タイミング及び頻度についてはSoA表（第1.1節）を参照されたい。

・治験責任医師は、治験室報告を精査し、この精査を文書化し、CRFのAEセクションにおいて試験中に発生する任意の臨床的に顕著な（CS）変化を記録しなければならない。治験室報告は、ソース文書とともに提出されなければならない。臨床的に顕著な異常な治験室所見は、治験責任医師によって患者の状態について予想されるよりも重篤であると判断されない限り、基礎疾患と関連しないものである。

・試験への参加中又はジヌツキシマブβの最後の投薬後30日以内に臨床的に顕著に異常であると考えられる値を有する全ての治験室検査は、値が正常若しくはベースラインに戻るか、又は治験責任医師若しくはメディカルモニタによってもはやCSと考えられなくなるまで繰り返されるべきである。

－かかる値が、治験責任医師によって妥当であると判断された期間内に正常／ベースラインに戻らない場合、病因が特定され、治験依頼者に通知されるべきである。

－全てのプロトコルに必要な治験室評価は、治験室マニュアル及びSoA（第1.1節）に従って行われなければならない。

－機関の現地の治験室で実施された非プロトコル指定の治験室評価からの検査値が、患者管理の変更を必要とするか、又は治験責任医師によってCSとみなされる場合（例えば、SAE若しくはAE又は用量変更）、結果はCRFに記録されなければならない。

【0271】

異常な検査値又は検査結果は、それらが臨床徴候又は症状を導入する場合にのみAEを構成し、CSとみなされ、療法を必要とし（例えば、輸血を必要とする血液学的異常）、

10

20

30

40

50

又はジヌツキシマブβ若しくは化学療法の中止を必要とする。可能な場合は常に、報告する治験責任医師は、検査用語ではなく臨床用語（例えば、貧血対低ヘモグロビン値）を使用する。

【0272】

9.4 有害事象

有害事象は、患者によって（又は適切な場合、介護者、代理人、又は参加者の法的に認可された代表者によって）報告される。

【0273】

治験責任医師及び任意の被指名人は、AE又はSAEの定義を満たす事象を検出、文書化、及び記録する責任があり、重篤であり、試験治療又は試験手順に関連すると考えられるか、又は患者に試験治療を中止させた追跡調査AEの責任があり続ける（第8.0節を参照）。

【0274】

9.4.1 AE及びSAE情報を収集する時間及び頻度

全てのAE及びSAEは、ICFの署名から、SoA表（第1.1節）に指定された時点での治療終了まで収集される。

【0275】

試験治療の開始前であるが、同意書を得た後に始まる徴候及び症状は、AEセクションではなく、CRFの病歴／現在の医学的状态セクションに記録される。

【0276】

全てのSAEを記録し、24時間以内に治験依頼者又は被指名人に報告する。治験責任医師は、入手可能になってから24時間以内に、任意の更新されたSAEデータを治験依頼者に提出する。

【0277】

治験責任医師は、試験参加の終了後にAE又はSAEを積極的に求める義務はない。しかしながら、治験責任医師が、患者が試験から解放された後の任意の時点で、死亡を含む任意のSAEを知り、その事象が試験治療又は試験参加に合理的に関連すると考える場合、治験責任医師は、治験依頼者に迅速に通知しなければならない。

【0278】

9.4.2 AE及びSAEを検出する方法

AE及び／又はSAEを検出する際にバイアスを導入しないように注意する。AEの発生について質問するための好ましい方法は、患者のオープンエンドで非導入的な口頭による質問である。

【0279】

9.4.3 AE及びSAEの追跡

最初のAE／SAE報告の後、治験責任医師は、その後の訪問／接触時に各患者を事前に追跡することを要求される。全てのSAEは、消散、安定化、事象が別の方法で説明されるまで、又は患者が追跡不能になるまで（第8.4節に定義されるように）追跡される。

【0280】

9.4.4 SAEの規制報告要件

・治験責任医師によるSAEの治験依頼者への迅速な通知は、患者の安全性及び臨床試験中の試験治療の安全性に対する法的義務及び倫理的責任を満たすために必須である。

・治験依頼者は、地域の規制当局及び他の規制当局の両方に、臨床試験中の試験治療の安全性について通知する法的責任を有する。治験依頼者は、規制当局、治験審査委員会（IRB: Institutional Review Boards）／独立倫理委員会（IEC: Independent Ethics Committees）、及び治験責任医師への安全性報告に関する国固有の規制要件に従う。

・治験責任医師の安全性報告は、地域の規制要件及び治験依頼者の方針に従って、疑われる予想外の重篤な有害反応（SUSAR）について準備され、必要に応じて治験責任医師

10

20

30

40

50

に転送されなければならない。

・治験依頼者から S A E 又は他の特定の安全性情報（例えば、S A E の要約又はリスト）を記載する治験責任医師安全性報告を受け取る治験責任医師は、審査し、次いでそれを治験薬概要書とともにファイルし、現地の要件に従って適切な場合、I R B / I E C に通知する。

【0281】

9.4.5 妊娠

・[女性患者、及び示される場合、男性患者の女性パートナー]における全ての妊娠の詳細を、ジヌツキシマブβの開始後、及びジヌツキシマブβを中止した1年後まで収集する。

・妊娠が報告された場合、治験責任医師は、妊娠を検査してから24時間以内に治験依頼者に知らせるべきである。

・異常妊娠転帰（例えば、自然流産、胎児死亡、死産、先天異常、及び異所性妊娠）は、S A E とみなされる。

【0282】

9.5 過量投薬の治療

ジヌツキシマブβ過剰投薬の症例は報告されていない。過剰投薬の場合、患者は、有害反応の徴候又は症状について注意深く観察されるべきであり、必要に応じて、支持処置が施されるべきである。

【0283】

加えて、治験責任医師は

・C R O メディカルモニタに直ちに連絡する。

・ジヌツキシマブβがもはや全身的に検出され得なくなるまで、任意のA E / S A E 及び検査所見の異常について患者を綿密にモニタリングする。

・C R O メディカルモニタによって要求された場合、P K 分析のための血漿試料を得る（ケースバイケースで決定される）。

・過剰用量の量並びに過剰用量の期間をC R F に記録する。

・A E 報告及び過剰摂取の報告において、ジヌツキシマブβのバッチ数を記録する。

【0284】

投薬の中断又は用量の変更に関する決定は、患者の臨床評価に基づいてC R O メディカルモニタと相談して治験責任医師によって行われる。

【0285】

C O J E C 及びG P O H 導入治療の過剰投薬を記録する。

【0286】

9.6 薬物動態

9.6.1 ジヌツキシマブβ濃度測定のための血液試料の収集

血液試料は、直接静脈穿刺又は前腕静脈に挿入された留置カニューレ、又は挿入された場合は二重管腔中心線のいずれかによって採取される。投薬前及び投薬と同日に収集した血液試料は、薬剤注入に使用した腕とは反対側（反対側）の腕に収集することができる。

【0287】

単一管腔カテーテルが使用される場合、試料を採取する前に5 mL の血液を抜き取る。施設の標準によって許容される場合、10 mL の生理食塩水でフラッシュする。

【0288】

中心静脈ラインで作業する場合、サンプリングは、施設の標準に従って慎重に行わなければならない。

【0289】

公称収集時間からの許容可能な収集時間窓が表12に含まれている。血液収集（試料当たりの血液容量を含むが、これに限定されない）、処理、保存、及び生物学的分析治験室への輸送についての更なる詳細な指示は、Laboratory Manual に記載される。

10

20

30

40

50

【0290】

各試料収集の実際の日付及び時間（24時間の時計時間）を、試験治療の注入の開始日／時間及び終了日／時間（並びに存在する場合、任意の中断の開始及び終了時間）とともに記録する。

【表12】

表12 ジヌツキシマブβ濃度測定のための血液試料収集

療法コース(注入期間)	試料名	公称 PK 試料収集時間	収集時間ウィンドウ
2 日 (24 時間注入の)	投薬前	投薬前(0 時間)	-2 時間
	注入の終了	2 回目の注入の終了(48 時間) +2 時間	±30 分 (EOI の 1.5～2.5 時間後)
3 日 (24 時間注入の)	投薬前	投薬前(0 時間)	-2 時間
	注入の終了	3 回目の注入の終了(72 時間) +2 時間	±30 分 (EOI の 1.5～2.5 時間後)
4 日 (24 時間注入の)	投薬前	投薬前(0 時間)	-2 時間
	注入の終了	4 回目の注入の終了(96 時間) +2 時間	±30 分 (EOI の 1.5～2.5 時間後)
5 日 (24 時間注入の)	投薬前	投薬前(0 時間)	-2 時間
	注入の終了	5 回目の注入の終了(120 時間) +2 時間	±30 分 (EOI の 1.5～2.5 時間後)
7 日 (24 時間注入の)	投薬前	投薬前(0 時間)	-2 時間
	注入の終了	7 回目の注入の終了(168 時間) +2 時間	±30 分 (EOI の 1.5～2.5 時間後)

略語:EOI=注入終了;PK=薬物動態。

【0291】

9.6.2 血清PK試料中のジヌツキシマブβ濃度の決定

血清中のジヌツキシマブβ濃度の決定のための試料は、適切な検証された生物分析方法を使用して、治験依頼者の責任下で生物分析治験室によって分析される。

【0292】

生物分析治験室の標準操作手順（SOP）の基準（すなわち、受領時の条件、安定性など）を満たす試料は、生物分析治験室のSOP、有効な方法、及び生物分析試料分析計画に従って分析される。生物分析方法及びバッチ性能の完全な詳細は、別の生物分析報告書に記載される。

【0293】

9.6.3 薬物動態パラメータの計算

まばらな試料（投薬前及び注入の終わり）のみを収集する。したがって、非コンパートメント分析は、本試験の一部として行われない。

【0294】

9.7 薬力学

9.7.1 免疫表現型検査

血液試料（2～3 mL）を、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）を含有する試料管に収集する。各試料収集の実際の日付及び時間（24時間クロック時間）を記録する。血液試料の処理、保存及び輸送の詳細は、Laboratory Manualに記載されている。

【0295】

フローサイトメトリー分析を、局所手順に従って実施する。試料調製の間の細胞損失を

防ぐために、全血溶解技術を使用することが推奨される。

【0296】

免疫表現型分析は、参加する試験センターの試験室で行われ、3つの集団を含む。

- ・NK細胞（CD16+／CD56+NK細胞）。
- ・CD8 T細胞（CD8+／CD3+T細胞）。
- ・CD4 T細胞（CD4+／CD3+T細胞）。

【0297】

データを局所的に分析し、結果を亜集団1μL当たりの絶対細胞数として記録する。

【0298】

9.8 遺伝学

9.8.1 Fcγ受容体多型及びKIR／KIRリガンド分析

血液試料（2mL）は、サイクル1の1日目（最低2mL）に、表5及び表6に含まれる時点で、EDTAを含有する試料管に収集される。各試料収集の実際の日付及び時間（24時間クロック時間）を記録する。血液試料は、24時間以内に分析のために送られるべきである。血液試料の処理、保存、及び輸送の詳細は、Laboratory Manualに記載されている。

【0299】

9.8.2 バイオマーカー。

HACA、CDC及びADCCを含むバイオマーカーの測定のための血液試料は、表5及び表6に含まれる時点で収集される。バイオマーカー試料の収集、調製、取り扱い、保存、及び出荷の詳細は、別個の治験室マニュアルに含まれる。

【0300】

9.0 統計的考察

9.1 統計的仮説

本試験の目的は、新たに診断された高リスク神経芽細胞腫患者の治療のために異なる導入化学療法レジメン（GPOH又はCOJEC）と組み合わせた場合のジヌツキシマブβの推奨される注入期間及び累積用量レベルを決定すること、及びOS、EFS、毒性の割合並びに治療された集団の他のエンドポイントを推定することである。内部対照群の欠如を考慮すると、正式な仮説検定は実施されない。履歴制御に対する事象率の特別な比較は、後の統計分析計画（SAP）において指定されてもよい。

【0301】

9.2 サンプルサイズ決定

これは、非盲検用量漸増フェーズ、その後の2つの別個のコホートにおける（選択された）累積用量レベルでの単一コホート拡大を伴う第1相試験である。BOIN適応手順を使用して、患者を累積用量レベルに割り当て、MTDを決定する。この試験のためのエスカレーション及びデエスカレーション境界を得るために、Rパッケージ「BOIN」内の関数「get.boundary」を使用した。具体的な関数呼び出しは以下の通りである。

```
get.boundary(0.33, 9, 3, n.earlystop=100, p.saf=0.6*0.33, p.tox=1.4*0.33, cutoff.eli=0.95, extrasafe=FALSE, offset=0.05)
```

ここで、引数は以下のように定義される。

10

20

30

40

50

【表 I】

標的	0.33=標的 DLT 率
ncohort	9=コホートの総数 (N>25 に達する)
cohortsize	3=コホートサイズ
n.earlystop	100=n.earlystop~100 は、本質的にこの種類の早期中止をオフにする。
p.saf	0.6*標的率=用量漸増が行われるべきであるような処置量以下(すなわち、MTD 未満)とみなされる最も高い毒性確率。デフォルト値は p.saf=0.6*target である。
p.tox	1.4*標的率=漸減が必要とされるほど過度に毒性であるとみなされる最低毒性確率。(デフォルト値は、p.tox=1.4*target である。)
cutoff.eli	0.95=安全性のために過度の毒性用量を排除するためのカットオフ。(一般的な使用のためのデフォルト値=0.95)。
extrasafe	FALSE. extrasafe=TRUE に設定して、結果における中止境界値として表される、追加の安全のためのより厳密な中止規則を課す。
offset	0.05=extrasafe=FALSE の場合は使用しない。

10

【0302】

それぞれ 25 人の評価可能な患者の最大サンプルサイズが、各コホートにおける用量漸増段階のために計画される。拡大相では、10 人の更なる患者が、各コホートにおいて [選択された] 累積用量レベルで登録される。この臨床試験における患者の最大数は 70 である。

20

【0303】

サンプルサイズは、統計的考察に基づくものではないが、この性質の試験に典型的であり、計画されたエンドポイントの分布を特徴付けるのに十分であると考えられる。任意の統計的検定は、探索的かつ記述的であると考えられる。

【0304】

9.3 分析用集団

分析の目的で、分析セットを表 13 に定義する。

【表 13】

表 13 分析セット

分析セット	説明
スクリーニングされた分析セット	同意書用紙(ICF)に署名した全ての患者。
登録された試験治療分析セット	スクリーニングされた分析セットにおける全ての患者は、試験治療に割り当てられる。
完全有効性分析セット	少なくとも 1 用量のジヌツキシマブ β を投与され、利用可能な特定のベースライン後有効性評価を有する全ての登録患者。
安全性分析セット	少なくとも 1 用量の試験治療(すなわち、化学療法)を受ける全ての登録された患者は、安全性パラメータ及び免疫原性の分析に含まれる。患者は、自身が受けた治療に従って分析される。
薬物動態(PK)分析セット	安全性分析セットの患者は、投与後の予定された時間に利用可能な少なくとも 1 つの定量可能な PK 濃度を有し、これは、重要なプロトコル逸脱/違反又は事象によって顕著に影響されるとは予想されない。

30

40

【0305】

9.4 統計分析

SAP は、データベースロックの前に開発され、完成され、分析に含まれるべき患者分析セットと、欠落データ、未使用データ、及び偽データを考慮するための手順とを記述する。本節は、一次及び二次エンドポイントの計画された統計分析の概要である。

【0306】

50

探索的及び補助的エンドポイントの分析及び報告は、SAPに記載される。

【0307】

9.4.1 安全性分析

全ての安全性分析は、安全性分析セットに対して実施される。

安全性、忍容性、及び各化学療法併用におけるジヌツキシマブβのMTDの決定は、本試験の主要な目的であり、漸増フェーズの主要なDLT観察期間の間（及びその後）のDLTの発生率によって主に評価される。推奨されるRP2Dは、その後、用量漸増フェーズの間のMTDに基づいて決定されるが、拡大相の間に観察される更なる安全性経験で変更することができる。

【0308】

MTDを特定するのに助けるために、BOIN設計が利用される。観察されたDLT率の計算及び漸増、漸減、又は累積用量レベルのジヌツキシマブβを同じに保つための基準に関する詳細については、第6.7.3節を参照されたい。MTDは、DMC評価に従って最も許容され、33%の標的率に最も近いDLT率を有する、化学療法と組み合わせた累積用量レベルである。

【0309】

RP2Dは、MTDによって、又はMTD用量に達しない場合は最大投与累積用量レベルによって決定される。

【0310】

DLTに関する各患者の結果は、BOINアルゴリズムを更新するために使用され、これらの結果は、更なる患者を累積用量レベルに割り当てるためにDMCによって使用される（DMCチャートを参照のこと）。

【0311】

用量の漸増及び拡大段階の終わりに、安全性転帰は、累積用量レベル、コホート、及び治療の終了までのコホート内のレジメンによって報告される。

【0312】

用量の漸増及び漸減の決定のために使用されるDLTの頻度（漸増フェーズのみ）を表にする。

【0313】

安全性及び忍容性は、主にAEに基づく。報告された各AEの逐語的記述は、規制活動のための医学辞典（Medical Dictionary for Regulatory Activities）[MedDRA]の現在のバージョンを使用して、標準化された記述（すなわち、好ましい用語[PT]）及び器官別大分類（system organ class）[SOC]にコード化される。

【0314】

有害事象は、SOC及びPTによって表にされ、最大重症度によって更に分類される。各AEの総数並びに各AEを経験した患者の数及び割合は、試験段階（用量の漸増及び拡大）によって提示される。用量漸増段階では、データは、累積用量レベル及び全体（全ての累積用量レベルにわたる合計）によって更に分類される。加えて、AEは、累積用量レベル（組み合わせられた用量の漸増及び拡大段階）によって要約され得る

【0315】

全てのAE（全体として）、並びにAEの以下のサブカテゴリ、すなわちSAE、ジヌツキシマブβに関連するAE、試験治療中止につながるAE、及び死亡につながるAEについて、表形式の要約を作成する。

【0316】

全ての報告されたAEは、逐語的記述、PT、SOC、開始日、終了日、重症度、SAEとみなされるかどうか、試験ジヌツキシマブβとの関係、期待度、試験薬物に関連してとられた行動、及び転帰を含めて、患者によって列挙される。SAE、試験治療の中止につながるAE、死亡につながるAE、及びADR（有害薬物反応）に焦点を合わせた一覧表も作成する。

10

20

30

40

50

【0317】

二次安全性及び忍容性評価は、試験段階（用量の漸増及び拡大）によって記述的に要約される。用量漸増フェーズについては、データは、累積用量レベルによって更に分類される。

【0318】

忍容性評価は、最後の安全性フォローアップ訪問までのフォローアップを報告することを含む。

- ・試験中止の頻度及び理由。
- ・用量中断及び低減の頻度。
- ・導入期間にわたって投与されたジヌツキシマブβの総用量の平均及び中央値。

10

【0319】

全ての治験室検査結果、疼痛評価、バイタルサイン測定、ECG結果、体重、及びボディマス指数を、各治療群について、生の数及びベースラインからの変化についての各訪問時の記述統計を使用して要約する。スクリーニングは、ベースラインからの変化を計算するためのベースラインとして役立つ。

【0320】

ベースラインからその後の各評価時点までのシフト表、並びに正常、臨床的に顕著でない異常（NCs）、及び異常CSのカテゴリを使用して、身体システムによって理学的検査所見をまとめる。

【0321】

パフォーマンスステータス及び体重の表形式の要約は、各評価時点についての、並びにベースラインからその後の各時点までの計算された変化についての、平均、標準偏差、中央値、及び範囲を含む。

20

【0322】

毎日の疼痛評価スコアを、表形式及びグラフ形式の両方で要約する。表形式の要約は、各評価時点についての、並びにベースラインからその後の各時点までの計算された変化についての平均、標準偏差、中央値、及び範囲を含む。図は、経時的な平均及び標準偏差を含む。

【0323】

バイタルサインは、表形式及びグラフ形式の両方で要約される。表形式の要約は、各評価時点についての、並びにベースラインからその後の各時点までの計算された変化についての平均、標準偏差、中央値、及び範囲を含む。数値には、経時的な各バイタルサインの平均と標準偏差とが含まれる。

30

【0324】

12誘導ECGデータ、すなわち、心室レート、RR間隔、PR間隔、QRS間隔、QT間隔、及び補正されたQT間隔の表形式の要約は、各評価時点の平均、標準偏差、中央値、及び範囲、並びにベースラインからその後の各時点までの計算された変化を含む。カテゴリデータ、すなわち診断は、ベースラインからその後の各評価時点までのシフト表、並びに正常、異常NCs、及び異常CSのカテゴリを使用して要約される。

【0325】

安全性治験室検査の表形式の要約は、各評価時点について、及びベースラインから各その後の評価時点までの計算された変化についての記述統計（すなわち、連続データについての平均、標準偏差、中央値、及び範囲、並びにカテゴリデータについての頻度）を含む。治験室基準範囲に対する安全性治験室検査の要約は、ベースラインからその後の各評価時点までのシフト表、並びに連続データについては低、正常、及び高のカテゴリ、並びにカテゴリデータについては異常及び正常のカテゴリを使用して作成される。

40

【0326】

治療中に発生した異常な検査値、バイタルサイン、及びECG値の発生率もまた、記述統計を使用して要約される。

【0327】

50

9.4.2 有効性分析

有効性エンドポイントは、表 14 に記載されるように、完全な有効性分析セットについて分析される。全ての割合は、95%信頼区間で推定される。

【表 14】

表 14 有効性分析

エンドポイント	統計分析方法
二次	原発腫瘍及び任意の転移に関して異なるレベルの全奏効を有する患者の割合を推定することは、各コホート (GPOH に関してサイクル 6 及び COJEC に関してサイクル 7) 及び各コホート内の各累積用量レベルに関して導入療法の終了時に決定される。
二次	各コホートについて、2 サイクル後 (GPOH) 及び 4 サイクル後 (COJEC) 並びに導入療法の終了時に転移完全奏効を達成する患者の割合を推定する。
二次	各コホートについて導入療法の終了時に転移部分奏効 (第 3 節のエンドポイント下の定義を参照されたい) を達成する患者の割合を推定する。
二次	治療に関連する死亡率のみを考慮する場合、累積発生率、生存時間中央値、及び試験終了時に生存している患者の割合を推定する。
二次	疾患関連死亡率のみを考慮する場合、累積発生率、生存時間中央値、及び試験終了時に生存している患者の割合を推定する。
診査	3 年及び 5 年 EFS のカプラン-マイヤー曲線を推定する (エンドポイントの定義を参照されたい)。
診査	3 年及び 5 年 OS のカプラン-マイヤー曲線を推定する (第 3 節のエンドポイントの定義を参照されたい)。

10

20

EFS=無再発生存;GPOH=ドイツ小児腫瘍学及び血液学学会;COJEC=シスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド、及びシクロホスファミド A ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド;B ビンクリスチン、シスプラチン;C ビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド;OS=全生存。

【0328】

30

9.4.3 その他の分析

ベースラインの人口学的統計、医学的状态、及びパフォーマンスステータスを要約する。

【0329】

探索的 PK、薬力学、免疫原性、及びバイオマーカー分析は、データベースロック前に完成された SAP に更に記載される。

【0330】

ジヌツキシマブ β の血清濃度を列挙し、化学療法導入レジメン、サイクル中の累積ジヌツキシマブ β、及び記述統計を使用した名目時点によって要約する。第 1 の組み合わせサイクルの注入終了時に 1 µg/mL 以上のジヌツキシマブ β 薬物濃度レベルを達成する患者の割合を表にする。

40

【0331】

9.4.4 欠落したデータ

欠落したデータ又は不完全なデータは、SAP に別段の指示がない限り、帰属されない。

【0332】

9.5 中間分析

有効性についての中間分析は、この試験では計画されていない。

【0333】

安全性分析及び忍容性は、用量の漸増及び漸減を決定するために、継続的に DMC によ

50

って審査される（第6.7.3節）。

【0334】

10. 参考文献

1. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer*. 2003;98(10):2274-81. 10
2. Lode HN, Valteau-Couanet D, Garaventa A, Gray J, Castel V, Yaniv I, et al. Long-term infusion (LTI) of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO may improve outcome in patients (pts) with high-risk relapsed/refractory neuroblastoma (NB). *J Clin Oncol*. 2015;33:(suppl; abstr TPS10080).
3. Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, Yu AL, London WB, Shulkin BL, et al. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017. 20
4. Dinutuximab Beta Investigator's Brochure. Version 3.0 dated 14 May 2019
5. Ladenstein R, Potschger U, Hartman O, Pearson AD, Klingebiel T, Castel V, et al. 28 years of high dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S118-27. 30
6. Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(9):649-58. 40
7. Simon T, Hero B, Schulte JH, Deubzer H, Hundsdoerfer P, von Schweinitz D, et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr*. 2017;229(3):147-67.
8. Cheung NK, Kushner BH, LaQuaglia M, Kramer K, Gollamudi S, Heller G, et al. N7: a novel multi-modality therapy of high-risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol*. 200 50

1; 36 (1) : 227-30.

9. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, Modak S, Yataghene K, Cheung NK. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (24) : 4888-92.

10. Mora J, Cruz O, Lavarino C, Rios J, Vancells M, Parareda A, et al. Results of induction chemotherapy in children older than 18 months with stage-4 neuroblastoma treated with an adaptive-to-response modified N7 protocol (mN7). *Clin Transl Oncol*. 2015; 17 (7) : 521-9.

11. Furman WL, Federico SM, McCarville MB, Shulkin BL, Davidoff AM, Krasin MJ, et al. A Phase II trial of Hu14.18K322A in combination with induction chemotherapy in children with newly diagnosed high-risk neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2019; 25 (21) : 6320-6328.

12. Siebert N, Eger C, Seidel D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. *MAbs*. 2016; 8 (3) : 604-616.

13. Lode HN, Jensen C, Endres S, et al. Immune activation and clinical responses following long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 in high-risk neuroblastoma patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 : 5.

14. Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Wcislo K, Szczylik C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2008; 44 (17) : 2608-14.

15. Hunter RJ, Pace MB, Burns KA, Burke CC, Gonzales DA, Webb NF, et al. Evaluation of intervention to prevent hypomagnesemia in cervical cancer patients receiving combination cisplatin and radiation treatment. *Support Care Cancer*. 2009; 17 (9) : 1195-201.

16. van Angelen AA, Glaudemans B, van der Kemp AW, Hoenderop JG, Bindels RJ. Cisplati

10

20

30

40

50

n-induced injury of the renal distal convoluted tubule is associated with hypomagnesemia in mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):879-89.

17. Yoshida T, Niho S, Toda M, Goto K, Yoh K, Umemura S, et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(4):346-54.

18. Park JR, Bagatell R, Cohn SL, Pearson AD, Villablanca JG, Berthold F, et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2580-7.

19. Fellman BM, Yuan Y. Bayesian optimal interval design for phase I oncology clinical trials. *The Stata Journal*. 2015;15(1):110-120.

20. Ying Y, Kenneth RH, Susan GH, Mark RG. Bayesian optimal interval design: a simple and well-performing design for phase I oncology trials. *Clin Cancer Res*. 2016;22(17):4291-4301. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0592.

【0335】

附録

10

20

30

40

50

【表 J - 1】

附録 1 略語

略語	定義	
AE	有害事象	
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	
ANC	絶対好中球数	
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	
ASCT	自家幹細胞移植	
BOIN	ベイズ最適間隔	
CDC	補体依存性細胞傷害	
COJEC	シスプラチン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド及びシクロホスファミド	10
CRF	症例報告フォーム	
CRO	研究受諾機関	
CR	完全奏効	
CS	臨床的に顕著	
CRP	C 反応性タンパク質	
CT	コンピュータ断層撮影装置	
CTCAE	有害事象の共通用語基準	
サイクル A	ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシド	
サイクル B	ビンクリスチン、シスプラチン	
サイクル C	ビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド	
サイクル N5	シスプラチン、エトポシド、ビンデシン	
サイクル N6	ビンクリスチン、ダカルバジン、イホスファミド、ドキシソルビン	
DMC	データ監視委員会	20
DLT	用量制限毒性	
ECG	心電図	
eCRF	電子症例報告フォーム	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EFS	無再発生存	
EU	欧州連合	
FSH	卵胞刺激ホルモン	
GCP	良好な臨床診療	
GFR	糸球体濾過速度	
GPOH	ドイツ小児腫瘍学及び血液学学会	
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子	
GvHD	対宿主性移植片病	
HACA	ヒト抗キメラ抗体	30
HDC	高用量化学療法	
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	
HRT	ホルモン補充療法	
¹²³ I-MIBG	¹²³ I メタヨードベンジルグアニジン	
ICF	同意書フォーム	
ICH	医薬品規制調和国際会議	
IEC	独立倫理委員会	
INPC	国際神経芽細胞腫病理学分類	
INRC	国際神経芽細胞腫奏効基準	
INRGSS	国際神経芽細胞腫リスク群病期分類システム	
IRB	治験審査委員会	
LDH	乳酸脱水素酵素	
LTI	長期注入	
MedDRA	規制活動のための医学辞典	40

【表 J - 2】

略語	定義	
MR	小奏効	
MRI	磁気共鳴撮像	
MTD	最大耐用量	
NCI	国立がん研究所	
NCS	臨床的に顕著でない	
OS	全生存	
PFT	肺機能検査	10
PK	薬物動態	
PR	部分奏効	
PT	好ましい用語	
RP2D	推奨される第 2 相用量	
SAE	重篤な有害事象	
SAP	統計解析計画	
SD	安定した疾患	
SIOPEN	国際小児腫瘍学会欧州神経芽細胞腫研究ネットワーク	
SoA	活動スケジュール	20
SOC	器官別大分類	
SOP	標準操作手順	
SPECT	単一光子放射断層撮影	
ULN	正常上限	

【0336】

附録 2 除外された薬剤／療法

除外された薬剤／療法を以下に列挙する。除外された投薬／療法の使用は、プロトコル違反であり、e C R F に記録されなければならない。

- ・免疫抑制活性のために、コルチコステロイドを用いる併用治療は、生命を脅かす状態を除いて、最初の治療コースの前の 2 週間以内、及びジヌツキシマブ β を用いる最後の治療コースの 1 週間後まで許可されない。
- ・ワクチン接種（季節性インフルエンザを含む）は、ジヌツキシマブ β を介した免疫刺激及び稀な神経学的毒性の可能性のあるリスクのために、最終治療コースの 10 週間後まで、ジヌツキシマブ β の投与の間は許可されない。
- ・静脈内（i v）免疫グロブリンの併用は、それらがジヌツキシマブ β 依存性細胞傷害性を妨害し得るため、許容されない。
- ・心臓保護剤デクスラソキサンは投与されない。
- ・このプロトコルに処方されていない任意の全身抗がん治療。治療開始前の生命を脅かす又は機能を脅かす（例えば、気管圧迫）疾患のための緊急放射線は許容される。
- ・プロトコルで予定された手術以外の腫瘍を対象とした手術は許可されない。

【0337】

附録 3 併用薬の投与のための指示

ガバペンチン

ジヌツキシマブ β の各注入サイクルの前に、患者は、連続的なジヌツキシマブ β 注入の開始の 3 日前に開始する経口ガバペンチンでプライミングされるべきである。ガバペンチンの推奨される経口用量は、ジヌツキシマブ β 投与の開始前の 3 日目に 1 日 1 回、10 mg / kg / 用量であり、患者によって必要とされる場合、ジヌツキシマブ β 投与の開始前の 2 日目に 1 日 2 回、10 mg / kg / 用量に増加させ、その後、抗体注入の間の全ての

その後の日に1日3回、 $10\text{ mg} / \text{kg} / \text{用量}$ に増加させる。経口ガバペンチンは、プライミングスケジュールの逆の順序で、ジヌツキシマブ β 注入の中止後、遅くとも漸減されるものとする。

【0338】

モルヒネ

重度の内臓痛及び神経因性疼痛を予防するために、オピオイドは、ジヌツキシマブ β を用いて与えられる標準的な疼痛治療である。最初の日及びサイクルは、通常、その後の日及びサイクルよりも多くを必要とする。したがって、オピオイドを開始し、次いで徐々に離脱させるべきである。呼吸抑制及び鎮静の他に、小児においても成人と同じ有害作用が本質的に見られる（悪心、嘔吐、便秘、そう痒症、尿閉、発作閾値の低下）。疼痛管理のためのオピオイドの連続的 i v 投与の安全性及び有効性は、全ての年齢群について十分に確立されている。依存のリスクは低いと分類される。

10

【0339】

最初のサイクルの間、i v モルヒネは最初に与えられるべきであり、例えば、硫酸モルヒネ負荷注入（ $30\text{ }\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ ）が、ジヌツキシマブ β の連続注入の開始の60分前に与えられるべきである。その後、第1日目に $30\text{ }\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ の連続注入速度で硫酸モルヒネを投与することが推奨される。ポーラスを必要に応じて与えることができる。i v モルヒネは急速に漸減され得ることが期待される。個々の患者の疼痛耐性に依存して、その後のサイクルは、ポーラス負荷用量を含む i v モルヒネで開始され得、また治療チームのせることができる。

20

【0340】

他のオピオイドは、漸減期及び連続的なモルヒネ注入後に許容される。

- ・経口モルヒネ； $0.2 \sim 0.4\text{ mg} / \text{kg}$ の用量で4～6時間毎に投与される。
- ・経口トラマドール；疼痛が低用量の経口モルヒネで十分に制御される場合。

【0341】

$\mu\text{g} / \text{h}$ での等価モルヒネ対経皮フェンタニル用量速度は、製造業者の指針に従って、i v モルヒネの現在の使用から計算され、またこの用量は、疼痛症状に従って徐々に減少される。この状況で長時間作用型モルヒネを使用することは、用量を安定させるのに48時間かかるので勧められず、これは実用的ではない。

【0342】

非ステロイド性抗炎症薬

第1のサイクルでは、発熱反応を防止し、疼痛予防を支援するために、以下に列挙する解熱薬の1つを抗体注入の間に使用すべきである。その後のサイクルでは、解熱薬は、治療責任医師の判断で又は現地のガイドラインに従って投与されるべきである。

- ・メタミゾール（すなわち、ノヴァルギン（Novalgin）（登録商標）） $10 \sim 15\text{ mg} / \text{kg}$ 経口、必要に応じて6～8時間毎、又は静脈内 L T I、 $2.5 \sim 3.0\text{ mg} / \text{kg} / \text{h}$ の投薬。
- ・必要に応じて6時間毎に経口でパラセタモール $15\text{ mg} / \text{kg}$ 、又は6時間毎に静脈内（すなわち、ペルファルガン（Perfalgan）（登録商標）） $15\text{ mg} / \text{kg}$ （ $100\text{ mg} / 100\text{ mL}$ ）。
- ・イブプロフェン（例えば、イブプロフェン-レシオファーム2%又は4%サイロップ（Syrup）（登録商標）、トマピリン（Thomapyrin）（登録商標）） $10 \sim 15\text{ mg} / \text{kg}$ 経口、治療を施す前、及び必要であれば8時間毎。

40

【0343】

他の支持処置手段

アレルギー反応に対するジヌツキシマブ β の予想される可能性のために、現地の方針による抗ヒスタミン剤が推奨される。例えば：

- ・ジフェンヒドラミン（すなわち、DIBONDRI N（登録商標）） $0.5 \sim 1.0\text{ mg} / \text{kg}$ i v / p o q 4 h p r n。
- ・セチリジン：2～6年： $2.5\text{ mg} / 12\text{時間 p o}$ ；6～12年： $5\text{ mg} / 12\text{時間 p o}$

50

o ; > 12 年 : 10 mg / 24 時間 po。

・ジメチンデンマレート (FENISTIL (登録商標)) : 0.1 mg / kg iv q 4 h prn。

・クロルフェニラミン : 地域のガイドラインによる用量。

・ヒドロキシシン (アタラックス (Atarax) (登録商標)) : 0.5 mg / kg po q 8 h prn。

【0344】

シクロオキシゲナーゼ (COX) I 型及び II 型阻害剤のような非選択的非ステロイド系抗炎症剤の潜在的な副作用及び血小板の凝集に対するその効果 (出血リスクの増加、胃腸管粘膜の損傷) に関して : 施設での使用によるプロトンポンプ阻害剤又は H₂-受容体アンタゴニストを考慮する必要がある。例えば :

・オメプラゾール 1 mg / kg / 日 po 又は iv。

【0345】

水和

ジヌツキシマブ β 中の最小水和は、1500 mL / m² であり、iv 又は経口で与えることができる。

【0346】

附録 4 特定の製品関連毒性 : 早期発見及び管理に関するガイダンス

全身症状及び発熱

38℃を超える温度上昇は、施設の基準に従って適切な用量の解熱剤で治療されるべきである。患者の症状を引き起こしている持続的な温度上昇 > 38℃は、冷却ブランケットで治療することもできる。

【0347】

敗血症を排除するために血液培養が推奨される。

施設標準として確立された他の解熱剤スケジュールが許容される。温度が > 40℃を超え、解熱剤にもかかわらず6時間を超えて持続しない限り、温度上昇に対して用量変更は行われず、その場合、ジヌツキシマブ β は保留される。

【0348】

グレード4の全身症状又は発熱 (> 40.0℃ > 24時間) が、患者が十分な測定にも関わらずジヌツキシマブ β を摂取している間に発生し、グレード ≤ 1 又はベースラインに消散した場合、ジヌツキシマブ β の投与をその後の療法のために再開してもよい。

【0349】

グレード3の発熱 (> 40.0℃ < 24時間) は、これらの毒性が責任のある臨床医によって許容可能であると判断されるならば、観察された場合に用量変更を必要としない。

【0350】

任意の原因 (関連する疾患又は化学療法) の好中球減少症に関連して発熱が起こる場合、施設のガイドラインによる抗生物質による治療が指示される。他の点では患者が臨床的に安定であるならば、ジヌツキシマブ β 注入は継続する。

【0351】

低血圧

グレード3 (医学的介入が指示された) 又はグレード4 (生命を脅かす) については、20 mL / kg の 0.9% 塩化ナトリウム液チャレンジに応答しない。

【0352】

免疫療法の現在の過程の間の用量変更 :

・ジヌツキシマブ β 注入を中止し、静脈内輸液で血圧を補助し、必要に応じて昇圧薬を用いる。

・低血圧が解消するか、又は液体ボラスでグレード1に改善する場合、ジヌツキシマブ β 治療を1時間後に50%の割合で再開してもよい。処方された用量の投与を完了するために、注入期間の延長が20%の規則に従って可能である。

・低血圧が変力支援による治療を必要とする場合、ジヌツキシマブ β を中止し、患者はプ

10

20

30

40

50

ロトコル療法を中止する。

【0353】

低血圧が補助的手段に反応しないか、又は人工呼吸器の補助を必要とする場合、患者はジヌツキシマブβを中止される。

【0354】

ジヌツキシマブβに関連する低ナトリウム血症

症候性低ナトリウム血症、 130 mmol/L 未満の持続性（ >48 時間）ナトリウム、又は症状のない重度の低ナトリウム血症（ 120 mmol/L 未満のナトリウム）のいずれかを有する患者は、試験療法を中止し、更なるジヌツキシマブβを受けない。

【0355】

24時間以内の治療で改善するグレード3電解質不均衡（特に、中枢神経系（CNS）症状及び後遺症の非存在下での低ナトリウム血症 $<130\text{ mmol/L}$ ）は、観察された場合に用量変更を必要としないが、ただし、これらの毒性は、担当臨床医、並びに患者及び家族によって許容可能であると判断される。

【0356】

パフォーマンスステータス

治療は、パフォーマンスステータス $<20\%$ で中止される。パフォーマンスステータスが $\geq 20\%$ に改善した場合、この毒性が生じた用量の50%でジヌツキシマブβ治療を再開することができる。

【0357】

一般状態（30%～ $<50\%$ ）は、これらの毒性が担当臨床医、並びに患者及び家族によって許容可能であると判断されるならば、観察された場合に用量変更を必要としない。

【0358】

疼痛

疼痛予防（第6.6節）にもかかわらずジヌツキシマブβに起因する疼痛を経験している患者は、必要に応じて、追加のモルヒネ又は同様の鎮痛剤で治療され、NCICCTC A Eバージョン5.0に従ってグレード付けされた疼痛を有し、加えて、有効な自己報告ツール（附録5）で評価される。

【0359】

麻酔薬の連続注入及びリドカイン注入を含む他の補助手段に反応しない重篤な軽減されない神経障害性疼痛を有する患者は、試験療法を中止しなければならない、患者が試験を継続し得る場合、試験依頼者に連絡しなければならない。

【0360】

血液学的毒性

全ての患者は、適切なヘモグロビンレベル及び血小板数を維持するために必要に応じて輸血される。患者が、ジヌツキシマブβを受けている間に好中球減少症を経験する場合、治療は中断されない。輸血は、ジヌツキシマブβ療法の間も可能である。グレード3の血液毒性は、ジヌツキシマブβの用量変更を必要としない。治療開始は、種々の導入化学療法レジメンに適用可能な規則によって定義される（第0節）。

【0361】

肝毒性

<7 日間存在したか、又は次の治療コースの時間の前にグレード1に戻るグレード3の肝毒性は、観察された場合に用量変更を必要としない。

【0362】

ただし、これらの毒性は、担当臨床医、並びに患者及び家族によって許容されると判断される。

【0363】

トランスアミナーゼ（ALT及びAST）：トランスアミナーゼレベルの持続的な臨床的に意義のある上昇（グレード4、 >7 日）の場合、治療の中止を考慮すべきである。

【0364】

10

20

30

40

50

アルカリホスファターゼ：上昇したアルカリホスファターゼについては、これが概して起こり、それ自体では肝毒性の良好な指標ではないので、投薬の中断又は用量の変更は行わない。

【0365】

ビリルビン：総ビリルビンが、化学療法／c h . 1 4 . 1 8 / C H O 毒性に起因してグレード3 ($> 3 \times \text{ULN}$) に増加する場合、総ビリルビンが正常に戻るまで、ジヌツキシマブ β 抗体差し控えるべきである。回復後、ジヌツキシマブ β 抗体は、計画された用量で再開されるべきである。

【0366】

腎毒性

十分な腎機能が適格性要件である。腎機能が悪化しているが、まだグレード3 (クレアチニン $> 3 \times$ ベースライン) でない場合、他の腎毒性薬物は回避されるべきである。

【0367】

心毒性

心臓異常のいかなる証拠も、即時のECG評価を必要とする。虚血の証拠は、療法の即時の中止を必要とする。上昇した温度に関連する無症候性の心房不規則性の証拠を有するが、虚血又は臨床的に顕著な低血圧のいかなる証拠も有さない患者は、モニタリングされるが、療法を継続する。

【0368】

グレード ≥ 3 の心臓毒性を経験している患者は、プロトコル療法を中止する。流体過負荷の合併症が見られ得る。体液過負荷に関連する臨床的問題を有する患者は、ベースラインからの収縮期血圧の減少が $< 40 \text{ mmHg}$ であるならば、フロセミド又はマンニトールで治療される。

【0369】

治療は、 40 mmHg 平均動脈血圧を下回る血圧の持続的低下のために中止されるべきである。これはまた、血圧が短時間の液体又はアルブミンチャレンジ (すなわち、 20 mL/kg の 0.9% 塩化ナトリウム) で回復しなかった場合である。臨床的に指示される場合、静脈内昇圧薬を使用することができる。血圧が平均動脈圧 40 mmHg に戻ったら、毒性を引き起こしたジヌツキシマブ β の用量の 50% で治療を再開することができる。

【0370】

呼吸困難

呼吸困難を経験し、その酸素飽和度が 90% 未満である患者は、酸素補給を受けてもよい。体液過負荷に関連する臨床的問題を有する患者は、ベースラインからの収縮期血圧の低下が 40 mmHg 未満であることを条件として、利尿薬で治療される。次いで、酸素飽和度が 90% を超えて改善しない場合、治療は中止され、毒性が解消されたときにジヌツキシマブ β 用量の前の用量の 50% で再開される。

【0371】

神経毒性

ジヌツキシマブ β に関連する神経障害。

【0372】

脱力及び麻痺を伴う神経障害並びに横断性脊髄炎のMRI徴候の時折の報告は、IL-2と組み合わせて与えられたジヌツキシマブ β を用いて主に報告されている。ジヌツキシマブ β はIL-2と組み合わせて使用されていないが、この重篤な神経毒性の発生の可能性を排除することはできない。横断性脊髄炎を経験している患者は、プロトコルを中止されるべきであり、またステロイド、iv免疫グロブリン、及びおそらく血漿交換を受けるべきである。

【0373】

グレード ≥ 3 の神経毒性を経験している患者は、下記のような混乱を除いて、試験療法を中止する。

【0374】

10

20

30

40

50

混乱

明らかに温度に関連していない、又は支持処置薬（ジフェンヒドラミン、モルヒネなど）に関連していない混乱は、治療の中断をもたらす。発熱に関連する混乱は、解熱剤及び冷却ブランケットの適応した使用によって管理される。

【0375】

任意の原因の持続的な混乱（＞6時間）は、療法の中止を必要とし、この毒性の逆転が次の予定された用量の前の5日以内に起こる場合、前の用量の50%での治療のその後の再開を伴う。

【0376】

そう痒症及び蕁麻疹

抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェンヒドラミン又はクロルフェニラミン）で治療する。重度のアナフィラキシー反応が起こった場合には、局所蘇生ガイドラインに従って緊急薬（コルチコステロイド及びエピネフリン）を調製する。自由に流れるi vラインが常に確立されなければならない。

【0377】

悪心、嘔吐、及び下痢

グレード3の悪心、嘔吐及び下痢は、用量変更を必要としない。制吐薬の使用は、コルチコステロイドの併用を避けて、施設のガイドラインに従って行われる。下痢の場合、ロペラミドによる治療は、微生物の病因（ウイルス、細菌、クロストリジウムディフィシル）が除外された後に考慮することができる。

【0378】

皮膚毒性

治療（例えば、i vジフェンヒドラミン又はクロルフェニラミン）で改善するグレード3の皮膚毒性は、用量の変更を必要としない。グレード4の皮膚毒性患者は、ジヌツキシマブβを中止すべきである。

【0379】

視力障害

眼鏡で矯正可能な視覚調節障害は、用量変更を必要としない。着色された眼鏡は、光に対する感度に関連する散瞳のために推奨される。

【0380】

味の変化

味の変化は、用量変更を必要としない。

【0381】

過敏症反応

軽度の症状（例えば、局所的な皮膚反応又は震え及び硬直）

症状から回復するまでジヌツキシマブβ注入の速度を50%に低下させ、ベッドサイドに残し、患者をモニタする、最初の計画された速度で注入を完了する。抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン又はクロルフェニラミン）は、治療する医師の判断で4～6時間毎に投与され得る。

【0382】

中程度の症状（例えば、低血圧）について

ジヌツキシマブβ注入を中断し、支持処置を施し、症状が消散するまで患者をモニタする。治療する医師の判断で、注入は、最初の注入速度の50%で再開され得る。

【0383】

重篤な症状（気管支痙攣、血管性浮腫又はアナフィラキシーショックのような任意の反応）について

直ちに注入を中止する。エピネフリン、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン又はクロルフェニラミン）及びコルチコステロイド、気管支拡張薬又は必要に応じて他の医学的手段を与える。患者は、少なくとも24時間及び症状が消散するまで、入院患者としてモニタされるべきである。

10

20

30

40

50

- ・患者は、特に治療のサイクル 1 及び 2 の間、アナフィラキシー及びアレルギー反応について厳密にモニタリングされるべきである。グレード 4 のアナフィラキシー又はアレルギー反応を経験した患者は、ジヌツキシマブβ療法を中止すべきである。
- ・グレード 3 の血清病患者は、ジヌツキシマブβを中止すべきである。

【0384】

毛細管漏出及びサイトカイン放出症候群

グレード 3 症候群のための免疫療法の経過中の用量変更指示：

- ・ジヌツキシマブβ注入を中止する。
- ・症候群が回復するか、又は補助的な手段でグレード 2 に改善する場合、ジヌツキシマブβは、処方された用量を完了するために 1 時間後に 50 % の割合で再開し得る。
- ・症候群（グレード 3）がジヌツキシマブβで再発した場合、免疫療法を中止する。
- ・症候群（グレード 4）が人工呼吸器支援を含む場合、患者は試験から外されるべきである。

10

【0385】

キメラ抗原受容体を発現するように操作された T 細胞（CAR T 細胞）を使用する他の免疫療法試験において、トシリズマブは、サイトカイン放出症候群に対して有効であると記載されており、サイトカイン放出症候群の重篤な症例について考慮され得る。

【0386】

次のコースのための用量変更指示：

- ・患者が忍容性を示した場合、続くジヌツキシマブβのコースは、前のコースにおける最後の忍容性を示した注入速度で開始すべきである。許容される場合、ジヌツキシマブβ注入を最大速度まで進めることが考慮され得る。
- ・毛細血管漏出症候群が補助的な手段に反応しないか、又は人工呼吸器の補助を必要とする場合、患者はジヌツキシマブβを中止する。

20

【0387】

ジヌツキシマブβの注入の間のグレード 3 感染

ジヌツキシマブβ治療コースを中止する。欠落した用量は置換されない。患者は、感染が消散するか、又は制御下にある（無症候性及び陰性血液培養）場合にのみ、その後の計画されたコースに進み得る。

30

40

50

【表 K】

附録 5 疼痛評価スコア

Kindliche Unbehagen-und Schmerz-Skala:4 歳未満の患者			鎮静された患者を評価するためのラムゼイスコア			客観的疼痛スコアの修正患者:>4 歳		
慟哭	なし	0	1	不安、動揺、落ち着きがない。		慟哭	なし	0
	うめき声、うめき声、泣き言	1	2	協力的、穏やか、志向的			気が休まる	1
	悲鳴	2	3	眠気、言語命令への応答			気が休まらない	2
顔の表情	微笑み、リラックス	0	4	軽い眉間のタップと大きな聴覚刺激に対する睡眠中の活発な反応		移動	なし	0
	歪んだ口	1	5	軽い眉間のタップと大きな聴覚刺激に対する睡眠中の緩慢な応答			情動不安	1
	顔が歪む、顔をしかめる	2	6	昏睡			スラッシング (Thrashing)	2
胴体の支持	中性	0				興奮	睡眠	0
	不安定	1					平静	0
	仰向け、痙攣	2					軽度	1
脚の支持	中性	0					ヒステリー性	2
	もがく、蹴る	1				姿勢	正常	0
	体に引きずり込まれる	2					屈曲	1
運動性情動不安	存在しない	0					傷害部位を保持	2
	中程度	1				言葉	睡眠	0
	情動不安	2					不満なし	0
							不満があるが、それを特定できない。	1
							不満があるが、それを特定できる	2

10

20

30

40

【0388】

参考文献：

Buttner W, Breitkopf L, Miele B, Finke W. [Initial results of the reliability and validity of a German-language scale for the quantitative measurement of postoperative pain in young children]. Anaesthesist. 1990;39(11):593-602.

Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R

50

. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J. 1974; 2 (5920): 656-9.
 Zernikow B, Hechler T. Pain therapy in children and adolescents. Dtsch Arztebl Int. 2008; 105 (28-29): 511-21.

【0389】

附録6 国際神経芽細胞腫奏効基準

更なる情報については参考文献18を参照されたい。

【表L】

原発(軟組織)腫瘍奏効

10

奏効	解剖学的+MIBG (FDG-PET †) 撮像
CR	原発部位の残留軟組織が 10mm 未満であり、かつ 原発部位での MIBG 又は FDG-PET 取込みの完全な消散 (MIBG-nonavid 腫瘍について)
PR	≥ 原発部位の最長直径の 30% の減少及び 原発部位での MIBG 又は FDG-PET 取り込みは安定であり、改善され、又は解決された。
PD	試験中の最小合計 (これは、試験中に最小である場合、ベースライン合計を含む) を基準として、最長直径の >20% の増加、及び 最長寸法 ‡ 最小絶対増加 5mm。
SD	原発部位における PR の十分な収縮も PD の十分な増加もない。
略語: CR、完全奏効; FDG、 ¹⁸ F フルオロデオキシグルコース; MIBG、メタヨードベンジルグアニジン; PD、進行性疾患; PET、ポジトロン放出断層撮影; PR、部分奏効; SD、安定疾患。 * 転移部位の評価には使用しない。 † MIBG-nonavid 腫瘍に使用される。 ‡ PD 測定基準を満たさないが、変動する MIBG 結合活性を有する質量は、PD とはみなされない。	

20

30

40

50

【表 M】

転移性軟組織及び骨部位での腫瘍奏効

奏効	解剖学的+MIBG (FDG-PET*) 撮像
CR	疾患の全ての部位の消散は、以下のように定義される。 非原発標的及び非標的病変は<10mm と測定される。 AND 標的病変として同定されたリンパ節は、短軸<10mm に減少し、かつ 非原発病変の MIBG 取り込み又は FDG-PET 取り込み (MIBG-nonavid 腫瘍の場合) は完全に消失する
PR	≥ベースラインと比較した非原発標的病変の直径†の合計の 30%の減少及び以下の全て: 非標的病変は、安定であるか、又はサイズがより小さい可能性があり、かつ 新たな病変はない。 ≥MIBG 絶対骨スコアの 50%減少 (相対 MIBG 骨スコア ≥0.1 から ≤0.5) 又は ≥FDG-PET-avid 骨病変の数の 50%減少 ‡ §
PD	以下のいずれか: MIBG avid 又は PDG-PET avid でもある、CT/MRI によって検出される任意の新しい軟組織病変。 生検され、神経芽細胞腫又は神経節芽細胞腫であることが確認された、解剖学的撮像で見られる任意の新しい軟組織病変。 MIBG avid である任意の新しい骨部位。 FDG-PETavid (MIBG-nonavid 腫瘍に対して) であり、CT/MRI 所見が腫瘍と一致している、又は組織学的に神経芽細胞腫又は神経節芽細胞腫であることが確認されている。 試験上の最小合計 (これは、それが試験上の最小である場合、ベースライン合計を含む) を基準とした最長直径の >20% の増加、及び標的軟部組織病変の直径の合計における 5mm の最小絶対増加 相対 MIBG スコア ≥1.2 §
SD	非原発病変の PR の十分な縮小も PD の十分な増加もない。
<p>略語: CR、完全奏効; CT、コンピュータ断層撮影; FDG、^[18F]フルオロデオキシグルコース; MIBG、メタヨードベンジルグアニジン; MRI、磁気共鳴画像法; PD、進行性疾患; PET、ポジトロン放出断層撮影; PR、部分奏効; SD、安定疾患。</p> <p>*MIBG-nonavid 腫瘍に使用される</p> <p>†直径の合計は、非リンパ節軟組織転移の最長直径の合計に加えた個別のリンパ節 (すなわち、頸部、腋窩リンパ節) の短軸の合計として定義される。集塊性の非分離性リンパ節の質量を、最長径を使用して測定する。</p> <p>‡軟部組織転移性疾患を有する患者について、軟部組織部位での MIBG 及び/又は PDG-PET 取り込みの消散は必要とされない; 全てのサイズ減少基準が満たされなければならない。</p> <p>§相対 MIBG スコアは、奏効評価時の骨病変の絶対スコアを、療法介入前のベースラインの骨病変の絶対スコアで割ったものである。同じスコアリング方法 (例えば、キュリー又は国際小児腫瘍学会欧州神経芽細胞腫学会) を、全ての評価時点で使用しなければならない。</p> <p>MIBG 単一光子放射型コンピュータ断層撮影 (SPECT) 又は MIBG-SPECT/CT は、スコアリング目的のために使用され得るが、同じ撮像方法が全ての評価のために使用されるべきである。</p>	

10

20

30

40

50

【表 N】

全奏効の決定

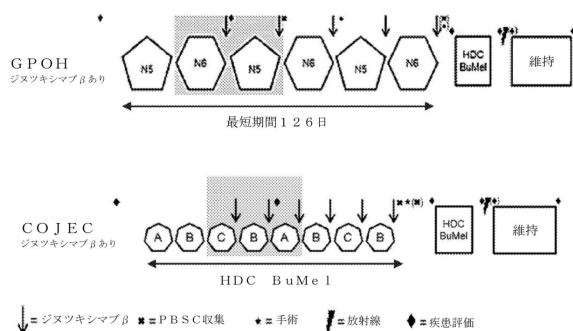
奏効	細胞学†/組織学‡
CR	ベースラインの腫瘍関与とは無関係に、再評価時に腫瘍浸潤のない骨髄
PD	以下のいずれか: 再評価で>5%の腫瘍浸潤となる腫瘍浸潤のない骨髄、又は 腫瘍浸潤が>2 倍増加し、再評価で>20%の腫瘍浸潤を有する骨髄
MD	以下のいずれか: ≤5%の腫瘍浸潤を有し、再評価で>0~≤5%の腫瘍浸潤のままである骨髄、又は 再評価で≤5%の腫瘍浸潤を有する腫瘍浸潤のない骨髄、又は 再評価で>0~≤5%の腫瘍浸潤を有する、>20%の腫瘍浸潤を有する骨髄
SD	再評価時に 5%超の腫瘍浸潤で陽性のままであるが、CR、MD、又は PD 基準を満たさない、腫瘍浸潤を有する骨髄

注。同時に採取された 2 つ以上の部位からの吸引又はコア生検間の矛盾した結果の場合、最も高い浸潤結果が、この表の基準を使用して報告されるべきである。
略語:CR、完全奏効;MD、最小疾患;PD、進行性疾患;SD、安定疾患。
*奏効は、臨床試験への登録前のベースライン疾患評価と比較されるか、又は新たに診断された患者については、療法中の特定の時点(すなわち、診断時及び療法開始前、導入、幹細胞レスキュー強化を伴う高用量化学療法、又は結合後免疫療法などの療法の特定の段階の前)でのベースラインと比較される。
†免疫細胞学を伴う(推奨され、必須ではない)。
‡免疫組織化学を伴う;Burchill et al (19)による論文に含まれる具体的な推奨。

【図面】

【図 1】

試験スキーマ



【配列表】

2023532753000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2021/051721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07K16/30	A61K39/395	A61P35/00
A61K33/00	A61K31/475	A61K31/555
A61K33/243	A61K38/19	A61P43/00
		A61K31/00
		A61K31/675
		A61K31/7048
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K A61P C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/075194 A1 (APEIRON BIOLOGICS AG [AT]) 28 May 2015 (2015-05-28) See Page 12, claims	1-15
X	----- Ema: "Assessment report - Dinutuximab beta Apeiron-" 23 March 2017 (2017-03-23), pages 1-129, XP055753527, 30 Churchill Place - Canary Wharf - London E14 5EU - United Kingdom Retrieved from the Internet: URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dinutuximab-beta-apeiron-par-public-assessment-report_en.pdf [retrieved on 2020-11-24] See pages 12, 36-101 ----- -/--	1-15
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 October 2021		14/10/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Nauche, Stéphane

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB2021/051721

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2021/051721

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MICHELLE E KEYEL ET AL: "Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy", BIOLOGICS: TARGETS AND THERAPY, vol. Volume 13, December 2018 (2018-12), pages 1-12, XP055750215, DOI: 10.2147/BTT.S114530 the whole document -----	1-15
A	EHLERT KAROLINE ET AL: "Nivolumab and dinutuximab beta in two patients with refractory neuroblastoma", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, vol. 8, no. 1, May 2020 (2020-05), page e000540, XP55843605, DOI: 10.1136/jitc-2020-000540 Retrieved from the Internet: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239695/pdf/jitc-2020-000540.pdf the whole document -----	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2021/051721

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2015075194 A1	28-05-2015	AU 2014351796 A1	26-05-2016
		AU 2020203346 A1	11-06-2020
		CA 2930285 A1	28-05-2015
		DK 3071220 T3	10-02-2020
		EA 201691055 A1	30-11-2016
		EP 3071220 A1	28-09-2016
		EP 3620173 A1	11-03-2020
		ES 2768649 T3	23-06-2020
		HK 1223039 A1	21-07-2017
		HR P20200128 T1	15-05-2020
		HU E047920 T2	28-05-2020
		JP 6693873 B2	13-05-2020
		JP 2016539122 A	15-12-2016
		JP 2019218359 A	26-12-2019
		LT 3071220 T	25-02-2020
		PL 3071220 T3	18-05-2020
		PT 3071220 T	03-02-2020
		SI 3071220 T1	31-03-2020
		US 2020332021 A1	22-10-2020
		US 2021221909 A1	22-07-2021
		W0 2015075194 A1	28-05-2015

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/7048(2006.01)	A 6 1 K	33/243	
A 6 1 K	31/475 (2006.01)	A 6 1 K	31/7048	
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	31/4164(2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/704 (2006.01)	A 6 1 K	31/4164	
A 6 1 K	31/282 (2006.01)	A 6 1 K	31/704	
C 0 7 K	16/30 (2006.01)	A 6 1 K	31/282	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/30	Z N A
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 0 7 K	16/46	
		C 1 2 N	15/13	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アルゲマイヌ ペディアトリー ウント ペディアトリシュ ヘマトロギー／オンコロジー，ユニヴ
エルジテツツメディツィン グライフスヴァルト

(72)発明者 ラーデンシュタイン， ルース

オーストリア， 1 0 9 0 ウィーン， ツィンマーマンプラッツ 1 0， チルドレンズ キャンサー
リサーチ インスティテュート， ザンクト アンナ キンダークレブスフォルシュング

F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 NA14 ZB26 ZC75
4C085 AA13 AA14 AA16 CC23 DD62 EE03 GG02
4C086 AA01 AA02 BC38 CB21 DA35 DA38 EA10 EA11 HA12 HA28
MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC75
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20 FA74