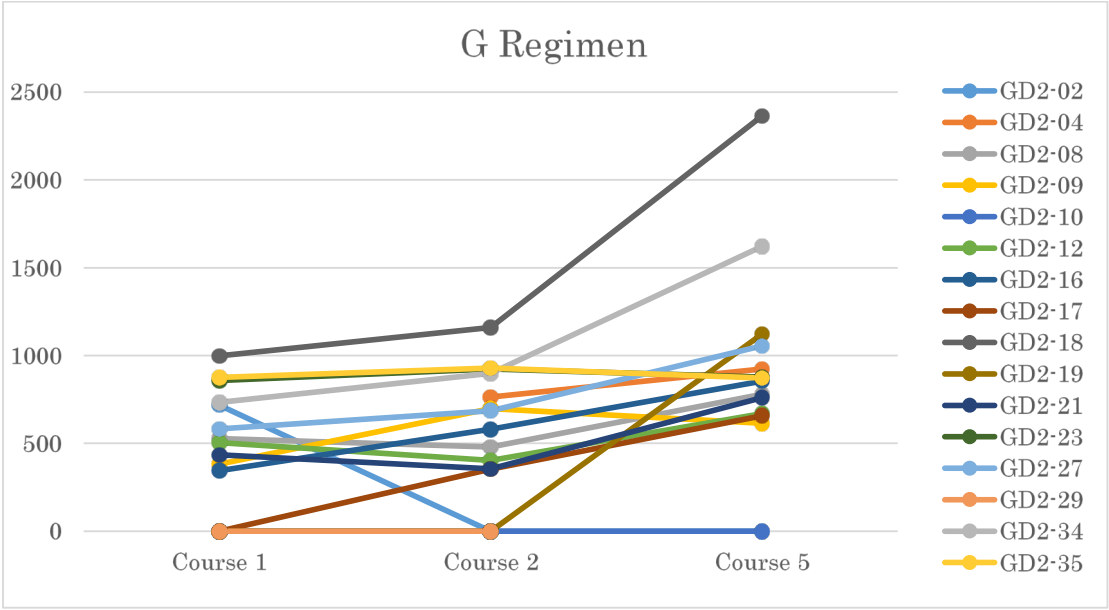
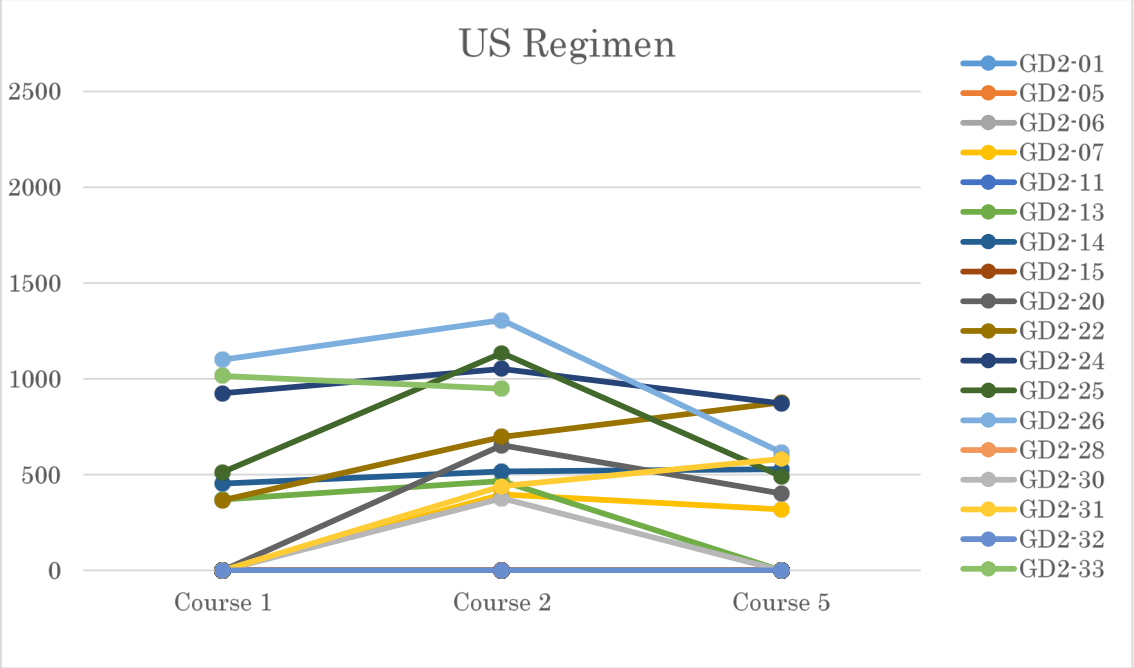
2.7.2.5　付録

図 2.7.2.5-1　個々の被験者の各コースの血漿中 OP-08 濃度（C_{trough}）の推移（GD2-PII 試験）





上図：G 療法（N=16）
下図：米国レジメン（N=18）
縦軸：血漿中 OP-08 濃度（ng/mL）

表 2.7.2.5-1 血漿中 OP-08 濃度及び免疫原性の結果（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（次頁に続く）

被験者	性別	年齢	コース	採血ポイント	血漿中 OP-08 濃度 (ng/mL)	HACA の結果（陽性の場合は抗体価）	中和抗体（HACA 陽性の場合のみ測定）
M 療法							
01M	男	[redacted] 歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**16122**	-	-
				⑨d22 以降	BLQ	640	陰性
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**3981**	-	-
02M	女	1[redacted] 歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**12550**	-	-
				⑨d22 以降	BLQ	80	陰性
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**6540**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	5120	陰性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**4767**	-	-
				④d22 以降	BLQ	160	陰性
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**10455**	-	-
			5	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	640	陰性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**16145**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	BLQ	40	陰性

表 2.7.2.5-1 血漿中 OP-08 濃度及び免疫原性の結果（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

被験者	性別	年齢	コース	採血ポイント	血漿中 OP-08 濃度 (ng/mL)	HACA の結果 (陽性の場合は抗体価)	中和抗体 (HACA 陽性の場合のみ測定)
03M	女	[redacted] 歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**7004**	-	-
				⑨d22 以降	268	10	陰性
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**8115**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	518	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**15692**	-	-
				④d22 以降	714	陰性	-
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**11653**	-	-
			5	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	422	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**12283**	-	-
				④d22 以降	BLQ	陰性	-
			6	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**10717**	-	-
				②d12 最終投与開始 24 時間±3 時間後	7738	-	-
			7	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	849	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**16195**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	775	陰性	-

表 2.7.2.5-1 血漿中 OP-08 濃度及び免疫原性の結果（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

被験者	性別	年齢	コース	採血ポイント	血漿中 OP-08 濃度（ng/mL）	HACA の結果（陽性の場合は抗体価）	中和抗体（HACA 陽性の場合のみ測定）
04M	男	[redacted]歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**16862**	-	-
				⑨d22 以降	BLQ	2560	陰性
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**8365**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	40960	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**167**	-	-
				④d22 以降	BLQ	20480	陽性
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**175**	-	-
			5	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	10240	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**367**	-	-
				④d22 以降	BLQ	10240	陽性
			6	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**317**	-	-
			7	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	20480	陰性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**3394**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	BLQ	20480	陰性

表 2.7.2.5-1 血漿中 OP-08 濃度及び免疫原性の結果（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

被験者	性別	年齢	コース	採血ポイント	血漿中 OP-08 濃度 (ng/mL)	HACA の結果 (陽性の場合は抗体価)	中和抗体 (HACA 陽性の場合のみ測定)
05M	男	[redacted]歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**15767**	-	-
				⑨d22 以降	924	陰性	-
			2	**⑨d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**12097**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	437	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**16319**	-	-
				④d22 以降	794	陰性	-
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**8456**	-	-
			5	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	829	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**16802**	-	-
				④d22 以降	2032	陰性	-
			6	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**11645**	-	-
			7	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	1338	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**18514**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	2572	陰性	-

表 2.7.2.5-1 血漿中 OP-08 濃度及び免疫原性の結果（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

被験者	性別	年齢	コース	採血ポイント	血漿中 OP-08 濃度 (ng/mL)	HACA の結果（陽性の場合は抗体価）	中和抗体（HACA 陽性の場合のみ測定）
06M	男	[redacted] 歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**17301**	-	-
				⑨d22 以降	631	陰性	-
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**14363**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	326	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**20607**	-	-
				④d22 以降	1302	陰性	-
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**10042**	-	-
			5	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	1874	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**18741**	-	-
				④d22 以降	2992	陰性	-
			6	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**13584**	-	-
			7	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	2592	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**21948**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	3936	陰性	-

表 2.7.2.5-1 血漿中 OP-08 濃度及び免疫原性の結果（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

被験者	性別	年齢	コース	採血ポイント	血漿中 OP-08 濃度（ng/mL）	HACA の結果（陽性の場合は抗体価）	中和抗体（HACA 陽性の場合のみ測定）
G 療法							
07G	女	1[redacted] 歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**18202**	-	-
				⑨d22 以降	BLQ	2560	陰性
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**277**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	163840	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**BLQ**	-	-
				④d22 以降	BLQ	81920	陽性
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**BLQ**	-	-
			5	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	163840	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**BLQ**	-	-
				④d22 以降	BLQ	655360	陽性
			6	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**BLQ**	-	-
			7	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	655360	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**BLQ**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	BLQ	327680	陽性

表 2.7.2.5-1 血漿中 OP-08 濃度及び免疫原性の結果（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

被験者	性別	年齢	コース	採血ポイント	血漿中 OP-08 濃度 (ng/mL)	HACA の結果（陽性の場合は抗体価）	中和抗体（HACA 陽性の場合のみ測定）
08G	男	[redacted]歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**19764**	-	-
				⑨d22 以降	BLQ	10	陰性
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**8917**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	10240	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**556**	-	-
				④d22 以降	BLQ	81920	陽性
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**129**	-	-
			5	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	327680	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**159**	-	-
				④d22 以降	BLQ	2621400	陽性
			6	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**BLQ**	-	-
			7	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	655360	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**BLQ**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	BLQ	1310720	陽性

表 2.7.2.5-1 血漿中 OP-08 濃度及び免疫原性の結果（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

被験者	性別	年齢	コース	採血ポイント	血漿中 OP-08 濃度 (ng/mL)	HACA の結果（陽性の場合は抗体価）	中和抗体（HACA 陽性の場合のみ測定）
09G	男	[redacted]歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**15501**	-	-
				⑨d22 以降	1368	陰性	-
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**8794**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	1431	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**15709**	-	-
				④d22 以降	2373	陰性	-
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**11392**	-	-
			5	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	760	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**18008**	-	-
				④d22 以降	1693	陰性	-
			6	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**12228**	-	-
			7	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	1174	陰性	-
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**24441**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	1684	陰性	-

表 2.7.2.5-1 血漿中 OP-08 濃度及び免疫原性の結果（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

被験者	性別	年齢	コース	採血ポイント	血漿中 OP-08 濃度 (ng/mL)	HACA の結果 (陽性の場合は抗体価)	中和抗体 (HACA 陽性の場合のみ測定)
10G	女	[redacted]歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**12113**	-	-
				⑨d22 以降	1238	5120	陰性
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**BLQ**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	2485	20480	陰性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**153**	-	-
				④d22 以降	150	81920	陰性
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**492**	-	-
			5	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	134	81920	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**332**	-	-
				④d22 以降	128	327680	陽性
			6	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**153**	-	-
			7	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	137	327680	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**126**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	110	327680	陽性

表 2.7.2.5-1 血漿中 OP-08 濃度及び免疫原性の結果（第 I 相パート）（GD2-PI 試験）（続き）

被験者	性別	年齢	コース	採血ポイント	血漿中 OP-08 濃度 (ng/mL)	HACA の結果 (陽性の場合は抗体価)	中和抗体 (HACA 陽性の場合のみ測定)
11G	男	[redacted]歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**16078**	-	-
				⑨d22 以降	BLQ	5120	陰性
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**107**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	327680	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**BLQ**	-	-
				④d22 以降	BLQ	327680	陽性
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**BLQ**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	BLQ	655360	陽性
12G	男	[redacted]歳	1	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	陰性	-
				⑤d7 初回投与開始 82-92 時間後（4 回目投与の点滴終了直後）	**18532**	-	-
				⑨d22 以降	BLQ	10240	陰性
			2	**⑦d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**7885**	-	-
			3	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	5120	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**2856**	-	-
				④d22 以降	BLQ	40960	陽性
			4	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**BLQ**	-	-
			5	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	163840	陰性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**BLQ**	-	-
				④d22 以降	BLQ	40960	陽性
			6	**①d11 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）**	**238**	-	-
			7	①d4 治療開始前（併用薬投与前）	BLQ	327680	陽性
				②d7 初回投与開始 82-92 時間後（最終投与の点滴終了直後）	**BLQ**	-	-
			最終コース時	①d28（±5 日）	BLQ	655360	陽性

BLQ：定量下限値未満，d：Day，「-」は採血ポイントではないため，データがないことを示す.
引用元：5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_本文：表 11-17，5.3.5.1.1-GD2-PI_CSR_付録（16 章）_付表 16.2.1~16.2.7-2：付表 16.2.6-10 より一部改変

表 2.7.2.5-2　OP-08 の薬物動態を検討した試験の一覧（次頁に続く）

試験番号 （公表論文） 添付資料番号	試験デザイン 試験の相 （レジメン） 目的	対象 投与例/組入例 （平均年齢; 範囲　（歳））	治験薬 1 コースあたり の用法・用量 投与方法	OP-08 の薬物動態パラメータ (平均値)					
				$t_{1/2\alpha}$ （時間）	$t_{1/2\beta}$ （時間）	C_{max} （μg/mL）	AUC （μg·h/mL）	CL	V_d
神経芽腫患者を対象に NCI が実施した試験									
CCG-0935 (Ozkaynak 2000) 5.3.5.2.1-report-body	非盲検，用量漸増忍容性試験 I 相 (OP-08+GM-CSF) 有効性，安全性	神経芽腫患者 22/23 例 (5.3 歳; 2～15 歳)	GM-CSF (sargramostim): 250 μg/m^2; 7 日間 SC 又は IV と併用して OP-08 を以下の用量で投与						
			OP-08: 20 mg/m^2; 1 回あたり 5～10 時間かけて 4 日間 IV	NR	NR	5.1	NR	NR	NR
			OP-08: 30 mg/m^2; 1 回あたり 5～10 時間かけて 4 日間 IV			6.0			
			OP-08: 40 mg/m^2; 1 回あたり 5～10 時間かけて 4 日間 IV			5.6			
			OP-08: 50 mg/m^2; 1 回あたり 5～10 時間かけて 4 日間 IV			7.1			

表 2.7.2.5-2 OP-08 の薬物動態を検討した試験の一覧（続き）

試験番号 （公表論文） 添付資料番号	試験デザイン 試験の相 （レジメン） 目的	対象 投与例/組入例 （平均年齢; 範囲 （歳））	治験薬 1 コースあたりの用法・用量 投与方法	OP-08 の薬物動態パラメータ (平均値)					
				$t_{1/2\alpha}$（時間）	$t_{1/2\beta}$ (時間)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	CL	$t_{1/2\alpha}$（時間）
CHP1002 (DIV-NB-302 試験のサブ試験) (Desai 2014) 5.3.5.2.4-report-body	GM-CSF + IL-2 + RA 併用投与下における OP-08 の薬物動態を評価するためのサブ試験 (OP-08+GM-CSF + IL-2 + RA)	神経芽腫患者 14/14 例 (中央値 4.3 歳; 1.2～7.3 歳)	OP-08: 25 mg/m^2; 1 回あたり 10～20 時間かけて 4 日間 IV IL-2 (aldesleukin): 最大 450 万 IU/m^2; 4 日間 IV GM-CSF (sargramostim): 250 μg/m^2; 14 日間 SC RA (isotretinoin): 160 mg/m^2; 1 日 2 回 14 日間 PO*2	NR	165.6 *1	11	AUC_{inf}: 1380	1.9 L/m^2	V_{dss}: 0.45 L/kg

表 2.7.2.5-2 OP-08 の薬物動態を検討した試験の一覧（続き）

試験番号 （公表論文） 添付資料番号	試験デザイン 試験の相 （レジメン） 目的	対象 投与例/組入例 （平均年齢; 範囲 （歳））	治験薬 1 コースあたりの用法・用量 投与方法	OP-08 の薬物動態パラメータ (平均値)					
				$t_{1/2\alpha}$（時間）	$t_{1/2\beta}$ (時間)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	CL	$t_{1/2\alpha}$（時間）
DIV-NB-301 5.3.5.1.3-report-body	無作為化試験 III 相 (OP-08+ GM-CSF + IL-2 + RA 併用投与 又は RA 単独投与) 有効性，安全性	神経芽腫患者 240*6/251 例 (4.1 歳; 1.0～15.3 歳)	OP-08: 25 mg/m^2; 5.75～20 時間かけて 4 日間 IV IL-2 (aldesleukin): 最大 450 万 IU/m^2; 4 日間 IV GM-CSF (sargramostim): 250 μg/m^2; 14 日間 SC RA (isotretinoin): 160 mg/m^2; 1 日 2 回 14 日間 PO*2	NR	NR	C_{trough} 表 2.7.2.2.3.2.2.1-1	NR	NR	NR
			RA (isotretinoin): 160 mg/m^2; 1 日 2 回 14 日間 PO*2						

表 2.7.2.5-2 OP-08 の薬物動態を検討した試験の一覧（続き）

試験番号 （公表論文） 添付資料番号	試験デザイン 試験の相 （レジメン） 目的	対象 投与例/組入例 （平均年齢; 範囲 （歳））	治験薬 1 コースあたりの用法・用量 投与方法	OP-08 の薬物動態パラメータ (平均値)					
				$t_{1/2\alpha}$（時間）	$t_{1/2\beta}$ (時間)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	CL	$t_{1/2\alpha}$（時間）
神経芽腫患者を対象に UTC が実施した試験									
DIV-NB-201 5.3.1.2.1-report body	非盲検，無作為化クロスオーバー薬物動態比較試験 II 相 (OP-08+ GM-CSF + IL-2 + RA) 薬物動態，安全性	神経芽腫患者 27 (PK 評価例) /28 例 (OP-08 初回投与時の年齢 3.9 歳; 0.76～8.8 歳)	ch14.18-NCI: 25 mg/m^2; 10～20 時間かけて 4 日間 IV 又は ch14.18-UTC: 17.5 mg/m^2; 10~20 時間かけて 4 日間 IV IL-2 (aldesleukin): 最大 450 万 IU/m^2; 4 日間 IV GM-CSF (sargramostim): 250 μg/m^2; 14 日間 IV 又は SC RA (isotretinoin): 160 mg/m^2 1 日 2 回 14 日間 PO*2	NR	UTC: 240 *1 NCI: 197*1	UTC: 6.5 NCI: 6.7	UTC: 518 NCI: 470	NR	UTC: 5.37 L NCI: 5.13 L

表 2.7.2.5-2 OP-08 の薬物動態を検討した試験の一覧（続き）

試験番号 （公表論文） 添付資料番号	試験デザイン 試験の相 （レジメン） 目的	対象 投与例/組入例 （平均年齢; 範囲 （歳））	治験薬 1 コースあたりの用法・用量 投与方法	OP-08 の薬物動態パラメータ (平均値)					
				$t_{1/2\alpha}$（時間）	$t_{1/2\beta}$ (時間)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	CL	$t_{1/2\alpha}$（時間）
DIV-NB-302 5.3.5.2.4-report-body	非盲検，非無作為化試験 III 相 (OP-08+ GM-CSF + IL-2 + RA 併用投与又は RA 単独投与) 有効性，安全性	神経芽腫患者 283 (PK 評価例) /838 例 (4.5 歳; 0.75～29.4 歳)	OP-08: 25 mg/m^2; 10～20 時間かけて 4 日間 IV IL-2 (aldesleukin): 最大 450 万 IU/m^2; 4 日間 IV GM-CSF (sargramostim): 250 μg/m^2; 14 日間 SC RA (isotretinoin): 160 mg/m^2; 1 日 2 回 14 日間 PO*2	NR	NR	C_{trough} 表 2.7.2.2.2.2.2.1-1	NR	NR	NR

表 2.7.2.5-2 OP-08 の薬物動態を検討した試験の一覧（続き）

試験番号 （公表論文） 添付資料番号	試験デザイン 試験の相 （レジメン） 目的	対象 投与例/組入例 （平均年齢; 範囲 （歳））	治験薬 1 コースあたりの用法・用量 投与方法	OP-08 の薬物動態パラメータ (平均値)					
				$t_{1/2\alpha}$（時間）	$t_{1/2\beta}$ (時間)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	CL	$t_{1/2\alpha}$（時間）
DIV-NB-303 5.3.5.2.5-report-body	非無作為化試験 III 相 (OP-08+ GM-CSF + IL-2 + RA 併用投与) 安全性	神経芽腫患者 104/105 例 (5 歳; 1~27 歳)	OP-08: 25 mg/m^2; 10～20 時間かけて 4 日間 IV IL-2 (aldesleukin): 最大 450 万 IU/m^2; 4 日間 IV GM-CSF (sargramostim): 250 μg/m^2; 14 日間 SC RA (isotretinoin): 160 mg/m^2; 1 日 2 回 14 日間 PO*2	NR	NR	NR	NR	NR	NR

表 2.7.2.5-2 OP-08 の薬物動態を検討した試験の一覧（続き）

試験番号 （公表論文） 添付資料番号	試験デザイン 試験の相 （レジメン） 目的	対象 投与例/組入例 （平均年齢; 範囲 （歳））	治験薬 1 コースあたりの用法・用量 投与方法	OP-08 の薬物動態パラメータ (平均値)					
				$t_{1/2\alpha}$（時間）	$t_{1/2\beta}$ (時間)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	CL	$t_{1/2\alpha}$（時間）
Hara 国内試験									
GD2-PI (Hara 2019) 5.3.5.1.1-CSR_本文	非盲検，非無作為化，免疫療法の実行可能性試験及び薬物動態試験 I/IIa 相 (OP-08+ M-CSF + IL-2 併用 又は OP-08+ G-CSF + IL-2 併用投与) 有効性，安全性，PK	神経芽腫患者 25/25 例 (M 療法 6.1 歳; 2～14 歳, G 療法 4.3 歳; 2～10 歳)	ch14.18-UTC: 17.5 mg/m^2; 10～20 時間かけて 4 日間 IV M-CSF (ミリモスチム 600 万 IU/m^{2}IV) 又は G-CSF (フィルグラスチム 5 μg/kgSC) 14 日間投与 IL-2 (テセロイキン): 1 週目 75 万単位/m^2，2 週目 100 万単位/m^2; 24 時間かけて 4 日間/週 IV	NR	M 療法: 69.95 *1 G 療法: 66.37 *1	M 療法: 14.27 G 療法: 16.70	AUC_{inf}: M 療法: 1814.02 G 療法: 2163.89	M 療法: 0.03275 L/h G 療法: 0.02368 L/h	M 療法: 3.218 L*3 G 療法: 2.265 L*3

表 2.7.2.5-2　OP-08 の薬物動態を検討した試験の一覧（続き）

試験番号 （公表論文） 添付資料番号	試験デザイン 試験の相 （レジメン） 目的	対象 投与例/組入例 （平均年齢; 範囲　（歳））	治験薬 1 コースあたりの用法・用量 投与方法	OP-08 の薬物動態パラメータ (平均値)					
				$t_{1/2\alpha}$（時間）	$t_{1/2\beta}$ (時間)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	CL	$t_{1/2\alpha}$（時間）
GD2-PII 5.3.5.1.2-CSR_1-15 章	非盲検，無作為化，多施設共同，並行群間比較試験 IIb 相 (OP-08+ G-CSF + IL-2+ RA 併用投与 又は OP-08+ GM-CSF + IL-2 + RA 併用投与) 有効性，安全性，PK	神経芽腫患者 35/35 例 (G 療法 3.4 歳; 2～5 歳， 米国レジメン 4.1 歳; 2～8 歳)	【G 療法】 ch14.18-UTC: 17.5 mg/m^2; 10～20 時間かけて 4 日間 IV G-CSF (フィルグラスチム 5 μg/kgSC) 14 日間投与 IL-2 (テセロイキン): 最大 100 万単位/m^2; 24 時間かけて 4 日間/週 IV	NR	NR	C_{trough} 【G 療法】 コース 1 (CSF レジメン): 0.63 コース 2 (IL-2 レジメン): 0.69 コース 5 (CSF レジメン): 1.01	NR	NR	NR

表 2.7.2.5-2 OP-08 の薬物動態を検討した試験の一覧 （続き）

試験番号 （公表論文） 添付資料番号	試験デザイン 試験の相 （レジメン） 目的	対象 投与例/組入例 （平均年齢; 範囲 （歳））	治験薬 1 コースあたりの用法・用量 投与方法	OP-08 の薬物動態パラメータ (平均値)					
				$t_{1/2\alpha}$（時間）	$t_{1/2\beta}$ (時間)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	CL	$t_{1/2\alpha}$（時間）
GD2-PII （続き）			【米国レジメン】 ch14.18-UTC: 17.5 mg/m^2; 10～20 時間かけて 4 日間 IV GM-CSF (sargramostim 250 μg/m^{2}SC) 14 日間投与 IL-2 (aldesleukin): 最大 450 万 IU/m^2; 4 日間 IV RA (isotretinoin): 160 mg/m^2; 1 日 2 回 14 日間 PO*2	NR	NR	C_{trough} 【米国レジメン】 コース 1 (CSF レジメン): 0.68 コース 2 (IL-2 レジメン): 0.73 コース 5 (CSF レジメン): 0.59	NR	NR	NR

表 2.7.2.5-2 OP-08 の薬物動態を検討した試験の一覧 （続き）

試験番号 （公表論文） 添付資料番号	試験デザイン 試験の相 （レジメン） 目的	対象 投与例/組入例 （平均年齢; 範囲 （歳））	治験薬 1 コースあたりの 用法・用量 投与方法	OP-08 の薬物動態パラメータ (平均値)					
				$t_{1/2\alpha}$ （時間）	$t_{1/2\beta}$ (時間)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	CL	$t_{1/2\alpha}$ （時間）
(Uttenreuther-Fischer 1995) 5.4	非盲検，用量漸増，忍容性試験	神経芽腫患者(10 例) 及び 骨肉腫患者 (1 例) (中央値 6.4 歳; 2.1～11.4 歳，成人の骨肉腫患者を除く)	OP-08: 10 mg/m^2; 1 時間かけて IV	3.5 (コース 1 の投与後，小児被験者)	115.9 (コース 1 の投与後，小児被験者)	9.5	表 2.7.2.2.4.2-1*4	表 2.7.2.2.4.2-1*4	表 2.7.2.2.4.2-1*4
			OP-08: 20 mg/m^2; 1 時間かけて IV			19.3			
			OP-08: 50 mg/m^2; 1 時間かけて IV			34.8			
			OP-08: 100 mg/m^2; 2～3 日に分けて IV			88.3			
			OP-08: 142 mg/m^2; 2～3 日に分けて IV			56.1*5			
			OP-08: 200 mg/m^2; 2～3 日に分けて IV			99.0			
			OP-08: 200 mg/m^2; 5 時間かけて 4 日間 IV(成人の骨肉腫被験者)	14.1*5	147.5*5	NR			

AUC：濃度-時間曲線下面積，ch14.18-NCI：NCI により製造された OP-08 製剤，ch14.18-UTC：UTC により製造された OP-08 製剤，CL：クリアランス，C_{max}：最高血漿中濃度，C_{trough}：トラフ濃度，G-CSF：顆粒球コロニー形成刺激因子，GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，IL-2：インターロイキン-2，IV：静脈内投与，NA：該当なし，NR：報告なし，PK：薬物動態，PO：経口投与，RA：isotretinoin，SC：皮下，$t_{1/2}$：消失相半減期，$t_{1/2\alpha}$：α 相半減期，$t_{1/2\beta}$：β 相半減期，V_d：分布容積，V_{dss}：定常状態の分布容積，Vz：みかけの終末相分布容積

CCG-0935 試験及び Uttenreuther-Fischer 1995 は血清中薬物動態パラメータを，それ以外の試験では血漿中薬物動態パラメータを示した.

＊1：$t_{1/2}$

＊2：12 kg 以下の被験者には 5.33 mg/kg を 1 日 2 回 14 日間 PO

＊3：Vz

＊4：個々の被験者の値として報告された

＊5：1 名の被検者の値

＊6：無作為化された被験者より，プロトコール治療を受けていないことが確認された被験者，又はプロトコール治療の開始を確認できるデータが eCRF に記録されていなかった被験者を除いた例数