目次

2.5.1 製品開発の根拠.....6
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類.....6
2.5.1.2 MTX.....7
2.5.1.2.1 MTX の概要（薬理作用，物理的化学的性質，薬物動態）.....7
2.5.1.2.2 HD-MTX 療法（MTX・LV 救援療法）.....7
2.5.1.2.3 MTX 中毒に対する現在の治療方法.....13
2.5.1.3 グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）.....18
2.5.1.4 国内規制当局によるガイダンス及び助言.....18
2.5.1.5 開発プログラムの概要.....20
2.5.1.6 本剤の有用性を示す文献情報.....21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....26
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....27
2.5.3.1 グルカルピダーゼの臨床薬理学的性質と推奨用量.....27
2.5.3.2 臨床薬理試験に関する概要.....27
2.5.3.3 薬物動態.....28
2.5.3.3.1 健康被験者におけるグルカルピダーゼの薬物動態.....28
2.5.3.3.2 HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延を有する患者におけるグルカルピダーゼの薬物動態.....29
2.5.3.3.3 腎機能障害を有する被験者におけるグルカルピダーゼの薬物動態.....30
2.5.3.3.4 MTX の薬物動態に及ぼすグルカルピダーゼの影響.....30
2.5.3.3.5 LV の薬物動態に及ぼすグルカルピダーゼの影響.....30
2.5.3.4 母集団薬物動態解析.....31
2.5.3.5 免疫原性試験.....32
2.5.4 有効性の概括評価.....33
2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験.....33
2.5.4.2 試験デザイン.....35
2.5.4.3 有効性の評価方法.....35
2.5.4.3.1 有効性評価項目.....35
2.5.4.3.2 解析対象集団.....36
2.5.4.3.3 解析方法.....37
2.5.4.4 試験対象集団の特性.....37
2.5.4.4.1 対象疾患.....37
2.5.4.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性.....38
2.5.4.5 有効性の解析結果.....38

2.5.4.5.1 血漿中 MTX 濃度の低減効果.....38
2.5.4.5.2 MTX 関連有害事象非発現割合.....41
2.5.4.5.3 腎機能.....41
2.5.4.6 有効性の結論.....42
2.5.5 安全性の概括評価.....44
2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験.....44
2.5.5.2 患者集団.....44
2.5.5.2.1 安全性解析対象集団.....44
2.5.5.2.2 安全性解析対象集団の特性.....45
2.5.5.3 全般的な曝露状況.....45
2.5.5.4 有害事象.....46
2.5.5.4.1 有害事象の評価方法.....46
2.5.5.4.2 有害事象の要約.....49
2.5.5.4.3 OP-07 投与下で発現した有害事象.....51
2.5.5.4.4 OP-07 に関連のある有害事象.....52
2.5.5.4.5 死亡.....53
2.5.5.4.6 重篤な有害事象.....53
2.5.5.4.7 その他の重要な有害事象.....54
2.5.5.4.8 器官別又は症候群別有害事象の解析.....54
2.5.5.4.9 抗グルカルピダーゼ抗体.....55
2.5.5.4.10 特別な患者集団及び状況下における有害事象.....55
2.5.5.5 臨床検査，心電図及びバイタルサイン.....55
2.5.5.5.1 臨床検査値の評価.....55
2.5.5.5.2 バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目.....56
2.5.5.6 動物における毒性学的情報.....57
2.5.5.7 市販後データ.....57
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....58
2.5.6.1 治療の背景.....58
2.5.6.1.1 疾患又は症状.....58
2.5.6.1.2 現行の治療.....58
2.5.6.2 ベネフィット.....59
2.5.6.3 リスク.....60
2.5.6.3.1 血液浄化療法との比較.....60
2.5.6.3.2 重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク及び重要な不足情報.....62
2.5.6.3.3 製品の誤用，乱用又は転用の可能性.....63
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価.....63
2.5.6.4.1 結論.....63

2.5.6.4.2 重要なリスク管理の主要な内容.....63
2.5.6.5 補遺.....65
2.5.7 参考文献.....72

略語等一覧

略語	英語	日本語
(6) L/S-5-MeTHF	L stereoisomer of 5-methyltetrahydrofolate	(6S)-5-メチルテトラヒドロ葉酸（ロイコボリンの活性代謝物）
(6S)-LV	L stereoisomer of leucovorin	ロイコボリンの L-立体異性体（ロイコボリンの活性体）
5-MeTHF	5-methyltetrahydrofolate	5-メチルテトラヒドロ葉酸（ロイコボリン活性代謝物）
7-OH-MTX	7-hydroxy-methotrexate	7-ヒドロキシ-メトトレキサート
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度―時間曲線下面積
AUC_{X-Y}	Area under the concentration-time curve from X to Y	投与 X 時間から Y 時間までの血中濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	Area under the curve over a dosing	1 投与間隔の血中濃度―時間曲線下面積
BSA	Body surface area	体表面積
β2MG	β2-microglobulin	β2 ミクログロブリン
CIR	Clinically important reduction	臨床的に重要な血中メトトレキサート濃度低下
CL	Clearance	クリアランス
CL_{tot}	Total clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTCAE vX.X-JCOG	Common Terminology Criteria for Adverse Events version X.X by Japan Clinical Oncology Group	有害事象共通用語規準 vX.X 日本語訳 JCOG 版
DAMPA	4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid	4-デオキシ-4-アミノ-N^{10}-メチルプテロイン酸（グルカルピダーゼによるメトトレキサート代謝物）
DHFR	Dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HD-MTX	High-dose methotrexate	大量メトトレキサート
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LC-MS/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry/mass	液体クロマトグラフィー質量分析法

略語	英語	日本語
LV	Leucovorin	ロイコボリン（一般名ホリナートカルシウム，別名ロイコボリンカルシウム）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	米国のがんセンターで結成されたガイドライン策定組織
OP-07	—	グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤
PT	Preferred Term	基本語
Q1	1st quartile	第 1 四分位
Q3	3rd quartile	第 3 四分位
RSCIR	Rapid and sustained clinically important reduction	迅速かつ持続的な臨床的に重要な血中メトトレキサート濃度低下
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Time to half-life	消失半減期
t_{max}	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
$V_{d,ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤（以下，OP-07 又は本剤）は，大量メトトレキサート（HD-MTX）療法に伴ってメトトレキサート（MTX）排泄遅延が生じて MTX 中毒となった患者に使用する解毒剤である．グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（以下，グルカルピダーゼ）は，葉酸アナログである MTX を加水分解する作用を有する．2012 年 1 月に米国で承認されており，現在の効能又は効果は「腎機能障害によりメトトレキサートのクリアランスが低下（血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート用量に特異的なメトトレキサートの平均消失曲線から 2 標準偏差を超えている）した成人及び小児患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度（＞1 μmol/L）の低下」，用法及び用量は「50 Units/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与」である．

国内で HD-MTX 療法に使用されるメソトレキセート®点滴静注液 200mg/1000mg 及び注射用メソトレキセート®50mg は，「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法：肉腫（骨肉腫，軟部肉腫等），急性白血病の中枢神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解，悪性リンパ腫の中枢神経系への浸潤に対する寛解」の効能又は効果で承認されている[1,2]．しかし，HD-MTX 療法では，時に尿細管内腔に析出した MTX 及び代謝物 7-hydroxy-methotrexate（7-OH-MTX）の結晶が沈着し，腎機能障害を引き起こすことが知られている．これは結晶性腎症として知られている現象である[3]．MTX は主として腎臓を介して排泄されるため，腎機能障害が生ずると MTX の排泄が遅延し，MTX 中毒が起こる結果，様々な臓器が高濃度の MTX に長期間曝露されることになる．

MTX によって生じる組織損傷の程度は MTX の曝露期間及び血中濃度に依存し，曝露期間の延長や血中濃度の上昇は，毒性の重篤度，予後の不良及び死亡率の上昇と関連している[4]．MTX 中毒について，MTX 製剤のインタビューフォーム「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法　（4）中毒域」の項に「メトトレキサートの血中濃度の危険限界は 24 時間値で 1×10^{-5} モル濃度，48 時間値で 1×10^{-6} モル濃度，72 時間値で 1×10^{-7} モル濃度であるので危険限界以上の濃度の際はロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救援投与の延長等の処置を行うこと．」と記載されている[1,2]．なお，MTX による中毒患者数の患者調査は存在していないため正確な患者数は不明であるが，HD-MTX 療法を受けた患者の 1～5%に腎機能障害が発現し，重篤な MTX 中毒にさらされるリスクがあると報告されている[5]．また，MTX による急性腎障害は，慢性腎臓病や末期腎不全のリスクが増すだけでなく，腎機能低下により抗がん剤投与量調節が必要になり，続いて実施する次の抗がん剤投与に支障をきたすことも問題となる．

以下に，MTX の基本的性質（薬理作用・物理的化学的性質・薬物動態），HD-MTX 療法，MTX 中毒に対する現在の治療方法の概要を説明し，最後に OP-07 が開発された経緯を記載する．

2.5.1.2 MTX

2.5.1.2.1 MTX の概要（薬理作用，物理的化学的性質，薬物動態）

MTX は細胞増殖抑制作用及び免疫抑制作用を有することから，抗悪性腫瘍薬としても，免疫抑制薬としても用いられている．MTX は，葉酸を活性型葉酸に還元するジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）の働きを阻止し，核酸合成（チミジル酸合成及びプリン合成系）を阻害して，細胞増殖を抑制する [1,2]．

MTX の水に対する溶解度は pH によって異なり，酸性領域では溶解度が低下する [5]．このため，尿が酸性になると尿中に結晶が析出しやすくなる．例えば，尿中 MTX 濃度が溶解限界域を超える危険率（溶解限界を超えて飽和状態になり，尿細管内で析出する危険率）は，尿が pH5.7 の場合は 11.8～88.9%，pH6.7 の場合は 0～12.5%であった [6]．

MTX 投与後は血中から 2 相性で消失し，急性白血病，悪性リンパ腫，骨肉腫などの患者に MTX を 6 時間点滴静注したときの血中濃度の消失半減期（$t_{1/2}$）は，α 相が約 2 時間，β 相が約 10 時間であった [7]．小児の急性白血病，悪性リンパ腫等の患者に MTX 25～100 mg/kg を 6 時間点滴静注したときの投与開始後 6 時間の髄液中 MTX 濃度は 0.815～2.73 μmol/L であり，髄液中濃度の $t_{1/2}$ は 10～11 時間であった [8]．

血漿タンパク結合率は，血中 MTX 濃度 1～100 μmo/L において約 50%（主にアルブミン）であった [9]．また，正常ヒト血液（10 例）では 50.4±1.9%，がん患者血液（12 例）では 32.3±3.6%であり，有意差があった（$p<0.05$）[10]．

血中の主たる存在形態は未変化体である．MTX は肝臓で 7-OH-MTX に代謝されるものの [11]，MTX として 30 mg/m^2 を静脈内投与したときの投与量に占める 7-OH-MTX の割合は 10%未満で [12]，ほとんどが未変化体のまま体内に存在する．

MTX の主たる排泄経路は腎臓で，小児の悪性腫瘍患者に MTX として 750～9,000 mg/m^2 を 6 時間点滴静注したときには，総投与量の 66.1～72.0%が 72 時間以内に尿中に排泄され，排泄率は投与量に関係なく一定であった [6]．

2.5.1.2.2 HD-MTX 療法（MTX・LV 救援療法）

MTX は細胞増殖抑制作用を有するが，骨肉腫細胞等の腫瘍細胞では MTX を能動的に取り込む機構が欠落している．このため，MTX を大量に投与することによって細胞内に受動的に取り込ませ，一定時間後に MTX の解毒剤であるロイコボリン（LV）を投与し，能動的に LV を取り込むことのできる正常細胞を救援する [1,2]．これが HD-MTX 療法（MTX・LV 救援療法）の原理である．

LV は細胞の葉酸プールに取り込まれて活性型葉酸（5, 10-methylene tetrahydrofolate 等）に変換されることによって，細胞の核酸合成を再開させる [13]．すなわち，LV は抑制されていた細胞増殖を正常に戻すことによって MTX の毒性を軽減する [1,2]．

HD-MTX 療法では，高投与量の MTX を数時間かけて点滴静脈内投与することになるため，MTX の毒性を停止するために LV を複数回にわたり投与し，血中 MTX 濃度が 0.1 μmol/L 未満になるまで継続しなければならない [5]．表 2.5.1.2.2-1 に骨肉腫，急性リンパ性白血病

（ALL）及びリンパ種の治療における一般的な HD-MTX 療法のレジメン[14)]を，表 2.5.1.2.2-2 に MTX・LV 救援療法におけるメソトレキセート®点滴静注液 200mg/1000mg 及び注射用メソトレキセート®50mg の用法及び用量等[1,2)]をそれぞれ示した．

表 2.5.1.2.2-1　一般的な HD-MTX 療法のレジメン

適応疾患	骨肉腫	急性リンパ性白血病	リンパ腫
MTX 投与量	8～12 g/m^2	1～5 g/m^2	1～8 g/m^2
MTX 投与持続時間	4 時間	24～36 時間	2～6 時間
LV 投与開始時間（MTX 投与開始後）	24 時間	42 時間	18～24 時間
MTX 濃度測定時間*	24 時間, 48 時間, 72 時間	24 時間,（36 時間），42 時間, 48 時間	24 時間, 48 時間, 72 時間

＊：各施設で血中 MTX 濃度が 0.1～0.2 μmol/L 以下になるまで測定を継続する．36 時間後の濃度は必要に応じて測定する．
引用元：5.4-49（ramsey-2018[14)]）の Table 1

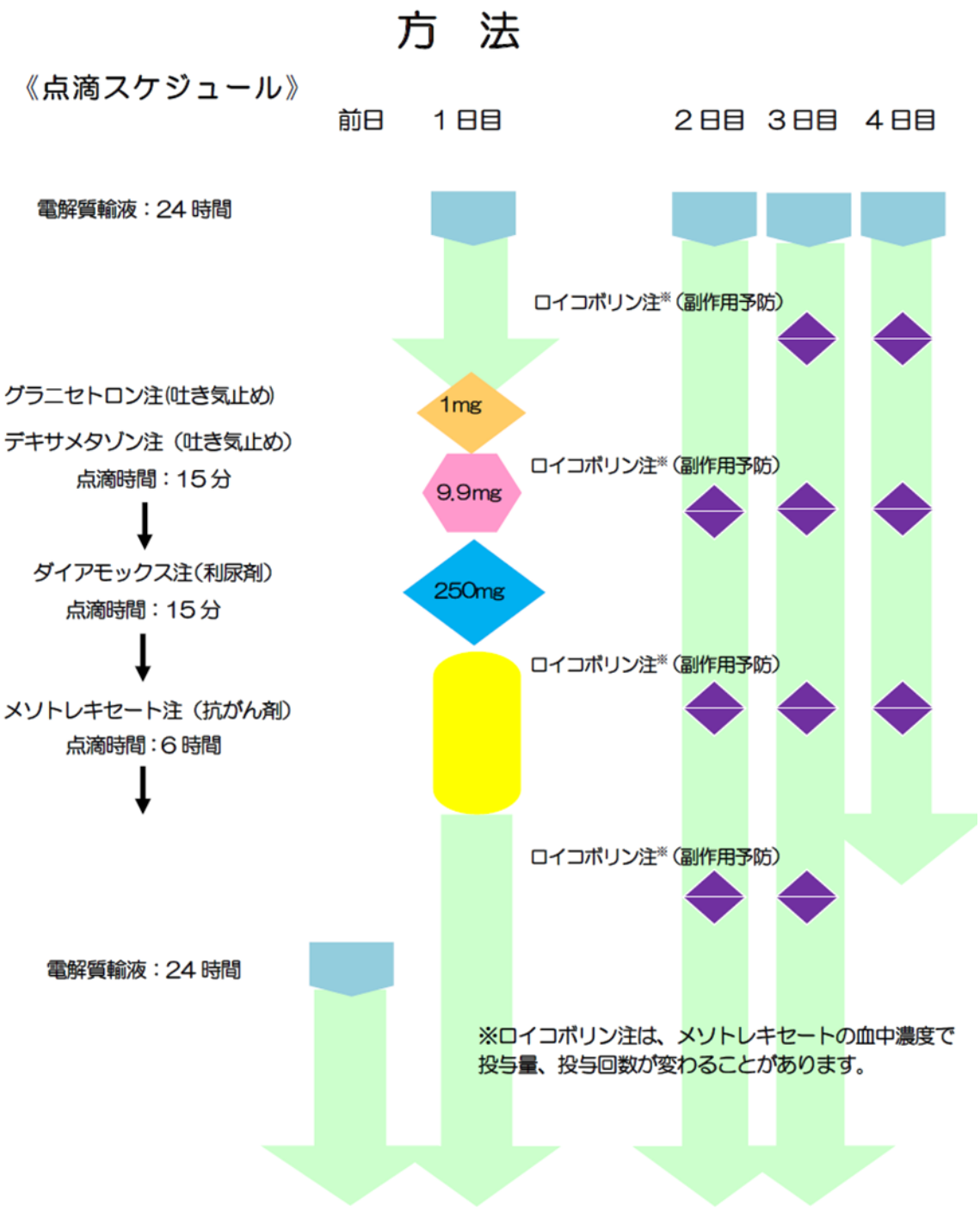
表 2.5.1.2.2-2　メソトレキセート®点滴静注液 200mg/1000mg 及び注射用メソトレキセート®50mg の用法及び用量等

適応疾患	肉腫	急性白血病	悪性リンパ腫
MTX 投与量*1	100～300 mg/kg（≒3～9 g/m^2）	30～100 mg/kg（≒1～3 g/m^2）	
MTX 投与持続時間	6 時間		
LV 投与開始時間*2	MTX 投与終了後 3 時間後から 3 時間ごとに 9 回，以後 6 時間ごとに 8 回		
MTX 濃度測定時間*3	24 時間, 48 時間, 72 時間		

＊1：日本人 10 歳男子の平均身長及び平均体重[15)]は，136.4 cm 及び 33.2 kg，体表面積は 1.1 m^2（Mosteller の式より算出）である．100 mg/kg × 33.2 kg ÷ 1.1 m^2 = 3,018 mg/m^2 = 約 3 g/m^2 と換算した．
＊2：LV 救援投与は MTX 投与終了 3 時間後から開始し，72 時間行うこと．しかし，72 時間後も血中 MTX 濃度が 0.1 μmol/L 以上の場合には，0.1 μmol/L 未満になるまで十分な水分の補給，尿のアルカリ化及び LV の増量投与・LV 救援投与の延長等の処置を行うこと．
＊3：48 時間後の血中 MTX 濃度の測定は必ず実施すること．
引用元：5.4-6（メソトレキセート®点滴静注液 200mg/1000mg インタビューフォーム[1)]）及び 5.4-7（注射用メソトレキセート®50mg インタビューフォーム[2)]）

HD-MTX 療法の治療スケジュールの実例を図 2.5.1.2.2-1 に示した[16]．前日から電解質輸液を開始し，当日は制吐剤，利尿剤の後に MTX を投与し，2 日目から LV を用いる．LV の投与量，投与回数は血中 MTX 濃度により調整される．

図 2.5.1.2.2-1　HD-MTX 療法の治療スケジュール

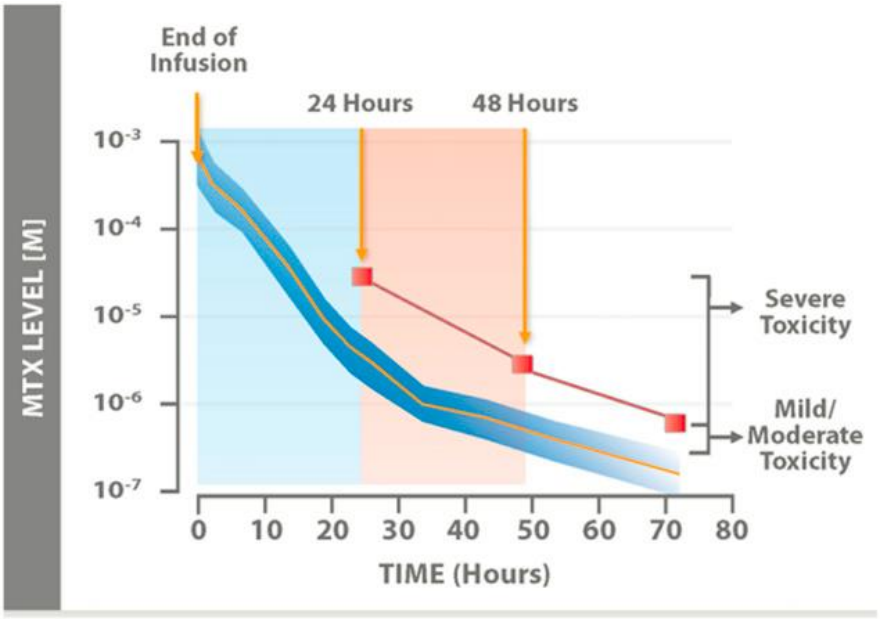


引用元：5.4-76（国立がん研究センター中央病院　骨軟部腫瘍・リハビリテーション科　HD-MTX 療法の手引き　2020 年 2 月版[16]）

一般的に, MTX による急性腎障害は, 慢性腎臓病及び腎不全のリスクが増すだけでなく, 腎機能低下により抗がん剤投与量調節が必要になり，目前に迫った次の抗がん剤投与に支障をきたすことも問題となる[17]．腎機能の低下した患者において薬物有害事象のリスクが高まる薬剤では，減量投与を行うことが推奨されるが，治癒を目標とする場合には利益／不利益のバランスを考慮して最終的に投与量を決定する必要がある[17]．

MTX 7.5 g/m^2 を 6 時間点滴静脈内投与した後の血中 MTX 濃度の消失曲線を図 2.5.1.2.2-2 に示した[18]．オレンジ色の線は MTX 平均消失曲線を，濃青色は 2 標準偏差を表す．投与後 24 時間及び 48 時間の血中 MTX 濃度が赤線より高い場合は重度の毒性を示す．このため，HD-MTX 投与終了 24 時間及び 48 時間後に血中 MTX 濃度を測定し，本図を参考にして MTX の排泄遅延が生じているか確認することが必要である．

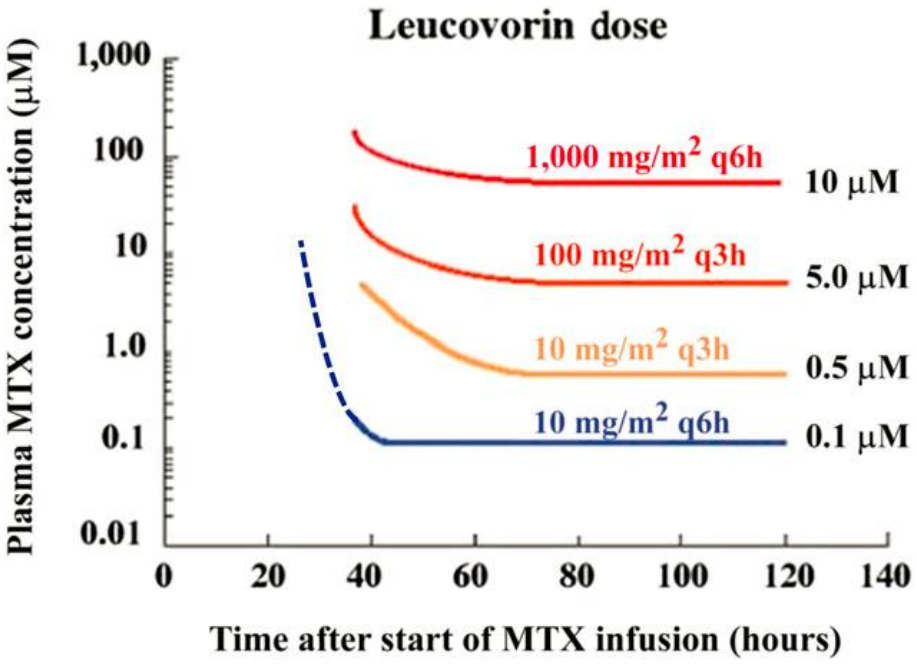
図 2.5.1.2.2-2　HD-MTX 療法後の血中 MTX 濃度の消失曲線



引用元：5.4-22（howard-2016[18]）の Figure 2

MTX・LV 救援療法における LV の投与量は，血中 MTX 濃度を基に決定する．その標準的な指標を図 2.5.1.2.2-3 に示した[18]．例えば，MTX 投与開始後 60 時間における血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L の時，LV 推奨投与量は「6 時間ごとに 1,000 mg/m^2 投与する」こととなる．仮にその後，MTX 投与開始後 100 時間の時点で血中 MTX 濃度が 3 μmol/L に低下した場合は，LV の推奨投与量は「3 時間ごとに 10 mg/m^2 投与する」に減らすことになる．

図 2.5.1.2.2-3　HD-MTX 療法後の血中 MTX 濃度に基づいた LV の投与量及び投与間隔の指標



引用元：5.4-22（howard-2016 [18]）の Figure 3

MTX・LV 救援療法が成功するためには，MTX は速やかに腎臓から排泄される必要がある．一方で，MTX による急性腎障害は MTX 投与中に生じることもあり，MTX 排泄遅延により高い血中 MTX 濃度に達する．それにより，当初の HD-MTX 療法の臨床試験では死亡例も報告されていた [5]．

MTX 中毒の事例として，表 2.5.1.2.2-3 に HD-MTX 療法後に MTX の排泄が遅延しグルカルピダーゼの治療を受けた外国人の成人患者 43 例に生じた毒性の発現状況を示した [19]．Grade 3～4 では血液障害，粘膜炎，腎機能障害の順で発現が認められた．

表 2.5.1.2.2-3　HD-MTX 療法後の MTX 関連有害事象（n=43）

	全 Grade 患者数	Grade 0 患者数	Grade 1～2 患者数	Grade 3～4 患者数 (%)
血液障害	40*	6	8	26 (60%)
粘膜炎	41*	22	4	15 (35%)
腎機能障害	43	1	34	8 (19%)
肝機能障害	40*	16	17	7 (16%)
中枢神経系障害	40*	32	2	6 (14%)
皮膚障害	41*	34	6	1 (2%)
胃腸障害	4	1	3	-

＊：欠測があったため合計が 43 例ではなかった．
・毒性の程度（Grade 0 から Grade 4）は WHO 基準による [20]．
・原疾患は，ALL 13 例，リンパ腫 12 例，脳リンパ腫 16 例，胚細胞腫瘍 1 例，骨肉腫 1 例であった．
引用元：5.4-53（schwartz-2007 [19]）の Table 3

MTX 製剤のインタビューフォームでは「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法においては，尿が酸性側に傾くと，メトトレキサートの結晶が尿細管に沈着するおそれがあるので，尿のアルカリ化と同時に，十分な水分の補給を行い，メトトレキサートの尿への排泄を促すよう考慮すること．なお，利尿剤の選択にあたっては，尿を酸性化する薬剤（例えば，フロセミド，エタクリン酸，チアジド系利尿剤等）の使用を避けること．」と記載し，これらの支持療法を行うよう注意喚起している [1,2]．

しかしながら，支持療法を施行してもなお，1～5%の患者では腎機能障害が発現し，重篤な MTX 中毒にさらされるリスクがある [5]．例えば，骨肉腫患者に HD-MTX 療法を用いた臨床試験を評価した総説では，Grade 2 以上の腎機能障害が発生した患者の割合は 1.8%（68/3,887 例）で，このうち 4.4%（3 例）が MTX 中毒によって死亡したことを報告している [21]．この他の毒性の発現割合は，骨髄抑制（白血球数<2,000 /mm^3，血小板数<100,000 /mm^3 又はその両方）が 0.3% [22]，Grade 3～4 の粘膜炎が 12.0% [23]，急性肝毒性が 1.47% [24] と報告されている．

国内の 1 施設において悪性リンパ腫及び ALL に対する HD-MTX 療法を含む化学療法を施行し，自施設で血中 MTX 濃度測定を行った 63 例（148 エピソード）についての後方視的調査の報告がある [25]．MTX 排泄遅延の定義は添付文書のとおり（24 時間，48 時間及び 72 時間後の血中 MTX 濃度）とし，全例に適切な LV 救援療法を行っていた．その結果，MTX 排泄遅延は 22 例，28 エピソード（18.9%）に見られ，排泄遅延がなかった時と比較して，排泄遅延があった場合では，Grade 1～2 の急性腎不全と Grade 1～2 の粘膜障害の発現が有意に増加した．当該施設では Grade 3 以上の腎機能障害は発現しておらず，血中 MTX 濃度をモニタリングし適切な LV 救援療法を行うことで有害事象の重症化を回避できる可能性が示された．しかし，上述の国外試験の報告と比較して，国内での報告事象は限定的であっ

たため，一概には比較できない可能性が考えられる．

2.5.1.2.3　MTX 中毒に対する現在の治療方法

LV は細胞の葉酸プールに取り込まれて解毒作用を示すが，LV は MTX と同じ細胞輸送系によって能動輸送されるため，細胞への取り込みでは MTX と競合する．LV 濃度は，MTX 濃度と比較して，正常組織細胞への輸送において有利に競合できるだけの高い濃度でなければならないが，血中 MTX 濃度が高い場合，特に MTX 投与後 48 時間以降の血中濃度が 10 μmol/L を超える場合には，LV の解毒作用はそれほど高くないことが報告されている[14]．本剤が血中 MTX 濃度を低下させる作用の結果として，相対的に LV 濃度が高まり，それにより，細胞内で LV の解毒作用を高めることが期待される．一方，ALL 及び骨肉腫の小児患者において，より高用量の LV 又は「過剰救援」による治療失敗が報告されているため，不必要な高用量の LV 投与を避けたほうがよいことも知られている[14]．LV は貯蔵ビタミンであり，過度の救援療法は次回の HD-MTX 療法の有効性を妨げる可能性がある[14]．また，LV はカルシウム塩であるため，LV の注入時間は 1～2 時間かけて行われるべきである[14]とされているため，過剰なカルシウム濃度への留意も必要である．したがって，LV 救援療法の開始後も MTX 中毒が持続する場合には，LV 以外の治療を追加することが必要となる[5]．

追加治療の候補となるのは血液浄化療法である．一般に，血液浄化療法は，薬物中毒を治療しても中毒症状が増悪する場合や，肝不全・腎不全などのために通常の代謝機能が低下又は停止した場合，あるいは遅発性の毒性が発現するといった場合に原因物質を除去する目的で実施される[26]．血液浄化療法には，血液透析，血液灌流・血液吸着，血液ろ過，血漿交換，交換輸血といった療法が含まれる[26]．例えば，HD-MTX 療法時の MTX 排泄遅延に対して実施した高透量血液透析では，血漿からの MTX のクリアランス（CL）は 0.77 mL/min/kg となり，正常な腎機能とされる 1 mL/min/kg に近い値まで回復したとの症例報告がある[27]．しかしながら，血液浄化療法による MTX の除去に関しては，他の治療法と比較するにはデータが不十分である[14]．血液透析及び血液ろ過は血中の遊離 MTX を除去するが，MTX の分布容積及び血漿タンパク結合率が比較的高いことから，透析終了後には遊離 MTX のリバウンドが起こることが知られている[14]．

また，血液浄化療法の実施時には血圧低下や血中電解質のバランス異常が生じるリスクがあることに加えて，カテーテルなどからの感染[28]，あるいは使用器材の故障などに起因する事故が生じる可能性がある．例えば，2000 年に国内で報告された透析関連の医療事故は 21,457 件で，このうち重篤な事故は 372 件[29]，2002 年では重篤な事故が 553 件（全体の事故件数は未記載）であった[30]．また，小児は成人と比べて体格が小さいことから，小児に血液浄化療法を実施する際には，バスキュラーアクセス，プライミングボリューム，回路内凝固，体液量のバランス，保温などに留意することが必要となる[31]．長時間の安静が困難な小児では体動により安定した血液流量が十分に得られないことがあり，また，特に低体重児では治療による血行動態の変動が大きいため，呼吸循環管理・鎮静管理などの全身管

理を要することが問題となる[32]．このため，小児に血液浄化療法を実施できる医療機関は限られている．

MTX の排泄遅延に対する血液浄化療法の効果に関して，2000 年以降に公表され，かつ血液浄化療法の手法・施行期間・施行前後の血中 MTX 濃度が記載された医学論文を，表 2.5.1.2.3-1 に示した．米国での開発において有効性の指標として定義された臨床的に重要な血中 MTX 濃度低下（Clinically important reduction：CIR）にならって，血中 MTX 濃度の閾値を「1 μmol/L」として検討した．14 報の医学論文に記載された成績を合計すると，血中 MTX 濃度が閾値以下に低下した患者は 17 例中 16 例であった．また，血液浄化療法を開始してから最終的に血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下するまでの時間は，最小値が 24 時間，最大値が 476 時間であった（表 2.5.1.2.3-1 参照）．

このような背景から，HD-MTX 療法において，支持療法，LV 救援療法などの既存の治療法を施行しても MTX 排泄遅延が生じ MTX 中毒となり，対処できないほどに上昇した血中 MTX 濃度を低下させる血液浄化療法以外の治療方法が求められていた．

表 2.5.1.2.3-1　血液浄化療法の血中 MTX 濃度低下作用（文献値）（次頁に続く）

症例番号	血液浄化療法の治療内容（回数）	疾患，MTX 投与量，投与時間	血液浄化療法開始時		血液浄化療法終了時		血中 MTX 濃度が最終的に 1 μmol/L 以下となった時点		参考文献番号
			MTX 投与開始からの時間（hr）	血中 MTX 濃度（μmol/L）	MTX 投与開始からの時間／血液浄化療法の開始からの時間（hr）	血中 MTX 濃度（μmol/L）	MTX 投与開始からの時間／血液浄化療法の開始からの時間（hr）	血中 MTX 濃度（μmol/L）	
1	HCO HD（9 回）	悪性リンパ腫，4 g/m^2，（記載なし）	51	2.8[*1]	300[*2]／249[*2]	＜1（0.2）[*1]	120[*2]／69[*2]	≦1[*1]	33
2	HD（2 回）[*3]	悪性リンパ腫，3 g/m^2，6 時間	100	9.8[*4]	≧155／≧55	1.1[*5]	168／68	0.5[*6]	34
3-1[*7, *8]	HFHD（4 回）	悪性リンパ腫，3 g/m^2，4 時間	≦24	100	≦100／≦76	0.1	48／≦24	≦1	27
3-2[*7, *8]	Intensive PD（不明）	悪性リンパ腫，4 g/m^2，4 時間	24	100	48／24	10	96／72	≦1	27
4	High filtration dyalysis（不明）	急性リンパ性白血病，2 g/m^2，（記載なし）	36	40	記載なし[*9]	記載なし[*9]	228／192	0.8	35
5	PEX（1 回）[*3]	骨肉腫，12 g/m^2，（記載なし）	125	12.9	141[*2]／16[*2]	8.6	260[*2]／135[*2]	≦1[*1]	36
6	HDF+HP（7 回），HDF（2 回）	悪性リンパ腫，3.5 g/m^2，（記載なし）	45	136[*1]	288[*2]／243[*2]	≦1[*1]	288[*2]／243[*2]	≦1[*1]	37
7	CH（2 回），CVVH（3 回）	悪性リンパ腫，8 g/m^2（記載なし）	48	437.5	312[*10]／264	0.53	312[*10]／264	0.53	38

表 2.5.1.2.3-1　血液浄化療法の血中 MTX 濃度低下作用（文献値）（続き）

症例番号	血液浄化療法の治療内容（回数）	疾患，MTX 投与量，投与時間	血液浄化療法開始時		血液浄化療法終了時		血中 MTX 濃度が最終的に 1 μmol/L 以下となった時点		参考文献番号
			MTX 投与開始からの時間（hr）	血中 MTX 濃度（μmol/L）	MTX 投与開始からの時間／血液浄化療法の開始からの時間（hr）	血中 MTX 濃度（μmol/L）	MTX 投与開始からの時間／血液浄化療法の開始からの時間（hr）	血中 MTX 濃度（μmol/L）	
8	HFHD（2 回）	急性リンパ性白血病，2 g/m^2，24 時間	120	＞5[*4]	144／24	1.2[*11]	156[*12]／36	0.5[*6]	39
9[*7]	HFHD（1 回）	骨肉腫，12 g/m^2，4 時間	40	25	50／10	3	80／40	≦1	40
10	HD（1 回），HP（2 回）	悪性リンパ腫，3 g/m^2，（記載なし）	48	18.8	102[*2]／54[*2]	2[*1]	160[*2]／112[*2]	0.84	32
11	PEX（2 回），HD（3 回）	骨肉腫，12 g/m^2，4 時間	48	1,338.8	144／96	91.9	144.25／96.25	0.91[*6]	41
12	HD+HP（1 回），PE（1 回）	骨肉腫，11.1 g（10～12 g/m^2），6 時間	48	283	80[*2]／32[*2]	27	240[*2]／192[*2]	≦1[*1]	42
13	HD（2 回）	骨肉腫，12 g/m^2，4 時間	36	389	72／36	65	240／204	0.92[*6]	43
14	CVVHD（2 回），SPAD（2 回），CVVH（1 回）	骨肉腫，12 g/m^2，4 時間	60[*2]	446[*13]	168／108	＞1[*1, *14]	285[*2]／225[*2]	≦1[*1]	44
15	HFHD（不明），HD（不明）	骨肉腫，12 g/m^2，4 時間	38	1,400[*1]	514[*15]／476	＜0.2[*14]	514[*15]／476	＜0.2	40
16	HFHD（1 回）[*16]	横紋筋肉腫，12 g/m^2，4 時間	37.5	370[*17]	42.9／5.4[*18]	90[*18]	不明[*19]	不明[*19]	40

＊1：記載している結果は，図から推測したため，正確な血中 MTX 濃度は不明である．
＊2：記載している結果は，図から推測したため，正確な MTX 投与後時間は不明である．
＊3：この他にも，コレスチラミンが投与された．
＊4：血液浄化療法を開始した時点の血中 MTX 濃度が不明であったため，開始前（MTX 投与後 96 時間）の血中 MTX 濃度を参考値として記載した．
＊5：MTX 投与後 155 時間時点から 2 回目の HD を実施した後の血中 MTX 濃度である．
＊6：血液浄化療法後，本剤を投与している．
＊7：記載している結果は，図から推測したため，正確な MTX 投与後時間及び血中 MTX 濃度は不明である．
＊8：同一症例における結果である．
＊9：血液浄化療法の実施期間に関する記載はなかった．そのため，血液浄化療法後の血中 MTX 濃度についても，不明である．
＊10：本文中から正確な時間が読み取れないため，最短時間（MTX 投与後 48 時間に CVVH を開始＋CVVH 開始後 11 日間（264 時間）を記載した．
＊11：MTX 投与後 144 時間時点から 2 回目の HFHD を実施した後の血中 MTX 濃度である．
＊12：2 回目の HFHD 実施後（MTX 投与後 144 時間），本剤を投与するまでの時間が不明である．そのため，最短時間（144 時間＋12 時間）を記載した．
＊13：血液浄化療法を開始した時点の血中 MTX 濃度が不明だったため，開始前（MTX 投与後 48 時間）の血中 MTX 濃度を参考値として記載した．
＊14：血液浄化療法の合間に，本剤が投与された．
＊15：記載している結果は，文中から推測したため，正確な MTX 投与後時間は不明である．（MTX 投与後 45 時間に HFHD を止め，その 1 時間後に本剤を投与した．本剤投与後 36 時間に HD を開始，18 日間（432 時間）実施したことから 514 時間とした．
＊16：この他にも，胃に吸着炭が投与された．
＊17：血液浄化療法を開始した時点の血中 MTX 濃度が不明であったため，開始前（MTX 投与後 33 時間）の血中 MTX 濃度を参考値として記載した．
＊18：フィルターが凝固したため，透析の途中で中止した．
＊19：血液浄化療法後，本剤を投与したが，その後の血中 MTX 濃度が示されておらず，≦1 μmol/L に低下したか不明．
治療内容：HD：血液透析，HFHD：高透量血液透析，HDF：血液ろ過透析，HP：血液灌流・血液吸着，HCO HD：高カットオフ血液透析，PEX・PE：血漿交換，CVVH：持続的静静脈血液ろ過，CVVHD：持続的静静脈血液透析，CH：活性炭血液ろ過，PD：腹膜透析，SPAD：シングルパスアルブミン透析

2.5.1.3 グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）

グルカルピダーゼは，遺伝子組換え *Variovorax paradoxus* グルタミン酸カルボキシペプチダーゼであり，390 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個で構成されるタンパク質である．葉酸アナログである MTX からカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解し，4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid（DAMPA）及びグルタミン酸を生成する作用を有する[45,46]．グルカルピダーゼを静脈内投与することで，腫瘍細胞内での MTX の抗腫瘍効果を阻害せずに，血液循環中の MTX を直ちに分解することが期待される[5]．パイロットスタディとして，HD-MTX 療法を受けた原発性中枢神経系リンパ腫 4 例の被験者にグルカルピダーゼの有効性が検討された．その結果，血中 MTX 濃度はグルカルピダーゼ投与後 5 分以内に 100 分の 1 以下に低下したが，脳脊髄液中 MTX 濃度はグルカルピダーゼ投与の 4 時間後まで 1 μmol/L 未満に減少しなかった[47]．

こうした作用に基づいて，HD-MTX 療法時に生じる MTX 排泄遅延の治療を目的とした本剤の臨床試験が進められた．本剤について米国では BTG International Inc.が 2012 年 1 月 17 日に承認を取得し，Voraxaze®の販売名で発売している．現在の効能又は効果は「腎機能障害によりメトトレキサートのクリアランスが低下（血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート用量に特異的なメトトレキサートの平均消失曲線から 2 標準偏差を超えている）した成人及び小児患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度（＞1 μmol/L）の低下」で，用法及び用量は「50 Units/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与」である．本剤は 1 バイアル当たりグルカルピダーゼを 1,000 U 含む凍結乾燥注射剤である．

2021 年 3 月現在，世界で米国以外に承認を受けた国はなく，他の地域では named patient 方式で臨床に供されている．

2.5.1.4 国内規制当局によるガイダンス及び助言

OP-07 についての医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）との対面助言はこれまでに 3 回実施されている．1 回目は医師主導治験の研究代表者による医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）[48]，2 回目及び 3 回目は申請者による医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）[49]及び医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）[50]を実施した．以下にその概要を記載する．

（1）医薬品[redacted]相談

1 点目の相談事項は[redacted]に関するもので，本相談後に実施を予定する[redacted]を[redacted]とし，[redacted]を補完する目的で国外の臨床研究及び臨床試験の成績などを利用することの適切性について相談した．PMDA は「[redacted]」と述べた．

2 点目の相談事項は[redacted]に関するものであった．PMDA は「[redacted]

[redacted]」と述べた.

以上の相談結果を踏まえて相談者は国内第 I 相試験を実施し，続いて国内第 II 相試験を実施した.

(2) 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）

国内外の第 I 相試験成績を比較した結果, 薬物動態に明らかな国内外差が認められなかったことに加えて，当時実施中であった国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）の中間解析結果から日本人患者に対する有効性が期待できることから，この中間解析結果に基づいて承認申請をすることが可能かどうかを相談した.

その結果，PMDA は，以下の主な理由から，相談者が提示した臨床データパッケージ案には問題があるとの見解であった．主な理由は以下の 2 点である.

a. 国内第 II 相試験では, 血中 MTX 濃度を測定するために被験者から採取した血液を 4℃で遠心分離後に凍結保存している*．しかし，OP-07 によって生じた MTX の加水分解反応が冷却 (4℃) によって停止するかどうかは確認されていない. このため, 血中 MTX 濃度の低下を示した中間解析結果は OP-07 の有効性を過大評価している可能性がある.
b. MTX 排泄遅延患者に対する既存の治療法（血液透析など）が血中 MTX 濃度に及ぼす影響を検討した報告は限られている．このため，「既存の治療法では血中 MTX 濃度を 1 μmol/L 以下に低下するのに数日を要する」旨の相談者の説明は根拠が脆弱である.

＊：国外臨床試験（PR001-CLN-006 試験）では遠心分離にて分取した血漿に塩酸を添加し酵素活性を失活させ，OP-07 による MTX の加水分解反応を停止させている.

(3) 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）

医薬品[redacted]相談結果を踏まえて相談者は，CPG2-PII 試験の頑健性を検討することを目的とし，適切な血液検体処理方法（FC 採血管*を用いて酵素反応を停止する方法）を用いた国内第 II 相試験である OP-07-001 試験を計画し，CPG2-PII 試験と同様の MTX 濃度低下率が示された場合の臨床データパッケージ（評価資料）（案）について相談した.

その結果，PMDA は，「相談者が提示した臨床データパッケージ（評価資料）（案）をもって本剤の承認申請を行える可能性はある. ただし, OP-07-001 試験の結果に基づき, CPG2-PII 試験の結果の頑健性を考察するにあたっては，主要評価項目である MTX 濃度低下率の結果に加えて，CIR 達成割合，本剤投与開始 4 日後までの MTX 血中濃度推移等の結果も含めて総合的に評価する必要があること等に留意する必要がある」と述べた.

以上の相談結果を踏まえて申請者は CPG2-PII 試験の頑健性を確認するため，新たに OP-07-001 試験を実施した.

＊：エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム，クエン酸，クエン酸ナトリウム及びフッ化ナトリウムが封入された採血管.

2.5.1.5 開発プログラムの概要

米国での本剤の申請資料は以下の構成であった.

コンパッショネートユースとして本剤の投与を受けた被験者を含む 4 試験（PR001-CLN-001 試験，PR001-CLN-002 試験，PR001-CLN-003 試験及び PR001-CLN-006 試験）により有効性及び安全性を示した．さらに，5 試験（PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-010 試験，PR001-CLN-012 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）で薬物動態や相互作用等の情報を示した.

OP-07 の有効性評価としては，MTX 関連有害事象の発現割合が既存療法と比して低くなっているかどうかを確認することが考えられる．しかし，OP-07 はコンパッショネートユースとして 1993 年から米国で臨床導入されたため，前向きの臨床的有効性評価を目的とした試験が実施されなかった．一貫した手順による臨床症状のデータが得られていないため，米国食品医薬品局（FDA）との協議に基づき，CIR を有効性の代替エンドポイントとして，臨床試験が実施された.

OP-07 の対象となる MTX 排泄遅延は，HD-MTX 療法患者の 1～5%とまれに生じる救急疾患であり，発症する患者数も少ないため，前向きの臨床試験で被験者数を確保することや対照群を設定することが難しい．国内でも患者を対象とした治験による実施被験者数が少ないため本申請においては，国内の臨床試験結果に加え，米国での申請資料のうち，臨床薬理試験として 3 試験（PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-010 試験及び PR001-CLN-017 試験），コンパッショネートユース試験として 2 試験（PR001-CLN-006 試験及び PR001-CLN-016 試験）を評価資料とした.

本剤は，平成 22 年（2010 年）2 月 8 日の第 1 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に，その他分野（消化器官用薬，解毒剤，その他），小児に関係するものとして要望が出されていた（提出者：日本小児血液学会，日本小児がん学会，成分名：グルカルピダーゼ，販売名：Voraxaze®，要望内容：メトトレキサートの排泄遅延等）．しかし，第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（平成 22 年（2010 年）4 月 27 日）にて報告された検討結果によると，グルカルピダーゼは「欧米 4 ヵ国（米，英，独，仏）のいずれの国においても承認等が確認されなかった品目」であったため，当時の検討会議では開発要請の対象医薬品とはならなかった.

その後，国内では第 I 相試験（CPG2-PI 試験，試験期間：2012 年 1 月～2012 年 8 月）及び第 II 相試験（CPG2-PII 試験，試験期間：2012 年 12 月～2016 年 2 月）が医師主導治験として実施された．CPG2-PII 試験の主要目的は血中 MTX 濃度の低減効果を評価することとし，副次目的は MTX 関連有害事象非発現割合の評価，薬物動態及び安全性とした．その中間解析結果から日本人患者に対する有効性が期待できたが，前述の医薬品[redacted]相談において「血中 MTX 濃度の低下を示した CPG2-PII 試験の中間解析結果は OP-07 の有効性を過

大評価している可能性がある．」と PMDA から指摘された．この課題を解決するため，第 II 相試験として，企業治験の OP-07-001 試験を実施し，血中 MTX 濃度の低減効果を改めて検討した（試験期間：2020 年 3 月～2020 年 11 月）．OP-07-001 試験では，MTX 濃度測定用の血液検体を採取する際に，グルカルピダーゼの酵素活性を失活させるために FC 採血管（亜鉛をキレートする EDTA 及び pH を酸性にするクエン酸を含有）を用いた．主要評価項目を中央測定による血漿中 MTX 濃度の低下率とし，CPG2-PII 試験における血漿中 MTX 濃度の低下率との類似性を確認することを目的とした．その結果，今回，血液検体中の本剤の酵素活性を停止させた手法で得られた結果は，CPG2-PII 試験の MTX 濃度（中央測定）低下率と類似しており，CPG2-PII 試験での主要評価項目である CIR 達成割合の結果に対する頑健性が示された．以上，国内で実施した 3 試験（CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験）と，米国での申請資料のうち，臨床薬理試験として 3 試験（PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-010 試験及び PR001-CLN-017 試験），コンパッショネートユース試験として 2 試験（PR001-CLN-006 試験及び PR001-CLN-016 試験）を評価資料とし大原薬品工業株式会社は製造販売承認申請するに至った．

なお本剤は「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒」を予定される効能又は効果として 2020 年 8 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている［指定番号（R2 薬）第 482 号］．

2.5.1.6 本剤の有用性を示す文献情報

本剤の有用性を示すガイドライン，参考文献等を以下に示した．

（1）National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のガイドライン

米国 National Comprehensive Cancer Network ガイドラインでは，ALL（成人[51)]及び小児[52)]），B 細胞リンパ腫（成人[53)]及び小児[54)]），中枢神経系がん[55)]及び骨肉腫[56)]において，MTX 誘発腎毒性により MTX の排泄が遅延している患者等に本剤を使用することが推奨されている（表 2.5.1.6-1 参照）．

表 2.5.1.6-1 NCCN ガイドラインにおけるグルカルピダーゼの記載

対象疾患／Version	記載内容
Acute Lymphoblastic Leukemia / Version 2. 2020	Consider use of glucarpidase in patients with significant renal dysfunction and toxic plasma methotrexate concentrations with delayed methotrexate clearance (plasma methotrexate concentrations >2 standard deviations of the mean methotrexate excretion curve specific for the dose of methotrexate administered).
Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia / Version 2. 2021	Consider use of glucarpidase in patients with significant renal dysfunction and toxic plasma methotrexate concentrations with delayed methotrexate clearance (plasma methotrexate concentrations >2 standard deviations of the mean methotrexate excretion curve specific for the dose of methotrexate administered).
B-cell Lymphomas / Version 1. 2021	Consider use of glucarpidase if significant renal dysfunction and methotrexate levels are >10 microM beyond 42 to 48 hours.
Pediatric Aggressive Mature B-cell Lymphomas / Version 2. 2020	Consider use of glucarpidase in patients with significant renal dysfunction and toxic plasma methotrexate (MTX) concentrations with delayed MTX clearance (plasma MTX concentrations >2 standard deviations of the mean MTX excretion curve specific for the dose of MTX administered).
Central Nervous System Cancers / Version 3. 2020	Consider glucarpidase (carboxypeptidase G2) for prolonged methotrexate clearance due to methotrexate-induced renal toxicity.
Bone Cancer / Version 1. 2021	In the event a patient receiving high-dose methotrexate experiences delayed elimination due to renal impairment, glucarpidase is strongly recommended.

（2）Consensus Guideline for Use of Glucarpidase

2017 年に公表された Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance（以下，コンセンサスガイドライン）[14] では，生命を脅かすような重度の MTX 毒性を予防できなくなる可能性があるため，OP-07 の投与は HD-MTX 療法の開始から 48～60 時間以内に行うべきと勧告している．

欧州では未承認の薬剤を病院の薬局で保管することはできない．このコンセンサスガイドラインが公表されたが，緊急時に OP-07 への迅速なアクセスができないことが問題として提起された．オランダでは，2018 年から OP-07 を含むいくつかの未承認で高価な解毒剤を国立公衆衛生環境研究所が備蓄し，医療上の緊急時に迅速に利用可能な体制にしている[57]．

表 2.5.1.6-2 に，MTX 投与のレジメンごとに，本剤の投与が推奨される血漿中 MTX 濃度を示した[14]．

表 2.5.1.6-2　OP-07 の投与が推奨される血漿中 MTX 濃度

MTX 投与量，投与時間	MTX 投与開始後			
	24 時間	36 時間	42 時間	48 時間
1 g/m^2 以下，36～42 時間以上	-	-	-	> 5 μmol/L
1～8 g/m^2，24 時間以上*1	-	> 30 μmol/L	> 10 μmol/L	> 5 μmol/L
8～12 g/m^2，6 時間以上*2	> 50 μmol/L	> 30 μmol/L	> 10 μmol/L	> 5 μmol/L

＊1：24 時間持続投与において，MTX 投与終了時に血漿中 MTX 濃度が 120 μmol/L を超えているか又はクレアチニン値がベースラインより 50%以上増加している場合に，36 時間後のモニタリングを行う．36 時間後に 30 μmol/L，42 時間後に 10 μmol/L，48 時間後に 5 μmol/L を超え，さらにクレアチニンがベースラインより増加した場合（急性腎障害徴候）に本剤の適用となる．36～42 時間持続投与において，48 時間後の血漿中 MTX 濃度が 5 μmol/L を超えた場合に本剤の適用となる．
＊2：MTX 投与終了時に血漿中 MTX 濃度が 1,500 μmol/L を超えている場合には，24 時間後のモニタリングを行う．24 時間後に 50 μmol/L，36 時間後に 30 μmol/L，42 時間後に 10 μmol/L，48 時間後に 5 μmol/L を超え，さらにクレアチニンがベースラインより増加した場合（急性腎障害徴候）に本剤の適用となる．
引用元：5.4-49（ramsey-2018 [14]）の Figure 5 を一部改変

OP-07 の代替治療法を考察するセクション（Alternatives to Glucarpidase Therapy）では，血液浄化療法に関して，「血液透析及び血液ろ過は血漿中の遊離 MTX を除去するが，MTX の分布容積及びタンパク結合率が比較的高いことから，透析終了後には遊離 MTX のリバウンドが起こることが知られている．OP-07 を使用できない状況では，患者の血中 MTX 濃度が非常に高い場合には，血液浄化療法のリスクは MTX の排泄促進から得られる可能性のあるベネフィットよりも低い．」としている [14]．

（3）Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy

がん領域の教科書である「Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy」[5] の 2019 年第 6 版に，HD-MTX 療法の MTX 毒性への対処法として，血液浄化療法と共に，下記の OP-07 に関する記載が追加された．

「パイロット試験 [47] において，OP-07 は 5 分以内に血中 MTX 濃度を 100 分の 1 に低下させた．その後の研究により，HD-MTX 療法後に MTX 毒性のリスクが高い（血中 MTX 濃度が 36 時間後に 30 μmol/L，42 時間後に 10 μmol/L，48 時間後に 5 μmol/L を超え，腎機能障害がある）患者に対するグルカルピダーゼの有効性と安全性が確立された．」

（4）OP-07 投与の有無による予後（入院期間，死亡率等）への影響に関する文献

米国 Medicare の保険請求データを用いて検討した結果が報告されている [58]．2010 年から 2017 年の保険請求データにおいて，本剤の投与を受けたがん患者（投与群）（n＝30）は，投与されなかった原発性中枢神経系リンパ腫患者（非投与群）（n＝701）よりも，入院期間が短く，入院中の死亡率及び 90 日後死亡率が低かったことが示された．表 2.5.1.6-3 に示したとおり，投与群と非投与群でそれぞれ，入院期間は 14.7 日，21.9 日（p=0.025），入院中

の死亡率は 3.3%，20.8%（p＝0.031），90 日後死亡率は 16.7%，37.6%（p＝0.032）であった．さらに，非投与群のうち透析を実施した患者（透析+群）（n＝58）との比較では，入院期間，ICU 在室期間，入院中の死亡率及び 90 日後死亡率において投与群が有意に低かった．

本剤の投与時期は，平均して入院から 3.7 日以内に投与されており，患者の 80%は 5 日以内に投与された．入院から 3 日以内に本剤が投与された患者（早期コホート）（n＝18）とそれ以外（後期コホート）（n＝12）でのアウトカムの比較を表 2.5.1.6-4 に示した．入院期間はそれぞれ 10.0 日，21.7 日（p＝0.002），ICU 在室期間はそれぞれ 0.8 日，8.9 日（p＝0.020）であった．

以上の結果から，米国 Medicare の保険請求データの対象が 65 歳超の高齢者のみであり，疾患の重篤性等に関する情報が含まれないという手法上の限界があるものの，OP-07 投与群は非投与群と比較して，入院期間，入院中の死亡率，90 日後死亡率で有意な差があり，透析群と比較しても入院期間，ICU 在室期間，入院中の死亡率，90 日後死亡率で有意な差が確認された．また，入院から早期に OP-07 を投与することで，入院期間及び ICU 在室期間の短縮といった臨床的メリットも確認されている．

表 2.5.1.6-3　OP-07 投与の有無による予後の比較

	投与群	透析+群		非投与群（透析+/-）	
		IPTW*1	p 値*2	IPTW*1	p 値*2
例数	30	58	-	701	-
入院期間（平均日数）	14.7	40.2	0.004	21.9	0.025
ICU 在室期間（平均日数）	4.0	18.2	0	8.3	0.056
入院中の死亡率	3.3%	50.6%	0	20.8%	0.031
30 日後死亡率	13.3%	35.0%	0.084	19.9%	0.517
90 日後死亡率	16.7%	58.6%	0	37.6%	0.032
90 日以内の再入院	24.1%	58.7%	0.231	32.1%	0.458

＊1：傾向スコアの逆数の値を用いてその患者の予後に与える影響度に重み付けをして解析を行う IPTW 法による調整後の数値を示した．
＊2：調整後の数値に対する解析は Stata 14 の”teffects ipw” command を用いた（Balance analysis for treatment effects）．
・米国 Medicare データの母集団は，退院日が 2010 年 1 月から 2017 年 3 月までの，急性期治療を目的に短期入院した 75,349,865 例である．
・投与群：入院中に OP-07 が投与された患者．そのうち 4 例は透析を受けたがその実施時期は特定できなかった．18 例はリンパ肉腫，網状肉腫，その他の特定されたリンパ組織悪性腫瘍であり，2 例はリンパ性白血病，11 例は他のリンパ腫であった（そのうち 1 例はリンパ性白血病及び他のリンパ腫の両方の診断）．原発性中枢神経系リンパ腫は 17 例含まれていた．
・透析+群：入院して化学療法を受けた原発性中枢神経系リンパ腫患者で，入院中に急性腎障害が発現し，透析を受けた患者．
・非投与群（透析+/-）：入院して化学療法を受けた原発性中枢神経系リンパ腫患者で，入院中に急性腎障害が発現した患者．透析の有無は問わない．
IPTW：inverse probability of treatment weighting
引用元：5.4-14（demiralp-2019 [58]）の Table 3, Table 4

表 2.5.1.6-4　OP-07 投与時期による予後の比較

	早期コホート（≦3 日）	後期コホート（> 3 日）	差分（早期 ― 後期）	p 値*
例数	18	12	-	-
入院期間（平均日数）	10.0	21.7	-11.7	0.002
OP-07 投与後の入院期間（平均日数）	8.5	14.6	-6.1	0.057
ICU 在室期間（平均日数）	0.8	8.9	-8.1	0.020
入院中の死亡率	0	8.3%	-8.3 pp	0.213
30 日後死亡率	11.1%	16.7%	-5.6 pp	0.661
90 日後死亡率	16.7%	16.7%	0	1.000
90 日以内の再入院	27.8%	18.2%	11.1 pp	0.481

＊：t 検定又は χ^2 検定
・解析には Stata 14 を用いた.
pp：percent point
引用元：5.4-14（demiralp-2019 [58)]）の Table 5

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本製造販売承認申請に当たり，国内試験 3 試験（CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験）並びに国外試験 5 試験（PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-010 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-017 試験及び PR001-CLN-016 試験）では，[redacted] 及び [redacted]（以下，[redacted]）で製造された製剤が使用された．なお，製造所が [redacted] から [redacted] に変更になった際，製造方法に大きな変更はない．このため，生物学的同等性試験は実施していない．また，OP-07 は静脈内投与することから，バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関して通常の考慮すべき事項は当てはまらない．したがって，本項目は該当しない．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 グルカルピダーゼの臨床薬理学的性質と推奨用量

グルカルピダーゼは，遺伝子組換え *Variovorax paradoxus* グルタミン酸カルボキシペプチダーゼであり，葉酸アナログである MTX からカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解し，DAMPA 及びグルタミン酸を生成する作用を有する．OP-07 は，グルカルピダーゼの静脈内投与用製剤である．

本剤は，2012 年 1 月に米国で承認されており，用法及び用量は「50 Units/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与」である．

日本人健康成人男性を対象に実施した国内第 I 相試験（CPG2-PI 試験）の結果，日本人と外国人において，グルカルピダーゼの薬物動態は同程度であることが確認された．また，日本人と外国人共に定常状態での分布容積（$V_{d,ss}$）は小さく，グルカルピダーゼの分布は血漿中に限定されることが示唆され，グルカルピダーゼの未変化体は尿中にはほとんど排泄されなかった．グルカルピダーゼはアミノ酸からなるタンパク質であり，異化作用を介してアミノ酸に代謝されると推測されている．

HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延を有する患者を対象に国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）を米国と同じ用法及び用量である 50 U/kg を推奨用量として 5 分間かけて静脈内投与で実施した結果，米国での試験成績と同様に，投与直後から血中 MTX 濃度の低減効果が確認された．

2.5.3.2 臨床薬理試験に関する概要

OP-07 の薬物動態を評価するに際し，本項では国内 3 試験（CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験）及び国外 4 試験（PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-010 試験及び PR001-CLN-017 試験）の計 7 試験の臨床薬理試験の結果を示した．これらの試験の概要を表 2.5.3.2-1 に示した．

表 2.5.3.2-1 薬物動態の評価に用いた臨床試験

試験番号 （試験の相） 添付資料番号 実施国	対象 試験目的	OP-07 の投与方法
CPG2-PI （第 I 相） 5.3.3.1-1 日本	健康成人男性 安全性 薬物動態	1 回目：OP-07 20 U/kg 又は 50 U/kg を静脈内投与 2 回目：1 回目投与の 46～50 時間後に 1 回目と同様に投与
CPG2-PII （第 II 相） 5.3.5.2-1 日本	HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延を有する被験者 有効性 安全性 薬物動態	1 回目：OP-07 50 U/kg を静脈内投与 2 回目：1 回目投与の 48 時間後の血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以上であった場合に，1 回目と同様に投与
OP-07-001 試験 （第 II 相） 5.3.5.2-4 日本	HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延を有する被験者 有効性 安全性 薬物動態	OP-07 50 U/kg を静脈内に単回投与
PR001-CLN-005 （第 I 相） 5.3.3.1-2 米国	腎機能が正常な被験者，又は重度の腎機能障害を有する被験者 薬物動態	OP-07 50 U/kg を静脈内に単回投与
PR001-CLN-006 （コンパッショネートユース試験） 5.3.5.2-2 米国, カナダ及びオーストラリア	HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延を有する被験者 有効性 安全性	1 回目：OP-07 50 U/kg を静脈内投与 2 回目：OP-07 投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L を超える被験者では，1 回目投与の 48 時間後に 2 回目を投与
PR001-CLN-010 （第 I 相） 5.3.3.4-1 英国	健康成人男性 薬物相互作用：LV の薬物動態に対するグルカルピダーゼの影響	OP-07 50 U/kg を静脈内に単回投与 LV 投与：OP-07 又はプラセボの投与開始から 2 時間後に開始し 6 時間ごとに 150 mg/m^2 を静脈内投与（計 5 回）
PR001-CLN-017 （第 I 相） 5.3.3.4-2 米国	HD-MTX 療法後に LV の静脈内投与を要する被験者 薬物相互作用：LV の薬物動態に対するグルカルピダーゼの影響	OP-07 50 U/kg を静脈内に単回投与 LV 投与：実施医療機関のがん治療ガイドラインの推奨に基づいて投与

2.5.3.3 薬物動態

2.5.3.3.1 健康被験者におけるグルカルピダーゼの薬物動態

日本人健康成人男性に OP-07 20 U/kg 及び 50 U/kg を静脈内投与した結果，グルカルピダーゼの最高血中濃度（C_{max}）及び投与 0 時間から 24 時間までの血中濃度―時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は，投与量に応じて増加した．最高血中濃度到達時間（t_{max}）は投与量によらず同程度であった．$t_{1/2}$，全身クリアランス（CL_{tot}）及び $V_{d,ss}$ に投与量による違いは認められなかった．OP-07 50 U/kg 投与後，血漿中グルカルピダーゼ濃度（平均値±標準偏差）は投与開始後 15 分に最高値（2,430.45±336.32 ng/mL）に達し，以降，時間経過と共に徐々に低下した．$t_{1/2}$ の中央値（第 1 四分位（Q1），第 3 四分位（Q3））は 7.21（7.05, 7.44）時間であった（CPG2-PI 試験）．

OP-07 50 U/kg 投与後のグルカルピダーゼの薬物動態パラメータ（平均値）について，日本人健康成人男性（CPG2-PI 試験）と外国人健康被験者（PR001-CLN-005 試験）を比較した結果，C_{max} は外国人と比較して日本人は約 20%低かったが（日本人 2.43 μg/mL，外国人 3.08 μg/mL，以下同順），投与 0 時間から∞時間までの血中濃度―時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は同程度であった（22.4 μg· h/mL，23.4 μg· h/mL）．$t_{1/2}$ は日本人で 7.25 時間，外国人で 9.00 時間であり，日本人でやや短かったが，体重当たりの CL_{tot} 及び $V_{d,ss}$ は，日本人と外国人で同程度であった（CL_{tot} ： 0.0896 mL/min/kg， 0.0892 mL/min/kg， $V_{d,ss}$ ： 51.9 mL/kg，58.0 mL/kg）．

これらの結果より，グルカルピダーゼの薬物動態パラメータは日本人と外国人で同程度であることが確認され，また，いずれの試験でもグルカルピダーゼの $V_{d,ss}$ は小さく，グルカルピダーゼの分布は血漿中に限定されると考えられた．

2.5.3.3.2 HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延を有する患者におけるグルカルピダーゼの薬物動態

HD-MTX 療法時に MTX 排泄遅延を有する日本人がん患者に OP-07 50 U/kg を静脈内投与した試験（CPG2-PII 試験）では，血漿中グルカルピダーゼ濃度（平均値±標準偏差）は OP-07 投与開始後 20 分に最高値（2,318.57±616.84 ng/mL）に達した．以降，時間経過と共に徐々に低下し，OP-07 投与開始後 48 時間には 4.27±3.33 ng/mL となった．グルカルピダーゼの t_{max} の中央値（Q1, Q3）は 20（20, 21）分，$t_{1/2}$ の中央値（Q1, Q3）は 5.68（5.21, 6.05）時間であった．AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は，それぞれ 15.05±3.07 μg·h/mL，15.88±3.40 μg·h/mL であった．また，HD-MTX 療法時に MTX 排泄遅延を有する日本人がん患者に，OP-07 50 U/kg を単回静脈内投与した試験（OP-07-001 試験）では，血漿中グルカルピダーゼ濃度（平均値±標準偏差）は OP-07 投与開始後 20 分に最高値（1,914.915±610.061 ng/mL）に達した．以降，時間経過と共に徐々に低下し，OP-07 投与開始後 48 時間には 6.368±5.259 ng/mL となった．グルカルピダーゼの t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 21（20～24）分，$t_{1/2}$ の中央値（最小値～最大値）は 5.91（4.77～6.26）時間であった．AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は，それぞれ 12.87±5.41 μg·h/mL，13.56±5.88 μg·h/mL であった．

これら 2 試験（CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験）での日本人 MTX 排泄遅延患者の薬物動態パラメータ（平均値）を，日本人健康成人男性を対象とした試験（CPG2-PI 試験）での薬物動態パラメータ（平均値）と比較した結果，C_{max} は MTX 排泄遅延患者と健康成人で同程度であったが，$AUC_{0-\infty}$は MTX 排泄遅延患者で約 30～40%低かった（MTX 排泄遅延患者でそれぞれ 15.88，13.56 μg·h/mL，健康成人で 22.44 μg·h/mL）．$t_{1/2}$ は MTX 排泄遅延患者でやや短く，$V_{d,ss}$ も MTX 排泄遅延患者でやや小さかったが，体重当たりの CL_{tot} は MTX 排泄遅延患者と健康成人で同程度であった．

2.5.3.3.3 腎機能障害を有する被験者におけるグルカルピダーゼの薬物動態

腎機能が正常な被験者及び重度の腎機能障害（算出クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）を有する被験者に OP-07 を投与した．その結果，腎機能障害を有する被験者の C_{max} の平均値は，腎機能が正常な被験者と比較して約 7%低かった．一方，$AUC_{0-\infty}$の平均値は，腎機能が正常な被験者と比較して腎機能障害を有する被験者で約 5%高かった．$t_{1/2}$ の平均値は，腎機能が正常な被験者 9.00 時間，腎機能障害を有する被験者 9.97 時間であり差は認められなかった（PR001-CLN-005 試験）．腎機能の違いによる影響はわずかであったことから，HD-MTX 療法実施中の腎機能障害を有する患者に OP-07 を投与する際には OP-07 の用量調整は不要と考える．

2.5.3.3.4 MTX の薬物動態に及ぼすグルカルピダーゼの影響

HD-MTX 療法時に MTX 排泄遅延を有する日本人がん患者に OP-07 を投与したとき，血漿中 MTX 濃度は OP-07 投与後に急速に低下し，OP-07 投与開始後 20 分には 1%程度となった（CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験）．また，HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延を有する外国人がん患者に OP-07 を投与したとき，血漿中 MTX 濃度（中央測定）の平均値は OP-07 初回投与開始後約 20 分以内に大きく低下した．最終的に血漿中 MTX 濃度の中央値は中央測定及び施設測定共に 1 μmol/L 未満に維持された（PR001-CLN-006 試験）．さらに，HD-MTX 療法後の外国人がん患者において MTX の薬物動態パラメータを OP-07 投与時と非投与時で比較した結果，MTX 投与量（以下，D_{MTX}）で補正した AUC_{0-3}/D_{MTX}，C_{max}/D_{MTX}，C_3/D_{MTX} 及び C_0/D_{MTX} の平均値は，全て OP-07 非投与時と比較して OP-07 投与時で低く，OP-07 投与により MTX 濃度が急速に低下することと一致した（PR001-CLN-017 試験）．

2.5.3.3.5 LV の薬物動態に及ぼすグルカルピダーゼの影響

LV の薬物動態に及ぼすグルカルピダーゼの影響を国外 2 試験（PR001-CLN-010 試験及び PR001-CLN-017 試験）で評価した．

健康成人男性において，OP-07 併用時（グルカルピダーゼ存在下）では，LV の活性異性体（(6S)-LV）の 1 投与間隔の血中濃度—時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）及び C_{max} は，プラセボ併用時（グルカルピダーゼ非存在下）と比較して顕著に減少し，CL_{tot} は増加した．プラセボ併用時に対する OP-07 併用時の $AUC_{0-\tau}$ 及び CL_{tot} の変化は，LV 投与開始前 26 時間に OP-07 を投与したとき（$AUC_{0-\tau}$：22%の減少，CL_{tot}：28%の増加）と比較して，LV 投与開始前 2 時間に OP-07 を投与したとき（$AUC_{0-\tau}$：47%の減少，CL_{tot}：90%の増加）の方が大きかった．また，(6S)-LV の代謝物である(6S)-5-メチルテトラヒドロ葉酸（(6)L/S-5-MeTHF）の曝露量も(6S)-LV と同様に変化し，OP-07 併用時の(6)L/S-5-MeTHF の全身曝露量は，プラセボ併用時と比較して減少した．一方，LV の不活性異性体である(6R)-LV の全身曝露量（$AUC_{0-\tau}$，C_{max}）及び CL_{tot} に OP-07 投与による変化は認められなかった．これらの結果より，グルカルピダーゼは基質に対して立体選択性を有することが示唆された（PR001-CLN-010 試験）．

HD-MTX 療法（MTX 1 g/m^2 以上）後のがん患者を対象とした PR001-CLN-017 試験では，OP-07 投与後少なくとも 48 時間は OP-07 投与前の MTX 濃度に基づいて LV の用法及び用量を決定し，また OP-07 の投与開始前後 2～4 時間を避けて LV を投与した．その結果，OP-07 投与開始後少なくとも 48 時間は OP-07 投与前の MTX 濃度に基づいて LV を投与し，また，OP-07 の投与開始前後 2～4 時間を避けて LV を投与することにより LV 及び(6)L/S-5-MeTHF を一定の曝露量に維持できることが示された．

米国添付文書の用法及び用量の項には，以下のとおり記載されている．

本剤をロイコボリンと併用投与する場合は，本剤投与前後少なくとも 2 時間の間隔をあけてロイコボリンを投与すること［薬物相互作用（7.1）参照］．

本剤投与後の最初の 48 時間：

・本剤投与前と同一用量のロイコボリンを投与すること．

本剤投与後 48 時間経過後：

・測定したメトトレキサート濃度に基づきロイコボリンの用量を決定すること．ロイコボリン救援療法閾値未満の 1 回のメトトレキサート濃度測定値に基づきロイコボリンの投与を中止しないこと．

・メトトレキサート濃度がロイコボリン救援療法の閾値を最低 3 日間継続して下回るまではロイコボリンの投与を継続すること．

指示どおりに静脈内輸液及び尿アルカリ化を継続すること．

本剤投与後にメトトレキサート濃度を測定する際は，イムノアッセイよりクロマトグラフィー法のほうが望ましい［警告及び使用上の注意（5.2）参照］．

また，米国添付文書の薬物動態の項には，以下のとおり記載されている．

大量メトトレキサート（≧1 g/m^2）投与及びロイコボリン救援療法を受けたがん被験者において，ロイコボリン投与 2 時間前に本剤 50 Units/kg を静脈内投与した結果，(6S)-ロイコボリンの $AUC_{0\text{-}3h}$ が 33%，C_{max} が 52%低下し，活性代謝物(6S)-5-methyltetrahydrofolate の $AUC_{0\text{-}3h}$ が 92%，C_{max} が 93%低下した［薬物相互作用（7.1）参照］．

2.5.3.4 母集団薬物動態解析

日本人を対象として実施した CPG2-PI 試験及び CPG2-PII 試験では，各試験で得られた血漿中グルカルピダーゼ濃度データを用いて，試験ごとに母集団薬物動態解析を実施した．

CPG2-PI 試験では，CL 及び $V_{d,ss}$ に対する共変量として，CL 及び $V_{d,ss}$ それぞれに身長，体重及び体表面積（BSA）を，CPG2-PII 試験では，CL 及び $V_{d,ss}$ に対する共変量として，CL 及び $V_{d,ss}$ それぞれに身長，体重，BSA 及び年齢をモデルに組み込んだ．両試験の最終モデルは，いずれも点滴静注 1 コンパートメントモデルであり，CL 及び $V_{d,ss}$ のそれぞれに対する共変量として BSA が特定された．

最終モデルから得られた母集団薬物動態パラメータの平均値（体重当たりの換算値）は，

健康成人男性を対象とした CPG2-PI 試験では, CL が 0.0896 mL/min/kg, $V_{d,ss}$ が 51.9 mL/kg, 腎機能低下患者を含む被験者を対象とした CPG2-PII 試験では，CL が 0.0822 mL/min/kg, $V_{d,ss}$ が 56.0 mL/kg と推定された．また，外国人の腎機能が正常な被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者を対象として実施した PR001-CLN-005 試験で得られた薬物動態パラメータは，それぞれ CL : 0.0892 mL/min/kg，$V_{d,ss}$: 58.0 mL/kg 及び CL : 0.0860 mL/min/kg，$V_{d,ss}$: 67.9 mL/kg であり，母集団薬物動態パラメータの値と大きな差は認められなかった．

以上より，母集団薬物動態解析の結果においても，グルカルピダーゼの薬物動態に日本人と外国人との差がないことが裏付けられた．

2.5.3.5　免疫原性試験

OP-07 は遺伝子組換えのタンパク製剤であり, 抗グルカルピダーゼ抗体産生を誘導する可能性があるため，抗グルカルピダーゼ抗体産生を指標にグルカルピダーゼの免疫原性を評価した．グルカルピダーゼの免疫原性の結果を 2.5.5.4.9 に記載した．なお，OP-07 は短期間で静脈内に単回投与される製剤であり，半減期も短いため，グルカルピダーゼの曝露量と抗グルカルピダーゼ抗体産生との関係は評価していない．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

本製造販売承認申請に当たり，本剤の有効性は，国内で行われた CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験並びに国外で行われたコンパッショネートユース試験（PR001-CLN-006 試験）の成績に基づいて評価した.

有効性の評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.4.1-1 に示した.

表 2.5.4.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験

試験番号 （試験の相） 添付資料番号 実施国（施設数） 実施期間	試験対象 試験目的	試験デザイン	投与方法・投与量	主要目的	有効性解析 対象例数	主要評価項目
CPG2-PII （第 II 相） 5.3.5.2-1 日本（8 施設） 2012 年 12 月～ 2016 年 2 月	HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延が認められる被験者 有効性 安全性 薬物動態	第 II 相，単群，非盲検，多施設共同	1 回目：OP-07 50 U/kg を静脈内投与 2 回目：1 回目投与の 48 時間後の血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以上であった場合に，1 回目と同様に投与	日本の小児・成人での MTX 排泄遅延時の高 MTX 血症に対する OP-07 の MTX 低減効果を評価する．	FAS 主解析：13 例 副次解析：14 例	CIR 達成割合（OP-07 投与後 5 日間（4 日後まで）全時点で血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満に低下を達成した被験者の割合）
OP-07-001 （第 II 相） 5.3.5.2-4 日本（5 施設） 2020 年 3 月～ 2020 年 11 月	HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延が認められる被験者 有効性 安全性 薬物動態	第 II 相，単群，非盲検，多施設共同	OP-07 50 U/kg を単回静脈内投与	HD-MTX 療法時に MTX の排泄遅延が生じている被験者を対象とし，CPG2-PII 試験の結果との類似性を確認する．	有効性解析対象集団：4 例	OP-07 投与開始後 20 分の中央測定による血漿中 MTX 濃度の投与直前値からの低下率
PR001-CLN-006 （コンパッショネートユース試験） 5.3.5.2-2 米国，カナダ，オーストラリア（43 施設） 2004 年 6 月～ 2007 年 4 月	HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延が認められる被験者 有効性 安全性	コンパッショネートユース，単群，非盲検，多施設共同	1 回目：OP-07 50 U/kg（2005 年 11 月以降に投与を受けた被験者は，1 回当たりの投与量上限を体重に関わらず 2,000 U）を静脈内投与 2 回目：ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L を超える被験者では，1 回目投与の 48 時間後に 2 回目の投与	コンパッショネートユースとして OP-07 を投与したときの有効性を OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度により評価する．	中央測定 MTX HPLC 解析集団：22 例* MTX 濃度解析対象集団：134 例 腎機能評価可能集団：140 例	RSCIR 達成割合（OP-07 投与から 8 日後まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下を達成した被験者の割合）

＊：OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L より高値の被験者

2.5.4.2 試験デザイン

有効性の評価に用いた 3 試験の試験デザインを表 2.5.4.1-1 に示した．

国内試験の CPG2-PII 試験は，HD-MTX 療法施行後の MTX 排泄遅延を有する患者を対象に，高 MTX 血症に対する OP-07 の低減効果の評価を主要目的として実施した．また，国内試験の OP-07-001 試験は，HD-MTX 療法施行後の MTX 排泄遅延を有する患者を対象に，血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率について CPG2-PII 試験の結果との類似性を確認することを主要目的として実施した．

国外試験の PR001-CLN-006 試験は，HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延を有し，他の治療選択肢がない患者を対象に OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度を中央検査機関で高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により一括測定し，OP-07 をコンパッショネートユースとして投与したときの有効性評価を主要目的として実施した．

試験デザインは，3 試験共に比較対照群を設定しない，単群の非盲検試験であった．先行して国外で実施した PR001-CLN-006 試験は，コンパッショネートユース試験として，生命を脅かす MTX 中毒状態の救援療法として実臨床に近い状況で実施したため，単群の非盲検とした．国内試験でも，治験の対象となる MTX 排泄遅延の患者が限られており，国外では既にコンパッショネートユースとして OP-07 が使用されているため，一定の効果が期待できる OP-07 を使用しない対照群の設定には倫理的な懸念があることから，PR001-CLN-006 試験と同様に単群の非盲検試験とした．

OP-07 の用法及び用量は，3 試験共に OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与することとした．CPG2-PII 試験では OP-07 初回投与開始 48 時間の血中 MTX 濃度（施設測定）が 1 μmol/L 以上であった被験者には，2 回目の投与を 1 回目と同じ投与量及び投与方法で実施した．OP-07-001 試験では OP-07 の単回投与とした．PR001-CLN-006 試験では，OP-07 投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L を超えた被験者には，初回投与 48 時間後に 2 回目の投与を行っても良いこととした．

2.5.4.3 有効性の評価方法

2.5.4.3.1 有効性評価項目

2.5.4.3.1.1 主要評価項目

CIR は，臨床症状の発症とほぼ相関する評価指標であり，多くの患者で評価可能で，一定以上の精度が期待できることから，OP-07 の血漿中 MTX 濃度の低減効果を評価するため，臨床効果の代替エンドポイントである CIR を主要評価項目とした（2.7.3.1.4 参照）．PR001-CLN-006 試験では CIR を「本剤投与 8 日後まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下した」として有効性を評価し，CIR を達成した被験者の割合を算出した．その後審査の過程で，FDA は，CIR を RSCIR として評価した．なお，RSCIR とは，迅速かつ持続的な臨床的に重要な血漿中 MTX 濃度低下（Rapid and Sustained Clinically Important Reduction）の略である．

これを踏まえて，国内の CPG2-PII 試験では，PR001-CLN-006 試験とほぼ同じ投与量及び

投与方法を参考とし，CIR を達成した被験者の割合を有効性主要評価項目として設定した．CIR は，中央検査機関における液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS/MS 法）の一括測定で，OP-07 投与後 5 日間（4 日後まで）継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満に維持できた場合と定義した．

OP-07-001 試験では，OP-07 投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度の投与直前値からの低下率を有効性の主要評価項目として設定した．なお，測定は中央検査機関において LC-MS/MS 法で実施した．

2.5.4.3.1.2 副次評価項目

CPG2-PII 試験では，有効性の副次評価項目として，MTX 関連有害事象非発現割合を設定し，MTX 関連有害事象に対する OP-07 の抑制効果を MTX 関連有害事象の発現割合及び重症度より評価した．また，腎機能障害の指標（血清クレアチニンの推移），MTX 排泄遅延時のグルカルピダーゼの薬物動態並びに OP-07 投与下での MTX 及び MTX 代謝物 DAMPA 並びに LV 及び LV 活性代謝物（5-MeTHF）の血漿中濃度も副次評価項目として検討した．

OP-07-001 試験では，有効性の副次評価項目として，OP-07 投与開始後 2 時間から 96 時間までの血漿中 MTX 濃度（中央測定）の投与直前値からの低下率，血漿中 MTX 濃度の閾値（1 μmol/L）まで低下する時間，CIR 達成の有無，血漿中 DAMPA 濃度の推移及び施設測定による血中 MTX 濃度の推移を設定した．

PR001-CLN-006 試験では，有効性の副次評価項目として，OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度及びベースラインからの変化，血漿中 MTX 濃度のリバウンド，腎機能障害の指標（血清クレアチニン濃度の推移）などを評価した．

2.5.4.3.2 解析対象集団

CPG2-PII 試験では，登録された被験者のうち，一度でも OP-07 が投与された全ての被験者を最大の解析対象集団（FAS）とした．主要評価項目の解析（主解析対象集団）ではベースラインの血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満の被験者及び複数回登録例では 2 回目以降の登録例を除外することとした．副次評価項目の解析ではベースラインの血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満の被験者を除外することとした．FAS のうち評価可能な血漿中薬物濃度データ（一つの測定値以上）を有する被験者を薬物動態解析対象集団とした．なお，同一被験者が複数回登録された場合，薬物動態パラメータに関する解析では全ての被験者の延べ数を解析対象に含めることとした．

OP-07-001 試験では，適格例から脱落例を除いた被験者のうち，OP-07 が投与され，投与直前の血漿中 MTX 濃度（中央測定）が 1 μmol/L より高値で，評価可能な OP-07 投与後の有効性データが 1 時点以上ある被験者を有効性解析対象集団とした．

PR001-CLN-006 試験では，OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，中央検査機関における HPLC の一括測定で血漿中 MTX 濃度を測定した全ての被験者を有効性の主たる解析対象集団（中央測定 MTX HPLC 解析集団）とした．腎機能評価可能集団は OP-07 初回投与後に少

なくとも 1 回，腎機能パラメータの評価を受けた全ての被験者とした．

2.5.4.3.3 解析方法

CPG2-PII 試験の主解析では CIR を達成した被験者の割合（CIR 達成割合）を求め，両側 95%信頼区間を算出した．副次解析では MTX 関連有害事象（腎機能障害の進行，重症粘膜炎，発熱性好中球減少，発熱，感染および寄生虫症）の発現割合及び重症度ごとの発現割合を求め，両側 95%信頼区間を算出した．参考のため，MTX 関連有害事象の発現割合に対する閾値 20%に対して，両側有意水準 5%とした検定を二項分布に基づく正確な方法を用いて行った．血清クレアチニンの推移及び各種薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した．

OP-07-001 試験の主要評価項目では，OP-07 投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の投与直前値からの低下率を求め，片側 90%信頼区間の下限値を算出した．副次評価項目では，OP-07 投与後の各時点の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の投与直前値からの低下率を求めた．血漿中 MTX 濃度（中央測定）が閾値（1 μmol/L）まで低下する時間については，OP-07 投与時刻から，中央測定による血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下となった時刻までの差を求めた．CIR 達成の有無では，OP-07 投与後の規定されている全ての採血時点で中央測定による血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下であるかどうかを判定した．また，血漿中 DAMPA 濃度及び施設測定による血中 MTX 濃度の推移では，全ての採血時点の測定結果を表及びグラフに示した．

PR001-CLN-006 試験では，中央測定 MTX HPLC 解析集団での RSCIR 達成割合（主要評価項目）を求め，両側 95%信頼区間を算出した．また，中央測定 MTX HPLC 解析集団での血漿中 MTX 濃度のリバウンドは，記述統計量を用いて要約した．腎機能評価可能集団での血清クレアチニン濃度及びベースラインからの変化量は，年齢層別に記述統計量を用いて要約した．

CIR 又は RSCIR 達成割合について部分集団での解析を実施し，CPG2-PII 試験では年齢別（17 歳未満，17 歳以上），PR001-CLN-006 試験では年齢別（5～16 歳，20～52 歳，73～84 歳），性別（女性，男性）及び OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度別（＞1～≦50 μmol/L，＞50～≦100 μmol/L，＞100 μmol/L）で評価した．なお，OP-07-001 試験では，目標被験者数は「少なくとも 3 例」と少なかったことから，部分集団解析を実施しなかった．

2.5.4.4 試験対象集団の特性

2.5.4.4.1 対象疾患

CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験及び PR001-CLN-006 試験の対象集団は，HD-MTX 療法の対象疾患となる悪性腫瘍（骨肉腫，ALL，悪性リンパ腫など）を有し，HD-MTX 療法による MTX 排泄遅延を認める患者とした（2.7.3.3.1 参照）．一部の患者では，腎機能障害を認める患者についても対象とした．

2.5.4.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

CPG2-PII 試験の有効性の主たる解析対象集団（13 例）では，男性が 8 例（61.5%），女性が 5 例（38.5%）で男性が多かった．被験者の年齢の平均値（最小値～最大値）は 22.7（1～75）歳，中央値は 16.0 歳であり，18 歳未満の被験者は 9 例，18 歳以上の被験者は 4 例（17 歳以上の成人被験者は 5 例）であった．体重の平均値（最小値～最大値）は 49.28（10.7～78.1）kg であった．HD-MTX 療法の対象疾患は，骨肉腫が 8 例（61.5%）と最も多く，ALL が 3 例（23.1%），びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び小脳髄芽腫が各 1 例（7.7%）であった（2.7.3.3.1.2 参照）．

OP-07-001 試験の有効性解析対象集団（4 例）では，男性が 3 例，女性が 1 例であった．年齢は[redacted]歳が 2 例，1[redacted]歳及び 7[redacted]歳が各 1 例であった．原疾患は ALL が 3 例，非ホジキンリンパ腫が 1 例であった（2.7.3.3.1.2 参照）．

PR001-CLN-006 試験の有効性の主たる解析対象集団（中央測定 MTX HPLC 解析集団 22 例）では，男性が 13 例（59.1%），女性が 9 例（40.9%）で男性の方が多かった．被験者の年齢の平均値（最小値～最大値）は 29（5～84）歳，中央値は 15.5 歳であり，「13 歳以上 18 歳以下」の被験者が 9 例（40.9%）と最も多く，次いで「19 歳以上 65 歳以下」が 7 例（31.8%），「12 歳以下」及び「66 歳以上 84 歳以下」の被験者が共に 3 例（13.6%）であった．体重の平均値（最小値～最大値）は 64.8（24.8～119.0）kg であった．HD-MTX 療法の対象疾患は，骨肉腫が 11 例（50.0%），悪性リンパ腫又は ALL が 10 例（45.5%）及びその他（筋線維芽細胞性腫瘍）が 1 例（4.5%）であった（2.7.3.3.1.2 参照）．

2.5.4.5 有効性の解析結果

2.5.4.5.1 血漿中 MTX 濃度の低減効果

2.5.4.5.1.1 CIR 又は RSCIR 達成割合

CPG2-PII 試験及び PR001-CLN-006 試験の CIR 又は RSCIR 達成割合をそれぞれ表 2.5.4.5.1.1-1，表 2.5.4.5.1.1-2 に示した．

CPG2-PII 試験の主解析対象集団での CIR 達成割合は 76.9%（10/13 例，両側 95%信頼区間：46.2, 95.0）であった．

PR001-CLN-006 試験の中央測定 MTX HPLC 解析集団での RSCIR 達成割合は 45.5%（10/22 例，95%信頼区間：26.9, 65.3）であった．

OP-07-001 試験の有効性解析対象集団での CIR 達成割合は，4 例中 4 例（100.0%）であった．

表 2.5.4.5.1.1-1 CPG2-PII 試験の CIR 達成割合

主解析対象集団	OP-07 投与後の MTX 濃度の最大値		CIR*1 達成割合（%）及び両側 95%信頼区間	閾値*2（%, moving target design）
	1 μmol/L 未満である被験者数	1 μmol/L 以上である被験者数		
13	10	3	76.9 (46.2, 95.0)	42.7

＊1：OP-07 投与 4 日後まで継続して血漿中 MTX 濃度の最大値が 1 μmol/L 未満
＊2：OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度（中央測定）が 100 μmol/L より高い被験者の閾値を 15%，100 μmol/L 以下の被験者の閾値を 45%とし，実際に治験薬を投与された被験者における OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度（中央測定）を基に算出した併合閾値
引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 11.4-1

表 2.5.4.5.1.1-2 PR001-CLN-006 試験の RSCIR 達成割合

項目	中央測定 MTX HPLC 解析集団*1 (n=22)
RSCIR*2 達成例 n（%） 95%信頼区間	 10 (45.5) (26.9, 65.3)

＊1：中央測定 MTX HPLC 解析集団 27 例より適格基準に合致していない等を理由に 5 例を除外.
＊2：OP-07 投与から 8 日後まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下することと定義した.
引用元：5.4-4（FDA 審査資料 Medical Review(s)）の 6.1.4

2.5.4.5.1.2 部分集団別 CIR 又は RSCIR 達成割合

CIR 又は RSCIR 達成割合を主な人口統計学的特性の部分集団で検討した結果を，試験ごとに表 2.5.4.5.1.2-1 及び表 2.5.4.5.1.2-2 にそれぞれ示した.

CPG2-PII 試験での CIR 達成割合は，日本人成人（17 歳以上）被験者 5 例で 100.0%（両側 95%信頼区間：47.8, 100.0），小児（17 歳未満）被験者 8 例で 62.5%（両側 95%信頼区間：24.5, 91.5）であった．CIR 達成割合は小児被験者と成人被験者でほぼ同様であることから，年齢による影響は認められず，全体と一貫した結果が示された.

PR001-CLN-006 試験での RSCIR 達成割合は，5～16 歳の被験者で 25.0%（3/12 例），20～52 歳の被験者で 57.1%（4/7 例），73～84 歳の被験者で 100%（3/3 例）であった．また，RSCIR 達成割合は女性被験者（22.2%，2/9 例）に比べ，男性被験者（61.5%，8/13 例）で高かった．RSCIR 達成割合は投与前の血漿中 MTX 濃度と関連しており，RSCIR 達成例 10 例はいずれも投与前の血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 超過 50 μmol/L 以下であった．投与前の血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L 超過の被験者 9 例は RSCIR を達成しなかった.

表 2.5.4.5.1.2-1 日本人成人及び小児被験者における CIR 達成割合（CPG2-PII 試験）

	主解析対象集団 (n=13)	OP-07 投与後の MTX 濃度の最大値		CIR 達成割合（%）及び両側 95%信頼区間	閾値* （%，moving target design）
		1 μmol/L 未満である被験者数	1 μmol/L 以上である被験者数		
成人被験者（17 歳以上）	5	5	0	100.0 (47.8, 100.0)	45.0
小児被験者（17 歳未満）	8	5	3	62.5 (24.5, 91.5)	41.3

＊：OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度（中央測定）が 100 μmol/L より高い被験者の閾値を 15%，100 μmol/L 以下の被験者の閾値を 45%とし，実際に治験薬を投与された被験者における OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度（中央測定）を基に算出した併合閾値
引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 11.4-13，表 11.4-14

表 2.5.4.5.1.2-2 欧米人被験者における年齢別，性別，OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度別 RSCIR 達成割合（PR001-CLN-006 試験）

主な人口統計学的特性		中央測定 MTX HPLC 解析集団 (n=22)	RSCIR 達成例数及び割合（%）
年齢（歳）	5～16	12	3 (25.0)
	20～52	7	4 (57.1)
	73～84	3	3 (100.0)
性別	女性	9	2 (22.2)
	男性	13	8 (61.5)
ベースラインの血漿中 MTX 濃度（μmol/L）	>1～≤50	13	10 (76.9)
	>50～≤100	2	0
	>100	7	0

引用元：5.4-4（FDA 審査資料 Medical review(s)）の Table 58，Table 62 から一部改変

2.5.4.5.1.3 血漿中 MTX 濃度

OP-07 投与前から OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度の推移について，CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験及び PR001-CLN-006 試験のそれぞれの結果を以下に記載する．

CPG2-PII 試験では，血漿中 MTX 濃度を OP-07 投与前，OP-07 投与開始後 20 分，2，5～8，48，72 及び 96 時間に，中央検査機関で LC-MS/MS 法により測定した．

薬物動態解析対象集団（15 例）での血漿中 MTX 濃度（平均値）は，OP-07 投与直前 27,200 ng/mL であったが，OP-07 投与開始後 20 分に 261.0 ng/mL に低下した．投与開始後 2 時間，5～8 時間，48 時間，72 時間及び 96 時間は，それぞれ 220.8，216.8，198.5，153.4，167.5 ng/mL であった．血漿中 MTX 濃度は，OP-07 投与直後から速やかに低下し，最終測定時点まで低い値に維持された．

OP-07-001 試験では，血漿中 MTX 濃度を OP-07 投与前，OP-07 投与開始後 20 分，2，8，24，48，72 及び 96 時間に，中央検査機関で LC-MS/MS 法により測定した．

有効性解析対象集団（4 例）での血漿中 MTX 濃度は，OP-07 投与後，急速に低下した．血漿中 MTX 濃度の投与直前値からの低下率（中央値）は，OP-07 投与開始後 20 分で 98.83%，

投与開始後 2 時間から 96 時間まで 91.75%以上であった.

PR001-CLN-006 試験では，血漿中 MTX 濃度を投与前，投与終了後 15（投与開始後 20），60 及び 120 分，1，2，3，4，5，6，7 及び 8 日に中央検査機関で HPLC 法により測定した.

中央測定 MTX HPLC 解析集団における血漿中 MTX 濃度のベースラインの中央値は 37.09 μmol/L であった．OP-07 初回投与終了後 15 分の中央値は 0.16 μmol/L であり，血漿中 MTX 濃度のベースラインからの低下率（以下，MTX 低下率）の中央値は 99.30%であった．投与終了後 15 分以降（投与終了後 30 分から 8 日まで）の全ての評価時点において，血漿中 MTX 濃度の中央値は 1 μmol/L 未満であり，MTX 低下率の中央値は 97.34%以上であった.

PR001-CLN-006 試験では，OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度のリバウンド（ある評価時点（以下，t_n）の濃度が t_n 以前に測定した OP-07 投与後の最低濃度の 2 倍を超えて上昇し，t_n における濃度と最低濃度との差が 1 μmol/L を超えること）を検討した. 中央測定 MTX HPLC 解析集団における血漿中 MTX 濃度のリバウンドは，27 例中 4 例（14.8%）に認められた.

血漿中 MTX 濃度は，3 試験共に OP-07 投与開始後 20 分から大幅に低下し，最終測定時点まで低い値に維持されており，CIR 又は RSCIR 達成割合で示された OP-07 の有効性を支持する結果であった.

2.5.4.5.2　MTX 関連有害事象非発現割合

HD-MTX 療法で発生する重篤な副作用（腎機能障害，肝機能障害，骨髄抑制など）[1,2]，すなわち MTX 排泄遅延に起因する有害事象（以下，MTX 関連有害事象）の発現を予防又は軽減させることは臨床的に重要であることから，CPG2-PII 試験では，MTX 排泄遅延時に生じる有害事象（腎機能障害の進行，重症粘膜炎，発熱性好中球減少，発熱，感染および寄生虫症）に対する OP-07 の抑制効果の指標として，MTX 関連有害事象非発現割合（MTX による有害事象が認められなかった被験者の割合）を副次評価項目とした.

CPG2-PII 試験では，あらかじめ設定された非発現割合に対する期待値（50%）には達しなかったが，副次解析対象集団の MTX 関連有害事象非発現割合は 35.7%（5/14 例）（両側 90%信頼区間：15.3, 61.0）であった（p＝0.130，非発現割合に対する閾値 20%での片側有意水準 5%とした二項分布を用いた検定）（2.7.3.2.1.2.1 参照）.

PR001-CLN-006 試験では，MTX 毒性として収集された有害事象が 69.1%（103/149 例，安全性解析対象集団）に認められており（表 2.7.6.3.4-2 参照），CPG2-PII 試験での MTX 関連有害事象発現割合の 64.3%（9/14 例）と同様であった.

2.5.4.5.3　腎機能

MTX の主たる排泄臓器は腎臓であるが，尿細管内腔に MTX 及び代謝物 7-OH-MTX が沈殿することが主な原因で腎機能障害が発症すると考えられており [3]，腎機能に障害が生ずると MTX の排泄が遅延する結果，様々な臓器が高濃度の MTX に長期間曝露され，腎臓以外の臓器にも障害が引き起こされる恐れがある．そのことから，CPG2-PII 試験及び PR001-CLN-006 試験では，腎機能障害の指標となる血清クレアチニンの推移を検討した.

CPG2-PII 試験では，安全性解析対象集団（15 例）の血清クレアチニン濃度（平均値±標準偏差）は，ベースラインでは 1.229±0.886 mg/dL であり，OP-07 投与後 4 日目に 1.869±1.784 mg/dL まで上昇した後，投与後 8 日目まで維持された．その後，投与後 11 日目でベースライン値に戻り，それ以降は投与後 21 日目までにベースラインより低下した（2.7.3.2.1.2.3 参照）．

PR001-CLN-006 試験では，腎機能評価可能集団（140 例）の血清クレアチニン濃度（平均値）は，MTX 投与前（0.82 mg/dL）から OP-07 投与前のベースライン（2.79 mg/dL）にかけて約 3.5 倍に上昇し，投与後 5 日目（3.19 mg/dL）にわずかに上昇したが，投与後 8 日目にベースライン値以下（2.69 mg/dL）に戻り，投与後 22 日目（1.38 mg/dL）には 8 日目の値よりも更に低下した（2.7.3.2.3.2.4 参照）．また，血清クレアチニンの Grade 分類での推移を評価した結果，ベースライン及び OP-07 投与 22 日目まで評価した被験者は腎機能評価可能集団 140 例のうち 46 例が対象となり，そのうち，38 例（82.6%）が投与 22 日目までに Grade 分類で 1 段階以上の改善が見られた．ベースラインから投与 22 日目までの Grade 分類で 34 例（73.9%）が Grade 0 又は 1 までに改善するなど，MTX 投与によって発現した腎機能障害が OP-07 投与により改善することが認められた（2.7.3.2.3.2.5 参照）．

CPG2-PII 試験及び PR001-CLN-006 試験では，血清クレアチニン値は OP-07 投与後 8～11 日目までに投与前値まで改善し，PR001-CLN-006 試験では Grade の改善が確認されるなど OP-07 投与し血漿中 MTX 濃度が低下することで，腎機能の回復傾向が見られた．

2.5.4.6 有効性の結論

HD-MTX 療法による腎機能障害及び MTX 排泄遅延を有する日本人及び外国人患者を対象とした 3 つの臨床試験の結果から，OP-07 50 U/kg の用量で静脈内投与した際の有効性について以下の結論を得た．

CPG2-PII 試験及び PR001-CLN-006 試験は，それぞれ CIR（投与 4 日後までの MTX 濃度で判定）及び RSCIR（投与 8 日後までの MTX 濃度で判定）の達成割合を有効性の主要評価項目とした．CPG2-PII 試験での CIR 達成割合は 76.9%（10/13 例，両側 95%信頼区間：46.2, 95.0），PR001-CLN-006 試験での RSCIR 達成割合は 45.5%（10/22 例，95%信頼区間：26.9, 65.3）であった．また，OP-07-001 試験で副次評価項目として検討した CIR 達成割合は，4 例中 4 例（100.0%）であった．これらの結果より，OP-07 の血漿中 MTX 濃度の低減効果が示された．

なお，CPG2-PII 試験での CIR 達成割合は，日本人成人（17 歳以上）と小児（17 歳未満）でほぼ同様（それぞれ 100.0%［5/5 例］及び 62.5%［5/8 例］）であり，年齢による影響は認められず，全体と一貫した結果が示された．

以上，血漿中 MTX 濃度は 3 試験共に OP-07 投与直後（投与開始後 20 分又は投与終了後 15 分）から大幅に低下し，最終測定時点まで低い値に維持された．なお，PR001-CLN-006 試験で OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度のリバウンドを検討した結果，血漿中 MTX 濃度のリバウンドが 14.8%（4/27 例）に認められた．リバウンドの詳細なメカニズムは不明であるが，

MTX は血中のみならず腹水などの体腔液にも分布するのに対し，OP-07 の大部分は血漿中に分布することから，OP-07 によって分解されない体腔液中の MTX が再度循環液中に移行するため生じると考えられる．このようにリバウンドする患者が存在することから，MTX 濃度の継続的なモニタリングと LV 救援療法が重要である．なお，LV は，本剤投与後少なくとも 48 時間は継続投与されるべきとされている[4)]．

腎機能障害の指標となる血清クレアチニンの推移を CPG2-PII 試験及び PR001-CLN-006 試験で検討した．血清クレアチニン値は 2 試験共に OP-07 投与後上昇していたが，OP-07 投与後 8～11 日目までに投与前値まで改善した．PR001-CLN-006 試験では Grade の改善が確認されるなど腎機能の回復傾向が見られた．なお，OP-07-001 試験では，被験者数が少なく，また，いずれも早期に治験中止したことにより，評価できるほどの十分なデータが得られなかった．

以上の結果から，OP-07 は HD-MTX 療法時に腎機能が悪化し MTX 排泄遅延を有する患者に対し，上昇した血中 MTX 濃度を迅速に低減させる効果が示された．MTX 中毒は MTX 濃度とその経過時間に関連することから，血中 MTX 濃度を迅速に低減させる OP-07 は HD-MTX 療法による MTX 中毒に対する解毒剤として有用性が期待される．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

OP-07 の安全性は，国内試験 3 試験（CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験），並びに国外試験 5 試験（PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験，PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-010 試験及び PR001-CLN-017 試験）の全 8 試験を評価資料とし，これらの試験成績に基づいて評価した（表 2.7.4.1.1.1-1 参照）．

OP-07 の臨床試験では，有害事象，免疫原性（OP-07-001 試験及び PR001-CLN-010 試験を除く），臨床検査値（PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験を除く），バイタルサイン（PR001-CLN-016 試験を除く）及び心電図（CPG2-PII 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験を除く）により安全性を評価した．

安全性評価に含めた 8 試験のうち，5 試験（CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）は HD-MTX 療法後の被験者を対象とし，残りの 3 試験（CPG2-PI 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験）は HD-MTX 療法を実施していない被験者が対象であった．有害事象の集計は，HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験とそれ以外の 3 試験でまとめて示した．

なお，HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験（CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）では，下記の条件で有害事象を収集し，評価している．

- PR001-CLN-006 試験では，有害事象を「MTX 毒性（下痢，悪心/嘔吐，神経毒性，腎毒性，口内炎，その他）」，「OP-07 毒性（アレルギー，その他）」，「その他の毒性」に分類して収集しており，情報の一部が不整合又は不完全であったため，さらに「治験依頼者の医師が事後に各被験者の原資料の医学的レビューを行い特定した有害事象」を含めて評価したものである．
- PR001-CLN-016 試験では，治験実施計画書の 2 回目の改訂（2010 年 9 月 16 日）（以下，改訂 2）までは OP-07 との因果関係がある有害事象（副作用）のみを収集した．

2.5.5.2 患者集団

2.5.5.2.1 安全性解析対象集団

CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験では，治験薬が投与された被験者を安全性解析対象集団とした．CPG2-PI 試験では 16 例，CPG2-PII 試験では 15 例（このうち 2 例は 2 回登録された同一被験者），OP-07-001 試験では 4 例が本集団に含まれた．

PR001-CLN-006 試験では，OP-07 の投与記録又は投与後の追跡記録がある 149 例を安全性解析対象集団とした．

PR001-CLN-016 試験では，OP-07 の投与及びその他のデータ（同意取得，MTX 又は OP-07 の投与日，若しくは OP-07 投与後の抗グルカルピダーゼ抗体）が確認された 275 例を安

全性解析対象集団とした．275 例のうち，163 例は治験実施計画書改訂 2 以前（有害事象は OP-07 との因果関係があるもののみを収集），112 例は改訂 2 以降（全ての有害事象を収集）に組み入れられた．275 例のうち 5 例は 2 回登録され，各登録で HD-MTX 療法が行われており，OP-07 投与を実施した（この 5 例はそれぞれ 1 回のみ集計した）．

PR001-CLN-005 試験では，治験薬が投与された 12 例（腎機能が正常な被験者 8 例，腎機能障害を有する被験者 4 例）を安全性解析対象集団とした．

PR001-CLN-010 試験では，無作為化され治験薬を 1 回以上投与された 6 例を安全性解析対象集団とした．

PR001-CLN-017 試験では，HD-MTX 療法後の OP-07 投与又は LV 初回投与，若しくは本試験手順（採血）を実施した 20 例のうち，OP-07 を投与された 11 例を安全性解析対象集団とした（2.7.4.1.1.2.1 参照）．

2.5.5.2.2　安全性解析対象集団の特性

HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験のうち OP-07-001 試験を除く 4 試験（CPG2-PII 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）では，年齢の中央値はそれぞれ 16.0 歳，18.0 歳，17.0 歳及び 18.0 歳であり，国内 CPG2-PII 試験の方が国外の 3 試験よりも若干低かった（国内 OP-07-001 試験の 4 例の内訳は 2 歳が 2 例，17 歳及び 79 歳が各 1 例）．また，OP-07-001 試験を除く 4 試験では，18 歳未満の被験者の割合も国内 CPG2-PII 試験（73.3%，11/15 例）が国外の 3 試験（PR001-CLN-006 試験 48.3%（72/149 例），PR001-CLN-016 試験 50.9%（140/275 例），PR001-CLN-017 試験 45.5%（5/11 例））よりも高かった．5 試験の主な原疾患は骨肉腫，ALL 又は非ホジキンリンパ腫であった．

主に薬物動態を評価した HD-MTX 療法後の被験者を対象としない 3 試験のうち，CPG2-PI 試験（16 例）では，全例が健康男性被験者で，年齢の中央値は OP-07 20 U/kg 群が 25.5 歳，OP-07 50 U/kg 群が 21.5 歳であり，投与群間で被験者背景に大きな違いはなかった．PR001-CLN-005 試験（12 例）では，腎機能が正常な被験者が 8 例，腎機能障害を有する被験者が 4 例で，全 12 例の年齢の範囲は 22～51 歳，男性が 9 例，黒人が 9 例であった．PR001-CLN-010 試験（6 例）では，全例が白人の健康男性被験者であり，年齢の中央値は 39 歳であった（2.7.4.1.3 参照）．

2.5.5.3　全般的な曝露状況

OP-07 は，CPG2-PI 試験で 20 U/kg 投与群が設定されたことを除いて，いずれの試験も 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与された．CPG2-PI 試験は，OP-07 を初めて日本人に投与する試験であったため，国外試験の約半量の投与量群を設定し，患者対象試験での用量検討の必要性を判断するための情報を収集した．以下に，各試験の OP-07 の投与方法等を記載した．

CPG2-PI 試験では，安全性解析対象集団 16 例のうち OP-07 20 U/kg 及び 50 U/kg がそれぞ

れ 8 例に 2 回ずつ静脈内投与された．投与間隔は 46～50 時間であった．

CPG2-PII 試験では，安全性解析対象集団 15 例のうち 11 例（このうち 2 例は 2 回登録された同一被験者）に OP-07 50 U/kg が 1 回，4 例に 2 回，それぞれ静脈内投与された．2 回投与された 4 例での投与間隔は 50～52 時間であった．

OP-07-001 試験では，安全性解析対象集団 4 例全例に OP-07 50 U/kg が単回静脈内投与された．

PR001-CLN-006 試験では，安全性解析対象集団 149 例のうち 132 例で OP-07 の投与量データが得られた．132 例中 29 例に 2 回 OP-07 が静脈内投与された．OP-07 の 1 回投与量の中央値（範囲）は，1 回目投与時が 48.73（17.86～98.04）U/kg，2 回目投与時が 49.26（17.86～98.04）U/kg であった．2 回投与例での投与間隔の中央値（範囲）は 48.0（24.0～70.0）時間であった．

PR001-CLN-016 試験では，安全性解析対象集団 275 例のうち 267 例で OP-07 の投与量データが得られた．267 例中 29 例に 2 回 OP-07 が静脈内投与された．OP-07 の 1 回投与量の中央値（範囲）は，1 回目投与時が 50.00（5.78～188.68）U/kg，2 回目投与時が 50.31（30.58～77.52）U/kg であった．2 回以上投与された被験者での投与間隔の中央値（範囲）は 53.08（20.75～142.27）時間であった．2 回登録された 5 例では，MTX の排泄遅延が再度認められたサイクルで OP-07 を 1 回（4 例）又は 2 回（1 例）投与した．2 回登録された 5 例での登録間の OP-07 投与間隔は 5～20 週間であった．

PR001-CLN-005 試験では，安全性解析対象集団 12 例（腎機能が正常な被験者 8 例，腎機能障害を有する被験者 4 例）全例に OP-07 50 U/kg が単回静脈内投与された．

PR001-CLN-010 試験では，安全性解析対象集団 6 例全例に OP-07 50 U/kg 及びプラセボがそれぞれ単回静脈内投与された．OP-07 及びプラセボの各投与後に，LV（1 回投与量 150 mg/m^2）が 6 時間間隔で 5 回反復静脈内投与された．

PR001-CLN-017 試験では，安全性解析対象集団 11 例のうち 9 例に 1 回，2 例に 2 回 OP-07 が静脈内投与された．OP-07 の 1 回投与量の中央値（範囲）は 1 回目投与時が 50.00（48.86～50.72）U/kg，2 回目投与時が 49.00（47.28～50.72）U/kg であった．2 回投与例での投与間隔の中央値（範囲）は 85.16（50.4～119.9）時間であった（2.7.4.1.2 参照）．

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の評価方法

有害事象は，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む），症状，又は病気とした（ただし，本定義は PR001-CLN-006 試験では特に設定されなかった）．各試験の有害事象の定義及び収集期間を表 2.5.5.4.1-1 に示した（2.7.4.1.1.2.2 参照）．

表 2.5.5.4.1-1 有害事象の定義及び収集期間

試験番号	定義・収集方法	収集期間
CPG2-PI	治験薬との因果関係の有無は問わない． 以下の臨床検査値変動は有害事象としない． ・アルブミンの増加 ・赤血球数，総ビリルビン，AST，ALT，BUN，Cl の減少	OP-07 初回投与から OP-07 最終投与 7～10 日後まで 副作用は回復するまで
CPG2-PII	治験薬との因果関係の有無は問わない． 以下の臨床検査値変動は有害事象としない． ・白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，BUN，葉酸の増加 総ビリルビン，AST，ALT，クレアチニン，BUN，β2MG，尿中 β2MG，葉酸の減少	OP-07 初回投与から OP-07 投与終了又は中止後，以下のいずれか早い時期まで ・原疾患に対する治療の次のクールの抗腫瘍薬投与（MTX 排泄遅延が生じている HD-MTX と共に同クールで使用する予定であった抗腫瘍薬の投与は含まない）開始が可能になったと判断（MTX 濃度が 0.1 μmol/L 未満とならないで遅延する場合は，プロトコール治療完了と一致する） ・Grade 2（CTCAE）の有害事象がない（脱毛，検査値異常は除く） ・治験期間中に Grade 3 の有害事象が存在したが，全て Grade 2 以下に回復し，それらが 3 日以上変化ない ・死亡
OP-07-001	治験薬との因果関係の有無は問わない． HD-MTX 療法を実施した際の対象疾患（腫瘍）の増悪は有害事象としない．	OP-07 投与から投与 28 日後まで
PR001-CLN-006	治験担当医師は有害事象を以下の分類に従ってデータ収集フォームに記録した． ・MTX 毒性：下痢，悪心/嘔吐，神経毒性，腎毒性，口内炎，その他 ・OP-07 毒性：アレルギー，その他 ・その他の毒性	OP-07 初回投与から最終投与 30 日後まで
PR001-CLN-016	治験実施計画書の改訂 2 までは OP-07 との因果関係がある有害事象（副作用）のみ，改訂 2 以降は全ての有害事象を収集した．	OP-07 初回投与から OP-07 最終投与 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）まで
PR001-CLN-005	治験薬との因果関係の有無は問わない．	OP-07 投与から投与 28 日後まで
PR001-CLN-010	治験薬との因果関係の有無は問わない．	OP-07 投与から LV 最終投与 5～7 日後まで
PR001-CLN-017	治験薬との因果関係の有無は問わない．	OP-07 50 U/kg+LV 群：OP-07 投与から OP-07 投与 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）まで

なお，PR001-CLN-006 試験では，データ収集フォームに記録された有害事象及び死亡の情報の一部が不整合又は不完全であったため，治験依頼者の医師が事後に各被験者の原資料の医学的レビューを行い，有害事象を特定した．有害事象の要約には，発現日が不明の有害事象を含む全ての有害事象を含めた．また，PR001-CLN-016 試験では，治験実施計画書の改訂 2 までは OP-07 との因果関係がある有害事象（副作用）のみを収集したが，死亡については，OP-07 との因果関係に関わらず全ての死亡を本資料で評価した．症例報告書に中止理由が死亡と記録されているものの死因が記録されていない場合は，有害事象名を「死亡」

とした.

国内試験の CPG2-PI 試験及び CPG2-PII 試験では，有害事象を有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）を用いてコード化した．OP-07-001 試験では，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の version 22.1 を用いてコード化した. 国外試験では, 有害事象が認められなかった PR001-CLN-005 試験を除いて, PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験，PR001-CLN-010 試験及び PR001-CLN-017 試験では ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した．なお，本資料では MedDRA/J の version 20.1 で統一して読み替え，器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した．同一被験者に同一カテゴリ（SOC，PT）の有害事象が複数発現した場合，各カテゴリで 1 回集計した.

有害事象の重症度は, 国内試験の CPG2-PI 試験及び CPG2-PII 試験では CTCAE v4.0-JCOG に従って分類した．OP-07-001 試験では，CTCAE v5.0-JCOG に従って分類した．国外試験の PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験では CTCAE v3.0 に従って分類し，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験では軽度，中等度及び重度の 3 段階で分類した．重症度の記録がない事象は Grade 3 以上の有害事象の要約に含めた．同一被験者に同一有害事象が複数の重症度で発現した場合，最も重い Grade で 1 回集計した.

各試験の有害事象の OP-07 との因果関係のカテゴリ及び OP-07 との因果関係のある有害事象（副作用）の定義を表 2.5.5.4.1-2 に示した．なお，CPG2-PII 試験では，当初「関係ない」以外の「明確」，「たぶん，十中八九は」，「ありそうな」及び「ありそうにない」と判断された場合を OP-07 による副作用として解析した．一方，国内のがん領域の臨床試験では，一般的に Japanese Cancer Trial Network-有害事象報告ガイドラインに従って，治験薬との因果関係が「ありそうな」以上の有害事象を副作用としている．そこで，CPG2-PII 試験でも「明確」，「たぶん，十中八九は」及び「ありそうな」と判断された場合を OP-07 による副作用とした解析を実施したことから，本概要ではその結果を示した.

表 2.5.5.4.1-2 有害事象の OP-07 との因果関係のカテゴリ及び副作用の定義

試験番号	判定	英語	副作用
CPG2-PI	明確	definite	該当
	たぶん，十中八九は	probable	該当
	ありそうな	possible	該当
	ありそうにない	unlikely	該当
	関係ない	unrelated	非該当
CPG2-PII OP-07-001	明確	definite	該当
	たぶん，十中八九は	probable	該当
	ありそうな	possible	該当
	ありそうにない	unlikely	非該当
	関係ない	not related	非該当
PR001-CLN-006	MTX 毒性	MTX toxicity	非該当
	OP-07 毒性	glucarpidase toxicity	該当
	その他の毒性	other AEs	非該当
	事後の医学的レビューで特定された有害事象		
	明確	definite	該当
	たぶん，十中八九は	probable	該当
	ありそうな	possible	該当
	関係ない	unrelated	非該当
	不明（因果関係の記録がない場合）	unknown	非該当
PR001-CLN-016	治験実施計画書改訂 2 までに収集された有害事象（副作用のみ収集）		
	治験実施計画書改訂 2 以降に収集された有害事象		
	関係あり	related	該当
	明確	definite	該当
	たぶん，十中八九は	probable	該当
	ありそうな	possible	該当
	関係ない	unrelated	非該当
	欠測	missing	非該当
PR001-CLN-005	明確	definite	該当
	たぶん，十中八九は	probable	該当
	ありそうな	possible	該当
	関係ない	not related	非該当
PR001-CLN-010	関連が疑われる	suspected	該当
	関連が疑われない	not suspected	非該当
PR001-CLN-017	明確	definite	該当
	たぶん，十中八九は	probable	該当
	ありそうな	possible	該当
	関係ない	unrelated	非該当
	欠測	missing	該当

2.5.5.4.2 有害事象の要約

有害事象は，PR001-CLN-005 試験以外の 7 試験で発現した．有害事象の発現割合は，国内試験である CPG2-PI 試験, CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験において, それぞれ 68.8%, 100.0%, 100.0%であった（以下に続く国内試験結果の記載については，この試験の順番で記載，HD-MTX 療法後の被験者を対象とした試験については，CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験の順番で記載）．国外試験では 50.0～87.9%の範囲であった．副作用の発現割合は，国内で 0%，13.3%及び 25.0%，国外試験では 0～13.4%の範囲であった．また，Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は, HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験で発現した（ただし，OP-07-001 試験では重篤な有害事象の発現はなし）．Grade 3 以上の有害事象の発現

割合は，国内試験では 86.7%及び 100.0%，国外試験では 33.9～72.5%であった．重篤な有害事象の発現割合は，国内試験では 33.3%及び 0%，国外試験では 17.0～35.6%の範囲であった．Grade 3 以上の副作用の発現割合は，国内試験では 2 試験共に 0%，国外試験では 0～4.7%であった．重篤な副作用の発現割合は，国内試験では 2 試験共に 0%，国外試験では 0～3.4%の範囲であった．

HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験（CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）の有害事象の要約を表 2.5.5.4.2-1 に，それ以外の 3 試験（CPG2-PI 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験）の有害事象の要約を表 2.5.5.4.2-2 に示した．なお，PR001-CLN-005 試験は有害事象が発現していないため表中に記載していない．

表 2.5.5.4.2-1 HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験の有害事象の要約（CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験，安全性解析対象集団）

	CPG2-PII （n=15） n （%）	OP-07-001 （n=4） n （%）	PR001-CLN-006 （n=149） n （%）	PR001-CLN-016 （n=275） n （%）	PR001-CLN-017 （n=11） n （%）
有害事象	15 (100.0)	4 (100.0)	131 (87.9)	66 (58.9)*1	7 (63.6)
死亡	0	0	18 (12.1)*2	43 (15.6)*3	1 (9.1)*4
重篤な有害事象	5 (33.3)	0	53 (35.6)	19 (17.0)*1	3 (27.3)*5
Grade 3 以上の有害事象	13 (86.7)	4 (100.0)	108 (72.5)	38 (33.9)*1	7 (63.6)
副作用	2 (13.3)	1 (25.0)	20 (13.4)	17 (6.2)	1 (9.1)
重篤な副作用	0	0	5 (3.4)	1 (0.4)	0
Grade 3 以上の副作用	0	0	7 (4.7)	3 (1.1)	0

＊1：治験実施計画書の改訂 2 までは副作用のみ，改訂 2 以降は全ての有害事象を収集したため，有害事象は改訂 2 以降に組み入れられた 112 例で解析した．
＊2：このうち 7 例が OP-07 最終投与 30 日後までの死亡，2 例が OP-07 投与後の経過日数が不明の死亡であった．
＊3：このうち 19 例が OP-07 最終投与 30 日後までの死亡，2 例が OP-07 投与後の経過日数が不明の死亡であった．
＊4：OP-07 投与 31 日後以降の死亡であった．
＊5：このうち 1 例は OP-07 投与 31 日後以降の発現であった．
引用元：表 2.7.4.2.1.1.2-1，表 2.7.4.2.1.1.3-1，表 2.7.4.2.1.1.4-1，表 2.7.4.2.1.1.5-1，表 2.7.4.2.1.1.8-1

表 2.5.5.4.2-2 HD-MTX 療法後の被験者を対象としない 3 試験の有害事象の要約（CPG2-PI 試験，PR001-CLN-005 試験*及び PR001-CLN-010 試験，安全性解析対象集団）

	CPG2-PI			PR001-CLN-010	
	OP-07 20 U/kg （n=8） n（%）	OP-07 50 U/kg （n=8） n（%）	全体 （n=16） n（%）	OP-07 50 U/kg +LV 投与 （n=6） n（%）	プラセボ +LV 投与 （n=6） n（%）
有害事象	6 (75.0)	5 (62.5)	11 (68.8)	3 (50.0)	3 (50.0)
用量制限毒性	0	0	0	-	-
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
Grade 3 又は中等度以上の有害事象	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)

＊：PR001-CLN-005 試験で有害事象は認められなかった．
引用元：表 2.7.4.2.1.1.1-1，2.7.4.2.1.1.6，表 2.7.4.2.1.1.7-1

2.5.5.4.3 OP-07 投与下で発現した有害事象

HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験（CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）で比較的よく見られた有害事象（合算の発現割合が 10%以上）の発現割合を表 2.5.5.4.3-1 に，それ以外の 3 試験（CPG2-PI 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験）の全ての有害事象の発現割合を表 2.5.5.4.3-2 に示した．

HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験で比較的よく見られた有害事象（合算の発現割合が 10%以上）は，嘔吐（19.9%），腎障害（19.9%），悪心（18.2%），口内炎（16.8%），貧血（12.4%），下痢（11.7%），高血圧（11.3%）及び低カリウム血症（10.3%）であった．腎障害は PR001-CLN-006 試験のみで報告され，他の試験では関連する他の事象名（急性腎障害，腎尿細管障害，腎機能障害，腎不全，蛋白尿等）での報告であった（表 2.7.4.7-1 参照）．

HD-MTX 療法後の被験者を対象としない 3 試験のうち，CPG2-PI 試験では，OP-07 20 U/kg 群（8 例）よりも OP-07 50 U/kg 群（8 例）で 2 例以上多く認められた有害事象はなかった．有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定され，いずれも Grade 1 であった．なお，本試験で認められた有害事象は，全て臨床検査値の基準値の逸脱によるものであった．PR001-CLN-005 試験では，有害事象は認められなかった．PR001-CLN-010 試験では，有害事象は OP-07 50 U/kg+LV 投与時及びプラセボ+LV 投与時でいずれも 6 例中 3 例（50%）に認められた．OP-07 50 U/kg+LV 投与時の方が多く発現した有害事象はなく，有害事象はいずれも軽度であった．

HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験で報告された有害事象は，MTX 関連の毒性として報告されているものが多かった．また，国内試験で報告された有害事象のほとんどは国外試験で報告された事象と同様であり，日本人に特有の傾向は認められなかった．

表 2.5.5.4.3-1 HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験で比較的よく見られた有害事象（合算の発現割合が 10%以上）の発現割合（CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験，安全性解析対象集団）

PT	CPG2-PII (n=15) n（%）	OP-07-001 (n=4) n（%）	PR001-CLN-006 (n=149) n（%）	PR001-CLN-016* (n=112) n（%）	PR001-CLN-017 (n=11) n（%）	合算 (n=291) n（%）
貧血	11 (73.3)	1 (25.0)	14 (9.4)	10 (8.9)	0	36 (12.4)
嘔吐	5 (33.3)	0	44 (29.5)	8 (7.1)	1 (9.1)	58 (19.9)
悪心	3 (20.0)	0	44 (29.5)	5 (4.5)	1 (9.1)	53 (18.2)
口内炎	5 (33.3)	0	41 (27.5)	3 (2.7)	0	49 (16.8)
下痢	4 (26.7)	1 (25.0)	25 (16.8)	3 (2.7)	1 (9.1)	34 (11.7)
低カリウム血症	6 (40.0)	1 (25.0)	10 (6.7)	11 (9.8)	2 (18.2)	30 (10.3)
腎障害	0	0	58 (38.9)	0	0	58 (19.9)
高血圧	6 (40.0)	0	14 (9.4)	10 (8.9)	3 (27.3)	33 (11.3)

＊：治験実施計画書の改訂 2 までは副作用のみ，改訂 2 以降は全ての有害事象を収集したため，改訂 2 以降に組み入れられた 112 例で解析した．
引用元：表 2.7.4.2.1.2.1-1

表 2.5.5.4.3-2 HD-MTX 療法後の被験者を対象としない 3 試験の全ての有害事象の発現割合（CPG2-PI 試験，PR001-CLN-005 試験*及び PR001-CLN-010 試験，安全性解析対象集団）

PT	CPG2-PI			PR001-CLN-010	
	OP-07 20 U/kg (n=8) n（%）	OP-07 50 U/kg (n=8) n（%）	全体 (n=16) n（%）	OP-07 50 U/kg +LV 投与 (n=6) n（%）	プラセボ +LV 投与 (n=6) n（%）
貧血	3 (37.5)	0	3 (18.8)	0	0
疲労	0	0	0	0	1 (16.7)
注射部位知覚異常	0	0	0	0	1 (16.7)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
ヘマトクリット減少	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (18.8)	0	0
血小板数減少	2 (25.0)	0	2 (12.5)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (12.5)	1 (6.3)	0	0
白血球数減少	1 (12.5)	0	1 (6.3)	0	0
高カリウム血症	0	1 (12.5)	1 (6.3)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (12.5)	0	1 (6.3)	0	0
低ナトリウム血症	1 (12.5)	0	1 (6.3)	0	0
味覚異常	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)
蛋白尿	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (18.8)	0	0
急性腎障害	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)	0	0

＊：PR001-CLN-005 試験で有害事象は認められなかった．
・CPG2-PI 試験の有害事象は全て臨床検査値異常であった．
引用元：表 2.7.4.2.1.2.1.1-1，2.7.4.2.1.2.1.6，表 2.7.4.2.1.2.1.7-1

2.5.5.4.4 OP-07 に関連のある有害事象

HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験（CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）で比較的よく見られた副作

用（合算の発現割合が 1%以上）の発現割合を表 2.5.5.4.4-1 に示した.

HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験で比較的よく見られた副作用（合算の発現割合が 1%以上）は，錯感覚（2.0%），潮紅（1.3%）及び嘔吐（1.1%）であった.

HD-MTX 療法後の被験者を対象としない 3 試験のうち，CPG2-PI 試験で報告された有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された．PR001-CLN-005 試験で有害事象は認められなかった．PR001-CLN-010 試験では，副作用は OP-07 50 U/kg+LV 投与時及びプラセボ+LV 投与時の双方で 6 例中 1 例（17%）に認められ，いずれも同一被験者に認められた軽度の注射部位疼痛であった.

表 2.5.5.4.4-1 HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験で比較的よく見られた副作用（合算の発現割合が 1%以上）の発現割合（CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験，安全性解析対象集団）

PT	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016 （n=275） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）	合算 （n=454） n（%）
嘔吐	0	0	2 (1.3)	3 (1.1)	0	5 (1.1)
錯感覚	0	0	6 (4.0)	2 (0.7)	1 (9.1)	9 (2.0)
潮紅	0	0	4 (2.7)	1 (0.4)	1 (9.1)	6 (1.3)

引用元：表 2.7.4.2.1.2.2-1

2.5.5.4.5 死亡

死亡は，HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験のうち，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験の 3 試験で報告された．死亡に至った有害事象のうち，OP-07 との因果関係ありと判断された事象はなかった.

PR001-CLN-006 試験では，149 例中 18 例（12.1%）が死亡した．このうち 7 例が OP-07 最終投与 30 日後までの死亡，2 例が OP-07 投与後の経過日数が不明の死亡であった.

PR001-CLN-016 試験では，275 例中 43 例（15.6%）が死亡した．このうち 19 例が OP-07 最終投与 30 日後までの死亡，2 例が OP-07 投与後の経過日数が不明の死亡であった.

PR001-CLN-017 試験では，11 例中 1 例（9.1%）が死亡した．本被験者は，OP-07 投与から約 1 ヵ月後に重篤な肝不全を発現し，その 6 日後（OP-07 投与 39 日後）に死亡した.

2.5.5.4.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，HD-MTX 療法後の被験者を対象とした 5 試験のうち，OP-07-001 試験を除く 4 試験で認められた.

CPG2-PII 試験では，重篤な有害事象は 15 例中 5 例（33.3%）に 11 件認められた．最も多かった重篤な有害事象は血小板数減少（3 例）であり，次いで貧血及び低カリウム血症（各 2 例）であった．重篤な有害事象はいずれも OP-07 との因果関係が否定され，対症療法により消失又は軽快した.

PR001-CLN-006 試験では，重篤な有害事象は 149 例中 53 例（35.6%）に認められた．最も多かった重篤な有害事象は腎障害（11 例）であり，次いで好中球数異常（7 例），好中球減少症及び死亡（各 5 例）及び血小板障害（3 例）であった．重篤な副作用は 5 例に 10 件認められた．

PR001-CLN-016 試験では，治験実施計画書の改訂 2 以前（副作用のみを収集）に重篤な副作用は認められなかった．試験期間全体では，重篤な副作用は 275 例中 1 例（0.4%）に 3 件認められた．

PR001-CLN-017 試験では，重篤な有害事象は 11 例中 3 例（27.3%）に 3 件認められた．いずれの事象も OP-07 との因果関係が否定された．

2.5.5.4.7 その他の重要な有害事象

本項で検討すべき事象はなかった．

2.5.5.4.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

OP-07 の米国添付文書の「警告」の項に「重篤なアレルギー反応」の記載があること，PR001-CLN-006 試験で高血圧が重要な有害事象とされたこと及び HD-MTX 療法との関連で腎機能障害が高頻度に認められることから，過敏症，高血圧及び腎機能障害に関する有害事象の発現状況を検討した．これらの事象は，MedDRA 標準検索式（以下，SMQ）version 20.1 に基づき定義した．ただし，腎機能障害の SMQ に PT 腎障害が含まれていないため，本集計で追加した．

国内試験の被験者数は国外試験に比べ少ないものの，過敏症，高血圧及び腎機能障害に関する有害事象では，発現した事象の種類及び発現割合には，国内試験と国外試験で明らかな違いは認められなかった．また，有害事象の因果関係の定義は試験間で若干異なるものの，これらの副作用の発現状況にも国内試験と国外試験で明らかな違いは認められなかった（2.7.4.2.1.6 参照）．

過敏症に関する有害事象は，HD-MTX 療法後の被験者を対象とした試験のみ（OP-07-001 試験を除く 4 試験）で認められた．副作用としては，各試験で 1 例～数例での発現であり，発現割合は高くないものの，国外試験（PR001-CLN-006 試験）において重要な副作用（Grade 3 の潮紅 1 例）が報告されている．

高血圧に関する有害事象は，HD-MTX 療法後の被験者を対象とした試験のみ（OP-07-001 試験を除く 4 試験）で認められた．副作用としては，PR001-CLN-016 試験（2/275 例）のみで認められ，重篤な副作用はなかった．ほとんどの場合，MTX 毒性の予防目的の大量補液による水分過負荷に次いで発現した可能性があることから，本剤投与の有無に関わらず発現しうると考えられた．また，高血圧関連の事象は，降圧剤の使用等により容易に対処可能であると考えられた．

腎機能障害に関する有害事象は，CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験の 5 試験で認められた．PR001-CLN-006 試験

での腎障害 38.9%のほか，ほとんどの事象は血中クレアチニン増加や蛋白尿等の臨床検査値に関するものであった．副作用としては，HD-MTX 療法後の被験者を対象とした試験（PR001-CLN-006 試験及び PR001-CLN-016 試験）のみで認められ，PR001-CLN-006 試験では血中クレアチニン増加（1/149 例），PR001-CLN-016 試験では血中クレアチニン増加（1/275 例）及び蛋白尿（1/275 例）が発現した．

これらの事象の発現には，各試験の選択基準に MTX に起因する急性腎障害の徴候が含められていたことが影響していると考えられた．HD-MTX 療法においては，本剤投与の有無に関わらず，腎機能関連の臨床検査値のモニタリングは重要である．

2.5.5.4.9 抗グルカルピダーゼ抗体

免疫原性は，CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験の 4 試験で評価した．いずれの試験でも，安全性解析対象集団のうち，OP-07 投与後の少なくとも 1 時点の抗グルカルピダーゼ抗体検査結果がある被験者を抗体解析対象集団に含めた．

当該 4 試験での OP-07 の免疫原性評価の結果より，OP-07 の 1 回又は 2 回投与後に抗グルカルピダーゼ抗体産生が確認された被験者で有害事象，重篤な有害事象又は死亡のリスクが増大することはなかった（2.7.4.2.3 参照）．また，過敏症関連の有害事象が発現した被験者で抗体陽性は確認されなかった．OP-07 の免疫原性は有効性，安全性に与える影響はなく申請時の用法及び用量では忍容可能であった．

2.5.5.4.10 特別な患者集団及び状況下における有害事象

LV はグルカルピダーゼの基質として MTX と拮抗するため，OP-07 は LV の効果を減弱させる可能性がある．LV の活性異性体である(6S)-LV 及び活性代謝物である(6)L/S 5-MeTHF の薬物動態に対する OP-07 の影響を，PR001-CLN-010 試験及び PR001-CLN-017 試験で評価した．いずれの試験でも OP-07 の併用により(6S)-LV 又は(6)L/S 5-MeTHF の曝露量が低下したが，LV との併用により OP-07 の忍容性が損なわれることはなかった．

2.5.5.5 臨床検査，心電図及びバイタルサイン

2.5.5.5.1 臨床検査値の評価

臨床検査を実施した試験のうち，HD-MTX 療法後の被験者を対象とした試験では，HD-MTX 療法実施後に一般的に認められる臨床検査値異常が OP-07 投与前から多く認められた．

CPG2-PII 試験では，OP-07 投与後に，白血球数，好中球数，血小板数，AST 及び ALT の平均値が低下した．個々の臨床検査値異常のうち，5 例以上で有害事象として報告された異常は，血小板数減少及び低アルブミン血症（各 9/15 例）が最も多く，次いで好中球数減少及び白血球数減少（各 8/15 例），低ナトリウム血症（7/15 例），低カリウム血症（6/15 例），血中クレアチニン増加及び低カルシウム血症（各 5/15 例）が多かった．これらの事象のう

ち，血小板数減少 3 例，低カリウム血症 2 例，好中球数減少及び白血球数減少各 1 例が重篤であった．

OP-07-001 試験では，OP-07 投与後に，白血球数，好中球数及び血小板数の平均値が低下した．個々の臨床検査値異常のうち，有害事象として報告された異常が 3 例に 5 件（好中球数減少及び白血球数減少が各 2 件，血小板数減少 1 件）認められたが，いずれも非重篤であり，治験薬との因果関係は否定されたことから，臨床的に重要な異常ではないと判断された．

PR001-CLN-006 試験では，白血球数，好中球数及び血小板数の平均値及び中央値が OP-07 投与後に低下し，投与 22 日後までに基準値又は基準値付近に回復した．白血球数及び好中球数は OP-07 投与前から高く，これはステロイド療法によるものと考えられた．ヘモグロビンは試験期間を通してほとんど変化しなかった．血液学的検査値が 2 Grade 以上悪化した被験者のうち，OP-07 最終投与 30 日後までに検査値が改善又は投与前値まで回復しなかった被験者は，ヘモグロビンでは 19/36 例（52.8%），白血球数では 27/51 例（52.9%），好中球数では 3/4 例（75.0%），血小板数では 19/44 例（43.2%）であった．肝機能検査値の平均値は，HD-MTX 療法の影響により OP-07 投与前は高く，OP-07 投与 22 日後までに投与前値に回復した．肝機能検査値が 2 Grade 以上悪化した被験者のうち，OP-07 最終投与 30 日後までに検査値が改善又は投与前値まで回復しなかった被験者は，ALT では 10/13 例（76.9%），AST では 7/12 例（58.3%），ビリルビンでは 2/7 例（28.6%）であった．電解質検査値に顕著な変化は認められなかった．電解質検査値が 2 Grade 以上悪化した被験者のうち，OP-07 最終投与 30 日後までに検査値が改善又は投与前値まで回復しなかった被験者は，Na では 3/8 例（37.5%），K では 6/42 例（14.3%），重炭酸塩では 1/5 例（20.0%）であった．9 例で，プロトロンビン時間又は部分トロンボプラスチン時間に臨床的に重要な異常が認められた．このうち 8 例では，併用薬，ヘパリン療法，肝機能障害など，血液凝固異常の原因と考えられる背景因子があった．なお，この 9 例で凝血異常や出血障害に該当する有害事象は認められなかった．

また，HD-MTX 療法後の被験者を対象としない 3 試験（CPG2-PI 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験）では，臨床的に重要な臨床検査値の異常変動は認められなかった．CPG2-PI 試験で認められた有害事象は全て臨床検査値の基準値の逸脱によるものであったが，いずれの事象も Grade 1 であり，OP-07 との因果関係は否定された．PR001-CLN-005 試験では，腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被検者で臨床検査値に臨床的に意味のある差はなかった．

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

2.5.5.5.2.1 バイタルサイン

バイタルサインを測定した 7 試験（PR001-CLN-016 試験を除く）では，OP-07 による臨床的に重要なバイタルサインの異常変動は，PR001-CLN-017 試験以外では認められなかった．PR001-CLN-017 試験では，OP-07 50 U/kg+LV 群（11 例）において，頻脈が 2 例，血圧上昇及び頻呼吸が各 1 例に認められたが，LV 単独投与群（9 例）にも頻脈が 2 例に認められた．

なお，血圧上昇の 1 例については，ベースラインで高血圧があった．PR001-CLN-005 試験では，腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者でバイタルサインに臨床的に意味のある差はなかった．

2.5.5.5.2.2　心電図

12 誘導心電図検査を実施したいずれの試験（CPG2-PI 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験のみ）でも，OP-07 投与後の心電図検査結果に，臨床的に問題となる異常所見及び臨床的に重要な変動は認められなかった．

2.5.5.6　動物における毒性学的情報

グルカルピダーゼはタンパク質であるため，抗原性が予想される．イヌ用量漸増忍容性試験（試験番号：PR001-NCL-TX001）では，5 回目投与後に抗グルカルピダーゼ抗体陽性が認められた．同様に，イヌ 14 日間反復投与毒性試験（試験番号：PR001-NCL-TX002）でも，4 回目投与の翌日にあたる投与 8 日目（投与初日を 1 日目とする）で少数に抗グルカルピダーゼ抗体の存在が認められ始め，6 回目（500 及び 2,500 U/kg/日）又は 7 回目（50 U/kg/日）投与後には，グルカルピダーゼを投与した全例で抗グルカルピダーゼ抗体の存在が認められた．また，イヌ用量漸増忍容性試験及びイヌ 14 日間反復投与毒性試験では，それぞれ主に 5 回目投与以降及び 6 回目投与以降に死亡又は瀕死，赤変化（耳又は全身）などのグルカルピダーゼに関連していると考えられる変化が認められた．したがって，上記 2 試験において，グルカルピダーゼにより引き起こされた毒性所見は主に免疫反応によるものと考えられる．

しかし，臨床的には HD-MTX 療法において OP-07 は原則として単回投与であるため，反復投与の影響を考慮する必要性は低いと考える．

2.5.5.7　市販後データ

米国での承認日（2012 年 1 月 17 日）（以下，米国承認日）から 2018 年 1 月 16 日までの 6 年間に収集した OP-07 の安全性情報として，米国の市販後自発報告及び European Union（EU）で実施中のコンパッショネートユース及びカナダを含む米国以外の自発報告が得られている．有害事象は，米国から 104 件，米国以外から 61 件が報告された（2.7.4.6 参照）．これらの自発報告に対する患者総数は不明であるが，米国の出荷数量が 3,055 バイアルであったことから，1 症例当たりの使用量を 3～4 バイアル（平均体重 60～80 kg として）と仮定し患者数を算出したところ 764～1,028 例と推定された．

米国での承認日から 2018 年 1 月 16 日までに報告された有害事象は，添付文書や治験薬概要書に記載済みの事象や，原疾患又は MTX 毒性と合致する症状であり，安全性に関して新たに特定された懸念はない．また，OP-07 の製造販売承認の取消し又は中止，安全性上の理由により規制当局又は製造業者がとった措置はなかった．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

HD-MTX 療法は，国内ではメソトレキセート®点滴静注液 200mg/1000mg 及び注射用メソトレキセート®50mg の効能又は効果「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法：肉腫（骨肉腫，軟部肉腫等），急性白血病の中枢神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解，悪性リンパ腫の中枢神経系への浸潤に対する寛解」として承認されている[1,2]．しかし，HD-MTX 療法では，尿細管内腔に析出した MTX 及び代謝物 7-OH-MTX の結晶が沈着し，腎機能障害を引き起こすことが知られている．MTX は主として腎臓を介して排泄されるため，腎機能障害が生ずると MTX の排泄が遅延し，MTX 中毒が起こる結果，様々な臓器が高濃度の MTX に長期間曝露されることになる．これによって腎臓以外の臓器にも障害が引き起こされると考えられている．MTX 中毒の発現割合はそれほど高くないものの，急性腎不全，骨髄抑制，劇症肝炎，肝不全など重篤になる場合は生命に重大な影響を及ぼし，早期に治療介入を行わないと死に至る可能性がある．本剤は，このような致命的な転帰をたどる可能性がある MTX 中毒に用いられる．

2.5.6.1.2 現行の治療

国内では HD-MTX 療法が「MTX・LV 救援療法」として承認されており，MTX の点滴静注終了後には，MTX の解毒剤である LV を投与するように規定されている[1,2]．LV は細胞の葉酸プールに取り込まれて活性型葉酸に変換されることによって，細胞の核酸合成を再開させ，MTX の毒性を軽減する[3]．LV は MTX と同じ細胞輸送系によって能動輸送されるため，細胞への取り込みでは MTX と競合する．LV 濃度が正常組織細胞への輸送で有利に競合できるだけの高い濃度でなければならず，血中 MTX 濃度が高い場合には，LV の解毒作用はそれほど高くないことが報告されている[4]．

LV 救援の開始後も MTX 中毒が持続する場合に，追加治療の候補となるのは血液浄化療法である．しかし，血液浄化療法の実施時には血圧低下や血中電解質のバランス異常が生じるリスクがあることに加えて，カテーテルなどからの感染[5]，あるいは使用器材の故障などに起因する事故が生じる可能性もある．また，小児患者に血液浄化療法を実施する際にはバスキュラーアクセス，プライミングボリューム，回路内凝固，体液量のバランス，保温などに留意が必要なため[6]，小児に血液浄化療法を実施できる医療機関は限られている．

2.5.6.2　ベネフィット

MTX によって生じる組織損傷の程度は MTX の血中濃度及び曝露期間に直接関連することが広く報告[7]されており，毒性濃度の早期検出と濃度低減への早期介入は予後管理の基本である．このため，以下の 2 項目を主要なベネフィットと考えた．

・血中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下に低下するまでの時間
・血中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下に低下した患者の割合

しかし，血液浄化療法による MTX の除去に関しては，他の治療法との比較ができるほどのデータは不十分である[4]といわれている．そこで，MTX の排泄遅延に対する血液浄化療法の効果を報告した医学論文の中から，2000 年以降に公表され，かつ血液浄化療法の手法・治療期間・治療前後の血中 MTX 濃度が記載されたものを用いた（表 2.5.1.2.3-1 参照）．医学論文は国外報告例がほとんどであったため，国外試験の PR001-CLN-006 試験結果のうち，FDA 審査時に評価された 22 例における成績と比較した（表 2.5.6.2-1 参照）．

（1）MTX 投与開始から処置開始までの時間

「MTX投与開始からOP-07投与開始までの時間」の中央値（最小値～最大値）は48（27～86）時間，「MTX投与開始から血液浄化療法処置開始までの時間」の中央値（最小値～最大値）は48（24～125）時間と，大きな差はなかった．

（2）処置開始時の血中MTX濃度

OP-07 投与前の中央値（最小値～最大値）は 40.9535（3.902～708.351）μmol/L，血液浄化療法開始時では中央値（最小値～最大値）は 100（2.8～1,400）μmol/L であった．血中 MTX 濃度は患者によるばらつきが大きいが，全例が MTX の中毒域である 1 μmol/L を超え，MTX 排泄遅延が生じていた．

（3）血中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下に低下するまでの時間

PR001-CLN-006 試験の各被験者の血中 MTX 濃度の推移を見ると，血中濃度が 1 μmol/L 以下に低下するまでの時間は，中央値が 0.783 時間（47 分），最小値が 0.25 時間（15 分），最大値が 164.883 時間であった．

一方，血液浄化療法が実施された患者に関する文献値では，血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下するまでの時間は，中央値が 123.5 時間，最小値が 24 時間，最大値が 476 時間となっており，15 分以内に MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下した患者はいなかった．

PR001-CLN-006 試験において血中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下に低下した患者の割合は，22 例中 20 例であった．一方，文献値では，血液浄化療法実施後に血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下した患者の割合は 17 例中 16 例であった．

以上のことから，間接的に比較した結果であるものの「血中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下に低下した患者の割合」は同程度の成績であるが，「血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下になり，その後も全て 1 μmol/L 以下だった場合の 1 μmol/L 以下になるまでの処置開始からの時間」は，OP-07 投与では中央値（最小値～最大値）が 0.783（0.25～164.883）時間，血液浄化療法では中央値（最小値～最大値）が 123.5（24～476）時間と，OP-07 投与では血液浄化療法と比較して血中濃度を速やかに低下させていることが確認された．

また，2.5.4.5.1.3 に示したとおり，PR001-CLN-006 試験の FDA 申請時に提出した中央測定 MTX HPLC 解析集団（27 例）において OP-07 投与前からの血中 MTX 濃度の低下率（中央値）は OP-07 投与終了後 15 分で 99.30%，投与終了後 8 日までで 99.57%であったことも，本剤の有効性を裏付けるものである．

表 2.5.6.2-1 OP-07 投与あるいは血液浄化療法における血中 MTX 濃度低下までの時間

	OP-07*1	血液浄化療法*2
MTX 投与開始から処置開始*3までの時間（時間）		
n	22	17
平均値（SD）	50.7（15.6）	54.6（30.6）
中央値	48	48
最小値，最大値	27，86	24，125
処置開始時*3の血中 MTX 濃度（μmol/L）		
n	20	17
平均値（SD）	168.5（230.7）	300.9（434.0）
中央値	40.9535	100
最小値，最大値	3.902，708.351	2.8，1,400
血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下になり，その後も全て 1 μmol/L 以下だった場合の 1 μmol/L 以下になるまでの処置開始からの時間*4（時間）		
n	20	16
平均値（SD）	40.7（55.6）	153.0（116.8）
中央値	0.783	123.5
最小値，最大値	0.25，164.883	24，476

＊1：OP-07 投与：PR001-CLN-006 試験（中央測定 MTX HPLC 解析集団）のうち，FDA 審査時に評価された．
＊2：血液浄化療法：公表論文「表 2.5.1.2.3-1 血液浄化療法の血中 MTX 濃度低下作用（文献値）」の結果を基に算出した．
＊3：OP-07 では「OP-07 投与開始前」とした．
＊4：OP-07 では「OP-07 初回投与後」からの時間とした．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006-e3-16-2-05）の Listing 16.4.3，5.3.5.2-2（pr001-cln-006-e3-16-2-06）の Listing 16.5.1.1，16.5.1.5 から算出した．

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 血液浄化療法との比較

OP-07 と血液浄化療法の主要なリスクを比較した．MTX 中毒は致命的な転帰をたどる可能性がある重篤な疾患である．また，OP-07 は血中 MTX 濃度が閾値を超えた患者の治療に用いられることから，有害事象には MTX に起因するものが含まれる．こうした背景を考慮して，以下を主要なリスクとして扱うこととした．

・死亡

・生命を脅かす有害事象及び副作用

OP-07 のリスクに関するデータには，5 つの国外臨床試験（PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-010 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）及び 3 つの国内臨床試験（CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験）の結果を用いた．なお，PR001-CLN-016 試験では，治験実施計画書の改訂 2 までは OP-07 との因果関係が認められた有害事象，すなわち副作用のみを収集した．全ての有害事象を収集したのは改訂 2 以降であったことから，有害事象の解析対象は 325 例，副作用の解析対象は 488 例となる．

主要なリスクに相当する事象として，CTCAE の Grade 4～5 の有害事象及び副作用を集計に用いることとした．

血液浄化療法の主要なリスクとして，血液透析の手技による死亡・生命を脅かす事故を選択した．日本透析医会及び日本透析医学会は，施設会員として加盟する 3,073 施設を対象として 2000 年の 1 年間に発生した透析医療に関連する事故を調査した[8)]．調査した事故は以下の 4 項目で，このうちの 1～3 を重篤な事故として扱い，個別の報告用紙を用いて詳細な情報を収集した．

1. 死亡あるいは生命を脅かす可能性が高かった事故
2. 入院あるいは入院期間の延長が必要であった事故
3. 2 例以上の患者に同時に発症した集団発生（症）事故
4. その他の事故

同様の調査は，日本透析医学会に加盟する 3,327 施設を対象として 2002 年にも行われており，重篤な透析医療関連事故の分類は上記の調査と同一になっている[9)]．このため，これらのデータを用いて血液浄化療法のリスクを評価した．

（1）OP-07 の主要なリスク

Grade 4 以上の有害事象（死亡を含む）は 325 例中 81 例（24.9%）に発現した（表 2.5.6.5-1 参照）．2%以上の割合で発現した Grade 4 以上の有害事象（PT）は，腎障害 11 例（3.4%），好中球減少症 9 例（2.8%），血小板数減少 8 例（2.5%），好中球数減少 8 例（2.5%），好中球数異常 7 例（2.2%），死亡 7 例（2.2%）であった．腎障害は臨床試験の選択基準に関連するものであり，その他の有害事象の大多数も MTX に起因するものであった．

このように，有害事象の大多数は MTX に起因すると考えられることから，副作用の集計結果もあわせて評価することとした．その結果，Grade 4 以上の副作用は 488 例中 5 例（1.0%）に発現し（表 2.5.6.5-2 参照），いずれの事象も 1 例での発現であった．

死亡は，PR001-CLN-006 試験の 149 例中 18 例（12.0%），PR001-CLN-016 試験の 275 例中 43 例（15.6%），PR001-CLN-017 試験の 11 例中 1 例（9.1%）に認められた（2.7.4.2.1.3 参照）．その他の試験では死亡は認められなかった．OP-07 との因果関係が「関係あり」と判

定された死亡はなかった.

（2）血液浄化療法の主要なリスク

前述のアンケート調査で収集された重篤な透析医療関連事故の内訳は，抜針事故，回路離断，除水ミス，空気混入，穿刺ミス，投薬ミス，透析液異常，透析中断・中止，転落・転倒，止血操作ミス，院内感染等であった.

以下の数値を用い，年間の透析患者数を約 20 万例とした場合，死亡・生命を脅かす事故は 2000 年に 0.28%（560 例），2002 年に 0.46%（920 例）の割合で発生したと推定した.

- 2000 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの 1 年間では重篤な事故は 372 件，死亡・生命を脅かす事故は 246 件であった．重篤な事故の頻度は透析 100 万回当たり 31 件であり，重篤な事故が生じる患者数が 1 年間に 850 例と推定されることが報告されている[8)]．
- 2002 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの 1 年間では重篤な事故が 553 件，死亡・生命を脅かす事故は 404 件であった[9)]．透析 100 万回当たりに生じる死亡・生命を脅かす事故は 29.6 件であった.
- 2000 年の調査では，重篤な事故 372 件のうち死亡・生命を脅かす事故が 246 件（66.1%）であったことから，1 年間では，重篤な事故が生じる患者 850 例の 66.1%にあたる約 560 例に死亡・生命を脅かす事故が発生したと推定される．同様に，2002 年の 1 年間では，重篤な事故が約 1,260 例，死亡・生命を脅かす事故が約 920 例に発生したと推定される.

死亡事故は 2000 年に 5 例，2002 年に 18 例報告された[8,9)]（表 2.5.6.5-3 及び表 2.5.6.5-4 参照）．このうち明らかな透析関連事故と考えられるのは，2000 年の 2 例及び 2002 年の 11 例であった（表 2.5.6.5-3 の Case 1，2 及び表 2.5.6.5-4 の Case 3～10，12，14 及び 17 参照）.

以上のように，OP-07 と血液浄化療法について，死亡又は生命を脅かす副作用や事故を比較することを試みたが，発現割合を算出する際の分母の正確性には大きな相違があり，比較は困難であった.

しかし，OP-07 の Grade 4 以上の副作用の発現割合が 1.0%で，OP-07 との因果関係ありと報告された死亡例がなかったことは，OP-07 のリスクが許容できる範囲にあることを示すものであり，血中 MTX 濃度を速やかに低減することで血液浄化療法に移行する患者を少なくすることが血液浄化療法自体のリスクの低減につながると考える.

2.5.6.3.2 重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク及び重要な不足情報

2.5.5 で述べたように，重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク及び重要な不足情報はない.

なお，国内治験及び海外臨床試験において過敏症関連の副作用が報告されている．その中には，OP-07 の投与中止を要した Grade 3 以上の過敏症関連の副作用が含まれていた．米国の市販後データでは重篤なアナフィラキシーの報告があった．しかしながら，過敏症は重篤

なものであっても，発現頻度が極めて低いため，リスクではないと判断した．

2.5.6.3.3　製品の誤用，乱用又は転用の可能性

本剤は注射用製剤であり，患者による製品の誤用又は転用の可能性として，本剤特有の事項は想定されない．また，高分子量のタンパク質製剤であり，血液脳関門を通過せず中枢神経系への作用はないため，乱用の可能性はないと考えられる．

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1　結論

ベネフィットとして，「血中 MTX 濃度が閾値以下に低下するまでの時間」を指標とした場合，OP-07 は血液浄化療法を上回っていた．その一方で，臨床試験の副作用の発現割合及び医療現場の死亡・生命を脅かす透析医療関連事故の発現割合に関しては，OP-07 と血液浄化療法の主要なリスクを比較することは困難であったが, MTX 中毒の重篤性を考慮すると，OP-07 のリスクは許容できるものと考えた．そのため，血中 MTX 濃度を速やかに低減することで血液浄化療法に移行する患者を少なくすることが血液浄化療法自体のリスクの低減につながると判断した．

2.5.1.6 に示したコンセンサスガイドラインでは, OP-07 の代替治療法を考察するセクション（Alternatives to Glucarpidase Therapy）で「グルカルピダーゼを利用できない状況で，患者の血中 MTX 濃度が非常に高い場合には，血液浄化療法のリスクは MTX の排泄促進から得られる可能性のあるベネフィットよりも低い」と記載している [4)]．すなわち，グルカルピダーゼを利用できない状況においては，血液浄化療法のベネフィットがリスクを上回ると結論している．また，2.5.1.6 に示した文献において，米国 Medicare の保険請求データを用いて検討した結果，疾患の重篤性等に関する情報が含まれないという手法上の限界があるものの，本剤投与群では，透析群よりも入院期間及び ICU 在室期間が短縮し，入院中の死亡率及び 90 日後の死亡率が低かったことから，本剤の利点が示された [10)]．

以上のように, OP-07 の使用に関するコンセンサスガイドラインやリアルワールドデータの検討結果により，使用経験を踏まえた本剤の有用性が示されている．これらを総合した結果，血中 MTX 濃度が閾値を超えた場合の治療方法としてのベネフィット・リスク比は OP-07 の方が優れると判断した．

2.5.6.4.2　重要なリスク管理の主要な内容

（1）添付文書

使用上の注意において注意喚起する主要な内容は，米国添付文書「警告及び使用上の注意」と同様に以下のとおりとする予定である．

・過敏症
・MTX 濃度のモニタリングと測定方法への交差反応
・本剤と LV の併用

（2）流通制限などの他のリスク管理活動

本剤の投与対象が HD-MTX 療法を含む抗がん剤の化学療法を受けている患者であるため，緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで治療が実施されていることから，本剤の使用にあたって施設要件及び医師要件を改めて規定する必要はなく，流通制限は要しないと判断した.

2.5.6.5 補遺

OP-07 の安全性の評価に用いた臨床試験（PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-010 試験，PR001-CLN-016 試験，PR001-CLN-017 試験，CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験）で認められた Grade 4 以上の有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.5.6.5-1，表 2.5.6.5-2 に示した．

日本透析医会及び日本透析医学会が加盟施設に実施したアンケート調査の結果に基づいて，2000 年及び 2002 年に発生した透析医療関連の死亡例をそれぞれ表 2.5.6.5-3，表 2.5.6.5-4 にまとめた．

表 2.5.6.5-1 Grade 4 以上の有害事象の発現状況（次頁に続く）

有害事象の解析対象集団*	**005** n=12	**006** n=149	**010** n=6	**016** n=112*	**017** n=11	**CPG2-PI** n=16	**CPG2-PII** n=15	**OP-07-001** n=4	**総計** n=325
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 件以上発現した被験者	**0**	**50 (33.6%)**	**0**	**18 (16.1%)**	**4 (36.4%)**	**0**	**7 (46.7%)**	**2 (50.0)**	**81 (24.9%)**
臨床検査	**0**	**23 (15.4%)**	**0**	**3 (2.7%)**	**0**	**0**	**7 (46.7%)**	**2 (50.0)**	**35 (10.8%)**
血小板数減少	0	2 (1.3%)	0	0	0	0	6 (40.0%)	0	8 (2.5%)
好中球数異常	0	7 (4.7%)	0	0	0	0	0	0	7 (2.2%)
好中球数減少	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	5 (33.3%)	2 (50.0)	8 (2.5%)
白血球数減少	0	2 (1.3%)	0	0	0	0	4 (26.7%)	0	6 (1.8%)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.7%)	0	2 (1.8%)	0	0	1 (6.7%)	0	4 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	2 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
血中カリウム減少	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
駆出率減少	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
エンテロコッカス検査陽性	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン異常	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血中ブドウ糖異常	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血中クレアチニン異常	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

表 2.5.6.5-1 Grade 4 以上の有害事象の発現状況（続き）

有害事象の解析対象集団*	**005** n=12	**006** n=149	**010** n=6	**016** n=112*	**017** n=11	**CPG2-PI** n=16	**CPG2-PII** n=15	**OP-07-001** n=4	**総計** n=325
器官別大分類(SOC)									
基本語(PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	**0**	**12 (8.1%)**	**0**	**3 (2.7%)**	**3 (27.3%)**	**0**	**2 (13.3%)**	**0**	**20 (6.2%)**
好中球減少症	0	5 (3.4%)	0	1 (0.9%)	3 (27.3%)	0	0	0	9 (2.8%)
白血球減少症	0	2 (1.3%)	0	1 (0.9%)	2 (18.2%)	0	0	0	5 (1.5%)
血小板障害	0	3 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.9%)
血小板減少症	0	1 (0.7%)	0	2 (1.8%)	0	0	0	0	3 (0.9%)
白血球障害	0	2 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
貧血	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	2 (0.6%)
骨髄毒性	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血液障害	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (0.3%)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
骨髄機能不全	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	**0**	**12 (8.1%)**	**0**	**1 (0.9%)**	**1 (9.1%)**	**0**	**0**	**0**	**14 (4.3%)**
腎障害	0	11 (7.4%)	0	0	0	0	0	0	11 (3.4%)
腎不全	0	1 (0.7%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	2 (0.6%)
急性腎障害	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
神経系障害	**0**	**5 (3.4%)**	**0**	**5 (4.5%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**10 (3.1%)**
神経系障害	0	2 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	3 (0.9%)
頭蓋内出血	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
痙攣発作	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
浮動性めまい	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
傾眠	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
水頭症	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
昏睡	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
脳症	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
失語症	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
振戦	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)

表 2.5.6.5-1 Grade 4 以上の有害事象の発現状況（続き）

有害事象の解析対象集団*	**005** n=12	**006** n=149	**010** n=6	**016** n=112*	**017** n=11	**CPG2-PI** n=16	**CPG2-PII** n=15	**OP-07-001** n=4	**総計** n=325
器官別大分類(SOC)									
基本語(PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	**0**	**5 (3.4%)**	**0**	**0**	**3 (27.3%)**	**0**	**2 (13.3%)**	**0**	**10 (3.1%)**
低カリウム血症	0	2 (1.3%)	0	0	1 (9.1%)	0	2 (13.3%)	0	5 (1.5%)
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)	0	2 (0.6%)
高尿酸血症	0	2 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (0.3%)
高血糖	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (0.3%)
低マグネシウム血症	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**7 (4.7%)**	**0**	**3 (2.7%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**10 (3.1%)**
死亡	0	5 (3.4%)	0	2 (1.8%)	0	0	0	0	7 (2.2%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.6%)
粘膜の炎症	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	**0**	**3 (2.0%)**	**0**	**4 (3.6%)**	**0**	**0**	**1 (6.7%)**	**0**	**8 (2.5%)**
敗血症	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	2 (0.6%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.6%)
髄膜炎	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
限局性感染	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
気道感染	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性敗血症	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**4 (2.7%)**	**0**	**2 (1.8%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**6 (1.8%)**
呼吸不全	0	1 (0.7%)	0	2 (1.8%)	0	0	0	0	3 (0.9%)
呼吸性アシドーシス	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
肺障害	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
肺毒性	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

表 2.5.6.5-1　Grade 4 以上の有害事象の発現状況（続き）

有害事象の解析対象集団*	**005** n=12	**006** n=149	**010** n=6	**016** n=112*	**017** n=11	**CPG2-PI** n=16	**CPG2-PII** n=15	**OP-07-001** n=4	**総計** n=325
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害	**0**	**2 (1.3%)**	**0**	**1 (0.9%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (0.9%)**
心室性頻脈	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
心停止	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
うっ血性心不全	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
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）	**0**	**1 (0.7%)**	**0**	**2 (1.8%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (0.9%)**
リンパ腫	0	0	0	2 (1.8%)	0	0	0	0	2 (0.6%)
悪性新生物進行	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸障害	**0**	**2 (1.3%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (0.6%)**
口内炎	0	2 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
精神障害	**0**	**1 (0.7%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3%)**
錯乱状態	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.7%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3%)**
皮膚毒性	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
外科および内科処置	**0**	**1 (0.7%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3%)**
気管内挿管	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血管障害	**0**	**1 (0.7%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3%)**
低血圧	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

＊：PR001-CLN-016 試験において，治験実施計画書の改訂 2 までは OP-07 との因果関係がある有害事象（副作用）のみ，改訂 2 以降は全ての有害事象を収集したため，解析対象は改訂 2 以降に登録された 112 例である．改訂 2 以前の有害事象（因果関係あり）は含まれていない．
引用元：表 2.7.4.7-5 から一部改変

表 2.5.6.5-2　Grade 4 以上の副作用の発現状況

安全性解析対象集団	**005** n=12	**006** n=149	**010** n=6	**016** n=275	**017** n=11	**CPG2-PI** n=16	**CPG2-PII** n=15	**OP-07-001** n=4	**総計** n=488
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 件以上発現した被験者	**0**	**4 (2.7%)**	**0**	**1 (0.4%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5 (1.0%)**
臨床検査	**0**	**3 (2.0%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (0.6%)**
白血球数減少	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血小板数減少	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
好中球数異常	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
心臓障害	**0**	**1 (0.7%)**	**0**	**1 (0.4%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (0.4%)**
心停止	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
心室性頻脈	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (0.7%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.2%)**
血小板障害	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.2%)**
呼吸不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

引用元：表 2.7.4.7-6 から一部改変

表 2.5.6.5-3　2000 年に発生した重篤な透析医療事故で報告された死亡例と死亡時期

Case	事故内容	原因	時期
1	誤嚥による窒息	透析中の食事摂取	1 週間後に死亡　事故死
2	空気混入	透析終了後の回路からの点滴中	2 時間後に死亡　事故死
3	透析中の突然死	心筋梗塞（冠状動脈バイパス術後の患者）	突然死　病死
4	内シャントからの出血	病棟での非透析時間帯で発生，詳細不明	不明　事故死？
5	外シャント離断	自殺行為であった？，大量出血	突然死　事故死？

引用元：5.4-19（hirasawa-2001 [8)]）の表 4

表 2.5.6.5-4　2002 年に発生した重篤な透析医療事故で報告された死亡例と死亡時期

Case	事故内容	原因	時期
1	カテーテル自己抜去	痴呆（監視不備）	数日後　病死
2	自己抜針	痴呆（監視不備）	数ヵ月後　病死
3	抜針	意識障害　体動（監視不備）	直後でないが詳細不明 非死亡？
4	HDF 置換液の混和ミス	人為的事故	不明　事故死
5	透析中の心停止	除水過剰によるショック	不明　事故死
6	転倒，下顎骨折，口腔内出血	透析終了後意識消失（原因不明）	翌日　事故死
7	転倒，大腿骨骨折	介助ミス	不明　事故死？
8	トイレで転倒	酸素チューブ離脱（監視不備）	不明　事故死
9	シャント吻合部出血	感染	不明　事故死
10	皮下血腫	止血ミス	翌日　事故死
11	蘇生処置時カテーテルによる右室損傷	脳出血	不明　事故死？
12	院内感染（B 型肝炎）	スタッフによる伝播？	不明　2 名中 1 名死亡？
13	自宅で自殺	精神疾患	自殺
14	誤嚥による窒息	透析中の食事	数日　事故死
15	大腿カテーテル接続部離断	病棟での非透析時間帯に発生，非ロック式延長チューブ	直後　事故死
16	止血時突然死	心筋梗塞	病死
17	誤嚥による窒息	透析中のアメ玉	直後　事故死
18	突然の心肺停止	非透析時間帯に下痢に対する補液中に発生	数日後　事故死

引用元：5.4-56（shinoda-2003 [9)]）の表 2

2.5.7 参考文献

2.5.1「製品開発の根拠」で使用した参考文献

1) ファイザー株式会社. メソトレキセート® 点滴静注液 200mg/1000mg インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂（第 19 版）.

2）ファイザー株式会社. 注射用メソトレキセート® 50mg インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂（第 17 版）.

3) Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. Semin Nephrol. 2010, 30, 570-581.

4）Nirenberg A, Mosende C, Mehta BM, et al. High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue: predictive value of serum methotrexate concentrations and corrective measures to avert toxicity. Cancer Treat Rep. 1977, 61, 779-783.

5）Chabner BA, Allegra CJ. Antifolates. In: Chabner BA and Longo DL. Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy: principles and practice, Sixth Edition. Philadelphia, Wolters kluwer. 2019, 92-113.

6）佐々木邦明, 藤本孟男. Methotrexate 超大量－CF rescue 療法：MTX-pharmacokinetics, および排泄動態と安全投与の条件. J Jap Soc Cancer Ther. 1979, 14, 988-996.

7）中島章博, 三宅裕, 岩佐亨. Methotrexate 大量療法に関して pharmacokinetic parameter よりの一考察.日本病院薬剤師会雑誌. 1983, 19, 873-876.

8）藤本孟男, 佐々木邦明. 超大量 Methotrexate の血中および髄液動態. 癌と化学療法. 1979, 6（Suppl II）, 279-286.

9） Crom WR, Evans W. Methotrexate. In: Evans W, Schentag J, and Jusko W. Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 3rd edition. San Fransisco, 1992, 29-1-29-42.

10）Skibińska L, Ramlau C, Zaluski J, et al. Methotrexate binding to human plasma proteins. Pol J Pharmacol Pharm. 1990, 42, 151-157.

11）細谷亮太, 佐々木邦明, 藤本孟男, 他. Methotrexate 大量-CF rescue 療法の研究 高速液体クロマトグラフィーによる methotrexate およびその代謝産物の測定と臨床的意義. 癌と化学療法. 1981, 8, 1325-1334.

12）Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. Cancer. 1978, 41, 36-51.

13）ファイザー株式会社. ロイコボリン®注 3mg 添付文書. 2010 年 10 月改訂（第 11 版）.

14）Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. Oncologist. 2018, 23, 52-61.

15）日本成長学会・日本小児内分泌学会合同標準値委員会. 日本人小児の体格の評価. 身長と体重の標準値/附表 1. 平成 23 年 7 月.

16）国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科. HD-MTX 療法の

手引き 2020 年 2 月版.
17）一般社団法人日本腎臓学会. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス出版.
18）Howard SC, McCormick J, Pui CH, et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. Oncologist. 2016, 21, 1471-1482.
19）Schwartz S, Borner K, Müller K, et al. Glucarpidase (carboxypeptidase G2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. Oncologist. 2007, 12, 1299-1308.
20）Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1981, 47, 207-214.
21）Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. Cancer. 2004, 100, 2222-2232.
22）Pitman SW, Frei E 3rd. Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS non-Hodgkin’s lymphoma. Cancer Treat Rep. 1977, 61, 695-701.
23）Liu SG, Gao C, Zhang RD, et al. Polymorphisms in methotrexate transporters and their relationship to plasma methotrexate levels, toxicity of high-dose methotrexate, and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Oncotarget. 2017, 8, 37761-37772.
24）Locasciulli A, Mura R, Fraschini D, et al. High-dose methotrexate administration and acute liver damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. A prospective study. Haematologica. 1992, 77, 49-53.
25）大里洋一, 横山智央, 六谷紀与, 他. メソトレキセート大量療法における排泄遅延による有害事象の後方視的調査. 東医大誌. 2012, 70, 430-439.
26）日本トキシコロジー学会教育委員会編集. 新版トキシコロジー. 朝倉書店. 2009.
27）Murashima M, Adamski J, Milone MC, et al. Methotrexate clearance by high-flux hemodialysis and peritoneal dialysis: a case report. Am J Kidney Dis. 2009, 53, 871-874.
28）篠田俊雄, 萩原千鶴子. 基礎からわかる透析療法パーフェクトガイド. 学研メディカル秀潤社. 2011.
29）平澤由平, 内藤秀宗, 栗原怜, 他. 透析医療事故の実態調査と事故対策マニュアルの策定に関する研究. 透析会誌. 2001, 34, 1257-1286.
30）篠田俊雄, 秋澤忠男, 栗原怜, 他. 「透析医療事故の定義と報告制度」及び「透析医療事故の実態」に関する全国調査について. 透析会誌. 2003, 36, 1371-1395.
31）透析療法合同専門委員会編集. 血液浄化療法ハンドブック 2015. 協同医書出版社.
32）澤田真理子, 藤原充弘, 島田典明, 他. メトトレキサート中毒に対し血液透析および血液吸着を施行した 12 歳男児例. 日児腎誌. 2011, 24, 74-80.
33）Bertram A, Ivanyi P, Hafer C, et al. High cut-off dialysis as a salvage therapy option in high-dose methotrexate chemotherapy? Ann Hematol. 2014, 93, 1053-1055.

34） Mohty M, Peyriere H, Guinet C, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in delayed methotrexate elimination in renal failure. Leuk Lymphoma. 2000, 37, 441-443.

35） Ramamoorthy SK, Hephziba R. Acute renal failure post high dose methotrexate infusion successfully managed with high dose folinic acid and high flux dialysis. Indian J Hematol Blood Transfus. 2013, 29, 90-92.

36） Shinozaki T, Watanabe H, Tomidokoro R, et al. Successful rescue by oral cholestyramine of a patient with methotrexate nephrotoxicity: nonrenal excretion of serum methotrexate. Med Pediatr Oncol. 2000, 34, 226-228.

37） 諸角一成, 稲垣淳, 鈴木信吉, 他. 大量メトトレキサート療法後に乏尿性急性腎不全を来し血液透析濾過および血液吸着を施行し救命し得た 1 例. 癌と化学療法. 2015, 42, 609-611.

38） Grafft C, Gunderson H, Langman L, et al. High-dose continuous venovenous hemofiltration combined with charcoal hemoperfusion for methotrexate removal. NDT Plus. 2011, 4, 87-89.

39） Trifilio S, Ma S, Petrich A. Reduced-dose carboxypeptidase-G2 successfully lowers elevated methotrexate levels in an adult with acute methotrexate-induced renal failure. Clin Adv Hematol Oncol. 2013, 11, 322-323.

40） Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, et al. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. Pediatr Nephrol. 2002, 17, 825-829.

41） Park ES, Han KH, Choi HS, et al. Carboxypeptidase-G2 Rescue in a Patient with High Dose Methotrexate-induced Nephrotoxicity. Cancer Res Treat. 2005, 37, 133-135.

42） 木村尚美, 田中寛之, 川口啓之, 他. Methotrexate 排泄遅延に対し血液浄化法が有用だった 1 例. 医療薬学. 2006, 32, 314-319.

43） Tuffaha HW, Al Omar S. Glucarpidase rescue in a patient with high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. J Oncol Pharm Pract. 2011, 17, 136-140.

44） Vilay AM, Mueller BA, Haines H, et al. Treatment of methotrexate intoxication with various modalities of continuous extracorporeal therapy and glucarpidase. Pharmacotherapy. 2010, 30, 111.

45） Minton NP, Atkinson T, Sherwood RF. Molecular cloning of the Pseudomonas carboxypeptidase G2 gene and its expression in Escherichia coli and Pseudomonas putida. J Bacteriol. 1983, 156, 1222-1227.

46） Sherwood RF, Melton RG, Alwan SM, et al. Purification and properties of carboxypeptidase G2 from Pseudomonas sp. strain RS-16. Use of a novel triazine dye affinity method. Eur J Biochem. 1985, 148, 447-453.

47） DeAngelis LM, Tong WP, Lin S, et al. Carboxypeptidase G2 rescue after high-dose methotrexate. J Clin Oncol. 1996, 14, 2145-2149.

48） 治験相談記録（写）「医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）」（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け薬機審長発 第[redacted]号）

49）治験相談記録（写）「医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）」（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け薬機審長発 第[redacted]号）
50）治験相談記録（写）「医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）」（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け薬機審長発 第[redacted]号）
51）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2, 2020.
52）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2, 2021.
53）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas, Version 1, 2021.
54）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas, Version 2, 2020.
55）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Central Nervous System Cancers, Version 3, 2020.
56）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Bone Cancer, Version 1, 2021.
57）Dijkman MA, de Lange DW, de Vries I. Do not exclude glucarpidase too soon in the context of high-dose methotrexate induced nephrotoxicity. Neth J Med. 2018, 76, 204.
58）Demiralp B, Koenig L, Kala J, et al. Length of stay, mortality, and readmissions among Medicare cancer patients treated with glucarpidase and conventional care: a retrospective study. Clinicoecon Outcomes Res. 2019, 11, 129-144.

2.5.2「生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.3「臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.4「有効性の概括評価」で使用した参考文献

1）ファイザー株式会社．メソトレキセート® 点滴静注液 200mg/1000mg インタビューフォーム．2020 年 12 月改訂（第 19 版）．
2）ファイザー株式会社．注射用メソトレキセート® 50mg インタビューフォーム．2020 年 12 月改訂（第 17 版）．
3）Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. Semin Nephrol. 2010, 30, 570-581.
4）Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance.

Oncologist. 2018, 23, 52-61.

2.5.5「安全性の概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.6「ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

1) ファイザー株式会社. メソトレキセート® 点滴静注液 200mg/1000mg インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂（第 19 版）.

2）ファイザー株式会社. 注射用メソトレキセート® 50mg インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂（第 17 版）.

3）ファイザー株式会社. ロイコボリン®注 3mg 添付文書. 2010 年 10 月改訂（第 11 版）.

4）Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. Oncologist. 2018, 23, 52-61.

5) 篠田俊雄, 萩原千鶴子. 基礎からわかる透析療法パーフェクトガイド. 学研メディカル秀潤社. 2011.

6）透析療法合同専門委員会編集. 血液浄化療法ハンドブック 2015. 協同医書出版社.

7）BTG International Inc. Summary of Clinical Efficacy Literature Review (Module 5.4). 2011.

8）平澤由平, 内藤秀宗, 栗原怜, 他. 透析医療事故の実態調査と事故対策マニュアルの策定に関する研究. 透析会誌. 2001, 34, 1257-1286.

9）篠田俊雄, 秋澤忠男, 栗原怜, 他. 「透析医療事故の定義と報告制度」及び「透析医療事故の実態」に関する全国調査について. 透析会誌. 2003, 36, 1371-1395.

10）Demiralp B, Koenig L, Kala J, et al. Length of stay, mortality, and readmissions among Medicare cancer patients treated with glucarpidase and conventional care: a retrospective study. Clinicoecon Outcomes Res. 2019, 11, 129-144.