2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.2　臨床薬理試験
2.7.3　臨床的有効性
2.7.4　臨床的安全性
2.7.5　参考文献
2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1.1 背景及び概観.....2
2.7.1.1.1 分析方法の概要（ヒト血漿中アスパラギナーゼ活性測定）.....2
2.7.1.1.2 分析方法の概要（ヒト血漿中 L-アスパラギン濃度測定）.....4
2.7.1.1.3 分析方法の概要（AALL07P2 試験におけるヒト血清中アスパラギナーゼ活性測定）.....5
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約.....5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....5

図表目次

表 2.7.1 血漿中アスパラギナーゼ活性測定における真度及び精度の結果.....2
表 2.7.2 血漿中 L-アスパラギン濃度測定における真度及び精度の結果.....4

2.7.1.1　背景及び概観

急性リンパ性白血病及びリンパ芽球性リンパ腫に対するOP-01（クリサンタスパーゼ）の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（治験実施計画書番号：OP-01-001）において，ヒト血漿中アスパラギナーゼ活性及びL-アスパラギン濃度を測定し有効性･安全性及び薬物動態解析を実施している．本項では，上記臨床試験に使用した分析法の概要を示した．

2.7.1.1.1　分析方法の概要（ヒト血漿中アスパラギナーゼ活性測定）

血漿中アスパラギナーゼ活性は，適正にバリデーションされた酵素カップリングを利用した吸光度測定法により測定した．以下，概要を記載した．

なお，分析法バリデーションの詳細についてはヒト血漿中アスパラギナーゼの分析法バリデーション試験結果報告書（添付資料：5.3.1.4.1，5.3.1.4.2，5.3.1.4.3）に記載した．

1)　マトリクスの種類

ヒト血漿（EDTA-2 カリウム）

2)　定量範囲

0.025～0.250 U/mL（定量限界：0.025 U/mL）

3)　検量線の直線性

相関係数：0.999 以上（判定基準：0.99 以上）

4)　真度及び精度（日間再現性試験）

表 2.7.1 に記載

表 2.7.1　血漿中アスパラギナーゼ活性測定における真度及び精度の結果

測定日	真度（%）	精度（変動係数（CV））（%）
1 日目	94.4～102.8	2.9～4.9
2 日目	100.0～105.6	4.2～9.7
3 日目	97.2～100.8	2.3～8.6
平均	98.4～102.8	3.2～8.1

※判定基準は，真度（%）：理論値の 100±15 %以内（定量下限では±20 %以内），精度（%）：活性値の変動係数（CV）15 %以下

5)　安定性

(1) 標準溶液の安定性

・装置内保存（10℃設定）：少なくとも 24 時間は安定

・冷凍保存（-30℃設定）：少なくとも 3 ヶ月間（実日数 94 日）は安定

(2) 生体試料中の安定性

・室温保存：少なくとも 24 時間は安定

・装置内保存（10℃設定）：少なくとも 24 時間は安定

・冷凍保存（-85℃設定）：少なくとも 10 ヶ月間（実日数 315 日）は安定

(3) 輸送中での安定性

・ドライアイス内保存：少なくとも 24 時間は安定

6)　希釈再現性

・真度（%）：97.2～111.1 %

・精度（%）：変動係数（CV）0.4～7.4 %

※0.2 mg/mL BSA/PBS（-）溶液による 5，10，20，40 倍希釈で実施．判定基準は，真度（%）：理論値の 100±15 %以内，精度（%）：活性値の変動係数（CV）15 %以下

2.7.1.1.2　分析方法の概要（ヒト血漿中 L-アスパラギン濃度測定）

血漿中 L-アスパラギン濃度は，適正にバリデーションされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により測定した．以下，概要を記載した．

なお，分析法バリデーションの詳細についてはヒト血漿中 L-アスパラギンの分析法バリデーション試験結果報告書（添付資料：5.3.1.4.4，5.3.1.4.5）に記載した．

1)　マトリクスの種類

ヒト血漿（ヘパリンリチウム）

2)　定量範囲

0.0625～50　μM（定量限界：0.0625　μM）

3)　検量線の直線性

相関係数：0.99 以上（判定基準：0.99 以上）

4)　真度及び精度（日間再現性試験）

表 2.7.2 に記載

表 2.7.2　血漿中 L-アスパラギン濃度測定における真度及び精度の結果

測定日	真度（%）	精度（相対標準偏差（RSD））（%）
1 日目	98.1～105.1	0.4～3.7
2 日目	97.7～106.8	0.3～2.8
3 日目	99.6～103.0	0.4～3.0
平均	98.5～105.0	0.9～3.4

※判定基準は，真度（%）：理論値の100±15 %以内（定量下限では±20 %以内），精度（%）：定量値の相対標準偏差（RSD）15 %以下（定量下限では20 %以下）

5)　安定性

(1) 標準溶液の安定性

メーカー保証期間に従った．

(2) 生体試料中の安定性

・室温保存：少なくとも 24 時間は安定

・オートサンプラー中保存（10℃設定）：少なくとも 72 時間は安定

・冷凍保存（-85℃設定）：少なくとも 3 ヶ月間（実日数 95 日）は安定

・熱安定性（70℃）：少なくとも 3 分間は安定

(3) 輸送中での安定性

・ドライアイス内保存：少なくとも 24 時間は安定

6) 希釈再現性

・真度（%）：102.6 %

・精度（%）：相対標準偏差（RSD）0.6 %

※PBS (-) 溶液による 10 倍希釈で実施. 判定基準は, 真度（%）: 理論値の 100±15 %以内, 精度（%）：定量値の相対標準偏差（RSD）15 %以下

2.7.1.1.3 分析方法の概要（AALL07P2 試験におけるヒト血清中アスパラギナーゼ活性測定）

AALL07P2 試験における血清中アスパラギナーゼ活性は, 適正にバリデーションされた酵素カップリングを利用した吸光度測定法により測定した.

なお, 分析法バリデーションの詳細についてはバリデーション報告書（添付資料：5.3.5.2.2）に記載した.

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.2　臨床薬理試験

目次

2.7.2.1 背景及び概観....4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約....4
2.7.2.2.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）....4
2.7.2.2.2 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）....5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析....15
2.7.2.3.1 血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値....15
2.7.2.3.2 血漿アスパラギン濃度....16
2.7.2.3.3 年齢区分別の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度....16
2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析....16
2.7.2.4 特別な試験....16
2.7.2.5 参考文献....16

図表目次

図 2.7.2.2-1 初回投与後 72 時間までの血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値±標準偏差）の推移（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団） 6
図 2.7.2.2-2 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値推移のシミュレーション（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団） 10
図 2.7.2.2-3 血漿アスパラギン濃度（平均値±標準偏差）の推移（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団） 11
図 2.7.2.2-4 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値と血漿アスパラギン濃度の相関図（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団） 13
図 2.7.2.2-5 年齢区分別の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値と血漿アスパラギン濃度の推移（平均値）（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団） 14

表 2.7.2.1-1 本剤の薬物動態及び薬力学的作用を検討した試験.....4
表 2.7.2.2-1 1 コース目 3 回目投与後 48 時間及び 72 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性値（AALL07P2 試験，薬物動態解析対象集団） 5
表 2.7.2.2-2 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（OP-01-001 試験, 薬物動態解析対象集団） 7
表 2.7.2.2-3 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータ（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団） 8
表 2.7.2.2-4 本剤 6 回目投与後 72 時間と 1 回目投与後 72 時間の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の差（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団） 10
表 2.7.2.2-5 血漿アスパラギン濃度（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団） 12
表 2.7.2.2-6 年齢区分別の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団） 14
表 2.7.2.2-7 年齢区分別の血漿アスパラギン濃度（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団） 15

略号一覧

略号	正式名	和名
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia	急性リンパ性白血病
COG	Children’s Oncology Group	小児腫瘍研究グループ（米国）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

2.7.2.1　背景及び概観

本剤の薬物動態及び薬力学的作用は，米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）及び国内 OP-01-001 試験（第 I/II 相試験）の 2 試験から評価した．試験デザイン及び対象を表 2.7.2.1-1 に示した．

表 2.7.2.1-1　本剤の薬物動態及び薬力学的作用を検討した試験

試験名（実施国）	試験デザイン	対象
AALL07P2 試験（米国）	多施設共同， オープン試験 （PK/PD 試験）	先行する COG ALL 試験に参加し，pegaspargase 投与により Grade 2 以上のアレルギー症状を呈し，1 コース以上の治療が残っている 1 歳超 30 歳以下の患者
OP-01-001 試験（国内）	多施設共同， 単群， オープン試験 （第Ⅰ/Ⅱ相試験）	登録時 25 歳以下の小児及び若年成人で ALL 又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫に罹患した患者のうち，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼの投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

添付資料：5.3.5.2.2

本試験は，pegaspargase を投与された 1 歳超 30 歳以下の急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia：ALL）患者のうち，pegaspargase の投与に起因するアレルギー症状［CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）規準の Grade 2 以上］が発現した患者を対象とし，本剤 25,000 U/m^2/回，週 3 回，2 週間（計 6 回）の筋肉内投与を 1 コースとし，最大 9 コースまで繰り返した．なお，本剤の投与コース数は，先に投与していた pegaspargase で計画されていた投与期間の残余としたため，被験者ごとに異なっていた．週 3 回の投与日は，投与開始の曜日により，「月→水→金」，「水→金→月」又は「金→月→水」の 3 パターンとした．59 例の被験者が登録され，そのうち，「薬物動態解析対象集団［1 コース目の Day 8（本剤 3 回目投与後 48 時間又は 72 時間）のトラフ値データがあり，そのサンプルの記録が適切に記録されている被験者］」として 48 例を採用した．なお，本治験では血漿アスパラギン濃度を適切に測定しなかったため，薬力学解析対象集団を特定しなかった．

2.7.2.2.1.1　血清 L-アスパラギナーゼ活性値

本試験では，治験実施計画書で規定された時期に薬物動態及び薬力学評価のために採取した検体で血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度を測定したが，FDA は測定施設の監査の結果，測定された血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度が承認申請データとして不適格であると判断した．このため，抗 OP-01 抗体評価用に採取し保存していた検体を用いて血清 L-アスパラギナーゼ活性値を再測定し，その結果が FDA に報告された．本資料では，再測定されたデータで評価した．

抗 OP-01 抗体評価用の検体は，投与開始の曜日にかかわらず，1 コース目の投与後 8 日に

採取されていた．投与後 8 日目は 3 回目投与後 48 時間（水/金/月コホート及び金/月/水コホート）又は 3 回目投与後 72 時間（月/水/金コホート）に相当し，それぞれ本試験の主要評価項目（投与後 48 時間）及び副次的評価項目（投与後 72 時間）に該当していた．すなわち，1 コース目の 3 回目投与後 48 時間では 35 例分，1 コース目の 3 回目投与後 72 時間では 13 例分の検体が測定可能であった. 1 コース目の 48 例分の検体中の L-アスパラギナーゼ活性値は，L-アスパラギナーゼ活性値の測定経験があり，本試験から独立した GLP 基準適合の施設で，バリデートされた方法を用いて測定された．

1 コース目 3 回目投与後 48 時間及び 72 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性値を表 2.7.2.2-1 に示した．

1 コース目 3 回目投与後 48 時間及び 72 時間における血清 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）は，0.73 U/mL 及び 0.38 U/mL であった．また，すべての被験者の血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値は事前に規定した閾値である 0.1 U/mL 以上であった．

表 2.7.2.2-1 1 コース目 3 回目投与後 48 時間及び 72 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性値（AALL07P2 試験，薬物動態解析対象集団）

測定時点	評価例数	平均値	標準偏差	%変動係数	中央値	最小値	最大値
48 時間後	35	0.73	0.40	54.46	0.65	0.24	1.84
72 時間後	13	0.38	0.22	57.77	0.28	0.11	0.80

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 14.2.1
血清 L-アスパラギナーゼ活性値の単位：U/mL

なお，本試験では，血清 L-アスパラギナーゼ活性値を指標とした薬物動態パラメータを算出しなかった．

2.7.2.2.1.2 血漿アスパラギン濃度

血漿アスパラギンは, 採血後すぐに L-アスパラギナーゼにより *ex vivo* 代謝を受けるため，これを阻害する適切な処置が必要である．本試験で採取された検体では適切な処理が行われなかったため，血漿アスパラギン濃度の評価はできなかった．

2.7.2.2.2 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

添付資料：5.3.5.2.1

本試験は，登録時 1～25 歳の小児及び若年成人で ALL 又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫に罹患した患者のうち，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼの投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者を対象とした．

第Ⅰ相試験では本剤及び併用薬を 15 日間投与した際の本剤の推奨用量探索を行い，第Ⅱ相試験では第Ⅰ相試験で決定した本剤の推奨用量を含む併用療法における安全性評価と有効性探索を行った．

第Ⅰ相試験では，最初の 3 例に本剤 25,000 U/m^2/回を投与し（Day 2, 5, 7, 9, 11 及び 13 の計 6 回, 筋肉内投与), 4 例目以降にはそれまでの用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity : DLT）の発現頻度に応じて 25,000 U/m^2/回又は 20,000 U/m^2/回のいずれかを投与することとした.

その結果，第Ⅰ相試験では 6 例全例に 25,000 U/m^2 が投与され，DLT の発現がなく，本用量が推奨用量とされた．第Ⅱ相試験では，18 例に推奨用量 25,000 U/m^2 を投与した.

なお，第Ⅱ相試験の 1 例でプロトコール治療期間中に外泊があり，選択基準の「15 日間のプロトコール治療を入院にて治療できる症例」から逸脱したため，本症例は薬物動態解析対象集団から除外され，23 例（第Ⅰ相：6 例，第Ⅱ相：17 例）が採用された.

2.7.2.2.2.1 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値

2.7.2.2.2.1.1 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の推移

本試験における，初回投与後 72 時間までの血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-1 に示し，投与 6 回目までの評価時期における血漿 L-アスパラギナーゼ活性値を表 2.7.2.2-2 に示した.

血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）は，ベースラインで定量限界未満であり，8 時間をピークとしてその後徐々に低下した（定量範囲 : 0.025～0.250 U/mL，定量限界 : 0.025 U/mL）.

第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 23 例の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）は，1 回目投与後 48 時間で 0.5989 U/mL, 72 時間で 0.1923 U/mL, 3 回目投与後 48 時間で 0.5263 U/mL, 5 回目投与後 48 時間で 0.4561 U/mL，6 回目投与後 72 時間で 0.1578 U/mL であり，いずれも 0.1 U/mL を超えていた．一方，6 回目投与後 1 週間では 0.0022 U/mL まで低下した.

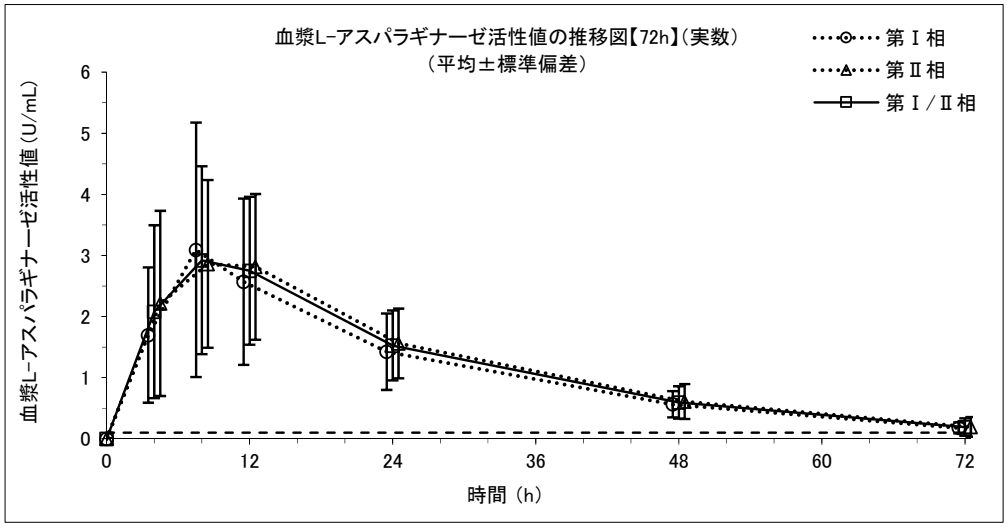


図 2.7.2.2-1　初回投与後 72 時間までの血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値±標準偏差）の推移（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 11-2

表 2.7.2.2-2　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

評価時期（投与 1 回目からの経過時間）			血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（U/mL） 第Ⅰ/Ⅱ相 （23 例）
1 回目	投与開始前 （0 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 0.0000±0.0000 0.000, 0.000
	投与 4 時間後 （4 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 2.0802±1.4141 0.252, 5.160
	投与 8 時間後 （8 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 2.9217±1.5375 0.845, 6.333
	投与 12 時間後 （12 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 2.7502±1.2098 0.893, 4.900
	投与 24 時間後 （24 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 1.5272±0.5731 0.580, 2.443
	投与 48 時間後 （48 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 0.5989±0.2645 0.134, 1.157
	投与 72 時間後 （72 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 0.1923±0.1426 0.033, 0.678
3 回目	投与 48 時間後 （168 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 0.5263±0.2790 0.076, 1.097
5 回目	投与 48 時間後 （264 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 0.4561±0.2300 0.071, 1.122
6 回目	投与 72 時間後 （336 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 0.1578±0.0785 0.032, 0.342
	投与 1 週間後 （432 h）	例数 平均値±標準偏差 最小値，最大値	23 0.0022±0.0077 0.000, 0.033

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-3

2.7.2.2.2.1.2 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータ

本剤初回投与後 72 時間における血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示した.

第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 23 例では，C_{max}（平均値）は 3.0961 U/mL，AUC_{last}（平均値）は 85.7749 h*U/mL，t_{max}（中央値）は 8.00 h，$t_{1/2}$（平均値）は 16.94 h であった.

表 2.7.2.2-3　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータ（OP-01-001 試験, 薬物動態解析対象集団）

		第Ⅰ/Ⅱ相
C_{max}	例数	23
（U/mL）	平均値±標準偏差	3.0961±1.4716
	幾何平均値	2.7359
	中央値	2.8867
	最小値，最大値	0.905, 6.333
	変動係数（%）	47.5
	幾何変動係数（%）	57.3
$AUC_{0\text{-}24}$	例数	23
（h*U/mL）	平均値±標準偏差	50.7395±23.1855
	幾何平均値	45.2020
	中央値	48.3103
	最小値，最大値	17.258, 87.194
	変動係数（%）	45.7
	幾何変動係数（%）	55.0
AUC_{last}	例数	23
（h*U/mL）	平均値±標準偏差	85.7749±33.0892
	幾何平均値	78.7408
	中央値	82.2288
	最小値，最大値	30.301, 138.692
	変動係数（%）	38.6
	幾何変動係数（%）	47.1
$AUC_{0\text{-}\infty}$	例数	23
（h*U/mL）	平均値±標準偏差	91.7563±33.8128
	幾何平均値	84.5586
	中央値	90.1342
	最小値，最大値	30.960, 146.252
	変動係数（%）	36.9
	幾何変動係数（%）	46.5
V_{ss}/F	例数	23
（mL/m^2）	平均値±標準偏差	8934.6307±5294.2435
	幾何平均値	7714.9222
	中央値	6988.3549
	最小値，最大値	3663.142, 23200.777
	変動係数（%）	59.3
	幾何変動係数（%）	58.3
$V_{ss}/F/BW$	例数	23
（$mL/m^2/kg$）	平均値±標準偏差	307.2659±137.4534
	幾何平均値	281.5499
	中央値	278.9321
	最小値，最大値	151.921, 630.988
	変動係数（%）	44.7
	幾何変動係数（%）	44.1
V_z/F	例数	23
（mL/m^2）	平均値±標準偏差	7863.9097±4778.6706
	幾何平均値	6755.0735
	中央値	5891.5339
	最小値，最大値	2995.570, 22189.050
	変動係数（%）	60.8
	幾何変動係数（%）	59.4

表 2.7.2.2-3　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータ（OP-01-001 試験, 薬物動態解析対象集団）（続き）

		第Ⅰ/Ⅱ相
V_z/F/BW	例数	23
（mL/m²/kg）	平均値±標準偏差	269.3558±119.6730
	幾何平均値	246.5210
	中央値	249.2344
	最小値，最大値	118.806, 556.057
	変動係数（%）	44.4
	幾何変動係数（%）	44.8
CL/F	例数	23
（mL/h/m²）	平均値±標準偏差	328.5473±176.3894
	幾何平均値	295.6530
	中央値	277.3642
	最小値，最大値	170.938, 807.506
	変動係数（%）	53.7
	幾何変動係数（%）	46.5
CL/F/BW	例数	23
（mL/h/m²/kg）	平均値±標準偏差	11.6053±4.7302
	幾何平均値	10.7896
	中央値	11.1305
	最小値，最大値	5.298, 25.715
	変動係数（%）	40.8
	幾何変動係数（%）	40.5
MRT	例数	23
（h）	平均値±標準偏差	27.70±11.55
	幾何平均値	26.09
	中央値	23.03
	最小値，最大値	17.0, 64.1
	変動係数（%）	41.7
	幾何変動係数（%）	33.6
t_{max}	例数	23
（h）	平均値±標準偏差	9.82±3.92
	幾何平均値	-
	中央値	8.00
	最小値，最大値	3.9, 23.6
	変動係数（%）	40.0
	幾何変動係数（%）	-
$t_{1/2}$	例数	23
（h）	平均値±標準偏差	16.94±7.47
	幾何平均値	15.84
	中央値	14.02
	最小値，最大値	10.4, 39.3
	変動係数（%）	44.1
	幾何変動係数（%）	35.9
λ_z	例数	23
（1/h）	平均値±標準偏差	0.0460±0.0128
	幾何平均値	0.0438
	中央値	0.0494
	最小値，最大値	0.018, 0.066
	変動係数（%）	27.8
	幾何変動係数（%）	35.9

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-5

2.7.2.2.2.1.3 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の蓄積性

本剤 6 回目投与後 72 時間と 1 回目投与後 72 時間の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の差を表 2.7.2.2-4 に，本剤初回投与後 72 時間までのデータから算出した薬物動態パラメータを用いて推測した血漿 L-アスパラギナーゼ活性値推移のシミュレーションを図 2.7.2.2-2 に示した．

本剤 6 回目投与後 72 時間における血漿 L-アスパラギナーゼ活性値と本剤 1 回目投与後 72 時間との差（平均値）は-0.0345 U/mL であり，蓄積性は見られなかった．また本剤投与 1 回目の結果よりシミュレーションを実施した結果は，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の実測値の結果と一致しており，投与 6 回目までを通じ，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値に蓄積傾向は見られなかった．

表 2.7.2.2-4　本剤 6 回目投与後 72 時間と 1 回目投与後 72 時間の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の差（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

			血漿 L-アスパラギナーゼ活性値(U/mL)	
			第 I / II 相	
	評価時期		実測値	1 回目投与 72 時間後との差
1 回目	投与 72 時間後	例数	23	-
		平均値 ± 標準偏差	0.1923 ± 0.1426	-
		最小値, 最大値	0.033, 0.678	-
6 回目	投与 72 時間後	例数	23	23
		平均値 ± 標準偏差	0.1578 ± 0.0785	-0.0345 ± 0.1007
		最小値, 最大値	0.032, 0.342	-0.337, 0.094

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-6

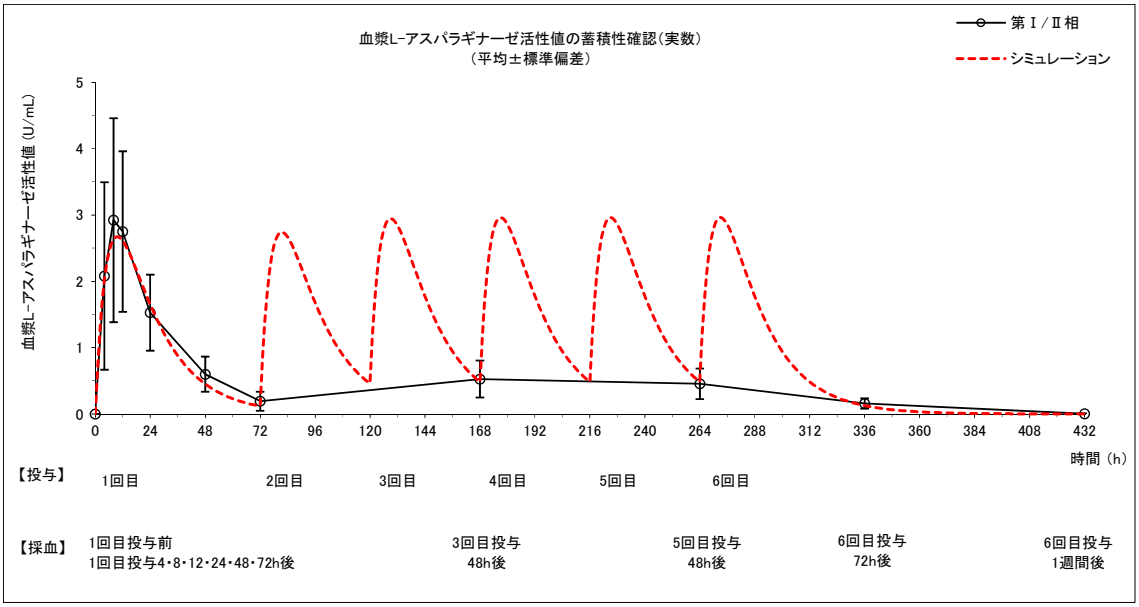


図 2.7.2.2-2　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値推移のシミュレーション（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 11-3

2.7.2.2.2.2 血漿アスパラギン濃度

本試験における，初回投与時から投与 6 回目の投与後 1 週間までの血漿アスパラギン濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-3 に示し，投与 6 回目までの評価時期における血漿アスパラギン濃度を表 2.7.2.2-5 に示した.

血漿アスパラギン濃度（平均値）は，本剤投与前に 54.902464 μM であり，1 回目投与後に 3μM 未満に低下し，その後 6 回目投与後 72 時間まで低下が持続した（定量範囲 : 0.0625～50 μM，定量限界：0.0625 μM）.

第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 23 例の血漿アスパラギン濃度（平均値）は，1 回目投与後 48 時間で 0.340822 μM，72 時間で 0.462228 μM，3 回目投与後 48 時間で 0.221499 μM，5 回目投与後 48 時間で 0.238315 μM，6 回目投与後 72 時間で 0.725420 μM であり，いずれも 3 μM を下回っていた. 最終評価時期である 6 回目投与後 1 週間に若干上昇したが，血漿アスパラギン濃度（平均値）は 15.327341 μM で本剤投与前と比較して低値であった.

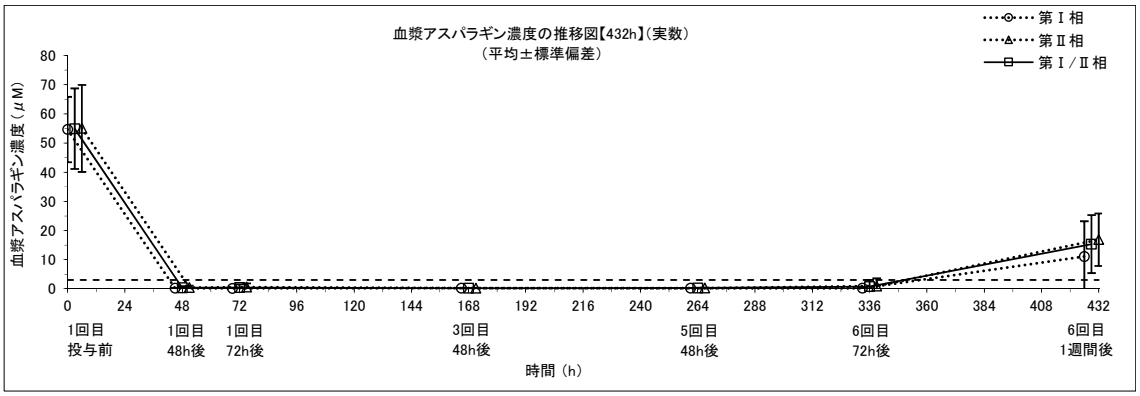


図 2.7.2.2-3 血漿アスパラギン濃度（平均値±標準偏差）の推移（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 11-4

表 2.7.2.2-5　血漿アスパラギン濃度（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

			血漿アスパラギン濃度（μM）
			第Ⅰ/Ⅱ相
評価時期（投与 1 回目からの経過時間）			（23 例）
1 回目	投与開始前	例数	23
	（0 h）	平均値±標準偏差	54.902464±13.800321
		最小値，最大値	36.09000, 84.76333
	投与 48 時間後	例数	23
	（48 h）	平均値±標準偏差	0.340822±0.586671
		最小値，最大値	0.08983, 3.01267
	投与 72 時間後	例数	23
	（72 h）	平均値±標準偏差	0.462228±1.080727
		最小値，最大値	0.09074, 5.36733
3 回目	投与 48 時間後	例数	23
	（168 h）	平均値±標準偏差	0.221499±0.081541
		最小値，最大値	0.07594, 0.41223
5 回目	投与 48 時間後	例数	23
	（264 h）	平均値±標準偏差	0.238315±0.134187
		最小値，最大値	0.09078, 0.58767
6 回目	投与 72 時間後	例数	23
	（336 h）	平均値±標準偏差	0.725420±2.268835
		最小値，最大値	0.10513, 11.11333
	投与 1 週間後	例数	23
	（432 h）	平均値±標準偏差	15.327341±9.966471
		最小値，最大値	0.87917, 39.15000

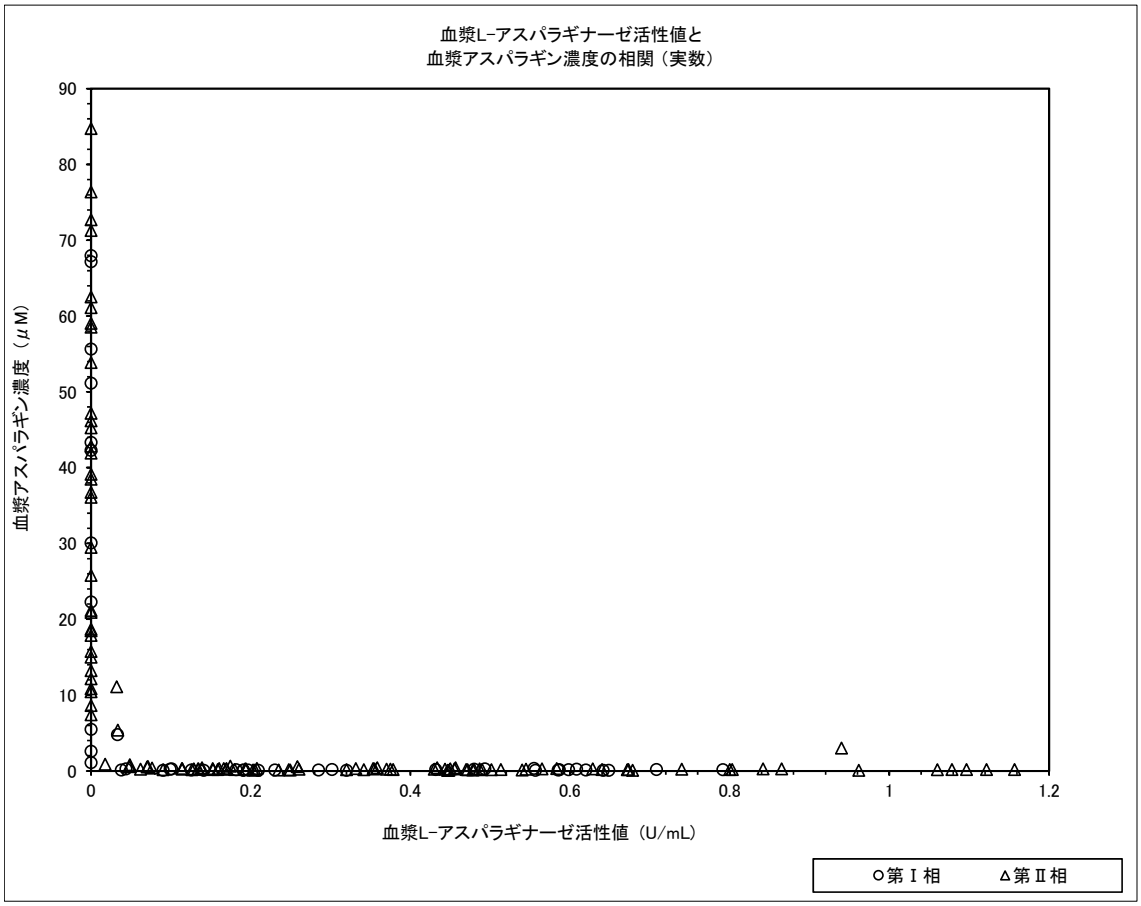
引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-7

2.7.2.2.2.3 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値と血漿アスパラギン濃度の関係

第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 23 例の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値と血漿アスパラギン濃度の相関図を図 2.7.2.2-4 に示した.

本剤投与前は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値がなく（定量限界 0.025 U/mL 未満），血漿アスパラギン濃度は約 36～85μM，生理的なレベル [1)]であった．本剤投与後は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上では血漿アスパラギン濃度は 3 μM を下回った．6 回目投与 1 週間後には血漿 L-アスパラギナーゼ活性値は 0 U/mL 近くまで低減し，血漿アスパラギン濃度は 3μM 以下である枯渇の状態から徐々に濃度が上昇した.

Pearson の相関係数は -0.47864（p<0.0001），Spearman の順位相関係数は -0.72027（p<0.0001）であり，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の上昇と血漿アスパラギン濃度の枯渇において有意な結果が得られた.



Pearson の相関係数 = -0.47864（p<0.0001），Spearman の順位相関係数 = -0.72027（p<0.0001）

図 2.7.2.2-4　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値と血漿アスパラギン濃度の相関図
（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 11-6

2.7.2.2.2.4 年齢区分別の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度

第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 23 例で，年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）で層別した血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）及びアスパラギン濃度（平均値）の推移を図 2.7.2.2-5 に，各評価時期における血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度をそれぞれ表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7 に示した．

血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）は，12 歳未満及び 12 歳以上で，1 回目投与後 48 時間でそれぞれ 0.6675 U/mL 及び 0.4048 U/mL，3 回目投与後 48 時間でそれぞれ 0.5955 U/mL 及び 0.3304 U/mL，5 回目投与後 48 時間でそれぞれ 0.5181 U/mL 及び 0.2806 U/mL であり，12 歳未満でやや高い傾向にあった．

血漿アスパラギン濃度（平均値）は，12 歳未満及び 12 歳以上で，1 回目投与後 72 時間でそれぞれ 0.234585 μM 及び 1.107217 μM, 6 回目投与後 72 時間でそれぞれ 0.224404 μM 及び 2.144967 μM であり，12 歳以上で高い傾向にあった．

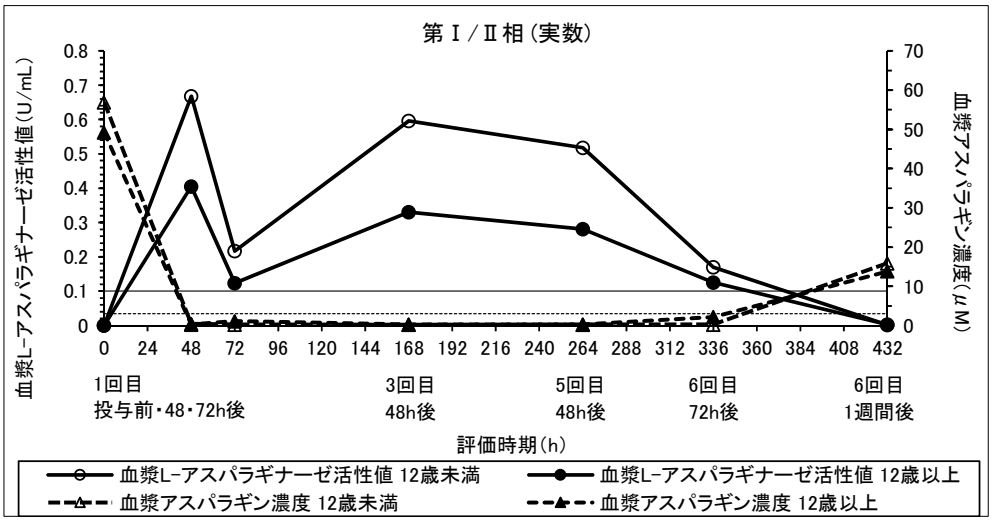


図 2.7.2.2-5　年齢区分別の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値と血漿アスパラギン濃度の推移（平均値）（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 14-9

表 2.7.2.2-6　年齢区分別の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

			血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（U/mL）	
			第Ⅰ/Ⅱ相	
評価時期			12 歳未満	12 歳以上
（投与 1 回目からの経過時間）			（17 例）	（6 例）
1 回目	投与開始前	例数	17	6
	（0 h）	平均値±標準偏差	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000
		最小値，最大値	0.000, 0.000	0.000, 0.000
	投与 48 時間後	例数	17	6
	（48 h）	平均値±標準偏差	0.6675 ± 0.2303	0.4048 ± 0.2775
		最小値，最大値	0.355, 1.157	0.134, 0.800
	投与 72 時間後	例数	17	6
	（72 h）	平均値±標準偏差	0.2167 ± 0.1512	0.1231 ± 0.0922
		最小値，最大値	0.070, 0.678	0.033, 0.230
3 回目	投与 48 時間後	例数	17	6
	（168 h）	平均値±標準偏差	0.5955 ± 0.2475	0.3304 ± 0.2903
		最小値，最大値	0.235, 1.097	0.075, 0.842
5 回目	投与 48 時間後	例数	17	6
	（264 h）	平均値±標準偏差	0.5181 ± 0.2027	0.2806 ± 0.2267
		最小値，最大値	0.248, 1.122	0.071, 0.672
6 回目	投与 72 時間後	例数	17	6
	（336 h）	平均値±標準偏差	0.1693 ± 0.0709	0.1252 ± 0.0965
		最小値，最大値	0.062, 0.342	0.032, 0.260
	投与 1 週間後	例数	17	6
	（432 h）	平均値±標準偏差	0.0019 ± 0.0080	0.0029 ± 0.0072
		最小値，最大値	0.000, 0.033	0.000, 0.018

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-13

表 2.7.2.2-7　年齢区分別の血漿アスパラギン濃度（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

評価時期（投与 1 回目からの経過時間）			血漿アスパラギン濃度（μM） 第 I /II 相 12 歳未満 （17 例）	 12 歳以上 （6 例）
1 回目	投与開始前（0 h）	例数	17	6
		平均値±標準偏差	56.905882 ± 14.824116	49.226111 ± 9.080153
		最小値，最大値	36.09000, 84.76333	42.30667, 62.52667
	投与 48 時間後（48 h）	例数	17	6
		平均値±標準偏差	0.381015 ± 0.682737	0.226939 ± 0.041628
		最小値，最大値	0.08983, 3.01267	0.16437, 0.27163
	投与 72 時間後（72 h）	例数	17	6
		平均値±標準偏差	0.234585 ± 0.158728	1.107217 ± 2.093572
		最小値，最大値	0.09074, 0.63253	0.11493, 5.36733
3 回目	投与 48 時間後（168 h）	例数	17	6
		平均値±標準偏差	0.208914 ± 0.084938	0.257156 ± 0.064069
		最小値，最大値	0.07594, 0.41223	0.19020, 0.37240
5 回目	投与 48 時間後（264 h）	例数	17	6
		平均値±標準偏差	0.233822 ± 0.119920	0.251046 ± 0.181510
		最小値，最大値	0.09078, 0.56353	0.09831, 0.58767
6 回目	投与 72 時間後（336 h）	例数	17	6
		平均値±標準偏差	0.224404 ± 0.076679	2.144967 ± 4.399897
		最小値，最大値	0.10513, 0.35943	0.14040, 11.11333
	投与 1 週間後（432 h）	例数	17	6
		平均値±標準偏差	15.865392 ± 10.070745	13.802861 ± 10.427727
		最小値，最大値	1.09467, 39.15000	0.87917, 25.80667

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-13

2.7.2.2.2.5 母集団薬物動態解析

第 I 相試験及び第II相試験を合わせた被験者を対象として，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の母集団薬物動態解析を行い，各薬物動態パラメータに対する性別，年齢（連続量及び 12 歳以上/未満で場合分け），体表面積及び身長の各要因の影響を検討した．その結果，性別，年齢（連続量），体表面積及び身長は有意ではなかったが，年齢（12 歳以上/未満で場合分け）がクリアランスに影響を与えるモデルが有意であり（p＝0.0038），最終モデルとして選択され，年齢が 12 歳以上の被験者は 12 歳未満と比べてクリアランスが 1.497 倍になることが示された．

$$CL/F_j = CL/F_{TV} \times \left(\frac{BW_j}{30}\right)^{0.75} \times \left(1 + 0.497\left[if\ \ Age \geq 12\right]\right)$$

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値

AALL07P2 試験では，1 コース目の 3 回目投与後 48 時間及び 72 時間における血清 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）は，0.73 U/mL 及び 0.38 U/mL であった．

OP-01-001 試験では，投与後 48 時間における血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）は，1 回目投与，3 回目投与及び 5 回目投与でそれぞれ 0.5989 U/mL，0.5263 U/mL 及び

0.4561 U/mL であり，投与後 72 時間では 1 回目投与及び 6 回目投与でそれぞれ 0.1923 U/mL 及び 0.1578 U/mL であった．投与後 48 時間及び 72 時間後の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）は，AALL07P2 試験の結果と比較して低かったものの，大きな差ではないと考えられた．

OP-01-001 試験での血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータは，第 I 相試験と第 II 相試験を合計した 23 例では，C_{max}（平均値）は 3.0961 U/mL，AUC_{last}（平均値）は 85.7749 h*U/mL，t_{max}（中央値）は 8.00 h であった．また，$t_{1/2}$（平均値）は 16.94 h であり，Asselin らの報告 [2)]（16 h）と同様であった．

2.7.2.3.2 血漿アスパラギン濃度

AALL07P2 試験では，検体の適切な処理がなされず，血漿アスパラギン濃度の評価はできなかった．

OP-01-001 試験では，投与後 48 時間における血漿アスパラギン濃度（平均値）は，1 回目投与, 3 回目投与及び 5 回目投与でそれぞれ 0.340822 μM, 0.221499 μM 及び 0.238315 μM, 投与後 72 時間では 1 回目投与及び 6 回目投与でそれぞれ 0.462228 μM 及び 0.725420 μM であり，いずれも 3 μM 未満であった．

2.7.2.3.3 年齢区分別の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度

OP-01-001 試験において，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度を年齢区分別（12 歳未満及び 12 歳以上）に比較した結果, 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値は, 12 歳以上に比べて 12 歳未満でやや高い傾向が見られた．一方，血漿アスパラギン濃度は, 投与後 72 時間で 12 歳未満に比べて 12 歳以上で高い傾向が見られており，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の差と関連していると考えられた．

2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析

OP-01-001 試験において, 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の母集団薬物動態解析を行い，年齢（12 歳以上/未満で場合分け）がクリアランスに影響を与えるモデルが有意であり，最終モデルとして選択された．年齢が 12 歳以上の被験者は 12 歳未満に比べてクリアランスが 1.497 倍になることが示された．

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施していない．

2.7.2.5 参考文献

1) 化学療法の領域，Vol.16, No.7. p75, 2000.
2) Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, Rupp IP, Sallan SE, Cohen HJ. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. J Clin Oncol. 1993;11(9):1780-6.

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3.1 背景及び概観....4
2.7.3.1.1 小児急性リンパ性白血病治療における L-アスパラギナーゼの位置づけと問題点....4
2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験....4
2.7.3.1.3 試験デザイン....6
2.7.3.1.4 有効性の評価方法....7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約....10
2.7.3.2.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）....10
2.7.3.2.2 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）....11
2.7.3.2.3 特別な患者集団における試験....12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析....12
2.7.3.3.1 試験対象集団....12
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討....19
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較....20
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....22
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性....23
2.7.3.6 付録....23
2.7.3.7 参考文献....24

図表目次

図 2.7.3.3-1 被験者の内訳（OP-01-001 試験）.....16

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧.....5
表 2.7.3.2-1 血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（AALL07P2 試験，薬物動態解析対象集団）.....10
表 2.7.3.2-2 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）.....11
表 2.7.3.2-3 血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）.....12
表 2.7.3.2-4 寛解及び非寛解の被験者の割合（OP-01-001 試験，PPS）.....12
表 2.7.3.3-1 AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験における選択・除外基準.....13
表 2.7.3.3-2 被験者の内訳（AALL07P2 試験）.....15
表 2.7.3.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....17
表 2.7.3.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）.....18
表 2.7.3.3-5 血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験）.....19
表 2.7.3.3-6 血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合（OP-01-001 試験）.....20
表 2.7.3.3-7 年齢区分別の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）.....21
表 2.7.3.3-8 年齢区分別の血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）.....22
表 2.7.3.3-9 年齢区分別の寛解及び非寛解の被験者の割合（OP-01-001 試験，PPS）.....22

略号一覧

略号	正式名	和名
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCG	Children’s Cancer Group	小児がん研究グループ（米国）
COG	Children’s Oncology Group	小児腫瘍研究グループ（米国）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 小児急性リンパ性白血病治療における L-アスパラギナーゼの位置づけと問題点

L-アスパラギナーゼは，患者体内の L-アスパラギンをアスパラギン酸塩とアンモニアに分解することにより，L-アスパラギンを必須とする腫瘍細胞の増殖を抑制する抗悪性腫瘍剤である．L-アスパラギナーゼは，小児の急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukemia：ALL）治療における必須薬剤であり，国内外を問わずほぼすべての小児 ALL 治療レジメンに組み込まれている[1)-6)]．近年，L-アスパラギナーゼの用量を強化した治療レジメンにより T 細胞性 ALL や初診時白血球数高値等の予後不良病型の生存率も著明に改善しており[5),7)-10)]，その有効性と ALL 治療における重要性は疑いのないところである．しかし，蛋白質製剤であるが故に，使用中に 10～75%にものぼる患者がアレルギー反応を呈し，使用を中止せざるを得ない[9),11)]．また，臨床的アレルギー反応が見られなくても，L-アスパラギナーゼに対する中和抗体が産生された患者群では予後が不良という報告もある[12)]．

OP-01（以下，本剤）は，植物に寄生する *Erwinia chrysanthemi* 菌より分離された L-アスパラギナーゼである．本剤は，大腸菌由来の L-アスパラギナーゼに対し交差反応性を示さない．このため，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに対しアレルギー反応が生じ，継続投与不能となった患者に対する代替薬として使用される．大腸菌由来 L-アスパラギナーゼでのアレルギー反応の発現頻度が高いため，本剤は L-アスパラギナーゼによる治療を完遂するための唯一の代替薬として，医療上の有用性は極めて高い．

本邦では，2009 年に日本小児がん学会，日本小児血液学会より厚生労働省に対する開発要望書が提出され，2010 年 12 月の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて，積極的に開発を進めるべき薬剤に該当すると評価され，厚生労働省からの開発要請を受けて申請者（大原薬品工業株式会社）が開発企業となった．

2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験

本剤の有効性は，米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）及び国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）の 2 試験で評価した．2 試験の概略を表 2.7.3.1-1 に示した．

本剤は L-アスパラギンを分解する酵素製剤であり，血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が目標値以上を維持している患者の割合，及び血漿アスパラギン濃度が目標値を下回っている（枯渇している）患者の割合が本剤の有効性と密接に関連している．このため，本項では，これら PK/PD パラメータの目標値を達成した患者の割合を指標として有効性を検討した結果を示した．

また，OP-01-001 試験では，寛解維持の割合についても評価したため，その結果も示した．

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験名 （実施国）	目的	試験デザイン	試験方法	対象	被験者数	年齢 （平均値及び範囲）	主要評価項目	試験期間
AALL07P2 試験 （米国）	PK 及び PD の評価，並びに安全性の評価	多施設共同， オープン試験 （PK/PD 試験）	pegaspargase からの切り替えで， 本剤 25,000 U/m² を「月/水/金」，「水/金/月」又は「金/月/水」に 2 週間筋肉内投与（合計 6 回投与）．投与回数は，切り替え時に残っている回数	先行する COG ALL 試験に参加し，pegaspargase 投与により Grade 2 以上のアレルギー症状を呈し，1 コース以上の治療が残っている 1 歳超 30 歳以下の患者	登録： 59 例 安全性： 58 例 PK： 48 例	10.0 歳 （2～18 歳）	投与後 48 時間のトラフ時血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上である被験者の割合，本剤の薬物動態及び安全性	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
OP-01-001 試験 （日本）	第 I 相： 用量探索 第 II 相： 安全性評価と有効性探索，及び酵素製剤としての作用評価を行い，推奨用量を決定し，PK を含む有効性と安全性の評価	多施設共同， 単群， オープン試験 （第 I / II 相試験）	本剤 25,000 U/m²（推奨用量）を，Day 2, 5, 7, 9, 11, 13（週 3 回，2 週間，計 6 回）筋肉内投与． 併用薬は，プレドニゾロン 40 mg/m²（分 3）を 15 日間経口投与，ビンクリスチン 1.5 mg/m² を Day 1，8 及び 15 に静脈内投与，ピラルビシン 20 mg/m² を Day 1 及び 8 に静脈内投与	登録時 25 歳以下の小児及び若年成人で ALL 又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫に罹患した患者のうち，大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者	第 I 相 6 例 第 II 相 安全性： 18 例 PPS： 17 例 PK： 17 例	8.3 歳 （2～16 歳）	第 I 相試験： 推奨用量の決定 第 II 相試験： PK 試験における評価を含む総合的解析による有効性評価 PK 試験： 治験薬 1 回目投与後 48 時間のトラフ時の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値	第 I 相試験： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 第 II 相試験： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.3.1.3　試験デザイン

2.7.3.1.3.1　米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

本試験は，pegaspargase を投与された 1 歳超 30 歳以下の ALL 患者のうち，pegaspargase の投与に起因するアレルギー症状［CTCAE 規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）の Grade 2 以上］が発現した患者を対象とした中央登録制による非対照オープン第Ⅲ相臨床試験であった．59 例が登録され，58 例が評価対象となった．

本剤の投与は，本剤 25,000 U/m^2/回，週 3 回，2 週間（計 6 回）の筋肉内投与を 1 コースとして，最大 9 コースまで繰り返した．他の化学療法は，pegaspargase の投与時と同じ治療法を同じ用量で継続した．なお，本剤の投与回数は先行した試験で投与していた pegaspargase で計画されていた投与期間の残り分とし，被験者ごとに異なった．週 3 回の投与日は，投与開始の曜日により，「月→水→金」，「水→金→月」又は「金→月→水」の 3 パターンとした．

本試験では, PK/PD として血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の測定を行うと共に，安全性の評価を行った．なお，血漿アスパラギン濃度に関しては，検体の処理中に *ex vivo* 代謝の影響を完全に抑えることができなかったため，その評価はできなかった．

2.7.3.1.3.2　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

本試験は，登録時 1 歳以上 25 歳以下の小児及び若年成人で ALL 又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫に罹患した患者のうち，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者を対象とした, 中央登録制による多施設共同, 単群の非対照オープン第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験であった．

本試験は，早期強化療法における併用レジメンで，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤に対して本剤を代替薬として用いることを前提とし，併用薬としてプレドニゾロン，ビンクリスチン及びピラルビシンの投与可能な被験者を対象とし，本剤投与以降の併用薬も同様とした．第Ⅰ相試験では本剤及び併用薬を 15 日間投与した際の本剤の推奨用量探索を行い，第Ⅱ相試験では第Ⅰ相試験で決定した本剤の推奨用量を含む併用療法における安全性評価と有効性探索を行った．

第Ⅰ相試験では，最初の 3 例に本剤 25,000 U/m^2/回を投与し，4 例目以降にはそれまでの用量制限毒性（Dose-limiting toxicity：DLT）の発現頻度に応じて 25,000 U/m^2/回又は 20,000 U/m^2/回のいずれかを投与することとした。用量は割り付け表に基づき登録センターから連絡した．同じ用量レベルに 6 例が登録された時点で第Ⅰ相試験への登録を打ち切り，安全性に関するデータが収集された時点で中間解析を行い，効果安全性評価委員会において第Ⅱ相試験への移行の可否及び推奨用量を決定することとした．プロトコールに基づく治療の開始日を Day 1 とし，追跡期間を含めて Day 28 までをプロトコール治療期間とした．本剤は指定された用量で Day 2，5，7，9，11 及び 13 の計 6 回筋肉内投与した．併用薬は，プレドニゾロン 40 mg/m^2 を 15 日間毎日経口投与，ビンクリスチン 1.5 mg/m^2 を Day 1，8 及び 15 に静脈内投与，ピラルビシン 20 mg/m^2 を Day 1 及び 8 に静脈内投与した．

第Ⅰ相試験の結果，6 例全例に 25,000 U/m^2 が投与され，本用量が推奨用量とされた.

第Ⅱ相試験では，本剤の推奨用量 25,000 U/m^2 を投与し，併用薬は第Ⅰ相試験と同じ用法・用量で投与した．プロトコール治療期間は第Ⅰ相試験と同様とした．第Ⅱ相試験では 18 例に本剤が投与された．第Ⅰ相，第Ⅱ相試験を通して血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度に基づく有効性評価，並びに寛解維持割合を評価した.

2.7.3.1.4 有効性の評価方法

近年の CCG-1941，1962 及び 1961 研究で明らかにされた pegaspargase の薬物動態から，治療上意義のあるアスパラギンの枯渇及び血清 L-アスパラギナーゼ活性の閾値は以下のとおり確立され，この L-アスパラギナーゼ活性値及びアスパラギンの枯渇を達成するためには、本剤は 25,000 U/m^2 を 2～3 日ごとに投与することが必要と考えられている [11)-14)].

- 臨床的に意義のあるアスパラギンの枯渇は，アスパラギン濃度として 3 μM 以下
- 上記アスパラギン枯渇達成に必要な血清 L-アスパラギナーゼ活性値は 0.1 U/mL 以上

このため，評価資料 2 試験では，投与後 48 及び 72 時間の血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上となった被験者の割合，及び血漿中アスパラギン濃度が 3 μM 以下となった被験者の割合を有効性評価の主要な指標とした.

有効性評価に用いた試験における有効性評価項目及び統計解析手法を以下に示した.

2.7.3.1.4.1 有効性の評価項目

1) 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

血清 L-アスパラギナーゼ活性値を評価した．本剤投与後 48 時間のトラフ時血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上である被験者数及びその割合を主要評価項目とし，本剤投与後 72 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上である被験者数及びその頻度を副次的に評価した.

2) 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

有効性は第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験で評価した.

主要評価項目は薬物動態試験における評価項目の総合的解析による有効性の探索とし，副次的評価項目は，寛解維持割合及び推奨用量の治験薬投与による有害事象及び副作用の頻度と重症度とした．本試験が寛解期の患者を対象としていること及び治療法が本剤を含む多剤併用療法であることから臨床的に本剤単独での有効性評価を評価することが困難であるが，薬物動態試験の評価項目は AALL07P2 試験と同様で試験間の比較が可能であり，かつ本剤の PK/PD が本剤の有効性と密接に関連していることが明らかとなっているため，薬物動態試験によって本剤の有効性の評価が可能であると判断した.

薬物動態試験における主要評価項目は，本剤 1 回目投与後 48 時間の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値とし，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上の被験者数及び割合

を求めた．副次的評価項目は，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値をパラメータとした血中薬物動態，本剤 1 回目及び 6 回目投与後 72 時間の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値，本剤 1 回目投与後 48 時間の血漿アスパラギン濃度，本剤 6 回目投与前及び投与後 72 時間の血漿アスパラギン濃度とした．

なお，第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験共に本剤の用量は 25,000 U/m^2/回であり，薬物動態解析方法も同様であったため，各相での解析の他，第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験での解析対象例を併合した解析も行った．

2.7.3.1.4.2 解析対象集団

1) 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

1 コース目の Day 8 における投与後 48 時間又は 72 時間のトラフ時の血清 L-アスパラギナーゼ活性値データがあり，かつ検体の保管状況が十分に記録されている被験者を薬物動態解析対象集団とした．また，本剤を少なくとも 1 度投与された被験者を安全性解析対象集団とした．

2) 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

治験薬投与例から不適格例及び重大な GCP 違反があった症例を除いた集団を最大の解析対象集団（Full analysis set：FAS）とし，FAS から脱落例を除いた集団を治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per protocol set：PPS）とした．また，PPS のうち，治験実施計画書で規定されたすべての採血時点で採血が行われた被験者集団を薬物動態解析対象集団とした．ALL 又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫と診断され，かつ治験薬が投与された被験者集団を安全性解析集団とした．

2.7.3.1.4.3 統計解析方法

1) 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

主たる解析は，薬物動態解析対象集団を対象に，以下に示したデザイン及び手法により，投与後 48 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上であるかを検討した．

本試験では，Simon のミニマックス法による 2 段階デザインを用い，31 例集積時に試験継続の可否を判断し，試験が継続された場合は，50 例集積時に血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者の割合が 70%を超えるかどうかを，有意水準を 5%として評価した．

すなわち，第 1 段階では 31 例の被験者を組み入れ，血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者が 15 例以下であった場合は，効果不十分として試験を中止することとし，それ以外の場合は第 2 段階に進むこととした．第 2 段階では，さらに 19 例を追加した 50 例で評価し，血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者が 29 例以下であった場合は，血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者は 70%未満であると結論することとした．

本試験では，当初治験実施計画書で規定された時期に薬物動態及び薬力学評価のために

採取した検体で血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度を測定したが，FDA は測定施設の監査の結果，測定された L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度が承認申請データとして不適格であると判断した．このため，抗 OP-01 抗体評価用に採取し保存していた検体を用いて血清 L-アスパラギナーゼ活性値を再測定し，その結果が FDA に報告された．本資料では，再測定されたデータで評価した．

2) 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

第Ⅰ相試験，第Ⅱ相試験及び第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した集団で，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度は薬物動態解析対象集団を対象に，寛解維持割合は PPS を対象に，以下の解析を実施した．

(1) 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の集計

血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者数及び割合を，評価時期ごとに算出した．

(2) 血漿アスパラギン濃度の集計

血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者数及び割合を，評価時期ごとに算出した．

(3) 寛解維持割合

プロトコール治療期間完了時における評価で，以下の寛解の定義を満たす被験者の割合を求めた．

① ALL に起因する臨床症状がない．

② 理学所見上，白血病細胞による臓器浸潤又は髄外浸潤の徴候［精巣（男児の場合）・皮膚・中枢神経］がない．

③ 末梢血塗抹標本の観察で白血病細胞を認めない．

④ 骨髄塗抹標本で，芽球が全有核細胞の 5%未満であり，かつ，存在する芽球が明らかな白血病細胞の形態を有しない．

2.7.3.1.4.4 部分集団解析

OP-01-001 試験において，年齢別（12 歳未満，12 歳以上）に以下の評価を行った．

1) 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者数及び割合を，評価時期ごとに算出した．

2) 血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者数及び割合を，評価時期ごとに算出した．

3) 寛解維持割合

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた個々の試験の成績を以下に示した.

2.7.3.2.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

添付資料：5.3.5.2.2

薬物動態解析対象集団は 48 例であった.

2.7.3.2.1.1 血清 L-アスパラギナーゼ活性値

薬物動態解析対象集団における，1 コース目の 3 回目投与後 48 時間及び 72 時間における血清 L-アスパラギナーゼ活性（トラフ値）が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合を表 2.7.3.2-1 に示した.

投与後 48 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は 100%（35/35 例）であり，投与後 72 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は 100%（13/13 例）であった.

表 2.7.3.2-1 血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（AALL07P2 試験，薬物動態解析対象集団）

投与コース	投与回数	測定時点	血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（n/N）[95%信頼区間]
1	3	48 時間	100%（35/35）[90～100%]
		72 時間	100%（13/13）[77～100%]

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 11.5

2.7.3.2.1.2 血漿アスパラギン濃度

血漿アスパラギンは，採血後すぐにアスパラギナーゼにより *ex vivo* 代謝を受けるため，これを阻害する適切な処置が必要である．本試験で採取された検体ではこの処理が行われなかったため，血漿アスパラギン濃度の評価はできなかった.

2.7.3.2.2　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

添付資料：5.3.5.2.1

血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の評価は薬物動態解析対象集団を対象に，寛解維持割合の評価は PPS を対象に行った．第Ⅰ相試験では 6 例，第Ⅱ相試験では 18 例の被験者が登録された．第Ⅱ相試験の 1 例でプロトコール治療期間中に外泊があり，選択基準の「15 日間のプロトコール治療を入院にて治療できる症例」から逸脱したため，本症例は FAS，PPS 及び薬物動態解析対象集団から除外され，23 例（第Ⅰ相：6 例，第Ⅱ相：17 例）が採用された．

2.7.3.2.2.1　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値

各評価時期における血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合を表 2.7.3.2-2 に示した．

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者は，本剤 1 回目投与後 48 時間で 23/23 例（100.0%）であり，3 回目及び 5 回目投与後 48 時間では共に 21/23 例（91.3%）であった．また，本剤 1 回目及び 6 回目投与後 72 時間ではそれぞれ 18/23 例（78.3%）及び 19/23 例（82.6%）であった．

表 2.7.3.2-2　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

		血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（U/mL）0.1 U/mL 以上					
		第Ⅰ相		第Ⅱ相		第Ⅰ/Ⅱ相	
評価時期		（6 例）		（17 例）		（23 例）	
1 回目	投与開始前	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	投与 48 時間後	6	(100.0%)	17	(100.0%)	23	(100.0%)
	投与 72 時間後	5	(83.3%)	13	(76.5%)	18	(78.3%)
3 回目	投与 48 時間後	5	(83.3%)	16	(94.1%)	21	(91.3%)
5 回目	投与 48 時間後	5	(83.3%)	16	(94.1%)	21	(91.3%)
6 回目	投与 72 時間後	5	(83.3%)	14	(82.4%)	19	(82.6%)
	投与 1 週間後	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-4

2.7.3.2.2.2　血漿アスパラギン濃度

各評価時期における血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合を表 2.7.3.2-3 に示した．

第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 23 例で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者は，本剤 1 回目投与後 48 時間で 22/23 例（95.7%）であり，3 回目及び 5 回目投与後 48 時間では共に 23/23 例（100.0%）であった．また，本剤 1 回目及び 6 回目投与後 72 時間では共に 22/23 例（95.7%）であった．

表 2.7.3.2-3 血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合
（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

		血漿アスパラギン濃度（μM） 3 μM 以下					
		第Ⅰ相		第Ⅱ相		第Ⅰ/Ⅱ相	
評価時期		（6 例）		（17 例）		（23 例）	
1 回目	投与開始前	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	投与 48 時間後	6	(100.0%)	16	(94.1%)	22	(95.7%)
	投与 72 時間後	6	(100.0%)	16	(94.1%)	22	(95.7%)
3 回目	投与 48 時間後	6	(100.0%)	17	(100.0%)	23	(100.0%)
5 回目	投与 48 時間後	6	(100.0%)	17	(100.0%)	23	(100.0%)
6 回目	投与 72 時間後	6	(100.0%)	16	(94.1%)	22	(95.7%)
	投与 1 週間後	2	(33.3%)	1	(5.9%)	3	(13.0%)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-8

2.7.3.2.2.3 寛解維持割合

プロトコール治療期間完了時に寛解及び非寛解であった被験者の割合を表 2.7.3.2-4 に示した.

第Ⅰ/Ⅱ相試験の合計 23 例全例が寛解状態を維持していた.

表 2.7.3.2-4 寛解及び非寛解の被験者の割合（OP-01-001 試験，PPS）

	第Ⅰ相		第Ⅱ相		第Ⅰ/Ⅱ相	
	（6 例）		（17 例）		（23 例）	
	例数	（%）	例数	（%）	例数	（%）
寛解	6	(100.0)	17	(100.0)	23	(100.0)
非寛解	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-2

2.7.3.2.3 特別な患者集団における試験

該当する試験は，実施していない.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 対象疾患

AALL07P2 試験では，pegaspargase を投与された 1 歳超 30 歳以下の ALL 患者のうち，pegaspargase の投与に起因するアレルギー症状（CTCAE 基準の Grade 2 以上）が発現した患者を対象とした．OP-01-001 試験では，登録時 1 歳以上 25 歳以下の小児及び若年成人で ALL 又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫に罹患した患者のうち，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者を対象とした.

2.7.3.3.1.2 選択・除外基準の比較

AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験での選択・除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した.

表 2.7.3.3-1 AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験における選択・除外基準

試験	AALL07P2 試験	OP-01-001 試験
【選択基準】		
年齢	1 歳超 30 歳以下	登録時年齢が 1 歳以上 25 歳以下
前試験への組み入れ	先行する COG ALL 試験に, 実施医療機関で組み入れられた患者	
L-アスパラギナーゼに対するアレルギー反応	Pegaspargase に対して，CTCAE version 3.0 で Grade 2 以上のアレルギー反応のあった患者	既承認の L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある患者
先行する治療との関係	先行する試験での L-アスパラギナーゼの投与が，1 コース以上残っている患者	登録時に，先行する抗悪性腫瘍剤の最終投与から 14 日以上経過している患者
患者の身体状態		Performance Status（Karnofsky/Lansky）が 50 ポイント以上の患者
臓器等の障害		主要臓器に高度な機能障害がない患者 ・ 好中球数：1,000 /mm^3 以上 ・ 血小板数：50,000 /mm^3 以上 ・ ヘモグロビン：8.0 g/dL 以上 ・ 血清 AST，ALT：施設基準値上限の 3 倍以下 ・ 血清総ビリルビン値：2.0 mg/dL 以下 ・ 血清クレアチニン値：1.2 mg/dL 以下
避妊		本人又はパートナーに妊娠の可能性がある場合，試験中及びプロトコール治療完了又は中止後 180 日間の避妊に同意できる患者
同意	本人及び/又は両親若しくは法的代諾者から文書による同意が得られた患者	20 歳未満の被験者の場合，本試験参加について，代諾者から文書による同意が得られた患者（なお，本人からも可能な限りアセント同意を取得する） 20 歳以上 25 歳以下の被験者の場合, 本試験参加について，本人から文書による同意が得られた患者
その他の基準	医療機関，FDA 及び NCI で定められたヒトを対象とする臨床試験への参加要件をすべて満たした患者	15 日間のプロトコール治療を入院にて治療できる患者

表 2.7.3.3-1 AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験における選択・除外基準（続き）

試験	AALL07P2 試験	OP-01-001 試験
【除外基準】		
診断		成熟 B 細胞性（バーキット型）ALL の患者
過去の投与経験	以前にエルウィニアの L-アスパラギナーゼの投与を受けたことのある患者	以前にエルウィニア L-アスパラギナーゼの投与を受けたことのある患者
既往歴・合併症	Grade 2 以上の膵炎の既往歴のある患者	Grade 2 以上の膵炎の既往歴のある患者
		下記の重篤な合併症を有する患者 ・ 薬剤の全身投与が必要な感染症を併発している患者 ・ 心疾患のある患者:登録前 12 ヵ月以内に心筋梗塞又は狭心症の既往がある患者，治療を要する不整脈のある患者，伝導系の異常がある患者 ・ 間質性肺炎又は肺線維症のある患者 ・ Down 症候群等の遺伝性疾患を有する患者 ・ その他，本試験に組み入れると重大な支障をきたすと判断される合併症（コントロール不能な糖尿病等）を有する患者
		過去に重篤な薬物アレルギーを経験したことのある患者（大腸菌由来 L-アスパラギナーゼによるアレルギーは除く）
他の治験薬		他の治験薬の投与終了後 3 ヵ月を経過していない患者
妊娠等		妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある患者
その他		その他，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験の被験者の内訳を，それぞれ表 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-1 に示した．

AALL07P2 試験では，59 例が登録され，組み入れ前に本剤が投与された 1 例を除く 58 例がプロトコール治療を開始した．58 例中 14 例（24.1%）が試験を中止した．中止理由の内訳は，有害事象（本剤に対する Grade 2 以上のアレルギー/過敏症）が 7 例（12.1%），医師の判断が 3 例（5.2%），同意撤回が 2 例（3.4%），増悪及びその他（本剤の初回投与までに COG が被験者の不適格性を確認していなかった）がそれぞれ 1 例（1.7%）であった．58 例中 55 例（94.8%）が 1 コース目を完了し，44 例（75.9%）が 2 コース目を完了した．また，プロトコール治療を開始した 58 例の半数を超える 33 例（56.9%）が 3 コース目を完了した．

OP-01-001 試験では，第Ⅰ/Ⅱ相試験の全体で 24 例が登録され，24 例全例がプロトコール治療を開始した．4 週間のプロトコール治療期間完了前に中止した被験者はいなかった．

表 2.7.3.3-2 被験者の内訳（AALL07P2 試験）

	例数（%）
組み入れ例	59
治療例	58 (100)
試験中止例	14 (24.1)
試験中止の理由	
有害事象	7 (12.1)
医師の判断	3 (5.2)
同意撤回	2 (3.4)
増悪	1 (1.7)
その他 [1]	1 (1.7)
投与完了例 [2]	
1 コース目	55 (94.8)
2 コース目	44 (75.9)
3 コース目	33 (56.9)
4 コース目	26 (44.8)
5 コース目	16 (27.6)
6 コース目	13 (22.4)
7 コース目	4 (6.9)
8 コース目	4 (6.9)
9 コース目	1 (1.7)
プロトコール治療の中止例	14 (24.1)
プロトコール治療を中止した主な理由	
Grade 2 以上のアレルギー/過敏症	7 (12.1)
医師の判断 [3]	3 (5.2)
プロトコール治療の継続拒否	2 (3.4)
再発/増悪	1 (1.7)
その他 [1]	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 10.1

1. 本剤の初回投与時までに，COG が被験者の不適格性を確認していなかった．当該被験者は，先行する COG 試験（AALL08P1）の対象外とした．
2. 1 コースあたり全 6 回の投与を完了した被験者を投与完了例とした．
3. 被験者にとって中止が最善であると医師が判断した（被験者番号：000016*，000018*，000037*）．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

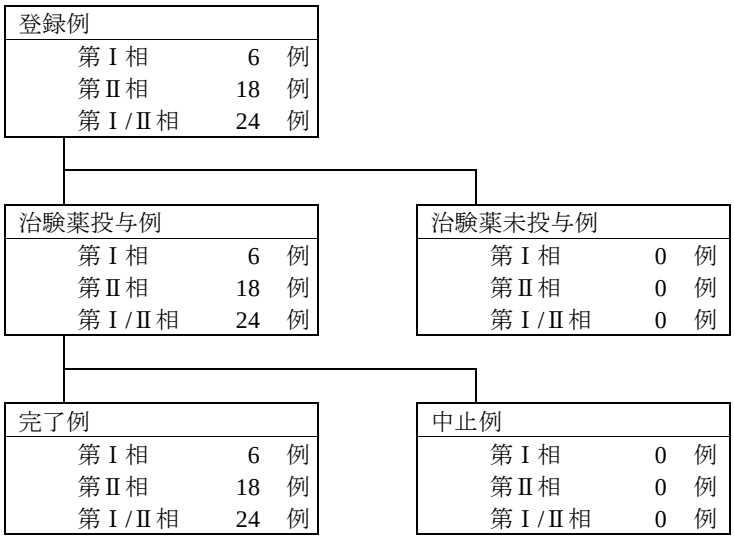


図 2.7.3.3-1 被験者の内訳（OP-01-001 試験）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 10-1

2.7.3.3.1.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

AALL07P2 試験の安全性解析対象集団及び OP-01-001 試験の薬物動態解析対象集団における人口統計学的及びその他の特性をそれぞれ表 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-4 に示した.

AALL07P2 試験では、被験者の年齢（平均値）は 10.0 歳，男性 34 例（58.6%），女性 24 例（41.4%）で男性が多かった．身長（平均値）及び体重（平均値）は，それぞれ 139.56 cm 及び 44.4 kg であった．原疾患の分類は，B 前駆細胞型 ALL が 44 例（75.9%），T 細胞型 ALL が 7 例（12.1%），ALL が 4 例（6.9%），その他が 3 例（5.2%）であった．いずれの被験者も罹病期間は 9 ヵ月以内であった［0～3 ヵ月：26 例（44.8%），4～6 ヵ月：29 例（50.0%），7～9 ヵ月：3 例（5.2%）］.

OP-01-001 試験では、第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 23 例で，被験者の年齢（平均値）は 8.3 歳，男性 14 例（60.9%），女性 9 例（39.1%）で男性が多かった．身長（平均値）及び体重（平均値）は，それぞれ 126.15 cm 及び 30.47 kg であった．診断の分類は，B 前駆細胞型 ALL が 21 例（91.3%），T 細胞型 ALL が 1 例（4.3%）であった．LBL は 1 例であり，B 細胞型であった.

両試験で，平均年齢は同様であり，診断の分類は B 前駆細胞型 ALL が最も多かった.

表 2.7.3.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

項目	N＝58
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	10.0 (5.2)
中央値	11.0
最小値，最大値	2, 18
性別，例数（%）	
男性	34 (58.6)
女性	24 (41.4)
人種，例数（%）	
白人	45 (77.6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (10.3)
アジア人/太平洋諸島住民	1 (1.7)
アジア系インド人，パキスタン人	1 (1.7)
ベトナム人	1 (1.7)
その他	3 (5.2)
不明	1 (1.7)
民族，例数（%）	
ヒスパニック系又はラテン系	20 (34.5)
ヒスパニック/ラテン系以外	38 (65.5)
原疾患，例数（%）	
B 前駆細胞型 ALL	44 (75.9)
T 細胞型 ALL	7 (12.1)
ALL	4 (6.9)
その他	3 (5.2)
罹病期間，例数（%）	
0～3 ヵ月	26 (44.8)
4～6 ヵ月	29 (50.0)
7～9 ヵ月	3 (5.2)
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	139.56 (29.60)
中央値	141.45
最小値，最大値	87, 186.2
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	44.4 (29.68)
中央値	34.2
最小値，最大値	12.2, 115.2
BMI（kg/m^2）	
平均値（標準偏差）	20.15 (6.39)
中央値	17.99
最小値，最大値	11.94, 36.97

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 10.3
ALL：急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia）

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

項目		第Ⅰ相（6 例）	第Ⅱ相（17 例）	第Ⅰ/Ⅱ相（23 例）
性別	男性	1 (16.7%)	13 (76.5%)	14 (60.9%)
	女性	5 (83.3%)	4 (23.5%)	9 (39.1%)
年齢（歳）	例数	6	17	23
	平均値±標準偏差	7.8±5.0	8.5±4.3	8.3±4.4
	最小値，最大値	2, 15	2, 16	2, 16
	12 歳未満	4 (66.7%)	13 (76.5%)	17 (73.9%)
	12 歳以上	2 (33.3%)	4 (23.5%)	6 (26.1%)
身長（cm）	例数	6	17	23
	平均値±標準偏差	123.15±26.90	127.21±25.09	126.15±25.01
	最小値，最大値	86.4, 155.0	83.2, 170.1	83.2, 170.1
体重（kg）	例数	6	17	23
	平均値±標準偏差	28.72±13.22	31.08±14.28	30.47±13.75
	最小値，最大値	14.0, 48.4	11.0, 56.8	11.0, 56.8
体表面積（m^2）	例数	6	17	23
	平均値±標準偏差	0.985±0.330	1.037±0.342	1.023±0.332
	最小値，最大値	0.58, 1.44	0.50, 1.64	0.50, 1.64
薬物アレルギーの有無	無	6 (100.0%)	16 (94.1%)	22 (95.7%)
	有	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (4.3%)
既往歴/合併症の有無	無	2 (33.3%)	1 (5.9%)	3 (13.0%)
	有	4 (66.7%)	16 (94.1%)	20 (87.0%)
前治療（化学療法）の有無	無	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	有	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
前治療（放射線療法）の有無	無	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
	有	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
併用薬剤の有無	無	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	有	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
L-アスパラギナーゼ製剤によるアレルギーの有無	無	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	有	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
Performance Status	50	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	60	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	70	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	80	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (4.3%)
	90	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (4.3%)
	100	6 (100.0%)	15 (88.2%)	21 (91.3%)
診断の分類　急性リンパ性白血病（ALL）	B 前駆細胞型	6 (100.0%)	15 (88.2%)	21 (91.3%)
	T 細胞型	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (4.3%)
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リンパ芽球性リンパ腫（LBL）	B 細胞型	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (4.3%)
	T 細胞型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
寛解期の内訳	第一寛解期	6 (100.0%)	12 (70.6%)	18 (78.3%)
	第二寛解期	0 (0.0%)	5 (29.4%)	5 (21.7%)
初発時白血球数（$\times 10^3/\mu L$）（ALL のみ）	例数	6	16	22
	平均値±標準偏差	30.310±49.872	60.477±65.418	52.250±61.952
	最小値，最大値	3.20, 131.00	1.50, 233.10	1.50, 233.10

表 2.7.3.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）（続き）

項目		第Ⅰ相（6 例）	第Ⅱ相（17 例）	第Ⅰ/Ⅱ相（23 例）
初発時染色体異常の有無	無	3 (50.0%)	8 (47.1%)	11 (47.8%)
	有	3 (50.0%)	9 (52.9%)	12 (52.2%)
	G-band	4 (66.7%)	13 (76.5%)	17 (73.9%)
	FISH	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	RT-PCR	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	G-band＋FISH	1 (16.7%)	1 (5.9%)	2 (8.7%)
	G-band＋RT-PCR	1 (16.7%)	2 (11.8%)	3 (13.0%)
	FISH＋RT-PCR	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (4.3%)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 14-3

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値

AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験の本剤投与後 48 時間及び 72 時間の評価において，血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合を表 2.7.3.3-5 に示した.

投与後 48 時間で血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は，AALL07P2 試験で 100%（35/35 例）であり，OP-01-001 試験では 1 回目，3 回目及び 5 回目投与後でそれぞれ 100.0%（23/23 例），91.3%（21/23 例）及び 91.3%（21/23 例）であった.

投与後 72 時間で血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は，AALL07P2 試験で 100%（13/13 例）であり，OP-01-001 試験では 1 回目及び 6 回目投与後でそれぞれ 78.3.%（18/23 例）及び 82.6%（19/23 例）であった.

血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は，本剤投与後 48 時間で 90%以上，72 時間で 78%以上であり，本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間投与するレジメンで，血清又は血漿中 L-アスパラギナーゼ活性を指標とした本剤の有効性が確認できたと考える.

表 2.7.3.3-5 血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験）

評価時期	血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合［割合（例数）］			
	AALL07P2 試験		OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相）	
投与後 48 時間	1 コース 3 回目	100%（35/35 例）	1 回目	100.0%（23/23 例）
			3 回目	91.3%（21/23 例）
			5 回目	91.3%（21/23 例）
投与後 72 時間	1 コース 3 回目	100%（13/13 例）	1 回目	78.3%（18/23 例）
			6 回目	82.6%（19/23 例）

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 11.5，5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-4

2.7.3.3.2.2 血漿アスパラギン濃度

AALL07P2 試験では，血漿アスパラギン濃度を評価できなかった.

OP-01-001 試験の本剤投与後 48 時間及び 72 時間の評価において，血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合を表 2.7.3.3-6 に示した.

投与後 48 時間で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合は，1 回目，3 回目及び 5 回目投与後でそれぞれ 95.7%（22/23 例），100.0%（23/23 例）及び 100.0%（23/23 例）であった．また，投与後 72 時間では，1 回目及び 6 回目投与後で共に 95.7%（22/23 例）であった.

血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した被験者の割合は, 本剤投与後 48 時間で 95%以上，投与後 72 時間で 95%以上であり，本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間筋肉内投与するレジメンで, 血漿アスパラギン濃度の枯渇を指標とした本剤の有効性が確認できたと考える.

表 2.7.3.3-6 血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合（OP-01-001 試験）

	血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合［割合（例数）］	
評価時期	OP-01-001 試験（第 I / II 相）	
投与後 48 時間	1 回目	95.7%（22/23 例）
	3 回目	100.0%（23/23 例）
	5 回目	100.0%（23/23 例）
投与後 72 時間	1 回目	95.7%（22/23 例）
	6 回目	95.7%（22/23 例）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-8

2.7.3.3.2.3 寛解維持割合

OP-01-001 試験では，本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間投与するレジメンにより，プロトコール治療期間完了時に 23 例全例が寛解状態を維持しており, 寛解維持を指標とした評価で本剤の有効性が確認できたと考える（表 2.7.3.2-4）.

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 年齢別の解析

OP-01-001 試験において, 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者数，血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者数及び寛解を維持した被験者数を，年齢別（12 歳未満及び 12 歳以上）で解析した.

2.7.3.3.3.1.1 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者数

第 I / II 相試験を併合した 23 例について，年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）別の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者数及び割合を表 2.7.3.3-7 に示した.

血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者は，12 歳未満及び 12 歳以上で，本剤 1 回目投与後 48 時間でそれぞれ 100.0%（17/17 例）及び 100.0%（6/6 例），3

回目投与後と 5 回目投与後 48 時間ではそれぞれ 100.0%（17/17 例）及び 66.7%（4/6 例）であった．また，本剤 1 回目投与後 72 時間ではそれぞれ 88.2%（15/17 例）及び 50.0%（3/6 例），6 回目投与後 72 時間ではそれぞれ 94.1%（16/17 例）及び 50.0%（3/6 例）であった．

血漿 L-アスパラギナーゼ活性値を指標とした有効性評価では，12 歳未満に比べて 12 歳以上で有効性がやや低い傾向があったが，大きな差ではなく，年齢による影響は臨床上大きな問題とはならないと考えられた．

表 2.7.3.3-7 年齢区分別の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

		血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（0.1 U/mL 以上）			
		第Ⅰ/Ⅱ相			
		12 歳未満		12 歳以上	
評価時期		（17 例）		（6 例）	
1 回目	投与開始前	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	投与 48 時間後	17	(100.0%)	6	(100.0%)
	投与 72 時間後	15	(88.2%)	3	(50.0%)
3 回目	投与 48 時間後	17	(100.0%)	4	(66.7%)
5 回目	投与 48 時間後	17	(100.0%)	4	(66.7%)
6 回目	投与 72 時間後	16	(94.1%)	3	(50.0%)
	投与 1 週間後	0	(0.0%)	0	(0.0%)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 14-12

2.7.3.3.3.1.2 血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者数

第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 23 例について，年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）別の血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者数及び割合を表 2.7.3.3-8 に示した．

血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者は，12 歳未満及び 12 歳以上で，本剤 1 回目投与後 48 時間でそれぞれ 94.1%（16/17 例）及び 100.0%（6/6 例），3 回目投与後と 5 回目投与後 48 時間ではそれぞれ 100.0%（17/17 例）及び 100.0%（6/6 例）であった．また，本剤 1 回目と 6 回目投与後 72 時間ではそれぞれ 100.0%（17/17 例）及び 83.3%（5/6 例）であった．

血漿アスパラギン濃度を指標とした有効性評価では，年齢による影響はないと考えられた．

表 2.7.3.3-8　年齢区分別の血漿アスパラギン濃度が3 μM以下であった被験者の割合（OP-01-001 試験，薬物動態解析対象集団）

		血漿アスパラギン濃度（3 μM 以下）			
		第Ⅰ/Ⅱ相			
		12 歳未満		12 歳以上	
評価時期		（17 例）		（6 例）	
1 回目	投与開始前	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	投与 48 時間後	16	(94.1%)	6	(100.0%)
	投与 72 時間後	17	(100.0%)	5	(83.3%)
3 回目	投与 48 時間後	17	(100.0%)	6	(100.0%)
5 回目	投与 48 時間後	17	(100.0%)	6	(100.0%)
6 回目	投与 72 時間後	17	(100.0%)	5	(83.3%)
	投与 1 週間後	2	(11.8%)	1	(16.7%)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 14-12

2.7.3.3.3.1.3　寛解を維持した被験者数

第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 23 例について，年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）別の寛解及び非寛解の被験者数及び割合を表 2.7.3.3-9 に示した．

23 例全例が寛解維持であったため，年齢区分別の差はなかった．

表 2.7.3.3-9　年齢区分別の寛解及び非寛解の被験者の割合（OP-01-001 試験，PPS）

	第Ⅰ/Ⅱ相			
	12 歳未満		12 歳以上	
	（17 例）		（6 例）	
	例数（%）		例数（%）	
寛解	17	(100.0)	6	(100.0)
非寛解	0	(0.0)	0	(0.0)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-12

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ投与に起因するアレルギー反応により，同剤の継続投与が困難となった患者に対しての代替薬と位置付けている．したがって，推奨用法・用量は，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ（あるいは国内では未認可であるが，同剤を PEG 化した pegaspargase）と同程度の血漿中 L-アスパラギナーゼ活性の維持と血漿中アスパラギン濃度の枯渇を達成できる用法・用量である．

本剤は，国外では 25 年間にわたって臨床で使用されてきた．本剤を異なった用量及び投与間隔で投与し，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ及び pegaspargase の標準療法と比較した多くの臨床試験を通じ，アスパラギンの枯渇，寛解導入時と再寛解導入時の無増悪生存率，あるいは L-アスパラギナーゼに対するアレルギー反応の発現頻度等から，本剤の推奨用量が検討されてきた．その結果，3 種の L-アスパラギナーゼで同等に 2 週間アスパラギンを枯渇する用量及び投与日程は，以下のとおりとされている [11), 15), 16)]．

- 大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ：2～3 日ごとに 6,000～10,000 U/m^2
- pegaspargase：2 週間ごとに 2,500～3,500 U/m^2
- 本剤：2～3 日ごとに 20,000～25,000 U/m^2

また，CCG-1941，1962 及び 1961 研究で明らかにされた pegaspargase の薬物動態から，治療上意義のあるアスパラギンの枯渇及び L-アスパラギナーゼ活性の閾値は以下のとおり確立され，この L-アスパラギナーゼ活性値及びアスパラギン濃度を達成するためには、本剤は 25,000 U/m^2 を 2～3 日ごとに投与することが必要と考えられている [11)-14)].

- 臨床的に意義のあるアスパラギンの枯渇は，アスパラギン濃度として 3 μM 以下
- 上記アスパラギン枯渇達成に必要な血清中 L-アスパラギナーゼ活性は 0.1 U/mL 以上

AALL07P2 試験では，25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間を 1 コースとし，最大 9 コースまで筋肉内投与した．血清 L-アスパラギナーゼ活性値は，1 コース目の本剤 3 回目投与後 48 時間及び 72 時間で，評価した全被験者で目標値である「0.1 U/mL 以上」が達成された（投与後 48 時間：35/35 例，投与後 72 時間：13/13 例）．

OP-01-001 試験では，本推奨用量 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間（合計 6 回）筋肉内投与した．血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の目標値である「0.1 U/mL 以上」を達成した被験者の割合は，本剤投与後 48 時間の各評価時点で 90%以上，72 時間で 78%以上であった．また，血漿アスパラギン濃度の目標値である「3 μM 以下」を達成した被験者は，本剤投与後 48 時間の各評価時点で 95%以上，72 時間でも 95%以上であった．さらに，寛解維持の割合は，100%（23/23 例）であった．Grade 3 以上の有害事象は 100.0%（24/24 例）の被験者に発現したが，重篤な有害事象は見られなかった．発現した有害事象は米国で実施された AALL07P2 試験及び EMTP 試験と同様の事象であった．この結果より，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼの投与によりアレルギー反応が生じた日本人小児 ALL 患者においても，本剤は本試験で用いた推奨用法・用量で，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼと同等の有効性を示し，安全性にも問題ないと考えられる．

以上より，本剤の推奨用法・用量は，「他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，1 日 1 回体表面積 1 m^2 あたり 25,000 U を週 3 回，筋肉内投与する．」とした．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤は蛋白質製剤であり，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼと同様にアレルギー反応が起こる可能性がある．

2.7.3.6 付録

なし

2.7.3.7 参考文献

1) Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Koh K, Saito T, Kiyokawa N, et al. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: The Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. Haematologica. 2008;93(8): 1155-60.
2) Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshida M, Hara J, Nishimura S, Kudoh T, et al: Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-protocol. Pediatr Blood Cancer. 2010;54(1): 71-8.
3) Nachman JB, La MK, Hunger SP, Heerema NA, Gaynon PS, Hastings C, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2009;27(31):5189-94.
4) Ratei R, Basso G, Dworzak M, Gaipa G, Veltroni M, Rhein P, et al: Monitoring treatment response of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in the AIEOP-BFM-ALL 2000 protocol with multiparameter flow cytometry: Predictive impact of early blast reduction on the remission status after induction. Leukemia. 2009;23(3):528-34.
5) Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2007;109(3):896-904.
6) Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med. 2009;360(26):2730-41.
7) Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Cassady JR, Tarbell NJ, et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 1986;315(11):657-63.
8) Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: A Pediatric Oncology Group study. Leukemia. 1999;13(3):335-42.
9) Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23(28):7161-7.
10) Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. Blood. 2001;97(5):1211-8.
11) Avramis VI, Panosyan EH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of asparaginase formulations: The past, the present and recommendations for the future. Clin Pharmacokinet.

2005;44(4):367-93.

12) Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather H, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26(4):217-26.

13) Jarrar M, Gaynon PS, Periclou AP, Fu C, Harris RE, Stram D, et al. Asparagine depletion after pegylated E. coli asparaginase treatment and induction outcome in children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: a Children's Oncology Group study (CCG-1941). Pediatr Blood Cancer. 2006; 47(2):141-6.

14) Panosyan EH, Grigoryan RS, Avramis IA, Seibel NL, Gaynon PS, Siegel SE, et al. Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961). Anticancer Res 2004;24(2C):1121-5.

15) Vieira Pinheiro JP, Ahlke E, Nowak-Göttl U, Hempel G, Müller HJ, Lümkemann K, et al. Pharmacokinetic dose adjustment of Erwinia asparaginase in protocol II of paediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols. Br J Haematol. 1999;104(2):313-20.

16) Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, Diomede L, Bruno A, Gavazzi L, et al. L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. Erwinia C. or E. coli L-asparaginase as first exposure. Ann Oncol, 2000;11(2):189- 93.

2.7.4　臨床的安全性

目次

2.7.4.1 医薬品への暴露.....6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....6
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況.....13
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性.....16
2.7.4.2 有害事象.....20
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....20
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....64
2.7.4.2.3 抗 OP-01 抗体.....64
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....65
2.7.4.3.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）.....65
2.7.4.3.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）.....66
2.7.4.3.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）.....67
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....73
2.7.4.4.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）.....73
2.7.4.4.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）.....74
2.7.4.4.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）.....74
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....75
2.7.4.5.1 リンパ腫患者における安全性の評価.....75
2.7.4.5.2 内因性要因.....76
2.7.4.5.3 外因性要因.....78
2.7.4.5.4 薬物相互作用.....78
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用.....78
2.7.4.5.6 過量投与.....78
2.7.4.5.7 薬物乱用.....78
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象.....78
2.7.4.5.9 自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害.....78
2.7.4.6 市販後データ.....79
2.7.4.7 付録.....80

図表目次

図 2.7.4.1-1 抗体評価の流れ 12
図 2.7.4.1-2 被験者の内訳（OP-01-001 試験） 16

表 2.7.4.1-1 安全性評価の対象とした臨床試験（評価資料） 7
表 2.7.4.1-2 被験者の内訳（AALL07P2 試験） 14
表 2.7.4.1-3 被験者の内訳（EMTP 試験） 15
表 2.7.4.1-4 人口統計学的及びその他の基準値の特性（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4.1-5 人口統計学的及びその他の基準値の特性（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 18
表 2.7.4.1-6 人口統計学的及びその他の基準値の特性（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4.2-1 有害事象の要約（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4.2-2 有害事象の要約（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 21
表 2.7.4.2-3 有害事象の要約（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 21
表 2.7.4.2-4 有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4.2-5 発現頻度が 1%以上の有害事象（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4.2-6 有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4.2-7 本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4.2-8 本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4.2-9 本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4.2-10 重症度別の有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 38
表 2.7.4.2-11 重症度別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 40
表 2.7.4.2-12 重症度別の有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 43
表 2.7.4.2-13 死亡例の概略（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 45
表 2.7.4.2-14 転帰が死亡となった有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 46
表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 48

表 2.7.4.2-17 試験中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....54
表 2.7.4.2-18 アレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....55
表 2.7.4.2-19 アレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.4.2-20 アレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.4.2-21 高血糖に関連した有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....57
表 2.7.4.2-22 高血糖に関連した有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）.....57
表 2.7.4.2-23 高血糖に関連した有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....57
表 2.7.4.2-24 トランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....58
表 2.7.4.2-25 トランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）.....58
表 2.7.4.2-26 トランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....59
表 2.7.4.2-27 凝固異常に関連した有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....59
表 2.7.4.2-28 凝固異常に関連した有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）.....60
表 2.7.4.2-29 凝固異常に関連した有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....60
表 2.7.4.2-30 膵炎に関連した有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....61
表 2.7.4.2-31 膵炎に関連した有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）.....61
表 2.7.4.2-32 膵炎に関連した有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....61
表 2.7.4.2-33 器官別大分類別の有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....62
表 2.7.4.2-34 器官別大分類別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）.....63

表 2.7.4.2-35 器官別大分類別の有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 64
表 2.7.4.2-36 抗 OP-01 抗体の確認検査で陽性であった被験者数（AALL07P2 試験） 65
表 2.7.4.3-1 ベースラインからの臨床検査値の最大の変化量（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 66
表 2.7.4.3-2 ベースラインからの臨床検査値の変化量（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 68
表 2.7.4.4-1 コースごとの体重と 1 コース目からの変化量（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 73
表 2.7.4.4-2 QTc 間隔が 500 msec 及びベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 73
表 2.7.4.4-3 ベースラインからの臨床所見の変化量（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 74
表 2.7.4.4-4 心電図検査における評価（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 75
表 2.7.4.5-1 リンパ腫患者での有害事象の発現頻度（EMTP 試験） 76
表 2.7.4.5-2 年齢区分別の有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 77
表 2.7.4.5-3 年齢区分別の有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 77
表 2.7.4.5-4 年齢区分別の有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 78

略号一覧

略号	正式名	和名
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ 又は アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
COG	Children's Oncology Group	小児腫瘍研究グループ（米国）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDP	Fibrin degradation products	フィブリン分解物
HBc	Hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
INR	International Normalized Ratio	国際標準化比率
LBL	Lymphoblastic lymphoma	リンパ芽球性リンパ腫
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬品用語集
SD	Standard deviation	標準偏差
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本剤の安全性試験では，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図を評価した．また，L-アスパラギナーゼの副作用として予想されるアレルギー反応，高血糖，トランスアミナーゼ増加，凝固異常及び膵炎を注目すべき有害事象として評価した．

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

安全性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した．

本剤の安全性は，米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験），米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）及び国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）の成績を用いて評価した．

本申請では，試験ごとでデザインが異なることから，安全性の併合解析は行わず，個々の試験ごとに結果を示した．

表 2.7.4.1-1　安全性評価の対象とした臨床試験（評価資料）

試験名（実施国）	目的	試験デザイン	試験方法	対象	被験者数	年齢（平均値及び範囲）	主要評価項目	試験期間
AALL07P2 試験（米国）	PK 及び PD の評価，並びに安全性の評価	多施設共同，オープン試験（PK/PD 試験）	pegaspargase からの切り替えで，本剤 25,000 U/m² を「月/水/金」，「水/金/月」又は「金/月/水」に 2 週間筋肉内投与（合計 6 回投与）．投与回数は，切り替え時に残っている回数	先行する COG ALL 試験に参加し，pegaspargase 投与により Grade 2 以上のアレルギー症状を呈し，1 コース以上の治療が残っている 1 歳超 30 歳以下の患者	登録：59 例 安全性：58 例 PK：48 例	10.0 歳（2～18 歳）	投与後 48 時間のトラフ時血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上である被験者の割合，本剤の薬物動態及び安全性	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
EMTP 試験（米国）	安全性の評価	Compassionate use 試験	pegaspargase 又は大腸菌由来の L-アスパラギナーゼからの切り替えで，本剤 25,000 又は 20,000 U/m² を，筋肉内，静脈内又は皮下に投与．投与回数は，患者ごとに，切り替え時に残っている回数	pegaspargase 又は大腸菌由来の L-アスパラギナーゼの投与に起因するアレルギー症状を呈した ALL 患者又は LBL 患者で，本試験に登録された米国患者	登録 1,368 名 安全性：940 名	9.7 歳（0～76 歳）	安全性	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
OP-01-001 試験（日本）	第Ⅰ相：用量探索 第Ⅱ相：安全性評価と有効性探索，及び酵素製剤としての作用評価を行い，推奨用量を決定し，PK を含む有効性と安全性の評価	多施設共同，単群，オープン試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）	本剤 25,000 U/m²（推奨用量）を，Day 2, 5, 7, 9, 11, 13（週 3 回，2 週間，計 6 回）筋肉内投与． 併用薬として，プレドニゾロン 40 mg/m²（分 3），15 日間経口投与，ビンクリスチン 1.5 mg/m² を Day 1，8 及び 15 に静脈内投与，ピラルビシン 20 mg/m² を Day 1 及び 8 に静脈内投与	登録時 25 歳以下の小児及び若年成人で ALL 又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫に罹患した患者のうち，大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者	第Ⅰ相 6 例 第Ⅱ相 18 例	8.3 歳（2～16 歳）	第Ⅰ相試験：推奨用量の決定 第Ⅱ相試験：PK 試験における評価を含む総合的解析による有効性評価 PK 試験：治験薬 1 回目投与後 48 時間のトラフ時の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値	第Ⅰ相試験： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 第Ⅱ相試験： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.4.1.1.1 安全性の評価の対象とした臨床試験

2.7.4.1.1.1.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

本試験は，pegaspargase を投与された 1 歳超 30 歳以下の急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukemia：ALL）患者のうち，pegaspargase の投与に起因するアレルギー症状［CTCAE 規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）の Grade 2 以上］が発現した患者を対象とした中央登録制による非対照オープン第Ⅲ相臨床試験であった．59 例が登録され，58 例が評価対象となった．

本剤の投与は本剤 25,000 U/m^2/回，週 3 回，2 週間（計 6 回）の投与を 1 コースとして，最大 9 コースまで繰り返した．他の化学療法は，pegaspargase の投与時と同じ治療法を同じ用量で継続した．なお，本剤の投与回数は，先行した試験で投与していた pegaspargase で計画されていた投与期間の残り分とした．週 3 回の投与日は，投与開始の曜日により，「月→水→金」，「水→金→月」又は「金→月→水」の 3 パターンとした．

本試験では，PK/PD として血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の測定を行うと共に，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン等に基づき安全性の評価を行った．

2.7.4.1.1.1.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

本試験は，ALL 又はリンパ芽球性リンパ腫（Lymphoblastic lymphoma：LBL）患者のうち，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ又は pegaspargase の投与に起因するアレルギー症状が発現した患者を対象とした compassionate use 試験であった．1,368 例が登録され，うち症例報告書が回収された 893 例と有害事象報告書が回収された 47 例の合計 940 例が安全性の評価対象となった．

本剤の用量は 25,000 U/m^2 又は 20,000 U/m^2 で，各被験者の当初の治療計画で設定した L-アスパラギナーゼの投与予定回数のうち，残された回数を投与した．投与ルートは，主に筋肉内であるが，静脈内又は皮下投与も評価可能とした．

本試験では，有害事象に基づき安全性を評価した．

2.7.4.1.1.1.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

本試験は，登録時 1 歳以上 25 歳以下の小児及び若年成人で ALL 又は骨髄浸潤のある LBL に罹患した患者のうち，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者を対象とした中央登録制による多施設共同，単群の非対照オープン第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験であった．

本試験は，早期強化療法における併用レジメンで，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤に対して本剤を代替薬として用いることを前提とし，併用薬としてプレドニゾロン，ビンクリスチン及びピラルビシンの投与可能な被験者を対象とし，本剤投与以降の併用薬も同様とした．第Ⅰ相試験では本剤及び併用薬を 15 日間投与した際の本剤の推奨用量探索を行い，第Ⅱ相試験では第Ⅰ相試験で決定した推奨用量の本剤を含む併用療法における安全性

評価と有効性探索を行った.

第Ⅰ相試験では，最初の 3 例に本剤 25,000 U/m²/回を投与し，4 例目以降にはそれまでの用量制限毒性（Dose-limiting toxicity：DLT）の発現頻度に応じて 25,000 U/m²/回又は 20,000 U/m²/回のいずれかを投与することとした．用量は割り付け表に基づき登録センターから連絡した．同じ用量レベルに 6 例が登録された時点で第 I 相試験への登録を打ち切り，安全性に関するデータが収集された時点で中間解析を行い，効果安全性評価委員会において第Ⅱ相試験への移行の可否及び推奨用量を決定することとした．プロトコールに基づく治療の開始日を Day 1 とし，追跡期間を含めて Day 28 までをプロトコール治療期間とした．本剤は指定された用量で Day 2，5，7，9，11 及び 13 の計 6 回筋肉内投与した．併用薬は，プレドニゾロン 40 mg/m² を 15 日間毎日経口投与，ビンクリスチン 1.5 mg/m² を Day 1，8 及び 15 に静脈内投与，ピラルビシン 20 mg/m² を Day 1 及び 8 に静脈内投与した.

第Ⅰ相試験の結果，6 例全例に 25,000 U/m² が投与され，本用量が推奨用量とされた.

第Ⅱ相試験では，本剤の推奨用量 25,000 U/m² を投与し，併用薬は第Ⅰ相試験と同じ用法・用量で投与した．プロトコール治療期間は第Ⅰ相試験と同じとした．第Ⅱ相試験では 18 例に本剤が投与された．第Ⅰ相，第Ⅱ相試験を通して血漿 L-アスパラギナーゼ活性値を指標とした薬物動態試験，血漿アスパラギン濃度に基づく有効性評価，並びに寛解維持割合を評価すると共に，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン等に基づき安全性を評価した.

なお，第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験共に本剤の用量は同じであり（25,000 U/m²），その他の併用療法等にも違いがないことから，本試験の安全性は第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 24 例で評価した.

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

2.7.4.1.1.2.1 安全性の解析対象

AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験では，本剤を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした．EMTP 試験では，症例報告書を入手できた及び/又は有害事象報告書を入手できた被験者を安全性解析対象集団とした.

2.7.4.1.1.2.2 有害事象

有害事象は，本剤が投与された被験者に生じた好ましくない医療上のできごとであり，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候，症状又は病気とした．すべての有害事象について，重症度及び本剤との因果関係を評価した.

本剤の投与開始日以降に発現した有害事象のうち，AALL07P2 試験では投与終了後 30 日まで，EMTP 試験では投与終了後 45 日まで，OP-01-001 試験では Day 1 から追跡期間を含めた Day 28（プロトコール治療期の初日を Day 1）までに発現した事象を集計した．なお，AALL07P2 試験及び EMTP 試験では，本剤の投与開始日以降に発現した有害事象（EMTP 試験では発現日が不明であった有害事象も含む）を TEAE（Treatment-emergent adverse event）と定義して表示したが，本資料では，OP-01-001 試験で使用した「有害事象」という表現で

統一した.

本資料では，報告された有害事象を，ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）を用いてコード化し，器官別大分類別及び基本語別に集計した. MedDRA のバージョンは, AALL07P2 試験及び EMTP 試験では version 14.0, OP-01-001 試験では version 17.0 を用いた.

有害事象の重症度は，AALL07P2 試験及び EMTP 試験では CTCAE version 3.0 で，OP-01-001 試験では CTCAE ver.4.0 で評価した.

治験薬との関連性は，いずれの試験でも，「明確（definite）」，「たぶん，十中八九は（probable/likely）」，「ありそうな（possible）」，「ありそうにない（unlikely）」及び「関係ない（not related/unrelated）」に分類した．なお，AALL07P2 試験及び EMTP 試験では，「明確（definite）」，「たぶん，十中八九は（probable/likely）」又は「ありそうな（possible）」と評価された有害事象を，OP-01-001 試験では，「明確（definite）」，「たぶん，十中八九は（probable/likely）」，「ありそうな（possible）」及び「ありそうにない（unlikely）」と評価された有害事象を「本剤との因果関係がある有害事象（副作用）」として取り扱った.

重篤な有害事象は，いずれの試験においても以下のとおり定義した.

- 死亡に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来たすもの
- その他，被験者にとって著しく有害なことが示唆されるもの

いずれの試験でも，L-アスパラギナーゼの副作用として予想されるアレルギー反応，高血糖，トランスアミナーゼ増加，凝固異常及び膵炎を注目すべき有害事象として評価した．各カテゴリー集計には，試験ごとに，以下の MedDRA 基本語の有害事象を集計した.

［アレルギー反応］

試験名	MedDRA 基本語
AALL07P2 試験	「過敏症（参照用語）」として，過敏症，蕁麻疹
EMTP 試験	「過敏症（参照用語）」として，紅斑，眼瞼浮腫，潮紅，過敏症，口唇浮腫，口唇腫脹，口腔そう痒症，そう痒症，発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，顔面腫脹，舌腫脹，咽喉絞扼感，蕁麻疹及び喘鳴 「局所過敏性反応（参照用語）」として，過敏症，注射部位紅斑，注射部位反応，注射部位腫脹及び紅斑性皮疹 「アナフィラキシー（参照用語）」として，アナフィラキシー反応
OP-01-001 試験	過敏症，蕁麻疹

［高血糖］

試験名	MedDRA 基本語
AALL07P2 試験	高血糖
EMTP 試験	「高血糖（参照用語）」として，血中ブドウ糖変動，糖尿病性ケトアシドーシス，高血糖及びケトアシドーシス
OP-01-001 試験	血中ブドウ糖増加

［トランスアミナーゼ増加］

試験名	MedDRA 基本語
AALL07P2 試験	「トランスアミナーゼ増加（参照用語）」として，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
EMTP 試験	「トランスアミナーゼ増加（参照用語）」として，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常
OP-01-001 試験	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

［凝固異常］

試験名	MedDRA 基本語
AALL07P2 試験	「凝固異常－血栓症（参照用語）」として，静脈閉塞性疾患
EMTP 試験	「出血（参照用語）」として，鼻出血，出血性胃腸潰瘍，吐血，出血，頭蓋内出血，肺出血，直腸出血及びくも膜下出血 「血栓症（参照用語）」として，脳虚血，脳血管発作，深部静脈血栓症，播種性血管内凝固，虚血性脳卒中，静脈炎，門脈血栓症，肺塞栓症，脾静脈血栓症，血栓性静脈炎，血栓症及び一過性脳虚血発作
OP-01-001 試験	低フィブリノゲン血症，血中フィブリノゲン減少，アンチトロンビンⅢ減少，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，プロトロンビン時間短縮

［膵炎］

試験名	MedDRA 基本語
AALL07P2 試験	膵炎
EMTP 試験	「膵炎（参照用語）」として，膵炎，急性膵炎及び壊死性膵炎
OP-01-001 試験	膵炎，アミラーゼ増加

いずれの試験においても，有害事象の頻度集計にあたっては，同一被験者に同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合，有害事象の発現被験者数は各基本語で 1 例として取り扱った．ただし，重症度判定及び因果関係判定については，AALL07P2 試験及び EMTP 試験では，同一被験者が同一基本語の有害事象で複数の重症度あるいは因果関係があった場合，それぞれに 1 例として集計した．OP-01-001 試験では，同一被験者に同一基本語の有害事象の重症度が複数あった場合は最悪 Grade を採用し，因果関係判定が複数あった場合には最も治験薬との因果関係が強いカテゴリーで集計した．

2.7.4.1.1.2.3　抗 OP-01 抗体

AALL07P2 試験では，抗 OP-01 抗体の評価を行った．

抗体評価の流れを図 2.7.4.1-1 に示した．最初にスクリーニング検査を行い，陽性であった場合は偽陽性を排除するために確認検査へ進むこととした．確認検査でも陽性であった場合は，抗体レベル及び中和抗体の検査を行った．スクリーニング検査及び確認検査で陰性であった場合は，その後の検査は行わなかった．

スクリーニング検査は固相に本剤を固定したマイクロプレートを用いた酵素免疫測定法を用い，あらかじめ定めたカットオフ値を上回った場合に「陽性」と判定した．

確認検査は，スクリーニング検査同様の酵素免疫測定法を用い，検体中に既知量の本剤を添加したときの固相への抗体の結合に対する阻害率を算出し，あらかじめ定めた阻害率を上回る場合に「陽性」と判定した．

抗体レベルの測定は，ウサギ抗ヒト Erwinase 抗体を標準品として使用した．

中和抗体検査は，検体中に含まれる本剤を除去した後に既知量の本剤を添加して L-アスパラギナーゼ活性を測定することで行った．

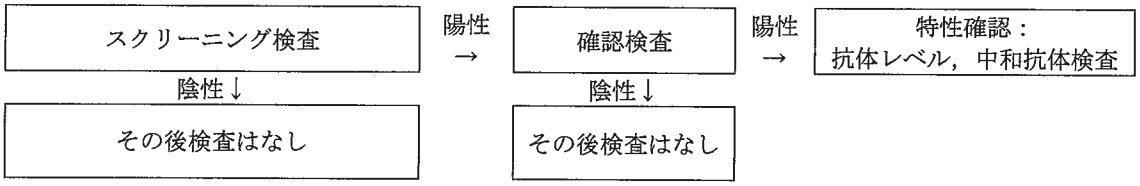


図 2.7.4.1-1　抗体評価の流れ

引用元：5.3.5.2.3（AALL07P2 試験の Immunogenicity Report）の Figure 1

抗体評価の採血は，1 コース目の 1 回目投与前，Day 8（4 回目投与前），Day 22（初回投与後 22 日）に，2 コース目以降は 1 回目投与前，Day 12/13（6 回目投与前），Day 15（初回投与後 15 日）に実施した．

本試験の治療例である 58 例のうち，56 例から合計 547 検体を採取した．このうち，1 検体が抗体測定機関（[redacted]）で確認した際に空であったため，本検体を除く 546 検体を検査した．

2.7.4.1.1.2.4　臨床検査

EMTP 試験では，臨床検査値の評価は実施しなかった．

AALL07P2 試験では，血液学的検査（全血球計算値，白血球分画，血小板数），血液凝固系検査［プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間，フィブリノゲン，プロテイン C，プロテイン S，アンチトロンビンⅢ，D-ダイマー，FDP（フィブリン分解物）］，血液生化学的検査［ALT，AST，ビリルビン，BUN，クレアチニン，コレステロール，トリグリセリド，アミラーゼ，リパーゼ］を実施した．

OP-01-001 試験では，尿検査［尿糖（定性），尿蛋白（定性），尿潜血（定性）］，血液学的検査［ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，血小板数，白血球分画（好中球桿状核球，好中球分葉核球），リンパ球，単球，好酸球，好塩基球，その他］，血液生化学検査［Na，K，Cl，Mg，P，Ca，BUN，血清クレアチニン，AST，ALT，ALP，総ビリルビン，LDH，血清アルブミン，血清総蛋白，血清尿酸，アンモニア，アミラーゼ，リパーゼ，直接ビリルビン，血糖（空腹時），総コレステロール，中性脂肪，C 反応性蛋白］，血液凝固系検査［フィブリノゲン，プロトロンビン時間，APTT，アンチトロンビンⅢ］，血清免疫学的検査［HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HCV 抗体，HIV 抗体］を実施した．測定は，原則各実施医療機関で行ったが，実施医療機関の検査科で実施できないあるいは測定に時間がかかる場合は外部の測定機関の利用も可とした．

2.7.4.1.1.2.5 バイタルサイン及びその他の検査項目

EMTP 試験では，バイタルサイン及びその他の検査項目の評価は実施しなかった．

AALL07P2 試験では，体重測定及び心電図検査を実施した．

OP-01-001 試験では，体重，体温，血圧及び心拍数の測定，心電図検査，心機能検査，胸部 X 線検査を実施した．

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

2.7.4.1.2.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

2.7.4.1.2.1.1 被験者の内訳

AALL07P2 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1-2 に示した．

59 例が本試験に登録され，組み入れ前に本剤が投与された 1 例（被験者番号：000031*）を除く 58 例がプロトコール治療を開始した．58 例中 14 例（24.1%）が試験を中止した．中止理由の内訳は，有害事象（本剤に対する Grade 2 以上のアレルギー/過敏症）が 7 例（12.1%），医師の判断が 3 例（5.2%），同意撤回が 2 例（3.4%），増悪及びその他［本剤の初回投与時までに，COG（Children’s Oncology Group）が被験者の不適格性を確認していなかった］がそれぞれ 1 例（1.7%）であった．

本プロトコール治療を受けた 58 例を安全性解析対象集団とした．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.1-2 被験者の内訳（AALL07P2 試験）

	例数（%）
組み入れ例	59
治療例	58 (100)
試験中止例	14 (24.1)
試験中止の理由	
有害事象	7 (12.1)
医師の判断 [1]	3 (5.2)
同意撤回	2 (3.4)
増悪	1 (1.7)
その他 [2]	1 (1.7)
投与完了例 [3]	
1 コース目	55 (94.8)
2 コース目	44 (75.9)
3 コース目	33 (56.9)
4 コース目	26 (44.8)
5 コース目	16 (27.6)
6 コース目	13 (22.4)
7 コース目	4 (6.9)
8 コース目	4 (6.9)
9 コース目	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 10.1

1. 被験者にとって中止が最善であると医師が判断した（被験者番号：000016*，000018*，000037*）.
2. 本剤の初回投与時までに，COG が被験者の不適格性を確認していなかった．当該被験者は，先行する COG 試験（AALL08P1）の対象外とした.
3. 1 コースあたり全 6 回の投与を完了した被験者を投与完了例とした.

2.7.4.1.2.1.2 曝露状況

プロトコール治療を開始した 58 例のうち大多数の被験者が 1 コース目（55 例，94.8%）及び 2 コース目（44 例，75.9%）を完了し，半数以上の被験者（33 例，56.9%）が 3 コース目を完了した．26 例（44.8%）が 4 コース目，16 例（27.6%）が 5 コース目，13 例（22.4%）6 コース目，4 例（6.9%）が 7 コース目及び 8 コース目，1 例（1.7%）が 9 コース目の本剤投与を完了した（表 2.7.4.1-2）．58 例のうち 44 例（75.9%）の被験者が，予定していた本剤治療を完了した.

2.7.4.1.2.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

2.7.4.1.2.2.1 被験者の内訳

EMTP 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1-3 に示した.

本試験には 1,368 例が登録されたが，すべての被験者の症例報告書又は有害事象報告書を入手できなかった．症例報告書を入手した 893 例の内訳は，治療完了が 693 例（77.6%），治療中止が 188 例（21.1%），不明が 12 例（1.3%）であった．主な中止理由は，アレルギー反応で 79 例（8.8%），その他の有害事象で 43 例（4.8%）であった．症例報告書は未入手で有害事象報告書のみを入手したのは 47 例であった．症例報告書又は有害事象報告書を入手した 940 例を安全性解析対象集団とした.

なお，本試験では，データベースロック後に 3 例（被験者番号：9939，9941 及び 9944）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

が同一の被験者であることが判明した．データベースは修正しなかったが，本被験者に発現した有害事象が過大に評価される，又は本被験者に発現していない有害事象が過少に評価されるという影響は小さいと考えられる．

表 2.7.4.1-3 被験者の内訳（EMTP 試験）

	例数（%）
組み入れ例 [1]	1368
症例報告書又は有害事象報告書を入手済みの被験者（安全性解析対象集団）[2]	940
症例報告書を未入手で，1 件以上の有害事象が発現した被験者 [2]	47
症例報告書を入手済みで，1 件以上の有害事象が発現した被験者 [2]	293
1 件以上の有害事象が発現した被験者 [2]	340
症例報告書を入手済みで，有害事象が発現しなかった被験者 [2]	600
症例報告書を入手済みで，本剤が投与された被験者	893 (100)
治療完了	693 (77.6)
治療中止	188 (21.1)
治療中止理由	
アレルギー反応	79 (8.8)
その他の有害事象	43 (4.8)
試験の終了 [3]	34 (3.8)
その他	25 (2.8)
死亡	7 (0.8)
試験終了状態不明	12 (1.3)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 2
本剤の初回投与日以降に発現した有害事象を集計した．有害事象の発現日が不明な場合も有害事象に含めた．
1. 情報元：EUSA Pharma 社（米国）
2. 症例報告書又は有害事象報告書を入手済みの被験者数
3. FDA が本剤を承認した際に試験を終了した時，治療継続中であった被験者数

2.7.4.1.2.2.2 暴露状況

EMTP 試験では，投与状況は個々の被験者ごとにリスト化したが，全体的な集計は行わなかった．

2.7.4.1.2.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

2.7.4.1.2.3.1 被験者の内訳

OP-01-001 試験における被験者の内訳を図 2.7.4.1-2 に示した．

本試験では，第Ⅰ相試験に 6 例が登録され，すべての被験者が本剤 25,000 U/m^2 の投与を受けた．中止例はなく，すべての被験者がプロトコール治療を完了した．第Ⅱ相試験では 18 例が登録され，すべての被験者が第Ⅰ相試験で推奨用量となった 25,000 U/m^2 の投与を受けた．中止例はなく，すべての被験者がプロトコール治療を完了した．

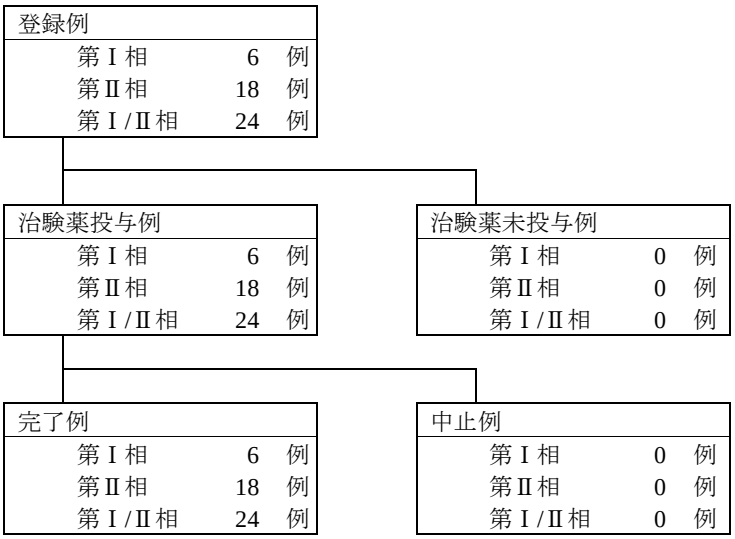


図 2.7.4.1-2 被験者の内訳（OP-01-001 試験）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 10-1

2.7.4.1.2.3.2 暴露状況

第Ⅰ相試験 6 例，第Ⅱ相試験 18 例の合計 24 例全例が本剤 25,000 U/m^2 の週 3 回，2 週間投与（合計 6 回投与）を完了した.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.4.1.3.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験での安全性解析対象集団における人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-4 に示した.

被験者の平均年齢は 10.0 歳，男性 34 例（58.6%），女性 24 例（41.4%）で男性が多かった．平均身長，平均体重及び平均 BMI は，それぞれ 139.56 cm，44.4 kg 及び 20.15 kg/m^2 であった.

原疾患の分類は，B 前駆細胞型 ALL が 44 例（75.9%），T 細胞型 ALL が 7 例（12.1%），ALL が 4 例（6.9%），その他が 3 例（5.2%）であった．いずれの被験者も罹病期間は 9 ヵ月以内であった［0～3 ヵ月：26 例（44.8%），4～6 ヵ月：29 例（50.0%），7～9 ヵ月：3 例（5.2%）］.

表 2.7.4.1-4 人口統計学的及びその他の基準値の特性（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

項目	N＝58
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	10.0 (5.2)
中央値	11.0
最小値，最大値	2, 18
性別，例数（%）	
男性	34 (58.6)
女性	24 (41.4)
人種，例数（%）	
白人	45 (77.6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (10.3)
アジア人/太平洋諸島住民	1 (1.7)
アジア系インド人，パキスタン人	1 (1.7)
ベトナム人	1 (1.7)
その他	3 (5.2)
不明	1 (1.7)
民族，例数（%）	
ヒスパニック系又はラテン系	20 (34.5)
ヒスパニック/ラテン系以外	38 (65.5)
原疾患，例数（%）	
B 前駆細胞型 ALL	44 (75.9)
T 細胞型 ALL	7 (12.1)
ALL	4 (6.9)
その他	3 (5.2)
罹病期間，例数（%）	
0～3 ヵ月	26 (44.8)
4～6 ヵ月	29 (50.0)
7～9 ヵ月	3 (5.2)
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	139.56 (29.60)
中央値	141.45
最小値，最大値	87, 186.2
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	44.4 (29.68)
中央値	34.2
最小値，最大値	12.2, 115.2
BMI（kg/m^2）	
平均値（標準偏差）	20.15 (6.39)
中央値	17.99
最小値，最大値	11.94, 36.97

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 10.3

2.7.4.1.3.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験での安全性解析対象集団における人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-5 に示した.

男性が 595 例（63.3%）及び女性が 342 例（36.4%），平均年齢は 9.7 歳（範囲：0～76 歳）であり，区分別の年齢では 10 歳以下が最も多く 537 例（57.1%）であった．病態では非再発が 756 例（80.4%）及び再発が 137 例（14.6%），原疾患の分類では B 細胞型 ALL が最も多く 726 例（77.2%），投与経路では筋肉内投与が最も多く 852 例（90.6%）であった.

表 2.7.4.1-5 人口統計学的及びその他の基準値の特性（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

項目	症例報告書入手済み（N＝893）	症例報告書未入手（N＝47）	安全性解析対象集団（N＝940）
性別，例数（%）			
男性	568 (63.6)	27 (57.4)	595 (63.3)
女性	323 (36.2)	19 (40.4)	342 (36.4)
データなし	2 (0.2)	1 (2.1)	3 (0.3)
年齢（歳）			
例数	880	47	927
平均値（標準偏差）	9.5 (7.2)	12.5 (13.4)	9.7 (7.7)
中央値	9	9	9
最小値，最大値	0，66	1，76	0，76
10 歳以下，例数（%）	510 (57.1)	27 (57.4)	537 (57.1)
10 歳超 16 歳未満，例数（%）	227 (25.4)	7 (14.9)	234 (24.9)
16 歳以上 21 歳以下, 例数（%）	112 (12.5)	9 (19.1)	121 (12.9)
21 歳超 30 歳以下，例数（%）	20 (2.2)	1 (2.1)	21 (2.2)
30 歳超，例数（%）	11 (1.2)	3 (6.4)	14 (1.5)
データなし，例数（%）	13 (1.5)	0	13 (1.4)
病態，例数（%）			
非再発	756 (84.7)	0	756 (80.4)
再発	137 (15.3)	0	137 (14.6)
不明	0	47 (100)	47 (5.0)
原疾患，例数（%）			
B 細胞型 ALL	726 (81.3)	0	726 (77.2)
T 細胞型 ALL	126 (14.1)	0	126 (13.4)
リンパ腫	32 (3.6)	0	32 (3.4)
その他	7 (0.8)	0	7 (0.7)
原疾患に関するデータなし	2 (0.2)	47 (100)	49 (5.2)
投与経路，例数（%）			
筋肉内	852 (95.4)	0	852 (90.6)
静脈内	29 (3.2)	0	29 (3.1)
皮下	5 (0.6)	0	5 (0.5)
不明又はデータなし	7 (0.8)	47 (100)	54 (5.7)
体表面積（m^2）			
例数	879	0	879
平均値（標準偏差）	1.22 (0.52)	0	1.22 (0.52)
中央値	1.14	0	1.14
最小値，最大値	0.01，2.94	0	0.01，2.94
0 以上 1 未満，例数（%）	386 (43.2)	0	386 (41.1)
1 超 2 以下，例数（%）	440 (49.3)	0	440 (46.8)
2 超，例数（%）	53 (5.9)	0	53 (5.6)
データなし，例数（%）	14 (1.6)	47 (100)	61 (6.5)
診断からの経過月数			
0～3 ヵ月	231 (25.9)	0	231 (24.6)
4～6 ヵ月	435 (48.7)	0	435 (46.3)
7～9 ヵ月	88 (9.9)	0	88 (9.4)
10～12 ヵ月	12 (1.3)	0	12 (1.3)
12 ヵ月超	113 (12.7)	0	113 (12.0)
データなし	14 (1.6)	47 (100)	61 (6.5)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 3

2.7.4.1.3.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験での安全性解析対象集団における人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-6 に示した.

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合で，男性が 15 例（62.5%）及び女性が 9 例（37.5%），平均年齢は 8.3 歳（範囲：2～16 歳），平均体重は 31.07 kg（範囲：11.0～56.8 kg）であった．診断の分類では ALL が 23 例（95.8%）で，LBL は 1 例（4.2%）であった．ALL のうち，21 例（87.5%）が B 前駆細胞型であった．初発時の平均白血球数は $63.269\times10^3/\mu L$，初発時の染色体異常が認められた被験者は 12 例（50.0%）であった.

表 2.7.4.1-6 人口統計学的及びその他の基準値の特性（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

項目		第Ⅰ相（6 例）	第Ⅱ相（18 例）	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）
性別	男性	1 (16.7%)	14 (77.8%)	15 (62.5%)
	女性	5 (83.3%)	4 (22.2%)	9 (37.5%)
年齢（歳）	例数	6	18	24
	平均値±標準偏差	7.8±5.0	8.4±4.1	8.3±4.3
	最小値，最大値	2 , 15	2 , 16	2 , 16
	12 歳未満	4 (66.7%)	14 (77.8%)	18 (75.0%)
	12 歳以上	2 (33.3%)	4 (22.2%)	6 (25.0%)
身長（cm）	例数	6	18	24
	平均値±標準偏差	123.15±26.90	127.32±24.34	126.28±24.47
	最小値，最大値	86.4 , 155.0	83.2 , 170.1	83.2 , 170.1
体重（kg）	例数	6	18	24
	平均値±標準偏差	28.72±13.22	31.86±14.24	31.07±13.77
	最小値，最大値	14.0 , 48.4	11.0 , 56.8	11.0 , 56.8
体表面積（m^2）	例数	6	18	24
	平均値±標準偏差	0.985±0.330	1.050±0.336	1.034±0.329
	最小値，最大値	0.58 , 1.44	0.50 , 1.64	0.50 , 1.64
薬物アレルギーの有無	無	6 (100.0%)	17 (94.4%)	23 (95.8%)
	有	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
既往歴/合併症の有無	無	2 (33.3%)	1 (5.6%)	3 (12.5%)
	有	4 (66.7%)	17 (94.4%)	21 (87.5%)
前治療（化学療法）の有無	無	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	有	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
前治療（放射線療法）の有無	無	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
	有	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
併用薬剤の有無	無	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	有	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
L-アスパラギナーゼ製剤によるアレルギーの有無	無	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	有	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
Performance Status	50	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	60	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	70	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	80	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
	90	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
	100	6 (100.0%)	16 (88.9%)	22 (91.7%)

表 2.7.4.1-6　人口統計学的及びその他の基準値の特性（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

項目			第Ⅰ相（6 例）	第Ⅱ相（18 例）	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）
診断の分類	急性リンパ性白血病（ALL）	B 前駆細胞型	6 (100.0%)	15 (83.3%)	21 (87.5%)
		T 細胞型	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (8.3%)
		その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	リンパ芽球性リンパ腫（LBL）	B 細胞型	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
		T 細胞型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
寛解期の内訳		第一寛解期	6 (100.0%)	13 (72.2%)	19 (79.2%)
		第二寛解期	0 (0.0%)	5 (27.8%)	5 (20.8%)
初発時白血球数（$\times 10^3/\mu$ L）		例数	6	17	23
		平均値±標準偏差	30.310±49.872	74.902±86.887	63.269±80.352
		最小値，最大値	3.20 , 131.00	1.50 , 305.70	1.50 , 305.70
初発時染色体異常の有無		無	3 (50.0%)	9 (50.0%)	12 (50.0%)
		有	3 (50.0%)	9 (50.0%)	12 (50.0%)
		G-band	4 (66.7%)	14 (77.8%)	18 (75.0%)
		FISH	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		RT-PCR	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		G-band＋FISH	1 (16.7%)	1 (5.6%)	2 (8.3%)
		G-band＋RT-PCR	1 (16.7%)	2 (11.1%)	3 (12.5%)
		FISH＋RT-PCR	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-1

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1　米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した.

死亡した被験者はいなかった. 22 例（37.9%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現した. 20 例（34.5%）に本剤との因果関係がある有害事象が発現し，17 例（29.3%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した.

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

	例数（%）（N＝58）
有害事象	22 (37.9)
重篤な有害事象	19 (32.8)
死亡に至った有害事象	0
Grade 3 以上の有害事象	17 (29.3)
本剤との因果関係のある有害事象 [1]	20 (34.5)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.1

本剤の初回投与日以降に発現した有害事象を集計した.

1. 本剤との因果関係が「ありそうな（Possible）」,「たぶん, 十中八九は（Probable）」又は「明確（Definite）」と判断されたものを本剤との因果関係のある有害事象とした.

2.7.4.2.1.1.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した.

有害事象は 340 例（36.2%）に発現した．重篤な有害事象は 281 例（29.9%）に発現し，転帰が死亡となった有害事象は 18 例（1.9%）であった．Grade 3 以上の有害事象は 144 例（15.3%）に発現した．本剤との因果関係ありと判断された有害事象は 170 例（18.1%）に発現した.

表 2.7.4.2-2 有害事象の要約（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

	例数（%） （N＝940）
有害事象	340 (36.2)
重篤な有害事象	281 (29.9)
転帰が死亡となった有害事象	18 (1.9)
Grade 3 以上の有害事象	144 (15.3)
本剤との因果関係のある有害事象 [1]	170 (18.1)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 4

本剤の初回投与日以降に発現した有害事象を集計した．有害事象の発現日が不明な場合も有害事象に含めた.

1. 本剤との因果関係が「ありそうな（Possible）」,「たぶん，十中八九は（Probable）」又は「明確（Definite）」と判断されたものを本剤との因果関係がある有害事象とした.

2.7.4.2.1.1.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した.

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合で，有害事象は 24 例（100.0%）に発現し，本剤との因果関係のある有害事象は 24 例（100.0%）に発現した．重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった.

表 2.7.4.2-3 有害事象の要約（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

	第Ⅰ相			第Ⅱ相			第Ⅰ/Ⅱ相		
	（6 例）			（18 例）			（24 例）		
	例数（%）		件数	例数（%）		件数	例数（%）		件数
有害事象	6	(100.0)	101	18	(100.0)	288	24	(100.0)	389
程度 Grade 1	6	(100.0)	54	18	(100.0)	144	24	(100.0)	198
Grade 2	5	(83.3)	16	18	(100.0)	51	23	(95.8)	67
Grade 3	6	(100.0)	15	18	(100.0)	67	24	(100.0)	82
Grade 4	6	(100.0)	16	15	(83.3)	26	21	(87.5)	42
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
治験薬投与中止に至った事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
本剤との因果関係のある有害事象	6	(100.0)	47	18	(100.0)	202	24	(100.0)	249

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-2 及び表 12-6

1. 本剤との因果関係が「ありそうにない（Unlikely）」,「ありそうな（Possible）」,「たぶん，十中八九は（Probable）」又は「明確（Definite）」と判断されたものを本剤との因果関係がある有害事象とした.

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 有害事象

2.7.4.2.1.2.1.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験におけるすべての有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した.

比較的よく見られた有害事象（基本語別で発現頻度 5%以上）は, 過敏症が 8 例（13.8%），高血糖が 7 例（12.1%），高ビリルビン血症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 6 例（10.3%），好中球減少症及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 5 例（8.6%），発熱性好中球減少症が 4 例（6.9%），敗血症及び嘔吐がそれぞれ 3 例（5.2%）であった.

表 2.7.4.2-4 有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%） （N＝58）
有害事象発現件数	113
有害事象発現例数	22 (37.9)
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症	5 (8.6)
発熱性好中球減少症	4 (6.9)
血小板障害	1 (1.7)
白血球障害	1 (1.7)
免疫系障害	
過敏症	8 (13.8)
代謝および栄養障害	
高血糖	7 (12.1)
低アルブミン血症	2 (3.4)
臨床検査	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (10.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.6)
好中球数異常	1 (1.7)
リパーゼ増加	1 (1.7)
肝胆道系障害	
高ビリルビン血症	6 (10.3)
感染症および寄生虫症	
敗血症	3 (5.2)
感染	1 (1.7)
皮膚感染	1 (1.7)
上気道感染	1 (1.7)
胃腸障害	
嘔吐	3 (5.2)
悪心	2 (3.4)
膵炎	1 (1.7)
腹痛	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	2 (3.4)
発熱	2 (3.4)
神経系障害	
運動失調	1 (1.7)
失神	1 (1.7)
脳症	1 (1.7)
頭痛	1 (1.7)
会話障害	1 (1.7)
精神障害	
不安	1 (1.7)
錯乱状態	1 (1.7)
うつ病	1 (1.7)
気分変化	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	
皮膚炎	1 (1.7)
蕁麻疹	1 (1.7)

表 2.7.4.2-4 有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	例数（%） （N＝58）
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
低酸素症	1 (1.7)
咳嗽	1 (1.7)
上気道咳症候群	1 (1.7)
血管障害	
静脈閉塞性疾患	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 14.3.1.2
同一被験者において同一基本語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした．
有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.2.1.2.1.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験における基本語別で発現頻度が 1%以上の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-5 に示し，すべての有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-13 に示した．

比較的よく見られた有害事象（基本語別で発現頻度 2%以上）は，過敏症が 131 例（13.9%），発熱が 35 例（3.7%），膵炎及び高血糖がそれぞれ 34 例（3.6%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 30 例（3.2%），嘔吐が 27 例（2.9%），悪心が 23 例（2.4%），発熱性好中球減少症が 20 例（2.1%）であった．

表 2.7.4.2-5 発現頻度が 1%以上の有害事象（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%） N＝940
有害事象発現件数	922
有害事象発現例数	340 (36.2)
免疫系障害	
過敏症	131 (13.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	35 (3.7)
疾患進行	10 (1.1)
粘膜の炎症	10 (1.1)
胃腸障害	
膵炎	34 (3.6)
嘔吐	27 (2.9)
悪心	23 (2.4)
腹痛	11 (1.2)
下痢	10 (1.1)
代謝および栄養障害	
高血糖	34 (3.6)
臨床検査	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	30 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (1.9)
リパーゼ増加	10 (1.1)
血液およびリンパ系障害	
発熱性好中球減少症	20 (2.1)
好中球減少症	14 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	
蕁麻疹	11 (1.2)
感染症および寄生虫症	
敗血症	10 (1.1)
感染	9 (1.0)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 5
同一被験者において同一基本語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした．
有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.2.1.2.1.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験におけるすべての有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した．

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合で，比較的よく見られた有害事象（基本語別で発現頻度 50%以上）は，好中球数減少が 95.8%（23/24 例），白血球数減少が 91.7%（22/24 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 87.5%（21/24 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中フィブリノゲン減少がそれぞれ 83.3%（20/24 例），アンモニア増加が 66.7%（16/24 例），リンパ球数減少が 58.3%（14/24 例），アンチトロンビンⅢ減少が 54.2%（13/24 例）及び血小板数減少が 50.0%（12/24 例）であった．

表 2.7.4.2-6 有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類	第Ⅰ相 (6 例)			第Ⅱ相 (18 例)			第Ⅰ/Ⅱ相 (24 例)		
基本語	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
すべての有害事象	6	(100.0)	101	18	(100.0)	288	24	(100.0)	389
血液およびリンパ系障害	2	(33.3)	2	10	(55.6)	18	12	(50.0)	20
貧血	1	(16.7)	1	4	(22.2)	4	5	(20.8)	5
発熱性好中球減少症	1	(16.7)	1	7	(38.9)	9	8	(33.3)	10
白血球減少症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
好中球減少症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
低フィブリノゲン血症	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
耳鳴	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
胃腸障害	5	(83.3)	7	14	(77.8)	27	19	(79.2)	34
腹痛	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
上腹部痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
便秘	1	(16.7)	1	4	(22.2)	4	5	(20.8)	5
下痢	0	(0.0)	0	4	(22.2)	5	4	(16.7)	5
悪心	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
肛門周囲痛	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
嘔吐	2	(33.3)	3	7	(38.9)	10	9	(37.5)	13
肛門周囲紅斑	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(33.3)	4	8	(44.4)	8	10	(41.7)	12
疲労	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
倦怠感	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
疼痛	1	(16.7)	1	2	(11.1)	2	3	(12.5)	3
発熱	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
炎症	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
医療機器閉塞	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	2	(11.1)	3	2	(8.3)	3
菌血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
気管支炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
咽頭炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
傷害，中毒および処置合併症	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
靭帯捻挫	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
臨床検査	6	(100.0)	78	18	(100.0)	192	24	(100.0)	270
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	(0.0)	0	6	(33.3)	8	6	(25.0)	8
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(100.0)	6	15	(83.3)	15	21	(87.5)	21
アンモニア増加	6	(100.0)	6	10	(55.6)	10	16	(66.7)	16
アミラーゼ増加	2	(33.3)	2	3	(16.7)	3	5	(20.8)	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(100.0)	6	14	(77.8)	14	20	(83.3)	20
抱合ビリルビン増加	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
血中アルブミン減少	4	(66.7)	4	7	(38.9)	7	11	(45.8)	11
血中ビリルビン増加	3	(50.0)	3	8	(44.4)	8	11	(45.8)	11
血中カルシウム減少	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血中コレステロール増加	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4

表 2.7.4.2-6 有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類	第Ⅰ相 (6 例)			第Ⅱ相 (18 例)			第Ⅰ/Ⅱ相 (24 例)		
基本語	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
血中フィブリノゲン減少	5	(83.3)	5	15	(83.3)	15	20	(83.3)	20
血中フィブリノゲン増加	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
血中ブドウ糖減少	3	(50.0)	3	3	(16.7)	3	6	(25.0)	6
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(33.3)	2	3	(16.7)	3	5	(20.8)	5
血中マグネシウム増加	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血圧上昇	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
血中ナトリウム減少	1	(16.7)	1	2	(11.1)	2	3	(12.5)	3
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	10	(55.6)	10	10	(41.7)	10
血中尿素増加	0	(0.0)	0	4	(22.2)	4	4	(16.7)	4
C-反応性蛋白増加	4	(66.7)	4	7	(38.9)	7	11	(45.8)	11
ヘモグロビン減少	3	(50.0)	3	7	(38.9)	7	10	(41.7)	10
リンパ球数減少	6	(100.0)	6	8	(44.4)	8	14	(58.3)	14
単球数減少	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
好中球数減少	6	(100.0)	6	17	(94.4)	17	23	(95.8)	23
血小板数減少	4	(66.7)	4	8	(44.4)	8	12	(50.0)	12
総蛋白減少	3	(50.0)	3	2	(11.1)	2	5	(20.8)	5
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
プロトロンビン時間短縮	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
白血球数減少	6	(100.0)	6	16	(88.9)	16	22	(91.7)	22
アンチトロンビンⅢ減少	3	(50.0)	3	10	(55.6)	10	13	(54.2)	13
血中リン増加	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
代謝および栄養障害	1	(16.7)	1	10	(55.6)	15	11	(45.8)	16
高アンモニア血症	0	(0.0)	0	7	(38.9)	7	7	(29.2)	7
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
高尿酸血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
低アルブミン血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
食欲亢進	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
食欲減退	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	4	(22.2)	5	4	(16.7)	5
背部痛	0	(0.0)	0	4	(22.2)	4	4	(16.7)	4
四肢痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
神経系障害	3	(50.0)	4	5	(27.8)	6	8	(33.3)	10
頭痛	3	(50.0)	4	2	(11.1)	2	5	(20.8)	6
神経痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	0	2	(11.1)	3	2	(8.3)	3
精神障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
気分変調性障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	4	(22.2)	4	4	(16.7)	4
咳嗽	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
鼻出血	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
上気道の炎症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1

表 2.7.4.2-6 有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類	第Ⅰ相（6 例）			第Ⅱ相（18 例）			第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）		
基本語	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
皮膚および皮下組織障害	2	(33.3)	2	5	(27.8)	6	7	(29.2)	8
脱毛症	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
そう痒症	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
蕁麻疹	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
皮膚硬結	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血管障害	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
高血圧	1	(16.7)	1	2	(11.1)	2	3	(12.5)	3
血管炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-4
同一被験者において同一基本語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした．
有害事象は，MedDRA version 17.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.2.1.2.2 本剤との因果関係のある有害事象

2.7.4.2.1.2.2.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した．

本剤との因果関係のある有害事象は 20 例（34.5%）の被験者に発現した．

比較的よく見られた本剤との因果関係のある有害事象（基本語別で発現頻度 2%以上）は，過敏症及び高血糖がそれぞれ 7 例（12.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高ビリルビン血症がそれぞれ 6 例（10.3%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 5 例（8.6%），好中球減少症及び発熱性好中球減少症がそれぞれ 3 例（5.2%），敗血症，低アルブミン血症，嘔吐及び疲労がそれぞれ 2 例（3.4%）であった．

表 2.7.4.2-7 本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%）（N＝58） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九は （Probable）	 明確 （Definite）	 合計
本剤との因果関係のある有害事象の発現例数	15 (25.9)	7 (12.1)	2 (3.4)	20 (34.5)
本剤との因果関係のある有害事象の発現件数	74	17	2	93
免疫系障害	1 (1.7)	4 (6.9)	2 (3.4)	7 (12.1)
過敏症	1 (1.7)	4 (6.9)	2 (3.4)	7 (12.1)
感染症および寄生虫症	4 (6.9)	0	0	4 (6.9)
敗血症	2 (3.4)	0	0	2 (3.4)
感染	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
皮膚感染	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	6 (10.3)	2 (3.4)	0	8 (13.8)
高血糖	5 (8.6)	2 (3.4)	0	7 (12.1)
低アルブミン血症	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
胃腸障害	3 (5.2)	1 (1.7)	0	3 (5.2)
嘔吐	2 (3.4)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
悪心	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
膵炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
臨床検査	7 (12.1)	0	0	7 (12.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (10.3)	0	0	6 (10.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.6)	0	0	5 (8.6)
リパーゼ増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
好中球数異常	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
精神障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
気分変化	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	7 (12.1)	0	0	7 (12.1)
好中球減少症	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
発熱性好中球減少症	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
血小板障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
白血球障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	2 (3.4)	0	3 (5.2)
疲労	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
発熱	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
肝胆道系障害	6 (10.3)	0	0	6 (10.3)
高ビリルビン血症	6 (10.3)	0	0	6 (10.3)
神経系障害	2 (3.4)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
頭痛	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
失神	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
皮膚炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
蕁麻疹	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
静脈閉塞性疾患	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.4，Table 14.3.1.3，Table 14.3.1.6.1
同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数の因果関係で発現した場合，発現例数はそれぞれに 1 例として集計した．基本語についても同様とした．
有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.2.1.2.2.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験では，139 例（14.8%）で本剤との因果関係が報告されなかった.

EMTP 試験における本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-8 に示した,

本剤との因果関係が報告された有害事象の中で，最も発現頻度が高かった本剤との因果関係のある有害事象は過敏症であった.

表 2.7.4.2-8 本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%）（N＝940） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九は （Probable）	 明確 （Definite）
本剤との因果関係のある有害事象の発現例数	59 (6.3)	53 (5.6)	75 (8.0)
本剤との因果関係のある有害事象の発現件数	176	127	143
免疫系障害	8 (0.9)	22 (2.3)	60 (6.4)
過敏症	8 (0.9)	20 (2.1)	54 (5.7)
アナフィラキシー反応	0	2 (0.2)	6 (0.6)
胃腸障害	23 (2.4)	15 (1.6)	15 (1.6)
膵炎	3 (0.3)	10 (1.1)	8 (0.9)
嘔吐	12 (1.3)	3 (0.3)	5 (0.5)
悪心	13 (1.4)	2 (0.2)	4 (0.4)
腹痛	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
下痢	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)
腹部不快感	0	1 (0.1)	0
腹水	0	0	2 (0.2)
盲腸炎	1 (0.1)	0	0
口唇腫脹	0	1 (0.1)	0
急性膵炎	0	2 (0.2)	0
上腹部痛	1 (0.1)	0	0
消化不良	1 (0.1)	0	0
胃静脈瘤	0	1 (0.1)	0
吐血	0	1 (0.1)	0
口唇浮腫	0	1 (0.1)	0
食道拡張	0	0	1 (0.1)
壊死性膵炎	0	0	1 (0.1)
レッチング	0	0	1 (0.1)
舌腫脹	0	0	1 (0.1)
臨床検査	11 (1.2)	13 (1.4)	4 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)
リパーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
血中アミラーゼ増加	0	2 (0.2)	1 (0.1)
好中球数異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	3 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.1)	0
アンモニア増加	0	1 (0.1)	2 (0.2)
ヘモグロビン異常	1 (0.1)	0	0
血小板数異常	1 (0.1)	0	0
白血球数減少	1 (0.1)	0	0
血中フィブリノゲン減少	0	2 (0.2)	0
プロトロンビン時間延長	0	2 (0.2)	0
血中尿素増加	0	1 (0.1)	0
肝機能検査異常	1 (0.1)	0	0
白血球数異常	1 (0.1)	0	0
アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.1)	0	0
血球数異常	0	1 (0.1)	0
血中フィブリノゲン増加	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.2-8 本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	例数（%）（N＝940） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九は （Probable）	 明確 （Definite）
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0	0
腹腔内圧上昇	0	0	1 (0.1)
リパーゼ減少	0	1 (0.1)	0
栄養状態異常	0	1 (0.1)	0
プロテイン C 増加	0	1 (0.1)	0
プロテイン S 増加	0	1 (0.1)	0
総蛋白異常	1 (0.1)	0	0
総肺気量減少	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (1.8)	5 (0.5)	5 (0.5)
発熱	9 (1.0)	3 (0.3)	1 (0.1)
疾患進行	1 (0.1)	0	0
疲労	5 (0.5)	0	0
易刺激性	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
悪寒	1 (0.1)	0	0
胸痛	2 (0.2)	0	0
注射部位紅斑	0	0	1 (0.1)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.1)
浮腫	0	0	1 (0.1)
疼痛	0	1 (0.1)	0
死亡	1 (0.1)	0	0
熱感	1 (0.1)	0	0
歩行障害	0	1 (0.1)	0
注射部位反応	0	0	1 (0.1)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.1)
末梢性浮腫	0	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (0.4)	2 (0.2)	10 (1.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	2 (0.2)	6 (0.6)
発疹	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
紅斑	1 (0.1)	0	0
顔面腫脹	0	0	2 (0.2)
そう痒症	0	0	2 (0.2)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.1)
皮膚炎	1 (0.1)	0	0
血管障害	3 (0.3)	10 (1.1)	3 (0.3)
低血圧	0	2 (0.2)	1 (0.1)
潮紅	2 (0.2)	0	1 (0.1)
血栓症	1 (0.1)	4 (0.4)	0
深部静脈血栓症	0	3 (0.3)	1 (0.1)
静脈炎	0	1 (0.1)	0
血栓性静脈炎	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.2-8 本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	例数（%）（N＝940） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九は （Probable）	 明確 （Definite）
神経系障害	9 (1.0)	3 (0.3)	3 (0.3)
頭痛	2 (0.2)	0	0
痙攣	0	1 (0.1)	0
浮動性めまい	1 (0.1)	0	0
大発作痙攣	1 (0.1)	0	0
錯感覚	1 (0.1)	0	0
くも膜下出血	1 (0.1)	0	0
意識変容状態	0	0	1 (0.1)
脳虚血	1 (0.1)	0	0
よだれ	0	0	1 (0.1)
感覚鈍麻	0	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)	0	0
嗜眠	0	1 (0.1)	0
意識消失	0	0	1 (0.1)
部分発作	0	0	1 (0.1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)	0	0
てんかん重積状態	0	1 (0.1)	0
刺激無反応	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	8 (0.9)	2 (0.2)	2 (0.2)
高血糖	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
脱水	3 (0.3)	0	0
食欲減退	3 (0.3)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	2 (0.2)	0
高アンモニア血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.6)
呼吸困難	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
咳嗽	0	0	2 (0.2)
肺塞栓症	0	3 (0.3)	1 (0.1)
喘鳴	1 (0.1)	0	1 (0.1)
無気肺	0	0	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)	0	0
胸水	0	0	1 (0.1)
呼吸窮迫	0	0	1 (0.1)
咽喉絞扼感	1 (0.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (0.7)	4 (0.4)	0
発熱性好中球減少症	3 (0.3)	0	0
好中球減少症	3 (0.3)	1 (0.1)	0
汎血球減少症	0	1 (0.1)	0
貧血	3 (0.3)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.1)	0
播種性血管内凝固	0	1 (0.1)	0
脾静脈血栓症	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.2-8 本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	例数（%）（N＝940） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九は （Probable）	 明確 （Definite）
感染症および寄生虫症	7 (0.7)	0	2 (0.2)
敗血症	1 (0.1)	0	0
感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌感染	1 (0.1)	0	0
菌血症	0	0	1 (0.1)
熱性感染症	1 (0.1)	0	0
真菌感染	1 (0.1)	0	0
レンサ球菌性敗血症	1 (0.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
四肢痛	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
骨痛	1 (0.1)	0	0
筋痙縮	1 (0.1)	0	0
筋肉痛	1 (0.1)	0	0
筋炎	1 (0.1)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
脂肪肝	0	0	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
精神状態変化	1 (0.1)	0	0
不安	0	0	1 (0.1)
幻覚	1 (0.1)	0	0
気分変化	0	1 (0.1)	0
心臓障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0
頻脈	1 (0.1)	1 (0.1)	0
眼障害	2 (0.2)	0	0
複視	1 (0.1)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.1)	0	0
腎および尿路障害	2 (0.2)	0	0
急性腎不全	2 (0.2)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.1)	0	0
耳鳴	1 (0.1)	0	0
内分泌障害	1 (0.1)	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.1)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.1)	0
陰嚢痛	0	1 (0.1)	0
陰嚢腫脹	0	1 (0.1)	0

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.3
同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数の因果関係で発現した場合，発現例数は 1 例としてそれぞれに集計した．基本語についても同様とした．
有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.2.1.2.2.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験における本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-9 に示した.

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合で，比較的多く見られた本剤との因果関係のある有害事象（基本語別で発現頻度 50%以上）は，血中フィブリノゲン減少が 83.3%（20/24 例），アンモニア増加が 66.7%（16/24 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 62.5%（15/24 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 58.3%（14/24 例）及びアンチトロンビンⅢ減少が 54.2%（13/24 例）であった.

表 2.7.4.2-9 本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類	第Ⅰ相（6 例）			第Ⅱ相（18 例）			第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）		
基本語	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
すべての本剤との因果関係のある有害事象	6	(100.0)	47	18	(100.0)	202	24	(100.0)	249
血液およびリンパ系障害	1	(16.7)	1	6	(33.3)	10	7	(29.2)	11
貧血	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
発熱性好中球減少症	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
好中球減少症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
低フィブリノゲン血症	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
耳鳴	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
胃腸障害	2	(33.3)	2	5	(27.8)	11	7	(29.2)	13
腹痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
便秘	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
下痢	0	(0.0)	0	2	(11.1)	3	2	(8.3)	3
悪心	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
嘔吐	2	(33.3)	2	3	(16.7)	4	5	(20.8)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(16.7)	2	6	(33.3)	6	7	(29.2)	8
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
倦怠感	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
疼痛	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
発熱	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	2	(11.1)	3	2	(8.3)	3
菌血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
気管支炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
咽頭炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
臨床検査	6	(100.0)	37	18	(100.0)	150	24	(100.0)	187
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	(0.0)	0	5	(27.8)	5	5	(20.8)	5
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(50.0)	3	12	(66.7)	12	15	(62.5)	15
アンモニア増加	6	(100.0)	6	10	(55.6)	10	16	(66.7)	16
アミラーゼ増加	2	(33.3)	2	3	(16.7)	3	5	(20.8)	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(50.0)	3	11	(61.1)	11	14	(58.3)	14
抱合ビリルビン増加	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
血中アルブミン減少	4	(66.7)	4	7	(38.9)	7	11	(45.8)	11
血中ビリルビン増加	1	(16.7)	1	7	(38.9)	7	8	(33.3)	8
血中カルシウム減少	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血中コレステロール増加	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
血中フィブリノゲン減少	5	(83.3)	5	15	(83.3)	15	20	(83.3)	20
血中フィブリノゲン増加	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
血中ブドウ糖減少	2	(33.3)	2	2	(11.1)	2	4	(16.7)	4
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	10	(55.6)	10	10	(41.7)	10
血中尿素増加	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
C-反応性蛋白増加	1	(16.7)	1	5	(27.8)	5	6	(25.0)	6

表 2.7.4.2-9　本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類	第Ⅰ相（6 例）			第Ⅱ相（18 例）			第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）		
基本語	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	5	(27.8)	5	5	(20.8)	5
リンパ球数減少	1	(16.7)	1	5	(27.8)	5	6	(25.0)	6
好中球数減少	0	(0.0)	0	9	(50.0)	9	9	(37.5)	9
血小板数減少	1	(16.7)	1	6	(33.3)	6	7	(29.2)	7
総蛋白減少	3	(50.0)	3	2	(11.1)	2	5	(20.8)	5
プロトロンビン時間短縮	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
白血球数減少	0	(0.0)	0	10	(55.6)	10	10	(41.7)	10
アンチトロンビンⅢ減少	3	(50.0)	3	10	(55.6)	10	13	(54.2)	13
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	8	(44.4)	12	8	(33.3)	12
高アンモニア血症	0	(0.0)	0	7	(38.9)	7	7	(29.2)	7
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
高尿酸血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
低アルブミン血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
食欲減退	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	2	(11.1)	3	2	(8.3)	3
背部痛	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
四肢痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
神経系障害	3	(50.0)	3	2	(11.1)	2	5	(20.8)	5
頭痛	3	(50.0)	3	1	(5.6)	1	4	(16.7)	4
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
鼻出血	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
上気道の炎症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
皮膚および皮下組織障害	2	(33.3)	2	1	(5.6)	1	3	(12.5)	3
脱毛症	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
そう痒症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
皮膚硬結	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血管障害	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
高血圧	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-6
同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした．基本語についても同様とした．
有害事象は，MedDRA version 17.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.2.1.2.3　重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.2.3.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における CTCAE version 3.0 に従い重症度別に分類した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示した．

Grade 5 の有害事象は発現しなかった．113 件の有害事象のうち，Grade 3 以上の有害事象が 17 例（29.3%）に 42 件（Grade 3：30 件，Grade 4：12 件）発現した．Grade 3 以上の有害事象で 2 例以上の被験者に発現した事象は，過敏症，発熱性好中球減少症及び好中球減少症がそれぞれ 4 例（6.9%），敗血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 3 例（5.2%）であった．

表 2.7.4.2-10 重症度別の有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%）（N＝58）				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3 以上
有害事象発現件数	56	15	30	12	42
有害事象発現例数	8 (13.8)	11(19.0)	15(25.9)	4 (6.9)	17(29.3)
免疫系障害	0	4 (6.9)	4 (6.9)	0	4 (6.9)
過敏症	0	4 (6.9)	4 (6.9)	0	4 (6.9)
感染症および寄生虫症	0	0	5 (8.6)	1 (1.7)	6 (10.3)
敗血症	0	0	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.2)
感染	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚感染	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
上気道感染	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	6 (10.3)	3 (5.2)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
高血糖	5 (8.6)	3 (5.2)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
低アルブミン血症	2 (3.4)	0	0	0	-
胃腸障害	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
嘔吐	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
悪心	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
腹痛	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
膵炎	1 (1.7)	0	0	0	-
臨床検査	3 (5.2)	0	1 (1.7)	3 (5.2)	4 (6.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.2)	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.2)
リパーゼ増加	1 (1.7)	0	0	0	-
好中球数異常	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
精神障害	0	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)
不安	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
錯乱状態	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
うつ病	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
気分変化	0	1 (1.7)	0	0	-
血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	1 (1.7)	7 (12.1)	1 (1.7)	8 (13.8)
発熱性好中球減少症	0	0	4 (6.9)	0	4 (6.9)
好中球減少症	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (6.9)	0	4 (6.9)
血小板障害	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
白血球障害	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	-
疲労	2 (3.4)	0	0	0	-
発熱	0	2 (3.4)	0	0	-
肝胆道系障害	6 (10.3)	1 (1.7)	0	0	-
高ビリルビン血症	6 (10.3)	1 (1.7)	0	0	-
神経系障害	1 (1.7)	0	2 (3.4)	0	2 (3.4)
運動失調	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
脳症	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
頭痛	1 (1.7)	0	0	0	-
会話障害	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
失神	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚炎	1 (1.7)	0	0	0	-
蕁麻疹	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)

表 2.7.4.2-10 重症度別の有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	例数（%）（N＝58）				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3 以上
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
低酸素症	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
咳嗽	1 (1.7)	0	0	0	-
上気道咳症候群	1 (1.7)	0	0	0	-
血管障害	0	1 (1.7)	0	0	-
静脈閉塞性疾患	0	1 (1.7)	0	0	-

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.6，Table 14.3.1.5，Table 14.3.1.6
同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数の重症度で発現した場合，発現例数はそれぞれに 1 例として集計した．基本語についても同様とした．
有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．
有害事象の重症度は，CTCAE version 3.0 に従った．

2.7.4.2.1.2.3.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験では，有害事象の Grade 付けを症例報告書で求めていなかったため，記載のなかった症例を除き，Grade 付けが確認できた症例について集計した．なお，Grade は CTCAE version 3.0 に従い分類した．

EMTP 試験における Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-11 に示した．

安全性解析対象集団の 940 例のうち，140 例（14.9%）に Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した．Grade 3 の有害事象は 115 例（12.2%），Grade 4 の有害事象は 41 例（4.4%）に発現した．発現頻度が 1%以上の Grade 4 の有害事象はなかった．発現頻度が 1%以上の Grade 3 の有害事象（基本語別）は，過敏症が 34 例（3.6%），高血糖が 27 例（2.9%），発熱性好中球減少症が 14 例（1.5%）であった．Grade 3 又は Grade 4 の過敏症のうち本剤との因果関係が明確（Definite）であったのは，20 例（2.1%）であった．

表 2.7.4.2-11 重症度別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類	例数（%）（N＝940）		
基本語	Grade 3	Grade 4	Grade 3＋Grade 4
Grade 3 又は Grade 4 の有害事象発現件数	180	64	224
Grade 3 又は Grade 4 の有害事象発現例数	115 (12.2)	41 (4.4)	140 (14.9)
免疫系障害	34 (3.6)	8 (0.9)	42 (4.5)
過敏症	34 (3.6)	0	34 (3.6)
アナフィラキシー反応	0	8 (0.9)	8 (0.9)
代謝および栄養障害	33 (3.5)	8 (0.9)	39 (4.1)
高血糖	27 (2.9)	8 (0.9)	33 (3.5)
脱水	6 (0.6)	0	6 (0.6)
低カリウム血症	2 (0.2)	0	2 (0.2)
食欲減退	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床検査	12 (1.3)	15 (1.6)	21 (2.2)
好中球数異常	1 (0.1)	6 (0.6)	6 (0.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)
白血球数減少	0	4 (0.4)	4 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	0	3 (0.3)
ヘモグロビン異常	3 (0.3)	0	3 (0.3)
血小板数異常	0	3 (0.3)	3 (0.3)
リパーゼ増加	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
好中球数減少	0	2 (0.2)	2 (0.2)
血中アミラーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血中リン異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
リンパ球数異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球数異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	18 (1.9)	5 (0.5)	20 (2.1)
発熱性好中球減少症	14 (1.5)	1 (0.1)	14 (1.5)
好中球減少症	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)
貧血	2 (0.2)	0	2 (0.2)
血小板障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	11 (1.2)	5 (0.5)	15 (1.6)
膵炎	3 (0.3)	5 (0.5)	8 (0.9)
腹痛	3 (0.3)	0	3 (0.3)
下痢	3 (0.3)	0	3 (0.3)
悪心	3 (0.3)	0	3 (0.3)
嘔吐	3 (0.3)	0	3 (0.3)
盲腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肛門周囲痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)

表 2.7.4.2-11 重症度別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類	例数（%）（N＝940）		
基本語	Grade 3	Grade 4	Grade 3＋Grade 4
感染症および寄生虫症	9 (1.0)	7 (0.7)	15 (1.6)
感染	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.6)
敗血症	1 (0.1)	4 (0.4)	5 (0.5)
蜂巣炎	2 (0.2)	0	2 (0.2)
ブドウ球菌感染	2 (0.2)	0	2 (0.2)
α溶血性レンサ球菌感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)
カンジダ症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
クロストリジウム感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (1.1)	0	10 (1.1)
粘膜の炎症	4 (0.4)	0	4 (0.4)
発熱	4 (0.4)	0	4 (0.4)
無力症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)	0	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血管障害	9 (1.0)	2 (0.2)	10 (1.1)
血栓症	4 (0.4)	0	4 (0.4)
低血圧	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)
深部静脈血栓症	2 (0.2)	0	2 (0.2)
静脈炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)
神経系障害	6 (0.6)	2 (0.2)	8 (0.9)
痙攣	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
頭痛	2 (0.2)	0	2 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.1)	0	1 (0.1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)	0	1 (0.1)
くも膜下出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	2 (0.2)	0	2 (0.2)
急性腎不全	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頻脈	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胆嚢炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
転倒	1 (0.1)	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
背部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
気分変化	1 (0.1)	0	1 (0.1)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.6
同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数の重症度で発現した場合，発現例数はそれぞれに 1 例として集計した．基本語についても同様とした．
有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.2.1.2.3.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験における第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合での Grade 別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-12 に示した.

Grade 4 の有害事象は，好中球数減少が 79.2%（19/24 例），白血球数減少が 45.8%（11/24 例），血中フィブリノゲン減少及びリンパ球数減少がそれぞれ 16.7%（4/24 例），白血球減少症，好中球減少症，血中トリグリセリド増加及び単球数減少がそれぞれ 4.2%（1/24 例）であった．Grade 3 の有害事象は，血中フィブリノゲン減少が 58.3%（14/24 例），白血球数減少が 41.7%（10/24 例），発熱性好中球減少症及びリンパ球数減少がそれぞれ 33.3%（8/24 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 29.2%（7/24 例），ヘモグロビン減少が 20.8%（5/24 例），活性化部分トロンボプラスチン時間延長が 16.7%（4/24 例），低フィブリノゲン血症，好中球数減少及び血小板数減少がそれぞれ 12.5%（3/24 例），貧血，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中トリグリセリド増加及び高トリグリセリド血症がそれぞれ 8.3%（2/24 例），便秘，疲労，発熱，菌血症，気管支炎，咽頭炎及びアミラーゼ増加がそれぞれ 4.2%（1/24 例）であった.

表 2.7.4.2-12　重症度別の有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）							
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
基本語	例数	（%）	例数	（%）	例数	（%）	例数	（%）
すべての有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	21	(87.5)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	3	(12.5)	7	(29.2)	2	(8.3)
貧血	0	(0.0)	3	(12.5)	2	(8.3)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(33.3)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
低フィブリノゲン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	15	(62.5)	3	(12.5)	1	(4.2)	0	(0.0)
腹痛	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	4	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
下痢	3	(12.5)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	2	(8.3)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肛門周囲痛	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	8	(33.3)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
肛門周囲紅斑	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(29.2)	1	(4.2)	2	(8.3)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疼痛	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	3	(12.5)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
炎症	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
医療機器閉塞	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	20	(83.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	(0.0)	2	(8.3)	4	(16.7)	0	(0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(37.5)	5	(20.8)	7	(29.2)	0	(0.0)
アンモニア増加	15	(62.5)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
アミラーゼ増加	1	(4.2)	3	(12.5)	1	(4.2)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	(66.7)	2	(8.3)	2	(8.3)	0	(0.0)
抱合ビリルビン増加	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルブミン減少	9	(37.5)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	4	(16.7)	7	(29.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カルシウム減少	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中フィブリノゲン減少	0	(0.0)	2	(8.3)	14	(58.3)	4	(16.7)
血中フィブリノゲン増加	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ブドウ糖減少	3	(12.5)	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4.2-12 重症度別の有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）							
器官別大分類	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
基本語	例数	（%）	例数	（%）	例数	（%）	例数	（%）
血中ブドウ糖増加	2	(8.3)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	5	(20.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中マグネシウム増加	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧上昇	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ナトリウム減少	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	2	(8.3)	5	(20.8)	2	(8.3)	1	(4.2)
血中尿素増加	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-反応性蛋白増加	10	(41.7)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	5	(20.8)	5	(20.8)	0	(0.0)
リンパ球数減少	1	(4.2)	1	(4.2)	8	(33.3)	4	(16.7)
単球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
好中球数減少	0	(0.0)	1	(4.2)	3	(12.5)	19	(79.2)
血小板数減少	4	(16.7)	5	(20.8)	3	(12.5)	0	(0.0)
総蛋白減少	5	(20.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
プロトロンビン時間延長	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
プロトロンビン時間短縮	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(4.2)	10	(41.7)	11	(45.8)
アンチトロンビンⅢ減少	9	(37.5)	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中リン増加	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	9	(37.5)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
高アンモニア血症	7	(29.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
高尿酸血症	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低アルブミン血症	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲亢進	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	6	(25.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	5	(20.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経痛	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気分変調性障害	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(8.3)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	5	(20.8)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚硬結	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4.2-12　重症度別の有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	第 I /II 相（24 例）							
器官別大分類 基本語	Grade 1 例数	（%）	Grade 2 例数	（%）	Grade 3 例数	（%）	Grade 4 例数	（%）
血管障害	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管炎	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-5
同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数の重症度で発現した場合，発現例数は各分類で 1 例とし，最悪 Grade を採用した．基本語についても同様とした．
有害事象は，MedDRA version 17.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.2.1.3 死亡

2.7.4.2.1.3.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験では，死亡した被験者はいなかった．

2.7.4.2.1.3.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験における死亡例の概略を表 2.7.4.2-13 に，転帰が死亡となった有害事象の一覧を表 2.7.4.2-14 に示した．

18 例（1.9%）が本剤投与後に死亡した．本剤との因果関係判断の内訳は，因果関係ありが 3 例（0.3%），因果関係なしが 10 例（1.1%），不明又はデータなしが 5 例（0.5%）であった．1 例（被験者番号：159）は本剤の最終投与の 1 年後に疾患進行により死亡した．

表 2.7.4.2-13　死亡例の概略（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

	例数（%） （N＝940）
転帰が死亡となった有害事象	18 (1.9)
本剤との因果関係	
因果関係あり [1]	3 (0.3)
因果関係なし [2]	10 (1.1)
不明又はデータなし [3]	5 (0.5)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.2
注：本試験の安全性解析対象集団である症例報告書又は有害事象報告書入手済みの被験者数に対する割合を算出した．
1. 本剤との因果関係が「ありそうな（Possible）」，「たぶん，十中八九は（Probable）」又は「明確（Definite）」と判断されたものとした．
2. 本剤との因果関係が「ありそうにない（Unlikely）」又は「関係ない（Unrelated）」と判断されたものとした．
3. 本剤との因果関係が不明又はデータなしのものとした．

表 2.7.4.2-14　転帰が死亡となった有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢，性別	転帰が死亡となった有害事象	発現日 (Day)	重症度	本剤との因果関係
87	[redacted]，男性	疾患進行	56	不明	ありそうな
		真菌感染	56	不明	ありそうな
159	1[redacted]，男性	疾患進行	46	Grade 5	関係ない
		拡張機能障害	46	Grade 5	関係ない
		感染	46	Grade 5	関係ない
352	1[redacted]，男性	急性単球性白血病	1182	不明	不明
373	1[redacted]，女性	死亡	361	不明	ありそうな
511	1[redacted]，女性	敗血症	不明	Grade 5	ありそうにない
		心肺不全	不明	Grade 5	ありそうにない
585	[redacted]，男性	疾患進行	不明	不明	関係ない
597	[redacted]，男性	疾患進行	不明	不明	関係ない
621	1[redacted]，女性	疾患進行	244	不明	不明
630	1[redacted]，男性	疾患進行	不明	不明	不明
633	2[redacted]，男性	疾患進行	325	不明	不明
		感染	325	不明	不明
911	2[redacted]，男性	易感染性宿主の感染	不明	不明	不明
		白血病再発	305	不明	不明
9001	1[redacted]，男性	疾患進行	不明	不明	関係ない
9017	1[redacted]，男性	頭蓋内出血	不明	不明	ありそうにない
9020	2[redacted]，男性	腎機能障害	不明	不明	関係ない
9021	[redacted]，男性	脳血管発作	不明	不明	関係ない
9022	1[redacted]，女性	レンサ球菌性敗血症	不明	不明	ありそうな
		虚血性脳卒中	不明	不明	ありそうな
9025	5[redacted]，男性	昏睡	不明	不明	関係ない
9026	1[redacted]，男性	状態悪化（持続性白血病）	不明	不明	関係ない
		敗血症	不明	不明	関係ない

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 7 及び Listing 15.2.4.4
有害事象名は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化した．

2.7.4.2.1.3.3　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験では，死亡した被験者はいなかった．

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-15 に示し，個々の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-1（付録）に示した．

重篤な有害事象は 19 例（32.8%）に 51 件発現した．最も多く発現した重篤な有害事象は過敏症で 6 例（10.3%）であり，次いで好中球減少症が 5 例（8.6%），発熱性好中球減少症が 4 例（6.9%），敗血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び高血糖がそれぞれ 3 例（5.2%），嘔吐が 2 例（3.4%）であった．その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例（1.7%）に認められた．

表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%） （N＝58）
重篤な有害事象発現件数	51
重篤な有害事象発現例数	19 (32.8)
血液およびリンパ系障害	9 (15.5)
好中球減少症	5 (8.6)
発熱性好中球減少症	4 (6.9)
血小板障害	1 (1.7)
白血球障害	1 (1.7)
免疫系障害	6 (10.3)
過敏症	6 (10.3)
感染症および寄生虫症	6 (10.3)
敗血症	3 (5.2)
感染	1 (1.7)
皮膚感染	1 (1.7)
上気道感染	1 (1.7)
臨床検査	4 (6.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.2)
好中球数異常	1 (1.7)
代謝および栄養障害	3 (5.2)
高血糖	3 (5.2)
精神障害	3 (5.2)
不安	1 (1.7)
錯乱状態	1 (1.7)
うつ病	1 (1.7)
気分変化	1 (1.7)
胃腸障害	2 (3.4)
嘔吐	2 (3.4)
腹痛	1 (1.7)
悪心	1 (1.7)
神経系障害	2 (3.4)
運動失調	1 (1.7)
脳症	1 (1.7)
会話障害	1 (1.7)
失神	1 (1.7)
肝胆道系障害	1 (1.7)
高ビリルビン血症	1 (1.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.7)
低酸素症	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)
蕁麻疹	1 (1.7)
血管障害	1 (1.7)
静脈閉塞性疾患	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 14.3.1.4
同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした．基本語についても同様とした．
有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.2.1.4.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験における死亡例を含む重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示し，個々の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-2（付録）に示した.

重篤な有害事象は 281 例（29.9%）に 735 件認められた．基本語別でよく見られた（発現頻度が 1%以上）重篤な有害事象は，過敏症が 91 例（9.7%），発熱及び高血糖がそれぞれ 33 例(3.5%)，膵炎が 31 例(3.3%)，アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加が 25 例(2.7%)，嘔吐が 21 例（2.2%），発熱性好中球減少症が 20 例（2.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 15 例（1.6%），好中球減少症及び悪心がそれぞれ 13 例（1.4%），腹痛，疾患進行及び敗血症がそれぞれ 10 例（1.1%），下痢，リパーゼ増加及び感染がそれぞれ 9 例（1.0%）であった.

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%） （N＝940）
重篤な有害事象発現件数	735
重篤な有害事象発現例数	281 (29.9)
免疫系障害	99 (10.5)
過敏症	91 (9.7)
アナフィラキシー反応	8 (0.9)
胃腸障害	63 (6.7)
膵炎	31 (3.3)
嘔吐	21 (2.2)
悪心	13 (1.4)
腹痛	10 (1.1)
下痢	9 (1.0)
腹水	2 (0.2)
盲腸炎	2 (0.2)
胃炎	2 (0.2)
急性膵炎	2 (0.2)
腹部不快感	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)
便秘	1 (0.1)
胃静脈瘤	1 (0.1)
びらん性胃炎	1 (0.1)
消化管運動障害	1 (0.1)
出血性胃腸潰瘍	1 (0.1)
吐血	1 (0.1)
胃排出不全	1 (0.1)
口唇浮腫	1 (0.1)
口唇腫脹	1 (0.1)
食道拡張	1 (0.1)
食道炎	1 (0.1)
口腔内痛	1 (0.1)
口腔そう痒症	1 (0.1)
壊死性膵炎	1 (0.1)

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	例数（%） （N＝940）
肛門周囲痛	1 (0.1)
直腸出血	1 (0.1)
レッチング	1 (0.1)
舌腫脹	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	62 (6.6)
発熱	33 (3.5)
疾患進行	10 (1.1)
粘膜の炎症	6 (0.6)
胸痛	3 (0.3)
悪寒	3 (0.3)
易刺激性	3 (0.3)
注射部位紅斑	2 (0.2)
無力症	1 (0.1)
状態悪化	1 (0.1)
死亡	1 (0.1)
薬効欠如	1 (0.1)
疲労	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)
歩行障害	1 (0.1)
注射部位疼痛	1 (0.1)
注射部位反応	1 (0.1)
注射部位腫脹	1 (0.1)
浮腫	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
疼痛	1 (0.1)
仮性嚢胞	1 (0.1)
腫脹	1 (0.1)
臨床検査	60 (6.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	25 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (1.6)
リパーゼ増加	9 (1.0)
血中アミラーゼ増加	7 (0.7)
好中球数異常	6 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (0.4)
アンモニア増加	4 (0.4)
ヘモグロビン異常	4 (0.4)
白血球数減少	4 (0.4)
血中ビリルビン増加	3 (0.3)
血中フィブリノゲン減少	3 (0.3)
血小板数異常	3 (0.3)
プロトロンビン時間延長	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	2 (0.2)
血中クレアチニン増加	2 (0.2)
血中尿素増加	2 (0.2)
肝機能検査異常	2 (0.2)
好中球数減少	2 (0.2)
白血球数異常	2 (0.2)

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	例数（%） （N＝940）
アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.1)
血中アミラーゼ減少	1 (0.1)
血球数異常	1 (0.1)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.1)
血中リン異常	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)
インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.1)
腹腔内圧上昇	1 (0.1)
リパーゼ減少	1 (0.1)
リンパ球数異常	1 (0.1)
栄養状態異常	1 (0.1)
プロテイン C 増加	1 (0.1)
プロテイン S 増加	1 (0.1)
総蛋白異常	1 (0.1)
総肺気量減少	1 (0.1)
代謝および栄養障害	44 (4.7)
高血糖	33 (3.5)
脱水	8 (0.9)
食欲減退	3 (0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.2)
高アンモニア血症	2 (0.2)
低カリウム血症	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)
ケトアシドーシス	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	40 (4.3)
発熱性好中球減少症	20 (2.1)
好中球減少症	13 (1.4)
汎血球減少症	5 (0.5)
貧血	3 (0.3)
血小板減少症	2 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.1)
血小板障害	1 (0.1)
脾静脈血栓症	1 (0.1)
白血球障害	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	35 (3.7)
敗血症	10 (1.1)
感染	9 (1.0)
蜂巣炎	2 (0.2)
肺炎	2 (0.2)
副鼻腔炎	2 (0.2)
ブドウ球菌感染	2 (0.2)
腹部膿瘍	1 (0.1)
α溶血性レンサ球菌感染	1 (0.1)
穿孔性虫垂炎	1 (0.1)
菌血症	1 (0.1)
カンジダ症	1 (0.1)

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	例数（%） （N＝940）
クロストリジウム感染	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)
耳感染	1 (0.1)
熱性感染症	1 (0.1)
真菌感染	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)
易感染性宿主の感染	1 (0.1)
肺感染	1 (0.1)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.1)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.1)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)
水痘	1 (0.1)
神経系障害	31 (3.3)
頭痛	6 (0.6)
痙攣	3 (0.3)
大発作痙攣	2 (0.2)
白質脳症	2 (0.2)
錯感覚	2 (0.2)
くも膜下出血	2 (0.2)
意識変容状態	1 (0.1)
脳虚血	1 (0.1)
脳血管発作	1 (0.1)
認知障害	1 (0.1)
昏睡	1 (0.1)
浮動性めまい	1 (0.1)
よだれ	1 (0.1)
顔面不全麻痺	1 (0.1)
頭蓋内出血	1 (0.1)
高アンモニア血性脳症	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
頭蓋内圧上昇	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.1)
意識消失	1 (0.1)
神経学的症状	1 (0.1)
部分発作	1 (0.1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)
てんかん重積状態	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)
刺激無反応	1 (0.1)
第 6 脳神経麻痺	1 (0.1)
血管障害	20 (2.1)
低血圧	7 (0.7)
血栓症	5 (0.5)
深部静脈血栓症	4 (0.4)
潮紅	3 (0.3)
出血	1 (0.1)

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	例数（%） （N＝940）
静脈炎	1 (0.1)
ショック	1 (0.1)
血栓性静脈炎	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	17 (1.8)
呼吸困難	6 (0.6)
肺塞栓症	4 (0.4)
咳嗽	3 (0.3)
喘鳴	2 (0.2)
無気肺	1 (0.1)
低酸素症	1 (0.1)
胸水	1 (0.1)
肺出血	1 (0.1)
呼吸窮迫	1 (0.1)
咽喉絞扼感	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	17 (1.8)
蕁麻疹	7 (0.7)
発疹	5 (0.5)
顔面腫脹	3 (0.3)
紅斑	2 (0.2)
そう痒症	2 (0.2)
紅斑性皮疹	1 (0.1)
全身性皮疹	1 (0.1)
肝胆道系障害	8 (0.9)
高ビリルビン血症	3 (0.3)
脂肪肝	2 (0.2)
胆嚢炎	1 (0.1)
肝不全	1 (0.1)
門脈血栓症	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	7 (0.7)
四肢痛	3 (0.3)
背部痛	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
筋力低下	1 (0.1)
筋肉痛	1 (0.1)
筋炎	1 (0.1)
心臓障害	5 (0.5)
頻脈	2 (0.2)
心肺不全	1 (0.1)
拡張機能障害	1 (0.1)
心室機能不全	1 (0.1)
精神障害	5 (0.5)
精神状態変化	2 (0.2)
不安	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)
幻覚	1 (0.1)
気分変化	1 (0.1)

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	例数（%） （N＝940）
腎および尿路障害	5 (0.5)
急性腎不全	3 (0.3)
腎機能障害	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.4)
白血病再発	4 (0.4)
急性単球性白血病	1 (0.1)
眼障害	2 (0.2)
複視	1 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.1)
視神経乳頭浮腫	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.2)
転倒	1 (0.1)
輸血反応	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)
陰嚢痛	1 (0.1)
陰嚢腫脹	1 (0.1)
社会環境	1 (0.1)
日常生活動作障害者	1 (0.1)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.4
同一被験者において同一器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした．基本語についても器官別大分類と同様とした．
有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.2.1.4.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験では，重篤な有害事象は発現しなかった．

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 試験中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における試験中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2-17 に示した．

有害事象により試験中止に至ったのは 7 例であり，いずれも過敏症（Grade 2 以上）であった．

表 2.7.4.2-17　試験中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号 人種・性別・年齢[1]	有害事象名 （基本語）	有害事象発現日[2] （投与開始後日数）	有害事象発現時 の治療コース	有害事象消失日[2] （投与開始後日数）	重症度 （CTCAE）	転帰	本剤との 因果関係
000024* アジア人/太平洋諸島住民・男性・1[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 6 月 26 日 （52 日）	2 コース目	同*年 6 月 26 日 （52 日）	Grade 3	回復	明確 （Certain）
000027* 白人・女性・1[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 9 月 11 日 （38 日）	2 コース目	同*年 9 月 11 日 （38 日）	Grade 3	回復	明確 （Certain）
000036* 黒人又はアフリカ系アメリカ人・女性・[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 11 月 6 日 （68 日）	3 コース目	同*年 11 月 6 日 （68 日）	Grade 2	回復	たぶん，十中八九は （Probable）
000042* 白人・女性・[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 6 月 4 日 （185 日）	7 コース目	同*年 6 月 5 日 （186 日）	Grade 2	回復	たぶん，十中八九は （Probable）
000045* 白人・女性・1[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 1 月 20 日 （50 日）	3 コース目	同*年 2 月 1 日 （62 日）	Grade 2	回復	たぶん，十中八九は （Probable）
000057* 白人・男性・[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 4 月 30 日 (-)	1 コース目	同*年 5 月 1 日 （4 日）	Grade 3	回復	たぶん，十中八九は （Probable）
000058* 白人・男性・1[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 7 月 30 日 （127 日）	5 コース目	同*年 7 月 30 日 （127 日）	Grade 2	回復	ありそうな （Possible）

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Listing 16.2.1，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.7.1

CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0

注：有害事象名は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，基本語で表示した．

1.　年齢は Listing 16.2.4.1 の情報を採用した．

2.　本剤の初回投与日を 1 日とした．有害事象が発現した日が不明である場合は，該当する月の最終日を有害事象発現日として計算した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.2.1.5.1.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験では，症例報告書を入手した 893 例中 188 例（21.1%）が治療を中止し，その理由の内訳で最も多く見られたのはアレルギー反応で 893 例中 79 例（8.8%）であった．その他の有害事象により治療を中止したのは 893 例中 43 例（4.8%）であった（表 2.7.4.1-3）．なお，本試験では各被験者の試験中止の確認を症例報告書の情報からしか知ることができなかったため，試験中止に関連した有害事象の発現頻度は，症例報告書を入手している 893 例を母数として計算した．

2.7.4.2.1.5.1.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験では，試験中止に至った有害事象は発現しなかった．

2.7.4.2.1.5.2 注目すべき有害事象

L-アスパラギナーゼの副作用として予想されるアレルギー反応，高血糖，トランスアミナーゼ増加，凝固異常及び膵炎を注目すべき有害事象として評価した．

2.7.4.2.1.5.2.1 アレルギー反応

2.7.4.2.1.5.2.1.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験におけるアレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-18 に示した．

「過敏症（参照用語）」が 8 例（13.8%）に発現し，過敏症が発現した 8 例中の 1 例に蕁麻疹が発現した．

過敏症と本剤の因果関係は，「ありそうな（Possible）」が 1 例（1.7%），「たぶん，十中八九は（Probable）」が 4 例（6.9%），「明確（Definite）」が 2 例（3.4%）であった．過敏症が発現した被験者のうち重症度が Grade 3 以上は 4 例（6.9%）であった．

蕁麻疹は 1 例にのみ発現し，本剤との因果関係は「たぶん，十中八九は（Probable）」と判断され，重症度は Grade 3 であった（表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-10 参照）．

アナフィラキシー反応は認められなかった．

表 2.7.4.2-18 アレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

参照用語 基本語	例数（%） （N＝58）
過敏症	8 (13.8)
過敏症	
蕁麻疹	

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.5
同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした．

2.7.4.2.1.5.2.1.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験におけるアレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した.

「過敏症（参照用語）」は 128 例（13.6%），「局所過敏性反応（参照用語）」は 31 例（3.3%），「アナフィラキシー（参照用語）」は 8 例（0.9%）に発現した．過敏症の 40 例，蕁麻疹の 4 例，潮紅及び発疹の各 2 例，紅斑，口唇腫脹及び紅斑性皮疹の各 1 例を除き，アレルギー反応に関連した有害事象の多くは重篤な有害事象であった（表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-16 参照）.

表 2.7.4.2-19　アレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象の分類 参照用語	例数（%） （N＝940）
アレルギー反応	
過敏症	128 (13.6)
局所過敏性反応	31 (3.3)
アナフィラキシー	8 (0.9)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.2.1
同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.1.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験におけるアレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-20 に示した.

アレルギー反応に関連した有害事象として，蕁麻疹が 2 例（8.3%）に発現し，いずれも本剤との因果関係が否定された．重症度は，いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の事象は無かった（表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-12 参照）.

表 2.7.4.2-20　アレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	第Ⅰ/Ⅱ相 （24 例） 例数（%）		件数
皮膚および皮下組織障害			
蕁麻疹	2	(8.3)	2

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-8
同一被験者において同一基本語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.2 高血糖

2.7.4.2.1.5.2.2.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における高血糖に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した.

高血糖は 7 例（12.1%）に発現した．本剤との因果関係は，「ありそうな（Possible）」が 5 例（8.6%），「たぶん，十中八九は（Probable）」が 2 例（3.4%）であり，重症度が Grade 3

以上は 1 例（1.7%）であった（表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-10 参照）.

表 2.7.4.2-21　高血糖に関連した有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

参照用語 基本語	例数（%） （N＝58）
高血糖 高血糖	7 (12.1)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.5
同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.2.2　米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験における高血糖に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した.

「高血糖（参照用語）」は 35 例（3.7%）に発現した．高血糖及び血中ブドウ糖変動の各 1 例を除き，高血糖に関連した有害事象の多くは重篤な有害事象であった（表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-16 参照）.

表 2.7.4.2-22　高血糖に関連した有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象の分類 参照用語	例数（%） （N＝940）
高血糖 高血糖	35 (3.7)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.2.1
同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.2.3　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験における高血糖に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-23 に示した.

高血糖に関連した有害事象として，血中ブドウ糖増加が 3 例（12.5%）に発現し，うち 2 例が本剤との因果関係がある有害事象と判断された．重症度は，いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の事象は無かった（表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-12 参照）.

表 2.7.4.2-23　高血糖に関連した有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

	第Ⅰ/Ⅱ相		
器官別大分類	（24 例）		
基本語	例数（%）		件数
臨床検査			
血中ブドウ糖増加	3	(12.5)	3

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-8
同一被験者において同一基本語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.3 トランスアミナーゼ増加

2.7.4.2.1.5.2.3.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験におけるトランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-24 に示した.

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は 6 例（10.3%）に発現し，重症度が Grade 3 以上は 3 例（5.2%）であった．アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は 5 例（8.6%）に発現し，重症度が Grade 3 以上は 3 例（5.2%）であった．いずれの事象も本剤との因果関係は「ありそうな（Possible)」と判断された（表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-10 参照）.

表 2.7.4.2-24 トランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

参照用語 基本語	例数（%） （N＝58）
トランスアミナーゼ増加	6 (10.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.5
同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.3.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験におけるトランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-25 に示した.

「トランスアミナーゼ増加（参照用語)」は 33 例（3.5%）に発現した．アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の 5 例及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 3 例を除き，トランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の多くは重篤な有害事象であった（表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-16 参照）.

表 2.7.4.2-25 トランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象の分類 参照用語	例数（%） （N＝940）
トランスアミナーゼ増加	
トランスアミナーゼ増加	33 (3.5)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.2.1
同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.3.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験におけるトランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-26 に示した.

トランスアミナーゼ増加に関連した有害事象として，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 21 例（87.5%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 20 例（83.3%）

に認められ，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 15 例（62.5%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 14 例（58.3%）が本剤との因果関係がある有害事象と判定された．重症度が Grade 3 であった事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加で 7 例（29.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で 2 例（8.3%）であったが，いずれも転帰は回復又は軽快であった（表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-12 参照）．

表 2.7.4.2-26 トランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	第Ⅰ/Ⅱ相 （24 例） 例数（%）		件数
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21	(87.5)	21
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	(83.3)	20

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-8
同一被験者において同一基本語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした．

2.7.4.2.1.5.2.4 凝固異常

2.7.4.2.1.5.2.4.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における凝固異常に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-27 に示した．

静脈閉塞性疾患は 1 例（1.7%）に発現し，因果関係は「ありそうな（Possible）」と判断され，重症度は Grade 2 であった．本試験ではその他の凝固障害は認められなかった（表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-10 参照）．

表 2.7.4.2-27 凝固異常に関連した有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

参照用語 基本語	例数（%） （N＝58）
凝固異常－血栓症 静脈閉塞性疾患	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.5
同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした．

2.7.4.2.1.5.2.4.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験における凝固異常に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-28 に示した．

「凝固異常－血栓症（参照用語）」は 20 例（2.1%），「凝固異常－出血（参照用語）」は 9 例（1.0%）に発現した．一過性脳虚血発作及び鼻出血の各 1 例を除き，凝固異常に関連した有害事象の多くは，重篤な有害事象であった．凝固異常に関連のある事象として，頭蓋内出血，脳血管発作及び虚血性脳卒中の各 1 例の転帰が死亡であった．本剤との因果関係はそれぞれ unlikely（ありそうにない），unrelated（関係ない）及び possible（ありそうな）

であった（表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-16 参照）.

表 2.7.4.2-28　凝固異常に関連した有害事象の発現頻度（EMTP 試験, 安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象の分類 参照用語	例数（%） （N＝940）
凝固異常	
凝固異常－血栓症	20 (2.1)
凝固異常－出血	9 (1.0)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.2.1
同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.4.3　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験における凝固異常に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-29 に示した.

凝固異常に関連した有害事象として，低フィブリノゲン血症が 3 例（12.5%），活性化部分トロンボプラスチン時間延長が 6 例(25.0%), 血中フィブリノゲン減少が 20 例(83.3%)，プロトロンビン時間短縮が 1 例（4.2%）及びアンチトロンビンⅢ減少が 13 例（54.2%）に認められた．活性化部分トロンボプラスチン時間延長の 1 例で本剤との因果関係が否定された以外は，本剤との因果関係がある有害事象と判定された．重症度が Grade 3 以上であった事象は，低フィブリノゲン血症で 3 例，活性化部分トロンボプラスチン時間延長で 4 例及び血中フィブリノゲン減少で 18 例であったが, いずれも転帰は回復又は軽快であった(表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-12 参照).

表 2.7.4.2-29　凝固異常に関連した有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	第Ⅰ/Ⅱ相 （24 例） 例数（%）		件数
血液およびリンパ系障害			
低フィブリノゲン血症	3	(12.5)	3
臨床検査			
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6	(25.0)	8
血中フィブリノゲン減少	20	(83.3)	20
プロトロンビン時間短縮	1	(4.2)	1
アンチトロンビンⅢ減少	13	(54.2)	13

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-8
同一被験者において同一基本語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.5　膵炎

2.7.4.2.1.5.2.5.1　米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における膵炎に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-30 に示した.

膵炎は 1 例（1.7%）に発現した．本剤との因果関係は「ありそうな（Possible)」と判断され，重症度は Grade 1 であった（表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-10 参照）.

表 2.7.4.2-30 膵炎に関連した有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験, 安全性解析対象集団）

参照用語 基本語	例数（%） （N＝58）
膵炎 膵炎	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.5
同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.5.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験における膵炎に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-31 に示した.

「膵炎（参照用語）」は 37 例（3.9%）に発現した．3 例の被験者に発現した膵炎を除き，膵炎に関連した有害事象の多くは，重篤な有害事象であった（表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-16 参照）.

表 2.7.4.2-31 膵炎に関連した有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象の分類 参照用語	例数（%） （N＝940）
膵炎 膵炎	37 (3.9)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.2.1
同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.5.2.5.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験における膵炎に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-32 に示した.

膵炎に関連した有害事象として，アミラーゼ増加が 5 例（20.8%）に認められ，いずれも本剤との関連性がある有害事象と判定された．重症度が Grade 3 であったアミラーゼ増加は 1 例であり，転帰は回復であった（表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-12 参照）.

表 2.7.4.2-32 膵炎に関連した有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験, 安全性解析対象集団）

	第Ⅰ/Ⅱ相		
器官別大分類	（24 例）		
基本語	例数（%）		件数
臨床検査			
アミラーゼ増加	5	(20.8)	5

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-8
同一被験者において同一基本語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.6.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における器官別大分類別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-33 に示した.

最も多く発現した器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」で 9 例（15.5%）であり，次いで「免疫系障害」及び「代謝および栄養障害」でそれぞれ 8 例（13.8%），「臨床検査」で 7 例（12.1%），「肝胆道系障害」及び「感染症および寄生虫症」でそれぞれ 6 例（10.3%）であった.

表 2.7.4.2-33 器官別大分類別の有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類	例数（%） （N＝58）
有害事象発現件数	113
有害事象発現例数	22 (37.9)
血液およびリンパ系障害	9 (15.5)
免疫系障害	8 (13.8)
代謝および栄養障害	8 (13.8)
臨床検査	7 (12.1)
肝胆道系障害	6 (10.3)
感染症および寄生虫症	6 (10.3)
胃腸障害	4 (6.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.9)
神経系障害	3 (5.2)
精神障害	3 (5.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.7)
血管障害	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.2
有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類別に表示した.

2.7.4.2.1.6.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験における器官別大分類別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-34 に示した.

最も発現頻度が高かった器官別大分類は「免疫系障害」で 139 例（14.8%）であり，次いで「胃腸障害」で 80 例（8.5%），「一般・全身障害および投与部位の状態」で 75 例（8.0%），「臨床検査」で 68 例（7.2%）であった.

表 2.7.4.2-34 器官別大分類別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験, 安全性解析対象集団）

器官別大分類	例数（%） N＝940
有害事象発現件数	922
有害事象発現例数	340 (36.2)
免疫系障害	139 (14.8)
胃腸障害	80 (8.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	75 (8.0)
臨床検査	68 (7.2)
代謝および栄養障害	47 (5.0)
血液およびリンパ系障害	42 (4.5)
感染症および寄生虫症	37 (3.9)
神経系障害	35 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	25 (2.7)
血管障害	22 (2.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (1.1)
肝胆道系障害	8 (0.9)
腎および尿路障害	6 (0.6)
心臓障害	5 (0.5)
精神障害	5 (0.5)
眼障害	4 (0.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症	3 (0.3)
耳および迷路障害	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)
社会環境	1 (0.1)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.2
同一被験者において同一器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.
有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類別に表示した.

2.7.4.2.1.6.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験における器官別大分類別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-35 に示した.

最も発現頻度が高かった器官別大分類は「臨床検査」で 24 例（100.0%）であり，次いで「胃腸障害」で 19 例（79.2%），「血液およびリンパ系障害」で 12 例（50.0%），「代謝および栄養障害」で 11 例（45.8%），「一般・全身障害および投与部位の状態」で 10 例（41.7%）であった.

表 2.7.4.2-35　器官別大分類別の有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験, 安全性解析対象集団）

	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）		
器官別大分類	例数（%）		件数
すべての有害事象	24	(100.0)	389
血液およびリンパ系障害	12	(50.0)	20
耳および迷路障害	1	(4.2)	1
胃腸障害	19	(79.2)	34
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(41.7)	12
感染症および寄生虫症	2	(8.3)	3
傷害，中毒および処置合併症	1	(4.2)	1
臨床検査	24	(100.0)	270
代謝および栄養障害	11	(45.8)	16
筋骨格系および結合組織障害	4	(16.7)	5
神経系障害	8	(33.3)	10
精神障害	1	(4.2)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4	(16.7)	4
皮膚および皮下組織障害	7	(29.2)	8
血管障害	4	(16.7)	4

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 14-20
同一被験者において同一器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

AALL07P2 試験及び EMTP 試験で報告された死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を，「個々の試験のまとめ（2.7.6.2～2.7.6.3）」に示した．なお，OP-01-001 試験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった.

2.7.4.2.3　抗 OP-01 抗体

AALL07P2 試験では，抗 OP-01 抗体の評価を行った.

抗 OP-01 抗体の確認検査で陽性であった被験者数を評価時期別及びコース別に表 2.7.4.2-36 に示した.

検体を採取した 56 例のうち，6 例（10.7%）の被験者で抗 OP-01 抗体が陽性であった．1 コース目の本剤投与前には，抗 OP-01 抗体が陽性であった被験者はいなかった．1 コース目の本剤投与開始後の Day 8 では 13 例中 1 例（7.7%），Day 22 では 4 例中 1 例（25.0%）で陽性であった. その後 2 コース目では 11 例中 3 例（27.3%），3 コース目では 5 例中 2 例（40.0%），6 コース目では 3 例中 1 例（33.3%）で陽性であった．4，5 及び 7 コース目では陽性の被験者はいなかった（8 及び 9 コース目では，スクリーニング検査で陽性となった検体はなかった）.

確認検査で抗 OP-01 抗体が陽性となった 6 例で，中和抗体検査で陽性となった被験者はいなかった.

確認検査で抗 OP-01 抗体が陽性となった 6 例のうち，試験を中止したのは 1 例（過敏症，Grade 3）であった．また，この 6 例のうち，アレルギー反応の有害事象が発現した被験者は，この中止した 1 例のみであった.

また，1 コース目の本剤 3 回目投与後 48 時間における血清 L-アスパラギナーゼ活性のト

ラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者の割合は，抗 OP-01 抗体陰性で 31/31 例（100%），確認検査陽性で 6/6 例（100%）であり，抗体検査陽性の有無の明らかな影響は見られなかった．

表 2.7.4.2-36 抗 OP-01 抗体の確認検査で陽性であった被験者数（AALL07P2 試験）

コース	評価時期			
1 コース目	投与前	Day 8	Day 22	コース内
	(N＝10)	(N＝13)	(N＝4)	(N＝13)
確認検査陽性例数（%）	0	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
95%信頼区間	(NA, NA)	(0.2, 36.0)	(0.6, 80.6)	(1.9, 45.4)
2 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝6)	(N＝9)	(N＝5)	(N＝11)
確認検査陽性例数（%）	2 (33.3)	2 (22.2)	1 (20.0)	3 (27.3)
95%信頼区間	(4.3, 77.7)	(2.8, 60.0)	(0.5, 71.6)	(6.0, 61.0)
3 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝3)	(N＝5)	(N＝5)	(N＝5)
確認検査陽性例数（%）	1 (33.3)	1 (20.0)	0	2 (40.0)
95%信頼区間	(0.8, 90.6)	(0.5, 71.6)	(NA, NA)	(5.3, 85.3)
4 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝2)	(N＝3)	(N＝3)	(N＝5)
確認検査陽性例数（%）	0	0	0	0
95%信頼区間	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)
5 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝1)	(N＝0)	(N＝0)	(N＝1)
確認検査陽性例数（%）	0	0	0	0
95%信頼区間	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)
6 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝1)	(N＝1)	(N＝3)	(N＝3)
確認検査陽性例数（%）	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
95%信頼区間	(NA, NA)	(NA, NA)	(0.8, 90.6)	(0.8, 90.6)
7 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝2)	(N＝0)	(N＝1)	(N＝2)
確認検査陽性例数（%）	0	0	0	0
95%信頼区間	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)

引用元：5.3.4.2.2（AALL07P2 試験の Immunogenicity Report）の Table 5
NA：該当せず

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験において，各臨床検査値でのベースラインからの最大の変化量を表 2.7.4.3-1 に示した．

血液生化学検査及び血液学的検査では，投与前後での平均変化量は少なく，臨床的に意義のある変化ではなかった．

血液凝固系検査では，各評価時点においていずれのパラメータも，投与前値から変化が見られた．変化量が大きかったパラメータは，血漿アンチトロンビンⅢ，フィブリノゲン，プロテイン C 活性及びプロテイン S 活性であった．治験責任医師は臨床検査結果が盲検下にあるため，これらの変化の臨床的意義について評価できなかった．

表 2.7.4.3-1 ベースラインからの臨床検査値の最大の変化量（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

パラメータ	コース	投与後実測値		投与後の変化量	
		N	平均値（SD）	N	平均値（SD）
血液生化学検査					
ALT（IU/L）	9	1	103.0 (NA)	1	51.0 (NA)
AST（IU/L）	9	1	88.0 (NA)	1	65.0 (NA)
アミラーゼ（U/L）	7	4	90.0 (56.1)	4	-15.0 (23.4)
BUN（mg/dL）	1	54	15.6 (3.9)	52	5.1 (4.2)
コレステロール（mg/dL）	6	11	112.0 (25.6)	11	-45.7 (34.2)
クレアチニン（mg/dL）	9	1	0.36 (NA)	1	0.10 (NA)
リパーゼ（U/L）	2	39	21.9 (9.9)	38	-9.6 (36.9)
総ビリルビン（mg/dL）	8	4	0.68 (0.17)	4	0.30 (0.14)
トリグリセリド（mg/dL）	2	39	348.2 (467.3)	38	191.0 (445.9)
血液学的検査					
桿状核好中球（%）	2	36	0.11 (0.67)	30	-0.43 (1.50)
好塩基球（%）	6	8	0.88 (1.13)	6	0.67 (1.51)
好酸球（%）	9	1	0 (NA)	1	-10.0 (NA)
ヘマトクリット（%）	9	1	29.90 (NA)	1	6.40 (NA)
ヘモグロビン（g/dL）	9	1	10.00 (NA)	1	2.10 (NA)
異型リンパ球（%）	2	36	0.08 (0.50)	30	0.10 (0.55)
リンパ球（%）	9	1	69.00 (NA)	1	55.00 (NA)
平均赤血球容積（fl）	8	4	87.50 (1.91)	3	-3.67 (3.79)
平均赤血球ヘモグロビン量（pg）	8	4	30.45 (0.21)	3	-0.97 (1.30)
平均血小板容積（fl）	9	1	8.70 (NA)	1	-2.00 (NA)
後骨髄球（%）	4	19	0.26 (0.93)	18	0.28 (0.96)
単球（%）	7	1	6.00 (NA)	1	-8.00 (NA)
骨髄球（%）	4	19	0.11 (0.46)	18	0.11 (0.47)
好中球（%）	9	1	24.00 (NA)	1	-38.00 (NA)
血小板数（$10^3/\mu L$）	9	1	206.00 (NA)	1	184.00 (NA)
赤血球数（$10^6/\mu L$）	9	1	3.59 (NA)	1	0.78 (NA)
白血球数（$10^3/\mu L$）	3	28	1.60 (0.90)	26	-1.91 (2.18)
血液凝固系検査					
血漿アンチトロンビンⅢ（%）	2	39	57.05 (18.67)	39	-55.15 (24.12)
D-ダイマー（μg FEU/mL）	6	10	0.70 (0.91)	10	-0.68 (2.04)
FDP（μg/mL）	6	10	3.50 (2.42)	10	-3.50 (9.66)
フィブリノゲン（mg/dL）	6	11	156.64 (62.38)	11	-189.8 (78.12)
INR（ratio）	6	11	1.24 (0.12)	11	0.20 (0.14)
平均赤血球ヘモグロビン濃度（g/dL）	7	4	32.58 (1.48)	3	-0.80 (0.87)
プロトロンビン時間（秒）	6	11	12.37 (1.18)	11	1.68 (1.39)
部分トロンボプラスチン時間（秒）	2	37	42.76 (26.36)	34	10.47 (28.81)
プロテイン C 活性（%）	7	4	77.25 (28.00)	3	-43.67 (18.61)
プロテイン S 活性（%）	6	11	46.86 (18.59)	11	-39.32 (34.65)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.7, 12.8 及び 12.9
SD：標準偏差，NA：該当せず

2.7.4.3.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験では，臨床検査値のデータを収集しなかった.

2.7.4.3.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

Day 15 及びDay 28 における臨床検査値のベースラインからの変化量を表 2.7.4.3-2 に示した．評価時期ごとの測定値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4.7-3（付録）に，基準値に対する逸脱に関するシフトテーブルを表 2.7.4.7-4（付録）に示した．また，尿検査に関するシフトテーブルを表 2.7.4.7-5（付録）に示した．

プロトコール治療中（Day 1～15）に測定値が減少傾向を示したのは白血球数, 血小板数, 単球，フィブリノゲン及びアンチトロンビンⅢであった．またプロトコール治療中（Day 1～15）に測定値が増加傾向を示したのは BUN，アンモニアであった．ほとんどの検査項目は追跡期間終了時である Day 28 にはベースライン値とほぼ同程度まで回復した. 尿検査は, プロトコール治療期間中にわずかな変動があったが，臨床的に意義のある変動は認められなかった.

いずれの変動も，臨床的に意義のある変動ではないと考えられた.

表 2.7.4.3-2 ベースラインからの臨床検査値の変化量（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
ヘモグロビン（g/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	10.72±1.75	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	10.75±1.25	0.35±1.00
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	9.63±1.15	-1.09±1.41
ヘマトクリット（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	31.95±4.96	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	32.23±3.49	1.68±2.11
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	29.89±3.44	-2.06±4.36
赤血球数（×10^6/μL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	3.500±0.546	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	3.549±0.396	0.190±0.261
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	3.174±0.427	-0.326±0.434
白血球数（×10^3/μL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	5.75±4.56	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	2.07±1.01	-1.75±2.58
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	2.28±0.92	-3.47±4.46
血小板数（×10^4/μL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	30.42±16.70	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	14.96±5.81	-16.68±14.73
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	19.49±8.12	-10.93±14.43
好中球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	55.40±15.38	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	48.04±22.30	-7.71±20.23
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	40.38±15.47	-15.02±18.61
桿状核球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	2.73±4.88	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	0.61±0.71	0.14±0.69
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	2.29±3.38	-0.44±4.09
分葉核球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	52.67±16.04	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	47.43±21.94	-7.86±19.99
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	38.08±15.32	-14.58±18.27

表 2.7.4.3-2 ベースラインからの臨床検査値の変化量（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
リンパ球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	22.79±13.22	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	49.11±22.80	21.89±21.22
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	41.17±13.61	18.38±15.66
単球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	15.00±7.41	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	2.29±2.33	-12.43±6.39
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	15.90±5.12	0.90±7.99
好酸球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	1.56±2.78	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	0.04±0.13	-0.79±1.60
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.31±0.55	-1.25±2.78
好塩基球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	0.94±1.14	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	0.04±0.13	-0.71±0.96
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.90±0.86	-0.04±0.83
Na（mEq/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	140.2±2.0	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	136.6±1.7	-3.7±2.3
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	140.9±1.7	0.7±2.2
K（mEq/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	4.00±0.31	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	4.31±0.57	0.41±0.51
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	4.00±0.29	0.01±0.39
Cl（mEq/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	105.2±1.6	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	102.0±2.4	-3.9±1.6
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	106.5±1.8	1.3±2.1
Mg（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	2.03±0.20	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	2.20±0.22	0.11±0.19
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	2.01±0.19	-0.02±0.17

表 2.7.4.3-2 ベースラインからの臨床検査値の変化量（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） （続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
P（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	5.05±0.56	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	4.36±0.55	-0.69±0.51
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	5.08±0.79	0.03±0.57
Ca（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	9.48±0.39	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	8.88±0.46	-0.73±0.45
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	9.29±0.35	-0.18±0.38
BUN（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	8.88±2.95	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	17.20±3.42	7.56±4.72
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	8.53±2.84	-0.35±3.00
血清クレアチニン（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	0.292±0.106	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	0.336±0.121	0.062±0.048
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.321±0.105	0.029±0.054
AST（IU/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	29.8±12.9	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	29.1±9.0	1.7±12.8
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	55.5±35.5	25.7±36.7
ALT（IU/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	32.0±21.1	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	52.9±31.5	28.1±25.0
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	92.0±71.5	60.0±71.0
ALP（IU/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	495.5±145.4	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	413.6±137.0	-80.1±113.5
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	370.5±109.4	-125.0±89.2
総ビリルビン（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	0.447±0.188	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	0.700±0.204	0.307±0.169
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.530±0.206	0.083±0.186

表 2.7.4.3-2 ベースラインからの臨床検査値の変化量（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
LDH（IU/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	299.6±90.2	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	271.5±118.0	4.2±114.5
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	317.3±79.5	17.7±86.4
血清アルブミン（g/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	4.29±0.34	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	3.51±0.20	-0.80±0.23
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	3.98±0.28	-0.31±0.25
血清総蛋白（g/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	6.33±0.30	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	5.32±0.26	-1.08±0.21
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	5.99±0.37	-0.33±0.31
血清尿酸（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	4.26±1.25	-
	Day 15	例数	12	12
		平均値±標準偏差	3.27±1.04	-1.18±0.92
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	4.32±1.18	0.06±1.10
アンモニア（μg/dL）	ベースライン	例数	23	-
		平均値±標準偏差	43.8±14.0	-
	Day 15	例数	13	12
		平均値±標準偏差	155.4±79.9	106.8±77.9
	Day 28	例数	24	23
		平均値±標準偏差	54.1±19.3	10.1±21.6
アミラーゼ（IU/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	68.7±26.2	-
	Day 15	例数	12	12
		平均値±標準偏差	79.0±31.8	8.7±21.5
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	63.4±31.2	-5.3±21.0
リパーゼ（U/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	19.04±13.36	-
	Day 15	例数	11	11
		平均値±標準偏差	13.45±4.23	-2.64±3.91
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	18.54±13.86	-0.50±5.18
直接ビリルビン（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	0.088±0.060	-
	Day 15	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.183±0.094	0.067±0.078
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.096±0.061	0.008±0.041

表 2.7.4.3-2 ベースラインからの臨床検査値の変化量（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
血糖（空腹時）（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	90.5±12.1	-
	Day 15	例数	13	13
		平均値±標準偏差	87.6±35.2	-4.9±38.2
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	90.8±14.4	0.2±18.5
総コレステロール（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	166.9±28.3	-
	Day 15	例数	12	12
		平均値±標準偏差	166.6±42.9	-3.5±33.3
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	182.8±25.9	15.9±21.6
中性脂肪（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	145.3±85.1	-
	Day 15	例数	12	12
		平均値±標準偏差	249.8±247.3	107.8±212.9
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	132.3±60.2	-12.9±72.1
C 反応性蛋白（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	0.178±0.172	-
	Day 15	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.047±0.032	-0.142±0.187
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.160±0.213	-0.018±0.222
フィブリノゲン（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	312.96±89.49	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	83.14±29.34	-260.86±102.49
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	381.58±93.55	68.63±63.67
プロトロンビン時間（秒）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	12.10±1.07	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	21.53±36.99	9.56±37.27
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	11.68±1.24	-0.43±0.88
APTT（秒）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	35.78±9.77	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	60.40±69.98	24.06±67.54
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	32.83±9.38	-2.95±10.13
アンチトロンビンⅢ（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	109.06±17.36	-
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	91.09±14.35	-21.89±22.63
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	114.50±17.68	5.44±12.76

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 14-42

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験におけるコースごとの平均体重と 1 コース目からの変化量を表 2.7.4.4-1 に示した.

各治療コースでの平均体重の変化はほとんどなかったが，各コースで被験者数が大きく異なっているため，平均変化量を評価することは困難であった.

表 2.7.4.4-1 コースごとの体重と 1 コース目からの変化量（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

コース	実測値		1 コース目からの変化量	
	N	平均値（標準偏差）	N	平均値（標準偏差）
1	58	44.40 (29.68)	-	-
2	47	46.24 (30.45)	47	0.15 (3.04)
3	35	45.73 (31.61)	35	0.51 (3.14)
4	27	46.07 (32.67)	27	0.83 (3.25)
5	18	38.24 (29.17)	18	0.96 (2.90)
6	13	34.50 (25.57)	13	0.44 (2.49)
7	5	19.86 (3.83)	5	-0.78 (1.91)
8	4	22.50 (5.15)	4	0.95 (1.23)
9	1	25.90	1	2.70

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.10

心電図検査は，1 コース目で実施した．QTc 間隔が 500 msec 以上であった被験者及びベースライン（1 回目投与前値）からの QTc 間隔の変化量が 60 msec 以上であった被験者を表 2.7.4.4-2 に示した.

1 回目の投与前の評価時点では，QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上の被験者はいなかった．6 回目の投与後 1 時間で，QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上の被験者は 3 例，ベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は 3 例であった．そのうち QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上であり，かつベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は 1 例（被験者番号：000044*）であった.

表 2.7.4.4-2 QTc 間隔が 500 msec 及びベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号	コース	測定時期	QTc 500 msec 以上	QTc の変化量 60 msec 以上
000002*	1	1 回目投与前	No	
		6 回目投与 1 時間後	Yes	No
000005*	1	1 回目投与前	No	
		6 回目投与 1 時間後	No	Yes
000036*	1	1 回目投与前	Not Evaluated	
		6 回目投与 1 時間後	Yes	No
000044*	1	1 回目投与前	No	
		6 回目投与 1 時間後	Yes	Yes
000058*	1	1 回目投与前	No	
		6 回目投与 1 時間後	No	Yes

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Listing 16.2.9.2（抜粋）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.4.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験では，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目のデータを収集しなかった.

2.7.4.4.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

Day 15 及び Day 28 におけるベースラインからの臨床所見の変化量を表 2.7.4.4-3 に示し，評価時期ごとの変化量を表 2.7.4.7-6（付録）に示した．ベースライン，Day 13 及び Day 28 における心電図検査の評価を表 2.7.4.4-4 に，PS シフトテーブルを表 2.7.4.7-7（付録）に示した.

いずれの項目においても，臨床的に意義のある変動は見られなかった.

表 2.7.4.4-3 ベースラインからの臨床所見の変化量（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
体温（℃）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	36.66±0.48	-
	Day 15	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.64±0.51	-0.02±0.47
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.63±0.32	-0.03±0.40
収縮期血圧（mmHg）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	106.8±9.9	-
	Day 15	例数	24	24
		平均値±標準偏差	113.0±14.5	6.3±14.5
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	106.8±12.8	0.0±14.0
拡張期血圧（mmHg）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	61.7±11.3	-
	Day 15	例数	24	24
		平均値±標準偏差	65.0±10.7	3.3±13.5
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	61.4±10.7	-0.3±14.2
心拍数（bpm）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	101.5±20.1	-
	Day 15	例数	24	24
		平均値±標準偏差	90.6±13.9	-10.9±19.2
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	107.8±24.3	6.3±23.4

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 14-45

表 2.7.4.4-4 心電図検査における評価（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

			第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）	
検査項目	評価時期		例数（%）	
心電図	ベースライン	実施	24	(100.0)
		正常	24	(100.0)
		異常	0	(0.0)
		未実施	0	(0.0)
	Day 13	実施	23	(95.8)
		正常	23	(95.8)
		異常	0	(0.0)
		未実施	1	(4.2)
	Day 28	実施	23	(95.8)
		正常	23	(95.8)
		異常	0	(0.0)
		未実施	1	(4.2)
	中止時	実施	0	(0.0)
		正常	0	(0.0)
		異常	0	(0.0)
		未実施	0	(0.0)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 14-47

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 リンパ腫患者における安全性の評価

EMTP 試験では，ALL に加えて，「リンパ腫」の患者 33 例[*1]（3.5%，33/940 例）が安全性解析対象集団に組み入れられた．リンパ腫 33 例の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-1 に示し，リンパ腫の患者に発現した有害事象の一覧を表 2.7.4.7-8（付録）に示した．

リンパ腫患者における有害事象は 8 例（24.2%，8/33 例）に認められた．基本語別で最も発現頻度が高かった有害事象は過敏症で 3 例（9.1%）であり，次いで嘔吐及び発熱がそれぞれ 2 例（6.1%）であった．

リンパ腫患者と ALL 患者を含めた安全性解析対象集団で，発現した有害事象の種類に大きな差は見られなかった．

OP-01-001 試験では，LBL 患者が 1 名登録された．本被験者では白血球数減少（Grade 3），貧血（Grade 2），高トリグリセリド血症（Grade 3），アンモニア増加（Grade 1），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 2），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3），好中球数減少（Grade 4），血中フィブリノゲン減少（Grade 2），血中コレステロール増加（Grade 1）及び高血圧（Grade 1）の有害事象が発現したが，転帰はいずれも回復であった．

*1：総括報告書集計後に，「その他」に分類された 1 例を加えて解析された．

表 2.7.4.5-1 リンパ腫患者での有害事象の発現頻度（EMTP 試験）

器官別大分類	例数（%）（N＝33）	
基本語	n	%
有害事象発現件数	21	
有害事象発現例数	8	24.2
血液およびリンパ系障害	1	3.0
発熱性好中球減少症	1	3.0
眼障害	1	3.0
複視	1	3.0
視神経乳頭浮腫	1	3.0
胃腸障害	2	6.1
悪心	1	3.0
嘔吐	2	6.1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	9.1
胸痛	1	3.0
発熱	2	6.1
免疫系障害	3	9.1
過敏症	3	9.1
臨床検査	2	6.1
アンモニア増加	1	3.0
インフルエンザウイルス検査陽性	1	3.0
筋骨格系および結合組織障害	1	3.0
背部痛	1	3.0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	3.0
白血病再発	1	3.0
神経系障害	1	3.0
頭痛	1	3.0
第 6 脳神経麻痺	1	3.0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	3.0
低酸素症	1	3.0
血管障害	1	3.0
低血圧	1	3.0
ショック	1	3.0

引用元：5.3.5.4.2（CTD 用再解析データ）
有害事象名は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.4.5.2 内因性要因

AALL07P2 試験，EMTP 試験及び OP-01-001 試験では，年齢区分別での評価を行った．

2.7.4.5.2.1 年齢

2.7.4.5.2.1.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における，年齢 12 歳未満及び 12 歳以上の 2 区分で集計した有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-2 に示し，基本語別にそれぞれ表 2.7.4.7-9（付録）及び表 2.7.4.7-10（付録）に示した．

有害事象の発現頻度は，12 歳未満で 31.3%（10/32 例）及び 12 歳以上で 46.2%（12/26 例）であり，本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度は，12 歳未満で 28.1%（9/32 例）及び 12 歳以上で 42.3%（11/26 例）であった．有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度は，12 歳未満に比べ，12 歳以上でやや高かった．

表 2.7.4.5-2 年齢区分別の有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

	12 歳未満（N=32）例数（%）	12 歳以上（N=26）例数（%）
有害事象の発現例数	10 (31.3)	12 (46.2)
本剤との因果関係のある有害事象の発現例数	9 (28.1)	11 (42.3)

引用元：5.3.5.4.2（CTD 用再解析データ）

2.7.4.5.2.1.2 米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験における，年齢 2 歳未満，2 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 19 歳未満，19 歳以上の 4 区分で集計した有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-3 に示し，基本語別にそれぞれ表 2.7.4.7-11（付録）及び表 2.7.4.7-12（付録）に示した．

有害事象の発現頻度は，2 歳未満で 30.4%（17/56 例），2 歳以上 12 歳未満で 31.7%（165/521 例），12 歳以上 19 歳未満で 40.4%（115/285 例）及び 19 歳以上で 50.8%（33/65 例）であり，本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度は，2 歳未満で 26.8%（15/56 例），2 歳以上 12 歳未満で 27.1%（141/521 例），12 歳以上 19 歳未満で 31.6%（90/285 例）及び 19 歳以上で 36.9%（24/65 例）であった．有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度は，年齢区分が高くなるに従ってやや高かった．

表 2.7.4.5-3 年齢区分別の有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

	2 歳未満（N=56）例数（%）	2 歳以上 12 歳未満（N=521）例数（%）	12 歳以上 19 歳未満（N=285）例数（%）	19 歳以上（N=65）例数（%）
有害事象の発現例数	17 (30.4)	165 (31.7)	115 (40.4)	33 (50.8)
本剤との因果関係のある有害事象の発現例数	15 (26.8)	141 (27.1)	90 (31.6)	24 (36.9)

引用元：5.3.5.4.2（CTD 用再解析データ）

2.7.4.5.2.1.3 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験における，年齢 12 歳未満及び 12 歳以上の 2 区分で集計した有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-4 に示し，基本語別にそれぞれ表 2.7.4.7-13（付録）及び表 2.7.4.7-14（付録）に示した．

24 例全例で有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象が発現しており，年齢区分別での有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度に差は見られなかった．器官別大分類別でみた場合，「血液およびリンパ系障害」及び「代謝および栄養障害」の有害事象は 12 歳未満，「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象は 12 歳以上で発現頻度が高かったが，各年齢層の被験者数は 12 歳未満が 18 例，12 歳以上が 6 例と少数であり，有害事象の発現傾向に医学的に重要な差は見られなかった．

表 2.7.4.5-4 年齢区分別の有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

	第Ⅰ/Ⅱ相					
	12 歳未満（18 例）			12 歳以上（6 例）		
	例数（%）		件数	例数（%）		件数
有害事象の発現例数	18	(100.0)	281	6	(100.0)	108
本剤との因果関係のある有害事象の発現例数	18	(100.0)	182	6	(100.0)	67

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-10

2.7.4.5.3 外因性要因

安全性の評価に用いた 3 試験では，外因性要因の検討を行わなかった．

2.7.4.5.4 薬物相互作用

薬物相互作用の検討は行っていない．

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

妊娠又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は行われていない．ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合のみ勧められる．

2.7.4.5.6 過量投与

米国の 2 試験（AALL07P2 試験及び EMTP 試験）で，本剤の過量投与の情報はなかった．国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-01-001 試験）では，本剤を過量投与された被験者はいなかった．

2.7.4.5.7 薬物乱用

本剤は蛋白質製剤で中枢神経系への作用はなく，乱用の可能性はないと考えられる．

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

本剤は蛋白質製剤で中枢神経系への作用はなく，離脱症状はないと考えられる．

2.7.4.5.9 自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤は蛋白質製剤で中枢神経系への作用はなく，運転能力，機械操作能力又は精神機能には影響しないと考えられる．

2.7.4.6 市販後データ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施された海外の臨床試験及び海外の市販後報告に基づく安全性情報について記載する.

米国で実施中の100EUSA12試験において，重篤副作用は28例中8例（10件）に認められた．最も多い副作用は過敏症が5件であった.

海外の市販後自発報告において，重篤副作用等は165例（262件）に認められた．このうち，10件以上の副作用は高血糖が15件，過敏症が12件及び高脂血症が12件であった.「死に至るもの」は6例であり，内訳は「血液学的再発後の難治性疾患」,「死亡」,「大脳静脈血栓症」,「敗血症」,「中枢神経系出血」及び「急性呼吸窮迫症候群」が各1例であった.「生命を脅かすもの」は10例であり，内訳は「アナフィラキシーショック」,「アナフィラキシーショック・呼吸困難・蕁麻疹」,「アナフィラキシーショック・血管浮腫」,「アナフィラキシーショック・てんかん・小発作てんかん」,「頭痛・倦怠感・嘔吐」,「失神・チアノーゼ・咳嗽・嘔吐」,「ショック」,「激越・喘鳴・嚥下障害・嘔吐・悪心・蕁麻疹」,「多臓器不全」及び「多臓器不全・上矢状洞血栓症・白質脳症」が各1例であった．なお,「死に至るもの」の「死亡」と「生命を脅かすもの」の「多臓器不全」は同一症例であった.

治験薬概要書に新たに追記した重篤副作用等は「高アンモニア血性脳症」,「骨粗鬆症」,「低蛋白血症」,「皮膚潰瘍」,「骨髄機能不全」,「攻撃性」,「病的賭博」,「被害妄想」,「てんかん」,「小発作てんかん」,「血小板毒性」,「チアノーゼ」,「急性呼吸窮迫症候群」及び「中枢神経系出血」であった.

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象の一覧（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....81
表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）.....84
表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....110
表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....158
表 2.7.4.7-5 尿検査に関するシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....203
表 2.7.4.7-6 評価時期ごとの臨床所見の実測値及びベースラインからの変化量（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....210
表 2.7.4.7-7 PS のシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....215
表 2.7.4.7-8 リンパ腫の被験者に発現した有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）.....218
表 2.7.4.7-9 年齢区分（2～11 歳及び 12～18 歳）別の有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....219
表 2.7.4.7-10 年齢区分（2～11 歳及び 12～18 歳）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）.....221
表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）.....223
表 2.7.4.7-12 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度 （EMTP 試験，安全性解析対象集団）.....234
表 2.7.4.7-13 年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）別の有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....243
表 2.7.4.7-14 年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）.....246

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象の一覧（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号/ 人種・性別・年齢	有害事象名 （基本語）	有害事象発現 時のコース	有害事象 発現日 [1]	有害事象 消失日 [1]	重症度 （CTCAE）	関連性	転帰
000001*/ 白人・男性・[redacted]歳	静脈閉塞性疾患	1	Day 36	Day 51	Grade 2	Possible	回復
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	Day 39	Day 41	Grade 4	Possible	回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	Day 39	Day 41	Grade 4	Possible	回復
000012*/ 白人・女性・[redacted]歳	感染	5	Day 148	Day 158	Grade 3	Possible	回復
	好中球減少症	5	Day 148	Day 158	Grade 3	Possible	回復
	発熱性好中球減少症	5	Day 176	Day 191	Grade 3	Unlikely	回復
000013*/ 黒人又はアフリカ系 米国人・男性・1[redacted]歳	敗血症	5	Day 152	Day 157	Grade 3	Possible	回復
	好中球減少症	5	Day 152	Day 157	Grade 2	Possible	回復
000016*/ 白人・男性・1[redacted]歳	高血糖	1	Day 5	Day 19	Grade 2	Possible	回復
	不安	2	Day 101	-	Grade 4	Unrelated	未回復
	うつ病	2	Day 101	-	Grade 4	Unrelated	未回復
	嘔吐	2	Day 96	Day 98	Grade 3	Unrelated	回復
	悪心	2	Day 96	Day 98	Grade 3	Unrelated	回復
	腹痛	2	Day 97	Day 98	Grade 3	Unrelated	回復
000018*/ 白人・女性・1[redacted]歳	運動失調	4	Day 109	-	Grade 3	Unlikely	軽快
	会話障害	4	Day 109	Day 134	Grade 3	Unlikely	回復
	錯乱状態	4	Day 109	Day 111	Grade 3	Unlikely	回復
	脳症	4	Day 109	Day 134	Grade 3	Unlikely	回復
000020*/ 白人・男性・1[redacted]歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	Day 21	Day 70	Grade 3	Possible	回復
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	Day 24	-	Grade 3	Possible	未回復
	高血糖	3	Day 76	Day 83	Grade 3	Possible	回復
	発熱性好中球減少症	4	Day 111	Day 114	Grade 3	Possible	回復
000021*/ 白人・女性・[redacted]歳	嘔吐	1	Day 6	Day 21	Grade 2	Possible	回復
	気分変化	1	Day 13	Day 18	Grade 2	Possible	回復
000024*/ アジア人/太平洋諸島 住民・男性・1[redacted]歳	過敏症	2	Day 52	Day 52	Grade 3	Certain	回復
000027*/ 白人・女性・1[redacted]歳	過敏症	2	Day 38	Day 38	Grade 3	Certain	回復

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象の一覧（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号/ 人種・性別・年齢	有害事象名 （基本語）	有害事象発現 時のコース	有害事象 発現日 [1]	有害事象 消失日 [1]	重症度 （CTCAE）	関連性	転帰
000029*/ 白人・女性・1[redacted]歳	高血糖	6	Day 173	Day 208	Grade 2	Possible	回復
	発熱性好中球減少症	6	Day 159	Day 163	Grade 3	Possible	回復
000033*/ 不明・男性・1[redacted]歳	敗血症	5	Day 141	Day 148	Grade 4	Possible	回復
	白血球障害	5	Day 141	Day 162	Grade 4	Possible	回復
	好中球数異常	5	Day 141	Day 170	Grade 4	Possible	回復
	血小板障害	5	Day 142	Day 162	Grade 4	Possible	回復
000036*/ 黒人又はアフリカ系 米国人・女性・[redacted]歳	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	Day 12	Day 54	Grade 4	Possible	回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	Day 12	Day 54	Grade 4	Possible	回復
	高ビリルビン血症	1	Day 22	Day 25	Grade 2	Possible	回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	Day 12	-	Grade 4	Possible	未回復
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	Day 15	-	Grade 4	Possible	未回復
	過敏症	3	Day 68	Day 68	Grade 2	Probable	回復
	失神	3	Day 96	Day 97	Grade 3	Possible	回復
000039*/ その他・男性・[redacted]歳	上気道感染	1	Day 4	Day 9	Grade 3	Unlikely	回復
	好中球減少症	1	Day 4	Day 9	Grade 3	Unlikely	回復
000040*/ 白人・男性・[redacted]歳	皮膚感染	4	Day 129	Day 140	Grade 3	Possible	回復
	好中球減少症	4	Day 129	Day 140	Grade 3	Possible	回復
000045*/ 白人・女性・1[redacted]歳	蕁麻疹	3	Day 57	Day 62	Grade 3	Probable	回復
000049*/ 白人・女性・1[redacted]歳	発熱性好中球減少症	4	Day 108	Day 110	Grade 3	Possible	回復
000057*/ 白人・男性・[redacted]歳	過敏症	1	-	Day 4	Grade 3	Probable	回復
000058*/ 白人・男性・1[redacted]歳	過敏症	5	Day 127	Day 127	Grade 2	Possible	回復

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象の一覧（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号/ 人種・性別・年齢	有害事象名 （基本語）	有害事象発現 時のコース	有害事象 発現日[1]	有害事象 消失日[1]	重症度 (CTCAE)	関連性	転帰
000059*/ その他・男性・1[redacted]歳	低酸素症	2	Day 29	Day 29	Grade 3	Unrelated	回復
	過敏症	2	Day 29	Day 29	Grade 3	Unrelated	回復
	敗血症	5	Day 161	-	Grade 3	Unlikely	軽快
	好中球減少症	5	Day 161	Day 166	Grade 3	Unlikely	回復

引用元：5.3.4.2（AALL07P2 試験）の Listing 16.2.7.2 及び 16.2.4

1：有害事象発現日及び消失日は，最初の投与日を Day 1 としたときの日数とし，有害事象発現日の年月のみが明らかな場合は，該当月の最終日を有害事象発現日として計算した

有害事象名は，MedDRA version 14.0 の基本語で示した

関連性は，本剤との因果関係を示す：Certain（明らかにあり），Probable（たぶんあり），Possible（ありそうな），Unlikely（ありそうにない），Unrelated（関連なし）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
6/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 2	-	Grade 2	Certain	回復
	呼吸困難	Day 2	-	-	Certain	回復
	舌腫脹	Day 2	-	-	Certain	回復
	顔面腫脹	Day 2	-	-	Certain	回復
8/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 7	-	Grade 1	-	不明
13/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 74	Day 154	Grade 1	Not reported	回復
14/[redacted]・男性・[redacted]歳	食欲減退	Day 9	-	-	Possible	不明
	ヘモグロビン異常	Day 9	-	Grade 2	Possible	不明
	眼瞼浮腫	Day 9	-	Grade 2	Possible	不明
	過敏症	Day 9	-	Grade 3	Possible	不明
	上腹部痛	Day 9	-	-	Possible	不明
	白血球数異常	Day 9	-	Grade 2	Possible	不明
22/[redacted]・女性・[redacted]歳	腹痛	Day 14	-	-	Certain	不明
	嘔吐	Day 14	-	-	Certain	不明
	血中アミラーゼ増加	Day 14	-	-	Certain	不明
	リパーゼ増加	Day 14	-	-	Certain	不明
	腹水	Day 14	-	-	Certain	不明
	呼吸窮迫	Day 14	-	-	Certain	不明
	総肺気量減少	Day 14	-	-	Certain	不明
	腹腔内圧上昇	Day 14	-	-	Certain	不明
	膵炎	Day 14	-	Grade 4	Certain	不明
	悪心	Day 14	-	-	Certain	不明
23/[redacted]・男性・[redacted]歳	膵炎	Day 41	-	Grade 1	Not reported	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 41	-	-	-	不明
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 41	-	-	-	不明
24/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 1	-	Grade 2	Certain	回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
29/[redacted]・女性・[redacted]歳	咳嗽	-	-	-	Unrelated	不明
	発熱性好中球減少症	Day 50	-	Grade 3	Unrelated	不明
	四肢痛	Day 55	-	Grade 2	Probable	不明
	末梢性浮腫	Day 55	-	Grade 2	Probable	不明
	発熱	Day 56	-	Grade 2	Probable	不明
	発熱	Day 57	-	Grade 2	Probable	不明
	四肢痛	Day 57	-	-	Probable	不明
	末梢性浮腫	Day 57	-	Grade 3	Probable	不明
	歩行障害	Day 57	-	-	Probable	不明
31/[redacted]・男性・[redacted]歳	白血球数減少	Day 50	-	Grade 4	Unlikely	回復
	好中球数減少	Day 50	-	Grade 4	Unlikely	回復
	発熱性好中球減少症	Day 50	-	Grade 3	Unlikely	回復
	汎血球減少症	Day 50	-	-	Unlikely	不明
32/[redacted]・男性・1[redacted]歳	背部痛	Day 119	-	Grade 3	Unrelated	回復
33/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 172	-	Grade 2	Probable	回復
36/[redacted]・男性・[redacted]歳	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 19	-	Grade 2	Possible	不明
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 19	Day 22	Grade 2	Possible	回復
38/[redacted]・女性・[redacted]歳	血中尿素増加	-	-	Grade 1	Probable	不明
39/[redacted]・女性・[redacted]歳	高ビリルビン血症	Day 9	Day 20	Grade 1	Possible	回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 14	Day 30	Grade 1	Probable	回復
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 41	Day 56	Grade 1	Probable	回復
41/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 50	-	Grade 3	Not reported	不明
46/[redacted]・男性・1[redacted]歳	膵炎	Day 25	-	Grade 1	Possible	回復
	リパーゼ増加	Day 25	-	Grade 1	Possible	回復
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 58	-	Grade 2	Possible	回復
	膵炎	Day 1117	Day 1130	Grade 1	Probable	回復
47/[redacted]・女性・[redacted]歳	副鼻腔炎	Day 167	-	-	Unrelated	不明
	発熱	Day 167	-	-	Unrelated	不明
48/[redacted]・男性・1[redacted]歳	感染	Day 17	-	Grade 4	Possible	不明
	好中球数異常	Day 17	-	Grade 4	Possible	不明

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
54/[redacted]・女性・1[redacted]歳	発熱	Day 36	-	Grade 1	Probable	不明
	血栓症	Day 36	Day 118	Grade 3	Probable	回復
56/[redacted]・男性・1[redacted]歳	急性膵炎	Day 34	Day 95	Grade 2	Probable	回復
58/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 13	-	Grade 1	Certain	不明
65/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 1	-	Grade 2	Certain	回復
66/[redacted]・女性・1[redacted]歳	高血糖	-	-	Grade 3	Not reported	不明
67/[redacted]・女性・[redacted]歳	末梢性運動ニューロパチー	Day 110	-	Grade 3	Possible	不明
	アンチトロンビンⅢ減少	Day 112	-	-	Possible	不明
72/[redacted]・女性・1[redacted]歳	敗血症	Day -69	-	Grade 4	Unrelated	回復
	低血圧	Day -69	-	Grade 3	Unrelated	回復
	血中クレアチニン増加	Day -48	-	Grade 4	Unrelated	-
80/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 1	-	Grade 2	Certain	回復
83/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 21	-	Grade 3	Certain	回復
85/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 46	-	Grade 3	Unrelated	不明
	血中アミラーゼ増加	Day 81	-	Grade 1	Unrelated	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 81	-	Grade 1	Unrelated	不明
	膵炎	Day 81	-	Grade 1	Unrelated	不明
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 102	-	Grade 1	Unrelated	不明
87/[redacted]・男性・[redacted]歳	疾患進行	Day 56	-	-	Possible	死亡
	くも膜下出血	Day 56	-	Grade 4	Possible	不明
	真菌感染	Day 56	-	-	Possible	死亡
90/[redacted]・男性・1[redacted]歳	筋肉痛	Day 22	-	-	Possible	不明
	筋痙縮	Day 22	-	-	Possible	不明
94/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	Day 150	Day 151	Grade 1	Probable	回復
	悪心	Day 150	Day 151	-	-	回復
	嘔吐	Day 150	Day 151	-	-	回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
98/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	Day 11	-	Grade 3	Certain	回復
	好中球数異常	Day 12	-	Grade 4	Not reported	不明
	白血球障害	Day 12	-	Grade 4	Not reported	不明
	ヘモグロビン異常	Day 12	-	Grade 3	Not reported	不明
	血小板数異常	Day 12	-	Grade 4	Not reported	不明
	リンパ球数異常	Day 12	-	Grade 4	Not reported	不明
100/[redacted]・女性・[redacted]歳	発熱性好中球減少症	Day 64	-	Grade 3	Not reported	不明
	過敏症	Day 75	-	Grade 2	Not reported	不明
	過敏症	Day 75	-	Grade 2	Probable	不明
101/[redacted]・男性・[redacted]歳	下痢	Day 44	-	Grade 1	Possible	不明
	嘔吐	Day 44	-	Grade 1	Possible	不明
105/[redacted]・男性・1[redacted]歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 9	-	-	Probable	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 9	-	-	Probable	不明
	膵炎	Day 9	-	Grade 1	Probable	不明
113/[redacted]・女性・1[redacted]歳	腹痛	Day 55	-	Grade 3	Unrelated	-
115/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 30	-	Grade 2	Certain	不明
	発熱	Day 30	-	Grade 2	Certain	不明
	注射部位腫脹	Day 30	-	Grade 2	Certain	不明
	注射部位疼痛	Day 30	-	Grade 2	Certain	不明
	好中球数異常	Day 30	-	-	Certain	不明
	注射部位紅斑	Day 30	-	Grade 2	Certain	不明
116/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 22	-	Grade 2	Certain	回復
122/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 1	-	Grade 3	Not reported	不明
124/[redacted]・男性・1[redacted]歳	好中球数減少	Day 7	Day 11	Grade 4	Not reported	回復
	白血球数減少	Day 7	Day 61	Grade 4	Not reported	回復
126/[redacted]・女性・-	高血糖	-	-	Grade 3	Unlikely	回復
146/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 85	-	Grade 3	-	-
150/[redacted]・女性・1[redacted]歳	頭蓋内圧上昇	Day 1086	-	-	Unrelated	回復
	無力症	Day 1086	-	-	Unrelated	回復
	認知障害	Day 1086	-	-	Unrelated	回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
153/[redacted]・男性・[redacted]歳	蕁麻疹	Day 28	-	Grade 2	Certain	未回復
155/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高ビリルビン血症	-	-	-	Not reported	回復
159/[redacted]・男性・1[redacted]歳	疾患進行	Day 46	-	Grade 5	Unrelated	死亡
	拡張機能障害	Day 46	-	Grade 5	Unrelated	死亡
	感染	Day 46	-	Grade 5	Unrelated	死亡
163/[redacted]・男性・[redacted]歳	アナフィラキシー反応	Day 54	-	Grade 4	Certain	回復
164/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	Day 1	-	Grade 2	Certain	回復
170/[redacted]・女性・1[redacted]歳	深部静脈血栓症	Day 94	Day 160	-	Probable	回復
171/[redacted]・女性・-	潮紅	-	-	Grade 1	Certain	回復
	発疹	-	-	Grade 2	Certain	回復
	そう痒症	-	-	Grade 2	Certain	回復
182/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 9	-	Grade 3	Certain	回復
183/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 54	-	Grade 3	Certain	回復
185/[redacted]・女性・[redacted]歳	頭痛	-	-	-	Not reported	不明
	疲労	-	-	-	Not reported	不明
	血中フィブリノゲン増加	Day 85	-	-	Probable	未回復
	プロテインS増加	Day 85	-	-	Probable	未回復
	血栓症	Day 85	-	Grade 3	Probable	未回復
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Day 85	-	-	Probable	未回復
191/[redacted]・女性・1[redacted]歳	感染	Day 75	-	Grade 4	Unrelated	不明
196/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 31	-	-	Not reported	-
	口腔そう痒症	Day 34	-	-	Not reported	不明
197/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	-	-	-	Not reported	不明
	急性腎不全	Day 27	-	Grade 3	Possible	回復
198/[redacted]・男性・[redacted]歳	高血糖	Day 5	-	Grade 3	Not reported	不明
199/[redacted]・男性・-	膵炎	Day 82	-	Grade 2	Certain	軽快

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
202/[redacted]・男性・1[redacted]歳	脱水	Day 1	-	-	Possible	回復
	悪心	Day 1	-	Grade 3	Possible	回復
	嘔吐	Day 1	-	Grade 3	Possible	不明
	下痢	Day 1	-	Grade 3	Possible	回復
	肝機能検査異常	Day 29	-	-	Possible	回復
	脱水	Day 42	-	Grade 3	Possible	回復
	頻脈	Day 42	-	Grade 3	Possible	回復
	嘔吐	Day 42	-	Grade 3	Possible	回復
	腹痛	Day 42	-	Grade 3	Possible	回復
	頭痛	Day 42	-	Grade 3	Possible	回復
206/[redacted]・女性・[redacted]歳	血栓症	Day 173	-	Grade 3	Probable	後遺症を伴い回復
208/[redacted]・女性・1[redacted]歳	白質脳症	Day 9	-	Grade 1	Unlikely	未回復
218/[redacted]・男性・1[redacted]歳	膵炎	-	-	Grade 2	Probable	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	Probable	不明
222/[redacted]・男性・[redacted]歳	下痢	-	-	-	Not reported	不明
	発熱性好中球減少症	Day 126	-	-	Not reported	不明
223/[redacted]・女性・4[redacted]歳	膵炎	Day 7	-	Grade 1	Not reported	不明
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 7	-	-	Not reported	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 7	-	-	Not reported	不明
227/[redacted]・女性・[redacted]歳	高血糖	Day 230	-	Grade 3	Not reported	不明
	過敏症	Day 282	-	Grade 3	Probable	不明
240/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 1214	Day 1218	-	Certain	回復
244/[redacted]・男性・1[redacted]歳	膵炎	Day 148	Day 155	Grade 2	Probable	回復
	リパーゼ増加	Day 148	Day 155	Grade 3	Not reported	回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
246/[redacted]・男性・2[redacted]歳	リパーゼ増加	Day 10	-	Grade 3	Probable	未回復
	血中アミラーゼ増加	Day 10	-	Grade 3	Probable	未回復
	低血圧	Day 10	-	Grade 3	Probable	未回復
	悪心	Day 10	-	-	Probable	不明
	嘔吐	Day 10	-	-	Probable	不明
	下痢	Day 10	-	-	Probable	不明
	頻脈	Day 10	-	-	Probable	不明
	呼吸困難	Day 10	-	Grade 1	Probable	不明
	膵炎	Day 12	-	Grade 4	Probable	不明
	腹痛	Day 12	-	Grade 3	Probable	不明
	高ビリルビン血症	Day 12	-	Grade 2	Probable	不明
	血中フィブリノゲン減少	Day 12	-	-	Probable	不明
	プロトロンビン時間延長	Day 12	-	-	Probable	不明
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Day 12	-	-	Probable	不明
	リパーゼ増加	Day 12	-	Grade 4	Probable	不明
	血中アミラーゼ増加	Day 12	-	Grade 4	Probable	不明
	低血圧	Day 12	-	Grade 4	Probable	不明
	陰嚢痛	Day 12	-	Grade 2	Probable	不明
	陰嚢腫脹	Day 12	-	Grade 2	Probable	不明
	播種性血管内凝固	Day 12	-	Grade 2	Probable	不明
250/[redacted]・男性・[redacted]歳	膵炎	Day 175	-	Grade 2	Not reported	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 175	-	-	Not reported	不明
	血中アミラーゼ増加	Day 175	-	-	Not reported	不明
	リパーゼ増加	Day 175	-	-	Not reported	不明
256/[redacted]・男性・1[redacted]歳	膵炎	Day 29	-	Grade 2	Certain	回復
265/[redacted]・男性・1[redacted]歳	膵炎	Day 1	-	Grade 2	Not reported	不明
266/[redacted]・男性・2[redacted]歳	アンモニア増加	Day 61	Day 70	-	Certain	回復
	悪心	Day 61	Day 70	-	Certain	回復
	嘔吐	Day 61	Day 70	-	Certain	回復
274/[redacted]・男性・[redacted]歳	四肢痛	Day 68	Day 70	-	Certain	回復
	過敏症	Day 68	Day 70	Grade 2	Certain	回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
275/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 72	-	Grade 1	Certain	回復
296/[redacted]・女性・-	過敏症	Day 107	Day 107	Grade 1	Certain	回復
304/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 1	Day 1	Grade 3	Probable	回復
309/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 11	-	Grade 3	Certain	回復
310/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 59	Day 59	Grade 1	Probable	回復
311/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 23	-	Grade 2	Probable	回復
319/[redacted]・男性・[redacted]歳	プロテインＣ増加	-	-	-	Probable	不明
	血中フィブリノゲン減少	-	-	-	Probable	不明
	肺塞栓症	Day 22	-	-	Probable	回復
326/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 1362	Day 1388	Grade 3	Not reported	回復
327/[redacted]・男性・1[redacted]歳	発熱	-	-	-	Not reported	不明
	好中球減少症	-	-	-	Not reported	不明
	敗血症	-	-	-	Not reported	不明
328/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 85	Day 85	Grade 3	Probable	回復
331/[redacted]・男性・1[redacted]歳	ショック	-	-	-	Not reported	不明
	低酸素症	-	-	-	Not reported	不明
	低血圧	Day 1	-	Grade 3	Certain	回復
	過敏症	Day 1	-	Grade 3	Certain	回復
352/[redacted]・男性・1[redacted]歳	日常生活動作障害者	Day 1	-	-	-	不明
	悪心	Day 1	-	-	-	軽快
	嘔吐	Day 1	-	-	-	軽快
	白血病再発	Day 844	-	-	-	不明
	急性単球性白血病	Day 1182	Day 1182	-	-	死亡
353/[redacted]・男性・[redacted]歳	ヘモグロビン減少	Day 27	-	Grade 3	Possible	不明
	蕁麻疹	Day 30	Day 30	-	Certain	回復
	感覚鈍麻	Day 30	Day 30	-	Certain	回復
	過敏症	Day 30	Day 31	Grade 1	Certain	回復
354/[redacted]・女性・[redacted]歳	高血糖	Day 32	Day 34	Grade 3	Unlikely	回復
355/[redacted]・女性・[redacted]歳	痙攣	Day 8	Day -4	Grade 4	Probable	回復
	刺激無反応	Day 8	Day -4	-	Probable	回復
	低血圧	Day 8	Day -4	-	Probable	回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
357/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	-	-	-	Not reported	不明
	過敏症	-	-	Grade 1	Not reported	回復
359/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 185	Day 203	Grade 4	Unlikely	回復
362/[redacted]・男性・1[redacted]歳	発熱性好中球減少症	Day 590	-	-	Unrelated	不明
	薬効欠如	Day 660	-	-	Unrelated	未回復
363/[redacted]・女性・[redacted]歳	血中ビリルビン増加	Day 106	Day 141	Grade 1	Not reported	回復
364/[redacted]・男性・1[redacted]歳	総蛋白異常	Day 3	-	-	Possible	不明
	悪心	Day 3	-	-	Possible	不明
	汎血球減少症	Day 100	-	-	Probable	不明
	栄養状態異常	Day 100	-	-	Probable	不明
	発熱	Day 100	-	-	Probable	不明
365/[redacted]・男性・1[redacted]歳	帯状疱疹	Day 71	-	-	Unlikely	回復
367/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 1	Day 2	Grade 2	Probable	回復
	悪心	Day 1	Day 2	-	Probable	回復
	嘔吐	Day 1	Day 2	-	Probable	回復
	蕁麻疹	Day 1	Day 2	-	Probable	回復
	発疹	Day 1	Day 2	-	Probable	回復
	口唇浮腫	Day 1	Day 2	-	Probable	回復
373/[redacted]・女性・1[redacted]歳	死亡	Day 361	Day 361	-	Possible	死亡
375/[redacted]・女性・[redacted]歳	アナフィラキシー反応	Day 121	Day 122	Grade 4	Certain	回復
383/[redacted]・女性・1[redacted]歳	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	Not reported	不明
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	Not reported	不明
	膵炎	Day 20	Day 59	Grade 1	Not reported	回復
386/[redacted]・男性・[redacted]歳	くも膜下出血	Day 56	-	-	Not reported	不明
388/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	-	-	-	Not reported	回復
393/[redacted]・女性・[redacted]歳	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	Not reported	不明
414/[redacted]・男性・[redacted]歳	疾患進行	-	-	-	Not reported	不明
419/[redacted]・女性・1[redacted]歳	高血糖	Day 92	Day 132	Grade 4	-	回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
420/[redacted]・男性・1[redacted]歳	感染	-	Day 165	Grade 3	Not reported	回復
	心室機能不全	Day 50	-	Grade 1	Not reported	不明
	粘膜の炎症	Day 183	-	Grade 3	Unlikely	不明
	好中球減少症	Day 183	-	-	Unlikely	不明
	発熱	Day 183	-	Grade 3	Unlikely	不明
421/[redacted]・女性・1[redacted]歳	肝機能検査異常	-	-	-	Unrelated	不明
423/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 3	Day 27	Grade 3	Not reported	回復
434/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	Day 1	-	Grade 1	Unrelated	不明
	頭痛	Day 1	-	-	Unrelated	不明
	潮紅	Day 1	-	-	Unrelated	不明
	呼吸困難	Day 1	-	-	Unrelated	不明
436/[redacted]・男性・[redacted]歳	注射部位反応	Day 21	-	Grade 1	Certain	回復
	過敏症	Day 21	Day 33	Grade 1	Certain	回復
437/[redacted]・女性・[redacted]歳	血中アミラーゼ増加	Day 4	-	-	Probable	回復
	腹痛	Day 4	-	-	Probable	回復
	膵炎	Day 4	Day 29	Grade 2	Probable	回復
439/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 60	Day 60	Grade 3	Not reported	回復
	悪寒	Day 60	Day 60	Grade 3	Not reported	回復
441/[redacted]・女性・[redacted]歳	胸痛	Day 1	Day 8	-	Possible	回復
	咽喉絞扼感	Day 6	Day 8	Grade 2	Possible	回復
	喘鳴	Day 6	Day 8	Grade 2	Possible	回復
	呼吸困難	Day 6	Day 8	Grade 2	Possible	回復
	錯感覚	Day 8	Day 8	Grade 1	Possible	回復
446/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 1	-	Grade 1	Possible	不明
	熱感	Day 1	-	-	Possible	不明
	腹痛	Day 1	-	-	Possible	不明
	悪寒	Day 1	-	-	Possible	不明
	嘔吐	Day 1	Day 19	-	Possible	回復
	悪心	Day 1	Day 19	-	Possible	回復
450/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 3	Day 3	Grade 2	Probable	回復
454/[redacted]・男性・1[redacted]歳	出血	Day 141	-	-	Not reported	不明

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日 [1]	有害事象消失日 [1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
456/[redacted]・男性・1[redacted]歳	敗血症	Day 399	Day 411	Grade 4	Unlikely	回復
458/[redacted]・女性・[redacted]歳	血中アミラーゼ増加	-	-	-	Not reported	回復
	リパーゼ増加	-	-	-	Not reported	回復
	膵炎	Day 14	Day 20	Grade 1	Not reported	回復
	ブドウ球菌感染	Day 473	Day 480	Grade 3	Possible	回復
459/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 71	Day 71	Grade 3	Certain	回復
460/[redacted]・男性・[redacted]歳	大発作痙攣	Day 5	-	-	Possible	不明
	過敏症	Day 94	-	Grade 3	Certain	回復
466/[redacted]・男性・[redacted]歳	高アンモニア血症	Day 36	-	-	Certain	軽快
	部分発作	Day 36	-	-	Certain	不明
	意識変容状態	Day 36	-	-	Certain	不明
	意識消失	Day 36	-	-	Certain	不明
	発疹	Day 36	-	-	Certain	不明
	過敏症	Day 36	-	-	Certain	不明
467/[redacted]・女性・[redacted]歳	発熱	Day 33	-	-	Not reported	不明
	低血圧	Day 33	-	-	Not reported	不明
	敗血症	Day 33	-	-	Not reported	不明
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	Day 36	-	-	Not reported	不明
	盲腸炎	Day 36	-	-	Not reported	不明
468/[redacted]・男性・[redacted]歳	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 42	Day 51	Grade 1	Not reported	回復
473/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 36	-	Grade 2	Not reported	不明
479/[redacted]・男性・2[redacted]歳	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	-	-	-	Not reported	不明
	深部静脈血栓症	Day -1030	-	Grade 3	Probable	未回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日 [1]	有害事象消失日 [1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
480/[redacted]・男性・1[redacted]歳	門脈血栓症	-	-	-	Not reported	不明
	精神状態変化	Day 5	-	-	Not reported	不明
	敗血症	Day 5	-	-	Possible	不明
	出血性胃腸潰瘍	Day 5	-	-	Not reported	不明
	胃炎	Day 5	-	-	Not reported	不明
	高血糖	Day 5	-	-	Not reported	不明
	アンモニア増加	Day 5	-	-	Not reported	不明
	膵炎	Day 5	-	-	Probable	不明
	糖尿病性ケトアシドーシス	Day 5	-	-	Probable	不明
	発熱	Day 5	-	-	Not reported	不明
	好中球減少症	Day 5	-	-	Possible	不明
483/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 23	Day 23	Grade 1	Not reported	回復
485/[redacted]・女性・[redacted]歳	白質脳症	Day 71	-	-	Unrelated	回復
	大発作痙攣	Day 71	-	-	Unrelated	回復
503/[redacted]・男性・[redacted]歳	アナフィラキシー反応	Day 55	Day 55	Grade 4	Probable	回復
506/[redacted]・男性・1[redacted]歳	インフルエンザウイルス検査陽性	Day 27	Day 34	-	Not reported	回復
	複視	Day 28	Day 34	Grade 2	Possible	回復
	嘔吐	Day 28	Day 34	Grade 2	Possible	回復
	頭痛	Day 28	Day 34	Grade 2	Possible	回復
	発熱	Day 28	Day 34	Grade 2	Possible	回復
	第 6 脳神経麻痺	Day 31	Day 34	-	Not reported	回復
	視神経乳頭浮腫	Day 31	Day 34	-	Not reported	回復
508/[redacted]・男性・1[redacted]歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	不明
	膵炎	Day 120	-	Grade 2	Certain	回復
	深部静脈血栓症	Day 122	Day 203	Grade 3	Certain	回復
510/[redacted]・男性・1[redacted]歳	発熱	Day 113	Day 113	Grade 2	Unlikely	回復
	貧血	Day 113	Day 134	Grade 3	Unlikely	回復
	好中球減少症	Day 113	Day 134	Grade 4	Unlikely	回復
511/[redacted]・女性・1[redacted]歳	敗血症	-	Day 455	Grade 5	Unlikely	死亡
	心肺不全	-	Day 455	Grade 5	Unlikely	死亡

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
513/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 67	Day 67	Grade 2	Certain	回復
	嘔吐	Day 67	Day 67	-	Certain	回復
	紅斑性皮疹	Day 67	Day 67	-	Certain	回復
520/[redacted]・女性・[redacted]歳	膵炎	Day 19	Day 23	Grade 2	Not reported	回復
523/[redacted]・男性・[redacted]歳	血栓症	Day 54	-	-	Probable	不明
	肺塞栓症	Day 54	-	-	Probable	不明
531/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 3	Day 3	Grade 2	Possible	回復
535/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 1	Day 1	Grade 1	Certain	回復
536/[redacted]・男性・1[redacted]歳	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	Not reported	不明
537/[redacted]・男性・1[redacted]歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	Possible	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	不明
	血中ビリルビン増加	-	-	-	-	不明
	リパーゼ増加	-	-	-	-	不明
538/[redacted]・女性・[redacted]歳	発熱	Day 57	-	Grade 3	Unlikely	不明
	好中球減少症	Day 57	-	Grade 3	Unlikely	不明
	膵炎	Day 167	Day 170	Grade 4	Unlikely	回復
	過敏症	Day 181	-	Grade 2	Unlikely	回復
	敗血症	Day 192	-	Grade 3	Unlikely	不明
539/[redacted]・女性・1[redacted]歳	高血糖	-	-	Grade 3	Not reported	未回復
	高血糖	Day 36	-	Grade 3	Not reported	不明
540/[redacted]・男性・1[redacted]歳	汎血球減少症	-	-	-	Unlikely	不明
	発熱	Day 524	-	-	Unlikely	未回復
	穿孔性虫垂炎	Day 534	-	-	Unlikely	不明
	腹部膿瘍	Day 534	-	-	Unlikely	不明
549/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 12	Day 22	Grade 4	Probable	回復
	糖尿病性ケトアシドーシス	Day 12	Day 22	-	Probable	回復
	膵炎	Day 13	Day 28	Grade 2	Probable	回復
	胃静脈瘤	Day 81	-	-	Probable	回復
	吐血	Day 81	Day 85	-	Probable	回復
	脾静脈血栓症	Day 81	Day 102	-	Probable	回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
558/[redacted]・女性・1[redacted]歳	発熱	Day 21	Day 36	-	Unrelated	回復
	粘膜の炎症	Day 21	Day 52	-	Unrelated	回復
	好中球減少症	Day 24	Day 39	-	Unrelated	回復
	輸血反応	Day 106	Day 106	-	Unrelated	回復
566/[redacted]・男性・[redacted]歳	嘔吐	-	-	-	Possible	不明
	腹痛	-	-	-	Possible	不明
	紅斑	-	-	-	Possible	不明
	下痢	-	-	-	Possible	不明
	食欲減退	-	-	-	Possible	不明
	胸痛	-	-	-	Possible	不明
	呼吸困難	-	-	-	Possible	不明
	潮紅	-	-	-	Possible	不明
	悪心	-	-	-	Possible	不明
	幻覚	Day 1	-	-	Possible	不明
	精神状態変化	Day 1	-	-	Possible	不明
	高アンモニア血症	Day 1	-	Grade 2	Possible	回復
	発熱	Day 1	-	-	Possible	不明
570/[redacted]・女性・2[redacted]歳	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 3	-	Grade 4	Not reported	軽快
575/[redacted]・女性・3[redacted]歳	肺炎	Day 5	-	-	Unrelated	不明
577/[redacted]・男性・2[redacted]歳	過敏症	Day 36	-	Grade 3	Certain	回復
582/[redacted]・女性・[redacted]歳	発熱性好中球減少症	-	-	-	-	不明
584/[redacted]・男性・-	リパーゼ増加	-	-	-	-	回復
	膵炎	([redacted]/11/6)	(同年*/11/10)	Grade 1	-	回復
585/[redacted]・男性・[redacted]歳	疾患進行	-	Day 305	-	Unrelated	死亡
590/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	Day 62	Day 64	Grade 2	Certain	回復

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
592/[redacted]・男性・[redacted]歳	びらん性胃炎	Day 5	-	-	Not reported	不明
	消化管運動障害	Day 5	-	-	Not reported	不明
	食道炎	Day 5	-	-	Not reported	不明
	脂肪肝	Day 5	-	-	Not reported	不明
	胃炎	Day 8	-	-	Not reported	不明
	胃排出不全	Day 8	-	-	Not reported	不明
	腹痛	Day 8	-	-	Not reported	不明
596/[redacted]・女性・[redacted]歳	蕁麻疹	Day 19	Day 20	Grade 2	Certain	回復
597/[redacted]・男性・[redacted]歳	疾患進行	-	-	-	Unrelated	死亡
599/[redacted]・女性・1[redacted]歳	高血糖	Day 65	Day 65	Grade 3	-	回復
604/[redacted]・女性・1[redacted]歳	高血糖	Day 69	Day 88	Grade 3	Unlikely	回復
605/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 120	-	Grade 1	Certain	不明
608/[redacted]・男性・1[redacted]歳	プロトロンビン時間延長	-	-	-	Not reported	不明
	血中フィブリノゲン減少	-	-	-	Not reported	不明
	発熱	Day 4	Day 8	Grade 3	Unlikely	回復
	好中球減少症	Day 4	Day 8	Grade 3	Unlikely	回復
	発熱	Day 11	Day 16	Grade 3	Unlikely	回復
	好中球減少症	Day 11	Day 16	Grade 3	Unlikely	回復
	発熱	Day 21	Day 23	Grade 3	Unlikely	回復
	好中球減少症	Day 21	Day 23	Grade 3	Unlikely	回復
	発熱	Day 31	Day 31	Grade 2	Possible	回復
	発熱	Day 135	Day 137	Grade 3	Unrelated	回復
	好中球減少症	Day 135	Day 137	Grade 3	Unrelated	回復
609/[redacted]・男性・1[redacted]歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	-	-	-	-	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	不明
	高血糖	Day 267	Day 274	Grade 3	-	回復
612/[redacted]・男性・[redacted]歳	筋炎	Day 956	-	Grade 2	Possible	軽快
	蜂巣炎	Day 956	-	Grade 3	Possible	軽快
	発熱性好中球減少症	Day 956	-	Grade 3	Possible	軽快

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
614/[redacted]・男性・1[redacted]歳	急性腎不全	Day 21	Day 42	Grade 5	Possible	回復
	熱性感染症	Day 21	Day 42	-	Possible	回復
	貧血	Day 23	-	-	Possible	未回復
	発疹	Day 23	Day 43	-	Possible	回復
	好中球減少症	Day 23	Day 52	-	Possible	回復
616/[redacted]・男性・1[redacted]歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 23	Day 30	-	Possible	回復
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 23	Day 30	-	Possible	回復
	血中アミラーゼ減少	Day 417	-	-	-	不明
618/[redacted]・男性・1[redacted]歳	副鼻腔炎	Day 86	Day 95	-	Unrelated	回復
621/[redacted]・女性・1[redacted]歳	疾患進行	Day 244	Day 244	-	-	死亡
	高血糖	Day 267	Day 267	Grade 4	Not reported	回復
623/[redacted]・女性・1[redacted]歳	耳感染	Day 1	-	-	-	不明
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	Day 1	-	-	-	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 1	-	-	-	不明
	高血糖	Day 38	Day 39	Grade 3	-	回復
624/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 162	Day 163	Grade 3	Certain	回復
625/[redacted]・女性・2[redacted]歳	蜂巣炎	Day 84	Day 96	Grade 3	Certain	回復
	過敏症	Day 85	Day 87	Grade 1	Certain	回復
629/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 15	Day 36	Grade 3	Not reported	回復
630/[redacted]・男性・1[redacted]歳	疾患進行	-	-	-	Not reported	死亡
633/[redacted]・男性・2[redacted]歳	疾患進行	Day 325	-	-	Not reported	死亡
	感染	Day 325	-	-	Not reported	死亡
	高血糖	Day 325	-	Grade 3	Not reported	不明
634/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 498	-	-	Not reported	不明
640/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	Day 96	-	-	Not reported	不明
641/[redacted]・男性・1[redacted]歳	肺塞栓症	Day 51	Day -39	-	Probable	回復
644/[redacted]・男性・[redacted]歳	血栓症	Day 21	Day 34	Grade 3	Possible	回復
645/[redacted]・男性・[redacted]歳	脱水	Day 155	-	Grade 3	Possible	不明
	嘔吐	Day 155	-	Grade 3	Possible	不明
	下痢	Day 155	-	Grade 3	Possible	不明

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
649/[redacted]・男性・[redacted]歳	感染	Day 7	Day 8	Grade 3	Unrelated	回復
	白血病再発	Day 9	-	-	Unrelated	未回復
	膵炎	Day 23	-	Grade 2	Probable	軽快
652/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	Day 51	Day 52	Grade 2	-	回復
656/[redacted]・男性・[redacted]歳	発熱性好中球減少症	Day 106	Day 112	Grade 3	Unlikely	回復
659/[redacted]・男性・4[redacted]歳	血中クレアチニン増加	Day 45	-	-	Unrelated	未回復
	血中尿素増加	Day 45	-	-	Unrelated	未回復
	体温上昇	Day 45	Day 48	-	Unrelated	回復
663/[redacted]・女性・1[redacted]歳	発熱	Day 96	-	Grade 1	Unlikely	不明
671/[redacted]・男性・1[redacted]歳	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	-	-	Grade 1	Probable	不明
	低カリウム血症	-	-	Grade 3	Unlikely	不明
	血中リン異常	-	-	Grade 4	Unrelated	不明
	プロトロンビン時間延長	-	-	-	Probable	不明
	発熱性好中球減少症	Day 10	-	Grade 3	Unlikely	不明
	敗血症	Day 50	-	Grade 4	Unlikely	不明
	肺感染	Day 50	-	Grade 4	Unlikely	不明
	高血糖	Day 54	Day 55	Grade 3	Possible	不明
	脱水	Day 81	-	Grade 3	Unrelated	不明
673/[redacted]・男性・1[redacted]歳	ヘモグロビン異常	Day 93	-	Grade 3	Unrelated	軽快
	血小板数異常	Day 93	Day 99	Grade 4	Unrelated	回復
	白血球数異常	Day 95	-	Grade 4	Unrelated	軽快
	好中球数異常	Day 95	Day 120	Grade 4	Unrelated	回復
674/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 49	Day 50	Grade 1	Certain	回復
682/[redacted]・女性・1[redacted]歳	高血糖	Day 112	Day 112	Grade 4	Unlikely	回復
	ケトアシドーシス	Day 112	Day 119	-	Unlikely	回復
	高血糖	Day 112	Day 119	Grade 3	Unlikely	回復
686/[redacted]・男性・[redacted]歳	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	Grade 4	Not reported	不明
	アナフィラキシー反応	Day 200	Day 201	Grade 4	Certain	回復
	膵炎	Day 203	Day 203	Grade 3	Not reported	回復
688/[redacted]・男性・1[redacted]歳	仮性嚢胞	Day 46	-	-	Not reported	不明
	膵炎	Day 46	Day 58	Grade 2	Certain	回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
689/[redacted]・男性・[redacted]歳	頭痛	Day 95	Day 101	Grade 3	Unrelated	回復
	発熱	Day 97	Day 98	Grade 1	Unrelated	回復
691/[redacted]・女性・-	過敏症	-	-	-	Not reported	不明
695/[redacted]・男性・-	発熱	-	-	-	-	不明
	汎血球減少症	-	-	-	-	不明
	低血圧	-	-	-	-	不明
	尿閉	Day 182	Day 190	Grade 3	Unlikely	回復
697/[redacted]・女性・5[redacted]歳	疾患進行	-	-	-	Not reported	未回復
	好中球減少症	Day 8	-	Grade 3	Unrelated	未回復
698/[redacted]・女性・-	過敏症	([redacted]/7/12)	-	Grade 2	Probable	未回復
	リパーゼ減少	([redacted]/7/18)	(同年*/8/30)	-	Probable	回復
	好中球減少症	([redacted]/7/29)	(同年*/8/20)	-	Probable	回復
	血小板減少症	([redacted]/7/29)	(同年*/8/20)	-	Probable	回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	([redacted]/8/4)	(同年*/8/16)	-	Probable	回復
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	([redacted]/8/4)	(同年*/8/16)	-	Probable	回復
	深部静脈血栓症	([redacted]/9/5)	(同年*/10/1)	Grade 2	Probable	回復
699/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 48	-	Grade 3	-	不明
700/[redacted]・女性・1[redacted]歳	高トリグリセリド血症	-	Day 241	Grade 4	Possible	回復
	抗利尿ホルモン不適合分泌	-	Day 241	-	Possible	回復
	高血糖	Day 236	Day 241	Grade 4	Possible	回復
708/[redacted]・男性・[redacted]歳	発熱	Day 49	-	-	Unlikely	不明
	好中球減少症	Day 49	-	-	Unlikely	不明
714/[redacted]・女性・[redacted]歳	高血糖	Day 174	Day 193	Grade 4	Not reported	回復
725/[redacted]・男性・[redacted]歳	発熱性好中球減少症	Day 12	Day 22	Grade 3	Unlikely	回復
	過敏症	Day 73	Day 74	Grade 3	Certain	回復
	血中ビリルビン増加	Day 78	Day 82	-	Probable	回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 78	Day 83	-	Probable	回復
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 78	Day 84	-	Probable	回復
	急性膵炎	Day 78	Day 87	Grade 2	Probable	回復
	急性膵炎	Day 78	Day 87	Grade 2	Probable	回復
	盲腸炎	Day 83	Day 101	Grade 3	Possible	回復

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
727/[redacted]・女性・1[redacted]歳	脱水	-	-	-	Not reported	不明
	粘膜の炎症	Day 149	-	Grade 3	Unlikely	回復
733/[redacted]・男性・3[redacted]歳	過敏症	Day 41	Day 41	Grade 2	-	回復
734/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 45	Day 48	Grade 2	Probable	回復
736/[redacted]・男性・[redacted]歳	脱水	Day -357	-	Grade 3	Unrelated	不明
	下痢	Day -357	-	Grade 3	Unrelated	不明
	食欲減退	Day -354	-	Grade 3	Unrelated	不明
	肛門周囲痛	Day -354	-	Grade 3	Unrelated	不明
	ブドウ球菌感染	Day -342	-	Grade 3	Unrelated	不明
	カンジダ症	Day -340	-	Grade 3	Unrelated	不明
	好中球数異常	Day -316	-	Grade 4	Unrelated	軽快
	汎血球減少症	Day -309	-	-	-	軽快
	四肢痛	Day -309	Day -289	-	-	回復
	血小板障害	Day -309	Day -286	Grade 4	Unrelated	回復
	発熱	Day -308	Day -308	-	-	回復
	粘膜の炎症	Day -308	Day -289	Grade 3	Unrelated	回復
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Day -300	Day -289	Grade 3	Unrelated	回復
	好中球数異常	Day -289	-	Grade 3	Unrelated	軽快
	パラインフルエンザウイルス感染	Day -262	-	Grade 3	Unrelated	不明
	発熱性好中球減少症	Day -250	-	Grade 3	Unrelated	不明
738/[redacted]・女性・[redacted]歳	白血球数減少	Day 148	-	Grade 4	Unlikely	未回復
	発熱	Day 148	Day 148	Grade 1	Unlikely	回復
740/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高アンモニア血性脳症	-	-	-	Not reported	不明
744/[redacted]・男性・1[redacted]歳	発熱	Day 25	-	Grade 1	Unlikely	回復
	疼痛	Day 25	-	Grade 2	Unlikely	軽快
	発熱性好中球減少症	Day 131	Day 104	Grade 3	Unlikely	回復
	発熱性好中球減少症	Day 235	-	Grade 4	Unlikely	不明
745/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 58	-	Grade 2	Not reported	不明
746/[redacted]・男性・1[redacted]歳	膵炎	Day 57	Day 69	Grade 2	Probable	回復
747/[redacted]・女性・1[redacted]歳	発熱性好中球減少症	Day 72	Day 74	Grade 3	Unlikely	回復
	気分変化	Day 141	-	Grade 3	Probable	軽快

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
749/[redacted]・男性・[redacted]歳	振戦	Day 1	-	-	Not reported	不明
	紅斑	Day 4	-	-	Not reported	不明
	注射部位紅斑	Day 6	-	-	Not reported	不明
750/[redacted]・男性・[redacted]歳	高血糖	Day 64	-	Grade 3	Not reported	不明
753/[redacted]・男性・[redacted]歳	発熱	Day 1	-	Grade 1	Possible	不明
	痙攣	Day 52	-	Grade 3	Unlikely	回復
754/[redacted]・女性・[redacted]歳	過敏症	Day 30	Day 30	Grade 1	Not reported	回復
755/[redacted]・男性・[redacted]歳	発熱性好中球減少症	Day 28	-	Grade 3	Unlikely	回復
756/[redacted]・男性・1[redacted]歳	感染	Day 14	Day 25	Grade 3	Not reported	回復
775/[redacted]・女性・[redacted]歳	発熱	Day 27	-	Grade 2	Unlikely	不明
	発熱性好中球減少症	Day 27	-	-	Unlikely	不明
	発熱	Day 65	Day 68	-	Unlikely	回復
	発熱性好中球減少症	Day 65	Day 68	-	Unlikely	回復
779/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	Day 6	Day 7	Grade 3	Not reported	回復
780/[redacted]・女性・[redacted]歳	易刺激性	Day 13	Day 14	-	Probable	回復
	腹部不快感	Day 13	Day 14	-	Probable	回復
	嘔吐	Day 13	Day 14	-	Probable	回復
	下痢	Day 13	Day 14	-	Probable	回復
	嗜眠	Day 13	Day 14	-	Probable	回復
	血球数異常	Day 13	Day 14	-	Probable	回復
	アンモニア増加	Day 13	Day 23	-	Probable	回復
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 23	Day 33	Grade 3	Not reported	回復
784/[redacted]・男性・1[redacted]歳	粘膜の炎症	Day 48	-	-	Unlikely	不明
	嘔吐	Day 48	-	-	Unlikely	不明
785/[redacted]・男性・[redacted]歳	発熱	Day 103	Day 105	Grade 2	Unrelated	回復
	水痘	Day 138	Day 155	Grade 2	Unlikely	回復
	発疹	Day 138	Day 155	Grade 2	Unlikely	回復
792/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 43	Day 45	Grade 3	Not reported	回復
795/[redacted]・男性・1[redacted]歳	胆嚢炎	Day 76	Day 80	Grade 3	Unrelated	回復
796/[redacted]・男性・[redacted]歳	発熱性好中球減少症	Day 63	-	-	Possible	不明
	発熱	Day 63	-	-	Possible	不明

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
812/[redacted]・男性・1[redacted]歳	肺塞栓症	Day 46	Day 52	-	Certain	回復
813/[redacted]・男性・1[redacted]歳	神経学的症状	Day 107	-	-	Unlikely	不明
815/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 53	Day 53	Grade 3	Probable	回復
818/[redacted]・男性・[redacted]歳	膵炎	-	-	Grade 3	Possible	未回復
	過敏症	Day 12	Day 12	-	Not reported	回復
	過敏症	Day 12	Day 12	Grade 3	Certain	回復
	膵炎	Day 19	Day 29	Grade 2	Certain	回復
826/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 56	Day 56	Grade 3	Not reported	回復
827/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 32	Day 35	Grade 2	Not reported	回復
	白血病再発	Day 85	-	-	Not reported	不明
837/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 10	-	Grade 3	Not reported	未回復
	膵炎	Day 11	Day 50	Grade 4	Not reported	回復
842/[redacted]・女性・1[redacted]歳	高血糖	Day 43	Day 72	Grade 3	Not reported	回復
844/[redacted]・男性・1[redacted]歳	発熱	Day 28	Day 32	-	Possible	回復
845/[redacted]・女性・1[redacted]歳	過敏症	Day 3	Day 3	Grade 3	Probable	回復
	過敏症	Day 3	Day 3	Grade 3	Not reported	回復
849/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 5	Day 27	Grade 3	Not reported	回復
857/[redacted]・女性・[redacted]歳	高血糖	Day 3	Day 4	Grade 3	Not reported	回復
	肝不全	Day 78	Day 109	Grade 1	Not reported	回復
	肝不全	Day 214	Day 242	Grade 1	Not reported	回復
860/[redacted]・女性・1[redacted]歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 8	Day 57	Grade 3	Unlikely	回復
	発熱	Day 60	-	Grade 3	Unlikely	不明
861/[redacted]・男性・1[redacted]歳	脱水	Day 3	Day 6	Grade 3	Possible	回復
	悪心	Day 3	Day 6	Grade 3	Possible	回復
	嘔吐	Day 3	Day 6	Grade 3	Possible	回復

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
868/[redacted]・男性・[redacted]歳	クロストリジウム感染	Day 56	-	Grade 3	Unrelated	不明
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 62	-	Grade 3	Unlikely	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 62	-	Grade 3	Unlikely	不明
	血小板数異常	Day 64	-	Grade 4	Unlikely	不明
	α溶血性レンサ球菌感染	Day 65	-	Grade 4	Unlikely	不明
	尿路感染	Day 66	-	Grade 3	Unlikely	不明
	敗血症	Day 66	-	Grade 4	Unlikely	不明
	ヘモグロビン異常	Day 66	-	Grade 3	Unlikely	不明
	低カリウム血症	Day 69	-	Grade 3	Unlikely	不明
	発熱性好中球減少症	Day 92	-	Grade 3	Possible	不明
	白血球数減少	Day 92	-	Grade 4	Possible	不明
	血小板数異常	Day 93	-	Grade 4	Possible	不明
	貧血	Day 96	-	Grade 3	Possible	不明
	尿路感染	Day 105	-	Grade 3	Unlikely	不明
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Day 106	-	Grade 3	Possible	不明
876/[redacted]・男性・1[redacted]歳	高血糖	Day 106	Day 106	Grade 3	Unrelated	回復
	膵炎	Day 180	Day 217	Grade 2	Possible	回復
	過敏症	Day 252	Day 253	Grade 2	Probable	回復
889/[redacted]・女性・1[redacted]歳	発熱性好中球減少症	Day 45	-	Grade 3	Unrelated	回復
898/[redacted]・男性・1[redacted]歳	胸痛	-	-	-	Not reported	不明
900/[redacted]・男性・1[redacted]歳	脳虚血	Day 125	Day 126	-	Possible	回復
903/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day -312	Day -310	Grade 3	Certain	回復
	過敏症	Day -311	Day -310	Grade 3	Not reported	回復
904/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 1	Day 1	Grade 3	Certain	回復
	過敏症	Day 1	Day 1	Grade 3	Not reported	回復
911/[redacted]・男性・2[redacted]歳	易感染性宿主の感染	-	-	-	Not reported	死亡
	白血病再発	Day 305	-	-	Not reported	死亡
920/[redacted]・女性・[redacted]歳	発熱	Day 165	-	-	Possible	不明
	好中球減少症	Day 165	-	-	Possible	不明
	肺炎	Day 170	-	-	Not reported	軽快
	肺出血	Day 175	Day 199	-	Not reported	回復

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
932/[redacted]・女性・[redacted]歳	粘膜の炎症	Day 1	Day 10	Grade 3	Unrelated	回復
	脱水	Day 3	Day 8	Grade 2	Unlikely	回復
	痙攣	Day 32	Day 32	Grade 1	Unlikely	回復
	発熱	Day 32	Day 33	Grade 1	Unlikely	回復
	嘔吐	Day 32	Day 33	Grade 1	Unlikely	回復
935/[redacted]・男性・1[redacted]歳	過敏症	Day 107	Day 107	Grade 2	Certain	回復
939/[redacted]・男性・[redacted]歳	過敏症	Day 43	Day 44	Grade 2	Not reported	回復
9001・男性・1[redacted]歳	疾患進行	-	([redacted]/9/8)	-	Unrelated	死亡
	過敏症	([redacted]/9/1)	(翌年*/9/8)	Grade 3	Certain	不明
9002・男性・1[redacted]歳	過敏症	([redacted]/5/15)	(同年*/5/15)	Grade 3	Probable	回復
9003・女性・[redacted]歳	過敏症	([redacted]/6/29)	(同年*/6/30)	Grade 3	Certain	回復
9004・女性・[redacted]歳	過敏症	([redacted]/8/7)	(同年*/8/7)	Grade 3	Certain	回復
9005・男性・[redacted]歳	アナフィラキシー反応	([redacted]/1/8)	-	Grade 4	Certain	不明
9006・女性・1[redacted]歳	過敏症	([redacted]/6/9)	-	-	-	回復
9007・男性・[redacted]歳	不安	([redacted]/10/6)	-	-	Certain	回復
	易刺激性	([redacted]/10/6)	-	-	Certain	回復
	過敏症	([redacted]/10/6)	-	-	Certain	回復
9008・男性・[redacted]歳	過敏症	([redacted]/4/21)	-	Grade 2	Certain	回復
9009・女性・[redacted]歳	アナフィラキシー反応	([redacted]/4/6)	(同年*/4/7)	Grade 4	Certain	回復
	蕁麻疹	([redacted]/4/6)	(同年*/4/7)	-	Certain	回復
	顔面腫脹	([redacted]/4/6)	(同年*/4/7)	-	Certain	回復
	よだれ	([redacted]/4/6)	(同年*/4/7)	-	Certain	回復
	易刺激性	([redacted]/4/6)	(同年*/4/7)	-	Certain	回復
	咳嗽	([redacted]/4/6)	(同年*/4/7)	-	Certain	回復
	レッチング	([redacted]/4/6)	(同年*/4/7)	-	Certain	回復
	喘鳴	([redacted]/4/6)	(同年*/4/7)	-	Certain	回復
9010・-・[redacted]歳	口唇腫脹	([redacted]/8/21)	-	-	-	不明
	全身性皮疹	([redacted]/8/21)	-	-	-	不明

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
9011・男性・2[redacted]歳	アナフィラキシー反応	([redacted]/8/2)	-	Grade 4	Certain	回復
	そう痒症	([redacted]/8/2)	-	-	Certain	回復
	蕁麻疹	([redacted]/8/2)	-	-	Certain	回復
	咳嗽	([redacted]/8/2)	-	-	Certain	回復
	蕁麻疹	([redacted]/8/2)	-	-	Certain	回復
9012・男性・1[redacted]歳	膵炎	([redacted]/4/22)	-	Grade 4	Certain	回復
	腹痛	([redacted]/4/22)	-	-	Not reported	回復
	嘔吐	([redacted]/4/22)	-	-	Not reported	回復
	血中アミラーゼ増加	([redacted]/5/9)	(同年*/5/16)	-	Not reported	回復
	リパーゼ増加	([redacted]/5/9)	(同年*/5/30)	-	Not reported	回復
9013・女性・1[redacted]歳	膵炎	([redacted]/4/8)	-	Grade 3	Certain	回復
	下痢	([redacted]/4/8)	-	-	Certain	回復
	悪心	([redacted]/4/8)	-	-	Certain	回復
	嘔吐	([redacted]/4/8)	-	-	Certain	回復
	腹痛	([redacted]/4/8)	-	-	Certain	回復
9015・男性・1[redacted]歳	低血圧	([redacted]/6/5)	-	-	-	不明
	血栓性静脈炎	([redacted]/6/30)	-	-	Probable	不明
	静脈炎	([redacted]/6/30)	-	Grade 4	Probable	不明
	てんかん重積状態	([redacted]/6/30)	-	-	Probable	不明
9016・女性・1[redacted]歳	感染	([redacted]/12/1)	-	Grade 2	Certain	不明
	菌血症	([redacted]/12/1)	-	-	Certain	不明
9017・男性・1[redacted]歳	血小板減少症	([redacted]/2/24)	-	-	-	不明
	頭蓋内出血	([redacted]/2/24)	(同年*/2/24)	-	Unlikely	死亡
9019・男性・[redacted]歳	感染	([redacted]/5/5)	(同年*/5/19)	Grade 4	Unlikely	回復
	好中球数異常	([redacted]/5/5)	(同年*/5/19)	Grade 4	Unlikely	回復
9020・男性・2[redacted]歳	腎機能障害	([redacted]/7/3)	-	-	Unrelated	死亡
9021・男性・[redacted]歳	脳血管発作	([redacted]/2/1)	-	-	Unrelated	死亡
9022・女性・1[redacted]歳	アナフィラキシー反応	([redacted]/10/29)	-	Grade 4	Probable	軽快
	レンサ球菌性敗血症	([redacted]/11/18)	-	-	Possible	死亡
	虚血性脳卒中	([redacted]/11/19)	-	-	Possible	死亡
9023・女性・[redacted]歳	過敏症	([redacted]/7/28)	(同年*/7/28)	Grade 3	Certain	回復

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日 [1]	有害事象消失日 [1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
9024・女性・[redacted]歳	顔面腫脹	([redacted]/10/7)	-	-	-	回復
	呼吸困難	([redacted]/10/7)	-	-	-	回復
9025・男性・5[redacted]歳	昏睡	([redacted]/8/13)	-	-	Unrelated	死亡
9026・男性・1[redacted]歳	状態悪化	([redacted]/6/26)	(同年*/6/26)	-	Unrelated	死亡
	敗血症	([redacted]/6/26)	(同年*/6/26)	-	Unrelated	死亡
9029・女性・1[redacted]歳	便秘	-	-	-	Unrelated	不明
	直腸出血	-	-	-	Unrelated	不明
	うつ病	-	-	-	Unrelated	不明
	蕁麻疹	([redacted]/1/18)	-	-	Unrelated	不明
	発熱性好中球減少症	([redacted]/1/19)	-	-	Unrelated	不明
	悪寒	([redacted]/1/20)	-	-	Unrelated	不明
	腫脹	([redacted]/1/20)	-	-	Unrelated	不明
	口腔内痛	([redacted]/1/20)	-	-	Unrelated	不明
9031・男性・[redacted]歳	腹水	([redacted]/2/14)	(同年*/3/21)	-	Certain	回復
	食道拡張	([redacted]/2/14)	(同年*/3/21)	-	Certain	回復
	脂肪肝	([redacted]/2/14)	(同年*/3/21)	-	Certain	回復
	高血糖	([redacted]/2/22)	(同年*/2/23)	Grade 3	Certain	回復
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	([redacted]/2/22)	(同年*/3/10)	-	Certain	回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	([redacted]/2/22)	(同年*/3/10)	-	Certain	回復
	壊死性膵炎	([redacted]/2/22)	(同年*/3/23)	Grade 2	Certain	回復
	胸水	([redacted]/2/23)	-	-	Certain	軽快
	アンモニア増加	([redacted]/2/23)	(同年*/3/7)	-	Certain	回復
	浮腫	([redacted]/2/25)	-	-	Certain	回復
	無気肺	([redacted]/2/25)	(同年*/3/21)	-	Certain	回復
	高血糖	([redacted]/2/28)	(同年*/3/8)	Grade 4	Certain	回復
9032・女性・1[redacted]歳	脱水	([redacted]/3/11)	-	Grade 3	Unrelated	不明
	悪心	([redacted]/3/11)	-	Grade 3	Unrelated	不明
	嘔吐	([redacted]/3/11)	-	Grade 2	Unrelated	不明
9033・女性・1[redacted]歳	過敏症	([redacted]/4/7)	-	Grade 3	Certain	不明
	嘔吐	([redacted]/4/7)	-	Grade 1	Certain	不明

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号・性別・年齢	有害事象名（基本語）	有害事象発現日[1]	有害事象消失日[1]	重症度（CTCAE）	関連性	転帰
9037・女性・1[redacted]歳	筋力低下	([redacted]/6/4)	-	Grade 1	Unlikely	軽快
	筋力低下	([redacted]/6/4)	-	Grade 2	Unlikely	軽快
	錯感覚	([redacted]/6/4)	-	Grade 1	Unlikely	軽快
	顔面不全麻痺	([redacted]/6/4)	-	Grade 1	Unlikely	不明
	頭痛	([redacted]/6/4)	-	-	Unlikely	軽快
	発熱	([redacted]/6/4)	-	-	Unlikely	不明
9040・女性・7[redacted]歳	転倒	([redacted]/7/7)	-	Grade 3	Unlikely	回復
	浮動性めまい	([redacted]/7/7)	(同年*/7/8)	Grade 3	Unlikely	回復
	急性腎不全	([redacted]/7/7)	(同年*/7/8)	-	Unlikely	回復
9041・男性・[redacted]歳	過敏症	([redacted]/7/28)	(同年*/7/29)	Grade 3	Certain	回復
9043・男性・[redacted]歳	過敏症	([redacted]/8/15)	(同年*/8/15)	Grade 2	Certain	回復
9044・男性・[redacted]歳	発熱	([redacted]/8/5)	(同年*/8/5)	Grade 1	Unlikely	回復
	好中球減少症	([redacted]/8/5)	(同年*/8/11)	Grade 4	Unlikely	回復
9046・男性・[redacted]歳	発熱性好中球減少症	([redacted]/11/17)	-	Grade 3	Unlikely	不明
9047・男性・[redacted]歳	過敏症	([redacted]/8/24)	-	-	Possible	回復

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Listing 15.2.4.2

1：有害事象発現日及び消失日は，最初の投与日を Day 1 としたときの日数とし，有害事象発現日の年月のみが明らかな場合は，該当月の最終日を有害事象発現日として計算した

有害事象名は，MedDRA version 14.0 の基本語で示した

関連性は，本剤との因果関係を示す：Certain（明らかにあり），Probable（たぶんあり），Possible（ありそうな），Unlikely（ありそうにない），Unrelated（関連なし），Not reported（報告なし）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
ヘモグロビン（g/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	10.72 ± 1.75	-
		最小値，最大値	8.1 , 15.5	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	10.60 ± 1.16	0.43 ± 0.55
		最小値，最大値	9.0 , 12.7	-0.6 , 1.5
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	11.18 ± 1.74	0.00 ± 0.60
		最小値，最大値	8.4 , 14.2	-1.3 , 0.8
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	10.95 ± 1.53	0.59 ± 0.67
		最小値，最大値	8.2 , 14.1	-0.3 , 2.3
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	11.50 ± 2.10	0.20 ± 0.59
		最小値，最大値	8.2 , 14.5	-1.0 , 0.9
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	10.73 ± 1.19	0.66 ± 0.86
		最小値，最大値	8.6 , 12.5	-0.3 , 2.9
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	11.14 ± 1.54	0.55 ± 0.91
		最小値，最大値	8.5 , 13.7	-0.5 , 3.2
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	12.20 ± 2.51	0.50 ± 0.76
		最小値，最大値	8.6 , 14.8	-0.7 , 1.4
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	10.94 ± 1.53	0.62 ± 0.78
		最小値，最大値	8.4 , 13.8	-0.7 , 2.3
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	10.90 ± 1.12	0.40 ± 0.52
		最小値，最大値	8.8 , 12.4	-0.2 , 1.4
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	11.17 ± 1.87	0.46 ± 1.25
		最小値，最大値	7.4 , 14.4	-1.1 , 3.3
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	10.79 ± 1.19	0.11 ± 0.47
		最小値，最大値	8.4 , 12.1	-0.9 , 0.7
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	10.15 ± 1.27	0.15 ± 1.03
		最小値，最大値	7.5 , 11.4	-0.9 , 2.0
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	11.14 ± 1.35	0.48 ± 0.85
		最小値，最大値	8.8 , 13.2	-0.9 , 1.8
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	10.74 ± 2.73	-0.96 ± 0.77
		最小値，最大値	6.7 , 13.7	-1.8 , 0.0
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	10.75 ± 1.25	0.35 ± 1.00
		最小値，最大値	7.7 , 12.9	-1.5 , 1.9

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
ヘモグロビン（g/dL）	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	9.40 ± 1.24	-1.32 ± 1.61
		最小値，最大値	6.7 , 11.5	-4.0 , 2.2
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	9.63 ± 1.15	-1.09 ± 1.41
		最小値，最大値	7.5 , 12.6	-4.4 , 1.4
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
ヘマトクリット（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	31.95 ± 4.96	-
		最小値，最大値	21.5 , 44.6	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	32.17 ± 2.74	2.09 ± 2.52
		最小値，最大値	27.8 , 35.8	-1.6 , 8.2
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	33.20 ± 4.68	-0.37 ± 1.57
		最小値，最大値	25.0 , 41.4	-3.2 , 2.3
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	32.51 ± 3.44	1.70 ± 2.36
		最小値，最大値	26.0 , 38.4	-0.9 , 8.1
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	34.14 ± 6.18	-0.03 ± 1.57
		最小値，最大値	23.8 , 41.7	-2.9 , 1.8
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	32.03 ± 3.07	2.39 ± 2.72
		最小値，最大値	26.5 , 36.1	-1.2 , 7.3
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	32.73 ± 4.26	0.72 ± 2.58
		最小値，最大値	24.4 , 37.5	-3.2 , 7.5
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	36.40 ± 7.09	1.64 ± 2.72
		最小値，最大値	26.2 , 43.2	-1.5 , 6.0
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	32.36 ± 3.81	1.74 ± 2.01
		最小値，最大値	25.2 , 38.4	-2.0 , 6.1
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	32.10 ± 3.49	0.27 ± 1.77
		最小値，最大値	25.1 , 37.9	-1.7 , 4.0
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	32.62 ± 4.54	0.98 ± 3.71
		最小値，最大値	23.0 , 39.8	-4.8 , 8.7
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	31.80 ± 3.64	-0.58 ± 1.33
		最小値，最大値	24.1 , 35.1	-2.6 , 1.5
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	30.27 ± 3.44	0.57 ± 2.86
		最小値，最大値	23.2 , 33.2	-3.3 , 5.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
ヘマトクリット（%）	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	33.20 ± 4.08	1.23 ± 2.84
		最小値，最大値	25.1 , 39.5	-2.6 , 5.6
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	32.26 ± 7.11	-3.12 ± 2.38
		最小値，最大値	20.5 , 38.8	-5.8 , -0.6
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	32.23 ± 3.49	1.68 ± 2.11
		最小値，最大値	23.0 , 36.6	-1.5 , 4.4
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	28.44 ± 3.48	-3.51 ± 4.90
		最小値，最大値	19.6 , 33.3	-11.3 , 10.8
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	29.89 ± 3.44	-2.06 ± 4.36
		最小値，最大値	24.0 , 36.9	-12.9 , 5.3
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
赤血球数（×10^6/μL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	3.500 ± 0.546	-
		最小値，最大値	2.53 , 4.45	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	3.525 ± 0.390	0.186 ± 0.246
		最小値，最大値	2.94 , 4.16	-0.18 , 0.76
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	3.574 ± 0.481	0.002 ± 0.154
		最小値，最大値	2.56 , 4.28	-0.23 , 0.31
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	3.655 ± 0.538	0.231 ± 0.226
		最小値，最大値	2.79 , 4.67	-0.09 , 0.75
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	3.734 ± 0.656	0.093 ± 0.168
		最小値，最大値	2.56 , 4.45	-0.18 , 0.33
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	3.559 ± 0.349	0.304 ± 0.257
		最小値，最大値	2.89 , 4.05	-0.06 , 0.77
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	3.728 ± 0.604	0.172 ± 0.274
		最小値，最大値	2.62 , 4.53	-0.20 , 0.89
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	3.966 ± 0.652	0.288 ± 0.293
		最小値，最大値	3.29 , 4.99	-0.03 , 0.77
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	3.637 ± 0.494	0.258 ± 0.195
		最小値，最大値	2.86 , 4.63	-0.13 , 0.69
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	3.660 ± 0.500	0.139 ± 0.200
		最小値，最大値	2.74 , 4.72	-0.14 , 0.54

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
赤血球数（×10^6/μL）	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	3.658 ± 0.466	0.230 ± 0.354
		最小値，最大値	2.90 , 4.67	-0.24 , 0.99
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	3.610 ± 0.498	0.039 ± 0.151
		最小値，最大値	2.65 , 4.40	-0.22 , 0.22
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	3.393 ± 0.327	0.100 ± 0.294
		最小値，最大値	2.86 , 3.74	-0.31 , 0.58
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	3.700 ± 0.553	0.174 ± 0.314
		最小値，最大値	2.66 , 4.76	-0.22 , 0.62
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	3.568 ± 0.606	-0.240 ± 0.283
		最小値，最大値	2.58 , 4.23	-0.49 , 0.12
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	3.549 ± 0.396	0.190 ± 0.261
		最小値，最大値	2.60 , 4.27	-0.21 , 0.62
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	3.104 ± 0.402	-0.396 ± 0.523
		最小値，最大値	2.08 , 3.88	-1.11 , 1.17
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	3.174 ± 0.427	-0.326 ± 0.434
		最小値，最大値	2.35 , 4.18	-1.09 , 0.45
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
白血球数（×10^3/μL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	5.75 ± 4.56	-
		最小値，最大値	1.8 , 17.8	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	3.58 ± 1.82	-1.57 ± 3.15
		最小値，最大値	1.4 , 8.1	-8.5 , 0.8
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	6.97 ± 3.05	-0.41 ± 5.21
		最小値，最大値	2.3 , 10.9	-13.0 , 5.8
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	4.65 ± 2.41	-0.56 ± 4.69
		最小値，最大値	1.6 , 10.7	-15.0 , 4.3
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	3.54 ± 1.30	-3.89 ± 5.09
		最小値，最大値	1.9 , 5.8	-11.5 , 1.9
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	2.22 ± 1.01	-2.91 ± 5.11
		最小値，最大値	0.9 , 3.6	-16.5 , 0.3
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	3.69 ± 1.63	-3.55 ± 5.38
		最小値，最大値	1.2 , 6.6	-16.6 , 1.5

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
白血球数（×10^3/μL）	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	3.60 ± 2.08	0.32 ± 1.62
		最小値，最大値	1.9 , 6.8	-1.8 , 2.7
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	4.55 ± 1.80	-0.19 ± 3.49
		最小値，最大値	1.5 , 6.8	-9.6 , 3.4
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	3.40 ± 1.42	-3.72 ± 5.01
		最小値，最大値	0.8 , 5.2	-15.7 , 0.7
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	2.81 ± 1.30	-2.02 ± 3.54
		最小値，最大値	0.4 , 5.0	-11.9 , 0.5
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	2.30 ± 0.96	-5.17 ± 5.37
		最小値，最大値	0.6 , 3.6	-16.6 , -0.8
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	2.47 ± 1.46	-2.73 ± 3.97
		最小値，最大値	0.4 , 4.9	-11.1 , 0.7
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	2.68 ± 1.27	-3.77 ± 5.37
		最小値，最大値	0.4 , 4.9	-16.9 , 0.7
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	2.60 ± 1.58	-3.36 ± 4.73
		最小値，最大値	0.5 , 4.3	-11.7 , -0.2
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	2.07 ± 1.01	-1.75 ± 2.58
		最小値，最大値	0.2 , 3.4	-9.5 , 0.8
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	1.18 ± 0.81	-4.58 ± 4.40
		最小値，最大値	0.1 , 3.6	-16.7 , 0.4
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	2.28 ± 0.92	-3.47 ± 4.46
		最小値，最大値	1.1 , 4.7	-16.0 , 1.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
血小板数（×10^4/μL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	30.42 ± 16.70	-
		最小値，最大値	9.0 , 79.0	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	30.87 ± 11.78	-0.88 ± 7.15
		最小値，最大値	18.7 , 59.2	-17.1 , 8.0
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	27.38 ± 16.68	-1.33 ± 6.54
		最小値，最大値	12.2 , 65.4	-13.6 , 10.4
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	29.46 ± 11.32	-2.37 ± 11.14
		最小値，最大値	18.4 , 62.1	-24.9 , 10.7

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
血小板数（×10^4/μL）	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	23.50 ± 15.16	-5.99 ± 9.69
		最小値，最大値	11.2 , 53.3	-25.7 , 6.5
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	27.72 ± 14.57	-4.94 ± 12.74
		最小値，最大値	17.0 , 62.9	-30.0 , 7.0
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	25.98 ± 11.12	-2.62 ± 8.76
		最小値，最大値	10.2 , 47.1	-18.6 , 11.3
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	26.82 ± 17.05	-9.90 ± 9.50
		最小値，最大値	14.6 , 54.2	-24.8 , -0.2
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	25.77 ± 9.32	-6.47 ± 11.32
		最小値，最大値	14.8 , 45.9	-25.8 , 7.7
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	24.42 ± 11.60	-6.44 ± 17.89
		最小値，最大値	11.7 , 41.3	-39.4 , 20.5
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	19.37 ± 8.03	-9.99 ± 12.04
		最小値，最大値	9.0 , 33.7	-31.7 , 4.5
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	20.32 ± 9.59	-9.92 ± 16.70
		最小値，最大値	11.0 , 34.6	-45.4 , 8.6
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	18.73 ± 6.84	-14.07 ± 16.03
		最小値，最大値	9.7 , 30.9	-39.4 , 1.2
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	19.54 ± 8.69	-7.98 ± 13.60
		最小値，最大値	10.0 , 37.9	-41.3 , 10.2
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	18.52 ± 8.78	-18.16 ± 21.37
		最小値，最大値	6.7 , 27.2	-51.8 , 3.1
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	14.96 ± 5.81	-16.68 ± 14.73
		最小値，最大値	5.3 , 25.9	-46.3 , 3.3
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	10.44 ± 4.87	-19.98 ± 15.32
		最小値，最大値	3.0 , 19.5	-60.3 , -0.5
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	19.49 ± 8.12	-10.93 ± 14.43
		最小値，最大値	9.3 , 39.8	-44.4 , 4.9
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
好中球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	55.40 ± 15.38	-
		最小値，最大値	25.0 , 86.0	-

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
好中球（%）	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	55.41 ± 12.26	-0.05 ± 14.50
		最小値，最大値	35.0 , 73.5	-32.1 , 22.5
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	80.22 ± 7.01	23.89 ± 18.68
		最小値，最大値	68.0 , 91.0	-5.0 , 51.0
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	75.07 ± 10.47	18.83 ± 17.64
		最小値，最大値	54.0 , 87.0	-17.0 , 58.0
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	65.91 ± 11.77	9.06 ± 11.59
		最小値，最大値	47.0 , 81.0	-12.0 , 22.0
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	63.73 ± 15.33	6.91 ± 18.65
		最小値，最大値	37.0 , 86.5	-27.0 , 33.5
	Day 6	例数	10	10
		平均値±標準偏差	67.50 ± 18.21	10.55 ± 28.18
		最小値，最大値	40.0 , 87.0	-40.0 , 59.0
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	69.75 ± 16.56	19.25 ± 17.91
		最小値，最大値	53.0 , 92.0	8.0 , 46.0
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	71.02 ± 15.16	13.75 ± 13.77
		最小値，最大値	35.5 , 89.5	-10.3 , 36.5
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	67.30 ± 13.16	13.35 ± 21.89
		最小値，最大値	34.0 , 81.0	-24.0 , 43.0
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	64.82 ± 21.69	7.51 ± 20.66
		最小値，最大値	19.5 , 86.0	-22.0 , 40.5
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	58.01 ± 14.53	3.57 ± 22.82
		最小値，最大値	38.0 , 83.0	-46.0 , 30.0
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	54.90 ± 21.42	0.80 ± 21.01
		最小値，最大値	22.0 , 81.5	-29.0 , 37.0
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	65.04 ± 18.19	7.42 ± 26.25
		最小値，最大値	32.0 , 88.0	-43.0 , 35.0
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	61.75 ± 13.60	11.25 ± 8.14
		最小値，最大値	49.0 , 81.0	4.0 , 22.0
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	48.04 ± 22.30	-7.71 ± 20.23
		最小値，最大値	12.0 , 79.0	-37.0 , 27.0
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	28.23 ± 19.59	-27.17 ± 23.82
		最小値，最大値	0.0 , 76.0	-71.0 , 33.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
好中球（%）	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	40.38 ± 15.47	-15.02 ± 18.61
		最小値，最大値	11.5 , 75.5	-54.0 , 9.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
桿状核球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	2.73 ± 4.88	-
		最小値，最大値	0.0 , 16.0	-
	Day 1	例数	11	11
		平均値±標準偏差	0.27 ± 0.65	-0.23 ± 0.56
		最小値，最大値	0.0 , 2.0	-1.0 , 1.0
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	3.22 ± 4.18	-3.11 ± 4.08
		最小値，最大値	0.0 , 13.0	-10.0 , 1.0
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	0.93 ± 1.49	-0.63 ± 2.95
		最小値，最大値	0.0 , 5.0	-8.0 , 4.0
	Day 4	例数	6	6
		平均値±標準偏差	6.50 ± 11.73	-0.17 ± 9.64
		最小値，最大値	0.0 , 30.0	-14.0 , 14.0
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	1.18 ± 2.35	0.27 ± 2.63
		最小値，最大値	0.0 , 8.0	-4.0 , 7.0
	Day 6	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.60 ± 0.66	-3.85 ± 5.73
		最小値，最大値	0.0 , 2.0	-16.0 , 1.0
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	0.33 ± 0.58	0.00 ± 1.00
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-1.0 , 1.0
	Day 8	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.63 ± 1.13	0.17 ± 1.17
		最小値，最大値	0.0 , 3.0	-1.0 , 3.0
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	1.50 ± 2.59	-4.30 ± 5.48
		最小値，最大値	0.0 , 8.0	-15.0 , 0.0
	Day 10	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.33 ± 0.65	-0.13 ± 0.88
		最小値，最大値	0.0 , 2.0	-1.0 , 2.0
	Day 11	例数	8	8
		平均値±標準偏差	0.88 ± 1.36	-6.38 ± 6.19
		最小値，最大値	0.0 , 4.0	-16.0 , 0.0
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.20 ± 0.63	-0.30 ± 0.63
		最小値，最大値	0.0 , 2.0	-1.0 , 1.0
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	1.17 ± 2.59	-3.79 ± 5.26
		最小値，最大値	0.0 , 9.0	-16.0 , 2.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
桿状核球（%）	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-0.50 ± 0.58
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-1.0 , 0.0
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	0.61 ± 0.71	0.14 ± 0.69
		最小値，最大値	0.0 , 2.0	-1.0 , 2.0
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	2.54 ± 3.42	-0.19 ± 5.29
		最小値，最大値	0.0 , 13.0	-12.0 , 12.0
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	2.29 ± 3.38	-0.44 ± 4.09
		最小値，最大値	0.0 , 13.0	-16.0 , 5.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
分葉核球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	52.67 ± 16.04	-
		最小値，最大値	14.0 , 85.0	-
	Day 1	例数	11	11
		平均値±標準偏差	55.27 ± 13.05	3.09 ± 11.04
		最小値，最大値	33.0 , 73.5	-13.0 , 23.0
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	77.00 ± 9.64	27.00 ± 19.83
		最小値，最大値	60.0 , 91.0	-2.0 , 59.0
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	74.13 ± 10.14	19.47 ± 18.05
		最小値，最大値	54.0 , 87.0	-11.0 , 66.0
	Day 4	例数	6	6
		平均値±標準偏差	58.83 ± 12.21	7.83 ± 14.69
		最小値，最大値	45.0 , 75.0	-8.0 , 31.0
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	62.55 ± 16.67	6.64 ± 18.22
		最小値，最大値	29.0 , 86.0	-26.0 , 33.0
	Day 6	例数	10	10
		平均値±標準偏差	66.90 ± 18.00	14.40 ± 30.00
		最小値，最大値	40.0 , 86.5	-34.0 , 69.0
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	62.00 ± 8.54	10.33 ± 1.15
		最小値，最大値	53.0 , 70.0	9.0 , 11.0
	Day 8	例数	12	12
		平均値±標準偏差	70.00 ± 15.61	15.58 ± 12.23
		最小値，最大値	35.5 , 89.5	-4.5 , 36.5
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	65.80 ± 13.20	17.65 ± 24.02
		最小値，最大値	33.0 , 80.0	-18.0 , 54.0
	Day 10	例数	12	12
		平均値±標準偏差	64.54 ± 22.44	7.25 ± 21.38
		最小値，最大値	19.5 , 86.0	-21.5 , 41.5

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
分葉核球（%）	Day 11	例数	8	8
		平均値±標準偏差	56.25 ± 15.36	8.75 ± 25.60
		最小値，最大値	38.0 , 82.0	-40.0 , 46.0
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	54.70 ± 21.76	1.10 ± 21.22
		最小値，最大値	20.0 , 81.5	-29.0 , 38.0
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	63.88 ± 19.72	11.21 ± 26.11
		最小値，最大値	23.0 , 88.0	-37.0 , 47.0
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	61.75 ± 13.60	11.75 ± 7.63
		最小値，最大値	49.0 , 81.0	5.0 , 22.0
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	47.43 ± 21.94	-7.86 ± 19.99
		最小値，最大値	11.0 , 77.0	-37.0 , 25.0
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	25.69 ± 17.99	-26.98 ± 24.15
		最小値，最大値	0.0 , 72.0	-70.0 , 45.0
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	38.08 ± 15.32	-14.58 ± 18.27
		最小値，最大値	11.5 , 70.5	-49.0 , 18.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
リンパ球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	22.79 ± 13.22	-
		最小値，最大値	5.0 , 51.0	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	27.93 ± 10.76	2.10 ± 11.37
		最小値，最大値	12.0 , 49.0	-13.5 , 25.7
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	8.56 ± 4.16	-9.44 ± 13.30
		最小値，最大値	3.0 , 16.0	-33.0 , 4.0
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	16.63 ± 9.02	-6.03 ± 10.14
		最小値，最大値	7.0 , 38.5	-24.5 , 8.0
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	26.94 ± 12.82	10.09 ± 13.57
		最小値，最大値	14.0 , 47.0	-13.0 , 29.0
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	31.91 ± 16.44	5.36 ± 16.64
		最小値，最大値	10.0 , 62.0	-21.5 , 31.0
	Day 6	例数	10	10
		平均値±標準偏差	30.90 ± 17.90	14.30 ± 17.68
		最小値，最大値	12.5 , 58.0	-12.5 , 49.0
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	29.45 ± 16.31	-1.05 ± 23.84
		最小値，最大値	7.8 , 47.0	-29.2 , 29.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
リンパ球（%）	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	27.52 ± 15.27	4.13 ± 12.32
		最小値，最大値	10.0 , 63.0	-21.5 , 20.0
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	29.75 ± 13.12	8.00 ± 14.25
		最小値，最大値	15.0 , 63.0	-19.0 , 28.0
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	32.79 ± 21.31	8.83 ± 18.91
		最小値，最大値	13.0 , 79.0	-20.0 , 36.5
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	37.30 ± 16.73	19.19 ± 21.05
		最小値，最大値	12.0 , 58.0	-9.0 , 53.0
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	43.40 ± 20.77	17.30 ± 20.50
		最小値，最大値	17.5 , 78.0	-17.5 , 52.0
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	33.21 ± 17.71	13.75 ± 24.28
		最小値，最大値	12.0 , 67.0	-24.0 , 57.0
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	36.75 ± 13.20	12.75 ± 20.21
		最小値，最大値	18.0 , 49.0	-11.0 , 31.0
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	49.11 ± 22.80	21.89 ± 21.22
		最小値，最大値	19.0 , 88.0	-19.0 , 62.0
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	57.83 ± 25.37	35.04 ± 23.30
		最小値，最大値	0.0 , 93.0	-15.0 , 70.0
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	41.17 ± 13.61	18.38 ± 15.66
		最小値，最大値	15.0 , 72.0	-8.0 , 50.5
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
単球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	15.00 ± 7.41	-
		最小値，最大値	5.0 , 32.0	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	14.13 ± 7.06	-1.95 ± 5.65
		最小値，最大値	3.0 , 30.0	-13.0 , 6.1
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	9.89 ± 5.04	-2.67 ± 3.50
		最小値，最大値	3.0 , 20.0	-7.0 , 3.0
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	8.03 ± 4.96	-7.03 ± 6.57
		最小値，最大値	1.0 , 20.0	-16.0 , 10.0
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	6.29 ± 4.15	-10.71 ± 9.29
		最小値，最大値	1.0 , 12.0	-28.0 , 1.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
単球（%）	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	3.73 ± 2.09	-10.86 ± 6.64
		最小値，最大値	1.0 , 8.0	-23.5 , -2.0
	Day 6	例数	10	10
		平均値±標準偏差	1.45 ± 1.01	-13.60 ± 7.72
		最小値，最大値	0.0 , 3.0	-31.0 , -6.5
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.78 ± 1.48	-10.98 ± 6.31
		最小値，最大値	0.0 , 3.0	-19.0 , -5.0
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	1.24 ± 1.77	-15.92 ± 8.15
		最小値，最大値	0.0 , 7.0	-31.0 , -4.4
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	2.85 ± 2.08	-10.20 ± 6.09
		最小値，最大値	0.5 , 7.0	-19.0 , -3.0
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	2.20 ± 2.16	-13.99 ± 8.09
		最小値，最大値	0.0 , 6.1	-26.0 , -4.0
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	4.29 ± 4.62	-9.38 ± 5.68
		最小値，最大値	0.0 , 15.0	-19.0 , -3.0
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	1.55 ± 1.98	-15.90 ± 8.63
		最小値，最大値	0.0 , 6.0	-32.0 , -5.0
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	1.38 ± 1.63	-12.04 ± 5.82
		最小値，最大値	0.0 , 5.0	-24.0 , -5.0
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	1.50 ± 0.58	-16.25 ± 10.21
		最小値，最大値	1.0 , 2.0	-30.0 , -6.0
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	2.29 ± 2.33	-12.43 ± 6.39
		最小値，最大値	0.0 , 9.0	-23.0 , -5.0
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	7.63 ± 5.47	-7.38 ± 8.60
		最小値，最大値	0.0 , 19.0	-27.5 , 7.5
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	15.90 ± 5.12	0.90 ± 7.99
		最小値，最大値	6.5 , 24.0	-15.0 , 13.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
好酸球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	1.56 ± 2.78	-
		最小値，最大値	0.0 , 11.0	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.94 ± 2.28	0.15 ± 1.11
		最小値，最大値	0.0 , 8.0	-2.0 , 3.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
好酸球（%）	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	0.11 ± 0.33	-2.22 ± 3.23
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-10.0 , 0.0
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	0.13 ± 0.35	-0.77 ± 1.93
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-7.0 , 1.0
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	0.14 ± 0.38	-2.29 ± 3.73
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-10.0 , 0.0
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	0.14 ± 0.32	-0.59 ± 1.64
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-5.0 , 1.0
	Day 6	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.10 ± 0.32	-1.15 ± 2.26
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-7.0 , 0.0
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-4.75 ± 4.27
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-11.0 , -2.0
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-0.35 ± 0.97
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-3.5 , 0.0
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.10 ± 0.32	-1.90 ± 2.42
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-7.0 , 0.0
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.15 ± 0.43	-0.35 ± 1.20
		最小値，最大値	0.0 , 1.5	-3.5 , 1.5
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	0.18 ± 0.37	-2.71 ± 3.76
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-11.0 , 0.0
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.05 ± 0.16	-0.55 ± 1.59
		最小値，最大値	0.0 , 0.5	-5.0 , 0.5
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-1.25 ± 2.15
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-7.0 , 0.0
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-4.25 ± 4.79
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-11.0 , 0.0
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	0.04 ± 0.13	-0.79 ± 1.60
		最小値，最大値	0.0 , 0.5	-5.0 , 0.5
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.23 ± 0.42	-1.33 ± 2.85
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-11.0 , 1.0
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.31 ± 0.55	-1.25 ± 2.78
		最小値，最大値	0.0 , 2.0	-11.0 , 1.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
好酸球（%）	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
好塩基球（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	0.94 ± 1.14	-
		最小値，最大値	0.0 , 4.0	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.71 ± 0.66	0.00 ± 1.13
		最小値，最大値	0.0 , 2.0	-1.5 , 2.0
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	0.33 ± 0.71	-0.56 ± 1.74
		最小値，最大値	0.0 , 2.0	-4.0 , 2.0
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	0.10 ± 0.28	-0.87 ± 1.16
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-3.0 , 1.0
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	0.14 ± 0.38	-0.86 ± 1.68
		最小値，最大値	0.0 , 1.0	-4.0 , 1.0
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	0.18 ± 0.46	-0.45 ± 1.13
		最小値，最大値	0.0 , 1.5	-2.5 , 1.5
	Day 6	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.05 ± 0.16	-1.00 ± 0.91
		最小値，最大値	0.0 , 0.5	-3.0 , 0.0
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.03 ± 0.05	-1.48 ± 1.94
		最小値，最大値	0.0 , 0.1	-4.0 , 0.1
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-0.81 ± 0.93
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-2.5 , 0.0
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-0.65 ± 0.94
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-3.0 , 0.0
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-0.92 ± 0.98
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-2.5 , 0.0
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-1.00 ± 1.50
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-4.0 , 0.0
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-0.70 ± 0.92
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-2.5 , 0.0
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-0.79 ± 0.99
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-3.0 , 0.0
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.00 ± 0.00	-1.75 ± 1.71
		最小値，最大値	0.0 , 0.0	-4.0 , 0.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
好塩基球（%）	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	0.04 ± 0.13	-0.71 ± 0.96
		最小値，最大値	0.0 , 0.5	-2.5 , 0.5
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.54 ± 0.79	-0.40 ± 1.41
		最小値，最大値	0.0 , 3.0	-4.0 , 3.0
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.90 ± 0.86	-0.04 ± 0.83
		最小値，最大値	0.0 , 3.0	-1.0 , 2.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
Na（mEq/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	140.2 ± 2.0	-
		最小値，最大値	137 , 145	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	139.5 ± 1.4	-0.8 ± 2.1
		最小値，最大値	138 , 142	-4 , 2
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	139.1 ± 1.1	-1.3 ± 3.0
		最小値，最大値	137 , 140	-8 , 2
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	138.3 ± 1.3	-1.9 ± 2.3
		最小値，最大値	135 , 140	-5 , 2
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	138.6 ± 1.1	-1.9 ± 1.8
		最小値，最大値	138 , 141	-4 , 0
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	137.3 ± 2.2	-3.1 ± 3.0
		最小値，最大値	133 , 140	-9 , 1
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	137.7 ± 1.8	-2.2 ± 2.5
		最小値，最大値	134 , 140	-6 , 2
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	135.6 ± 3.4	-5.2 ± 3.3
		最小値，最大値	131 , 139	-9 , -2
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	136.8 ± 2.0	-3.5 ± 2.8
		最小値，最大値	133 , 139	-7 , 1
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	136.7 ± 0.7	-3.2 ± 2.3
		最小値，最大値	135 , 137	-7 , 0
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	136.2 ± 1.9	-4.4 ± 1.5
		最小値，最大値	133 , 139	-8 , -2
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	136.0 ± 2.0	-3.6 ± 2.1
		最小値，最大値	132 , 138	-8 , -1

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
Na（mEq/L）	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	137.4 ± 1.3	-3.1 ± 2.2
		最小値，最大値	136 , 140	-7 , 0
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	137.5 ± 0.9	-2.1 ± 2.2
		最小値，最大値	136 , 139	-6 , 1
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	136.6 ± 1.9	-4.0 ± 2.9
		最小値，最大値	134 , 139	-9 , -2
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	136.6 ± 1.7	-3.7 ± 2.3
		最小値，最大値	133 , 140	-7 , 2
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	138.4 ± 1.3	-1.8 ± 2.3
		最小値，最大値	135 , 140	-7 , 2
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	140.9 ± 1.7	0.7 ± 2.2
		最小値，最大値	138 , 144	-3 , 4
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
K（mEq/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	4.00 ± 0.31	-
		最小値，最大値	3.1 , 4.6	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	4.13 ± 0.25	0.21 ± 0.43
		最小値，最大値	3.5 , 4.4	-0.6 , 1.0
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	4.08 ± 0.46	-0.02 ± 0.39
		最小値，最大値	3.5 , 4.9	-0.6 , 0.5
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	4.09 ± 0.38	0.11 ± 0.48
		最小値，最大値	3.5 , 4.6	-0.6 , 0.9
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	3.77 ± 0.21	-0.29 ± 0.32
		最小値，最大値	3.5 , 4.2	-0.7 , 0.2
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	4.30 ± 0.38	0.34 ± 0.38
		最小値，最大値	3.7 , 4.8	-0.2 , 0.9
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	4.07 ± 0.50	-0.02 ± 0.46
		最小値，最大値	3.3 , 4.9	-0.8 , 0.7
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	4.56 ± 0.27	0.52 ± 0.29
		最小値，最大値	4.2 , 4.9	0.2 , 0.9
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	4.09 ± 0.49	0.16 ± 0.50
		最小値，最大値	3.3 , 4.7	-0.8 , 0.8

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
K（mEq/L）	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	4.25 ± 0.37	0.22 ± 0.31
		最小値，最大値	3.6 , 4.8	-0.1 , 0.8
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	4.02 ± 0.48	0.05 ± 0.53
		最小値，最大値	3.4 , 4.9	-0.8 , 0.9
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	4.07 ± 0.34	0.01 ± 0.36
		最小値，最大値	3.5 , 4.5	-0.5 , 0.4
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	4.14 ± 0.48	0.22 ± 0.57
		最小値，最大値	3.3 , 5.0	-0.8 , 1.0
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	3.95 ± 0.36	-0.05 ± 0.25
		最小値，最大値	3.5 , 4.7	-0.5 , 0.4
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	4.18 ± 0.47	0.10 ± 0.42
		最小値，最大値	3.5 , 4.7	-0.6 , 0.5
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	4.31 ± 0.57	0.41 ± 0.51
		最小値，最大値	3.2 , 5.2	-0.7 , 1.3
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	4.05 ± 0.26	0.06 ± 0.33
		最小値，最大値	3.7 , 4.6	-0.4 , 0.8
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	4.00 ± 0.29	0.01 ± 0.39
		最小値，最大値	3.3 , 4.5	-0.8 , 0.6
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
Cl（mEq/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	105.2 ± 1.6	-
		最小値，最大値	102 , 109	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	106.0 ± 2.2	-0.1 ± 1.7
		最小値，最大値	102 , 109	-4 , 3
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	104.4 ± 1.6	0.0 ± 2.4
		最小値，最大値	103 , 107	-3 , 5
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	103.1 ± 1.6	-2.5 ± 1.8
		最小値，最大値	100 , 106	-6 , 1
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	103.0 ± 2.9	-1.4 ± 3.0
		最小値，最大値	99 , 108	-5 , 3
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	103.0 ± 1.9	-3.1 ± 2.7
		最小値，最大値	100 , 106	-7 , 2

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
Cl（mEq/L）	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	101.2 ± 2.0	-3.4 ± 2.4
		最小値，最大値	98 , 106	-8 , 1
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	100.0 ± 3.5	-5.6 ± 2.9
		最小値，最大値	97 , 105	-9 , -2
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	101.9 ± 2.8	-3.9 ± 2.5
		最小値，最大値	98 , 109	-6 , 3
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	102.6 ± 2.3	-1.9 ± 2.2
		最小値，最大値	100 , 107	-6 , 1
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	100.6 ± 2.3	-5.1 ± 1.4
		最小値，最大値	97 , 105	-7 , -3
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	99.6 ± 1.9	-4.8 ± 2.2
		最小値，最大値	98 , 103	-8 , -2
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	102.1 ± 2.5	-4.3 ± 2.4
		最小値，最大値	99 , 106	-9 , 0
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	101.0 ± 1.2	-3.3 ± 2.0
		最小値，最大値	99 , 103	-6 , 0
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	101.0 ± 3.5	-4.4 ± 1.9
		最小値，最大値	99 , 107	-7 , -2
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	102.0 ± 2.4	-3.9 ± 1.6
		最小値，最大値	99 , 107	-7 , -2
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	103.2 ± 2.6	-2.0 ± 2.8
		最小値，最大値	98 , 108	-7 , 5
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	106.5 ± 1.8	1.3 ± 2.1
		最小値，最大値	103 , 111	-3 , 4
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
Mg（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	2.03 ± 0.20	-
		最小値，最大値	1.6 , 2.4	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	1.98 ± 0.21	-0.05 ± 0.13
		最小値，最大値	1.4 , 2.2	-0.3 , 0.1
	Day 2	例数	8	8
		平均値±標準偏差	2.14 ± 0.18	0.08 ± 0.18
		最小値，最大値	1.8 , 2.3	-0.3 , 0.3

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
Mg（mg/dL）	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	2.37 ± 0.31	0.32 ± 0.28
		最小値，最大値	1.9 , 3.1	-0.2 , 0.8
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	2.11 ± 0.32	0.11 ± 0.20
		最小値，最大値	1.6 , 2.6	-0.1 , 0.4
	Day 5	例数	10	10
		平均値±標準偏差	2.41 ± 0.23	0.34 ± 0.21
		最小値，最大値	2.1 , 2.9	0.0 , 0.6
	Day 6	例数	10	10
		平均値±標準偏差	2.01 ± 0.25	0.06 ± 0.20
		最小値，最大値	1.5 , 2.3	-0.3 , 0.3
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	2.28 ± 0.15	0.08 ± 0.21
		最小値，最大値	2.2 , 2.5	-0.2 , 0.3
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	2.17 ± 0.23	0.12 ± 0.20
		最小値，最大値	1.7 , 2.7	-0.2 , 0.4
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	2.27 ± 0.13	0.33 ± 0.18
		最小値，最大値	2.0 , 2.4	0.1 , 0.6
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	2.33 ± 0.46	0.24 ± 0.38
		最小値，最大値	1.6 , 3.5	-0.1 , 1.2
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	2.10 ± 0.21	0.13 ± 0.26
		最小値，最大値	1.7 , 2.4	-0.4 , 0.4
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	2.21 ± 0.32	0.19 ± 0.25
		最小値，最大値	1.7 , 2.9	-0.1 , 0.6
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	2.06 ± 0.15	0.07 ± 0.17
		最小値，最大値	1.8 , 2.3	-0.2 , 0.3
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	2.20 ± 0.26	0.13 ± 0.33
		最小値，最大値	1.9 , 2.5	-0.2 , 0.5
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	2.20 ± 0.22	0.11 ± 0.19
		最小値，最大値	1.9 , 2.5	-0.2 , 0.4
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	2.02 ± 0.20	-0.02 ± 0.22
		最小値，最大値	1.6 , 2.3	-0.5 , 0.5
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	2.01 ± 0.19	-0.02 ± 0.17
		最小値，最大値	1.5 , 2.3	-0.4 , 0.4
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
P（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	5.05 ± 0.56	-
		最小値，最大値	4.2 , 6.0	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	5.30 ± 0.44	0.25 ± 0.35
		最小値，最大値	4.5 , 6.1	-0.4 , 0.7
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	4.24 ± 0.74	-0.97 ± 1.05
		最小値，最大値	3.4 , 5.8	-2.3 , 1.3
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	4.83 ± 0.71	-0.10 ± 0.55
		最小値，最大値	3.8 , 6.2	-0.9 , 1.0
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	4.51 ± 0.58	-0.59 ± 0.36
		最小値，最大値	3.9 , 5.6	-1.1 , 0.0
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	4.33 ± 0.64	-0.89 ± 0.70
		最小値，最大値	3.3 , 5.5	-2.2 , 0.6
	Day 6	例数	10	10
		平均値±標準偏差	4.04 ± 0.75	-0.81 ± 0.48
		最小値，最大値	3.0 , 5.3	-1.5 , -0.2
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	4.40 ± 0.82	-0.75 ± 1.21
		最小値，最大値	3.4 , 5.4	-2.3 , 0.4
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	4.27 ± 0.61	-0.65 ± 0.62
		最小値，最大値	3.6 , 5.6	-1.3 , 0.8
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	4.79 ± 0.52	-0.49 ± 0.86
		最小値，最大値	4.0 , 5.7	-1.7 , 0.7
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	4.50 ± 0.55	-0.37 ± 0.50
		最小値，最大値	3.6 , 5.3	-1.2 , 0.6
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	4.43 ± 0.57	-0.80 ± 0.68
		最小値，最大値	3.6 , 5.4	-2.1 , 0.2
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	4.49 ± 0.69	-0.57 ± 0.67
		最小値，最大値	3.4 , 5.6	-1.6 , 0.7
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	4.27 ± 0.58	-0.78 ± 0.60
		最小値，最大値	3.3 , 5.0	-1.6 , 0.3
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	4.60 ± 0.42	-0.28 ± 0.82
		最小値，最大値	4.2 , 5.1	-1.4 , 0.5
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	4.36 ± 0.55	-0.69 ± 0.51
		最小値，最大値	3.7 , 5.3	-1.9 , 0.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
P（mg/dL）	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	4.43 ± 0.53	-0.61 ± 0.48
		最小値，最大値	3.2 , 5.2	-1.7 , 0.3
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	5.08 ± 0.79	0.03 ± 0.57
		最小値，最大値	3.6 , 6.6	-0.9 , 1.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
Ca（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	9.48 ± 0.39	-
		最小値，最大値	8.7 , 10.2	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	9.54 ± 0.31	-0.04 ± 0.23
		最小値，最大値	9.0 , 10.0	-0.5 , 0.2
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	9.22 ± 0.50	-0.13 ± 0.56
		最小値，最大値	8.2 , 9.8	-1.0 , 0.7
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	9.63 ± 0.42	0.06 ± 0.45
		最小値，最大値	8.7 , 10.2	-0.5 , 1.0
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	9.14 ± 0.58	-0.11 ± 0.61
		最小値，最大値	8.3 , 9.9	-0.9 , 0.9
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	9.45 ± 0.45	-0.24 ± 0.48
		最小値，最大値	8.6 , 10.1	-1.0 , 0.4
	Day 6	例数	10	10
		平均値±標準偏差	9.07 ± 0.43	-0.37 ± 0.47
		最小値，最大値	8.5 , 9.7	-1.3 , 0.6
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	9.23 ± 0.87	-0.15 ± 1.20
		最小値，最大値	8.1 , 10.0	-1.8 , 1.0
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	9.17 ± 0.46	-0.45 ± 0.48
		最小値，最大値	8.2 , 9.7	-1.3 , 0.4
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	8.87 ± 0.35	-0.53 ± 0.47
		最小値，最大値	8.2 , 9.3	-1.3 , 0.2
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	9.07 ± 0.46	-0.47 ± 0.63
		最小値，最大値	8.3 , 9.9	-1.2 , 0.9
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	8.91 ± 0.38	-0.46 ± 0.58
		最小値，最大値	8.3 , 9.5	-1.6 , 0.4
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	9.24 ± 0.38	-0.39 ± 0.34
		最小値，最大値	8.5 , 9.7	-0.7 , 0.4

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
Ca（mg/dL）	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	8.97 ± 0.33	-0.44 ± 0.51
		最小値，最大値	8.4 , 9.4	-1.3 , 0.3
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	9.15 ± 1.02	-0.13 ± 1.10
		最小値，最大値	7.8 , 10.2	-1.4 , 1.2
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	8.88 ± 0.46	-0.73 ± 0.45
		最小値，最大値	8.2 , 9.8	-1.7 , 0.0
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	8.95 ± 0.52	-0.53 ± 0.63
		最小値，最大値	7.4 , 10.0	-2.4 , 1.0
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	9.29 ± 0.35	-0.18 ± 0.38
		最小値，最大値	8.7 , 10.0	-0.8 , 0.8
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
BUN（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	8.88 ± 2.95	-
		最小値，最大値	4.0 , 15.8	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	7.63 ± 2.95	-1.56 ± 2.64
		最小値，最大値	3.0 , 13.6	-6.2 , 2.7
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	7.19 ± 3.02	-1.30 ± 2.90
		最小値，最大値	3.0 , 11.7	-5.0 , 3.0
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	18.20 ± 3.39	9.03 ± 3.49
		最小値，最大値	11.7 , 23.7	4.2 , 16.0
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	13.14 ± 4.14	5.00 ± 3.83
		最小値，最大値	9.0 , 21.0	1.0 , 12.0
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	14.84 ± 4.20	4.99 ± 4.33
		最小値，最大値	10.0 , 24.1	-1.9 , 11.2
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	14.85 ± 3.80	6.09 ± 3.36
		最小値，最大値	8.0 , 22.4	0.3 , 11.8
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	13.92 ± 3.57	4.52 ± 2.65
		最小値，最大値	9.0 , 17.6	1.0 , 7.2
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	15.18 ± 4.95	5.91 ± 5.44
		最小値，最大値	6.9 , 24.2	-5.0 , 14.8
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	12.62 ± 3.81	5.07 ± 3.58
		最小値，最大値	7.0 , 18.1	0.0 , 11.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
BUN（mg/dL）	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	16.58 ± 4.16	6.54 ± 4.81
		最小値，最大値	10.1 , 24.4	-1.8 , 16.9
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	14.23 ± 2.96	6.41 ± 2.90
		最小値，最大値	9.0 , 18.1	1.0 , 11.0
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	16.39 ± 4.03	7.00 ± 2.73
		最小値，最大値	12.9 , 26.8	2.8 , 11.0
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	15.63 ± 3.18	7.44 ± 3.04
		最小値，最大値	12.4 , 21.7	3.4 , 14.2
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	14.64 ± 4.46	6.52 ± 4.48
		最小値，最大値	9.0 , 20.2	1.0 , 12.6
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	17.20 ± 3.42	7.56 ± 4.72
		最小値，最大値	8.8 , 23.2	-3.1 , 15.7
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	9.25 ± 4.86	0.37 ± 3.99
		最小値，最大値	2.0 , 22.3	-7.6 , 6.8
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	8.53 ± 2.84	-0.35 ± 3.00
		最小値，最大値	4.6 , 14.7	-7.4 , 5.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
血清クレアチニン（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	0.292 ± 0.106	-
		最小値，最大値	0.14 , 0.52	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.255 ± 0.081	-0.003 ± 0.048
		最小値，最大値	0.16 , 0.41	-0.08 , 0.06
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	0.286 ± 0.122	-0.031 ± 0.056
		最小値，最大値	0.15 , 0.57	-0.12 , 0.06
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	0.279 ± 0.108	-0.001 ± 0.043
		最小値，最大値	0.13 , 0.57	-0.10 , 0.06
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	0.331 ± 0.126	-0.006 ± 0.030
		最小値，最大値	0.20 , 0.56	-0.05 , 0.05
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	0.257 ± 0.088	0.002 ± 0.048
		最小値，最大値	0.16 , 0.44	-0.06 , 0.08
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.336 ± 0.104	0.011 ± 0.052
		最小値，最大値	0.22 , 0.50	-0.09 , 0.11

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
血清クレアチニン（mg/dL）	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	0.334 ± 0.134	0.038 ± 0.060
		最小値，最大値	0.14 , 0.45	-0.01 , 0.14
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.323 ± 0.123	0.040 ± 0.051
		最小値，最大値	0.18 , 0.59	-0.07 , 0.12
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.306 ± 0.112	0.043 ± 0.038
		最小値，最大値	0.20 , 0.58	-0.03 , 0.10
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.337 ± 0.121	0.030 ± 0.072
		最小値，最大値	0.17 , 0.58	-0.10 , 0.15
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	0.327 ± 0.089	0.027 ± 0.038
		最小値，最大値	0.23 , 0.54	-0.05 , 0.09
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.295 ± 0.106	0.038 ± 0.044
		最小値，最大値	0.16 , 0.48	-0.02 , 0.10
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	0.356 ± 0.111	0.049 ± 0.042
		最小値，最大値	0.23 , 0.61	-0.02 , 0.12
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	0.324 ± 0.134	0.022 ± 0.019
		最小値，最大値	0.16 , 0.50	0.00 , 0.05
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	0.336 ± 0.121	0.062 ± 0.048
		最小値，最大値	0.19 , 0.58	-0.02 , 0.16
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.322 ± 0.131	0.030 ± 0.065
		最小値，最大値	0.15 , 0.63	-0.06 , 0.14
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.321 ± 0.105	0.029 ± 0.054
		最小値，最大値	0.14 , 0.57	-0.05 , 0.17
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
AST（IU/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	29.8 ± 12.9	-
		最小値，最大値	18 , 79	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	29.7 ± 14.6	-1.7 ± 7.4
		最小値，最大値	15 , 71	-19 , 12
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	27.1 ± 6.0	-1.9 ± 5.5
		最小値，最大値	20 , 41	-11 , 8
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	21.9 ± 5.3	-4.5 ± 5.6
		最小値，最大値	14 , 32	-19 , 3

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
AST（IU/L）	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	20.3 ± 7.7	-15.9 ± 13.1
		最小値，最大値	14 , 37	-42 , -3
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	19.6 ± 5.4	-8.5 ± 6.8
		最小値，最大値	13 , 29	-24 , -1
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	21.2 ± 9.3	-9.2 ± 13.2
		最小値，最大値	12 , 41	-40 , 17
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	22.8 ± 8.6	-5.6 ± 2.5
		最小値，最大値	17 , 37	-8 , -3
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	21.6 ± 8.4	-8.8 ± 10.6
		最小値，最大値	12 , 43	-36 , 1
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	29.5 ± 16.6	-2.7 ± 15.4
		最小値，最大値	16 , 67	-23 , 27
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	27.1 ± 10.1	-1.4 ± 9.7
		最小値，最大値	14 , 52	-27 , 11
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	30.8 ± 21.4	1.0 ± 17.6
		最小値，最大値	15 , 76	-19 , 36
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	29.3 ± 10.9	-2.9 ± 14.2
		最小値，最大値	15 , 52	-27 , 17
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	29.3 ± 16.4	1.2 ± 12.8
		最小値，最大値	17 , 70	-17 , 30
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	33.0 ± 13.8	-3.2 ± 14.9
		最小値，最大値	17 , 53	-26 , 15
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	29.1 ± 9.0	1.7 ± 12.8
		最小値，最大値	19 , 48	-27 , 30
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	78.6 ± 76.2	48.8 ± 75.3
		最小値，最大値	19 , 350	-21 , 323
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	55.5 ± 35.5	25.7 ± 36.7
		最小値，最大値	20 , 158	-18 , 131
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
ALT（IU/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	32.0 ± 21.1	-
		最小値，最大値	11 , 97	-

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
ALT（IU/L）	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	23.3 ± 21.8	-6.7 ± 8.8
		最小値，最大値	9 , 87	-25 , 4
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	31.7 ± 15.8	-7.7 ± 8.6
		最小値，最大値	12 , 61	-22 , 4
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	19.1 ± 6.9	-4.9 ± 8.8
		最小値，最大値	11 , 35	-25 , 8
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	32.7 ± 25.0	-15.3 ± 12.3
		最小値，最大値	13 , 86	-30 , -2
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	19.4 ± 12.0	-7.1 ± 8.8
		最小値，最大値	10 , 53	-26 , 6
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	29.2 ± 20.1	-6.5 ± 21.5
		最小値，最大値	13 , 74	-28 , 52
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	30.8 ± 24.5	0.8 ± 10.9
		最小値，最大値	13 , 73	-12 , 16
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	28.4 ± 19.3	-0.3 ± 14.4
		最小値，最大値	12 , 81	-20 , 36
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	46.5 ± 40.6	7.8 ± 31.7
		最小値，最大値	16 , 139	-26 , 82
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	33.9 ± 21.3	5.8 ± 15.7
		最小値，最大値	14 , 87	-20 , 38
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	61.2 ± 65.1	23.7 ± 54.1
		最小値，最大値	14 , 182	-29 , 125
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	47.2 ± 28.3	16.9 ± 13.4
		最小値，最大値	16 , 109	-2 , 40
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	64.1 ± 65.4	29.8 ± 57.0
		最小値，最大値	16 , 226	-29 , 169
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	66.8 ± 41.1	28.8 ± 22.0
		最小値，最大値	22 , 114	7 , 65
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	52.9 ± 31.5	28.1 ± 25.0
		最小値，最大値	20 , 143	-13 , 86
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	116.5 ± 101.6	84.5 ± 98.3
		最小値，最大値	20 , 469	-16 , 433

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
ALT（IU/L）	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	92.0 ± 71.5	60.0 ± 71.0
		最小値，最大値	19 , 267	-13 , 231
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
ALP（IU/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	495.5 ± 145.4	-
		最小値，最大値	286 , 870	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	457.8 ± 106.0	5.3 ± 39.9
		最小値，最大値	238 , 572	-48 , 88
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	518.1 ± 186.3	-9.3 ± 43.0
		最小値，最大値	316 , 854	-102 , 45
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	473.8 ± 133.7	1.1 ± 31.9
		最小値，最大値	240 , 748	-55 , 59
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	468.7 ± 148.5	-28.6 ± 74.6
		最小値，最大値	262 , 709	-170 , 36
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	525.5 ± 170.5	27.4 ± 44.2
		最小値，最大値	261 , 868	-41 , 116
	Day 6	例数	12	12
		平均値±標準偏差	523.8 ± 172.1	29.6 ± 101.9
		最小値，最大値	250 , 792	-182 , 161
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	583.5 ± 170.0	-1.5 ± 31.8
		最小値，最大値	463 , 833	-37 , 36
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	522.9 ± 150.9	48.8 ± 80.3
		最小値，最大値	266 , 776	-96 , 194
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	576.3 ± 190.3	45.7 ± 106.7
		最小値，最大値	262 , 887	-170 , 175
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	484.8 ± 124.9	12.8 ± 88.2
		最小値，最大値	284 , 679	-100 , 171
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	510.3 ± 172.9	-19.8 ± 86.2
		最小値，最大値	246 , 762	-186 , 71
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	426.0 ± 93.6	-26.1 ± 76.4
		最小値，最大値	270 , 533	-113 , 105
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	512.1 ± 200.4	-7.0 ± 136.2
		最小値，最大値	232 , 855	-200 , 361

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
ALP（IU/L）	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	333.0 ± 40.5	-177.5 ± 40.6
		最小値，最大値	290 , 371	-217 , -140
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	413.6 ± 137.0	-80.1 ± 113.5
		最小値，最大値	236 , 649	-265 , 155
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	268.0 ± 70.9	-227.6 ± 97.1
		最小値，最大値	175 , 441	-441 , -43
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	370.5 ± 109.4	-125.0 ± 89.2
		最小値，最大値	251 , 665	-311 , 28
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
総ビリルビン（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	0.447 ± 0.188	-
		最小値，最大値	0.20 , 1.06	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.367 ± 0.115	0.008 ± 0.090
		最小値，最大値	0.20 , 0.60	-0.10 , 0.20
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	0.642 ± 0.247	0.118 ± 0.186
		最小値，最大値	0.40 , 1.13	-0.10 , 0.50
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	0.660 ± 0.199	0.233 ± 0.199
		最小値，最大値	0.50 , 1.10	-0.10 , 0.60
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	0.813 ± 0.424	0.281 ± 0.283
		最小値，最大値	0.40 , 1.40	0.00 , 0.80
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	0.773 ± 0.313	0.436 ± 0.344
		最小値，最大値	0.40 , 1.50	0.10 , 1.20
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.792 ± 0.263	0.300 ± 0.289
		最小値，最大値	0.40 , 1.30	-0.10 , 0.90
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	0.680 ± 0.336	0.196 ± 0.124
		最小値，最大値	0.30 , 1.22	0.00 , 0.30
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.523 ± 0.213	0.115 ± 0.212
		最小値，最大値	0.20 , 1.00	-0.10 , 0.70
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.930 ± 0.430	0.510 ± 0.354
		最小値，最大値	0.40 , 2.00	0.20 , 1.40
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	1.045 ± 0.411	0.572 ± 0.352
		最小値，最大値	0.40 , 1.70	0.00 , 1.10

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
総ビリルビン（mg/dL）	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	1.386 ± 0.395	0.934 ± 0.340
		最小値，最大値	0.67 , 2.10	0.31 , 1.50
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.820 ± 0.525	0.500 ± 0.529
		最小値，最大値	0.40 , 2.20	0.10 , 1.90
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	1.367 ± 0.458	0.867 ± 0.474
		最小値，最大値	0.90 , 2.30	0.40 , 1.80
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.728 ± 0.126	0.173 ± 0.382
		最小値，最大値	0.60 , 0.90	-0.37 , 0.50
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	0.700 ± 0.204	0.307 ± 0.169
		最小値，最大値	0.40 , 1.10	0.10 , 0.60
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.671 ± 0.164	0.225 ± 0.219
		最小値，最大値	0.40 , 1.00	-0.32 , 0.60
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.530 ± 0.206	0.083 ± 0.186
		最小値，最大値	0.20 , 1.20	-0.25 , 0.60
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
LDH（IU/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	299.6 ± 90.2	-
		最小値，最大値	203 , 598	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	253.7 ± 47.5	-26.0 ± 31.8
		最小値，最大値	198 , 347	-98 , 41
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	321.6 ± 97.4	-22.2 ± 34.3
		最小値，最大値	224 , 523	-75 , 8
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	248.7 ± 43.2	-40.3 ± 42.9
		最小値，最大値	158 , 326	-130 , 23
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	249.7 ± 54.0	-80.3 ± 80.7
		最小値，最大値	196 , 346	-252 , -20
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	217.0 ± 37.0	-61.6 ± 38.1
		最小値，最大値	136 , 258	-147 , -18
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	233.8 ± 31.3	-96.9 ± 101.4
		最小値，最大値	176 , 284	-354 , 2
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	209.2 ± 6.1	-45.8 ± 36.7
		最小値，最大値	199 , 215	-92 , -5

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
LDH（IU/L）	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	203.2 ± 30.7	-71.6 ± 39.7
		最小値，最大値	151 , 245	-148 , -25
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	222.5 ± 23.6	-120.3 ± 102.7
		最小値，最大値	190 , 256	-374 , -29
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	214.3 ± 47.7	-53.5 ± 47.5
		最小値，最大値	144 , 324	-138 , 48
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	219.1 ± 38.1	-131.6 ± 90.1
		最小値，最大値	159 , 266	-332 , -61
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	223.4 ± 48.6	-50.3 ± 46.5
		最小値，最大値	138 , 300	-125 , 24
	Day 13	例数	12	12
		平均値±標準偏差	243.4 ± 47.2	-85.8 ± 92.4
		最小値，最大値	168 , 311	-331 , 25
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	208.8 ± 46.2	-60.8 ± 37.7
		最小値，最大値	137 , 263	-113 , -23
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	271.5 ± 118.0	4.2 ± 114.5
		最小値，最大値	182 , 644	-108 , 368
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	327.3 ± 102.9	27.6 ± 110.3
		最小値，最大値	188 , 566	-237 , 282
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	317.3 ± 79.5	17.7 ± 86.4
		最小値，最大値	181 , 484	-323 , 138
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
血清アルブミン（g/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	4.29 ± 0.34	-
		最小値，最大値	3.5 , 5.0	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	4.08 ± 0.31	-0.14 ± 0.27
		最小値，最大値	3.6 , 4.6	-0.5 , 0.2
	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	4.37 ± 0.42	0.09 ± 0.38
		最小値，最大値	3.7 , 5.1	-0.5 , 0.8
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	4.45 ± 0.28	0.12 ± 0.21
		最小値，最大値	4.1 , 5.1	-0.3 , 0.4
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	4.07 ± 0.39	-0.17 ± 0.21
		最小値，最大値	3.4 , 4.5	-0.6 , 0.1

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
血清アルブミン（g/dL）	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	4.37 ± 0.28	0.08 ± 0.33
		最小値，最大値	3.9 , 4.7	-0.6 , 0.5
	Day 6	例数	12	12
		平均値±標準偏差	4.02 ± 0.27	-0.26 ± 0.16
		最小値，最大値	3.7 , 4.6	-0.6 , 0.0
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	4.16 ± 0.35	-0.22 ± 0.25
		最小値，最大値	3.6 , 4.5	-0.6 , 0.1
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	3.98 ± 0.34	-0.35 ± 0.32
		最小値，最大値	3.2 , 4.4	-1.0 , 0.3
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	3.76 ± 0.25	-0.37 ± 0.24
		最小値，最大値	3.2 , 4.1	-0.8 , -0.1
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	3.90 ± 0.31	-0.48 ± 0.30
		最小値，最大値	3.5 , 4.4	-0.9 , 0.3
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	3.63 ± 0.27	-0.57 ± 0.37
		最小値，最大値	3.1 , 4.0	-1.2 , -0.1
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	3.76 ± 0.25	-0.48 ± 0.24
		最小値，最大値	3.3 , 4.0	-0.8 , -0.1
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	3.75 ± 0.29	-0.55 ± 0.36
		最小値，最大値	3.3 , 4.2	-1.2 , 0.0
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	3.50 ± 0.49	-0.80 ± 0.22
		最小値，最大値	2.9 , 3.9	-1.1 , -0.6
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	3.51 ± 0.20	-0.80 ± 0.23
		最小値，最大値	3.2 , 3.9	-1.3 , -0.4
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	3.56 ± 0.34	-0.73 ± 0.40
		最小値，最大値	2.9 , 4.2	-1.5 , -0.1
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	3.98 ± 0.28	-0.31 ± 0.25
		最小値，最大値	3.5 , 4.5	-0.8 , 0.1
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
血清総蛋白（g/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	6.33 ± 0.30	-
		最小値，最大値	5.7 , 6.8	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	6.16 ± 0.36	-0.20 ± 0.42
		最小値，最大値	5.7 , 6.6	-0.6 , 0.7

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
血清総蛋白（g/dL）	Day 2	例数	9	9
		平均値±標準偏差	6.27 ± 0.44	0.03 ± 0.31
		最小値，最大値	5.5 , 6.8	-0.5 , 0.5
	Day 3	例数	15	15
		平均値±標準偏差	6.45 ± 0.29	0.03 ± 0.38
		最小値，最大値	6.0 , 7.1	-0.6 , 0.8
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	5.93 ± 0.54	-0.24 ± 0.29
		最小値，最大値	5.3 , 6.8	-0.7 , 0.1
	Day 5	例数	11	11
		平均値±標準偏差	6.29 ± 0.39	-0.09 ± 0.38
		最小値，最大値	5.6 , 6.9	-0.9 , 0.4
	Day 6	例数	13	13
		平均値±標準偏差	5.91 ± 0.45	-0.45 ± 0.39
		最小値，最大値	5.3 , 6.7	-0.9 , 0.4
	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	6.02 ± 0.57	-0.32 ± 0.42
		最小値，最大値	5.6 , 6.9	-0.8 , 0.2
	Day 8	例数	13	13
		平均値±標準偏差	5.82 ± 0.40	-0.62 ± 0.44
		最小値，最大値	4.9 , 6.4	-1.5 , 0.2
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	5.46 ± 0.38	-0.69 ± 0.43
		最小値，最大値	5.0 , 6.2	-1.3 , 0.1
	Day 10	例数	13	13
		平均値±標準偏差	5.68 ± 0.36	-0.75 ± 0.36
		最小値，最大値	5.2 , 6.3	-1.3 , 0.0
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	5.31 ± 0.28	-0.90 ± 0.41
		最小値，最大値	5.0 , 5.7	-1.5 , -0.4
	Day 12	例数	10	10
		平均値±標準偏差	5.58 ± 0.20	-0.77 ± 0.23
		最小値，最大値	5.3 , 6.0	-1.1 , -0.5
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	5.50 ± 0.36	-0.82 ± 0.44
		最小値，最大値	5.0 , 6.0	-1.5 , 0.0
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	5.45 ± 0.47	-0.85 ± 0.13
		最小値，最大値	4.9 , 6.0	-1.0 , -0.7
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	5.32 ± 0.26	-1.08 ± 0.21
		最小値，最大値	5.0 , 5.8	-1.5 , -0.8
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	5.53 ± 0.40	-0.80 ± 0.43
		最小値，最大値	4.9 , 6.3	-1.8 , -0.2
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	5.99 ± 0.37	-0.33 ± 0.31
		最小値，最大値	5.3 , 6.9	-1.0 , 0.1

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
血清総蛋白（g/dL）	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
血清尿酸（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	4.26 ± 1.25	-
		最小値，最大値	2.2 , 7.4	-
	Day 1	例数	11	11
		平均値±標準偏差	4.27 ± 1.03	-0.13 ± 0.89
		最小値，最大値	2.2 , 5.7	-1.8 , 1.2
	Day 2	例数	6	6
		平均値±標準偏差	3.58 ± 1.66	-0.53 ± 1.46
		最小値，最大値	1.7 , 6.6	-2.2 , 1.6
	Day 3	例数	8	8
		平均値±標準偏差	4.83 ± 1.89	0.34 ± 1.05
		最小値，最大値	3.1 , 9.3	-1.8 , 1.9
	Day 4	例数	3	3
		平均値±標準偏差	2.83 ± 0.76	-1.13 ± 0.55
		最小値，最大値	2.3 , 3.7	-1.7 , -0.6
	Day 5	例数	3	3
		平均値±標準偏差	3.30 ± 0.90	-1.50 ± 0.36
		最小値，最大値	2.4 , 4.2	-1.9 , -1.2
	Day 6	例数	6	6
		平均値±標準偏差	2.68 ± 0.61	-1.48 ± 0.83
		最小値，最大値	1.9 , 3.4	-2.6 , -0.6
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	2.20 ± 1.13	-1.87 ± 1.11
		最小値，最大値	1.5 , 3.5	-2.9 , -0.7
	Day 8	例数	11	11
		平均値±標準偏差	2.92 ± 0.95	-1.35 ± 0.71
		最小値，最大値	1.4 , 4.2	-2.8 , -0.4
	Day 9	例数	8	8
		平均値±標準偏差	4.11 ± 1.55	-0.01 ± 1.60
		最小値，最大値	2.5 , 6.9	-2.6 , 1.9
	Day 10	例数	5	5
		平均値±標準偏差	5.12 ± 2.39	-0.38 ± 1.44
		最小値，最大値	2.9 , 9.2	-1.9 , 1.8
	Day 11	例数	6	6
		平均値±標準偏差	3.10 ± 1.07	-0.85 ± 1.25
		最小値，最大値	1.9 , 4.4	-3.0 , 0.3
	Day 12	例数	3	3
		平均値±標準偏差	2.83 ± 0.64	-1.90 ± 0.87
		最小値，最大値	2.1 , 3.2	-2.9 , -1.3
	Day 13	例数	6	6
		平均値±標準偏差	3.13 ± 0.98	-1.67 ± 0.83
		最小値，最大値	2.1 , 5.0	-2.7 , -0.8
	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	2.10 ± 0.62	-1.03 ± 0.25
		最小値，最大値	1.4 , 2.6	-1.3 , -0.8

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
血清尿酸（mg/dL）	Day 15	例数	12	12
		平均値±標準偏差	3.27 ± 1.04	-1.18 ± 0.92
		最小値，最大値	1.8 , 5.7	-3.4 , 0.2
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	3.47 ± 1.04	-0.79 ± 1.08
		最小値，最大値	1.5 , 5.4	-2.9 , 0.8
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	4.32 ± 1.18	0.06 ± 1.10
		最小値，最大値	2.0 , 6.2	-1.5 , 2.1
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
アンモニア（μg/dL）	ベースライン	例数	23	-
		平均値±標準偏差	43.8 ± 14.0	-
		最小値，最大値	24 , 87	-
	Day 1	例数	10	9
		平均値±標準偏差	49.3 ± 21.4	-1.5 ± 18.1
		最小値，最大値	25 , 94	-29 , 23
	Day 2	例数	3	3
		平均値±標準偏差	42.6 ± 1.7	-14.8 ± 24.1
		最小値，最大値	41 , 44	-43 , 0
	Day 3	例数	4	4
		平均値±標準偏差	422.8 ± 397.2	387.0 ± 388.5
		最小値，最大値	187 , 1017	150 , 967
	Day 4	例数	2	2
		平均値±標準偏差	208.0 ± 72.1	170.5 ± 71.4
		最小値，最大値	157 , 259	120 , 221
	Day 5	例数	1	1
		平均値±標準偏差	78.0	37.0
		最小値，最大値	78 , 78	37 , 37
	Day 6	例数	5	5
		平均値±標準偏差	385.2 ± 125.8	342.1 ± 118.9
		最小値，最大値	283 , 601	246 , 547
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	301.7 ± 149.2	266.3 ± 140.9
		最小値，最大値	138 , 430	114 , 392
	Day 8	例数	11	10
		平均値±標準偏差	300.8 ± 82.6	254.9 ± 86.8
		最小値，最大値	189 , 483	140 , 455
	Day 9	例数	6	6
		平均値±標準偏差	215.8 ± 124.4	165.0 ± 126.3
		最小値，最大値	75 , 387	32 , 344
	Day 10	例数	4	4
		平均値±標準偏差	294.2 ± 163.7	259.7 ± 155.4
		最小値，最大値	175 , 530	148 , 480
	Day 11	例数	2	2
		平均値±標準偏差	206.5 ± 51.6	169.0 ± 50.9
		最小値，最大値	170 , 243	133 , 205

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
アンモニア（μg/dL）	Day 12	例数	2	2
		平均値±標準偏差	287.0 ± 41.0	245.5 ± 41.7
		最小値，最大値	258 , 316	216 , 275
	Day 13	例数	4	4
		平均値±標準偏差	156.3 ± 72.2	112.8 ± 65.5
		最小値，最大値	77 , 250	39 , 196
	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	372.3 ± 117.3	331.0 ± 120.4
		最小値，最大値	276 , 503	232 , 465
	Day 15	例数	13	12
		平均値±標準偏差	155.4 ± 79.9	106.8 ± 77.9
		最小値，最大値	70 , 346	31 , 296
	Day 20	例数	23	22
		平均値±標準偏差	56.7 ± 20.8	11.7 ± 22.7
		最小値，最大値	29 , 109	-27 , 54
	Day 28	例数	24	23
		平均値±標準偏差	54.1 ± 19.3	10.1 ± 21.6
		最小値，最大値	23 , 111	-19 , 61
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
アミラーゼ（IU/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	68.7 ± 26.2	-
		最小値，最大値	35 , 131	-
	Day 1	例数	11	11
		平均値±標準偏差	66.5 ± 27.4	-0.1 ± 10.9
		最小値，最大値	35 , 115	-15 , 22
	Day 2	例数	5	5
		平均値±標準偏差	49.2 ± 12.6	-8.6 ± 10.4
		最小値，最大値	34 , 64	-19 , 7
	Day 3	例数	7	7
		平均値±標準偏差	54.6 ± 22.3	-18.0 ± 8.8
		最小値，最大値	30 , 90	-35 , -7
	Day 4	例数	5	5
		平均値±標準偏差	46.8 ± 10.7	-16.6 ± 10.9
		最小値，最大値	37 , 63	-31 , -3
	Day 5	例数	4	4
		平均値±標準偏差	51.3 ± 32.8	-14.5 ± 7.0
		最小値，最大値	23 , 98	-22 , -8
	Day 6	例数	11	11
		平均値±標準偏差	54.1 ± 20.1	-5.1 ± 16.2
		最小値，最大値	27 , 100	-26 , 21
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	71.0 ± 29.3	-16.7 ± 47.5
		最小値，最大値	48 , 104	-70 , 21
	Day 8	例数	12	12
		平均値±標準偏差	64.3 ± 24.7	-5.7 ± 21.4
		最小値，最大値	27 , 102	-53 , 37

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
アミラーゼ（IU/L）	Day 9	例数	8	8
		平均値±標準偏差	60.5 ± 20.2	2.3 ± 10.9
		最小値，最大値	28 , 90	-17 , 12
	Day 10	例数	6	6
		平均値±標準偏差	86.7 ± 31.4	1.8 ± 24.0
		最小値，最大値	34 , 124	-21 , 41
	Day 11	例数	7	7
		平均値±標準偏差	62.7 ± 15.0	2.6 ± 14.3
		最小値，最大値	49 , 92	-28 , 15
	Day 12	例数	3	3
		平均値±標準偏差	78.7 ± 46.0	13.0 ± 36.7
		最小値，最大値	26 , 111	-19 , 53
	Day 13	例数	9	9
		平均値±標準偏差	67.6 ± 13.2	10.8 ± 13.6
		最小値，最大値	49 , 84	-18 , 24
	Day 14	例数	4	4
		平均値±標準偏差	89.3 ± 19.7	12.0 ± 40.6
		最小値，最大値	63 , 109	-44 , 52
	Day 15	例数	12	12
		平均値±標準偏差	79.0 ± 31.8	8.7 ± 21.5
		最小値，最大値	34 , 127	-20 , 65
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	100.8 ± 53.2	32.0 ± 46.1
		最小値，最大値	31 , 215	-30 , 163
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	63.4 ± 31.2	-5.3 ± 21.0
		最小値，最大値	26 , 158	-44 , 52
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
リパーゼ（U/L）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	19.04 ± 13.36	-
		最小値，最大値	4.0 , 78.0	-
	Day 1	例数	10	10
		平均値±標準偏差	15.90 ± 3.07	0.80 ± 2.10
		最小値，最大値	11.0 , 22.0	-3.0 , 4.0
	Day 2	例数	3	3
		平均値±標準偏差	13.00 ± 2.65	-2.67 ± 1.53
		最小値，最大値	11.0 , 16.0	-4.0 , -1.0
	Day 3	例数	4	4
		平均値±標準偏差	13.75 ± 1.50	-6.75 ± 4.99
		最小値，最大値	13.0 , 16.0	-12.0 , -2.0
	Day 4	例数	2	2
		平均値±標準偏差	12.50 ± 2.12	-9.00 ± 7.07
		最小値，最大値	11.0 , 14.0	-14.0 , -4.0
	Day 5	例数	1	1
		平均値±標準偏差	7.00	-6.00
		最小値，最大値	7.0 , 7.0	-6.0 , -6.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
リパーゼ（U/L）	Day 6	例数	4	4
		平均値±標準偏差	5.25 ± 4.03	-7.75 ± 6.18
		最小値，最大値	2.0 , 11.0	-13.0 , -1.0
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	21.67 ± 15.14	-16.67 ± 19.50
		最小値，最大値	11.0 , 39.0	-39.0 , -3.0
	Day 8	例数	10	10
		平均値±標準偏差	10.10 ± 1.52	-5.20 ± 2.44
		最小値，最大値	8.0 , 13.0	-10.0 , -2.0
	Day 9	例数	4	4
		平均値±標準偏差	11.00 ± 1.83	-4.00 ± 2.83
		最小値，最大値	9.0 , 13.0	-8.0 , -2.0
	Day 10	例数	4	4
		平均値±標準偏差	20.75 ± 12.23	-15.50 ± 16.01
		最小値，最大値	13.0 , 39.0	-39.0 , -3.0
	Day 11	例数	2	2
		平均値±標準偏差	12.50 ± 0.71	-9.00 ± 4.24
		最小値，最大値	12.0 , 13.0	-12.0 , -6.0
	Day 12	例数	2	2
		平均値±標準偏差	10.50 ± 3.54	-3.50 ± 2.12
		最小値，最大値	8.0 , 13.0	-5.0 , -2.0
	Day 13	例数	4	4
		平均値±標準偏差	8.75 ± 8.73	-5.25 ± 6.40
		最小値，最大値	2.0 , 21.0	-12.0 , 2.0
	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	13.67 ± 2.08	-3.67 ± 2.08
		最小値，最大値	12.0 , 16.0	-6.0 , -2.0
	Day 15	例数	11	11
		平均値±標準偏差	13.45 ± 4.23	-2.64 ± 3.91
		最小値，最大値	9.0 , 23.0	-8.0 , 4.0
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	18.63 ± 10.36	-0.42 ± 7.29
		最小値，最大値	3.0 , 53.0	-25.0 , 10.0
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	18.54 ± 13.86	-0.50 ± 5.18
		最小値，最大値	4.0 , 74.0	-10.0 , 16.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
直接ビリルビン（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	0.088 ± 0.060	-
		最小値，最大値	0.00 , 0.20	-
	Day 1	例数	11	11
		平均値±標準偏差	0.091 ± 0.030	-0.018 ± 0.040
		最小値，最大値	0.00 , 0.10	-0.10 , 0.00
	Day 2	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.050 ± 0.058	0.000 ± 0.000
		最小値，最大値	0.00 , 0.10	0.00 , 0.00

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
直接ビリルビン（mg/dL）	Day 3	例数	7	7
		平均値±標準偏差	0.143 ± 0.053	0.057 ± 0.053
		最小値，最大値	0.10 , 0.20	0.00 , 0.10
	Day 4	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.125 ± 0.189	0.050 ± 0.100
		最小値，最大値	0.00 , 0.40	0.00 , 0.20
	Day 5	例数	5	5
		平均値±標準偏差	0.240 ± 0.241	0.140 ± 0.195
		最小値，最大値	0.00 , 0.50	0.00 , 0.40
	Day 6	例数	11	11
		平均値±標準偏差	0.145 ± 0.137	0.064 ± 0.081
		最小値，最大値	0.00 , 0.40	0.00 , 0.20
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.053 ± 0.046	-0.003 ± 0.005
		最小値，最大値	0.00 , 0.10	-0.01 , 0.00
	Day 8	例数	11	11
		平均値±標準偏差	0.145 ± 0.104	0.036 ± 0.081
		最小値，最大値	0.00 , 0.40	-0.10 , 0.20
	Day 9	例数	6	6
		平均値±標準偏差	0.217 ± 0.194	0.133 ± 0.137
		最小値，最大値	0.10 , 0.60	0.00 , 0.40
	Day 10	例数	6	6
		平均値±標準偏差	0.235 ± 0.162	0.137 ± 0.160
		最小値，最大値	0.10 , 0.50	0.00 , 0.40
	Day 11	例数	7	7
		平均値±標準偏差	0.229 ± 0.221	0.157 ± 0.172
		最小値，最大値	0.10 , 0.70	0.00 , 0.50
	Day 12	例数	4	4
		平均値±標準偏差	0.300 ± 0.356	0.200 ± 0.283
		最小値，最大値	0.00 , 0.80	0.00 , 0.60
	Day 13	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.210 ± 0.137	0.130 ± 0.106
		最小値，最大値	0.10 , 0.50	0.00 , 0.30
	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	0.050 ± 0.050	0.040 ± 0.053
		最小値，最大値	0.00 , 0.10	0.00 , 0.10
	Day 15	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.183 ± 0.094	0.067 ± 0.078
		最小値，最大値	0.10 , 0.40	0.00 , 0.20
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.138 ± 0.086	0.049 ± 0.067
		最小値，最大値	0.00 , 0.40	-0.04 , 0.20
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.096 ± 0.061	0.008 ± 0.041
		最小値，最大値	0.00 , 0.30	-0.10 , 0.10
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
血糖（空腹時）（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	90.5 ± 12.1	-
		最小値，最大値	70 , 110	-
	Day 1	例数	11	11
		平均値±標準偏差	89.0 ± 11.5	-4.6 ± 15.2
		最小値，最大値	74 , 108	-36 , 15
	Day 2	例数	6	6
		平均値±標準偏差	105.8 ± 21.6	20.5 ± 21.2
		最小値，最大値	79 , 142	-5 , 48
	Day 3	例数	7	7
		平均値±標準偏差	98.9 ± 29.7	8.4 ± 37.9
		最小値，最大値	65 , 141	-45 , 53
	Day 4	例数	5	5
		平均値±標準偏差	99.4 ± 28.6	12.6 ± 27.1
		最小値，最大値	59 , 123	-13 , 52
	Day 5	例数	3	3
		平均値±標準偏差	70.0 ± 8.0	-17.7 ± 10.6
		最小値，最大値	62 , 78	-29 , -8
	Day 6	例数	8	8
		平均値±標準偏差	77.9 ± 20.2	-10.6 ± 21.8
		最小値，最大値	52 , 103	-58 , 11
	Day 7	例数	4	4
		平均値±標準偏差	89.8 ± 14.2	2.5 ± 13.4
		最小値，最大値	77 , 110	-15 , 17
	Day 8	例数	12	12
		平均値±標準偏差	79.9 ± 26.2	-12.5 ± 26.9
		最小値，最大値	55 , 137	-55 , 46
	Day 9	例数	9	9
		平均値±標準偏差	65.3 ± 17.5	-22.7 ± 18.2
		最小値，最大値	50 , 106	-57 , 3
	Day 10	例数	6	6
		平均値±標準偏差	93.8 ± 26.3	4.2 ± 34.1
		最小値，最大値	56 , 132	-51 , 44
	Day 11	例数	7	7
		平均値±標準偏差	66.7 ± 19.7	-20.7 ± 22.1
		最小値，最大値	43 , 94	-67 , 1
	Day 12	例数	5	5
		平均値±標準偏差	63.8 ± 12.3	-32.6 ± 19.8
		最小値，最大値	49 , 83	-61 , -12
	Day 13	例数	7	7
		平均値±標準偏差	77.9 ± 23.7	-9.7 ± 22.4
		最小値，最大値	47 , 108	-30 , 35
	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	71.3 ± 26.7	-14.7 ± 39.6
		最小値，最大値	53 , 102	-39 , 31
	Day 15	例数	13	13
		平均値±標準偏差	87.6 ± 35.2	-4.9 ± 38.2
		最小値，最大値	44 , 172	-66 , 80

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
血糖（空腹時）（mg/dL）	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	90.2 ± 14.8	-0.3 ± 19.6
		最小値，最大値	70 , 120	-40 , 35
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	90.8 ± 14.4	0.2 ± 18.5
		最小値，最大値	75 , 129	-35 , 34
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
総コレステロール（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	166.9 ± 28.3	-
		最小値，最大値	93 , 208	-
	Day 1	例数	10	10
		平均値±標準偏差	159.8 ± 31.7	-11.0 ± 17.0
		最小値，最大値	122 , 221	-35 , 13
	Day 2	例数	4	4
		平均値±標準偏差	187.5 ± 22.3	48.8 ± 27.9
		最小値，最大値	176 , 221	17 , 84
	Day 3	例数	5	5
		平均値±標準偏差	197.0 ± 24.6	29.0 ± 15.7
		最小値，最大値	181 , 240	7 , 46
	Day 4	例数	3	3
		平均値±標準偏差	204.3 ± 13.6	13.7 ± 18.5
		最小値，最大値	189 , 215	2 , 35
	Day 5	例数	3	3
		平均値±標準偏差	146.7 ± 9.3	-0.3 ± 16.3
		最小値，最大値	139 , 157	-18 , 14
	Day 6	例数	5	5
		平均値±標準偏差	155.8 ± 30.3	-3.2 ± 11.1
		最小値，最大値	123 , 196	-12 , 16
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	159.7 ± 22.0	-28.0 ± 25.6
		最小値，最大値	138 , 182	-55 , -4
	Day 8	例数	10	10
		平均値±標準偏差	161.4 ± 31.3	-13.9 ± 24.3
		最小値，最大値	105 , 210	-47 , 31
	Day 9	例数	5	5
		平均値±標準偏差	144.2 ± 26.4	7.2 ± 43.2
		最小値，最大値	108 , 173	-28 , 80
	Day 10	例数	5	5
		平均値±標準偏差	159.6 ± 26.3	-22.0 ± 30.2
		最小値，最大値	137 , 205	-47 , 20
	Day 11	例数	3	3
		平均値±標準偏差	153.0 ± 20.9	-21.0 ± 46.0
		最小値，最大値	129 , 167	-51 , 32
	Day 12	例数	3	3
		平均値±標準偏差	155.7 ± 48.6	-0.7 ± 21.2
		最小値，最大値	112 , 208	-18 , 23

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
総コレステロール（mg/dL）	Day 13	例数	4	4
		平均値±標準偏差	142.5 ± 37.8	-15.0 ± 45.3
		最小値，最大値	90 , 180	-52 , 45
	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	174.7 ± 33.2	-10.3 ± 39.6
		最小値，最大値	155 , 213	-51 , 28
	Day 15	例数	12	12
		平均値±標準偏差	166.6 ± 42.9	-3.5 ± 33.3
		最小値，最大値	105 , 244	-53 , 52
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	202.4 ± 39.3	35.5 ± 36.2
		最小値，最大値	134 , 269	-8 , 126
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	182.8 ± 25.9	15.9 ± 21.6
		最小値，最大値	141 , 243	-17 , 67
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
中性脂肪（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	145.3 ± 85.1	-
		最小値，最大値	45 , 357	-
	Day 1	例数	10	10
		平均値±標準偏差	131.8 ± 63.5	-20.8 ± 97.0
		最小値，最大値	56 , 253	-269 , 79
	Day 2	例数	4	4
		平均値±標準偏差	145.0 ± 102.3	-31.5 ± 83.5
		最小値，最大値	45 , 284	-115 , 81
	Day 3	例数	5	5
		平均値±標準偏差	136.2 ± 104.2	18.2 ± 81.6
		最小値，最大値	32 , 263	-85 , 130
	Day 4	例数	2	2
		平均値±標準偏差	110.0 ± 19.8	-129.5 ± 29.0
		最小値，最大値	96 , 124	-150 , -109
	Day 5	例数	3	3
		平均値±標準偏差	121.3 ± 75.6	15.0 ± 80.8
		最小値，最大値	64 , 207	-38 , 108
	Day 6	例数	5	5
		平均値±標準偏差	145.2 ± 78.3	-48.0 ± 60.4
		最小値，最大値	54 , 245	-143 , 3
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	128.7 ± 68.9	1.7 ± 48.9
		最小値，最大値	67 , 203	-30 , 58
	Day 8	例数	10	10
		平均値±標準偏差	159.7 ± 139.6	12.7 ± 140.9
		最小値，最大値	29 , 373	-290 , 266
	Day 9	例数	5	5
		平均値±標準偏差	243.4 ± 168.4	81.8 ± 123.7
		最小値，最大値	83 , 483	-19 , 268

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
中性脂肪（mg/dL）	Day 10	例数	4	4
		平均値±標準偏差	122.8 ± 43.0	15.0 ± 29.0
		最小値，最大値	67 , 168	-20 , 51
	Day 11	例数	3	3
		平均値±標準偏差	223.7 ± 96.8	-3.7 ± 114.7
		最小値，最大値	135 , 327	-98 , 124
	Day 12	例数	3	3
		平均値±標準偏差	248.0 ± 328.5	88.7 ± 226.7
		最小値，最大値	44 , 627	-55 , 350
	Day 13	例数	4	4
		平均値±標準偏差	215.3 ± 67.4	57.5 ± 48.3
		最小値，最大値	141 , 304	13 , 116
	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	234.0 ± 58.9	44.7 ± 58.7
		最小値，最大値	166 , 269	-8 , 108
	Day 15	例数	12	12
		平均値±標準偏差	249.8 ± 247.3	107.8 ± 212.9
		最小値，最大値	35 , 830	-200 , 567
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	157.2 ± 124.3	11.9 ± 115.1
		最小値，最大値	55 , 596	-151 , 449
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	132.3 ± 60.2	-12.9 ± 72.1
		最小値，最大値	35 , 269	-157 , 107
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
C 反応性蛋白（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	0.178 ± 0.172	-
		最小値，最大値	0.02 , 0.66	-
	Day 1	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.088 ± 0.073	-0.108 ± 0.159
		最小値，最大値	0.04 , 0.29	-0.44 , 0.00
	Day 2	例数	6	6
		平均値±標準偏差	0.113 ± 0.131	-0.082 ± 0.146
		最小値，最大値	0.00 , 0.29	-0.37 , 0.00
	Day 3	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.055 ± 0.035	-0.110 ± 0.138
		最小値，最大値	0.01 , 0.12	-0.42 , 0.00
	Day 4	例数	7	7
		平均値±標準偏差	0.101 ± 0.068	-0.091 ± 0.201
		最小値，最大値	0.00 , 0.18	-0.54 , 0.00
	Day 5	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.045 ± 0.032	-0.125 ± 0.182
		最小値，最大値	0.00 , 0.10	-0.49 , 0.00
	Day 6	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.038 ± 0.033	-0.141 ± 0.196
		最小値，最大値	0.00 , 0.10	-0.62 , 0.00

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
C 反応性蛋白（mg/dL）	Day 7	例数	5	5
		平均値±標準偏差	0.100 ± 0.081	-0.020 ± 0.045
		最小値，最大値	0.00 , 0.18	-0.10 , 0.00
	Day 8	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.043 ± 0.030	-0.153 ± 0.184
		最小値，最大値	0.00 , 0.10	-0.49 , 0.00
	Day 9	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.045 ± 0.040	-0.113 ± 0.196
		最小値，最大値	0.00 , 0.10	-0.63 , 0.00
	Day 10	例数	12	12
		平均値±標準偏差	0.060 ± 0.050	-0.145 ± 0.194
		最小値，最大値	0.01 , 0.18	-0.49 , 0.00
	Day 11	例数	9	9
		平均値±標準偏差	0.054 ± 0.060	-0.116 ± 0.209
		最小値，最大値	0.00 , 0.18	-0.63 , 0.00
	Day 12	例数	9	9
		平均値±標準偏差	0.041 ± 0.027	-0.136 ± 0.184
		最小値，最大値	0.00 , 0.10	-0.47 , 0.00
	Day 13	例数	10	10
		平均値±標準偏差	0.043 ± 0.040	-0.155 ± 0.222
		最小値，最大値	0.01 , 0.10	-0.63 , 0.00
	Day 14	例数	5	5
		平均値±標準偏差	0.080 ± 0.093	-0.040 ± 0.055
		最小値，最大値	0.00 , 0.18	-0.10 , 0.00
	Day 15	例数	13	13
		平均値±標準偏差	0.047 ± 0.032	-0.142 ± 0.187
		最小値，最大値	0.01 , 0.10	-0.49 , 0.00
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	1.137 ± 1.915	0.959 ± 1.876
		最小値，最大値	0.04 , 6.86	-0.20 , 6.40
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	0.160 ± 0.213	-0.018 ± 0.222
		最小値，最大値	0.00 , 0.88	-0.41 , 0.78
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
フィブリノゲン（mg/dL）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	312.96 ± 89.49	-
		最小値，最大値	192.0 , 595.0	-
	Day 1	例数	10	10
		平均値±標準偏差	320.20 ± 59.22	-50.80 ± 58.28
		最小値，最大値	201.0 , 440.0	-155.0 , 16.0
	Day 2	例数	5	5
		平均値±標準偏差	251.80 ± 29.12	-19.00 ± 46.44
		最小値，最大値	207.0 , 284.0	-71.0 , 39.0
	Day 3	例数	5	5
		平均値±標準偏差	226.40 ± 36.18	-83.60 ± 49.05
		最小値，最大値	166.0 , 257.0	-135.0 , -18.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
フィブリノゲン（mg/dL）	Day 4	例数	4	4
		平均値±標準偏差	173.50 ± 47.84	-123.75 ± 43.01
		最小値，最大値	129.0 , 240.0	-173.0 , -82.0
	Day 5	例数	3	3
		平均値±標準偏差	124.00 ± 21.70	-106.33 ± 28.04
		最小値，最大値	110.0 , 149.0	-137.0 , -82.0
	Day 6	例数	9	9
		平均値±標準偏差	117.56 ± 30.09	-159.44 ± 36.88
		最小値，最大値	81.0 , 185.0	-234.0 , -107.0
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	117.67 ± 5.03	-163.33 ± 51.68
		最小値，最大値	113.0 , 123.0	-223.0 , -133.0
	Day 8	例数	11	11
		平均値±標準偏差	119.45 ± 25.37	-248.82 ± 85.05
		最小値，最大値	75.0 , 162.0	-445.0 , -138.0
	Day 9	例数	6	6
		平均値±標準偏差	96.00 ± 21.57	-169.50 ± 52.60
		最小値，最大値	74.0 , 129.0	-234.0 , -101.0
	Day 10	例数	6	6
		平均値±標準偏差	96.33 ± 10.54	-212.83 ± 56.71
		最小値，最大値	83.0 , 113.0	-288.0 , -153.0
	Day 11	例数	6	6
		平均値±標準偏差	71.83 ± 23.10	-194.17 ± 47.84
		最小値，最大値	46.0 , 110.0	-258.0 , -120.0
	Day 12	例数	2	2
		平均値±標準偏差	81.00 ± 39.60	-176.00 ± 52.33
		最小値，最大値	53.0 , 109.0	-213.0 , -139.0
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	77.18 ± 16.12	-201.09 ± 51.75
		最小値，最大値	53.0 , 109.0	-292.0 , -121.0
	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	86.67 ± 25.97	-219.67 ± 40.51
		最小値，最大値	64.0 , 115.0	-265.0 , -187.0
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	83.14 ± 29.34	-260.86 ± 102.49
		最小値，最大値	50.0 , 155.0	-525.0 , -129.0
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	422.42 ± 168.85	109.46 ± 167.46
		最小値，最大値	231.0 , 972.0	-131.0 , 594.0
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	381.58 ± 93.55	68.63 ± 63.67
		最小値，最大値	245.0 , 660.0	-18.0 , 219.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
プロトロンビン時間（秒）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	12.10 ± 1.07	-
		最小値，最大値	10.1 , 14.3	-

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
プロトロンビン時間（秒）	Day 1	例数	10	10
		平均値±標準偏差	11.71 ± 1.47	0.08 ± 0.99
		最小値，最大値	10.1 , 14.9	-0.8 , 2.6
	Day 2	例数	5	5
		平均値±標準偏差	12.02 ± 0.73	0.38 ± 0.29
		最小値，最大値	11.3 , 13.0	0.1 , 0.7
	Day 3	例数	5	5
		平均値±標準偏差	12.48 ± 1.87	-0.26 ± 2.09
		最小値，最大値	9.7 , 14.3	-3.9 , 1.4
	Day 4	例数	4	4
		平均値±標準偏差	13.08 ± 0.53	0.88 ± 0.74
		最小値，最大値	12.4 , 13.5	0.1 , 1.8
	Day 5	例数	3	3
		平均値±標準偏差	12.77 ± 0.76	-0.63 ± 1.10
		最小値，最大値	12.1 , 13.6	-1.7 , 0.5
	Day 6	例数	8	8
		平均値±標準偏差	12.89 ± 0.86	0.49 ± 1.48
		最小値，最大値	11.8 , 14.3	-1.8 , 2.9
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	11.73 ± 0.91	-0.87 ± 1.42
		最小値，最大値	10.9 , 12.7	-2.5 , 0.0
	Day 8	例数	11	11
		平均値±標準偏差	12.58 ± 1.11	0.82 ± 1.23
		最小値，最大値	10.2 , 14.1	-0.8 , 3.1
	Day 9	例数	5	5
		平均値±標準偏差	12.28 ± 0.75	0.26 ± 0.63
		最小値，最大値	11.7 , 13.6	-0.7 , 0.9
	Day 10	例数	6	6
		平均値±標準偏差	12.13 ± 0.57	-0.67 ± 0.60
		最小値，最大値	11.4 , 12.8	-1.6 , 0.1
	Day 11	例数	6	6
		平均値±標準偏差	12.47 ± 0.63	0.02 ± 0.84
		最小値，最大値	11.6 , 13.2	-1.6 , 0.8
	Day 12	例数	2	2
		平均値±標準偏差	13.80 ± 2.97	1.10 ± 2.40
		最小値，最大値	11.7 , 15.9	-0.6 , 2.8
	Day 13	例数	10	10
		平均値±標準偏差	11.79 ± 0.47	-0.77 ± 0.91
		最小値，最大値	11.1 , 12.7	-1.9 , 0.5
	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	12.37 ± 0.72	0.13 ± 0.47
		最小値，最大値	11.9 , 13.2	-0.4 , 0.5
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	21.53 ± 36.99	9.56 ± 37.27
		最小値，最大値	10.1 , 150.0	-1.9 , 139.0
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	11.01 ± 1.30	-1.09 ± 0.99
		最小値，最大値	9.0 , 13.5	-3.2 , 0.9

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
プロトロンビン時間（秒）	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	11.68 ± 1.24	-0.43 ± 0.88
		最小値，最大値	9.1 , 13.8	-2.2 , 1.4
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
APTT（秒）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	35.78 ± 9.77	-
		最小値，最大値	20.8 , 68.0	-
	Day 1	例数	10	10
		平均値±標準偏差	81.73 ± 85.81	44.96 ± 83.07
		最小値，最大値	26.7 , 247.1	-6.4 , 218.1
	Day 2	例数	5	5
		平均値±標準偏差	26.24 ± 4.07	-4.34 ± 6.33
		最小値，最大値	22.2 , 32.0	-13.9 , 1.4
	Day 3	例数	5	5
		平均値±標準偏差	27.54 ± 6.25	-4.02 ± 5.83
		最小値，最大値	17.8 , 34.3	-13.5 , 1.5
	Day 4	例数	4	4
		平均値±標準偏差	28.45 ± 4.12	-0.45 ± 1.73
		最小値，最大値	24.7 , 33.8	-1.9 , 1.9
	Day 5	例数	3	3
		平均値±標準偏差	35.33 ± 12.31	-12.13 ± 8.79
		最小値，最大値	23.3 , 47.9	-20.1 , -2.7
	Day 6	例数	8	8
		平均値±標準偏差	31.94 ± 7.85	-2.10 ± 11.23
		最小値，最大値	23.5 , 44.7	-25.6 , 12.0
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	38.33 ± 9.11	4.07 ± 5.50
		最小値，最大値	31.2 , 48.6	-1.8 , 9.1
	Day 8	例数	11	11
		平均値±標準偏差	57.87 ± 47.60	21.91 ± 44.96
		最小値，最大値	26.8 , 185.2	-16.8 , 138.7
	Day 9	例数	5	5
		平均値±標準偏差	42.34 ± 17.05	8.42 ± 17.35
		最小値，最大値	28.0 , 66.4	-8.9 , 33.7
	Day 10	例数	6	6
		平均値±標準偏差	30.33 ± 4.42	-1.07 ± 4.11
		最小値，最大値	24.7 , 36.0	-6.6 , 4.5
	Day 11	例数	6	6
		平均値±標準偏差	36.73 ± 7.16	-1.43 ± 8.54
		最小値，最大値	31.9 , 51.1	-16.9 , 7.6
	Day 12	例数	2	2
		平均値±標準偏差	77.30 ± 70.43	44.70 ± 63.50
		最小値，最大値	27.5 , 127.1	-0.2 , 89.6
	Day 13	例数	10	10
		平均値±標準偏差	32.39 ± 10.95	-2.07 ± 12.47
		最小値，最大値	22.7 , 58.7	-25.3 , 26.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
APTT（秒）	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	84.40 ± 100.11	53.23 ± 92.90
		最小値，最大値	26.1 , 200.0	-1.6 , 160.5
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	60.40 ± 69.98	24.06 ± 67.54
		最小値，最大値	21.7 , 225.0	-14.9 , 187.1
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	37.05 ± 40.43	1.27 ± 37.61
		最小値，最大値	20.9 , 225.0	-44.9 , 172.0
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	32.83 ± 9.38	-2.95 ± 10.13
		最小値，最大値	23.5 , 64.0	-38.6 , 21.2
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
アンチトロンビンⅢ（%）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	109.06 ± 17.36	-
		最小値，最大値	79.3 , 150.0	-
	Day 1	例数	10	10
		平均値±標準偏差	110.94 ± 17.72	-3.33 ± 6.28
		最小値，最大値	91.0 , 150.0	-18.0 , 4.0
	Day 2	例数	5	5
		平均値±標準偏差	110.82 ± 15.13	10.46 ± 12.27
		最小値，最大値	88.6 , 127.0	0.0 , 31.4
	Day 3	例数	5	5
		平均値±標準偏差	110.50 ± 10.04	-3.52 ± 11.21
		最小値，最大値	96.9 , 122.7	-22.1 , 7.5
	Day 4	例数	4	4
		平均値±標準偏差	95.33 ± 11.26	-11.25 ± 13.15
		最小値，最大値	85.0 , 111.0	-29.0 , 2.0
	Day 5	例数	3	3
		平均値±標準偏差	85.20 ± 5.97	-8.77 ± 11.79
		最小値，最大値	79.0 , 90.9	-18.6 , 4.3
	Day 6	例数	9	9
		平均値±標準偏差	80.44 ± 11.18	-23.20 ± 12.50
		最小値，最大値	65.0 , 100.0	-38.6 , -3.4
	Day 7	例数	3	3
		平均値±標準偏差	83.67 ± 10.02	-25.67 ± 5.03
		最小値，最大値	74.0 , 94.0	-31.0 , -21.0
	Day 8	例数	11	11
		平均値±標準偏差	77.86 ± 8.42	-39.33 ± 15.01
		最小値，最大値	67.0 , 88.0	-63.0 , -12.0
	Day 9	例数	6	6
		平均値±標準偏差	72.53 ± 16.86	-23.43 ± 20.32
		最小値，最大値	53.2 , 93.0	-40.0 , 8.3
	Day 10	例数	6	6
		平均値±標準偏差	88.77 ± 20.35	-23.23 ± 24.74
		最小値，最大値	72.2 , 126.7	-51.9 , 18.0

表 2.7.4.7-3 評価時期ごとの臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
アンチトロンビンⅢ（%）	Day 11	例数	6	6
		平均値±標準偏差	77.48 ± 7.66	-20.43 ± 16.09
		最小値，最大値	66.9 , 88.6	-46.0 , 4.1
	Day 12	例数	2	2
		平均値±標準偏差	85.50 ± 0.71	-14.50 ± 13.44
		最小値，最大値	85.0 , 86.0	-24.0 , -5.0
	Day 13	例数	11	11
		平均値±標準偏差	92.42 ± 20.72	-13.59 ± 29.90
		最小値，最大値	70.9 , 143.3	-50.2 , 56.7
	Day 14	例数	3	3
		平均値±標準偏差	74.33 ± 19.04	-33.33 ± 16.26
		最小値，最大値	56.0 , 94.0	-46.0 , -15.0
	Day 15	例数	14	14
		平均値±標準偏差	91.09 ± 14.35	-21.89 ± 22.63
		最小値，最大値	67.7 , 116.0	-63.0 , 13.4
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	107.78 ± 11.91	-1.28 ± 11.41
		最小値，最大値	84.0 , 127.0	-27.0 , 18.1
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	114.50 ± 17.68	5.44 ± 12.76
		最小値，最大値	87.0 , 150.0	-15.0 , 31.0
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-

引用元：5.3.5.2.1 の表 14-42

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
ヘモグロビン	Day 1	低値逸脱	10	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	7	-	-
		基準値内	-	1	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	9	-	-
		基準値内	2	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	5	-	-
		基準値内	1	-	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	1	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	7	-	-
		基準値内	3	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	1	1	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	1	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	7	-	-
		基準値内	2	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	5	1	-
		基準値内	3	3	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	1	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	6	-	-
		基準値内	2	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	4	-	-
		基準値内	-	-	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	1	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	17	2	-
		基準値内	1	3	1
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
ヘモグロビン	Day 28	低値逸脱	18	2	1
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
ヘマトクリット	Day 1	低値逸脱	9	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	6	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	10	-	-
		基準値内	1	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	4	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	1	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	6	-	-
		基準値内	3	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	7	-	-
		基準値内	1	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	7	1	-
		基準値内	1	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	7	2	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	6	1	-
		基準値内	1	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	8	2	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	6	-	-
		基準値内	2	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	2	2	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
ヘマトクリット	Day 15	低値逸脱	7	-	-
		基準値内	2	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	16	5	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	15	4	-
		基準値内	1	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
赤血球数	Day 1	低値逸脱	9	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	7	-	-
		基準値内	1	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	10	-	-
		基準値内	1	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	4	-	-
		基準値内	1	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	2	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	1	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	2	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	8	1	-
		基準値内	1	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	1	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	7	2	-
		基準値内	1	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	7	-	-
		基準値内	1	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	8	2	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
赤血球数	Day 13	低値逸脱	7	-	-
		基準値内	2	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	3	1	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	9	-	-
		基準値内	2	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	18	5	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	18	4	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
白血球数	Day 1	低値逸脱	4	1	-
		基準値内	-	6	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	3	1
		高値逸脱	-	1	2
	Day 3	低値逸脱	4	1	1
		基準値内	2	6	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 4	低値逸脱	1	3	1
		基準値内	-	1	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	5	2	1
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	3	1	2
		基準値内	-	5	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	3	-	-
		基準値内	3	6	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	3	1	1
		基準値内	-	3	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	5	4	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
白血球数	Day 11	低値逸脱	2	4	3
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	4	3	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	4	3	3
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	1	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	7	5	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	8	12	4
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	8	11	3
		基準値内	-	1	1
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
血小板数	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	6	1
		高値逸脱	-	-	3
	Day 2	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	2
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	9	2
		高値逸脱	-	-	2
	Day 4	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	-	1
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	5	2
		高値逸脱	-	-	2
	Day 6	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	2
	Day 7	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	-	1
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	7	2
		高値逸脱	-	-	2

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
血小板数	Day 9	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	3	2
		高値逸脱	-	2	-
	Day 10	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	1	6	2
		高値逸脱	-	-	1
	Day 11	低値逸脱	1	3	-
		基準値内	-	3	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	3	4
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	1	3	-
		基準値内	-	7	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	1	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	2	3	2
		基準値内	-	5	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	3	12	5
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	3	6	-
		基準値内	-	8	6
		高値逸脱	-	1	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
好中球	Day 1	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	7	1
		高値逸脱	-	1	1
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	1	5	2
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	4	-
		高値逸脱	1	6	3
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	4	-
	Day 5	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	-	4	2
		高値逸脱	-	3	-
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	2
		高値逸脱	1	4	1

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
好中球	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 8	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	6	2
	Day 9	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	3	2
		高値逸脱	1	3	-
	Day 10	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	7	1
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	4	1
		高値逸脱	-	2	1
	Day 12	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	3	-
	Day 13	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	1	3	1
		高値逸脱	-	4	2
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	3	-
	Day 15	低値逸脱	2	2	-
		基準値内	-	6	2
		高値逸脱	-	2	-
	Day 20	低値逸脱	2	12	2
		基準値内	1	3	2
		高値逸脱	-	2	-
	Day 28	低値逸脱	2	8	2
		基準値内	1	9	1
		高値逸脱	-	-	1
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
桿状核球	Day 1	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	3	1	-
		基準値内	-	3	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	12	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	1	-	1
		高値逸脱	-	-	1

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
桿状核球	Day 5	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	2	3	1
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	11	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	3	2	1
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	3	3	1
		基準値内	-	-	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	1	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	1	2	1
		基準値内	-	7	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	4	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	-	12	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	5	1	-
		基準値内	2	12	2
		高値逸脱	-	2	-
	Day 28	低値逸脱	5	1	1
		基準値内	2	14	1
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
分葉核球	Day 1	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	2	4	3

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
分葉核球	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	1	3	4
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	2	-
		高値逸脱	-	1	2
	Day 5	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	1	2
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	2	2	3
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	2	2
	Day 9	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	2	4	2
	Day 10	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	1	4
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	3	1
		高値逸脱	1	1	1
	Day 12	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 13	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	1	2	1
		高値逸脱	1	3	3
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	2	1
	Day 15	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	8	1
		高値逸脱	-	2	2
	Day 20	低値逸脱	1	7	4
		基準値内	1	8	1
		高値逸脱	1	-	1
	Day 28	低値逸脱	2	3	2
		基準値内	1	12	3
		高値逸脱	-	-	1
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
リンパ球	Day 1	低値逸脱	3	1	-
		基準値内	2	5	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 2	低値逸脱	6	3	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	7	4	-
		基準値内	1	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	3	1	-
		基準値内	2	-	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 5	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	3	3	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 6	低値逸脱	4	1	-
		基準値内	4	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	1	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	3	2	-
		基準値内	3	4	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 9	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	5	1	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 10	低値逸脱	3	3	-
		基準値内	3	2	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 11	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	5	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	3	4	-
		高値逸脱	1	1	1
	Day 13	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	7	1	-
		高値逸脱	1	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	1	1	-
		高値逸脱	1	-	-
	Day 15	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	3	4	-
		高値逸脱	1	3	1
	Day 20	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	3	2	-
		高値逸脱	8	8	1

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
リンパ球	Day 28	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	11	6	-
		高値逸脱	-	4	1
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
単球	Day 1	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	1	1
		高値逸脱	-	1	8
	Day 2	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	5
	Day 3	低値逸脱	-	2	1
		基準値内	-	1	7
		高値逸脱	-	1	3
	Day 4	低値逸脱	-	-	1
		基準値内	-	1	3
		高値逸脱	-	-	2
	Day 5	低値逸脱	-	2	2
		基準値内	-	2	5
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	-	2	6
		基準値内	-	1	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	2	2
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	2	9
		基準値内	-	-	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	-	1	2
		基準値内	-	3	4
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	3	6
		基準値内	-	-	4
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	-	2	1
		基準値内	-	1	4
		高値逸脱	-	-	1
	Day 12	低値逸脱	-	2	5
		基準値内	-	-	3
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	-	2	7
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	1	2
		基準値内	-	-	1
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
単球	Day 15	低値逸脱	-	4	6
		基準値内	-	-	3
		高値逸脱	-	-	1
	Day 20	低値逸脱	-	3	1
		基準値内	-	4	9
		高値逸脱	-	-	7
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	2
		高値逸脱	-	7	15
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
好酸球	Day 1	低値逸脱	5	1	-
		基準値内	1	4	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 2	低値逸脱	3	3	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	6	4	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	3	2	-
		基準値内	-	1	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	4	2	-
		基準値内	2	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	4	2	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	2	1
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	6	2	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	4	3	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	4	2	-
		基準値内	1	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	3	2	1
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	5	2	-
		基準値内	1	2	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
好酸球	Day 13	低値逸脱	3	3	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	1	2	1
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	4	2	-
		基準値内	1	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	5	5	1
		基準値内	4	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	7	5	1
		基準値内	2	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
好塩基球	Day 1	低値逸脱	3	-	-
		基準値内	2	5	1
		高値逸脱	-	1	-
	Day 2	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	5	2
		高値逸脱	-	1	-
	Day 3	低値逸脱	4	3	1
		基準値内	2	4	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	2	2	1
		基準値内	2	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	3	1	-
		基準値内	-	5	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	1	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	6	3	1
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	7	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	6	2	1
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
好塩基球	Day 11	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	6	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	3	2	1
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	5	1	-
		基準値内	-	5	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	6	3	1
		基準値内	1	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	4	1	-
		基準値内	3	11	4
		高値逸脱	-	1	-
	Day 28	低値逸脱	5	1	-
		基準値内	2	10	3
		高値逸脱	-	2	1
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
Na	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	12	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	14	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	5	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
Na	Day 9	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	7	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	-	5	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	23	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	24	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
K	Day 1	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	1	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	14	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	11	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
K	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	1	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	1	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	12	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	23	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	1	22	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
Cl	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	12	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	15	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
Cl	Day 5	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	7	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	-	6	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	-	20	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	23	-
		高値逸脱	-	1	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
Mg	Day 1	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
Mg	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	10	-
		高値逸脱	-	4	-
	Day 4	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	5	-
		高値逸脱	-	4	-
	Day 6	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	10	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 10	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	8	-
		高値逸脱	-	3	-
	Day 11	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	6	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	11	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	11	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 20	低値逸脱	1	3	-
		基準値内	1	19	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	22	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
P	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	1	9
	Day 2	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	1	3
		高値逸脱	-	1	1
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	1
		高値逸脱	-	-	6
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	3
		高値逸脱	-	-	1
	Day 5	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	1	5
		高値逸脱	-	-	4
	Day 6	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	7	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	2
		高値逸脱	-	-	1
	Day 8	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	4	6
		高値逸脱	-	-	2
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	3
		高値逸脱	-	-	2
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	2
		高値逸脱	-	-	5
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	3
		高値逸脱	-	-	1
	Day 12	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	-	4
		高値逸脱	-	-	5
	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	2
		高値逸脱	-	1	1
	Day 15	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	4	4
		高値逸脱	-	-	5
	Day 20	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	10	9
		高値逸脱	-	-	4

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
P	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	3
		高値逸脱	-	2	10
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
Ca	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	12	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	1	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	13	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	12	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	1	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	11	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	1	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	2	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
Ca	Day 15	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	2	5	-
		基準値内	-	17	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	22	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
BUN	Day 1	低値逸脱	3	2	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	1	3	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	9	-
		高値逸脱	-	4	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	4	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	7	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	11	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	3	6	-
		高値逸脱	-	3	-
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	8	-
		高値逸脱	-	3	-
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	3	6	-
		高値逸脱	-	1	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
BUN	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	3	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	10	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 20	低値逸脱	2	5	-
		基準値内	2	14	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 28	低値逸脱	4	3	-
		基準値内	-	17	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
血清クレアチニン	Day 1	低値逸脱	10	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	4	1	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	5	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	9	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	4	-	-
		基準値内	1	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	3	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	1	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	3	-	-
		基準値内	2	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	7	-	-
		基準値内	1	5	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
血清クレアチニン	Day 11	低値逸脱	4	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	8	-	-
		基準値内	2	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	4	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	7	-	-
		基準値内	2	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	13	-	-
		基準値内	1	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	13	1	-
		基準値内	1	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
AST	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	1
		高値逸脱	-	1	1
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	14	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	1
		高値逸脱	-	-	1
	Day 5	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	9	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	9	1
		高値逸脱	-	-	1
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	11	1
		高値逸脱	-	-	1

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
AST	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	2
		高値逸脱	-	2	-
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	11	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 11	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	5	1
		高値逸脱	-	2	-
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	7	1
		高値逸脱	-	1	1
	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	1
		高値逸脱	-	2	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	11	1
		高値逸脱	-	2	-
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	1
		高値逸脱	-	15	2
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	1
		高値逸脱	-	15	2
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
ALT	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	1
		高値逸脱	-	-	2
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	4
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	13	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	3
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	1
		高値逸脱	-	-	1
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	2
		高値逸脱	-	1	2

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
ALT	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	2
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	2
		高値逸脱	-	1	1
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	1
		高値逸脱	-	-	3
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	1
		高値逸脱	-	2	2
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	1
		高値逸脱	-	1	2
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	2	2
	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	2
		高値逸脱	-	4	2
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	2	2
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	1
		高値逸脱	-	7	2
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	15	7
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	12	7
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
ALP	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	7
	Day 2	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	3
	Day 3	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	6
	Day 4	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	4

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
ALP	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	6
	Day 6	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	2
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	3
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	7
	Day 9	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	2
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	7
	Day 11	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	2
	Day 12	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	7
	Day 13	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	2
		高値逸脱	-	-	2
	Day 15	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	7	2
		高値逸脱	-	-	4
	Day 20	低値逸脱	2	6	-
		基準値内	-	6	10
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	2	4	-
		基準値内	-	8	5
		高値逸脱	-	-	5
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
総ビリルビン	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	12	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
総ビリルビン	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	15	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	12	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	13	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	6	-
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	6	-
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	8	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	14	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	24	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	23	-
		高値逸脱	-	1	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
LDH	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	3
		高値逸脱	-	1	6
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	5
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	7	3
		高値逸脱	-	-	5
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	3
		高値逸脱	-	-	3
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	4
		高値逸脱	-	-	3
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	6
		高値逸脱	-	-	2
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	6
		高値逸脱	-	-	2
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	5
		高値逸脱	-	-	2
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	4
		高値逸脱	-	-	3
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	5
		高値逸脱	-	-	1
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	3
		高値逸脱	-	-	5
	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	4
		高値逸脱	-	-	2
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	2
		高値逸脱	-	-	1
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	3
		高値逸脱	-	1	5
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	4
		高値逸脱	-	-	11

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
LDH	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	3	15
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
血清アルブミン	Day 1	低値逸脱	1	3	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	-	6	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	15	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	-	4	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	1	3	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	6	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	3	4	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	5	-
		基準値内	-	7	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	2	4	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	1	7	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	1	1
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
血清アルブミン	Day 15	低値逸脱	1	9	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	3	13	-
		基準値内	-	7	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	3	6	-
		基準値内	-	14	1
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
血清総蛋白	Day 1	低値逸脱	4	3	-
		基準値内	1	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	3	-	-
		基準値内	1	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	3	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	4	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	3	2	-
		基準値内	2	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	2	3	-
		基準値内	1	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	4	5	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	5	1	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	4	5	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	3	2	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	5	5	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
血清総蛋白	Day 13	低値逸脱	2	2	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	2	2	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	5	4	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	9	8	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	9	5	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
血清尿酸	Day 1	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 4	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	3	2	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	1

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
血清尿酸	Day 11	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	4	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	3	2	-
		基準値内	-	6	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	6	4	-
		基準値内	-	13	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	5	3	-
		基準値内	1	14	1
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
アンモニア	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	4	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	5	-
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	3	-
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	10	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
アンモニア	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	4	1
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	4	-
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	3	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	3	-
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	10	-
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	15	-
		高値逸脱	-	6	1
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	19	-
		高値逸脱	-	3	1
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
アミラーゼ	Day 1	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 2	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	1	3	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	-	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
アミラーゼ	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	-	8	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	1	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	1
	Day 11	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 13	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	1	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	2	1	-
		基準値内	1	6	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 20	低値逸脱	2	-	-
		基準値内	1	15	-
		高値逸脱	-	4	2
	Day 28	低値逸脱	3	2	-
		基準値内	-	17	1
		高値逸脱	-	-	1
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
リパーゼ	Day 1	低値逸脱	4	1	-
		基準値内	2	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
リパーゼ	Day 5	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	1	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	6	3	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	4	4	-
		基準値内	1	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	4	3	-
		基準値内	3	13	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 28	低値逸脱	5	3	-
		基準値内	2	13	-
		高値逸脱	-	-	1
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
直接ビリルビン	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	11	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
直接ビリルビン	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	7	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	11	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	11	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	12	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	24	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	24	-
		高値逸脱	-	-	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
血糖（空腹時）	Day 1	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	10	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	2	2	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	3	-
	Day 4	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	1	2	-
	Day 5	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	1	1	1
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 7	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	1	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	7	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 9	低値逸脱	2	3	1
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 10	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	3	-
	Day 11	低値逸脱	2	1	1
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	1	-
	Day 14	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	1	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	6	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	2	1
	Day 20	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	2	12	2
		高値逸脱	-	4	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
血糖（空腹時）	Day 28	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	2	13	2
		高値逸脱	-	4	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
総コレステロール	Day 1	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	2	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	1	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
総コレステロール	Day 15	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	9	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	14	-
		高値逸脱	-	9	-
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	22	-
		高値逸脱	-	1	-
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
中性脂肪	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	1
		高値逸脱	-	1	2
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	2
		高値逸脱	-	1	-
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	2	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	1
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 8	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	5	1
		高値逸脱	-	1	2
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	1	1
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	1
		高値逸脱	-	1	1
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	1

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
中性脂肪	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	1	2
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	1
		高値逸脱	-	2	3
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	14	3
		高値逸脱	-	2	5
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	12	4
		高値逸脱	-	4	4
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
C 反応性蛋白	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	2
		高値逸脱	-	-	2
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	10	3
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	3
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	4
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	4
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
C 反応性蛋白	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	7	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	7	3
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	4
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	11	-
		高値逸脱	-	8	5
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	17	3
		高値逸脱	-	2	2
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
フィブリノゲン	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	6	3
		高値逸脱	-	-	1
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	-	9	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	7	4
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
フィブリノゲン	Day 9	低値逸脱	-	6	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	6	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	-	6	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	-	11	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 14	低値逸脱	-	3	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	10	4
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	10	1
		高値逸脱	-	10	3
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	16	-
		高値逸脱	-	4	4
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
プロトロンビン時間	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	8	-
		高値逸脱	-	2	-
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	2
	Day 3	低値逸脱	-	-	1
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	2	2
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 5	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	2
		高値逸脱	-	1	2

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
プロトロンビン時間	Day 7	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	9	1
		高値逸脱	-	1	-
	Day 9	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	2
	Day 10	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	2
		高値逸脱	-	-	1
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	1
		高値逸脱	-	-	1
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	1	-
	Day 13	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	5	3
		高値逸脱	-	-	2
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	10	2
		高値逸脱	-	1	1
	Day 20	低値逸脱	-	6	-
		基準値内	-	11	6
		高値逸脱	-	1	-
	Day 28	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	15	5
		高値逸脱	-	1	1
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
APTT	Day 1	低値逸脱	1	-	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	1	4
	Day 2	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 3	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	1	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
APTT	Day 5	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	-	1
		高値逸脱	-	-	1
	Day 6	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	2	3	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 7	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 8	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	2	4
	Day 9	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 10	低値逸脱	1	1	-
		基準値内	1	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 11	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 13	低値逸脱	3	2	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	1	1
	Day 14	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	1
	Day 15	低値逸脱	1	2	-
		基準値内	1	3	-
		高値逸脱	-	2	5
	Day 20	低値逸脱	3	3	-
		基準値内	-	10	4
		高値逸脱	-	1	3
	Day 28	低値逸脱	2	2	-
		基準値内	1	11	2
		高値逸脱	-	1	5
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-
アンチトロンビンⅢ	Day 1	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	7	1
		高値逸脱	-	-	2
	Day 2	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	4	-
		高値逸脱	-	-	-

表 2.7.4.7-4 評価時期ごとの基準値に対する逸脱に関するシフトテーブル
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相		
			ベースライン		
検査項目	評価時期		低値逸脱	基準値内	高値逸脱
アンチトロンビンⅢ	Day 3	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	3	1
		高値逸脱	-	-	1
	Day 4	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	4	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 5	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 6	低値逸脱	1	5	-
		基準値内	-	3	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 7	低値逸脱	-	1	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 8	低値逸脱	-	5	2
		基準値内	-	2	2
		高値逸脱	-	-	-
	Day 9	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	1	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 10	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	2	1
		高値逸脱	-	1	-
	Day 11	低値逸脱	-	4	-
		基準値内	1	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 12	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	2	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 13	低値逸脱	-	3	1
		基準値内	1	4	1
		高値逸脱	-	1	-
	Day 14	低値逸脱	-	2	-
		基準値内	-	1	-
		高値逸脱	-	-	-
	Day 15	低値逸脱	-	2	1
		基準値内	-	7	4
		高値逸脱	-	-	-
	Day 20	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	17	3
		高値逸脱	-	1	2
	Day 28	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	1	17	1
		高値逸脱	-	1	4
	中止時	低値逸脱	-	-	-
		基準値内	-	-	-
		高値逸脱	-	-	-

引用元：5.3.5.2.1 の表 14-44

表 2.7.4.7-5 尿検査に関するシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

			第Ⅰ/Ⅱ相					
			ベースライン					
検査項目	評価時期		-	±	1+	2+	3+	4+
尿糖	Day 1	-	10	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 2	-	4	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 3	-	4	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 4	-	1	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 5	-	3	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 6	-	4	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 7	-	3	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 8	-	10	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-5 尿検査に関するシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相					
			ベースライン					
検査項目	評価時期		-	±	1+	2+	3+	4+
尿糖	Day 9	-	6	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 10	-	3	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 11	-	1	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 12	-	4	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	1	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 13	-	4	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 14	-	3	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 15	-	11	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 20	-	22	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-5 尿検査に関するシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）
（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相					
			ベースライン					
検査項目	評価時期		-	±	1+	2+	3+	4+
尿糖	Day 28	-	24	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	中止時	-	-	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
尿蛋白	Day 1	-	6	1	-	-	-	-
		±	2	-	-	-	-	-
		1+	1	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 2	-	2	2	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 3	-	3	1	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 4	-	1	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 5	-	3	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 6	-	2	1	-	-	-	-
		±	1	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-5 尿検査に関するシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）
（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相					
			ベースライン					
検査項目	評価時期		-	±	1+	2+	3+	4+
尿蛋白	Day 7	-	1	2	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 8	-	7	2	-	-	-	-
		±	1	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 9	-	3	2	-	-	-	-
		±	1	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 10	-	2	1	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 11	-	1	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 12	-	5	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 13	-	3	1	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 14	-	2	1	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-5 尿検査に関するシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）
（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相					
			ベースライン					
検査項目	評価時期		-	±	1+	2+	3+	4+
尿蛋白	Day 15	-	9	2	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 20	-	15	4	-	-	-	-
		±	-	3	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 28	-	14	6	-	-	-	-
		±	3	-	-	-	-	-
		1+	-	1	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	中止時	-	-	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
尿潜血	Day 1	-	9	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	1	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 2	-	4	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 3	-	3	1	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 4	-	1	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-5 尿検査に関するシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）
（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相					
			ベースライン					
検査項目	評価時期		-	±	1+	2+	3+	4+
尿潜血	Day 5	-	3	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 6	-	4	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 7	-	3	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 8	-	9	1	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 9	-	6	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 10	-	3	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 11	-	1	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 12	-	5	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-5 尿検査に関するシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）
（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相					
			ベースライン					
検査項目	評価時期		-	±	1+	2+	3+	4+
尿潜血	Day 13	-	4	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 14	-	3	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 15	-	10	1	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 20	-	21	-	-	-	-	-
		±	-	1	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	Day 28	-	22	1	-	-	-	-
		±	1	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-
	中止時	-	-	-	-	-	-	-
		±	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-

引用元：5.3.5.2.1 の表 14-43

表 2.7.4.7-6 評価時期ごとの臨床所見の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
身長（cm）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	126.28 ± 24.47	-
		最小値，最大値	83.2 , 170.1	-
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
体重（kg）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	31.07 ± 13.77	-
		最小値，最大値	11.0 , 56.8	-
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
体温（℃）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	36.66 ± 0.48	-
		最小値，最大値	35.7 , 37.7	-
	Day 1	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.58 ± 0.49	-0.08 ± 0.58
		最小値，最大値	35.3 , 37.3	-1.7 , 1.1
	Day 2	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.58 ± 0.42	-0.08 ± 0.52
		最小値，最大値	35.6 , 37.4	-0.9 , 0.9
	Day 3	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.63 ± 0.31	-0.03 ± 0.44
		最小値，最大値	36.0 , 37.1	-1.1 , 0.6
	Day 4	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.55 ± 0.42	-0.10 ± 0.45
		最小値，最大値	35.7 , 37.2	-1.0 , 0.6
	Day 5	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.62 ± 0.40	-0.04 ± 0.47
		最小値，最大値	35.7 , 37.2	-0.7 , 0.7
	Day 6	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.63 ± 0.35	-0.03 ± 0.39
		最小値，最大値	36.0 , 37.1	-0.9 , 0.7
	Day 7	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.72 ± 0.52	0.06 ± 0.47
		最小値，最大値	35.4 , 37.9	-0.6 , 0.9
	Day 8	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.69 ± 0.39	0.03 ± 0.52
		最小値，最大値	35.8 , 37.2	-1.1 , 1.0
	Day 9	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.60 ± 0.41	-0.06 ± 0.46
		最小値，最大値	35.7 , 37.3	-1.0 , 0.7
	Day 10	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.66 ± 0.41	0.00 ± 0.42
		最小値，最大値	35.8 , 37.4	-0.9 , 0.8
	Day 11	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.75 ± 0.44	0.10 ± 0.44
		最小値，最大値	36.0 , 37.7	-0.5 , 1.2

表 2.7.4.7-6 評価時期ごとの臨床所見の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
体温（℃）	Day 12	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.61 ± 0.59	-0.05 ± 0.47
		最小値，最大値	35.0 , 37.5	-1.1 , 0.8
	Day 13	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.67 ± 0.55	0.01 ± 0.53
		最小値，最大値	35.4 , 37.5	-0.8 , 1.3
	Day 14	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.67 ± 0.65	0.01 ± 0.58
		最小値，最大値	35.2 , 37.6	-1.3 , 0.9
	Day 15	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.64 ± 0.51	-0.02 ± 0.47
		最小値，最大値	35.4 , 37.3	-1.0 , 0.8
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	37.28 ± 0.88	0.62 ± 0.99
		最小値，最大値	35.6 , 40.0	-1.4 , 2.9
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	36.63 ± 0.32	-0.03 ± 0.40
		最小値，最大値	36.0 , 37.2	-1.0 , 0.7
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
収縮期血圧（mmHg）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	106.8 ± 9.9	-
		最小値，最大値	82 , 130	-
	Day 1	例数	24	24
		平均値±標準偏差	106.1 ± 11.3	-0.7 ± 12.7
		最小値，最大値	86 , 132	-17 , 32
	Day 2	例数	24	24
		平均値±標準偏差	111.0 ± 12.3	4.3 ± 15.8
		最小値，最大値	89 , 142	-38 , 44
	Day 3	例数	24	24
		平均値±標準偏差	106.6 ± 12.2	-0.2 ± 14.1
		最小値，最大値	80 , 130	-27 , 30
	Day 4	例数	24	24
		平均値±標準偏差	106.0 ± 11.7	-0.8 ± 11.5
		最小値，最大値	82 , 131	-22 , 30
	Day 5	例数	24	24
		平均値±標準偏差	112.0 ± 9.2	5.3 ± 12.8
		最小値，最大値	97 , 131	-25 , 25
	Day 6	例数	24	24
		平均値±標準偏差	107.3 ± 11.4	0.5 ± 10.9
		最小値，最大値	90 , 133	-15 , 33
	Day 7	例数	24	24
		平均値±標準偏差	111.6 ± 11.1	4.8 ± 13.1
		最小値，最大値	92 , 129	-19 , 29
	Day 8	例数	24	24
		平均値±標準偏差	111.0 ± 12.5	4.3 ± 12.9
		最小値，最大値	80 , 134	-18 , 36

表 2.7.4.7-6 評価時期ごとの臨床所見の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
収縮期血圧（mmHg）	Day 9	例数	24	24
		平均値±標準偏差	110.3 ± 13.3	3.5 ± 13.6
		最小値，最大値	86 , 133	-22 , 33
	Day 10	例数	24	24
		平均値±標準偏差	110.1 ± 12.1	3.3 ± 13.1
		最小値，最大値	88 , 128	-20 , 30
	Day 11	例数	24	24
		平均値±標準偏差	111.0 ± 12.6	4.2 ± 13.0
		最小値，最大値	89 , 140	-27 , 28
	Day 12	例数	24	24
		平均値±標準偏差	112.1 ± 13.7	5.3 ± 12.4
		最小値，最大値	84 , 138	-14 , 40
	Day 13	例数	24	24
		平均値±標準偏差	113.5 ± 12.9	6.8 ± 15.1
		最小値，最大値	93 , 138	-27 , 36
	Day 14	例数	24	24
		平均値±標準偏差	111.6 ± 14.0	4.8 ± 15.5
		最小値，最大値	91 , 144	-18 , 40
	Day 15	例数	24	24
		平均値±標準偏差	113.0 ± 14.5	6.3 ± 14.5
		最小値，最大値	88 , 138	-17 , 38
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	109.4 ± 9.2	2.6 ± 9.9
		最小値，最大値	96 , 129	-14 , 24
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	106.8 ± 12.8	0.0 ± 14.0
		最小値，最大値	89 , 135	-20 , 35
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
拡張期血圧（mmHg）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	61.7 ± 11.3	-
		最小値，最大値	40 , 83	-
	Day 1	例数	24	24
		平均値±標準偏差	61.0 ± 7.4	-0.7 ± 13.5
		最小値，最大値	48 , 76	-24 , 27
	Day 2	例数	24	24
		平均値±標準偏差	64.1 ± 11.9	2.4 ± 17.1
		最小値，最大値	47 , 102	-30 , 50
	Day 3	例数	24	24
		平均値±標準偏差	62.1 ± 8.3	0.5 ± 13.1
		最小値，最大値	50 , 82	-27 , 30
	Day 4	例数	24	24
		平均値±標準偏差	63.5 ± 10.5	1.8 ± 14.7
		最小値，最大値	48 , 90	-27 , 28
	Day 5	例数	24	24
		平均値±標準偏差	65.7 ± 9.2	4.0 ± 13.6
		最小値，最大値	51 , 84	-26 , 24

表 2.7.4.7-6 評価時期ごとの臨床所見の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
拡張期血圧（mmHg）	Day 6	例数	24	24
		平均値±標準偏差	62.0 ± 9.1	0.4 ± 13.6
		最小値，最大値	46 , 80	-29 , 26
	Day 7	例数	24	24
		平均値±標準偏差	64.3 ± 11.2	2.7 ± 17.0
		最小値，最大値	46 , 88	-31 , 41
	Day 8	例数	24	24
		平均値±標準偏差	62.5 ± 9.5	0.8 ± 13.0
		最小値，最大値	45 , 84	-31 , 32
	Day 9	例数	24	24
		平均値±標準偏差	63.7 ± 9.2	2.0 ± 13.5
		最小値，最大値	51 , 90	-26 , 38
	Day 10	例数	24	24
		平均値±標準偏差	62.7 ± 8.1	1.0 ± 14.6
		最小値，最大値	46 , 74	-27 , 28
	Day 11	例数	24	24
		平均値±標準偏差	63.6 ± 11.3	2.0 ± 15.9
		最小値，最大値	46 , 91	-30 , 31
	Day 12	例数	24	24
		平均値±標準偏差	63.5 ± 10.0	1.8 ± 12.6
		最小値，最大値	47 , 81	-21 , 29
	Day 13	例数	24	24
		平均値±標準偏差	65.0 ± 10.6	3.4 ± 12.7
		最小値，最大値	44 , 88	-33 , 29
	Day 14	例数	24	24
		平均値±標準偏差	61.9 ± 8.7	0.3 ± 11.8
		最小値，最大値	46 , 80	-31 , 17
	Day 15	例数	24	24
		平均値±標準偏差	65.0 ± 10.7	3.3 ± 13.5
		最小値，最大値	52 , 91	-24 , 39
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	64.7 ± 9.0	3.0 ± 9.5
		最小値，最大値	46 , 80	-12 , 20
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	61.4 ± 10.7	-0.3 ± 14.2
		最小値，最大値	46 , 85	-27 , 33
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-
心拍数（bpm）	ベースライン	例数	24	-
		平均値±標準偏差	101.5 ± 20.1	-
		最小値，最大値	75 , 158	-
	Day 1	例数	24	24
		平均値±標準偏差	94.0 ± 15.5	-7.5 ± 18.9
		最小値，最大値	65 , 127	-59 , 22
	Day 2	例数	24	24
		平均値±標準偏差	93.9 ± 22.3	-7.6 ± 22.6
		最小値，最大値	65 , 172	-55 , 48

表 2.7.4.7-6 評価時期ごとの臨床所見の実測値及びベースラインからの変化量
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相	
検査項目	評価時期		実測値	変化量
心拍数（bpm）	Day 3	例数	24	24
		平均値±標準偏差	87.6 ± 17.9	-13.8 ± 22.0
		最小値，最大値	60 , 124	-56 , 30
	Day 4	例数	24	24
		平均値±標準偏差	87.6 ± 15.1	-13.9 ± 16.9
		最小値，最大値	65 , 120	-60 , 16
	Day 5	例数	24	24
		平均値±標準偏差	96.3 ± 24.7	-5.2 ± 18.0
		最小値，最大値	65 , 174	-34 , 50
	Day 6	例数	24	24
		平均値±標準偏差	94.3 ± 16.1	-7.2 ± 19.7
		最小値，最大値	66 , 120	-41 , 20
	Day 7	例数	24	24
		平均値±標準偏差	101.0 ± 28.2	-0.5 ± 18.3
		最小値，最大値	60 , 169	-27 , 49
	Day 8	例数	24	24
		平均値±標準偏差	93.9 ± 19.5	-7.6 ± 23.2
		最小値，最大値	64 , 136	-54 , 40
	Day 9	例数	24	24
		平均値±標準偏差	97.2 ± 23.0	-4.3 ± 23.9
		最小値，最大値	70 , 168	-50 , 44
	Day 10	例数	24	24
		平均値±標準偏差	92.9 ± 17.3	-8.6 ± 16.0
		最小値，最大値	67 , 132	-32 , 20
	Day 11	例数	24	24
		平均値±標準偏差	98.1 ± 24.7	-3.4 ± 21.8
		最小値，最大値	63 , 165	-40 , 41
	Day 12	例数	24	24
		平均値±標準偏差	96.2 ± 18.1	-5.3 ± 16.7
		最小値，最大値	61 , 126	-50 , 40
	Day 13	例数	24	24
		平均値±標準偏差	103.1 ± 27.1	1.7 ± 21.8
		最小値，最大値	63 , 163	-34 , 42
	Day 14	例数	24	24
		平均値±標準偏差	94.4 ± 16.7	-7.0 ± 24.6
		最小値，最大値	72 , 128	-62 , 40
	Day 15	例数	24	24
		平均値±標準偏差	90.6 ± 13.9	-10.9 ± 19.2
		最小値，最大値	66 , 120	-64 , 33
	Day 20	例数	24	24
		平均値±標準偏差	105.3 ± 18.4	3.8 ± 16.6
		最小値，最大値	76 , 139	-27 , 30
	Day 28	例数	24	24
		平均値±標準偏差	107.8 ± 24.3	6.3 ± 23.4
		最小値，最大値	65 , 156	-40 , 37
	中止時	例数	0	0
		平均値±標準偏差	-	-
		最小値，最大値	-	-

引用元：5.3.5.2.1 の表 14-45

表 2.7.4.7-7 PS のシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

			第Ⅰ/Ⅱ相					
			ベースライン					
検査項目	評価時期		50	60	70	80	90	100
Performance Status	Day 1	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	-
		100	-	-	-	-	-	22
	Day 2	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	1
		90	-	-	-	-	1	-
		100	-	-	-	-	-	21
	Day 3	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	1
		90	-	-	-	-	1	-
		100	-	-	-	-	-	21
	Day 4	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	1
		90	-	-	-	-	1	-
		100	-	-	-	-	-	21
	Day 5	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	1
		90	-	-	-	-	1	1
		100	-	-	-	-	-	20
	Day 6	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	1
		100	-	-	-	-	-	21
	Day 7	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	1
		100	-	-	-	-	-	21
	Day 8	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	-
		100	-	-	-	-	-	22

表 2.7.4.7-7 PS のシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相					
			ベースライン					
検査項目	評価時期		50	60	70	80	90	100
Performance Status	Day 9	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	1
		100	-	-	-	-	-	21
	Day 10	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	1
		100	-	-	-	-	-	21
	Day 11	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	-
		100	-	-	-	-	-	22
	Day 12	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	-
		100	-	-	-	-	-	22
	Day 13	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	-
		100	-	-	-	-	-	22
	Day 14	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	1
		100	-	-	-	-	-	21
	Day 15	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	1
		90	-	-	-	-	1	1
		100	-	-	-	-	-	20
	Day 20	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	3
		100	-	-	-	-	-	19

表 2.7.4.7-7 PS のシフトテーブル（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

			第Ⅰ/Ⅱ相					
			ベースライン					
検査項目	評価時期		50	60	70	80	90	100
Performance Status	Day 28	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	1	-	-
		90	-	-	-	-	1	-
		100	-	-	-	-	-	22
	中止時	50	-	-	-	-	-	-
		60	-	-	-	-	-	-
		70	-	-	-	-	-	-
		80	-	-	-	-	-	-
		90	-	-	-	-	-	-
		100	-	-	-	-	-	-

引用元：5.3.5.2.1 の表 14-46

表 2.7.4.7-8　リンパ腫の被験者に発現した有害事象の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号・性別・年齢 原疾患（詳細）	有害事象名（基本語）	有害事象 発現日 [1]	有害事象 消失日 [1]	重症度 (CTCAE)	関連性	転帰
32/[redacted]・男性・1[redacted]歳 その他（T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫）	背部痛	Day 119	-	Grade 3	Unrelated	回復
266/[redacted]・男性・2[redacted]歳 リンパ腫（T 細胞性非ホジキンリンパ腫）	アンモニア増加	Day 61	Day 70	-	Certain	回復
	悪心	Day 61	Day 70	-	Certain	回復
	嘔吐	Day 61	Day 70	-	Certain	回復
331/[redacted]・男性・1[redacted]歳 リンパ腫（肝脾 T 細胞）	ショック	-	-	-	Not reported	不明
	低酸素症	-	-	-	Not reported	不明
	低血圧	Day 1	-	Grade 3	Certain	回復
	過敏症	Day 1	-	Grade 3	Certain	回復
506/[redacted]・男性・1[redacted]歳 リンパ腫（T 細胞性リンパ芽球性）	インフルエンザウイルス検査陽性	Day 27	Day 34	-	Not reported	回復
	複視	Day 28	Day 34	Grade 2	Possible	回復
	嘔吐	Day 28	Day 34	Grade 2	Possible	回復
	頭痛	Day 28	Day 34	Grade 2	Possible	回復
	発熱	Day 28	Day 34	Grade 2	Possible	回復
	第 6 脳神経麻痺	Day 31	Day 34	-	Not reported	回復
	視神経乳頭浮腫	Day 31	Day 34	-	Not reported	回復
796/[redacted]・男性・[redacted]歳 リンパ腫	発熱性好中球減少症	Day 63	-	-	Possible	不明
	発熱	Day 63	-	-	Possible	不明
827/[redacted]・男性・[redacted]歳 リンパ腫（T 細胞）	過敏症	Day 32	Day 35	Grade 2	Not reported	回復
	白血病再発	Day 85	-	-	Not reported	不明
854/[redacted]・男性・[redacted]歳 リンパ腫（TLL）	過敏症 [2]	Day 8	-	Grade 1	Not reported	不明
898/[redacted]・男性・1[redacted]歳 リンパ腫（T 細胞）	胸痛	-	-	-	Not reported	不明

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Listing 15.2.2,及び 5.3.5.4.2（CTD 用再解析データ）の Listing
1：有害事象発現日及び消失日は，最初の投与日を Day 1 としたときの日数とし，有害事象発現日の年月のみが明らかな場合は，該当月の最終日を有害事象発現日として計算した
2：854/OP に発現した過敏症のみ非重篤な有害事象であり，その他の事象はすべて重篤な有害事象であった
有害事象名は，MedDRA version 14.0 の基本語で示した．関連性は，本剤との因果関係を示す：Certain（明らかにあり），Probable（たぶんあり），Possible（ありそうな），Unlikely（ありそうにない），Unrelated（関連なし），Not reported（報告なし）

表 2.7.4.7-9 年齢区分（2～11 歳及び 12～18 歳）別の有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

	例数（%）			
器官別大分類	2～11 歳（N＝32）		12～18 歳（N＝26）	
基本語	n	%	n	%
有害事象発現件数	39		74	
有害事象発現例数	10	31.25000	12	46.15385
血液およびリンパ系障害	5	15.62500	4	15.38462
発熱性好中球減少症	1	3.12500	3	11.53846
好中球減少症	4	12.50000	1	3.84615
血小板障害	1	3.12500		
白血球障害	1	3.12500		
胃腸障害	1	3.12500	3	11.53846
腹痛			1	3.84615
悪心			2	7.69231
膵炎			1	3.84615
嘔吐	1	3.12500	2	7.69231
一般・全身障害および投与部位の状態	2	6.25000	2	7.69231
疲労			2	7.69231
発熱	2	6.25000		
肝胆道系障害	1	3.12500	5	19.23077
高ビリルビン血症	1	3.12500	5	19.23077
免疫系障害	3	9.37500	5	19.23077
過敏症	3	9.37500	5	19.23077
感染症および寄生虫症	5	15.62500	1	3.84615
感染	1	3.12500		
敗血症	2	6.25000	1	3.84615
皮膚感染	1	3.12500		
上気道感染	1	3.12500		
臨床検査	3	9.37500	4	15.38462
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	6.25000	3	11.53846
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	6.25000	4	15.38462
リパーゼ増加			1	3.84615
好中球数異常	1	3.12500		

表 2.7.4.7-9 年齢区分（2～11 歳及び 12～18 歳）別の有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）			
器官別大分類	2～11 歳（N＝32）		12～18 歳（N＝26）	
基本語	n	%	n	%
代謝および栄養障害	3	9.37500	5	19.23077
高血糖	3	9.37500	4	15.38462
低アルブミン血症	1	3.12500	1	3.84615
神経系障害	1	3.12500	2	7.69231
運動失調			1	3.84615
脳症			1	3.84615
頭痛			1	3.84615
会話障害			1	3.84615
失神	1	3.12500		
精神障害	1	3.12500	2	7.69231
不安			1	3.84615
錯乱状態			1	3.84615
うつ病			1	3.84615
気分変化	1	3.12500		
呼吸器，胸郭および縦隔障害			1	3.84615
咳嗽			1	3.84615
低酸素症			1	3.84615
上気道咳症候群			1	3.84615
皮膚および皮下組織障害			2	7.69231
皮膚炎			1	3.84615
蕁麻疹			1	3.84615
血管障害	1	3.12500		
静脈閉塞性疾患	1	3.12500		

引用元：5.3.5.4.2（CTD 用再解析データ）の Table COG.4
有害事象名は，MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語で示した

表 2.7.4.7-10 年齢区分（2～11 歳及び 12～18 歳）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類	例数（%）			
	2～11 歳（N＝32）		12～18 歳（N＝26）	
基本語	n	%	n	%
本剤との因果関係のある有害事象の発現件数	36		57	
本剤との因果関係のある有害事象の発現例数	9	28.12500	11	42.30769
血液およびリンパ系障害	4	12.50000	3	11.53846
発熱性好中球減少症			3	11.53846
好中球減少症	3	9.37500		
血小板障害	1	3.12500		
白血球障害	1	3.12500		
胃腸障害	1	3.12500	2	7.69231
悪心			1	3.84615
膵炎			1	3.84615
嘔吐	1	3.12500	1	3.84615
一般・全身障害および投与部位の状態	2	6.25000	1	3.84615
疲労			1	3.84615
発熱	2	6.25000		
肝胆道系障害	1	3.12500	5	19.23077
高ビリルビン血症	1	3.12500	5	19.23077
免疫系障害	3	9.37500	4	15.38462
過敏症	3	9.37500	4	15.38462
感染症および寄生虫症	4	12.50000		
感染	1	3.12500		
敗血症	2	6.25000		
皮膚感染	1	3.12500		
臨床検査	3	9.37500	4	15.38462
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	6.25000	3	11.53846
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	6.25000	4	15.38462
リパーゼ増加			1	3.84615
好中球数異常	1	3.12500		

表 2.7.4.7-10 年齢区分（2～11 歳及び 12～18 歳）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）			
器官別大分類	2～11 歳（N＝32）		12～18 歳（N＝26）	
基本語	n	%	n	%
代謝および栄養障害	3	9.37500	5	19.23077
高血糖	3	9.37500	4	15.38462
低アルブミン血症	1	3.12500	1	3.84615
神経系障害	1	3.12500	1	3.84615
頭痛			1	3.84615
失神	1	3.12500		
精神障害	1	3.12500		
気分変化	1	3.12500		
皮膚および皮下組織障害			2	7.69231
皮膚炎			1	3.84615
蕁麻疹			1	3.84615
血管障害	1	3.12500		
静脈閉塞性疾患	1	3.12500		

引用元：5.3.5.4.2（CTD 用再解析データ）の Table COG.3
有害事象名は，MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語で示した
本剤との因果関係が Certain（明らかにあり），Probable（たぶんあり），Possible（ありそうな）と判断された事象を本剤との因果関係のある有害事象とした

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象発現件数	33		476		281		107		25	
有害事象発現例数	17	30.35714	165	31.66987	115	40.35088	33	50.76923	10	76.92308
血液およびリンパ系障害			23	4.41459	14	4.91228	3	4.61538	2	15.38462
貧血			2	0.38388	2	0.70175				
播種性血管内凝固							1	1.53846		
発熱性好中球減少症			16	3.07102	3	1.05263	1	1.53846		
好中球減少症			6	1.15163	6	2.10526	1	1.53846	1	7.69231
汎血球減少症			2	0.38388	2	0.70175			1	7.69231
血小板障害			1	0.19194						
脾静脈血栓症					1	0.35088				
血小板減少症					1	0.35088			1	7.69231
白血球障害					1	0.35088				
心臓障害					4	1.40351	1	1.53846		
心肺不全					1	0.35088				
拡張機能障害					1	0.35088				
頻脈					1	0.35088	1	1.53846		
心室機能不全					1	0.35088				
耳および迷路障害			1	0.19194						
耳鳴			1	0.19194						
内分泌障害					1	0.35088				
抗利尿ホルモン不適合分泌					1	0.35088				
眼障害			2	0.38388			2	3.07692		
複視			1	0.19194						
眼瞼浮腫			1	0.19194						
視神経乳頭浮腫			1	0.19194						
強膜障害							1	1.53846		
霧視							1	1.53846		

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
胃腸障害	1	1.78571	39	7.48560	29	10.17544	9	13.84615	2	15.38462
腹部不快感			1	0.19194						
腹痛			6	1.15163	4	1.40351	1	1.53846		
上腹部痛			1	0.19194						
腹水			2	0.38388						
盲腸炎			2	0.38388						
便秘			1	0.19194			1	1.53846		
下痢			7	1.34357	2	0.70175	1	1.53846		
消化不良			1	0.19194						
胃静脈瘤					1	0.35088				
胃炎			1	0.19194	1	0.35088				
びらん性胃炎			1	0.19194						
消化管運動障害			1	0.19194						
出血性胃腸潰瘍					1	0.35088				
吐血					1	0.35088				
胃排出不全			1	0.19194						
口唇浮腫					1	0.35088				
口唇腫脹			2	0.38388						
悪心			6	1.15163	12	4.21053	5	7.69231		
食道拡張			1	0.19194						
食道炎			1	0.19194						
口腔内痛							1	1.53846		
口腔そう痒症			1	0.19194						
膵炎			16	3.07102	14	4.91228	2	3.07692	2	15.38462
急性膵炎			1	0.19194	1	0.35088				
壊死性膵炎			1	0.19194						
肛門周囲痛			1	0.19194						
直腸出血							1	1.53846		

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
レッチング			1	0.19194						
口内炎							1	1.53846		
舌腫脹							1	1.53846		
嘔吐	1	1.78571	11	2.11132	11	3.85965	4	6.15385		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	3.57143	38	7.29367	26	9.12281	8	12.30769	1	7.69231
有害事象					1	0.35088				
無力症					1	0.35088	1	1.53846		
胸痛			2	0.38388	1	0.35088				
悪寒					2	0.70175	2	3.07692		
状態悪化					1	0.35088				
死亡					1	0.35088				
疾患進行			4	0.76775	2	0.70175	4	6.15385		
薬効欠如			2	0.38388						
疲労			3	0.57582	2	0.70175	1	1.53846		
熱感					1	0.35088				
歩行障害			1	0.19194						
注射部位紅斑	1	1.78571	1	0.19194						
注射部位疼痛	1	1.78571			1	0.35088				
注射部位反応			1	0.19194						
注射部位腫脹	1	1.78571								
易刺激性			5	0.95969						
粘膜の炎症			5	0.95969	4	1.40351	1	1.53846		
浮腫			1	0.19194			1	1.53846		
末梢性浮腫			1	0.19194						
疼痛			1	0.19194	1	0.35088				
仮性嚢胞					1	0.35088				
発熱	2	3.57143	20	3.83877	11	3.85965	1	1.53846	1	7.69231
腫脹							1	1.53846		

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
肝胆道系障害			4	0.76775	2	0.70175	2	3.07692		
胆嚢炎					1	0.35088				
肝不全			1	0.19194						
脂肪肝			2	0.38388						
高ビリルビン血症			1	0.19194			2	3.07692		
門脈血栓症					1	0.35088				
免疫系障害	12	21.42857	80	15.35509	33	11.57895	10	15.38462	4	30.76923
アナフィラキシー反応			6	1.15163	1	0.35088	1	1.53846		
過敏症	12	21.42857	74	14.20345	32	11.22807	9	13.84615	4	30.76923
感染症および寄生虫症	1	1.78571	14	2.68714	16	5.61404	6	9.23077		
腹部膿瘍					1	0.35088				
α溶血性レンサ球菌感染			1	0.19194						
穿孔性虫垂炎					1	0.35088				
菌血症			1	0.19194						
カンジダ症			1	0.19194						
蜂巣炎			1	0.19194			1	1.53846		
クロストリジウム感染			1	0.19194						
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎			1	0.19194						
耳感染					1	0.35088				
熱性感染症					1	0.35088				
真菌感染			1	0.19194						
帯状疱疹					1	0.35088				
感染			3	0.57582	4	1.40351	2	3.07692		
易感染性宿主の感染							1	1.53846		
肺感染					1	0.35088				
口腔カンジダ症			1	0.19194						

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
口腔ヘルペス			1	0.19194						
パラインフルエンザウイルス感染			1	0.19194						
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎			1	0.19194						
肺炎			1	0.19194			1	1.53846		
敗血症			3	0.57582	7	2.45614				
副鼻腔炎			1	0.19194			1	1.53846		
ブドウ球菌感染			2	0.38388						
レンサ球菌性敗血症					1	0.35088				
尿路感染			1	0.19194						
水痘	1	1.78571								
傷害，中毒および処置合併症			1	0.19194	1	0.35088	1	1.53846		
転倒							1	1.53846		
輸血反応					1	0.35088				
誤薬投与			1	0.19194						
臨床検査	1	1.78571	36	6.90979	23	8.07018	6	9.23077	2	15.38462
活性化部分トロンボプラスチン時間延長			1	0.19194	2	0.70175	2	3.07692		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少					1	0.35088				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			16	3.07102	11	3.85965	2	3.07692	1	7.69231
アンモニア増加			2	0.38388	1	0.35088	1	1.53846		
アンチトロンビンⅢ減少			1	0.19194						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常					2	0.70175				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			10	1.91939	5	1.75439	2	3.07692	1	7.69231

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血中アミラーゼ減少					1	0.35088				
血中アミラーゼ増加			5	0.95969	1	0.35088	1	1.53846		
血中ビリルビン増加			4	0.76775	1	0.35088				
血球数異常			1	0.19194						
血中クレアチニン増加					1	0.35088	1	1.53846		
血中フィブリノゲン減少			2	0.38388			1	1.53846		
血中フィブリノゲン増加			1	0.19194						
血中ブドウ糖変動			1	0.19194						
血中リン異常					1	0.35088				
血中ナトリウム異常			1	0.19194						
血中尿素増加			1	0.19194			1	1.53846		
体温上昇							1	1.53846		
ヘモグロビン異常			2	0.38388	2	0.70175				
ヘモグロビン減少			1	0.19194						
インフルエンザウイルス検査陽性			1	0.19194						
腹腔内圧上昇			1	0.19194						
リパーゼ減少									1	7.69231
リパーゼ増加			5	0.95969	3	1.05263	1	1.53846	1	7.69231
肝機能検査異常			1	0.19194	1	0.35088				
リンパ球数異常					1	0.35088				
好中球数異常	1	1.78571	3	0.57582	3	1.05263				
好中球数減少			1	0.19194	1	0.35088				
栄養状態異常					1	0.35088				
血小板数異常			1	0.19194	2	0.70175				
プロテイン C 増加			1	0.19194						
プロテイン S 増加			1	0.19194						
総蛋白異常					1	0.35088				

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
プロトロンビン時間延長			1	0.19194	1	0.35088	1	1.53846		
総肺気量減少			1	0.19194						
体重減少			1	0.19194						
白血球数異常			1	0.19194	1	0.35088				
白血球数減少			3	0.57582	1	0.35088				
代謝および栄養障害	2	3.57143	16	3.07102	25	8.77193	3	4.61538	1	7.69231
食欲減退			4	0.76775						
脱水			3	0.57582	4	1.40351	1	1.53846		
糖尿病性ケトアシドーシス					2	0.70175				
高アンモニア血症	1	1.78571	1	0.19194						
高血糖	1	1.78571	9	1.72745	21	7.36842	2	3.07692	1	7.69231
高トリグリセリド血症					1	0.35088				
低血糖症					1	0.35088				
低カリウム血症			1	0.19194	1	0.35088				
ケトアシドーシス					1	0.35088				
筋骨格系および結合組織障害			7	1.34357	2	0.70175	1	1.53846		
背部痛			1	0.19194						
骨痛					1	0.35088				
筋痙縮					1	0.35088				
筋力低下					1	0.35088	1	1.53846		
筋肉痛					1	0.35088				
筋炎			1	0.19194						
四肢痛			5	0.95969	1	0.35088				
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			2	0.38388	1	0.35088	1	1.53846		
急性単球性白血病					1	0.35088				
白血病再発			2	0.38388	1	0.35088	1	1.53846		

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
神経系障害	2	3.57143	19	3.64683	9	3.15789	4	6.15385	1	7.69231
意識変容状態	1	1.78571								
平衡障害							1	1.53846		
脳虚血					1	0.35088				
脳血管発作			1	0.19194						
認知障害					1	0.35088				
昏睡							1	1.53846		
痙攣	1	1.78571	2	0.38388						
浮動性めまい			1	0.19194			1	1.53846		
よだれ			1	0.19194						
顔面不全麻痺					1	0.35088				
大発作痙攣			2	0.38388						
頭蓋内出血					1	0.35088				
頭痛			4	0.76775	2	0.70175	1	1.53846		
高アンモニア血性脳症					1	0.35088				
感覚鈍麻			1	0.19194						
頭蓋内圧上昇					1	0.35088				
虚血性脳卒中					1	0.35088				
嗜眠			1	0.19194						
白質脳症			1	0.19194	1	0.35088				
意識消失	1	1.78571								
神経学的症状					1	0.35088				
末梢性ニューロパチー							2	3.07692		
錯感覚			1	0.19194	1	0.35088				
部分発作	1	1.78571								
末梢性運動ニューロパチー			1	0.19194						
末梢性感覚ニューロパチー			1	0.19194						

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
てんかん重積状態			1	0.19194						
くも膜下出血			2	0.38388						
一過性脳虚血発作									1	7.69231
振戦			1	0.19194						
刺激無反応	1	1.78571								
第 6 脳神経麻痺			1	0.19194						
精神障害			3	0.57582	1	0.35088	1	1.53846		
不安			1	0.19194						
うつ病							1	1.53846		
幻覚			1	0.19194						
精神状態変化			1	0.19194	1	0.35088				
気分変化			1	0.19194						
腎および尿路障害					2	0.70175	3	4.61538	1	7.69231
急性腎不全					2	0.70175	1	1.53846		
腎機能障害							1	1.53846		
尿失禁							1	1.53846		
尿閉									1	7.69231
生殖系および乳房障害							1	1.53846		
陰嚢痛							1	1.53846		
陰嚢腫脹							1	1.53846		

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
呼吸器，胸郭および縦隔障害			13	2.49520	2	0.70175	5	7.69231		
無気肺			1	0.19194						
咳嗽			4	0.76775			1	1.53846		
呼吸困難			4	0.76775			2	3.07692		
鼻出血			1	0.19194						
低酸素症					1	0.35088				
鼻閉			1	0.19194						
胸水			1	0.19194						
肺塞栓症			2	0.38388	1	0.35088	1	1.53846		
肺出血			1	0.19194						
呼吸窮迫			1	0.19194						
鼻漏			1	0.19194			1	1.53846		
咽喉絞扼感			1	0.19194						
喘鳴			2	0.38388						
皮膚および皮下組織障害	4	7.14286	14	2.68714	3	1.05263	3	4.61538	1	7.69231
皮膚炎			1	0.19194						
紅斑			3	0.57582						
そう痒症							1	1.53846	1	7.69231
発疹	2	3.57143	2	0.38388	2	0.70175			1	7.69231
紅斑性皮疹			2	0.38388						
全身性皮疹			1	0.19194						
顔面腫脹			2	0.38388			1	1.53846		
蕁麻疹	2	3.57143	5	0.95969	2	0.70175	2	3.07692		
社会環境					1	0.35088				
日常生活動作障害者					1	0.35088				

表 2.7.4.7-11 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血管障害	1	1.78571	9	1.72745	7	2.45614	2	3.07692	3	23.07692
深部静脈血栓症					2	0.70175	1	1.53846	1	7.69231
潮紅			3	0.57582	1	0.35088			1	7.69231
出血					1	0.35088				
低血圧	1	1.78571	2	0.38388	2	0.70175	1	1.53846	1	7.69231
静脈炎			1	0.19194						
ショック					1	0.35088				
血栓性静脈炎			1	0.19194						
血栓症			4	0.76775	1	0.35088				

引用元：5.3.5.4.2（CTD 用再解析データ）の Table EMTP 4.2
有害事象名は，MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語で示した

表 2.7.4.7-12 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度
（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
本剤との因果関係のある有害事象の発現件数	29		367		209		66		20	
本剤との因果関係のある有害事象の発現例数	15	26.78571	141	27.06334	90	31.57895	24	36.92308	9	69.23077
血液およびリンパ系障害			10	1.91939	7	2.45614	1	1.53846	2	15.38462
貧血			2	0.38388	1	0.35088				
播種性血管内凝固							1	1.53846		
発熱性好中球減少症			6	1.15163						
好中球減少症			2	0.38388	3	1.05263			1	7.69231
汎血球減少症			1	0.19194	1	0.35088			1	7.69231
脾静脈血栓症					1	0.35088				
血小板減少症					1	0.35088			1	7.69231
白血球障害					1	0.35088				
心臓障害					2	0.70175	1	1.53846		
頻脈					1	0.35088	1	1.53846		
心室機能不全					1	0.35088				
耳および迷路障害			1	0.19194						
耳鳴			1	0.19194						
内分泌障害					1	0.35088				
抗利尿ホルモン不適合分泌					1	0.35088				
眼障害			2	0.38388						
複視			1	0.19194						
眼瞼浮腫			1	0.19194						
視神経乳頭浮腫			1	0.19194						

表 2.7.4.7-12 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
胃腸障害	1	1.78571	37	7.10173	27	9.47368	6	9.23077	2	15.38462
腹部不快感			1	0.19194						
腹痛			5	0.95969	4	1.40351	1	1.53846		
上腹部痛			1	0.19194						
腹水			2	0.38388						
盲腸炎			2	0.38388						
下痢			6	1.15163	2	0.70175	1	1.53846		
消化不良			1	0.19194						
胃静脈瘤					1	0.35088				
胃炎			1	0.19194	1	0.35088				
びらん性胃炎			1	0.19194						
消化管運動障害			1	0.19194						
出血性胃腸潰瘍					1	0.35088				
吐血					1	0.35088				
胃排出不全			1	0.19194						
口唇浮腫					1	0.35088				
口唇腫脹			2	0.38388						
悪心			6	1.15163	12	4.21053	4	6.15385		
食道拡張			1	0.19194						
食道炎			1	0.19194						
口腔そう痒症			1	0.19194						
膵炎			15	2.87908	13	4.56140	2	3.07692	2	15.38462
急性膵炎			1	0.19194	1	0.35088				
壊死性膵炎			1	0.19194						
レッチング			1	0.19194						
舌腫脹							1	1.53846		
嘔吐	1	1.78571	11	2.11132	10	3.50877	3	4.61538		

表 2.7.4.7-12 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.78571	24	4.60653	14	4.91228	4	6.15385	1	7.69231
胸痛			2	0.38388	1	0.35088				
悪寒					2	0.70175				
死亡					1	0.35088				
疾患進行			2	0.38388	1	0.35088	3	4.61538		
薬効欠如			1	0.19194						
疲労			3	0.57582	2	0.70175	1	1.53846		
熱感					1	0.35088				
歩行障害			1	0.19194						
注射部位紅斑	1	1.78571	1	0.19194						
注射部位疼痛	1	1.78571			1	0.35088				
注射部位反応			1	0.19194						
注射部位腫脹	1	1.78571								
易刺激性			5	0.95969						
浮腫			1	0.19194						
末梢性浮腫			1	0.19194						
疼痛			1	0.19194						
仮性嚢胞					1	0.35088				
発熱	1	1.78571	12	2.30326	5	1.75439			1	7.69231
肝胆道系障害			4	0.76775	1	0.35088	2	3.07692		
肝不全			1	0.19194						
脂肪肝			2	0.38388						
高ビリルビン血症			1	0.19194			2	3.07692		
門脈血栓症					1	0.35088				
免疫系障害	12	21.42857	76	14.58733	32	11.22807	10	15.38462	4	30.76923
アナフィラキシー反応			6	1.15163	1	0.35088	1	1.53846		
過敏症	12	21.42857	70	13.43570	31	10.87719	9	13.84615	4	30.76923

表 2.7.4.7-12 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
感染症および寄生虫症			7	1.34357	8	2.80702	3	4.61538		
菌血症			1	0.19194						
蜂巣炎			1	0.19194			1	1.53846		
耳感染					1	0.35088				
熱性感染症					1	0.35088				
真菌感染			1	0.19194						
感染			1	0.19194	3	1.05263	1	1.53846		
易感染性宿主の感染							1	1.53846		
口腔カンジダ症			1	0.19194						
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎			1	0.19194						
肺炎			1	0.19194						
敗血症			1	0.19194	2	0.70175				
ブドウ球菌感染			1	0.19194						
レンサ球菌性敗血症					1	0.35088				
臨床検査	1	1.78571	29	5.56622	20	7.01754	5	7.69231	2	15.38462
活性化部分トロンボプラスチン時間延長			1	0.19194	2	0.70175	2	3.07692		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少					1	0.35088				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			14	2.68714	10	3.50877	2	3.07692	1	7.69231
アンモニア増加			2	0.38388	1	0.35088	1	1.53846		
アンチトロンビンⅢ減少			1	0.19194						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常					2	0.70175				

表 2.7.4.7-12 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
アスパラギン酸アミノトランス			7	1.34357	4	1.40351	2	3.07692	1	7.69231
フェラーゼ増加										
血中アミラーゼ減少					1	0.35088				
血中アミラーゼ増加			5	0.95969			1	1.53846		
血中ビリルビン増加			4	0.76775	1	0.35088				
血球数異常			1	0.19194						
血中フィブリノゲン減少			2	0.38388			1	1.53846		
血中フィブリノゲン増加			1	0.19194						
血中ブドウ糖変動			1	0.19194						
血中尿素増加			1	0.19194						
ヘモグロビン異常			1	0.19194	1	0.35088				
ヘモグロビン減少			1	0.19194						
インフルエンザウイルス検査陽性			1	0.19194						
腹腔内圧上昇			1	0.19194						
リパーゼ減少									1	7.69231
リパーゼ増加			5	0.95969	3	1.05263	1	1.53846	1	7.69231
肝機能検査異常					1	0.35088				
リンパ球数異常					1	0.35088				
好中球数異常	1	1.78571			2	0.70175				
好中球数減少					1	0.35088				
栄養状態異常					1	0.35088				
血小板数異常			1	0.19194	1	0.35088				
プロテイン C 増加			1	0.19194						
プロテイン S 増加			1	0.19194						
総蛋白異常					1	0.35088				
プロトロンビン時間延長			1	0.19194	1	0.35088	1	1.53846		

表 2.7.4.7-12 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総肺気量減少			1	0.19194						
体重減少			1	0.19194						
白血球数異常			1	0.19194						
白血球数減少			1	0.19194	1	0.35088				
代謝および栄養障害	1	1.78571	13	2.49520	19	6.66667	2	3.07692		
食欲減退			4	0.76775						
脱水			1	0.19194	3	1.05263				
糖尿病性ケトアシドーシス					2	0.70175				
高アンモニア血症	1	1.78571	1	0.19194						
高血糖			8	1.53551	16	5.61404	2	3.07692		
高トリグリセリド血症					1	0.35088				
筋骨格系および結合組織障害			6	1.15163	1	0.35088				
骨痛					1	0.35088				
筋痙縮					1	0.35088				
筋肉痛					1	0.35088				
筋炎			1	0.19194						
四肢痛			5	0.95969	1	0.35088				
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1	0.19194	1	0.35088	1	1.53846		
急性単球性白血病					1	0.35088				
白血病再発			1	0.19194	1	0.35088	1	1.53846		

表 2.7.4.7-12 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
神経系障害	2	3.57143	13	2.49520	4	1.40351			1	7.69231
意識変容状態	1	1.78571								
脳虚血					1	0.35088				
痙攣	1	1.78571								
浮動性めまい			1	0.19194						
よだれ			1	0.19194						
大発作痙攣			1	0.19194						
頭痛			2	0.38388	1	0.35088				
高アンモニア血性脳症					1	0.35088				
感覚鈍麻			1	0.19194						
虚血性脳卒中					1	0.35088				
嗜眠			1	0.19194						
意識消失	1	1.78571								
錯感覚			1	0.19194						
部分発作	1	1.78571								
末梢性運動ニューロパチー			1	0.19194						
てんかん重積状態			1	0.19194						
くも膜下出血			2	0.38388						
一過性脳虚血発作									1	7.69231
振戦			1	0.19194						
刺激無反応	1	1.78571								
第 6 脳神経麻痺			1	0.19194						
精神障害			3	0.57582	1	0.35088				
不安			1	0.19194						
幻覚			1	0.19194						
精神状態変化			1	0.19194	1	0.35088				
気分変化			1	0.19194						

表 2.7.4.7-12 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
腎および尿路障害					2	0.70175				
急性腎不全					2	0.70175				
生殖系および乳房障害							1	1.53846		
陰嚢痛							1	1.53846		
陰嚢腫脹							1	1.53846		
呼吸器，胸郭および縦隔障害			10	1.91939	2	0.70175	4	6.15385		
無気肺			1	0.19194						
咳嗽			2	0.38388			1	1.53846		
呼吸困難			3	0.57582			2	3.07692		
鼻出血			1	0.19194						
低酸素症					1	0.35088				
胸水			1	0.19194						
肺塞栓症			2	0.38388	1	0.35088	1	1.53846		
肺出血			1	0.19194						
呼吸窮迫			1	0.19194						
鼻漏			1	0.19194						
咽喉絞扼感			1	0.19194						
喘鳴			2	0.38388						
皮膚および皮下組織障害	3	5.35714	13	2.49520	2	0.70175	2	3.07692	1	7.69231
皮膚炎			1	0.19194						
紅斑			3	0.57582						
そう痒症							1	1.53846	1	7.69231
発疹	1	1.78571	1	0.19194	2	0.70175			1	7.69231
紅斑性皮疹			2	0.38388						
全身性皮疹			1	0.19194						
顔面腫脹			2	0.38388			1	1.53846		
蕁麻疹	2	3.57143	5	0.95969	1	0.35088	1	1.53846		

表 2.7.4.7-12 年齢区分（28 日～23 ヵ月，2～11 歳，12～18 歳及び 19 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（EMTP 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	例数（%）									
器官別大分類	28 日～23 ヵ月（N＝56）		2～11 歳（N＝521）		12～18 歳（N＝285）		19 歳以上（N＝65）		年齢不明（N＝13）	
基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
社会環境					1	0.35088				
日常生活動作障害者					1	0.35088				
血管障害	1	1.78571	8	1.53551	6	2.10526	2	3.07692	3	23.07692
深部静脈血栓症					2	0.70175	1	1.53846	1	7.69231
潮紅			2	0.38388	1	0.35088			1	7.69231
出血					1	0.35088				
低血圧	1	1.78571	2	0.38388	1	0.35088	1	1.53846	1	7.69231
静脈炎			1	0.19194						
ショック					1	0.35088				
血栓性静脈炎			1	0.19194						
血栓症			4	0.76775	1	0.35088				

引用元：5.3.5.4.2（CTD 用再解析データ）の Table EMTP 3.2
有害事象名は，MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語で示した
本剤との因果関係が Certain（明らかにあり），Probable（たぶんあり），Possible（ありそうな）と判断された事象に加え，因果関係の報告がなかった事象を副作用とした

表 2.7.4.7-13 年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）別の有害事象の発現頻度
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

	第Ⅰ/Ⅱ相					
	12 歳未満			12 歳以上		
器官別大分類（SOC）	（18 例）			（6 例）		
基本語（PT）	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
全ての有害事象	18	(100.0)	281	6	(100.0)	108
血液およびリンパ系障害	11	(61.1)	19	1	(16.7)	1
貧血	5	(27.8)	5	0	(0.0)	0
発熱性好中球減少症	7	(38.9)	9	1	(16.7)	1
白血球減少症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
好中球減少症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
低フィブリノゲン血症	3	(16.7)	3	0	(0.0)	0
耳および迷路障害	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
耳鳴	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
胃腸障害	13	(72.2)	26	6	(100.0)	8
腹痛	1	(5.6)	1	1	(16.7)	1
上腹部痛	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
便秘	3	(16.7)	3	2	(33.3)	2
下痢	2	(11.1)	3	2	(33.3)	2
悪心	3	(16.7)	3	1	(16.7)	1
肛門周囲痛	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0
嘔吐	8	(44.4)	12	1	(16.7)	1
肛門周囲紅斑	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(27.8)	6	5	(83.3)	6
疲労	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
注射部位疼痛	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
倦怠感	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
疼痛	2	(11.1)	2	1	(16.7)	1
発熱	3	(16.7)	3	1	(16.7)	1
炎症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
医療機器閉塞	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
感染症および寄生虫症	1	(5.6)	2	1	(16.7)	1
菌血症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
気管支炎	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
咽頭炎	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
傷害，中毒および処置合併症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
靭帯捻挫	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
臨床検査	18	(100.0)	188	6	(100.0)	82
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	(16.7)	4	3	(50.0)	4
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	(83.3)	15	6	(100.0)	6
アンモニア増加	11	(61.1)	11	5	(83.3)	5
アミラーゼ増加	1	(5.6)	1	4	(66.7)	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	(83.3)	15	5	(83.3)	5
抱合ビリルビン増加	0	(0.0)	0	2	(33.3)	2
血中アルブミン減少	8	(44.4)	8	3	(50.0)	3
血中ビリルビン増加	8	(44.4)	8	3	(50.0)	3
血中カルシウム減少	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
血中コレステロール増加	3	(16.7)	3	1	(16.7)	1
血中フィブリノゲン減少	14	(77.8)	14	6	(100.0)	6
血中フィブリノゲン増加	1	(5.6)	1	1	(16.7)	1

表 2.7.4.7-13 年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）別の有害事象の発現頻度
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	第Ⅰ/Ⅱ相					
	12 歳未満			12 歳以上		
器官別大分類（SOC）	（18 例）			（6 例）		
基本語（PT）	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
血中ブドウ糖減少	5	(27.8)	5	1	(16.7)	1
血中ブドウ糖増加	2	(11.1)	2	1	(16.7)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(16.7)	3	2	(33.3)	2
血中マグネシウム増加	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
血圧上昇	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
血中ナトリウム減少	2	(11.1)	2	1	(16.7)	1
血中トリグリセリド増加	6	(33.3)	6	4	(66.7)	4
血中尿素増加	2	(11.1)	2	2	(33.3)	2
C-反応性蛋白増加	7	(38.9)	7	4	(66.7)	4
ヘモグロビン減少	7	(38.9)	7	3	(50.0)	3
リンパ球数減少	9	(50.0)	9	5	(83.3)	5
単球数減少	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
好中球数減少	17	(94.4)	17	6	(100.0)	6
血小板数減少	9	(50.0)	9	3	(50.0)	3
総蛋白減少	3	(16.7)	3	2	(33.3)	2
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
プロトロンビン時間短縮	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
白血球数減少	16	(88.9)	16	6	(100.0)	6
アンチトロンビンⅢ減少	12	(66.7)	12	1	(16.7)	1
血中リン増加	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	9	(50.0)	12	2	(33.3)	4
高アンモニア血症	6	(33.3)	6	1	(16.7)	1
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
高トリグリセリド血症	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0
高尿酸血症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
低アルブミン血症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
低ナトリウム血症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
食欲亢進	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
食欲減退	1	(5.6)	1	1	(16.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	4	(22.2)	5	0	(0.0)	0
背部痛	4	(22.2)	4	0	(0.0)	0
四肢痛	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
神経系障害	5	(27.8)	6	3	(50.0)	4
頭痛	3	(16.7)	3	2	(33.3)	3
神経痛	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
末梢性ニューロパチー	2	(11.1)	3	0	(0.0)	0
精神障害	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
気分変調性障害	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(16.7)	3	1	(16.7)	1
咳嗽	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
鼻出血	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0
上気道の炎症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1

表 2.7.4.7-13 年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）別の有害事象の発現頻度
（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	第Ⅰ/Ⅱ相					
	12 歳未満			12 歳以上		
器官別大分類（SOC）	（18 例）			（6 例）		
基本語（PT）	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
皮膚および皮下組織障害	6	(33.3)	7	1	(16.7)	1
脱毛症	1	(5.6)	1	1	(16.7)	1
皮膚乾燥	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
そう痒症	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0
蕁麻疹	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0
皮膚硬結	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
血管障害	4	(22.2)	4	0	(0.0)	0
高血圧	3	(16.7)	3	0	(0.0)	0
血管炎	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0

引用元：5.3.5.2.1 の表 14-30
有害事象名は，MedDRA version 17.0 の器官別大分類及び基本語で示した

表 2.7.4.7-14 年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

	第Ⅰ/Ⅱ相					
	12 歳未満			12 歳以上		
器官別大分類（SOC）	（18 例）			（6 例）		
基本語（PT）	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
全ての本剤との因果関係のある有害事象	18	(100.0)	182	6	(100.0)	67
血液およびリンパ系障害	7	(38.9)	11	0	(0.0)	0
貧血	4	(22.2)	4	0	(0.0)	0
発熱性好中球減少症	3	(16.7)	3	0	(0.0)	0
好中球減少症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
低フィブリノゲン血症	3	(16.7)	3	0	(0.0)	0
耳および迷路障害	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
耳鳴	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
胃腸障害	5	(27.8)	10	2	(33.3)	3
腹痛	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
便秘	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
下痢	1	(5.6)	2	1	(16.7)	1
悪心	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0
嘔吐	4	(22.2)	5	1	(16.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(22.2)	5	3	(50.0)	3
注射部位疼痛	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
倦怠感	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
疼痛	1	(5.6)	1	1	(16.7)	1
発熱	3	(16.7)	3	1	(16.7)	1
感染症および寄生虫症	1	(5.6)	2	1	(16.7)	1
菌血症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
気管支炎	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
咽頭炎	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
臨床検査	18	(100.0)	134	6	(100.0)	53
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	(16.7)	3	2	(33.3)	2
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(61.1)	11	4	(66.7)	4
アンモニア増加	11	(61.1)	11	5	(83.3)	5
アミラーゼ増加	1	(5.6)	1	4	(66.7)	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	(61.1)	11	3	(50.0)	3
抱合ビリルビン増加	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
血中アルブミン減少	8	(44.4)	8	3	(50.0)	3
血中ビリルビン増加	6	(33.3)	6	2	(33.3)	2
血中カルシウム減少	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
血中コレステロール増加	1	(5.6)	1	1	(16.7)	1
血中フィブリノゲン減少	14	(77.8)	14	6	(100.0)	6
血中フィブリノゲン増加	1	(5.6)	1	1	(16.7)	1
血中ブドウ糖減少	3	(16.7)	3	1	(16.7)	1
血中ブドウ糖増加	1	(5.6)	1	1	(16.7)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(16.7)	3	1	(16.7)	1
血中トリグリセリド増加	6	(33.3)	6	4	(66.7)	4
血中尿素増加	1	(5.6)	1	2	(33.3)	2
C-反応性蛋白増加	4	(22.2)	4	2	(33.3)	2
ヘモグロビン減少	4	(22.2)	4	1	(16.7)	1
リンパ球数減少	5	(27.8)	5	1	(16.7)	1
好中球数減少	7	(38.9)	7	2	(33.3)	2
血小板数減少	6	(33.3)	6	1	(16.7)	1

表 2.7.4.7-14 年齢区分（12 歳未満及び 12 歳以上）別の本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	第Ⅰ/Ⅱ相					
	12 歳未満			12 歳以上		
器官別大分類（SOC）	（18 例）			（6 例）		
基本語（PT）	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
総蛋白減少	3	(16.7)	3	2	(33.3)	2
プロトロンビン時間短縮	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
白血球数減少	8	(44.4)	8	2	(33.3)	2
アンチトロンビンⅢ減少	12	(66.7)	12	1	(16.7)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	7	(38.9)	9	1	(16.7)	3
高アンモニア血症	6	(33.3)	6	1	(16.7)	1
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
高トリグリセリド血症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
高尿酸血症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
低アルブミン血症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
食欲減退	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	2	(11.1)	3	0	(0.0)	0
背部痛	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0
四肢痛	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
神経系障害	3	(16.7)	3	2	(33.3)	2
頭痛	2	(11.1)	2	2	(33.3)	2
末梢性ニューロパチー	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(5.6)	1	1	(16.7)	1
鼻出血	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
上気道の炎症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
皮膚および皮下組織障害	2	(11.1)	2	1	(16.7)	1
脱毛症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
そう痒症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
皮膚硬結	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
血管障害	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
高血圧	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0

引用元：5.3.5.2.1 の表 14-32
有害事象名は，MedDRA version 17.0 の器官別大分類及び基本語で示した
本剤との因果関係が明確（definite），たぶん，十中八九は（probable），ありそうな（possible）及びありそうにない（unlikely）と判断された事象を副作用とした

2.7.5　参考文献

2.7.5 参考文献

1) 田中宗史, 小原明. L-asparaginase による小児リンパ系腫瘍の治療戦略. 2. L-asparaginase の薬理動態. 化学療法の領域, Vol.16, No.7. p75-80, 2000.
2) Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, Rupp IP, Sallan SE, Cohen HJ. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. J Clin Oncol. 1993;11(9):1780-6.
3) Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Koh K, Saito T, Kiyokawa N, et al. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: The Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. Haematologica. 2008;93(8): 1155-60.
4) Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshida M, Hara J, Nishimura S, Kudoh T, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-protocol. Pediatr Blood Cancer. 2010;54(1): 71-8.
5) Nachman JB, La MK, Hunger SP, Heerema NA, Gaynon PS, Hastings C, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2009;27(31):5189-94.
6) Ratei R, Basso G, Dworzak M, Gaipa G, Veltroni M, Rhein P, et al. Monitoring treatment response of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in the AIEOP-BFM-ALL 2000 protocol with multiparameter flow cytometry: Predictive impact of early blast reduction on the remission status after induction. Leukemia. 2009;23(3):528-34.
7) Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2007;109(3):896-904.
8) Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med. 2009;360(26):2730-41.
9) Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Cassady JR, Tarbell NJ, et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 1986;315(11):657-63.
10) Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: A Pediatric Oncology Group study. Leukemia. 1999;13(3):335-42.
11) Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23(28):7161-7.

12) Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. Blood. 2001;97(5):1211-8.
13) Avramis VI, Panosyan EH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of asparaginase formulations: The past, the present and recommendations for the future. Clin Pharmacokinet. 2005;44(4):367-93.
14) Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather H, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26(4):217-26.
15) Jarrar M, Gaynon PS, Periclou AP, Fu C, Harris RE, Stram D, et al. Asparagine depletion after pegylated E. coli asparaginase treatment and induction outcome in children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: a Children's Oncology Group study (CCG-1941). Pediatr Blood Cancer. 2006;47(2):141-6.
16) Panosyan EH, Grigoryan RS, Avramis IA, Seibel NL, Gaynon PS, Siegel SE, et al. Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961). Anticancer Res. 2004;24(2C):1121-5.
17) Vieira Pinheiro JP, Ahlke E, Nowak-Göttl U, Hempel G, Müller HJ, Lümkemann K, et al. Pharmacokinetic dose adjustment of Erwinia asparaginase in protocol II of the paediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols. Br J Haematol. 1999;104(2):313-20.
18) Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, Diomede L, Bruno A, Gavazzi L, et al. L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. Erwinia C. or E. coli L-asparaginase as first exposure. Ann Oncol, 2000;11(2):189-93.