目次

2.7.3.1 背景及び概観....4
2.7.3.1.1 大量 MTX 療法時の MTX 排泄遅延と OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度低下の位置付け....4
2.7.3.1.2 臨床的有効性試験の概要....5
2.7.3.1.3 試験デザイン....8
2.7.3.1.3.1 CPG2-PII 試験....8
2.7.3.1.3.2 OP-07-001 試験....8
2.7.3.1.3.3 PR001-CLN-006 試験....8
2.7.3.1.4 有効性の評価方法....9
2.7.3.1.4.1 有効性の評価項目....10
2.7.3.1.4.2 解析対象集団....11
2.7.3.1.4.3 統計解析方法....12
2.7.3.1.4.4 部分集団解析....13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約....14
2.7.3.2.1 CPG2-PII 試験....14
2.7.3.2.1.1 主要評価項目：CIR 達成割合....14
2.7.3.2.1.2 副次評価項目....14
2.7.3.2.2 OP-07-001 試験....18
2.7.3.2.2.1 主要評価項目：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....18
2.7.3.2.2.2 副次評価項目....19
2.7.3.2.3 PR001-CLN-006 試験....21
2.7.3.2.3.1 主要評価項目：RSCIR の達成割合....21
2.7.3.2.3.2 副次評価項目....21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析....23
2.7.3.3.1 試験対象集団....23
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳....25
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性....25
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較....28
2.7.3.3.2.1 CIR 又は RSCIR 達成割合....28
2.7.3.3.2.2 血清クレアチニン上昇に対する OP-07 の抑制効果....28
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較....29
2.7.3.3.3.1 年齢区分別の CIR 又は RSCIR 達成割合....29
2.7.3.3.3.2 男女別の RSCIR 達成割合....30

2.7.3.3.3.3 OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度別の RSCIR 達成割合 30
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 31
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 32
2.7.3.6 付録 33

略語等一覧

略語	英語	日本語
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
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
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CPG2	Carboxypeptidase-G2	カルボキシペプチダーゼ G2
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
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）
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
LC-MS/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry/mass	液体クロマトグラフィー質量分析法
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）
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
OP-07	―	グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤
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
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	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

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　大量 MTX 療法時の MTX 排泄遅延と OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度低下の位置付け

大量メトトレキサート（HD-MTX）療法はメトトレキサート（MTX）を高用量で投与する治療法で，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 が「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法」として「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」[1,2] の効能又は効果で承認され，小児及び成人患者の悪性腫瘍の治療に使用されている．

MTX 製剤の用法及び用量は，肉腫患者に対しては通常 1 週間に 1 回 100～300 mg/kg，急性白血病及び悪性リンパ腫の患者に対しては通常 1 週間に 1 回 30～100 mg/kg を約 6 時間で点滴静脈内投与することとしている [1,2]．しかし，MTX の大量投与時には腎機能障害，骨髄抑制，急性肝炎等の MTX 中毒が発現することが報告されている [3-5]．

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，結晶性腎症として腎機能障害を引き起こすことが知られており，毒性が生じやすくなる血漿中又は血清中（以下，血中）MTX 濃度は，投与後 24 時間では 5～10 μmol/L，48 時間では 1 μmol/L 超，72 時間では 0.1 μmol/L 超と報告されている [6]．MTX は主に腎臓を介して排泄されるため，腎機能に障害が生ずると 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．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．

MTX 中毒に対する国内の治療法について，「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」では，ロイコボリン（LV）救援療法（ガイドライン上では，ホリナート救援療法と記載されている）として，尿のアルカリ化と十分な輸液による利尿に加えて，MTX の血中濃度をモニターし，血中濃度に応じて LV の増量や投与期間の延長を行うことが推奨されている [7]．また，LV 救援療法で管理できなかった場合の対処法として，血液浄化療法（血液透析）が検討される [7]．しかし，LV 救援療法は，血中 MTX 濃度が高い場合，特に MTX 投与後 48 時間以降の血中 MTX 濃度が 10 μmol/L を超える場合にはそれほど効果的ではないと報告されている [8]．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 [9]，又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．2000 年以降に公表された，血液浄化療法の MTX の排泄遅延に対する効果を報告した医学論文 14 報（血液浄化療法の手法・施行期間・施行前後の血中 MTX 濃度を報告）の成績では，血液浄化療法を開始してから血中 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 時間とかなりの時間が必要とされている．このような背景から，血中の MTX を直接分解し，上昇した血中 MTX 濃度を確実かつ迅速に低下できる治療方法が求められている（2.5.1.2.3 参照）．

グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（以下，グルカルピダーゼ）は大腸菌によって産生される酵素で，Carboxypeptidase G2（CPG2）とも呼ばれる．グルカルピダーゼは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り，葉酸，MTXなどの葉酸アナログからカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解し，代謝物の 4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid（DAMPA）及びグルタミン酸を生産する作用を有する[10,11]．この薬理作用から，HD-MTX療法後の血中MTX濃度の低減効果が期待され，BTG International Inc.は，2011年7月にグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤（以下，OP-07又は本剤）を米国食品医薬品局（以下，FDA）に申請し，2012年1月17日に承認された．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．また，2020年8月に欧州において申請をした．以上，OP-07はHD-MTX療法に伴い，支持療法，LV救援療法などの既存の治療法を実施したにも関わらず，血漿中MTX濃度の排泄遅延によりMTX中毒となった際の治療薬として位置づけられると考える．

2.7.3.1.2 臨床的有効性試験の概要

国内でのOP-07の開発にあたって，医師主導治験としてHD-MTX療法施行後のMTX排泄遅延患者を対象とした第II相試験（CPG2-PII試験）を実施した．しかし，本剤の[redacted]に向けて実施した医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において，「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，血中MTX濃度測定方法について，冷却（4℃）により本剤によるMTXの加水分解反応が停止することの確認が行われておらず，本試験の中間解析の結果は，本剤の有効性を過大評価している可能性がある．」と医薬品医療機器総合機構から指摘された．この課題を解決するため，企業治験として第II相試験であるOP-07-001試験を実施し，血漿中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，OP-07投与開始後20分の血漿中MTX濃度低下率の中央値（最小値～最大値）が98.83%（98.5～99.2%）であった．OP-07-001試験から得られた結果から，本剤は急速に血漿中MTX濃度を低下させ，その後も血漿中MTX濃度を閾値（1 μmol/L）以下に維持できることが示された．OP-07-001試験の結果における血漿中MTX濃度（中央測定）低下率は，CPG2-PII試験の血漿中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臨床的に重要な血漿中MTX濃度低下（CIR）の結果に対する頑健性が示された．

また，本剤の臨床データパッケージについては，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）を踏まえて，上記，国内の2試験に加えて，国外のPR001-CLN-006試験（コンパッショネートユース試験）も含めた3試験を有効性評価に用いることとした．

以上，本剤の有効性の評価に用いた国内外3試験の概略を表 2.7.3.1.2-1 に示した．なお，本項では，国外のPR001-CLN-006試験の主たる解析対象集団（中央測定MTX HPLC解析集団）については，FDA審査におけるMedical review(s)の結果（22例）を示したため，治験総括報告書の被験者数（27例）との違いが生じている．

表 2.7.3.1.2-1　有効性の評価に用いた臨床試験一覧

試験番号／ 施設数／ 実施国／ 実施期間	対象	試験デザイン	主要目的	治験薬，投与方法	有効性評価対象例	主要評価項目
CPG2-PII／ 8 施設／ 日本／ 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	第 II 相，単群，非盲検，多施設共同	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．	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	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／ 5 施設／ 日本／ 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	第 II 相，単群，非盲検，多施設共同	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．	OP-07 50 U/kg を単回静脈内投与	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／ 43 施設／ 米国，カナダ，オーストラリア／ 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	コンパッショネートユース，単群，非盲検，多施設共同	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．	1 回目 : OP-07 50 U/kg を静脈内投与（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 とした） 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 回目の投与	中央測定 MTX HPLC 解析集団（主たる解析対象）：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 以下だった症例及び適格基準に合致しなかった症例（計 5 例）を除外した．評価された 22 例は，OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L より高値の被験者であった．

2.7.3.1.3　試験デザイン

2.7.3.1.3.1　CPG2-PII 試験

本試験は，HD-MTX 療法施行後の MTX 排泄遅延を認める患者を対象とした，多施設共同，単群，非盲検，医師主導第 II 相臨床試験であった．

被験者登録後，ベースラインの薬物動態用採血を行った直後に OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与した．OP-07 初回投与開始 48 時間後の血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以上であった場合には，2 回目の投与を 1 回目と同じ投与量及び投与方法で，初回投与開始後 50 時間以上 52 時間以内に実施した．

有効性の主要評価項目は，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（CIR）を維持できた被験者の割合（以下，CIR 達成割合）とした．血漿中 MTX 濃度の中央測定は一括測定で液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS/MS 法）により測定した．

HD-MTX 療法は，急性リンパ性白血病（ALL），骨肉腫，悪性リンパ腫等を対象に実施される．MTX 排泄遅延を起こす患者は，HD-MTX 療法患者の 1～5%とまれであることから，本試験の対象患者（HD-MTX 療法後の MTX 排泄遅延発症）数は極めて少ない．

そのため，MTX 排泄遅延時に生じる MTX 関連有害事象に対して支持療法の輸液，尿のアルカリ化及び LV の救援投与を対照とした有効性の比較検討は実施できないと判断した．また，OP-07 は国外で有効性が認められ，救援療法として使用されているため，OP-07 を使用しない試験デザインは倫理的に問題がある．さらに，臨床効果と直結する薬効の確認にあたっては，CIR という客観的かつ国外との比較が容易な指標もあることから，単群で CIR 達成割合を評価することが適切かつ十分であると考えられた（2.7.3.1.4 参照）．したがって，国内第 I 相試験（CPG2-PI 試験）の結果も踏まえ，本試験は非盲検の単群試験として実施された．

2.7.3.1.3.2　OP-07-001 試験

本試験は，HD-MTX 療法施行後に MTX 排泄遅延を認める日本人患者を対象とした，中央登録制による多施設共同，単群，非盲検，第 II 相臨床試験であった．

被験者登録後，支持療法の LV 投与後 2 時間以上経過していることを確認し，OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与した．

有効性の主要評価項目は，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とした．血漿中 MTX 濃度の中央測定は一括測定で LC-MS/MS 法により測定した．

2.7.3.1.3.3　PR001-CLN-006 試験

本試験は，HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延を認める患者を対象とした，中央登録制による多施設共同，単群，非盲検，コンパッショネートユース試験であった．

OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与した．OP-07 投与直前の血漿中 MTX 濃度が

100 μmol/L より高値の被験者では，OP-07 初回投与の 48 時間後に 2 回目の投与を行っても良いこととした．

有効性の主要評価項目は，OP-07 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（すなわち，CIR）した被験者の割合とした．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中 MTX 濃度低下（Rapid and sustained clinically important reduction）の略である．

血漿中 MTX 濃度の中央測定は一括測定で高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により測定した．

2.7.3.1.4　有効性の評価方法

HD-MTX 療法施行後の MTX 排泄遅延患者を対象に有効性の評価を行うために，血中 MTX 濃度と MTX 毒性の発現との関連性を臨床文献 [12] から評価した（表 2.7.3.1.4-1 参照）．その結果，MTX 毒性の発現には血中 MTX 濃度及び MTX 投与後の経過時間との間に相関性が見られ，MTX 濃度が MTX 投与開始後 24 時間時点で 1×10^{-5} mol/L（10 μmol/L）以上，48 時間時点で 1×10^{-6} mol/L（1 μmol/L）以上，若しくは 72 時間時点で 1×10^{-7} mol/L（0.1 μmol/L）以上であった場合，MTX 毒性を発現している，あるいは毒性を発現するリスクは高いことが示された．この結果を踏まえ，MTX 排泄遅延の定義として，血漿中 MTX 濃度の閾値を，MTX 投与開始後 48 時間以上で 1 μmol/L 以上であるとし，これを基に代替エンドポイントとして CIR（臨床的に重要な血中メトトレキサート濃度低下）を主要評価項目と設定し臨床試験が行われた．その後，FDA 審査の過程において，RSCIR 達成割合として有効性が評価され，米国における本剤の初回承認時の効能又は効果は「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した患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度（＞1 μmol/L）の治療」となった．その後，2019 年 8 月に効能又は効果は，「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」になった．

そのため，国内の治験においても血漿中 MTX 濃度が MTX 投与開始後 24 時間時点で 1×10^{-5} mol/L（10 μmol/L）以上，若しくは 48 時間時点で 1×10^{-6} mol/L（1 μmol/L）以上が MTX 排泄遅延を生じている目安と判断した．そこで，米国での治験を参考にして，これに該当する被験者を対象に CPG2-PII 試験において，CIR 達成割合（本剤投与後 5 日間（4 日後まで）全時点で血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満に低下した被験者の割合）を主要評価項目とし，CPG2-PII 試験結果の頑健性を確認することを目的として実施した OP-07-001 試験では，有効性の副次評価項目として CIR 達成（本剤投与後 5 日間（4 日後まで）全時点で血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下した）の有無を評価した．

なお，国内においても HD-MTX 療法で使用するメソトレキセート®点滴静注液 200mg/1000mg[1] 及び注射用メソトレキセート®50mg[2] 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．

表 2.7.3.1.4-1　MTX 濃度と MTX 毒性との関連

臨床論文	毒性を伴わない又は 毒性を伴う可能性が低い 血中 MTX 濃度（μmol/L）	毒性を伴う又は 毒性を伴う可能性が高い 血中 MTX 濃度（μmol/L）	血中 MTX 濃度測定時点の MTX 投与後経過時間
Pitman	< 1	≥ 1	24 時間
Evans	< 5	-	24 時間
Nirenberg	-	> 10	24 時間
Relling	< 1	≥ 1	42 時間
Tattersall	< 0.5	-	48 時間
Stoller	< 0.9	> 0.9	48 時間
Nirenberg	-	> 1	48 時間
Wang	≤ 1	> 1	48 時間
Falk	< 1	-	48 時間
Nirenberg	-	> 0.1	72 時間
Tattersall	≤ 0.1	-	72 時間
Pitman	< 0.1	≥ 0.1	72～96 時間

引用元：5.4-60（Summary of Clinical Efficacy Literature Review [12)]）の Table 2

2.7.3.1.4.1　有効性の評価項目

OP-07 の有効性評価に用いた 3 試験での有効性評価項目及び統計解析手法を以下に示す．

2.7.3.1.4.1.1　CPG2-PII 試験

本試験の主要目的は，日本人の小児・成人（小児：17 歳未満，成人：17 歳以上）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こととした．有効性の主要評価項目は，CIR 達成割合（2.7.3.1.3.1 の定義参照）とした．

有効性の副次評価項目では，MTX 排泄遅延時に生じる有害事象に対する OP-07 の抑制効果を MTX 関連有害事象非発現割合により評価し，MTX 排泄遅延時に生じる有害事象の頻度及び程度，MTX 排泄遅延時における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 DAMPA の血漿中濃度，LV 及び 5-メチルテトラヒドロ葉酸（5-MeTHF）の血漿中濃度を検討した．

2.7.3.1.4.1.2　OP-07-001 試験

本試験の主要目的は，ALL，骨肉腫，悪性リンパ腫等の治療において HD-MTX 療法時に MTX の排泄遅延が生じた日本人患者を対象として OP-07 の MTX 低減効果を評価し，CPG2-PII 試験における血漿中 MTX 濃度低下率との類似性を確認することとした．有効性の主要評価項目は，OP-07 投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率とした．

有効性の副次評価項目では，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（2.7.3.1.4 の定義参照）の有無，血漿中 DAMPA 濃度の推移，施設測定による血中 MTX 濃度の推移を検討した．

2.7.3.1.4.1.3　PR001-CLN-006 試験

本試験の主要目的は，骨肉腫，ALL，悪性リンパ腫などの疾患を有し，HD-MTX 療法後に MTX の毒性が認められ，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 濃度の中央測定は HPLC 法による一括測定とし，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を評価することとした．

OP-07 の血漿中 MTX 濃度の低減効果に関しては，2.7.3.1.3.3 で述べたとおり，RSCIR 達成割合を有効性の主要評価項目として評価された．

有効性の副次評価項目は，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からの変化，血漿中 MTX 濃度のリバウンド，2 回目の OP-07 投与が血漿中 MTX 濃度に及ぼす効果及び腎機能評価可能集団における腎機能評価（血清クレアチニン濃度の推移）とした．

2.7.3.1.4.2　解析対象集団

2.7.3.1.4.2.1　CPG2-PII 試験

有効性の解析は，本試験に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，OP-07 投与前（ベースラインである登録時点）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の 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（副次解析対象集団）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を解析対象に含めることとした．

2.7.3.1.4.2.2　OP-07-001 試験

有効性解析対象集団は，適格例から脱落例を除いた被験者のうち，以下の条件を満たす被験者とした．

・OP-07 投与例である
・OP-07 投与直前の血漿中 MTX 濃度（中央測定）が 1 μmol/L より高値である
・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

2.7.3.1.4.2.3　PR001-CLN-006 試験

有効性の解析対象集団は，以下の 3 つの集団とした．また，主たる解析対象集団は中央測定 MTX HPLC 解析集団とした．

・中央測定 MTX HPLC 解析集団：OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，血漿中 MTX 濃度

（中央測定）を測定した全ての被験者

・施設測定 MTX 解析集団：OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，血漿中 MTX 濃度（施設測定）を測定した全ての被験者

・腎機能評価可能集団：OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，腎機能パラメータ（クレアチニン濃度又はクレアチニンクリアランス（以下，CrCl）が 60 mL/分未満と定義）を評価された被験者

2.7.3.1.4.3 統計解析方法

2.7.3.1.4.3.1 CPG2-PII 試験

以下の有効性の解析を実施した.

（1）主解析：CIR の達成割合

OP-07 投与後の CIR 達成割合を求めた．区間推定は，二項分布に基づく正確な方法を用いて，両側 95%信頼区間を算出した.

また，moving target design に基づく閾値を実際に登録された被験者の OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度＞100 μmol/L と≦100 μmol/L の比に応じて算出した.

（2）副次解析

a. MTX による有害事象の発現割合

MTX による少なくとも一つの有害事象（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）を発現した被験者の割合を求めた．参考のため，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．発現割合の区間推定を行う場合は，両側 95%信頼区間を算出した．非発現割合に対する閾値 20%に対して，片側有意水準 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．発現割合の区間推定を行う場合は，両側 90%信頼区間を算出した.

b. MTX による有害事象それぞれに対する重症度の分布

MTX による有害事象と考えられる腎機能障害の進行，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それぞれについて，被験者ごとに一覧表を作成し，重症度ごとに発現割合を求めた．発現割合の区間推定を行う場合は，二項分布に基づく正確な方法を用いて，両側 95%信頼区間を算出した.

c. 小児・成人それぞれでのグルカルピダーゼ，MTX，DAMPA の薬物動態パラメータ

各種薬物動態パラメータの平均値，標準偏差，中央値及び四分位点その他を求めた.

d. 成人における LV 及び 5-MeTHF の薬物動態パラメータ

LV 及び 5-MeTHF の各種薬物動態パラメータの平均値，標準偏差，中央値及び四分位点を求めた.

2.7.3.1.4.3.2 OP-07-001 試験

主要評価項目は，有効性解析対象集団を対象に，OP-07 投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率（片側 90%信頼区間の下限）を算出した．

副次評価項目は，以下の指標を算出した．

（1）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

OP-07 投与開始後の各時点の血漿中 MTX 濃度の投与直前値からの低下率を求めた．

（2）血漿中 MTX 濃度（中央測定）が閾値（1 μmol/L）まで低下する時間

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．

（3）CIR 達成の有無

OP-07 投与後の規定されている全ての採血時点において，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．

（4）血漿中 DAMPA 濃度の推移

（5）施設測定による血中 MTX 濃度の推移

2.7.3.1.4.3.3 PR001-CLN-006 試験

有効性の主要評価項目として，中央測定 MTX HPLC 解析集団での RSCIR 達成割合を求め，その両側 95%信頼区間を算出した．

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．

また，施設測定 MTX 解析集団での OP-07 初回投与 1 日後以降及び 2 日後以降の血漿中 MTX 濃度が全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合を算出した．施設測定 MTX 解析集団での血漿中 MTX 濃度のベースラインからの変化率の経時的推移についても要約した．

腎機能評価可能集団を対象に，血清クレアチニン濃度及びそのベースラインからの変化量について，年齢層別に記述統計量を用いて要約した．血清クレアチニン濃度の CTC Grade がベースラインから変化した被験者の割合について要約し，血清クレアチニン濃度が最大値に達するまでの時間及びベースラインからの変化量の経時的推移について記述統計量を用いて評価した．

2.7.3.1.4.4 部分集団解析

CPG2-PII 試験では，主要評価項目である CIR 達成割合を年齢別（17 歳未満，17 歳以上）で解析した．

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．

PR001-CLN-006 試験では，主要評価項目である RSCIR 達成割合を以下の区分で解析した．

（1）年齢別（5～16 歳，20～52 歳，73～84 歳）

（2）性別（女性，男性）
（3）OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度別（＞1～≦50 μmol/L，＞50～≦100 μmol/L，＞100 μmol/L）

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた個々の試験の成績を以下に示した．

2.7.3.2.1　CPG2-PII 試験

2.7.3.2.1.1　主要評価項目：CIR 達成割合

主解析対象集団での CIR 達成割合（2.7.3.1.4 参照）を表 2.7.3.2.1.1-1 に示した．本項で示す CIR 達成割合の算出には中央測定の結果を用いた．

OP-07 投与後に CIR の基準を達成した被験者は，FAS 主解析対象集団 13 例中 10 例であり，その割合は 76.9%（両側 95%信頼区間：46.2, 95.0）であった．

表 2.7.3.2.1.1-1　CIR 達成割合（CPG2-PII 試験，FAS の主解析対象集団）

対象被験者数	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		
13	10	3	76.9 (46.2, 95.0)	42.7

＊：本剤投与前の血漿中 MTX 濃度（中央測定）が 100 μmol/L より高値の被験者の閾値を 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本剤投与前の血漿中 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

2.7.3.2.1.2　副次評価項目

2.7.3.2.1.2.1　MTX 関連有害事象非発現割合

副次解析対象集団での MTX 関連有害事象の発現割合を表 2.7.3.2.1.2.1-1 に示した．

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）の発現割合は 64.3%（9/14 例）であった．発現割合に対する閾値 20%に対して，両側有意水準 5%とした二項分布を用いた検定の結果，p 値は＜0.001 であった．一方，MTX 関連有害事象非発現割合は 35.7%（5/14 例）であった．非発現割合に対する閾値 20%に対して，片側有意水準 5%とした二項分布を用いた検定の結果，p 値は 0.130 であった．

LV 救援療法実施時の有害事象非発現の割合について，Memorial Sloan-Kettering Cancer Center の調査研究では骨肉腫に対する実施例において 30.8%（4/13 例）と報告されている[13)]．

表 2.7.3.2.1.2.1-1　MTX 関連有害事象の発現割合
（CPG2-PII 試験，FAS の副次解析対象集団）

対象被験者数	MTX による有害事象発生		発現割合(%)及び両側 95%信頼区間	発現割合での p 値*1	非発現割合(%)及び両側 90%信頼区間	非発現割合での p 値*2
	あり	なし				
14	9	5	64.3 (35.1, 87.2)	<0.001	35.7 (15.3, 61.0)	0.130

＊1：発生割合に対する閾値 20%での，両側有意水準 5%とした二項分布を用いた検定
＊2：非発生割合に対する閾値 20%での，片側有意水準 5%とした二項分布を用いた検定
引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 11.4-3，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR16.1.10_Ver.2）統計解析図表出力結果 Version 1.3 の表 2-3-1

2.7.3.2.1.2.2　MTX による有害事象それぞれに対する重症度の分布

副次解析対象集団での事象別 MTX 関連有害事象発現割合を表 2.7.3.2.1.2.2-1 に示した．

腎機能障害の進行が 14 例中 8 例で最も多く認められ，次いで発熱が 6 例，発熱性好中球減少が 4 例，重症粘膜炎が 2 例，感染および寄生虫症が 1 例で認められた．

重症度の Grade を判定しなかった腎機能障害の進行を除き，Grade 5 の事象はなく，Grade 4 の事象は発熱性好中球減少（1 例），Grade 3 の事象は発熱性好中球減少（3 例）及び重症粘膜炎（2 例）であった．また，Grade 2 の事象は発熱（3 例）であり，Grade 1 の事象は発熱（3 例）及び感染および寄生虫症（1 例）であった．

表 2.7.3.2.1.2.2-1　事象別 MTX 関連有害事象の発現割合及び重症度の分布（CPG2-PII 試験，FAS の副次解析対象集団）

事象	有害事象発現被験者数	MTX と関連		発現割合（%）及び両側 95%信頼区間	MTX と関連のある有害事象の頻度（%）				
		なし	あり		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腎機能障害の進行*	8	-	8	-	-	-	-	-	-
重症粘膜炎	2	0	2	100.0 (15.8, 100.0)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱性好中球減少	4	0	4	100.0 (39.8, 100.0)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)
発熱	6	0	6	100.0 (54.1, 100.0)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染および寄生虫症	1	0	1	100.0 (2.5, 100.0)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

＊：腎機能障害の進行は，MTX 関連ありの場合に判定され，また，Grade が判定されない.

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 11.4-4

2.7.3.2.1.2.3 血清クレアチニンの推移

MTX 関連有害事象のうち，最も多く発現した腎機能障害の進行について，血清クレアチニン値を安全性解析対象集団（15 例）で評価した結果，以下のとおり改善が見られた．

腎機能障害の指標である血清クレアチニン（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値より低下した．

2.7.3.2.1.2.4 グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ

薬物動態解析対象集団（15 例）での OP-07 投与開始後のグルカルピダーゼ薬物動態パラメータの要約統計量を以下にまとめた．

OP-07 投与開始後の最高血中濃度到達時間（t_{max}）（中央値）は 20 分であり，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_{0-24}）及び投与 0 時間から∞時間までの血中濃度―時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）（平均値）は，それぞれ 15.05 μg· h/mL，15.88 μg· h/mL であった．また，消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 5.61 時間，中央値は 5.68 時間であった．

2.7.3.2.1.2.5 MTX，DAMPA，LV 及び 5-MeTHF の薬物動態パラメータ

薬物動態解析対象集団（15 例）での OP-07 投与開始後の主な薬物動態パラメータを表 2.7.3.2.1.2.5-1 に示した．

OP-07 投与開始後の MTX の t_{max}（中央値）は 2,940 分（49 時間）で，AUC_{0-24}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は，それぞれ 197.2 μg· h/mL，638.7 μg· h/mL，910.5 μg· h/mL であった．$t_{1/2}$ の平均値は 44.82 時間，中央値は 33.78 時間であった．

OP-07 投与開始後の DAMPA の最高血中濃度（C_{max}）（平均値）は 18,370 ng/mL，t_{max}（中央値）は 2,970 分で，AUC_{0-24}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は，それぞれ 120.3 μg· h/mL，533.7 μg· h/mL，537.4 μg· h/mL であった．$t_{1/2}$ の平均値は 19.39 時間，中央値は 17.89 時間であった．

OP-07 投与開始後の LV の C_{max}（平均値）は 27,480 ng/mL，t_{max} の中央値は 1,136 分で，AUC_{0-24}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は，それぞれ 325.6 μg· h/mL，241.9 μg· h/mL，1,054 μg· h/mL であった．$t_{1/2}$ は平均値，中央値共に 65.74 時間であった．

OP-07 投与開始後の 5-MeTHF の C_{max}（平均値）は 815.0 ng/mL，t_{max} の中央値は 1,137 分で，AUC_{0-24}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は，それぞれ 12.73 μg· h/mL，8.114 μg· h/mL，38.39 μg· h/mL であった．$t_{1/2}$ は平均値，中央値共に 37.42 時間であった．

表 2.7.3.2.1.2.5-1　MTX，DAMPA，LV 及び 5-MeTHF の主な薬物動態パラメータ（CPG2-PII 試験，薬物動態解析対象集団）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)
MTX						
Mean	27,200	2,787	44.82	197.2	638.7	910.5
SD	54,790	1,247	29.94	329.9	1,394.2	1,668.8
Q1	2,800	1,654	26.27	15.06	92.29	163.4
Median	11,860	2,940	33.78	71.43	266.8	341.6
Q3	24,620	3,213	53.21	216.9	473.4	522.1
n	15	15	10	15	15	10
DAMPA						
Mean	18,370	2,833	19.39	120.3	533.7	537.4
SD	46,560	1,236	6.56	271.3	1,580.7	1,588.1
Q1	1,300	1,680	15.17	3.249	47.37	47.56
Median	5,243	2,970	17.89	26.47	109.9	112.8
Q3	13,450	3,235	20.93	134.5	241.8	241.9
n	15	15	15	15	15	15
LV						
Mean	27,480	972	65.74	325.6	241.9	1,054
SD	34,040	403	39.63	167.6	192.9	323
Q1	5,903	959	37.72	132.4	80.85	825.4
Median	7,880	1,136	65.74	412.7	130.2	1,054
Q3	47,800	1,140	93.76	431.8	412.7	1,282
n	15	15	2	3	15	2
5-MeTHF						
Mean	815.0	1,001	37.42	12.73	8.114	38.39
SD	760.9	406	26.43	12.43	8.600	16.89
Q1	260.3	1,071	18.73	4.872	2.082	26.44
Median	389.3	1,137	37.42	6.266	4.666	38.39
Q3	1,454	1,140	56.11	27.06	13.85	50.33
n	15	15	2	3	15	2

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 11.4-5，表 11.4-8，表 11.4-11，表 11.4-12 から一部改変

2.7.3.2.2　OP-07-001 試験

2.7.3.2.2.1　主要評価項目：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

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表 2.7.3.2.2.1-1 に示した．

有効性解析対象集団 4 例における低下率の中央値（最小値～最大値）は，98.83%（98.5～99.2%）であった．血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率の平均値 98.85%の片側 90%信頼区間の下限値は 98.62%であり，閾値 98.5%を上回った．この結果は，先行して行われた試

験（CPG2-PII 試験）結果から期待された低下率 99%に極めて近いことから，CPG2-PII 試験での血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率との類似性が確認された．

表 2.7.3.2.2.1-1　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の要約（OP-07-001 試験，有効性解析対象集団）

	血漿中 MTX 濃度 低下率(%)
被験者数	4
平均値	98.85
標準偏差	0.28
最大値	99.2
中央値	98.83
最小値	98.5
片側 90%信頼区間の下限値	98.62
p 値（閾値 98.5%に対する片側 t 検定）	0.045

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-1

2.7.3.2.2.2　副次評価項目

2.7.3.2.2.2.1　OP-07 投与開始後 20 分から 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

OP-07 投与開始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表 2.7.3.2.2.2.1-1 に示した．

有効性解析対象集団 4 例における血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率は，投与開始後 2 時間に 98.6～99.3%であり，平均値は 98.99%，中央値は 99.02%まで急速に低下した．その後は低下率を維持し，投与開始後 96 時間は 89.1～96.8%であり，平均値は 92.34%，中央値は 91.75%であった．

表 2.7.3.2.2.2.1-1　OP-07 投与開始後 20 分から 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の要約（OP-07-001 試験，有効性解析対象集団）

	投与開始後 20 分	投与開始後 2 時間	投与開始後 8 時間	投与開始後 24 時間	投与開始後 48 時間	投与開始後 72 時間	投与開始後 96 時間
	低下率(%)	低下率(%)	低下率(%)	低下率(%)	低下率(%)	低下率(%)	低下率(%)
被験者数	4	4	4	4	4	4	4
平均値	98.85	98.99	99.06	97.82	95.91	93.67	92.34
標準偏差	0.28	0.34	0.45	1.41	1.13	2.05	3.83
最大値	99.2	99.3	99.3	98.7	96.9	96.7	96.8
中央値	98.83	99.02	99.28	98.42	96.20	92.81	91.75
最小値	98.5	98.6	98.4	95.7	94.3	92.4	89.1

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-2

2.7.3.2.2.2.2　血漿中 MTX 濃度（中央測定）が閾値（1 μmol/L）まで低下する時間

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）以下となった時間の要約を表 2.7.3.2.2.2.2-1 に示した．

有効性解析対象集団 4 例は，全て血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）に低下し，低下するまでの推定時間の中央値（最小値～最大値）は，6.0 分（5～12 分）であった．

表 2.7.3.2.2.2.2-1　血漿中 MTX 濃度（中央測定）が閾値（1 μmol/L）まで低下する時間の要約（OP-07-001 試験，有効性解析対象集団）

	閾値（1 μmol/L）以下の血漿中 MTX 濃度が初めて測定されるまでの時間(min)	血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）に低下するまでの推定時間(min)	血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下に達しなかった被験者数
被験者数	4	4	0
平均値	21.5	7.3	-
標準偏差	1.9	3.3	-
最大値	24	12	-
中央値	21.0	6.0	-
最小値	20	5	-

-：該当せず
引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-3

2.7.3.2.2.2.3　CIR 達成の有無

OP-07 投与後の規定されている全ての採血時点において，中央測定による血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下（CIR（2.7.3.1.4 参照））を達成した状況を表 2.7.3.2.2.2.3-1 に示した．CIR 達成は有効性解析対象集団 4 例中 4 例（100.0%）であった．

表 2.7.3.2.2.2.3-1　CIR 達成の有無（OP-07-001 試験，有効性解析対象集団）

被験者識別コード	CIR 達成の有無
OP07-01-01	あり
OP07-01-02	あり
OP07-02-01	あり
OP07-02-01	あり
CIR 達成割合(%)	100.0

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-4

2.7.3.2.2.2.4　血漿中 DAMPA 濃度の推移及び血中 MTX 濃度（施設測定及び中央測定）の推移

有効性解析対象集団 4 例共に OP-07 投与後，血漿中 MTX 濃度（中央測定）は急速に低下した．一方，血漿中 DAMPA 濃度は血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下に伴い急激に増加（平均の最大濃度到達時間は 20 分）し，その後緩やかに血漿中から消失した．施設測定の血中 MTX 濃度は，中央測定の結果と比較して，緩やかに血中から消失した．また，4 例における OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の減少の程度は，血漿中 DAMPA 濃度（中央測定）の増加の程度と類似していた．

2.7.3.2.3　PR001-CLN-006 試験

2.7.3.2.3.1　主要評価項目：RSCIR の達成割合

本試験に 184 例が登録され，そのうち血漿中 MTX 濃度を中央測定で HPLC により測定した有効性解析対象集団は 27 例であった．なお，27 例のうち，FDA 審査時に適格性基準に合致していない等を理由に 5 例が除外され，22 例において有効性が評価された．

主要評価項目の RSCIR（2.7.3.1.4 参照）を達成した被験者は 22 例中 10 例であり，その割合は 45.5%（95%信頼区間：26.9, 65.3）であった（表 2.7.3.2.3.1-1 参照）．

表 2.7.3.2.3.1-1　RSCIR 達成割合（PR001-CLN-006 試験，中央測定 MTX HPLC 解析集団）

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

＊：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
引用元：5.4-4（FDA 審査資料 Medical Review(s)）の 6.1.4

2.7.3.2.3.2　副次評価項目

2.7.3.2.3.2.1　血漿中 MTX 濃度におけるベースラインからの変化（中央測定 MTX HPLC 解析集団）

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 15 分後の中央値は 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 15 分後以降（投与 30 分後から 8 日後まで）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．

2.7.3.2.3.2.2　血漿中 MTX 濃度のリバウンド（中央測定 MTX HPLC 解析集団）

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（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）は，27 例中 4 例（14.8%）に認められた．最大のリバウンドが認められるまでの時間の中央値は，OP-07 初回投与後 56.13 時間（範囲：48.75～72.08 時間）であった．OP-07 投与後の最低値からの最高上昇量（以下，変化量）の中央値は 1.67 μmol/L（範囲：1.439～2.492 μmol/L）であった．

2.7.3.2.3.2.3　2 回目の OP-07 投与が血漿中 MTX 濃度に及ぼす効果（中央測定 MTX HPLC 解析集団）

本試験では，OP-07 投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L より高値の被験者を対象と

して，OP-07 初回投与の 48 時間後に 2 回目の投与を行っても良いこととした．

中央測定 MTX HPLC 解析集団では 6 例の被験者が OP-07 の 2 回目投与を受けた．6 例中 4 例では 2 回目投与前の血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L より高値であり，2 回目の OP-07 投与による効果を評価することが可能であった．4 例のいずれも，2 回目投与後の初回評価時点で血漿中 MTX 濃度の低下が認められた（表 2.7.3.2.3.2.3-1 参照）．

表 2.7.3.2.3.2.3-1　OP-07 2 回目投与後の血漿中 MTX 濃度（PR001-CLN-006 試験，中央測定 MTX HPLC 解析集団）

被験者番号	2 回目の OP-07 投与時間*1（時間）	2 回目投与前の血漿中 MTX 濃度*2（μmol/L）［測定から 2 回目投与までの時間（時間）］	2 回目投与後の血漿中 MTX 濃度*3（μmol/L）［2 回目投与から測定までの時間（時間）］	血漿中 MTX 濃度の変化率（%）
03-0224	48.17	3.295 [0.25]	2.81 [0.33]	-14.7
03-0228	49.5	3.288 [0.75]	1.883 [22.83]	-41.7
03-0243	48.3	2.025 [0.50]	1.643 [1.00]	-18.9
03-0244	48.0	0.406 [0.00]	0.476 [0.25]	+17.2
03-0245	48.02	2.334 [23.65]	1.75 [0.18]	-25.0
03-0252	48.23	<0.05 [0.00]	<0.05 [1.08]	0.0

＊1：OP-07 初回投与後からの時間
＊2：2 回目の OP-07 投与前に測定された最後の血漿中 MTX 濃度
＊3：2 回目の OP-07 投与後に測定された最初の血漿中 MTX 濃度
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14

2.7.3.2.3.2.4　血清クレアチニン濃度の経時的推移

腎機能評価可能集団は 140 例であった．

腎機能障害の患者を対象に血清クレアチニン濃度の経時的推移を評価したところ，血清クレアチニン濃度は MTX 投与前から OP-07 投与前のベースラインで約 3.5 倍に上昇し，投与後 5 日目でわずかに上昇し，投与後 8 日目でベースライン以下に戻り，投与後 22 日目では 8 日目の値よりも更に低下した（図 2.7.3.3.2.2-1 参照）．

2.7.3.2.3.2.5　血清クレアチニンの推移に関する CTCAE の Grade 分類

血清クレアチニン推移に関する有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 分類を評価した結果，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 例であった．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 まで改善した（表 2.7.3.2.3.2.5-1 参照）．

表 2.7.3.2.3.2.5-1　CTCAE Grade 別血清クレアチニン濃度のベースラインから投与後 22 日目までの変化（PR001-CLN-006 試験，腎機能評価可能集団）

ベースライン*1		投与後 22 日目	
CTCAE Grade	n*2	CTCAE Grade	n（%）
Grade 4	2	Grade 0	2 (100.0)
Grade 3	16	Grade 3	2 (12.5)
		Grade 2	4 (25.0)
		Grade 1	7 (43.8)
		Grade 0	3 (18.8)
Grade 2	27	Grade 3	1 (4.4)
		Grade 2	4 (3.7)
		Grade 1	11 (40.7)
		Grade 0	11 (40.7)
Grade 1	1	Grade 1	1 (100.0)

＊1：ベースラインは，OP-07 初回投与前の最後の評価時点と定義した.
＊2：ベースライン及び投与後 22 日目の血清クレアチニン濃度の CTC Grade データを有していた被験者数．この被験者数を分母として投与後 22 日目の被験者の割合を算出した.
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 18

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験及び PR001-CLN-006 試験の対象集団を表 2.7.3.3.1-1 に示した.

表 2.7.3.3.1-1 試験対象集団（CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験及び PR001-CLN-006 試験）

CPG2-PII 試験	OP-07-001 試験	PR001-CLN-006 試験
対象： HD-MTX 施行後の MTX 排泄遅延発症患者（すなわち，MTX 濃度が通常の濃度域を大きく上回る異常高値，若しくは MTX 濃度が通常の濃度域以上でかつ血清クレアチニン上昇が見られる） 選択基準： 以下の全ての条件を満たす者を対象とした． (1) 体表面積あたり一度に 1 g 以上の MTX の投与後，髄液注射を除いて MTX 投与はなく，MTX 投与終了時から 15 時間以上が経過している．なお，MTX の投与にかけた時間は問わない． (2) 以下の a，b のいずれかを満たす． a. OP-07 使用歴がなく以下の a～g のいずれかを満たす． (a) MTX 開始 22 時間以降の MTX 血中濃度≧50 μmol/L(b) MTX 開始 40 時間以降の MTX 血中濃度≧5 μmol/L (c) MTX 開始 46 時間以降の MTX 血中濃度≧2 μmol/L (d) MTX 開始 40 時間以降の MTX 血中濃度≧1 μmol/L，かつ，急性腎不全徴候 (e) MTX 開始 46 時間以降の MTX 血中濃度≧0.4 μmol/L，かつ，急性腎不全徴候 (f) MTX 開始 70 時間以降の MTX 血中濃度≧0.1 μmol/L（MTX 投与量 1～3.5 g/m^2 の時） (g) MTX 開始 70 時間以降の MTX 血中濃度≧0.3 μmol/L（MTX 投与量＞3.5 g/m^2 の時） b. OP-07 使用歴があり，かつ，急性腎不全徴候があり，かつ，MTX 開始 22 時間以降の MTX 血中濃度≧50 μmol/L	対象： HD-MTX 施行後の MTX 排泄遅延発症患者（MTX 濃度が通常の濃度域を大きく上回る異常高値） 選択基準： (1) 本治験参加について，被験者本人若しくは代諾者から文書による同意が得られている (2) MTX 投与終了時から 15 時間以上が経過しており，以下の基準 1）から 4）のいずれかを満たしている 1) MTX 投与開始 22 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 50 μmol/L より高値 2) MTX 投与開始 40 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 5 μmol/L より高値 3) MTX 投与開始 46 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 2 μmol/L より高値 4) MTX 投与開始 40 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 1 μmol/L より高値，かつ，急性腎障害徴候*がある． ＊：急性腎障害徴候の定義とは，以下の a.～c.のいずれかを満たす． a. MTX 投与開始後の血清クレアチニン値が，施設における基準値の上限値より高値 b. MTX 投与開始後の血清クレアチニン値が，MTX 投与開始前より 1.5 倍以上増加 c. 48 時間以内に血清クレアチニン値が 0.3 mg/dL 以上増加	対象： HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延が認められる患者 選択基準： MTX 毒性の徴候及び症状が認められ，血漿中 MTX 濃度及び腎機能評価結果が以下の基準を満たす患者（年齢は問わない） (1) 骨肉腫患者については，以下のいずれかの条件を満たす者を対象とした． a. MTX 投与開始から 24 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L を超える，又は MTX 投与開始から 48 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 5 μmol/L を超える患者 b. MTX 投与開始から 12 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が平均消失曲線の 2 標準偏差を超え，かつ，腎機能異常（血清クレアチニンが MTX 投与前のベースライン値から 2 倍超上昇することと定義）が認められる患者 ・その他の患者については，以下のいずれかの条件を満たす者を対象とした． a. MTX 投与開始から 42 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 10 μmol/L を超える患者 b. MTX 投与開始から 12 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が平均消失曲線の 2SD を超え，かつ，腎機能異常（血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍超，又は CrCl が 60 mL/分未満であることと定義）が認められる患者

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験及び PR001-CLN-006 試験の被験者の内訳をそれぞれ図 2.7.3.6-1，図 2.7.3.6-2，図 2.7.3.6-3 に示した．

CPG2-PII 試験の登録例 15 例のうち，2 回の登録が行われた同一被験者の 2 回目の 1 例及び OP-07 投与前の直近（ベースライン）での血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満の 1 例を除外した 13 例を対象に有効性の解析を行った．

OP-07-001 試験には 4 例が登録され，全 4 例を有効性解析対象集団に採用した．

PR001-CLN-006 試験には 184 例が登録された．そのうち，OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，中央検査機関で HPLC 法により血漿中 MTX 濃度が測定された被験者は 27 例であった．その後 FDA 審査時に 5 例が除外され，22 例が中央測定 MTX HPLC 解析集団となった．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被験者は 140 例であり，これらの被験者を腎機能評価可能集団とした．

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験及び PR001-CLN-006 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.3.3.1.2-1，表 2.7.3.3.1.2-2，表 2.7.3.3.1.2-3 に示した．

CPG2-PII 試験の FAS では，男性が 8 例（61.5%），女性が 5 例（38.5%）であった．年齢（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．診断時の病理診断結果に基づく HD-MTX 療法の対象疾患は，骨肉腫（61.5%）が最も多かった．

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]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．

PR001-CLN-006 試験の中央測定 MTX HPLC 解析集団（22 例）では，男性が 13 例（59.1%），女性が 9 例（40.9%）であり，年齢（中央値）は 15.5 歳であった．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%），その他（筋線維芽細胞性腫瘍）が 1 例（4.5%）であった．

表 2.7.3.3.1.2-1　CPG2-PII 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性
（FAS 主解析対象集団）

項目	区分	FAS（主解析）
性別	男	8 (61.5%)
	女	5 (38.5%)
初診時病理診断結果	急性リンパ性白血病	3 (23.1%)
	非ホジキンリンパ腫	0 (0.0%)
	骨肉腫	8 (61.5%)
	その他	2 (15.4%)
	その他内訳　びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1
	小脳髄芽腫	1
薬物アレルギー	無	13 (100.0%)
	有	0 (0.0%)
年齢（歳）	測定数	13
	平均値（標準偏差）	22.7 (19.5)
	中央値（最小-最大）	16.0 (1-75)
	Q1，Q3	14.0, 27.0
	0 歳以上 2 歳未満	1 (7.7%)
	2 歳以上 10 歳未満	1 (7.7%)
	10 歳以上 14 歳未満	1 (7.7%)
	14 歳以上 18 歳未満	6 (46.2%)
	18 歳以上	4 (30.8%)
身長（cm）	測定数	13
	平均値（標準偏差）	155.52 (27.43)
	中央値（最小-最大）	162.00 (78.5-177.5)
	Q1，Q3	149.70, 175.10
体重（kg）	測定数	13
	平均値（標準偏差）	49.28 (19.85)
	中央値（最小-最大）	50.00 (10.7-78.1)
	Q1，Q3	39.80, 65.80
MTX 排泄遅延 診断時の血中 MTX 濃度 （μmol/L）	測定数	13
	平均値（標準偏差）	89.231 (183.573)
	中央値（最小-最大）	51.000 (3.05-692.32)
	Q1，Q3	10.280, 59.540
最終時 LV 投与量（mg/m^2）	測定数	13
	平均値（標準偏差）	15.7708 (9.0742)
	中央値（最小-最大）	15.0000 (0.000-30.000)
	Q1，Q3	15.0000, 19.2000

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 11.2-1

表 2.7.3.3.1.2-2 OP-07-001 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性
（有効性解析対象集団）

被験者識別コード	OP07-01-01	OP07-01-02	OP07-02-01	OP07-02-02
対象疾患名	急性リンパ性白血病	非ホジキンリンパ腫	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病
年齢（歳）	[redacted]	7[redacted]	[redacted]	1[redacted]
性別	男性	男性	女性	男性
体重（kg）	1[redacted].6	6[redacted].2	1[redacted].6	5[redacted].1
身長（cm）	8[redacted].0	16[redacted].0	8[redacted].1	16[redacted].2
BMI>25 kg/m^2	なし	なし	なし	なし
薬剤アレルギー有無	なし	なし	なし	なし
MTX 投与量 (g/m^2)	3.0	3.5	5.0	5.0
MTX 排泄遅延診断時血中 MTX 濃度* (μmol/L)	2.28	2.52	2.68	3.10

＊：MTX 排泄遅延診断時の血中 MTX 濃度は施設測定値とする
引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.2-1 から一部改変

表 2.7.3.3.1.2-3 PR001-CLN-006 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性
（中央測定 MTX HPLC 解析集団）

項目	中央測定 MTX HPLC 解析集団 (n=22)
年齢（歳）	
n	22
平均値	29
中央値	15.5
最小値，最大値	5, 84
年齢層（歳），n（%）	
12 歳以下	3 (13.6)
13 歳以上 18 歳以下	9 (40.9)
19 歳以上 65 歳以下	7 (31.8)
66 歳以上 84 歳以下	3 (13.6)
性別，n（%）	
女性	9 (40.9)
男性	13 (59.1)
体重（kg）	
n	22
平均値	64.8
中央値	63.8
最小値，最大値	24.8, 119.0
診断名，n（%）	
骨肉腫	11 (50.0)
悪性リンパ腫，急性リンパ性白血病	10 (45.5)
その他（筋線維芽細胞性腫瘍）	1 (4.5)

引用元：5.4-4（FDA 審査資料 Medical Review(s)）の Table 35

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較

2.7.3.3.2.1　CIR 又は RSCIR 達成割合

CIR 又は RSCIR 達成割合を有効性の主要評価項目として評価したのは，CPG2-PII 試験と PR001-CLN-006 試験である．2 試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-1 に示した．

CIR 又は RSCIR 達成割合は，CPG2-PII 試験で 76.9%（両側 95%信頼区間：46.2, 95.0），PR001-CLN-006 試験で 45.5%（両側 95%信頼区間：26.9, 65.3）であった．また，OP-07-001 試験では，有効性の副次評価項目として CIR 達成割合を評価しており，その割合は 4 例中 4 例（100.0%）であった．

表 2.7.3.3.2.1-1　CIR 又は RSCIR 達成割合（CPG2-PII 試験及び PR001-CLN-006 試験）

CPG2-PII 試験			PR001-CLN-006 試験		
対象 被験者数	CIR*1 達成例数	CIR 達成割合（%） 及び両側 95%信頼区間	対象 被験者数	RSCIR*2 達成例数	RSCIR 達成割合（%） 及び両側 95%信頼区間
13	10	76.9 (46.2, 95.0)	22	10	45.5 (26.9, 65.3)

＊1：OP-07 投与 4 日後まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満に低下
＊2：OP-07 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
引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 11.4-1，5.4-4（FDA 審査資料 Medical Review(s)）の 6.1.4

2.7.3.3.2.2　血清クレアチニン上昇に対する OP-07 の抑制効果

腎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．

PR001-CLN-006 試験における OP-07 投与前後の血清クレアチニン濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.3.3.2.2-1 に示した．

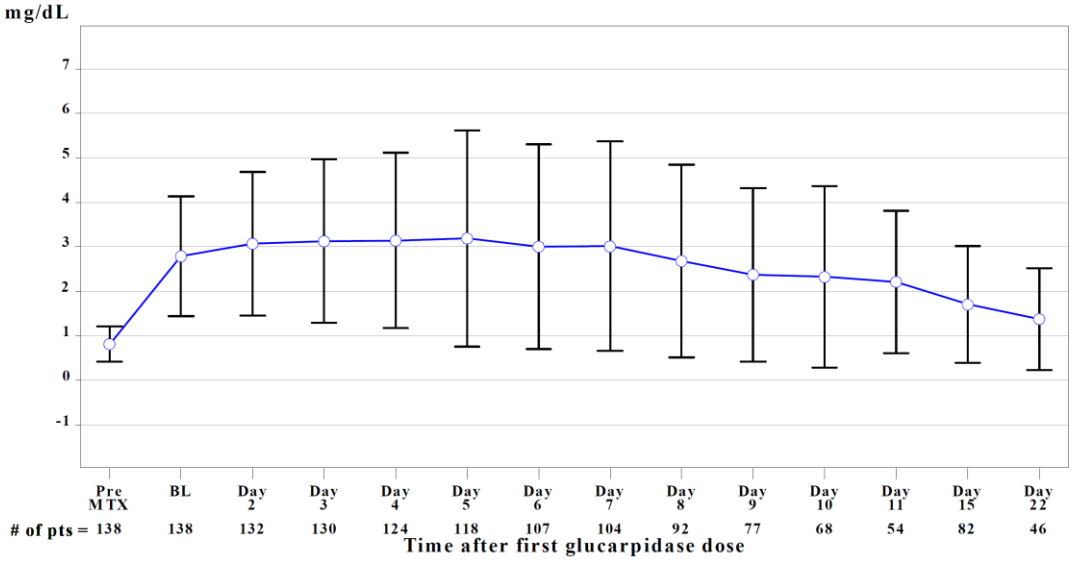
CPG2-PII 試験では，OP-07 投与前から投与後 47 日目までの測定時点の推移を示した．血清クレアチニン濃度は，OP-07 投与後 4 日目にベースライン値より高くなり，投与後 8 日目まで維持されたが，投与後 11 日目にベースライン値に戻り，それ以降は投与後 21 日目までにベースライン値より低下した．

PR001-CLN-006 試験では，OP-07 投与前から投与後 22 日目までの測定時点の推移を示した．血清クレアチニン濃度は，MTX 投与前から OP-07 投与前のベースラインにかけて約 3.5 倍に上昇し，投与後 5 日目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に戻り，投与後 22 日目には投与後 8 日目の値よりも更に低下した．

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 までに改善したなど，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（表 2.7.3.2.3.2.5-1 参照）．

血清クレアチニン値が両試験では 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 を投与し血漿中 MTX 濃度が低下することで，腎機能の回復傾向が見られた．

図 2.7.3.3.2.2-1　各測定時点における OP-07 投与前後の血清クレアチニン（平均値±標準偏差）の推移〔PR001-CLN-006 試験（腎機能評価可能集団）〕



引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Fig 5

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

CIR 又は RSCIR の達成割合を年齢区分，性別及び OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度別で評価した．なお，OP-07-001 試験は被験者数が少ないため，部分集団の解析は実施していない．

2.7.3.3.3.1　年齢区分別の CIR 又は RSCIR 達成割合

CPG2-PII 試験の主解析対象集団 13 例での年齢区分（17 歳未満，17 歳以上）別の CIR 達成割合を表 2.7.3.3.3.1-1 に示した．PR001-CLN-006 試験の中央測定 MTX HPLC 解析集団 22 例での年齢区分（5～16 歳，20～52 歳，73～84 歳）別の RSCIR 達成割合を表 2.7.3.3.3.1-2 に示した．

CPG2-PII 試験での CIR 達成割合は，17 歳以上の成人被験者で 100.0%（両側 95%信頼区間：47.8, 100.0），17 歳未満の小児被験者で 62.5%（両側 95%信頼区間：24.5, 91.5）であった．

PR001-CLN-006 試験での RSCIR 達成割合は，5～16 歳の被験者で 25.0%，20～52 歳の被験者で 57.1%，73～84 歳の被験者で 100%であった．

表 2.7.3.3.3.1-1　年齢区分別の CIR 達成割合（CPG2-PII 試験，FAS の主解析対象集団）

成人被験者（17 歳以上）

対象被験者数	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		
5	5	0	100.0 (47.8, 100.0)	45.0

小児被験者（17 歳未満）

対象被験者数	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		
8	5	3	62.5 (24.5, 91.5)	41.3

＊：本剤投与前の血漿中 MTX 濃度（中央測定）が 100 μmol/L より高値の被験者の閾値を 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本剤投与前の血漿中 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 2.7.3.3.3.1-2　年齢区分別の RSCIR 達成割合

（PR001-CLN-006 試験，中央測定 MTX HPLC 解析集団）

年齢	対象被験者数	RSCIR 達成被験者数及び割合
5～16 歳	12	3 (25.0%)
20～52 歳	7	4 (57.1%)
73～84 歳	3	3 (100.0%)

引用元：5.4-4（FDA 審査資料 Medical review(s)）の Table 62

2.7.3.3.3.2　男女別の RSCIR 達成割合

PR001-CLN-006 試験の中央測定 MTX HPLC 解析集団 22 例での男女別の RSCIR 達成割合を表 2.7.3.3.3.2-1 に示した．

PR001-CLN-006 試験での RSCIR 達成割合は，女性の被験者で 22%，男性の被験者で 61%であった．

表 2.7.3.3.3.2-1　男女別の RSCIR 達成割合

（PR001-CLN-006 試験，中央測定 MTX HPLC 解析集団）

性別	対象被験者数	RSCIR 達成被験者数及び割合
女性	9	2 (22%)
男性	13	8 (61%)

引用元：5.4-4（FDA 審査資料 Medical review(s)）の Table 62

2.7.3.3.3.3　OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度別の RSCIR 達成割合

PR001-CLN-006 試験の中央測定 MTX HPLC 解析集団 22 例における OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度別の RSCIR 達成割合を表 2.7.3.3.3.3-1 に示した．

PR001-CLN-006 試験で RSCIR に達成した 10 例の被験者はいずれも投与前の血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 超過 50 μmol/L 以下の被験者であった．投与前の血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L 超過の被験者 9 例では RSCIR の達成例は見られなかった．

表 2.7.3.3.3.3-1　OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度別の RSCIR 達成割合
（PR001-CLN-006 試験，中央測定 MTX HPLC 解析集団）

ベースラインの血漿中 MTX 濃度	対象被験者数	RSCIR 達成被験者数及び割合
>1～≦50 μmol/L	13	10 (77%)
>50～≦100 μmol/L	2	0
>100 μmol/L	7	0

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

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

まず健康成人被験者を対象とした国内第 I 相試験（CPG2-PI 試験）で，OP-07 を 2 用量（20 及び 50 U/kg）で投与した際に得られた薬物動態パラメータを比較した．その結果，C_{max} 及び AUC は用量に依存して増加した（低用量の約 2.3～2.4 倍）が，t_{max}，$t_{1/2}$，全身クリアランス及び分布容積には用量依存性又は投与頻度依存性の差はほとんど認められなかった．

次に OP-07 50 U/kg を単回静脈内投与したときのグルカルピダーゼの薬物動態パラメータを，CPG2-PI 試験と外国人健康成人 8 例（PR001-CLN-005 試験）とで比較した．その結果，日本人の C_{max} は外国人より約 20%低かったが，$AUC_{0-\infty}$は同程度であった．$t_{1/2}$ は日本人でやや短かったが，体重あたりの CL_{tot} 及び $V_{d,ss}$ は，日本人と外国人で同程度であった．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に日本人と外国人との差はないと考えられた．

さらに HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延を有する日本人患者 15 例（CPG2-PII 試験）と日本人健康成人 8 例（CPG2-PI 試験）に本剤 50 U/kg を単回静脈内投与したときのグルカルピダーゼの薬物動態パラメータを比較した．その結果，C_{max}（平均値）は MTX 排泄遅延患者と健康成人で同程度であった．一方，$AUC_{0-\infty}$は MTX 排泄遅延患者で約 30%低かった．$t_{1/2}$ 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，体重あたりの CL_{tot} は MTX 排泄遅延患者と健康成人で同程度であった．また，OP-07-001 試験での薬物動態パラメータは，CPG2-PII 試験と同様の傾向が認められた．CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験における有効性の指標である CIR 達成割合は，PR001-CLN-006 試験の成績と同程度の結果が得られており，MTX 排泄遅延患者において認められた曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の減少は臨床的に重要ではないと考えられた．

OP-07 は，PR001-CLN-006 試験において有効性が認められたことから，米国で効能又は効果「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「50 Unit/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与」で承認されている．

これらの結果より，日本人と外国人のグルカルピダーゼの薬物動態には，同様の傾向が認められ，国内外の試験共に，本剤によって急速に血漿中 MTX 濃度を低下させ，その後も血漿中 MTX 濃度が中毒域である閾値（1 μmol/L）以下を維持できたことが示された．また，本剤の安全性プロファイルにおいても国内外の試験共に同様であり，日本人特有の副作用は認められなかった．

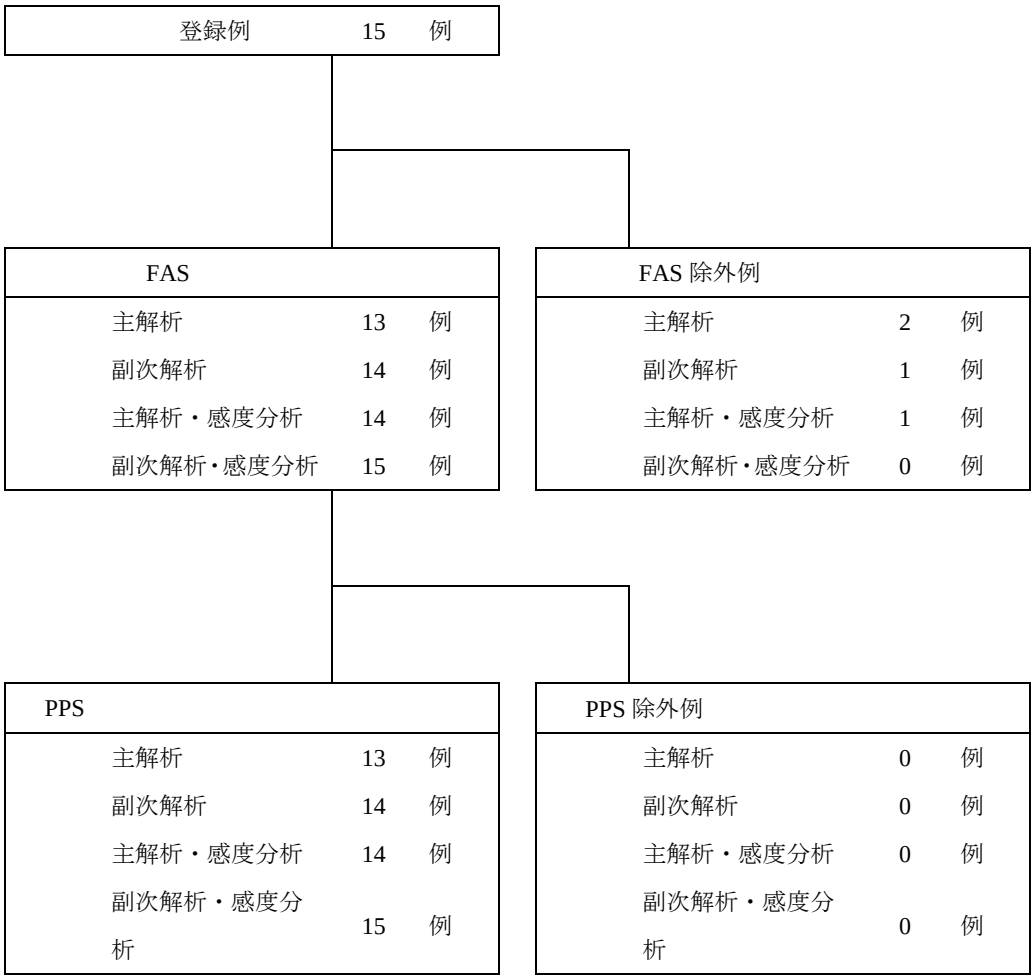
以上を踏まえて，OP-07 の国内での申請時の用法及び用量（案）は米国と同様の「通常，グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）として 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与する．」とし，効能又は効果（案）は「メトトレキサート中毒」とした．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

OP-07 は，MTX の排泄が遅延した患者の緊急治療を目的として使用されることから，OP-07 の長期投与は想定していない．したがって，上述の患者に対する長期投与試験は，実施されていない．

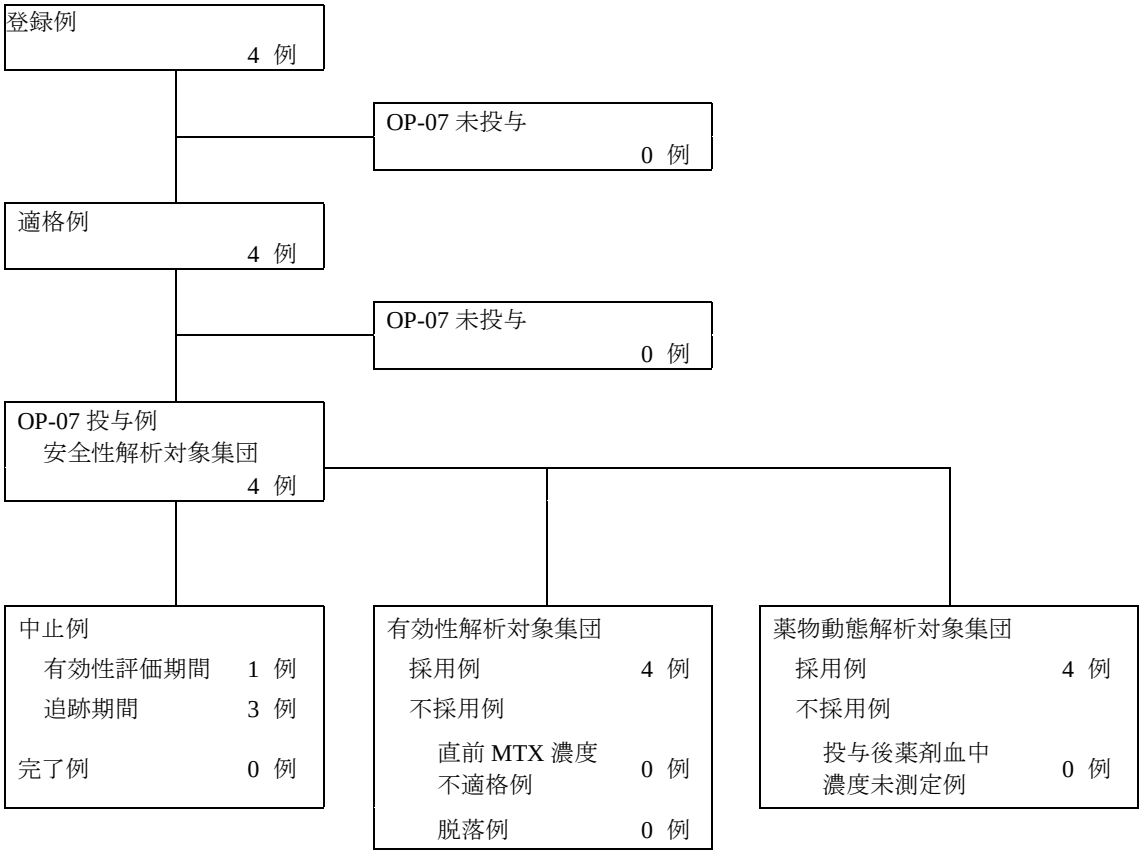
2.7.3.6　付録

図 2.7.3.6-1　被験者の内訳（CPG2-PII 試験）



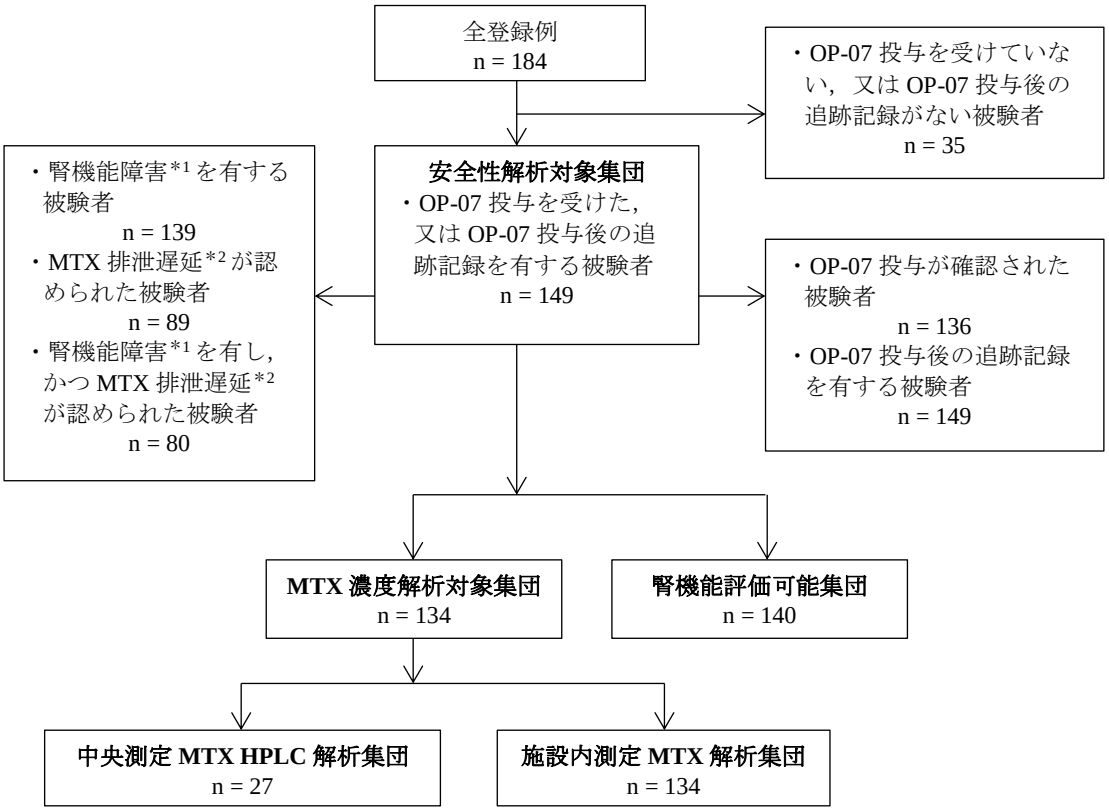
引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の図 11.1-1

図 2.7.3.6-2　被験者の内訳（OP-07-001 試験）



引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の図 10.1-1

図 2.7.3.6-3　被験者の内訳（PR001-CLN-006 試験）



＊1：腎機能障害は，骨肉腫を有する被験者においては血清クレアチニンが MTX 投与前の値から 2 倍超上昇すること，その他の被験者においては血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍超，又は算出 CrCl が 60 mL/分未満であることと定義した．

＊2：MTX 排泄遅延は，骨肉腫を有する被験者においては MTX 投与開始から 24 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L を超える，又は MTX 投与開始から 48 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 5 μmol/L を超えること，その他の被験者においては MTX 投与開始から 42 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 10 μmol/L を超えることと定義した．

引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Fig 1

目次

2.7.4.1 医薬品への曝露.....5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観.....5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法.....11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....17
2.7.4.1.2.1 CPG2-PI 試験.....17
2.7.4.1.2.2 CPG2-PII 試験.....18
2.7.4.1.2.3 OP-07-001 試験.....18
2.7.4.1.2.4 PR001-CLN-006 試験.....18
2.7.4.1.2.5 PR001-CLN-016 試験.....19
2.7.4.1.2.6 PR001-CLN-005 試験.....20
2.7.4.1.2.7 PR001-CLN-010 試験.....20
2.7.4.1.2.8 PR001-CLN-017 試験.....20
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性.....21
2.7.4.1.3.1 CPG2-PI 試験.....21
2.7.4.1.3.2 CPG2-PII 試験.....22
2.7.4.1.3.3 OP-07-001 試験.....23
2.7.4.1.3.4 PR001-CLN-006 試験.....24
2.7.4.1.3.5 PR001-CLN-016 試験.....25
2.7.4.1.3.6 PR001-CLN-005 試験.....26
2.7.4.1.3.7 PR001-CLN-010 試験.....27
2.7.4.1.3.8 PR001-CLN-017 試験.....27
2.7.4.2 有害事象.....28
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....29
2.7.4.2.1.1 有害事象の要約.....29
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象.....32
2.7.4.2.1.3 死亡.....41
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象.....50
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象.....51
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析.....51
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....53
2.7.4.2.3 抗グルカルピダーゼ抗体.....53
2.7.4.2.3.1 CPG2-PI 試験.....53
2.7.4.2.3.2 CPG2-PII 試験.....54

2.7.4.2.3.3 PR001-CLN-016 試験 55
2.7.4.2.3.4 PR001-CLN-017 試験 57
2.7.4.3 臨床検査値の評価 57
2.7.4.3.1 CPG2-PI 試験 57
2.7.4.3.2 CPG2-PII 試験 58
2.7.4.3.3 OP-07-001 試験 58
2.7.4.3.4 PR001-CLN-006 試験 58
2.7.4.3.5 PR001-CLN-005 試験 60
2.7.4.3.6 PR001-CLN-010 試験 60
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 60
2.7.4.4.1 バイタルサイン 60
2.7.4.4.2 12 誘導心電図 61
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 61
2.7.4.5.1 ロイコボリンの薬物動態に及ぼすグルカルピダーゼの影響 61
2.7.4.5.1.1 PR001-CLN-010 試験 61
2.7.4.5.1.2 PR001-CLN-017 試験 62
2.7.4.5.2 妊娠及び授乳時の使用 62
2.7.4.5.3 過量投与 62
2.7.4.5.4 薬物乱用 62
2.7.4.5.5 離脱症状及び反跳現象 63
2.7.4.5.6 自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害 63
2.7.4.6 市販後データ 63
2.7.4.7 付録 68

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）
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
BMI	Body mass index	体格指数
β2MG	β2-microglobulin	β2 ミクログロブリン
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）
EU	European Union	欧州連合
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HD-MTX	High-dose methotrexate	大量メトトレキサート
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
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
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）
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
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
OP-07	―	グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤
PT	Preferred Term	基本語

略語	英語	日本語
Q1	1st quartile	第 1 四分位
Q3	3rd quartile	第 3 四分位
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

安全性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.4.1.1.1-1 に示した.

グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤（以下, 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.

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）は大量メトトレキサート（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．有害事象の集計では，HD-MTX 療法後の被験者を対象とした試験とそれ以外の試験で適宜まとめて示した.

表 2.7.4.1.1.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（次頁に続く）

試験番号	添付資料番号（評価/参考）	試験の目的	試験デザイン	治験薬，投与方法	被験者数	対象	試験期間
CPG2-PI	5.3.3.1-1（評価資料）	安全性 薬物動態	第 I 相，非盲検，単施設	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	治験薬投与被験者数：16 例（各用量 8 例）	健康成人男性	2012 年 1 月～ 2012 年 8 月
CPG2-PII	5.3.5.2-1（評価資料）	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	治験薬投与被験者数：15 例	HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延が認められる被験者	2012 年 12 月～ 2016 年 2 月
OP-07-001	5.3.5.2-4（評価資料）	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 を静脈内に単回投与	治験薬投与被験者数：4 例	HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延が認められる被験者	2020 年 3 月～ 2020 年 11 月
PR001-CLN-006	5.3.5.2-2（評価資料）	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 を静脈内投与（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 とした） 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 回目の投与	登録被験者数：184 例	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	2004 年 6 月～ 2007 年 4 月
PR001-CLN-016	5.3.5.2-3（評価資料）	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	OP-07 50 U/kg を静脈内に単回投与	登録被験者数：372 例	HD-MTX 療法後に MTX 毒性が発現した又は発現リスクがある被験者	2007 年 5 月～ 2012 年 6 月
PR001-CLN-005	5.3.3.1-2（評価資料）	薬物動態	第 I 相，非盲検，単施設	OP-07 50 U/kg を静脈内に単回投与	治験薬投与被験者数：12 例	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	2004 年 7 月～ 2004 年 10 月

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号	添付資料番号（評価/参考）	試験の目的	試験デザイン	治験薬，投与方法	被験者数	対象	試験期間
PR001-CLN-010	5.3.3.4-1（評価資料）	薬物相互作用：LV の薬物動態に対するグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）の影響	第 I 相，無作為化，クロスオーバー，二重盲検，プラセボ対照，単施設	投与順 A：OP-07 50 U/kg を静脈内に単回投与（時期 1）後にプラセボを単回静脈内投与（時期 2） 投与順 B：プラセボを単回静脈内投与（時期 1）後に OP-07 50 U/kg を単回静脈内投与（時期 2） いずれの時期でも OP-07 又はプラセボの投与 2 時間後から LV を 6 時間ごとに 5 回投与	6 例（治験薬投与：6 例，プラセボ投与：6 例）	健康成人男性	2006 年 3 月～2006 年 4 月
PR001-CLN-017	5.3.3.4-2（評価資料）	薬物相互作用：LV の薬物動態に対するグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）の影響	第 I 相，非盲検，多施設共同	OP-07 50 U/kg を静脈内に単回投与	20 例（治験薬投与：11 例，治験薬非投与：9 例）	HD-MTX 療法後に LV の静脈内投与を要する被験者	2008 年 7 月～2009 年 7 月

2.7.4.1.1.1.1 安全性の評価の対象とした臨床試験

2.7.4.1.1.1.1.1 CPG2-PI 試験

本試験は，日本人健康成人男性を対象として OP-07 2 用量の安全性及び薬物動態を検討する単施設，非盲検，第 I 相試験であった．

OP-07 20 U/kg（コホート 1：OP-07 20 U/kg 群）又は 50 U/kg（コホート 2：OP-07 50 U/kg 群）を各 8 例に 5 分間かけて静脈内投与した．1 回目の投与から 46～50 時間後に同じ投与量・投与方法で 2 回目の投与を行った．

OP-07 の薬物動態，葉酸及びロイコボリン（LV）の活性代謝物の血中濃度，安全性（用量制限毒性の発現有無を含む）並びに免疫原性を評価した．安全性は有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図に基づいて評価した．

2.7.4.1.1.1.1.2 CPG2-PII 試験

本試験は，HD-MTX 療法によるメトトレキサート（MTX）排泄遅延がある日本人患者を対象として OP-07 の有効性及び安全性を検討する多施設共同，単群，非盲検，第 II 相試験であった．

OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与した．投与 48 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以上である場合，1 回目の投与から 50～52 時間後に 1 回目と同じ方法で OP-07 50 U/kg を再投与した．各投与は，直近の LV 投与から 2 時間以上後に実施した．

OP-07 の有効性，薬物動態，MTX，4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid（DAMPA），LV 及び LV の活性代謝物の血中濃度，安全性並びに免疫原性を評価した．安全性は有害事象，臨床検査値及びバイタルサインに基づいて評価した．

2.7.4.1.1.1.1.3 OP-07-001 試験

本試験は，HD-MTX 療法による MTX 排泄遅延がある日本人患者を対象として OP-07 の有効性及び安全性を検討する多施設共同，単群，非盲検，第 II 相試験であった．HD-MTX 療法時に MTX 排泄遅延が生じた患者を組み入れた．

OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与した．投与は，直近の LV 投与から 2 時間以上経過した後に実施した．

OP-07 の有効性，薬物動態，MTX 及び DAMPA の血中濃度，安全性を評価した．安全性は有害事象，臨床検査値，心電図及びバイタルサインに基づいて評価した．

2.7.4.1.1.1.1.4 PR001-CLN-006 試験

本試験は，HD-MTX 療法による MTX 排泄遅延及び腎毒性が認められ他の治療選択肢がない患者を対象として，OP-07 の有効性及び安全性を評価する国外（米国，カナダ及びオーストラリア）での多施設共同，単群，非盲検，コンパッショネートユース試験であった．

骨肉腫患者では，血漿中 MTX 濃度が MTX 投与開始から 24 時間後以降で 50 μmol/L を超える，又は 48 時間後以降で 5 μmol/L を超える者，若しくは血漿中 MTX 濃度が MTX 投与

開始から 12 時間後以降で平均消失曲線の 2 標準偏差を超え，かつ腎機能異常（血清クレアチニンが MTX 投与前の 2 倍を超える）が認められる者を組み入れた．その他の患者では，血漿中 MTX 濃度が MTX 投与開始から 42 時間後以降で 10 μmol/L を超える者，若しくは 12 時間後以降で平均消失曲線の 2 標準偏差を超え，かつ腎機能異常（血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える，又はクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満）が認められる者を組み入れた．

OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与した．重度の肥満被験者（体重が理想体重よりも 30%以上大きい被験者と定義）では，OP-07 投与量を除脂肪体重に基づいて設定した．治験実施計画書の改訂後は，OP-07 投与量の上限を体重に関わらず 2,000 U とした．OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L を超えた場合は，初回投与から 48 時間後に再投与した．なお，OP-07 投与の前後 2 時間は LV を投与しないこととした．

OP-07 の有効性，安全性及び免疫原性を評価した．安全性は，有害事象，臨床検査値及びバイタルサインに基づいて評価した．有害事象は，MTX 毒性，OP-07 毒性又はその他の毒性に分類して収集した．さらに，治験依頼者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．免疫原性の評価に用いた抗体検査法はバリデーションが不十分であったこと等の理由により，本資料の免疫原性の評価結果には含めなかった．

2.7.4.1.1.1.5 PR001-CLN-016 試験

本試験は，HD-MTX 療法による MTX 排泄遅延が認められる患者を対象として OP-07 の安全性を検討する米国での多施設共同，単群，非盲検，コンパッショネートユース（米国承認後は expanded access）試験であった．

骨肉腫患者では，血漿中 MTX 濃度が MTX 投与開始から 24 時間後以降で 50 μmol/L を超える，又は 48 時間後以降で 5 μmol/L を超える者，若しくは血漿中 MTX 濃度が MTX 投与開始から 12 時間後以降で平均消失曲線の 2 標準偏差を超え，かつ腎機能異常（血清クレアチニンが MTX 投与前の 2 倍を超える）が認められる者を組み入れた．その他の患者では，血漿中 MTX 濃度が MTX 投与開始から 42 時間後以降で 10 μmol/L を超える者，若しくは 12 時間後以降で平均消失曲線の 2 標準偏差を超え，かつ腎機能異常（血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える，又はクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満）が認められる者を組み入れた．

OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与した．再投与に関する規定は設けなかったが，再投与した場合は症例報告書に記載することとした．OP-07 と LV の投与間隔については，治験実施計画書の 2 回目の改訂（2019 年 9 月 16 日）（以下，改訂 2）までは OP-07 投与の 2～4 時間前後，改訂 2 以降は OP-07 投与の 2 時間前後に，LV を投与しないこととした．

安全性及び免疫原性を評価した．安全性は，有害事象に基づいて評価した．有害事象は，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，改訂 2

以降は全ての有害事象を収集した.

2.7.4.1.1.1.6 PR001-CLN-005 試験

本試験は，腎機能が正常な被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象として OP-07 の薬物動態及び安全性を検討する米国での単施設，非盲検，第 I 相試験であった．18 歳以上の男女で，腎機能が正常な（算出クレアチニンクリアランスが 80 mL/min を超える）被験者 8 例及び重度の腎機能障害を有する（算出クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）被験者 4 例を組み入れた.

OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与した.

OP-07 の薬物動態，安全性及び免疫原性を評価した．安全性は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図に基づいて評価した．免疫原性の評価に用いた抗体検査法は，バリデーションが不十分であったこと等の理由により，本資料の免疫原性評価結果には含めなかった.

2.7.4.1.1.1.7 PR001-CLN-010 試験

本試験は，健康成人男性を対象として LV の薬物動態に OP-07 が及ぼす影響及び OP-07 と LV の併用時の安全性を検討する英国での単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 期クロスオーバー，第 I 相試験であった.

割り付けられた投与順序に従い，第 1 期に OP-07 50 U/kg 又はプラセボを 5 分間かけて単回静脈内投与し，第 2 期にもう一方の治験薬を入れ替えて同様に投与した．いずれの投与期でも，治験薬投与 2 時間後から LV（150 mg/m^2）を 5 回に分けて 6 時間間隔で反復静脈内投与した．第 1 期と第 2 期の間には 14 日間の休薬期間を設けた.

OP-07 の薬物動態，LV の活性異性体及び活性代謝物の薬物動態並びに安全性を評価した．安全性は有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図に基づいて評価した.

2.7.4.1.1.1.8 PR001-CLN-017 試験

本試験は，HD-MTX 療法（1 g/m^2 以上）を実施し LV による救援療法を要する患者を対象として，OP-07 と LV の薬物相互作用及び安全性を検討する米国での多施設共同，非盲検，第 I 相試験であった.

腎機能障害により MTX 排泄遅延が認められる被験者に，OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与した（OP-07 50 U/kg+LV 群）．MTX 排泄遅延が認められない被験者には OP-07 を投与しなかった（LV 単独投与群）．全ての被験者に，LV（15 mg 以上又は 10 mg/m^2 以上）を 6 時間間隔で静脈内投与した．OP-07 50 U/kg+LV 群では，OP-07 投与前後 2～4 時間は LV の投与を避けた.

LV の活性異性体及び活性代謝物の薬物動態，安全性並びに免疫原性を評価した．安全性は有害事象及びバイタルサインに基づいて評価した.

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

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）を評価した．

2.7.4.1.1.2.1 安全性の解析対象

CPG2-PI 試験では 24 例が組み入れられた．このうち，治験薬が投与された 16 例（OP-07 20 U/kg 群 8 例，OP-07 50 U/kg 群 8 例）を安全性解析対象集団とした．

CPG2-PII 試験では 14 例が組み入れられた．このうち，1 例は 2 回登録され，各登録で治験薬が投与された．治験薬が投与された延べ 15 例を安全性解析対象集団とした．

OP-07-001 試験では 4 例が組み入れられ，全例に治験薬が投与された．この 4 例を安全性解析対象集団とした．

PR001-CLN-006 試験では 184 例が組み入れられた．このうち，OP-07 の投与又は投与後の追跡記録が確認された 149 例を安全性解析対象集団とした．

PR001-CLN-016 試験では 372 例が組み入れられた．このうち，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，112 例は改訂 2 以降に組み入れられた．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 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）が組み入れられ，全例に治験薬が投与された．この 12 例を安全性解析対象集団とした．

PR001-CLN-010 試験では 6 例が無作為化され，全例に治験薬が投与された．この 6 例を安全性解析対象集団とした．

PR001-CLN-017 試験では，20 例が組み入れられ，HD-MTX 療法後に LV が投与された．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．このうち，OP-07 を投与された 11 例を安全性解析対象集団とした．

2.7.4.1.1.2.2 有害事象

2.7.4.1.1.2.2.1 有害事象の定義及び収集期間

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 2.7.4.1.1.2.2.1-1 に示した．

表 2.7.4.1.1.2.2.1-1 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

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や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．

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」として扱った．

2.7.4.1.1.2.2.2 有害事象のコード化

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（Japan Clinical Oncology Group）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. 国外試験の 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）でコード化した．その後，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．なお，PR001-CLN-005 試験では有害事象が認められなかった．

2.7.4.1.1.2.2.3 有害事象の重症度

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．なお，PR001-CLN-010 試験では，臨床検査及び心電図検査の結果のみに臨床的に重要な変動が認められる場合は「該当なし」とした．

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（ただし，致死的であると記録されていた場合は Grade 4 以上の要約にも含めた）．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．

2.7.4.1.1.2.2.4 OP-07 との因果関係

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 2.7.4.1.1.2.2.4-1 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 2.7.4.1.1.2.2.4-1　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

2.7.4.1.1.2.2.5　重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象は，PR001-CLN-006 試験以外の試験では以下のとおり定義した．

・死亡に至るもの

・生命を脅かすもの

・入院又は入院期間の延長が必要なもの

・障害・機能不全に陥るもの

・先天異常・出生異常を来たすもの

・その他の医学的に重要な事象

PR001-CLN-006 試験では，Grade 4 又は 5 の有害事象を重篤な有害事象に分類した．治験

依頼者の医師が各被験者の原資料に基づいて行った事後の医学的レビューで有害事象が新たに特定された場合は，上記の定義に準じて重篤性を判断した．

2.7.4.1.1.2.2.6　抗グルカルピダーゼ抗体

OP-07-001 試験及び PR001-CLN-010 試験を除く 6 試験で OP-07 の免疫原性を評価した．6 試験のうち，PR001-CLN-006 試験及び PR001-CLN-005 試験を除く 4 試験（CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）の免疫原性の評価結果を本資料に含めた．PR001-CLN-006 試験及び PR001-CLN-005 試験は，バリデーションが不十分であったこと，並びに感度及び特異性が未確認であったことから，本資料の免疫原性の評価結果には含めなかった．

4 試験の免疫原性データは併合せず，個々の試験ごとに結果を示した．

PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験では，抗体解析対象集団には，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含めた．なお，CPG2-PI 試験及び CPG2-PII 試験では，抗体解析対象集団を設定していなかったが，全例で免疫原性を評価していたことから，本項においては抗体解析対象集団として示した．各試験の抗体検査時期及び抗体解析対象集団を表 2.7.4.1.1.2.2.6-1 に示した．検査法の概略は 2.7.1 に示した．

表 2.7.4.1.1.2.2.6-1　抗体検査時期及び抗体解析対象集団

試験番号	抗体検査時期	安全性解析対象集団	抗体解析対象集団
CPG2-PI	1 回目投与前	16 例	16 例
	4～6 週後		
	2～4 ヵ月後*1		
	5～7 ヵ月後*1		
CPG2-PII	投与前	15 例	15 例
	4～6 週後		
	2～4 ヵ月後		
	5～7 ヵ月後		
PR001-CLN-016	投与前	275 例	205 例*2
	7～10 日後		
	4～6 週後		
	3 ヵ月後		
	6 ヵ月後		
PR001-CLN-017	投与前	11 例	9 例
	1～2 週後		
	4～6 週後		
	2～4 ヵ月後		
	5～7 ヵ月後		

＊1：直前の検査で陽性の場合のみ実施
＊2：このうち 88 例は治験実施計画書の改訂 2 以降に組み入れられた．

2.7.4.1.1.2.3 臨床検査

PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験を除く 6 試験で臨床検査を実施した．各試験の臨床検査項目を表 2.7.4.1.1.2.3-1 に示した．

表 2.7.4.1.1.2.3-1 臨床検査項目

試験番号	臨床検査	項目
CPG2-PI	血液学的検査	ヘモグロビン，白血球数，白血球分画，血小板数，赤血球数，ヘマトクリット
	血液生化学検査	総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，ALT，AST，γGTP，ALP，LDH，CK，BUN，クレアチニン，Na，K，Cl，Ca，総コレステロール，トリグリセリド，血糖
	尿検査	比重，pH，蛋白，尿糖，ウロビリノーゲン，ビリルビン，ケトン体，潜血
CPG2-PII	血液学的検査	ヘモグロビン，白血球数，血小板数，好中球数
	血液生化学検査	アルブミン，総ビリルビン，ALT，AST，BUN，クレアチニン，Na，K，Cl，Ca，P，β2MG
	尿検査	pH，潜血，β2MG
OP-07-001	血液学的検査	ヘモグロビン，白血球数，血小板数，好中球数
	血液生化学検査	アルブミン，総ビリルビン，ALT，AST，BUN，クレアチニン，Na，K，Cl，Ca，β2MG
	尿検査	潜血
PR001-CLN-006	血液学的検査	ヘモグロビン，白血球数，血小板数，好中球数
	血液生化学検査	ビリルビン，BUN，クレアチニン，Na，K，Cl，重炭酸塩，AST，ALT，クレアチニンクリアランス又は GFR，プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間
PR001-CLN-005	血液学的検査	ヘモグロビン，白血球数，白血球分画，血小板数，赤血球数，ヘマトクリット
	血液生化学検査	総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，ALT，AST，ALP，BUN，クレアチニン，Na，K，Cl，重炭酸塩，Ca，P，Mg，血糖
	尿検査	比重，pH，蛋白，尿糖，ケトン体，潜血
PR001-CLN-010	血液学的検査	ヘモグロビン，白血球数，白血球分画，血小板数，赤血球数，ヘマトクリット，MCV，MCH，MCHC
	血液生化学検査	総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，ALT，AST，γGTP，ALP，BUN，クレアチニン，Na，K，Cl，Ca，P，グルコース
	尿検査	比重，pH，蛋白，尿糖，ウロビリノーゲン，ケトン体，潜血

PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験では臨床検査を実施しなかった．

2.7.4.1.1.2.4 バイタルサイン及びその他の検査項目

バイタルサインは，試験ごとに以下の項目を測定した．PR001-CLN-016 試験ではバイタルサインは測定しなかった．

・CPG2-PI 試験：体重，体温，脈拍数及び血圧

・CPG2-PII 試験：体重

・OP-07-001 試験：体重，体温，脈拍数及び血圧

・PR001-CLN-006 試験：体温，脈拍数，血圧及び呼吸数

・PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験：体温，脈拍数及び血圧

・PR001-CLN-017 試験：脈拍数，血圧及び呼吸数

心電図は CPG2-PI 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験のみで測定した．

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

各試験で規定された OP-07 の投与量・投与方法を表 2.7.4.1.2-1 に示した．各試験での OP-07 の曝露状況を以下の各項に要約した．

表 2.7.4.1.2-1　治験実施計画書で規定された OP-07 の投与量・投与方法

試験番号	1 回投与量	投与回数及び投与間隔
CPG2-PI	OP-07 20 U/kg 群：20 U/kg OP-07 50 U/kg 群：50 U/kg	46～50 時間間隔で 2 回投与
CPG2-PII	50 U/kg	投与 48 時間後の血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以上の場合は投与 50～52 時間後に再投与
OP-07-001	50 U/kg	単回投与
PR001-CLN-006	50 U/kg ただし，重度の肥満被験者での投与量は除脂肪体重に基づいて設定した．治験実施計画書の改訂後は，体重に関わらず上限を 2,000 U とした．	OP-07 投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L を超える場合は投与 48 時間後に再投与
PR001-CLN-016	50 U/kg	再投与に関する規定なし
PR001-CLN-005	50 U/kg	単回投与
PR001-CLN-010	50 U/kg	単回投与
PR001-CLN-017	50 U/kg	再投与に関する規定なし

2.7.4.1.2.1　CPG2-PI 試験

CPG2-PI 試験の OP-07 の投与量を表 2.7.4.1.2.1-1 に示した．

安全性解析対象集団 16 例のうち OP-07 20 U/kg 群 8 例に OP-07 20 U/kg が 2 回，OP-07 50 U/kg 群 8 例に 50 U/kg が 2 回，それぞれ静脈内投与された．投与間隔は 46～50 時間であった．

表 2.7.4.1.2.1-1　OP-07 の投与量（CPG2-PI 試験，安全性解析対象集団）

項目	統計量	OP-07 20 U/kg (n=8)	OP-07 50 U/kg (n=8)	全体 (n=16)
1 回目投与量 (U/kg)	測定数	8	8	-
	平均値（標準偏差）	19.6 (0.32)	50.0 (0.00)	-
	中央値	19.5	50.0	-
	最小値，最大値	19.3, 20.0	50.0, 50.0	-
	Q1, Q3	19.4, 20.0	50.0, 50.0	-
2 回目投与量 (U/kg)	測定数	8	8	-
	平均値（標準偏差）	19.6 (0.32)	50.0 (0.00)	-
	中央値	19.5	50.0	-
	最小値，最大値	19.3, 20.0	50.0, 50.0	-
	Q1, Q3	19.4, 20.0	50.0, 50.0	-
累積投与量 (U)	測定数	8	8	16
	平均値（標準偏差）	2,400.0 (185.2)	6,075.0 (413.2)	4,237.5 (1,922.8)
	中央値	2,400.0	6,100.0	4,000.0
	最小値，最大値	2,200, 2,600	5,400, 6,700	2,200, 6,700
	Q1, Q3	2,200.0, 2,600.0	5,800.0, 6,350.0	2,400.0, 6,100.0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR_161214）の表 11.3-2，適格性確認票（投与量，体重）から作表

2.7.4.1.2.2 CPG2-PII 試験

CPG2-PII 試験の OP-07 の投与量を表 2.7.4.1.2.2-1 に示した．

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 例での投与間隔は規定（50～52 時間）のとおりであった．

表 2.7.4.1.2.2-1 OP-07 の投与量（CPG2-PII 試験，安全性解析対象集団）

項目	統計量	OP-07 50 U/kg （n=15）
1 回目投与量 （U/kg）	測定数	15
	平均値（標準偏差）	50.0 (0.00)
	中央値	50.0
	最小値，最大値	50.0, 50.0
	Q1, Q3	50.0, 50.0
2 回目投与量 （U/kg）	測定数	4
	平均値（標準偏差）	50.0 (0.00)
	中央値	50.0
	最小値，最大値	50.0, 50.0
	Q1, Q3	50.0, 50.0
累積投与量 （U）	測定数	15
	平均値（標準偏差）	2,986.7 (1,800.7)
	中央値	2,750.0
	最小値，最大値	550, 6,600
	Q1, Q3	1,650.0, 4,300.0

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.2-3，症例登録用紙（体重）から作表

2.7.4.1.2.3 OP-07-001 試験

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．

2.7.4.1.2.4 PR001-CLN-006 試験

PR001-CLN-006 試験の OP-07 の投与量及び投与間隔を表 2.7.4.1.2.4-1 に示した．

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 48.00（24.0～70.0）時間であった．

表 2.7.4.1.2.4-1　OP-07 の投与量及び投与間隔（PR001-CLN-006 試験，安全性解析対象集団）

項目	統計量	OP-07 50 U/kg （n=149）
1 回目投与量（U/kg）	測定数	132
	平均値（標準偏差）	41.45 (12.44)
	中央値	48.73
	最小値，最大値	17.86，　98.04
1 回目投与量（U）	測定数	132
	平均値（標準偏差）	2,605.3 (1,212.68)
	中央値	2,000.0
	最小値，最大値	175，　6,000
2 回目投与量（U/kg）	測定数	29
	平均値（標準偏差）	44.24 (15.05)
	中央値	49.26
	最小値，最大値	17.86，　98.04
投与間隔（時間）	測定数	25
	平均値（標準偏差）	46.82 (8.11)
	中央値	48.00
	最小値，最大値	24.0，　70.0

2 回投与例での累積投与量は算出していない．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.6.1 から一部改変

2.7.4.1.2.5　PR001-CLN-016 試験

PR001-CLN-016 試験の OP-07 の投与量及び投与間隔を表 2.7.4.1.2.5-1 に示した．

OP-07 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．

表 2.7.4.1.2.5-1　OP-07 の投与量及び投与間隔（PR001-CLN-016 試験，安全性解析対象集団）

項目	統計量	OP-07 50 U/kg （n=275）
1 回目投与量（U/kg）	測定数	267
	平均値（標準偏差）	51.47 (11.54)
	中央値	50.00
	最小値，最大値	5.78, 188.68
1 回目投与量（U）	測定数	269
	平均値（標準偏差）	3,404.8 (1,652.12)
	中央値	3,500.0
	最小値，最大値	340，　9,000
2 回目投与量（U/kg）	測定数	29
	平均値（標準偏差）	51.29 (7.89)
	中央値	50.31
	最小値，最大値	30.58，　77.52
2 回目投与量（U）	測定数	29
	平均値（標準偏差）	2,993.4 (1,470.46)
	中央値	2,875.0
	最小値，最大値	400，　6,000
投与間隔（時間）	測定数	27
	平均値（標準偏差）	64.64 (34.07)
	中央値	53.08
	最小値，最大値	20.75，　142.27

2 回投与例での累積投与量は解析していない.
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.2.2 から一部改変

2.7.4.1.2.6　PR001-CLN-005 試験

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.

2.7.4.1.2.7　PR001-CLN-010 試験

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.

2.7.4.1.2.8　PR001-CLN-017 試験

PR001-CLN-017 試験の OP-07 の投与量及び投与間隔を表 2.7.4.1.2.8-1 に示した.

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.

表 2.7.4.1.2.8-1　OP-07 の投与量及び投与間隔（PR001-CLN-017 試験，安全性解析対象集団）

項目	統計量	OP-07 50 U/kg （n=11）
1 回目投与量（U/kg）	測定数	11
	平均値（標準偏差）	49.87 (0.50)
	中央値	50.00
	最小値，最大値	48.86，　50.72
1 回目投与量（U）	測定数	11
	平均値（標準偏差）	4,052.7 (1,455.91)
	中央値	4,230.0
	最小値，最大値	1,715，　6,000
2 回目投与量（U/kg）	測定数	2
	平均値（標準偏差）	49.00 (2.43)
	中央値	49.00
	最小値，最大値	47.28，　50.72
2 回目投与量（U）	測定数	2
	平均値（標準偏差）	3,400.0 (848.53)
	中央値	3,400.0
	最小値，最大値	2,800，　4,000
投与間隔（時間）	測定数	2
	平均値（標準偏差）	85.16 (49.13)
	中央値	85.16
	最小値，最大値	50.4，　119.9

2 回投与例での累積投与量は算出していない.
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 14.1.4.3 から一部改変

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

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）の年齢の中央値（範囲）は，それぞれ 16.0（1～75）歳，未算出（2～79）歳，18.0（0～85）歳，17.0（0～85）歳，18.0（10～84）歳であった．CPG2-PII 試験では 18 歳未満の被験者の割合は 73.3%（11/15 例）であり，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．

2.7.4.1.3.1　CPG2-PI 試験

CPG2-PI 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.1-1 に示した．

16 例全例が男性であり，年齢の中央値（範囲）は OP-07 20 U/kg 群及び OP-07 50 U/kg 群でそれぞれ 25.5（21.0～43.0）歳，21.5（20.0～27.0）歳，体重（平均値±標準偏差，以下同様）はそれぞれ 61.11±5.09 kg，60.61±3.96 kg，身長はそれぞれ 168.00±4.32 cm，171.25±5.78 cm であった．

表 2.7.4.1.3.1-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（CPG2-PI 試験，安全性解析対象集団）

項目	区分/統計量	OP-07 20 U/kg（n=8）	OP-07 50 U/kg（n=8）	全体（n=16）
性別 n（%）	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	男性	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
年齢（歳）	測定数	8	8	16
	平均値（標準偏差）	28.0 (7.6)	21.9 (2.2)	24.9 (6.3)
	中央値	25.5	21.5	22.0
	最小値，最大値	21.0, 43.0	20.0, 27.0	20.0, 43.0
	Q1, Q3	23.0, 31.5	20.5, 22.0	21.0, 27.0
体重（kg）	測定数	8	8	16
	平均値（標準偏差）	61.11 (5.09)	60.61 (3.96)	60.86 (4.41)
	中央値	61.75	60.70	61.45
	最小値，最大値	54.60, 66.90	54.30, 66.70	54.30, 66.90
	Q1, Q3	55.95, 66.00	57.95, 63.30	56.85, 64.45
身長（cm）	測定数	8	8	16
	平均値（標準偏差）	168.00 (4.32)	171.25 (5.78)	169.63 (5.21)
	中央値	168.40	169.65	169.65
	最小値，最大値	162.60, 174.20	166.10, 184.80	162.60, 184.80
	Q1, Q3	163.95, 171.25	168.30, 171.60	166.30, 171.25

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR_161214）の表 11.2-1

2.7.4.1.3.2　CPG2-PII 試験

CPG2-PII 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.2-1 に示した．

安全性解析対象集団の延べ 15 例中 9 例（60.0%）が男性であった．年齢の中央値（範囲）は 16.0（1～75）歳であった．原疾患は骨肉腫が 9 例（60.0%）で最も多く，次いで急性リンパ性白血病が 3 例（20.0%），非ホジキンリンパ腫が 1 例（6.7%），その他（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び小脳髄芽腫各 1 例）が 2 例（13.3%）であった．

MTX 排泄遅延の診断時の血漿中 MTX 濃度の中央値（範囲）は 51.000（1.02～692.32）μmol/L であった．OP-07 投与前の最終 LV 投与量の平均値±標準偏差は 16.3680±8.7341 mg/m^2 であった．

表 2.7.4.1.3.2-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（CPG2-PII 試験，安全性解析対象集団）

項目	区分/統計量	OP-07 50 U/kg (n=15) *
性別 n（%）	女性	6 (40.0)
	男性	9 (60.0)
年齢（歳）	測定数	15
	平均値（標準偏差）	20.5 (19.1)
	中央値	16.0
	最小値，最大値	1, 75
年齢 n（%）	0 歳以上 2 歳未満	2 (13.3)
	2 歳以上 10 歳未満	1 (6.7)
	10 歳以上 14 歳未満	2 (13.3)
	14 歳以上 18 歳未満	6 (40.0)
	18 歳以上	4 (26.7)
	0 歳以上 12 歳未満	3 (20.0)
	12 歳以上 18 歳未満	8 (53.3)
	18 歳以上 65 歳未満	3 (20.0)
	65 歳以上	1 (6.7)
体重（kg）	測定数	15
	平均値（標準偏差）	45.73 (21.01)
	中央値	47.00
	最小値，最大値	10.7，78.1
	Q1，Q3	33.20，65.80
身長（cm）	測定数	15
	平均値（標準偏差）	150.41 (31.19)
	中央値	156.00
	最小値，最大値	78.5，177.5
	Q1, Q3	149.20，175.10
原疾患 n（%）	骨肉腫	9 (60.0)
	急性リンパ性白血病	3 (20.0)
	非ホジキンリンパ腫	1 (6.7)
	その他	2 (13.3)
	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1
	小脳髄芽腫	1
薬物アレルギー	無	15 (100.0)
	有	0 (0.0)
MTX 排泄遅延診断時の血漿中 MTX 濃度（μmol/L）	測定数	15
	平均値（標準偏差）	85.411 (171.736)
	中央値	51.000
	最小値，最大値	1.02，692.32
	Q1, Q3	6.960，63.300
OP-07 投与前の最終 LV 投与量（mg/m^2）	測定数	15
	平均値（標準偏差）	16.3680 (8.7341)
	中央値	15.5000
	最小値，最大値	0.000，30.000
	Q1, Q3	15.0000，24.7000

＊：このうち 2 例は 2 回登録された同一被験者.
引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.1-2，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR16.2_Ver.2）の表 16.2-3

2.7.4.1.3.3　OP-07-001 試験

OP-07-001 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.3-1 に示した.

安全性解析対象集団 4 例中 3 例が男性であった．年齢の内訳は[redacted]歳が 2 例，1[redacted]歳及び 7[redacted]

歳が各 1 例であった．原疾患は急性リンパ性白血病が 3 例，非ホジキンリンパ腫が 1 例であった．

MTX 排泄遅延診断時の血中 MTX 濃度は 2.28～3.10 μmol/L の範囲であった．

表 2.7.4.1.3.3-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（OP-07-001 試験，安全性解析対象集団）

被験者識別コード	OP07-01-01	OP07-01-02	OP07-02-01	OP07-02-02
対象疾患名	急性リンパ性白血病	非ホジキンリンパ腫	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病
年齢（歳）	[redacted]	7[redacted]	[redacted]	1[redacted]
性別	男性	男性	女性	男性
体重（kg）	1[redacted].6	6[redacted].2	1[redacted].6	5[redacted].1
身長（cm）	8[redacted].0	16[redacted].0	8[redacted].1	16[redacted].2
BMI > 25 kg/m^2	なし	なし	なし	なし
薬剤アレルギー有無	なし	なし	なし	なし
MTX 投与量（g/m^2）	3.0	3.5	5.0	5.0
MTX 排泄遅延診断時血中 MTX 濃度*（μmol/L）	2.28	2.52	2.68	3.10

*：MTX 排泄遅延診断時の血中 MTX 濃度は施設測定値とする
引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.2-1 から一部改変

2.7.4.1.3.4　PR001-CLN-006 試験

PR001-CLN-006 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.4-1 に示した．

安全性解析対象集団（149 例）の 63.1%が男性であった．年齢の中央値（範囲）は 18.0（0～85）歳であった．被験者の 20.1%が 12 歳未満，14.8%が 65 歳以上であった．原疾患は骨肉腫が 29.5%と最も多く，次いで急性リンパ性白血病が 22.8%，非ホジキンリンパ腫が 22.1%，中枢神経原発悪性リンパ腫が 18.1%の順に多かった．

表 2.7.4.1.3.4-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（PR001-CLN-006 試験，安全性解析対象集団）

項目	区分/統計量	OP-07 50 U/kg (n=149)
性別 n（%）	女性	54 (36.2)
	男性	94 (63.1)
	不明	1 (0.7)
年齢（歳）	測定数	149
	平均値（標準偏差）	31.8 (24.33)
	中央値	18.0
	最小値，最大値	0，　85
年齢 n（%）	12 歳未満	30 (20.1)
	12 歳以上 18 歳未満	42 (28.2)
	18 歳以上 65 歳未満	55 (36.9)
	65 歳以上	22 (14.8)
体重（kg）	測定数	149
	平均値（標準偏差）	67.17 (29.65)
	中央値	68.20
	最小値，最大値	3.5，　155.4
体表面積*（m^2）	測定数	143
	平均値（標準偏差）	1.70 (0.48)
	中央値	1.78
	最小値，最大値	0.25，　2.70
原疾患 n（%）	骨肉腫	44 (29.5)
	急性リンパ性白血病	34 (22.8)
	非ホジキンリンパ腫	33 (22.1)
	中枢神経原発悪性リンパ腫	27 (18.1)
	その他	9 (6.0)
	不明	2 (1.3)
MTX 投与量（g/m^2）	測定数	146
	平均値（標準偏差）	7.52 (6.07)
	中央値	5.00
	最小値，最大値	0.01，　40.00

＊：PR001-CLN-006 試験では Mosteller 式により算出した．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.2.1，Table 14.2.2 から一部改変

2.7.4.1.3.5　PR001-CLN-016 試験

PR001-CLN-016 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.5-1 に示した．

安全性解析対象集団（275 例）の 65.1%が男性であった．年齢の中央値（範囲）は 17.0（0～85）歳であった．被験者の 24.0%が 12 歳未満，17.1%が 65 歳以上であった．原疾患は急性リンパ性白血病が 32.4%と最も多く，次いで骨肉腫が 26.2%，非ホジキンリンパ腫が 23.6%，中枢神経原発悪性リンパ腫が 12.7%の順に多かった．

表 2.7.4.1.3.5-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（PR001-CLN-016 試験，安全性解析対象集団）

項目	区分/統計量	OP-07 50 U/kg （n=275）
性別 n（%）	女性 男性	96 (34.9) 179 (65.1)
年齢 （歳）	測定数 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	275 31.3 (25.43) 17.0 0，　85
年齢 n（%）	12 歳未満 12 歳以上 18 歳未満 18 歳以上 65 歳未満 65 歳以上	66 (24.0) 74 (26.9) 88 (32.0) 47 (17.1)
体重 （kg）	測定数 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	273 67.41 (32.40) 67.30 5.3，　181.3
体表面積* （m^2）	測定数 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	274 1.67 (0.54) 1.78 0.30，　2.81
原疾患 n（%）	急性リンパ性白血病 骨肉腫 非ホジキンリンパ腫 中枢神経原発悪性リンパ腫 その他 不明	89 (32.4) 72 (26.2) 65 (23.6) 35 (12.7) 13 (4.7) 1 (0.4)
体表面積で補正した MTX 投与量 （g/m^2）	測定数 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	274 7.13 (4.94) 5.00 0.70，　20.00

＊：PR001-CLN-016 試験の治験実施計画書改訂 2 以前に組み入れられた被験者では Mosteller 式により算出し，改訂 2 以降に組み入れられた被験者では症例報告書に記録された結果（原則として Mosteller 式により算出）を用いた．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.1.3.1，Table 14.2.1 から一部改変

2.7.4.1.3.6　PR001-CLN-005 試験

PR001-CLN-005 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.6-1 に示した．

全 12 例のうち 8 例は腎機能が正常であり，4 例は腎機能障害があった．9 例が男性（腎機能が正常な被験者 6 例，腎機能障害を有する被験者 3 例）であり，全体で年齢の範囲は 22～51 歳であった．9 例が黒人で 3 例が白人であった．

表 2.7.4.1.3.6-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（PR001-CLN-005 試験，安全性解析対象集団）

項目	区分/統計量	腎機能が正常な被験者（n=8）	腎機能障害を有する被験者（n=4）
性別 n（%）	女性	2 (25)	1 (25)
	男性	6 (75)	3 (75)
年齢（歳）	n	8	4
	平均値（標準偏差）	39 (10.2)	41 (7.8)
	中央値	42	41
	最小値，最大値	22， 50	32， 51
人種 n（%）	黒人	6 (75)	3 (75)
	白人	2 (25)	1 (25)
体重（kg）	n	8	4
	平均値（標準偏差）	88.3 (18.44)	89.2 (15.74)
	中央値	83.4	87.5
	最小値，最大値	67.4， 114.7	75.3， 106.5

引用元：5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.1-1

2.7.4.1.3.7 PR001-CLN-010 試験

PR001-CLN-010 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.7-1 に示した．

6 例全例が白人男性であり，年齢の中央値（範囲）は 39（20～57）歳，体格指数（BMI）の平均値±標準偏差は 25±2.9 kg/m^2 であった．

表 2.7.4.1.3.7-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（PR001-CLN-010 試験，安全性解析対象集団）

項目	区分/統計量	全体（n=6）
性別，n（%）	男性	6 (100)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	38 (16.6)
	中央値	39
	最小値，最大値	20， 57
人種，n（%）	白人	6 (100)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	76.2 (8.53)
	中央値	77.6
	最小値，最大値	63.2， 85.1
身長（cm）	平均値（標準偏差）	175 (2.6)
	中央値	175
	最小値，最大値	173， 179
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	25 (2.9)
	中央値	24
	最小値，最大値	21， 28

引用元：5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.1，Table 1

2.7.4.1.3.8 PR001-CLN-017 試験

PR001-CLN-017 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.8-1 に示した．

OP-07 50 U/kg+LV 群 11 例のうち男性及び白人共に 6 例（54.5%）であった．年齢の中央

値（範囲）は 18.0（10～84）歳であった．なお，MTX 排泄遅延が認められなかったために OP-07 が投与されなかった LV 単独投与群（9 例）では，年齢分布は OP-07 50 U/kg+LV 群よりも低く中央値（範囲）は 9（7～31）歳であり，LV 投与前のクレアチニンクリアランスは OP-07 50 U/kg+LV 群における OP-07 投与前のクレアチニンクリアランスよりも高く，平均値±標準偏差は 197.59±55.04 mL/min であった．その他の被験者背景項目に，OP-07 50 U/kg+LV 群と LV 単独投与群で大きな違いはなかった．なお，本試験の選択基準に，体重が 23 kg 以上であること及び Eastern Cooperative Oncology Group の performance status が 0～2 であることが含まれていた．

表 2.7.4.1.3.8-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（PR001-CLN-017 試験，安全性解析対象集団）

項目	区分	OP-07 50 U/kg+LV（n=11）
性別 n（%）	女性 男性	5 (45.5) 6 (54.5)
年齢 （歳）	測定数 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	11 26.4 (22.07) 18.0 10，　84
年齢 n（%）	12 歳未満 12 歳以上 18 歳未満 18 歳以上 65 歳未満 65 歳以上	1 (9.1) 4 (36.4) 5 (45.5) 1 (9.1)
人種 n（%）	白人/白人系 アメリカンインディアン/アラスカ先住民 アジア人 黒人/アフリカ系米国人 その他	6 (54.5) 2 (18.2) 1 (9.1) 1 (9.1) 1 (9.1)
OP-07 投与前の クレアチニンクリアランス*1 （mL/min）	測定数 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	11 61.19 (21.76) 59.71 24.55，　111.04
原疾患 n（%）	骨肉腫 非ホジキンリンパ腫 急性リンパ性白血病 中枢神経原発悪性リンパ腫	5 (45.5) 3 (27.3) 2 (18.2) 1 (9.1)
OP-07 投与前の 血漿中 MTX 濃度*2 （μmol/L）	測定数 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	11 34.58 (48.59) 7.80 0.15，　158.12

＊1：体表面積の記録がない場合は Mosteller 式により算出した．
＊2：院内測定結果．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 5

2.7.4.2　有害事象

有害事象は，PR001-CLN-005 試験以外の 7 試験で発現し，試験ごとの有害事象の発現割合は 50.0～100.0%の範囲で，試験ごとの副作用の発現割合は 0～25.0%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，MTX 療法後の被験者を対象とした試験

のみで発現し，試験ごとの発現割合はそれぞれ 33.9～100.0%，0～35.6%の範囲であった．

各試験の結果を解析項目ごとに以下に要約した．

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1　CPG2-PI 試験

CPG2-PI 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.1-1 に示した．

有害事象は全体で 16 例中 11 例（68.8%）に認められ，投与群別では，OP-07 20 U/kg 群で 8 例中 6 例（75.0%），OP-07 50 U/kg 群で 8 例中 5 例（62.5%）に認められた．死亡，重篤な有害事象及び用量制限毒性はいずれも認められなかった．用量制限毒性の有無は 1 回目の OP-07 投与 7～10 日後に確認し，以下のいずれかに該当する場合に用量制限毒性ありと判定することとした．

・2 日以上続く Grade 2 以上の有害事象

・Grade 3 又は 4 の有害事象

・原因によらない死亡

OP-07 との因果関係がある有害事象及び Grade 3 以上の有害事象はなかった．

表 2.7.4.2.1.1.1-1　有害事象の要約（CPG2-PI 試験，安全性解析対象集団）

	OP-07 20 U/kg （n=8） n（%）	OP-07 50 U/kg （n=8） n（%）	全体 （n=16） n（%）
有害事象	6 (75.0)	5 (62.5)	11 (68.8)
用量制限毒性	0	0	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
Grade 3 以上の有害事象	0	0	0
副作用	0	0	0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR_161214）の表 12.2-2，5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 3，表 6 から一部改変

2.7.4.2.1.1.2　CPG2-PII 試験

CPG2-PII 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.2-1 に示した．

有害事象は 15 例全例（100.0%）に発現した．死亡は認められなかった．重篤な有害事象は 5 例（33.3%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は 13 例（86.7%），副作用は 2 例（13.3%）に認められた．

表 2.7.4.2.1.1.2-1　有害事象の要約（CPG2-PII 試験，安全性解析対象集団）

	OP-07 50 U/kg （n=15） n（%）
有害事象	15 (100.0)
死亡	0
重篤な有害事象	5 (33.3)
Grade 3 以上の有害事象	13 (86.7)
副作用	2 (13.3)
重篤な副作用	0
Grade 3 以上の副作用	0

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-2，表 14.4-18，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験 CSR_補遺）の表 14.4-4b

2.7.4.2.1.1.3　OP-07-001 試験

OP-07-001 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.3-1 に示した．

有害事象は 4 例全例（100.0%）に発現した．死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．Grade 3 以上の有害事象は 4 例全例（100.0%），副作用は 1 例（25.0%）に認められた．

表 2.7.4.2.1.1.3-1　有害事象の要約（OP-07-001 試験，安全性解析対象集団）

	OP-07 50 U/kg （n=4） n（%）
有害事象	4 (100.0)
死亡	0
重篤な有害事象	0
Grade 3 以上の有害事象	4 (100.0)
副作用	1 (25.0)
重篤な副作用	0
Grade 3 以上の副作用	0

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-1，表 14.3-2，表 14.3-4

2.7.4.2.1.1.4　PR001-CLN-006 試験

PR001-CLN-006 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.4-1 に示した．

有害事象は 149 例中 131 例（87.9%）に発現した．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，3 例が OP-07 投与後の経過日数が不明の死亡であった．重篤な有害事象は 53 例（35.6%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は 108 例（72.5%），副作用は 20 例（13.4%）に認められた．

表 2.7.4.2.1.1.4-1　有害事象の要約（PR001-CLN-006 試験，安全性解析対象集団）

	OP-07 50 U/kg （n=149） n（%）
有害事象	131 (87.9)
死亡*	18 (12.1)
重篤な有害事象	53 (35.6)
Grade 3 以上の有害事象	108 (72.5)
副作用	20 (13.4)
重篤な副作用	5 (3.4)
Grade 3 以上の副作用	7 (4.7)

＊：このうち 7 例が OP-07 最終投与 30 日後までの死亡，3 例が OP-07 投与後の経過日数が不明の死亡であった．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.1a，Table 14.8.2a，Table 14.8.3.1，Table 14.8.3.3，Table 14.8.4a，Table 14.8.5.1，Table 14.9.1

2.7.4.2.1.1.5　PR001-CLN-016 試験

PR001-CLN-016 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.5-1 に示した．

副作用は 275 例中 17 例（6.2%）に発現した．OP-07 との因果関係に関わらず，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．重篤な副作用は 1 例（0.4%）に認められた．Grade 3 以上の副作用は 3 例（1.1%）に認められた．

表 2.7.4.2.1.1.5-1　有害事象の要約（PR001-CLN-016 試験，安全性解析対象集団）

	OP-07 50 U/kg （n=275） n（%）
有害事象	66 (58.9)*1
死亡	43 (15.6)*2
重篤な有害事象	19 (17.0)*1
Grade 3 以上の有害事象	38 (33.9)*1
副作用	17 (6.2)
重篤な副作用	1 (0.4)
Grade 3 以上の副作用	3 (1.1)

＊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 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．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.1，Table 14.3.2，Table 14.3.4，Table 14.3.6，Table 14.3.7，Table 14.3.9，Table 14.3.10

2.7.4.2.1.1.6　PR001-CLN-005 試験

PR001-CLN-005 試験で有害事象は認められなかった．

2.7.4.2.1.1.7　PR001-CLN-010 試験

PR001-CLN-010 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.7-1 に示した．

有害事象は，OP-07 50 U/kg+LV 投与時及びプラセボ+LV 投与時それぞれ 6 例中 3 例（50.0%），

副作用はそれぞれ 1 例（16.7%）に発現した．死亡，重篤な有害事象及び中等度以上の有害事象はいずれも認められなかった．

表 2.7.4.2.1.1.7-1　有害事象の要約（PR001-CLN-010 試験，安全性解析対象集団）

	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	3 (50.0)	3 (50.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
中等度以上の有害事象	0	0
副作用	1 (16.7)	1 (16.7)

引用元：5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 1 から一部改変

2.7.4.2.1.1.8　PR001-CLN-017 試験

PR001-CLN-017 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.8-1 に示した．

有害事象は 11 例中 7 例（63.6%）に発現した．肝不全により 1 例（9.1%）が死亡した．ただし，この死亡は OP-07 投与 31 日後以降に認められた（2.7.6.7.2.3.3.1 参照）．重篤な有害事象は 3 例（27.3%）に認められた．このうち 1 例は肝不全により死亡した被験者で，OP-07 投与 31 日後以降の発現であった．Grade 3 以上の有害事象は 7 例（63.6%），副作用は 1 例（9.1%）に認められた．

なお，MTX 排泄遅延が認められなかったために OP-07 が投与されなかった LV 単独投与群（9 例，最後の本試験手順（採血）実施から 24 時間後（重篤な有害事象は 7 日後）までの有害事象を収集）では有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2.1.1.8-1　有害事象の要約（PR001-CLN-017 試験，安全性解析対象集団）

	OP-07 50 U/kg+LV （n=11） n（%）
有害事象	7 (63.6)
死亡*1	1 (9.1)
重篤な有害事象*2	3 (27.3)
Grade 3 以上の有害事象	7 (63.6)
副作用	1 (9.1)
重篤な副作用	0
Grade 3 以上の副作用	0

＊1：OP-07 投与 31 日後以降の死亡であった．
＊2：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：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 15，Table 16，Table 17，5.3.3.4-2（pr001-cln-017-e3-16-2-07）の Listing 16.2.3.1

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1　有害事象

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（合

算の発現割合が 10%以上）有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.2.1-1 に，各試験の全ての有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-1（付録）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（合算の発現割合が 10%以上）有害事象は，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）．

表 2.7.4.2.1.2.1-1 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（合算の発現割合が 10%以上）有害事象の発現割合（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 2.7.4.7-1 から改変

2.7.4.2.1.2.1.1 CPG2-PI 試験

CPG2-PI 試験の全ての投与群別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.2.1.1-1 に示した．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からの逸脱によるものであった．

有害事象は 16 例中 11 例（68.8%）に認められた．全体で比較的よく見られた有害事象（全体で 2 例以上に発現）は，貧血，ヘマトクリット減少及び蛋白尿（各 3 例），血小板数減少及び急性腎障害（各 2 例）であった．OP-07 20 U/kg 群よりも OP-07 50 U/kg 群で多く認められた有害事象は，血中ビリルビン増加及び高カリウム血症（それぞれ 20 U/kg 群 0/8 例，50 U/kg 群 1/8 例），蛋白尿（20 U/kg 群 1/8 例，50 U/kg 群 2/8 例）であった．OP-07 20 U/kg 群よりも OP-07 50 U/kg 群で 2 例以上多く認められた有害事象はなかった．

表 2.7.4.2.1.2.1.1-1 投与群別の有害事象の発現割合（CPG2-PI 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT（記載事象名）	OP-07 20 U/kg （n=8） n（%）	OP-07 50 U/kg （n=8） n（%）	全体 （n=16） n（%）
有害事象発現例数	6 (75.0)	5 (62.5)	11 (68.8)
血液およびリンパ系障害	**3 (37.5)**	**0**	**3 (18.8)**
貧血（ヘモグロビン低下）	3 (37.5)	0	3 (18.8)
臨床検査	**4 (50.0)**	**2 (25.0)**	**6 (37.5)**
血中ビリルビン増加（総ビリルビン増加）	0	1 (12.5)	1 (6.3)
ヘマトクリット減少（ヘマトクリット低下）	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (18.8)
血小板数減少（血小板数減少）	2 (25.0)	0	2 (12.5)
白血球数減少（白血球数減少）	1 (12.5)	0	1 (6.3)
代謝および栄養障害	**2 (25.0)**	**1 (12.5)**	**3 (18.8)**
高カリウム血症（カリウム増加）	0	1 (12.5)	1 (6.3)
高トリグリセリド血症（TG 上昇）	1 (12.5)	0	1 (6.3)
低ナトリウム血症（ナトリウム低下）	1 (12.5)	0	1 (6.3)
腎および尿路障害	**2 (25.0)**	**3 (37.5)**	**5 (31.3)**
蛋白尿（尿タンパク）	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (18.8)
急性腎障害（クレアチニン低下）	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 3，表 4，表 5

2.7.4.2.1.2.1.2 CPG2-PII 試験

CPG2-PII 試験の比較的よく見られた（発現割合が 10%以上）有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.2.1.2-1 に示した．

CPG2-PII 試験で有害事象は 15 例全例（100.0%）に認められた．比較的よく見られた（2 例以上に発現）有害事象は，貧血（11 例），血小板数減少及び低アルブミン血症（各 9 例），白血球数減少及び好中球数減少（各 8 例），低ナトリウム血症（7 例），低カリウム血症及び高血圧（各 6 例），嘔吐，口内炎，血中クレアチニン増加，体重減少及び低カルシウム血症（各 5 例），発熱性好中球減少症，下痢，発熱及び低リン酸血症（各 4 例），悪心，便秘及び血中ビリルビン増加（各 3 例），腹痛，限局性浮腫，尿中 β2 ミクログロブリン増加，食欲減退，高カリウム血症，頭痛，咳嗽，鼻出血及びしゃっくり（各 2 例）であった．

表 2.7.4.2.1.2.1.2-1　比較的よく見られた（発現割合が 10%以上）有害事象の発現割合（CPG2-PII 試験，安全性解析対象集団）

PT	OP-07 50 U/kg（n=15）n（%）
有害事象発現例数	15 (100.0)
貧血	11 (73.3)
血小板数減少	9 (60.0)
低アルブミン血症	9 (60.0)
白血球数減少	8 (53.3)
好中球数減少	8 (53.3)
低ナトリウム血症	7 (46.7)
低カリウム血症	6 (40.0)
高血圧	6 (40.0)
嘔吐	5 (33.3)
口内炎	5 (33.3)
血中クレアチニン増加	5 (33.3)
体重減少	5 (33.3)
低カルシウム血症	5 (33.3)
発熱性好中球減少症	4 (26.7)
下痢	4 (26.7)
発熱	4 (26.7)
低リン酸血症	4 (26.7)
悪心	3 (20.0)
便秘	3 (20.0)
血中ビリルビン増加	3 (20.0)
腹痛	2 (13.3)
限局性浮腫	2 (13.3)
尿中 β2 ミクログロブリン増加	2 (13.3)
食欲減退	2 (13.3)
高カリウム血症	2 (13.3)
頭痛	2 (13.3)
咳嗽	2 (13.3)
鼻出血	2 (13.3)
しゃっくり	2 (13.3)

引用元：表 2.7.4.7-1 から改変

2.7.4.2.1.2.1.3　OP-07-001 試験

OP-07-001 試験の全ての有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.2.1.3-1 に示した．

OP-07-001 試験の有害事象は 4 例全例（100.0%）に認められた．比較的よく見られた（2 例以上に発現）有害事象は，発熱，白血球数減少及び好中球数減少（各 2 例）であった．

表 2.7.4.2.1.2.1.3-1 有害事象の発現割合（OP-07-001 試験，安全性解析対象集団）

PT	OP-07 50 U/kg （n=4） n（%）
有害事象発現例数	4 (100.0)
発熱	2 (50.0)
白血球数減少	2 (50.0)
好中球数減少	2 (50.0)
貧血	1 (25.0)
下痢	1 (25.0)
口唇炎	1 (25.0)
口腔障害	1 (25.0)
血小板数減少	1 (25.0)
低カリウム血症	1 (25.0)
高尿酸血症	1 (25.0)
頭痛	1 (25.0)
不眠症	1 (25.0)

引用元：表 2.7.4.7-1 から改変

2.7.4.2.1.2.1.4 PR001-CLN-006 試験

PR001-CLN-006 試験の比較的よく見られた（発現割合が 10%以上）有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.2.1.4-1 に示した．

PR001-CLN-006 試験の有害事象は 149 例中 131 例（87.9%）に認められた．比較的よく見られた（発現割合が 10%以上）有害事象は，腎障害（38.9%），嘔吐及び悪心（各 29.5%），口内炎（27.5%），下痢（16.8%）であった．

表 2.7.4.2.1.2.1.4-1 比較的よく見られた（発現割合が 10%以上）有害事象の発現割合（PR001-CLN-006 試験，安全性解析対象集団）

PT	OP-07 50 U/kg （n=149） n（%）
有害事象発現例数	131 (87.9)
腎障害	58 (38.9)
嘔吐	44 (29.5)
悪心	44 (29.5)
口内炎	41 (27.5)
下痢	25 (16.8)

引用元：表 2.7.4.7-1 から改変

2.7.4.2.1.2.1.5 PR001-CLN-016 試験

PR001-CLN-016 試験では，治験実施計画書の改訂 2 までは副作用のみを収集していたため，全例での有害事象の発現割合は算出できなかった．有害事象は，改訂 2 以降に組み入れられた 112 例中 66 例（58.9%）に認められた．比較的よく見られた（発現割合が 5%以上）有害事象は，低カリウム血症（9.8%），貧血，高血圧及び発熱（各 8.9%），高血糖（8.0%），血小板減少症及び嘔吐（各 7.1%），低マグネシウム血症，白血球減少症，粘膜の炎症及び好中球減少症（各 6.3%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，ヘモグロビン減少，低ア

ルブミン血症及び血小板数減少（各 5.4%）であった.

2.7.4.2.1.2.1.6 PR001-CLN-005 試験

PR001-CLN-005 試験で有害事象は認められなかった.

2.7.4.2.1.2.1.7 PR001-CLN-010 試験

PR001-CLN-010 試験の全ての投与別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.2.1.7-1 に示した.

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 投与時に比較的よく見られた（2 例以上に発現）有害事象は，味覚異常（2 例）であった．本事象はプラセボ+LV 投与時にも同じ被験者（被験者番号 4 及び 5）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かった.

表 2.7.4.2.1.2.1.7-1 投与別の有害事象の発現割合（PR001-CLN-010 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	OP-07 50 U/kg+LV 投与 （n=6） n（%）	プラセボ+LV 投与 （n=6） n（%）
有害事象発現例数	3 (50.0)	3 (50.0)
神経系障害	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**
味覚異常	2 (33.3)	2 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
疲労	0	1 (16.7)
注射部位知覚異常	0	1 (16.7)
注射部位疼痛	1 (16.7)	1 (16.7)

引用元：5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Table 11-2 から一部改変

2.7.4.2.1.2.1.8 PR001-CLN-017 試験

PR001-CLN-017 試験の比較的よく見られた（発現割合が 10%以上）有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.2.1.8-1 に示した.

PR001-CLN-017 試験で有害事象は 11 例中 7 例（63.6%）に認められた．比較的よく見られた（2 例以上に発現）有害事象は，好中球減少症（4 例），白血球減少症及び高血圧（各 3 例），血小板減少症，発熱性好中球減少症，粘膜の炎症，ヘモグロビン減少，低カリウム血症及び低カルシウム血症（各 2 例）であった．なお，MTX 排泄遅延が認められなかったために OP-07 が投与されなかった LV 単独投与群（9 例）で，有害事象は認められなかった.

表 2.7.4.2.1.2.1.8-1 比較的よく見られた（発現割合が 10%以上）有害事象の発現割合（PR001-CLN-017 試験，安全性解析対象集団）

PT	OP-07 50 U/kg+LV（n=11）n（%）
有害事象発現例数	7 (63.6)
好中球減少症	4 (36.4)
白血球減少症	3 (27.3)
高血圧	3 (27.3)
血小板減少症	2 (18.2)
発熱性好中球減少症	2 (18.2)
粘膜の炎症	2 (18.2)
ヘモグロビン減少	2 (18.2)
低カリウム血症	2 (18.2)
低カルシウム血症	2 (18.2)

引用元：表 2.7.4.7-1 から改変

2.7.4.2.1.2.2 副作用（OP-07 と因果関係のある有害事象）

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（合算の発現割合が 1%以上）副作用の発現割合を表 2.7.4.2.1.2.2-1 に，各試験の全ての副作用の発現割合を表 2.7.4.7-2（付録）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．

表 2.7.4.2.1.2.2-1 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（合算の発現割合が 1%以上）副作用の発現割合（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 2.7.4.7-2 から改変

2.7.4.2.1.2.2.1 CPG2-PI 試験

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．

2.7.4.2.1.2.2.2 CPG2-PII 試験

CPG2-PII 試験で副作用は 15 例中 2 例（13.3%）に認められ，その内訳は血中ビリルビン増加及び過敏症が各 1 例であった．

2.7.4.2.1.2.2.3 OP-07-001 試験

OP-07-001 試験で副作用は 4 例中 1 例（25.0%，頭痛）に認められた.

2.7.4.2.1.2.2.4 PR001-CLN-006 試験

PR001-CLN-006 試験で副作用は 149 例中 20 例（13.4%）に認められた．最も多かった副作用は錯感覚（4.0%）であり，次いで潮紅（2.7%），血小板数減少及び白血球数減少（各 2.0%）であった.

2.7.4.2.1.2.2.5 PR001-CLN-016 試験

PR001-CLN-016 試験で副作用は 275 例中 17 例（6.2%）に認められた．最も多かった副作用は嘔吐（1.1%）であった.

2.7.4.2.1.2.2.6 PR001-CLN-005 試験

PR001-CLN-005 試験で有害事象は認められなかった.

2.7.4.2.1.2.2.7 PR001-CLN-010 試験

PR001-CLN-010 試験の全ての投与別の副作用の発現割合を表 2.7.4.2.1.2.2.7-1 に示した.

副作用は，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 1 例（16.7%）に認められた．いずれも注射部位疼痛であり，同一被験者に認められた.

表 2.7.4.2.1.2.2.7-1 投与別の副作用の発現割合（PR001-CLN-010 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	OP-07 50 U/kg+LV 投与 （n=6） n（%）	プラセボ+LV 投与 （n=6） n（%）
副作用発現例数	1 (16.7)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
注射部位疼痛	1 (16.7)	1 (16.7)

引用元：5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Table 11-3，Table 11-4 から一部改変

2.7.4.2.1.2.2.8 PR001-CLN-017 試験

PR001-CLN-017 試験で副作用は 11 例中 1 例（9.1%）に認められた．副作用は錯感覚，感覚鈍麻，灼熱感及び潮紅であり，いずれの事象も同一被験者の 1 回目の OP-07 投与日に発現し，同日に消失した．いずれの事象も Grade 1 又は 2 であり，治験依頼者のレビューでは，注入に伴う急性反応である可能性が考えられた．本被験者では 1 回目の OP-07 投与 2 日後に 2 回目が投与され，2 回目投与で有害事象は報告されなかった.

2.7.4.2.1.2.3 重症度別の有害事象

各試験の Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合をそれぞれ表 2.7.4.7-3，表

2.7.4.7-4（付録）に，Grade 4 以上の有害事象及び副作用の発現割合をそれぞれ表 2.7.4.7-5，表 2.7.4.7-6（付録）に示した．

2.7.4.2.1.2.3.1　CPG2-PI 試験

CPG2-PI 試験で認められた有害事象はいずれも Grade 1 であった．

2.7.4.2.1.2.3.2　CPG2-PII 試験

CPG2-PII 試験で Grade 3 以上の有害事象は 15 例中 13 例（86.7%）に認められ，Grade 3 以上の副作用は認められなかった．

主な Grade 3 以上の有害事象（2 例以上に発現，以下同様）は，貧血（9 例），血小板数減少及び好中球数減少（各 6 例），白血球数減少（5 例），発熱性好中球減少症及び低カリウム血症（各 4 例），高血圧（3 例），低カルシウム血症（2 例）であった．

主な Grade 4 以上の有害事象は，血小板数減少（6 例），好中球数減少（5 例），白血球数減少（4 例），低カリウム血症（2 例）であった．

2.7.4.2.1.2.3.3　OP-07-001 試験

OP-07-001 試験で Grade 3 以上の有害事象は 4 例全例（100.0%）に認められ，Grade 3 以上の副作用は認められなかった．

Grade 3 以上の有害事象は，好中球数減少（2 例），貧血，低カリウム血症及び白血球数減少（各 1 例）であった．

Grade 4 以上の有害事象は，好中球数減少（2 例）であった．

2.7.4.2.1.2.3.4　PR001-CLN-006 試験

PR001-CLN-006 試験の Grade 3 以上（又は重症度不明）の有害事象は 149 例中 108 例（72.5%），Grade 3 以上（又は重症度不明）の副作用は 7 例（4.7%）に認められた．

主な Grade 3 以上（又は重症度不明）の有害事象（発現割合が 5%以上，以下同様）は，腎障害（26.8%），嘔吐（10.1%），悪心及び口内炎（各 8.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ異常（6.7%），貧血（6.0%），好中球数異常（5.4%）であった．Grade 3 以上（又は重症度不明）の副作用は，いずれも 1 又は 2 例での発現であった．

主な Grade 4 以上の有害事象は，腎障害（7.4%）であった．腎障害はいずれも治験薬との因果関係が否定された．

2.7.4.2.1.2.3.5　PR001-CLN-016 試験

PR001-CLN-016 試験の Grade 3 以上（又は重症度不明）の有害事象は改訂 2 以降に組み入れられた 112 例中 38 例（33.9%），Grade 3 以上（又は重症度不明）の副作用は 275 例中 3 例（1.1%）に認められた．

Grade 3 以上（又は重症度不明）の有害事象は，いずれも発現割合が 5%未満であった．最

も多かった Grade 3 以上（又は重症度不明）の有害事象は，好中球減少症及び低カリウム血症（各 5/112 例，4.5%）であった．最も多かった Grade 3 以上（又は重症度不明）の副作用は疲労（2/275 例，0.7%）であった．ただし，Grade 3 以上の疲労が認められた 2 例のうち 1 例は，重症度が不明であったため Grade 3 以上として集計されたものであった．

最も多かった Grade 4 以上の有害事象は，血中クレアチニン増加，血小板減少症，死亡，呼吸不全，リンパ腫（各 2/112 例，1.8%）であった．Grade 4 の副作用は心停止及び呼吸不全であり，同一被験者（1/275 例，0.4%）での発現であった．

2.7.4.2.1.2.3.6 PR001-CLN-005 試験

PR001-CLN-005 試験で有害事象は認められなかった．

2.7.4.2.1.2.3.7 PR001-CLN-010 試験

PR001-CLN-010 試験で認められた有害事象はいずれも軽度であった．

2.7.4.2.1.2.3.8 PR001-CLN-017 試験

PR001-CLN-017 試験で Grade 3 以上の有害事象は 11 例中 7 例（63.6%）に認められた．Grade 3 以上の副作用は認められなかった．

主な Grade 3 以上の有害事象（2 例以上に発現，以下同様）は，好中球減少症（4 例），発熱性好中球減少症，白血球減少症，低カリウム血症及び粘膜の炎症（各 2 例）であった．

主な Grade 4 以上の有害事象は好中球減少症（3 例），白血球減少症（2 例）であった．

2.7.4.2.1.3 死亡

PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験で死亡（OP-07 最終投与 31 日後以降の死亡を含む）が認められた．死亡被験者の叙述は 2.7.6 に記載した．なお，CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験では死亡した被験者はいなかった．

2.7.4.2.1.3.1 PR001-CLN-006 試験

PR001-CLN-006 試験の死亡した被験者の一覧を表 2.7.4.2.1.3.1-1 に示した．一覧には，各被験者で認められた重篤な有害事象及び重要な有害事象を含めた．

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．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．

表 2.7.4.2.1.3.1-1 死亡した被験者の一覧（PR001-CLN-006 試験，登録された全被験者）（次頁に続く）

被験者番号/年齢（歳）/原疾患	MTX 投与量（g/m^2）	OP-07 投与量（U/kg）	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1	重篤な有害事象及び重要な有害事象（PT）	OP-07 との因果関係	致死性	OP-07 初回投与から発現までの日数*1
OP-07 最終投与 30 日後までに死亡した被験者							
03-0248/5■/中枢神経原発悪性リンパ腫	3.50	50.14	24/22	神経系障害	関係ない	非致死的	3
				腎障害	関係ない	非致死的	3
				死亡	関係ない	致死的	22
03-0250/7■/中枢神経原発悪性リンパ腫	3.00	50.00	6/4	白血球数減少	関係ない	非致死的	1
				腎障害	関係ない	非致死的	2
				多臓器不全	関係ない	致死的	4
03-0275/4■/非ホジキンリンパ腫	1.00	52.63	8/5	エンテロコッカス検査陽性	関係ない	致死的	不明
				心室壁運動低下	不明	非致死的	不明
				駆出率減少	不明	非致死的	不明
				精神状態変化	不明	非致死的	不明
				口内炎	関係ない	非致死的	1
				敗血症性ショック	不明	非致死的	3
				神経系障害	関係ない	非致死的	3
				心室性頻脈	ありそうな	非致死的	3
				好中球減少性敗血症	不明	致死的	5
				徐脈	不明	非致死的	5
				呼吸障害	不明	非致死的	5
				低血圧	不明	非致死的	5
03-0293/5■/骨肉腫	9.17	20.83	17/6	血液障害	関係ない	非致死的	1
				発熱性好中球減少症	関係ない	非致死的	1
				口内炎	関係ない	非致死的	1
				腎障害	関係ない	非致死的	1
				呼吸性アシドーシス	関係ない	致死的	1
				悪性新生物進行	関係ない	致死的	8
				呼吸性アシドーシス	関係ない	非致死的	8
				死亡	関係ない	致死的	8
03-0303/6■/非ホジキンリンパ腫	18.00	不明	12/7	骨髄障害	関係ない	非致死的	1
				心房細動	関係ない	非致死的	3
				死亡	不明	致死的	7

表 2.7.4.2.1.3.1-1　死亡した被験者の一覧（PR001-CLN-006 試験，登録された全被験者）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/原疾患	MTX 投与量（g/m^2）	OP-07 投与量（U/kg）	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1	重篤な有害事象及び重要な有害事象（PT）	OP-07 との因果関係	致死性	OP-07 初回投与から発現までの日数*1
OP-07 最終投与 30 日後までに死亡した被験者（続き）							
03-0308/4[redacted]/骨肉腫	16.00	24.10	16/11	死亡	不明	致死的	13
03-0328/7[redacted]/中枢神経原発悪性リンパ腫	3.50	32.28	21/19	急性心筋梗塞	不明	致死的	19*2
				うっ血性心不全	不明	致死的	19*2
				敗血症	不明	致死的	19*2
				腎障害	関係ない	致死的	19*2
OP-07 最終投与 31 日後以降に死亡した被験者							
03-0231/8[redacted]/非ホジキンリンパ腫	3.36	50.61	130/125	嚥下障害	不明	非致死的	不明
				腸球菌性尿路感染	不明	非致死的	不明
				嗜眠	不明	非致死的	不明
				誤嚥	不明	非致死的	不明
				口内炎	関係ない	非致死的	1
				腎障害	関係ない	非致死的	1
				深部静脈血栓症	関係ない	非致死的	16
				血中甲状腺刺激ホルモン増加	関係ない	非致死的	27
				高カルシウム血症	不明	非致死的	30
				死亡	不明	致死的	125
03-0256/6[redacted]/陰茎扁平上皮癌	1.50	33.78	46/42	悪性新生物進行	関係ない	致死的	42
03-0270/[redacted]/骨肉腫	20.00	50.00	525/523	下痢	関係ない	非致死的	5
				悪心	関係ない	非致死的	5
				嘔吐	関係ない	非致死的	5
				死亡	不明	致死的	523
03-0277/2[redacted]/その他*3	1.25	49.73	88/85	悪性新生物進行	関係ない	致死的	85
03-0292/8[redacted]/中枢神経原発悪性リンパ腫	8.00	39.60	82/82*4	死亡	不明	致死的	82

表 2.7.4.2.1.3.1-1　死亡した被験者の一覧（PR001-CLN-006 試験，登録された全被験者）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/原疾患	MTX 投与量（g/m²）	OP-07 投与量（U/kg）	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1	重篤な有害事象及び重要な有害事象（PT）	OP-07 との因果関係	致死性	OP-07 初回投与から発現までの日数*1
OP-07 最終投与 31 日後以降に死亡した被験者（続き）							
03-0325/7[redacted]/中枢神経原発悪性リンパ腫	6.00	26.56	153/151	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	関係ない	非致死的	1
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	関係ない	非致死的	1
				血中ビリルビン異常	関係ない	非致死的	1
				ヘモグロビン異常	関係ない	非致死的	5
				血小板障害	関係ない	非致死的	7
				死亡	不明	致死的	151
03-0357/5[redacted]/中枢神経原発悪性リンパ腫	0.80	28.21	86/85	腎障害	関係ない	非致死的	1
				疲労	関係ない	非致死的	1
				背部痛	関係ない	非致死的	4
				神経系障害	関係ない	非致死的	13
				死亡	不明	致死的	85
03-0392/1[redacted]/骨肉腫	12.00	52.63	272/268	口内炎	関係ない	非致死的	1
				下痢	関係ない	非致死的	6
				死亡	不明	致死的	270
03-2670/7[redacted]/中枢神経原発悪性リンパ腫	8.00	49.71	67/63	死亡	関係ない	致死的	63

表 2.7.4.2.1.3.1-1　死亡した被験者の一覧（PR001-CLN-006 試験，登録された全被験者）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/原疾患	MTX 投与量（g/m²）	OP-07 投与量（U/kg）	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1	重篤な有害事象及び重要な有害事象（PT）	OP-07 との因果関係	致死性	OP-07 初回投与から発現までの日数*1
OP-07 投与から死亡までの日数が報告されていない被験者							
03-0343/5[redacted]/ 中枢神経原発悪性リンパ腫	4.69	不明*5	- / -	好中球減少症	関係ない	非致死的	不明
				限局性感染	関係ない	致死的	不明
				気道感染	関係ない	非致死的	不明
				神経系障害	関係ない	非致死的	不明
				腎障害	関係ない	非致死的	不明
				呼吸不全	関係ない	非致死的	不明
03-0348[redacted]/ 非ホジキンリンパ腫	5.00	不明*5	- / -	骨髄毒性	関係ない	致死的	不明
				粘膜の炎症	関係ない	致死的	不明
				肺毒性	関係ない	致死的	不明
				皮膚毒性	関係ない	致死的	不明

＊1：日数は「死亡日－MTX 投与日＋1」，「死亡日－OP-07 最終投与日＋1」又は「発現日－OP-07 初回投与日＋1」として算出した．
＊2：有害事象の消失日のみ記録されていたため，OP-07 初回投与から消失日までの日数を算出した．
＊3：縦隔転移性非セミノーマ胚細胞腫瘍．
＊4：死亡日はデータ収集フォームの試験終了の頁に注釈として記録されていた．
＊5：OP-07 投与後の追跡記録を有していたが，投与に関する情報が確認できなかった．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 28 から一部改変

2.7.4.2.1.3.2　PR001-CLN-016 試験

PR001-CLN-016 試験の死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3.2-1 に示した.

OP-07 との因果関係に関わらず，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．死亡に至った有害事象のうち，OP-07 との因果関係ありと報告された事象はなかった.

表 2.7.4.2.1.3.2-1 死亡した被験者の一覧（PR001-CLN-016 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

被験者番号/年齢（歳）/原疾患	MTX 投与量（g/m^2）	OP-07 投与量（U/kg）	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1	死亡に至った有害事象（PT）	OP-07 との因果関係	OP-07 初回投与から発現までの日数*1
OP-07 最終投与 30 日後までに死亡した被験者						
16-0001/6■/中枢神経系原発悪性リンパ腫	5.1	60.98	24/21	疾患進行	関係ない	21
16-0061/2■/その他*2	8	36.23	10/5	薬物毒性	関係ない	-5
16-0093/3■/非ホジキンリンパ腫	6.96	49.91	36/31	死亡*3	記録なし	31
16-0120/6■/非ホジキンリンパ腫	2.5	50	19/14	急性腎不全	関係ない*4	-2
16-0140/4■/その他*2	8	53.28	-385*5/5	死亡*3	記録なし	5
16-0150/■/その他*2	7.2	188.68	9/4	脳の悪性新生物	関係ない	0
16-0159/5■/非ホジキンリンパ腫	3.1	44.51	7/5	死亡*3	記録なし	5
16-0164/1■/非ホジキンリンパ腫	3	40.32	10/2	死亡*3	記録なし	2
16-0169/6■/中枢神経系原発悪性リンパ腫	3	51.95	10/3	死亡*3	記録なし	5
16-0311/4■/非ホジキンリンパ腫	3	47.62	23/16	多臓器不全	関係ない	16
16-0318/5■/非ホジキンリンパ腫	3	49.77	12/8	リンパ腫	関係ない	4
16-0343/6■/非ホジキンリンパ腫	5	15.85	19/12	頭蓋内出血	関係ない	10
16-0345/6■/非ホジキンリンパ腫	3	49.73	34/31	リンパ腫	関係ない	31
16-0371/6■/中枢神経系原発悪性リンパ腫	5	5,000 U*6	15/10	神経系障害	関係ない	10
16-0394/7■/非ホジキンリンパ腫	1.8	53.29	6/3	多臓器不全	関係ない	0
16-0397/8■/非ホジキンリンパ腫	4	45.18	12/7	好中球減少性敗血症	関係ない	7
16-0401/5■/非ホジキンリンパ腫	1	53.91	22/19	急性腎不全	関係ない	8
16-0404/6■/中枢神経系原発悪性リンパ腫	3.5	50.85	14/4	細菌性敗血症	関係ない	2
16-0410/7■/中枢神経系原発悪性リンパ腫	15.5	50	27/24	リンパ腫	関係ない	24

表 2.7.4.2.1.3.2-1　死亡した被験者の一覧（PR001-CLN-016 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/原疾患	MTX 投与量（g/m²）	OP-07 投与量（U/kg）	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1	死亡に至った有害事象（PT）	OP-07 との因果関係	OP-07 初回投与から発現までの日数*1
OP-07 最終投与 31 日後以降に死亡した被験者						
16-0068/6■/非ホジキンリンパ腫	1	50	411/408	死亡*3	記録なし	408
16-0073/7■/中枢神経系原発悪性リンパ腫	4.7	50	103/98	死亡*3	関係ない	98
16-0082/6■/中枢神経系原発悪性リンパ腫	8	4,000 U*6	54/41	死亡*3	記録なし	771
16-0092/8■/非ホジキンリンパ腫	7	42.33	65/62	死亡*3	記録なし	62
16-0106/6■/その他*2	8	50	46/37	死亡*3	記録なし	37
16-0137/2■/急性リンパ性白血病	1	50	174/173	死亡*3	記録なし	173
16-0184/6■/非ホジキンリンパ腫	3.5	51.65	81/77	死亡*3	記録なし	77
16-0209/6■/非ホジキンリンパ腫	1	59.31	63/61	死亡*3	記録なし	61
16-0214/■/急性リンパ性白血病	4	50	47/46	低酸素脳症	関係ない	42
16-0323/5■/非ホジキンリンパ腫	7.9	51.23	86/79	呼吸不全	関係ない	79
16-0331/5■/非ホジキンリンパ腫	8	50.88	168/161	死亡*3	関係ない	165
16-0337/6■/非ホジキンリンパ腫	0.7	50	291/287	疾患進行	関係ない	287
16-0340/6■/中枢神経系原発悪性リンパ腫	2	53.29	190/187	誤嚥	関係ない	187
16-0347/8■/中枢神経系原発悪性リンパ腫	5.6	50	108/105	疾患進行	関係ない	105
16-0349/7■/その他*2	3.5	50	60/57	疾患進行	記録なし	57
16-0353/1■/急性リンパ性白血病	5	49.16	204/201	死亡*3	関係ない	201
16-0362/5■/非ホジキンリンパ腫	1.5	48.19	74/71	バーキットリンパ腫	関係ない	68
16-0380/■/その他*2	4	50	97/91	死亡*3	記録なし	-
16-0391/4■/非ホジキンリンパ腫	1.4	50	60/56	心肺停止	関係ない	56
16-0392/6■/急性リンパ性白血病	1	51.47	42/39	多臓器不全	関係ない	36
16-0406/5■/非ホジキンリンパ腫	6.3	55.43	38/34	疾患進行	関係ない	34
16-0420/1■/急性リンパ性白血病	2.4	50.76	69/66	死亡*3	記録なし	-

表 2.7.4.2.1.3.2-1　死亡した被験者の一覧（PR001-CLN-016 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/原疾患	MTX 投与量 (g/m^2)	OP-07 投与量 (U/kg)	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1	死亡に至った有害事象 (PT)	OP-07 との因果関係	OP-07 初回投与から発現までの日数*1
OP-07 投与から死亡までの日数が報告されていない被験者						
16-0216/5[redacted]/非ホジキンリンパ腫	4.5	不明	不明/不明	死亡*3	不明	不明
16-0218/4[redacted]/非ホジキンリンパ腫	3.25	50	不明/不明	死亡*3	記録なし	不明

＊1：日数は「死亡日－MTX 投与日＋1」，「死亡日－OP-07 最終投与日＋1」又は「発現日－OP-07 初回投与日＋1」として算出した．
＊2：被験者番号 16-0061 は転移性小細胞肺癌，被験者番号 16-0106 は再発性多形性神経膠芽細胞腫，被験者番号 16-0140 は縦隔胚細胞性腫瘍，被験者番号 16-0150 は非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍，被験者番号 16-0349 は芽球性形質細胞様樹状細胞性白血病，被験者番号 16-0380 は非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍．
＊3：死因不明．
＊4：治験担当医師によると，当該被験者は症例報告書の有害事象ページに OP-07 との因果関係のある有害事象の記録はなかった．そのため，本表において OP-07 との因果関係は「関係ない」と報告されている．
＊5：MTX 投与終了から死亡までの日数がマイナスとなっているのは，データの誤りである．この数値は集計表には含まれていない．本データは実施医療機関に照会が行われたが，2013 年 1 月のデータベースロック時点では未解決であった．
＊6：体重が記録されていなかったため，体重により補正した投与量は算出されなかった．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 11 から一部改変

2.7.4.2.1.3.3 PR001-CLN-017 試験

PR001-CLN-017 試験の死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3.3-1 に示した.

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. 肝不全は OP-07 との因果関係なしと報告され, MTX 毒性によるものではないと判断された. 本事象の重症度は Grade 5 と判定された.

表 2.7.4.2.1.3.3-1 死亡した被験者の一覧（PR001-CLN-017 試験, 安全性解析対象集団）

被験者番号/性別/年齢（歳）/原疾患	MTX 投与量 (g/m^2)	OP-07 投与量 (U/kg)	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 投与から死亡までの日数*	OP-07 との因果関係	死亡に至った有害事象 (PT)
17-0003/女性/1[redacted]/前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病	2.20	50.00	40/39	なし	肝不全

＊：日数は「死亡日－MTX 投与日＋1」又は「死亡日－OP-07 投与日＋1」として算出した.
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 16

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

各試験の全ての重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-7（付録）に, 各試験の全ての重篤な副作用の発現割合を表 2.7.4.7-8（付録）に示した. CPG2-PI 試験, OP-07-001 試験, PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験では, 重篤な有害事象は認められなかった. 重篤な有害事象の叙述は 2.7.6 に記載した.

2.7.4.2.1.4.1 CPG2-PII 試験

CPG2-PII 試験で重篤な有害事象は 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.

2.7.4.2.1.4.2 PR001-CLN-006 試験

PR001-CLN-006 試験で重篤な有害事象は 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, 内訳は, ヘモグロビン減少, 血小板数減少, 白血球数減少, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 意識レベルの低下, 傾眠, 心室性頻脈, 血小板障害及び好中球数異常が各 1 例であった. このうち骨髄抑制・肝機能・腎機能関連の事象は, OP-07 の治療対象（MTX 中毒）から予測されるものであった. 意識レベルの低下及び傾眠は同一被験者で認められた. いずれの事象も治験責任医師により OP-07 投与に関連あるかもしれない（原疾患, 併用薬及び

急性腎不全とは関連あるかもしれない又はおそらく関連あり）と判断された．心室性頻脈はOP-07 投与 2 日後に認められ，その 2 日後に発現した好中球減少性敗血症により本被験者は死亡した．

2.7.4.2.1.4.3　PR001-CLN-016 試験

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，内訳は，心停止，痙攣及び呼吸不全であった．本被験者では OP-07 が 3 回投与された．いずれの重篤な副作用も 3 回目の OP-07 投与から 4 日後に発現した．痙攣は消失し，心停止及び呼吸不全は消失したが後遺症があった．

2.7.4.2.1.4.4　PR001-CLN-017 試験

PR001-CLN-017 試験で重篤な有害事象は 11 例中 3 例（27.3%）に 3 件認められ，内訳は，腎不全，発熱性好中球減少症及び肝不全が各 1 例であった．このうち，肝不全は OP-07 投与 31 日後以降の発現であった．発現 6 日後（OP-07 投与 39 日後）に本被験者は死亡した．腎不全及び発熱性好中球減少症はいずれも消失した．いずれの重篤な有害事象も，治験責任医師により OP-07 との因果関係が否定された．

2.7.4.2.1.5　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．

2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

過敏症，高血圧及び腎機能障害に関する有害事象を MedDRA 標準検索式（SMQ）version 20.1 に基づき定義し，これらの有害事象及び副作用の発現割合を試験別に付録（表 2.7.4.7-9～表 2.7.4.7-14）に示した．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．

過敏症は 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」の記載があるため，高血圧は PR001-CLN-006 試験において重要な有害事象とされたため，また，腎機能障害は HD-MTX 療法との関連で高頻度に認められる有害事象であるため，本項にて検討した．

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，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．

2.7.4.2.1.6.1　過敏症

PR001-CLN-006 試験及び PR001-CLN-016 試験においては，潜在的な過敏症の事象が認め

られる被験者（Patients with Potential Hypersensitivity Reactions）をプログラム検索により特定した後で，被験者のプロファイル及び原資料を用いて医学的レビューを実施し，各被験者の発現した事象がⅠ型，II 型又は III 型過敏症を示唆するものであるか検討した．

国内試験では，CPG2-PII 試験で過敏症関連の有害事象が 7 例 15 件に認められ，口内炎（5/15 例），咳嗽及び限局性浮腫（各 2/15 例），浮腫，顔面浮腫，接触皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎及び過敏症（各 1/15 例）であった（過敏症のみ 1 例 2 件）．過敏症関連の副作用は過敏症（1/15 例）であった．重篤な事象はなかった．OP-07-001 試験では過敏症（薬剤アレルギー）に関連した有害事象は認められなかった．

国外試験では，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験（有害事象解析対象：n=112）及び PR001-CLN-017 試験の 3 試験で過敏症関連の有害事象が認められた．比較的よく見られた過敏症関連の有害事象は PR001-CLN-006 試験の口内炎（27.5%）であり，いずれも OP-07 との因果関係が否定された．その他の事象は各試験で 5%未満又は 1 例のみでの発現であった．過敏症関連の副作用は各試験で 1 例～数例での発現であり，発現割合は高くないものの，PR001-CLN-006 試験において重要な副作用（Grade 3 の潮紅 1 例）が報告された．過敏症関連の重篤な副作用は，呼吸不全及び心停止（PR001-CLN-016 試験，各 1/275 例）の同一被験者における 2 つの事象であったが，当該試験の医学的レビューにおいてはいずれも過敏症とは取り扱われていない事象であった（5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 30 参照）．

2.7.4.2.1.6.2 高血圧

国内試験では，CPG2-PII 試験のみで高血圧関連の有害事象が 6/15 例（40.0%）に認められ，事象名はいずれも高血圧であった．高血圧関連の副作用は認められなかった．

国外試験では，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験（有害事象解析対象：n=112）及び PR001-CLN-017 試験の 3 試験で高血圧関連の有害事象が認められた．比較的よく見られた高血圧関連の有害事象はいずれの試験も高血圧であった（PR001-CLN-006 試験 9.4%，PR001-CLN-016 試験 8.9%，PR001-CLN-017 試験 27.3%）．高血圧関連の副作用は，PR001-CLN-016（2/275 例）で認められ，重篤な副作用はなかった．

2.7.4.2.1.6.3 腎機能障害

国内試験では，CPG2-PI 試験及び CPG2-PII 試験で腎機能障害関連の有害事象が認められ，CPG2-PI 試験では蛋白尿（3/16 例）及び急性腎障害（2/16 例），CPG2-PII 試験では血中クレアチニン増加（5/15 例）が多かった．腎機能障害関連の副作用は認められなかった．重篤な有害事象はなかった．

国外試験では，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験（有害事象解析対象：n=112）及び PR001-CLN-017 試験の 3 試験で腎機能障害関連の有害事象が認められた．比較的よく見られた腎機能障害関連の有害事象は，PR001-CLN-006 試験では腎障害（38.9%），血中クレアチニン増加及び血中クレアチニン異常（各 7.4%），PR001-CLN-016 試験では血中クレアチニン増加（4.5%）及び蛋白尿（3.6%）であった．腎機能障害関連の副作用は 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（0.7%），PR001-CLN-016 試験では血中クレアチニン増加（0.4%）及び蛋白尿（0.4%）であった．腎機能障害関連の重篤な副作用はなかった．

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

CPG2-PII 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験で報告された死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 に示した．なお，CPG2-PI 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.4.2.3 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．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いことが示された．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及び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．各試験の結果を以下に要約した．

2.7.4.2.3.1 CPG2-PI 試験

CPG2-PI 試験では，抗体解析対象集団 16 例全例が OP-07 を 2 回投与された．抗グルカルピダーゼ抗体が陽性であった被験者の割合（抗グルカルピダーゼ抗体産生率）を表 2.7.4.2.3.1-1 に，抗グルカルピダーゼ抗体価を表 2.7.4.2.3.1-2 に評価時期別に示した．

OP-07 投与前は 16 例全例で抗グルカルピダーゼ抗体が陰性であった．OP-07 投与後は，20 U/kg 群 8 例中 4 例，50 U/kg 群 8 例中 7 例で，いずれかの評価時期に抗グルカルピダーゼ抗体が陽性であった．OP-07 の 1 回目投与 1，3 及び 6 ヵ月後の陽性例は，20 U/kg 群でそれぞれ 4 例，3 例，3 例，50 U/kg 群でそれぞれ 7 例，7 例，6 例であった．いずれの評価時期でも，抗体産生例は 20 U/kg 群よりも 50 U/kg 群の方が多かった．

OP-07 の 1 回目投与 1，3 及び 6 ヵ月後の抗グルカルピダーゼ抗体価の幾何平均値±標準偏差は，20 U/kg 群でそれぞれ 1.7±22.6，0.9±22.7，1.0±25.8，50 U/kg 群でそれぞれ 10.3±6.5，10.3±7.5，4.5±12.3 であった．いずれの評価時期でも，抗体価は 20 U/kg 群よりも 50 U/kg 群の方が高かった．

有害事象の発現例数は，20 U/kg 群では，OP-07 投与後に抗グルカルピダーゼ抗体が陽性 4 例中 3 例，陰性（偽陽性を含む）4 例中 2 例であり，50 U/kg 群では陽性 7 例中 5 例，陰性 1 例中 0 例であった．本試験で認めら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，いずれも Grade 1 であった．

表 2.7.4.2.3.1-1 抗グルカルピダーゼ抗体産生率（CPG2-PI 試験，抗体解析対象集団）

評価時期	OP-07 20 U/kg（n=8）		OP-07 50 U/kg（n=8）		全体（n=16）	
	測定数	陽性例数（%）	測定数	陽性例数（%）	測定数	陽性例数（%）
OP-07 投与後	8	4 (50.0)	8	7 (87.5)	16	11 (68.8)
投与前	8	0	8	0	16	0
1 ヵ月後	8	4 (50.0)	8	7 (87.5)	16	11 (68.8)
3 ヵ月後	4	3 (75.0)	7	7 (100.0)	11	10 (90.9)
6 ヵ月後	3	3 (100.0)	7	6 (85.7)	10	9 (90.0)

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR_161214）の表 11.4-4 から一部改変

表 2.7.4.2.3.1-2 抗グルカルピダーゼ抗体価（CPG2-PI 試験，抗体解析対象集団）

評価時期	統計量	OP-07 20 U/kg（n=8）	OP-07 50 U/kg（n=8）	全体（n=16）
投与前	測定数	0	0	0
	幾何平均値（標準偏差）	-	-	-
	中央値	-	-	-
	最小値，最大値	-	-	-
	Q1, Q3	-	-	-
1 ヵ月後	測定数	8	8	16
	幾何平均値（標準偏差）	1.7 (22.6)	10.3 (6.5)	4.2 (14.2)
	中央値	2.6	20.0	20.0
	最小値，最大値	0.1, 80	0.1, 20	0.1, 80
	Q1, Q3	0.1, 40.0	20.0, 20.0	0.1, 20.0
3 ヵ月後	測定数	8	8	16
	幾何平均値（標準偏差）	0.9 (22.7)	10.3 (7.5)	3.1 (16.8)
	中央値	0.1	15.0	10.0
	最小値，最大値	0.1, 80	0.1, 80	0.1, 80
	Q1, Q3	0.1, 30.0	10.0, 30.0	0.1, 30.0
6 ヵ月後	測定数	8	8	16
	幾何平均値（標準偏差）	1.0 (25.8)	4.5 (12.3)	2.1 (18.2)
	中央値	0.1	10.0	7.5
	最小値，最大値	0.1, 80	0.1, 80	0.1, 80
	Q1, Q3	0.1, 50.0	2.6, 25.0	0.1, 30.0

単位：倍
引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR_161214）の表 11.4-5

2.7.4.2.3.2 CPG2-PII 試験

CPG2-PII 試験では，抗体解析対象集団 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）が 1 回，4 例が 2 回 OP-07 を投与された．各評価時期の抗グルカルピダーゼ抗体産生率を表 2.7.4.2.3.2-1 に，抗グルカルピダーゼ抗体価を表 2.7.4.2.3.2-2 に示した．

15 例中 6 例で，OP-07 投与開始後のいずれかの評価時期に抗グルカルピダーゼ抗体が陽性であった．OP-07 投与開始前，投与開始 1，3 及び 6 ヵ月後の陽性例は，それぞれ 2 例，5 例，2 例，2 例であった．2 回登録された 1 例は，いずれの評価時期も陰性であった．

OP-07 投与開始前，OP-07 投与開始 1，3 及び 6 ヵ月後の抗グルカルピダーゼ抗体価（単位：倍）の幾何平均値は，それぞれ 0.15，0.74，0.26，0.28 であった．

本試験では全被験者に有害事象が発現した．副作用の発現割合は，OP-07 投与開始後に抗グルカルピダーゼ抗体が陽性 6 例中 0 例，陰性（偽陽性を含む）9 例中 2 例であった．Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，陽性 6 例中 5 例，陰性 9 例中 8 例であった．重篤な有害事

象の発現割合は，陽性 6 例中 1 例，陰性 9 例中 4 例であった．

表 2.7.4.2.3.2-1 抗グルカルピダーゼ抗体産生率（CPG2-PII 試験，抗体解析対象集団）

評価時期	OP-07 50 U/kg（n=15）	
	測定数	抗グルカルピダーゼ抗体陽性例数（%）
OP-07 投与後	15	6 (40.0)
投与前	15	2 (13.3)
1 ヵ月後	15	5 (33.3)
3 ヵ月後	15	2 (13.3)
6 ヵ月後	13	2 (15.4)

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 12.5-1，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR16.1.10_Ver.2）最終報告書（PBC852-010）の Table 3 から一部改変

表 2.7.4.2.3.2-2 抗グルカルピダーゼ抗体価（CPG2-PII 試験，抗体解析対象集団）

評価時期	統計量	OP-07 50 U/kg（n=15）
投与前*	測定数	14
	幾何平均値（±標準偏差の区間）	0.15 (0.04, 0.60)
	中央値	0.10
	最小値，最大値	0.1， 20.0
	Q1, Q3	0.10， 0.10
1 ヵ月後	測定数	15
	幾何平均値（±標準偏差の区間）	0.74 (0.03, 16.81)
	中央値	0.10
	最小値，最大値	0.1， 1,280.0
	Q1, Q3	0.10， 20.00
3 ヵ月後	測定数	15
	幾何平均値（±標準偏差の区間）	0.26 (0.02, 3.57)
	中央値	0.10
	最小値，最大値	0.1， 1,280.0
	Q1, Q3	0.10， 0.10
6 ヵ月後	測定数	13
	幾何平均値（±標準偏差の区間）	0.28 (0.02, 3.50)
	中央値	0.10
	最小値，最大値	0.1， 160.0
	Q1, Q3	0.10， 0.10

単位：倍
＊：1 例（被験者識別コード 06）で投与前の抗体価は凍結保存安定性期間を過ぎてから測定されたため，参考値とした（10 倍）．
引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 12.5-2

2.7.4.2.3.3 PR001-CLN-016 試験

PR001-CLN-016 試験では，抗体解析対象集団 205 例のうち 180 例が OP-07 を 1 回，23 例が 1 サイクルの HD-MTX 療法後に 2 回，2 例が 1 サイクルの HD-MTX 療法後に 3 回投与された．抗体解析対象集団のうち，本試験に 2 回登録された 4 例では，MTX の排泄遅延が再度認められたサイクルで OP-07 が 1 回投与された．各評価時期の抗グルカルピダーゼ抗体及び中和抗体の産生率を表 2.7.4.2.3.3-1 に，全試験期間の OP-07 投与回数別の産生率を表 2.7.4.2.3.3-2 に示した．

OP-07 投与後の抗グルカルピダーゼ抗体産生率は 21.0%（43/205 例），中和抗体産生率は 10.7%（22/205 例）であった．評価時期別の抗グルカルピダーゼ抗体産生率は，投与 1～2 週後，4～6 週後，2～4 ヵ月後及び 5～7 ヵ月後でそれぞれ 8.4%，17.6%，9.4%，7.6%であり，中和抗体産生率はそれぞれ 1.6%，9.1%，3.9%，2.5%であった．

OP-07 投与回数別の抗グルカルピダーゼ抗体産生率は，OP-07 投与回数が 1 回であった 176 例では 18.2%，2～3 回であった 29 例では 37.9%であり，複数回投与例の方が高かった（p＝0.025，Fisher’s exact test）．同様に，中和抗体産生率は，1 回投与例で 8.0%，複数回投与例で 27.6%であり，複数回投与例の方が高かった（p＝0.005）．

副作用発現割合は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性例（6.2%，10/162 例）と陽性例（11.6%，5/43 例）で差がなかった（p＝0.32）．Grade 3 以上の重篤な副作用は陰性例（0 例）と陽性例（1 例，2.3%）で発現割合に差がなかった（p＝0.21）．重篤な副作用についても同じ結果であった．この 1 例で認められた重篤な副作用は，心停止，痙攣及び呼吸不全であった．死亡に至った有害事象は，陰性例（22 例，13.6%）の方が陽性例（0 例）よりも多かった（p＝0.005）．同様に，OP-07 最終投与 30 日後までに認められた死亡は，陰性例（6 例，3.7%）の方が陽性例（0 例）よりも多かった（p＝0.005）．

治験実施計画書の改訂 2 以降に組み入れられた 88 例では，有害事象発現割合は陰性例（43/72 例，59.7%）と陽性例（10/16 例，62.5%）で差がなかった（p＝1.00）．Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現割合は，陰性例（9 例，12.5%）と陽性例（2 例，12.5%）で差がなかった（p＝1.00）．同様に，重篤な有害事象の発現割合は，陰性例（11 例，15.3%）と陽性例（2 例，12.5%）で差がなかった（p＝1.00）．

表 2.7.4.2.3.3-1　抗グルカルピダーゼ抗体及び中和抗体の産生率（PR001-CLN-016 試験，抗体解析対象集団）

評価時期	OP-07 50 U/kg（n=205）		
	測定数	抗グルカルピダーゼ抗体陽性例数（%）	中和抗体陽性例数（%）
OP-07 投与後	205	43 (21.0)	22 (10.7)
1～2 週後	190	16 (8.4)	3 (1.6)
4～6 週後	176	31 (17.6)	16 (9.1)
2～4 ヵ月後	128	12 (9.4)	5 (3.9)
5～7 ヵ月後	118	9 (7.6)	3 (2.5)

引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 15

表 2.7.4.2.3.3-2 OP-07 投与回数別の抗グルカルピダーゼ抗体及び中和抗体の産生率（PR001-CLN-016 試験，抗体解析対象集団）

OP-07 投与回数	OP-07 50 U/kg（n=205）		
	測定数	抗グルカルピダーゼ抗体陽性例数（%）	中和抗体陽性例数（%）
1	176	32 (18.2)	14 (8.0)
2	27	10 (41.7)	7 (25.9)
3	2	1 (50.0)	1 (50.0)

引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 16

2.7.4.2.3.4 PR001-CLN-017 試験

PR001-CLN-017 試験では，抗体解析対象集団 9 例全例が OP-07 を 1 回投与された．各評価時期の抗グルカルピダーゼ抗体及び中和抗体の産生率を表 2.7.4.2.3.4-1 に示した．

抗体解析対象集団 9 例中 1 例（11.1%）で抗グルカルピダーゼ抗体が陽性であった．本被験者での OP-07 投与回数は 1 回であった．本被験者では投与前の抗体検査を実施しておらず，投与 1～2 週後の抗体検査結果は陰性，4～6 週後は陽性，2～4 ヵ月後及び 5～7 ヵ月後は陰性であった．本被験者で有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2.3.4-1 抗グルカルピダーゼ抗体の産生率（PR001-CLN-017 試験，抗体解析対象集団）

評価時期	OP-07 50 U/kg+LV（n=9）	
	測定数	抗グルカルピダーゼ抗体陽性例数（%）
OP-07 投与後	9	1 (11.1)
投与前	8	0
1～2 週後	7	0
4～6 週後	8	1 (11.1)
2～4 ヵ月後	3	0
5～7 ヵ月後	3	0

引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 14.3.7

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査は，CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験の 6 試験で実施した．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．それ以外の試験（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．

各試験の結果を以下に要約した．なお，腎機能評価（血清クレアチニン濃度の推移）の結果は，有効性評価項目として 2.7.3 に示した．

2.7.4.3.1 CPG2-PI 試験

CPG2-PI 試験の各評価時期の臨床検査結果を 5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR_161214）の表

14.3-6（要約），表 14.3-5（カテゴリカル集計）及び表 14.3-4（被験者ごとの異常変動一覧）に示した．

いずれの臨床検査項目も，試験期間を通して検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった．臨床検査値異常は 16 例全例に認められ，このうち 11 例で有害事象と判断された．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．

2.7.4.3.2　CPG2-PII 試験

CPG2-PII 試験の各評価時期の臨床検査結果を 5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-20（要約），表 14.4-21（カテゴリカル集計）及び 5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR16.2_Ver.2）16.2.10（被験者ごとの異常変動一覧）に示した．

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．その他の検査値の平均値及び尿潜血の推移に大きな変化はなかった．

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，重篤な有害事象は，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 例であった．

2.7.4.3.3　OP-07-001 試験

OP-07-001 試験の各評価時期の臨床検査結果を 5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-10（要約）及び表 14.3-11 に示した．

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．その他の検査値の平均値に大きな変化はなかった．

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．

2.7.4.3.4　PR001-CLN-006 試験

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 日目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．血液学的検査値の OP-07 投与前からの 2 Grade 以上の悪化を表 2.7.4.3.4-1 に示した．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（AST，ALT 及びビリルビン）の平均値は，HD-MTX 療法の影響により OP-07 投与前の時点で上昇しており，OP-07 投与後にトランスアミナーゼの平均値に著しい上昇が認められたが，これらの値は投与 22 日目までに徐々に OP-07 投与前値に回復した．肝機能検査値の OP-07 投与前からの 2 Grade 以上の悪化を表 2.7.4.3.4-2 に示した．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（Na，K，Cl 及び重炭酸塩）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（Na 8/134 例（6.0%），K 42/134 例（31.3%），重炭酸塩 5/133 例（3.8%））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（測定数 80 例）又は部分トロンボプラスチン時間（測定数 76 例）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．

表 2.7.4.3.4-1　血液学的検査値の OP-07 投与前からの 2 Grade 以上の悪化（PR001-CLN-006 試験，安全性解析対象集団）

CTCAE Grade	ヘモグロビン（n=134）n（%）	白血球数（n=135）n（%）	好中球数（n=149）n（%）	血小板数（n=135）n（%）
0→2	6 (4.5)	22 (16.3)	0	8 (5.9)
0→3	5 (3.7)	12 (8.9)	1 (8.3)	4 (3.0)
0→4	1 (0.7)	8 (5.9)	3 (25.0)	14 (10.4)
1→3	16 (11.9)	5 (3.7)	0	8 (5.9)
1→4	1 (0.7)	2 (1.5)	0	5 (3.7)
2→4	7 (5.2)	2 (1.5)	0	5 (3.7)
合計	36 (26.9)	51 (37.8)	4 (33.3)	44 (32.6)

引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 32

表 2.7.4.3.4-2　肝機能検査値の OP-07 投与前からの 2 Grade 以上の悪化（PR001-CLN-006 試験，安全性解析対象集団）

CTCAE Grade	ALT（n=121）n（%）	AST（n=119）n（%）	ビリルビン（n=123）n（%）
0→2	4 (3.3)	8 (6.7)	4 (3.3)
0→3	4 (3.3)	2 (1.7)	3 (2.4)
0→4	3 (2.5)	1 (0.8)	0
1→3	2 (1.7)	1 (0.8)	0
1→4	0	0	0
2→4	0	0	0
合計	13 (10.7)	12 (10.1)	7 (5.7)

引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 33

2.7.4.3.5　PR001-CLN-005 試験

PR001-CLN-005 試験の各評価時期の臨床検査結果を 5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-2a～d，Table 14.3-3a～b（要約）及び Listing 16.2.9-6（被験者ごとの異常変動一覧）に示した．

いずれの臨床検査項目も，試験期間を通して，検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった．臨床検査値異常は 12 例全例に認められたが，いずれも臨床的に問題となるものではなく，有害事象とは判断されなかった．

2.7.4.3.6　PR001-CLN-010 試験

PR001-CLN-010 試験の臨床検査結果の要約を 5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.2, Table 1～3 に示した．

いずれの臨床検査項目も，試験期間を通して，検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった．一部の項目で基準範囲外の値が認められたが，いずれも臨床的に問題となるものではなかった．

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

バイタルサインは PR001-CLN-016 試験を除く 7 試験で測定した．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．各試験の結果を以下に要約した．

CPG2-PI 試験では，試験期間を通して，体重，血圧，脈拍数及び体温の大きな変化は認められなかった．また，バイタルサインの基準値からの逸脱もなかった．

CPG2-PII 試験では，体重の平均値に臨床的に問題となる変化は見られなかった．15 例中 5 例で体重減少，1 例で体重増加が有害事象と判断されたが，いずれも Grade 1 又は 2 であった．

OP-07-001 試験では，体重，体温，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数に，臨床上重要な異常変動は認められなかった．

PR001-CLN-006 試験では 149 例中 120 例でバイタルサインのデータが得られた．脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧，呼吸数及び体温の平均値及び中央値に，HD-MTX 療法実施前から OP-07 投与 22 日後までに臨床的に重要な変動は認められなかった．一部の被験者で一過性の血圧上昇が見られたが，いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった．

PR001-CLN-005 試験では，血圧，脈拍数及び口腔体温に臨床的に問題となる傾向又は異常変動は認められなかった．また，腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者で臨床的に意味のある差はなかった．

PR001-CLN-010 試験では，血圧，脈拍数及び口腔体温に，OP-07 投与に関連する変動は認められなかった．一部の被験者でバイタルサインに一過性の変動が見られたが，いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった．

PR001-CLN-017 試験の OP-07 50 U/kg+LV 群では，血圧，脈拍数及び呼吸数の異常変動が

11 例中 3 例で認められ，頻脈が 2 例，血圧上昇及び頻呼吸が各 1 例であった．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．頻脈は LV 単独投与群 9 例中 2 例でも認められた．

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

12 誘導心電図検査は，CPG2-PI 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験の 4 試験で実施した．いずれの試験でも，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投与前からの臨床的に重要な変動は認められなかった．各試験の結果を以下に要約した．

CPG2-PI 試験では，スクリーニング及び OP-07 投与 7～10 日後に 12 誘導心電図検査を実施し，異常所見が認められた被験者はいなかった．

OP-07-001 試験では，ベースライン及び OP-07 投与 1 日後及び 28 日後又は中止時に 12 誘導心電図検査を実施し，臨床上重要な異常変動は認められなかった．

PR001-CLN-005 試験では，スクリーニング及び試験終了時（OP-07 投与 28 日後）に 12 誘導心電図検査を実施し，臨床的に問題となる異常所見及び投与前からの臨床的に重要な変動は認められなかった．軽度の洞調律の変化などの異常所見があったが，いずれも臨床的に重要な異常ではなく，心機能異常や心疾患を示唆する所見はなかった．

PR001-CLN-010 試験では，スクリーニング，各期の LV の最終投与 6 時間後及び試験終了時（第 2 期の LV 最終投与 5～7 日後）に 12 誘導心電図検査を実施し，臨床的に重要な異常所見は認められなかった．

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

安全性の評価に用いた 8 試験では，内因性要因及び外因性要因の検討を行わなかった．

2.7.4.5.1 ロイコボリンの薬物動態に及ぼすグルカルピダーゼの影響

LV は OP-07 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 の活性体(6S)-LV 及び活性代謝物(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態に対する OP-07 の影響は，PR001-CLN-010 試験及び PR001-CLN-017 試験の 2 試験で評価した．各試験の結果を以下に要約した．

2.7.4.5.1.1 PR001-CLN-010 試験

PR001-CLN-010 試験は，健康成人男性に OP-07 又はプラセボを投与した後，その 2 時間後から LV を 6 時間間隔で 5 回反復投与するクロスオーバー試験であった．薬物動態解析対象集団には 6 例が含まれた．

1 回目の LV 投与後の(6S)-LV の 1 投与間隔の血中濃度―時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\tau}$）及び最高血中濃度（C_{max}）の平均値は，OP-07 50 U/kg+LV 投与時の方がプラセボ+LV 投与時よりもそれぞれ 47%，9%低かった．5 回目の LV 投与後では，それぞれ 22%，32%低かった．同様

に，1 回目の LV 投与後の(6) L/S-5-MeTHF の曝露量は，OP-07 50 U/kg+LV 投与時の方がプラセボ+LV 投与時よりも低かった．曝露量の低下は，LV の 5 回目投与よりも 1 回目投与の方が顕著であり，1 回目投与後の血漿中(6) L/S-5-Me-THF 濃度は定量下限未満であった．

有害事象発現割合は，OP-07 50 U/kg+LV 投与時とプラセボ+LV 投与時で同じであった（各 3/6 例，50.0%）．有害事象の程度はいずれも軽度であり，いずれの投与でも忍容性は良好であった．

2.7.4.5.1.2 PR001-CLN-017 試験

PR001-CLN-017 試験では，HD-MTX 療法を実施した 20 例のうち，腎機能障害による MTX 排泄遅延が認められた 11 例に OP-07 及び LV が投与され，LV は OP-07 投与前後 2～4 時間を避け，続けて 6 時間間隔で投与された（OP-07 50 U/kg+LV 群）．残りの 9 例には MTX 排泄遅延が認められず LV のみが投与された（LV 単独投与群）．薬物動態解析対象集団には OP-07 50 U/kg+LV 群 8 例及び LV 単独投与群 9 例が含まれた．

OP-07 50 U/kg+LV 群の方が LV 単独投与群よりも LV 投与量が高かったため，体表面積当たりの LV 投与量（mg/m^2）で補正した薬物動態パラメータを評価に用いた．補正に用いた LV 投与量は，OP-07 50 U/kg+LV 群では OP-07 投与後の初回 LV 投与量，LV 単独投与群では MTX 療法後の初回 LV 投与量とした．LV 投与量で補正した(6S)-LV の投与 0 時間から 3 時間までの血中濃度—時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}3}$）及び C_{max} の平均値は，いずれも投与群間で同程度であった．(6) L/S-5-MeTHF の補正 $AUC_{0\text{-}3}$ 及び補正 C_{max} の平均値は，LV 単独投与群の方が OP-07 50 U/kg+LV 群よりもそれぞれ 5.34 倍，5.91 倍高かった（すなわち OP-07 50 U/kg+LV 群の方が LV 単独投与群よりもそれぞれ 81%，83%低かった）．(6S)-LV に対する OP-07 の顕著な作用は認められなかったが，(6) L/S-5-MeTHF に対する OP-07 の顕著な作用が認められたことは，グルカルピダーゼの Km 値が(6) L/S-5-MeTHF（34 μmol/L）では(6S)-LV（120 μmol/L）より低いためと考えられた．

有害事象は，OP-07 50 U/kg+LV 群では 11 例中 7 例（63.6%）に認められ，LV 単独投与群では認められなかった．OP-07 50 U/kg+LV 群で重篤な副作用は認められておらず，いずれの投与群でも忍容性はおおむね良好であった．

2.7.4.5.2 妊娠及び授乳時の使用

妊娠又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は行われていない．

2.7.4.5.3 過量投与

安全性の評価に用いた 8 試験では，OP-07 を過量投与された被験者はいなかった．

2.7.4.5.4 薬物乱用

OP-07 は高分子量のタンパク質製剤であり，血液脳関門を通過しないため，中枢神経系への作用はない．このため，乱用の可能性はないと考えられる．

2.7.4.5.5　離脱症状及び反跳現象

OP-07 は中枢神経系への作用がないため，離脱症状及び反跳現象はないと考えられる．MTX 濃度のリバウンドについては，有効性評価の一環として 2.7.3 に示した．

2.7.4.5.6　自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害

OP-07 は中枢神経系への作用がないため，運転能力，機械操作能力又は精神機能には影響しないと考えられる．

2.7.4.6　市販後データ

OP-07 は，本承認申請時点では米国のみで承認されている．本項では，米国承認日（2012 年 1 月 17 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を要約する．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．

本調査期間に米国の市販後使用経験及び米国以外の自発報告で報告された有害事象の発現件数を表 2.7.4.6-1，表 2.7.4.6-2 に示した．これらは，4 つの必要最低限の情報（Four minimum criteria as a valid Individual Case Safety Report：患者特定情報，被疑薬名，副作用・感染症名及び情報源）を満たす症例を提携会社の有害事象システムから抽出したものである．

米国の市販後自発報告では，104 件の有害事象が報告された．このうち，20 件が重篤な有害事象であった．2 件以上報告された重篤な有害事象は，死亡 4 件，疾患進行，硬膜下血腫及びリンパ腫が各 2 件であった．転帰が死亡であった重篤な有害事象は，死亡 4 件の他に 7 件（リンパ腫 2 件，疾患進行，リバウンド効果，硬膜下血腫，血中クレアチニン増加及び腎不全各 1 件）であった．2 件以上報告された重篤な副作用は，死亡（2 件）のみであった．2 件以上報告された副作用は，リバウンド効果（3 件，このうち 1 件は転帰が死亡）及び血中クレアチニン増加 3 件であった．

米国以外の自発報告では，61 件の有害事象が報告された．このうち 10 件が重篤な有害事象であった．2 件以上報告された重篤な有害事象はなかった．転帰が死亡であった重篤な有害事象は 4 件（心停止，低カリウム血症，急性腎障害及び腎不全各 1 件）であった．重篤な副作用は心停止，低カリウム血症，腎不全，薬疹及び皮膚反応が各 1 件であった．2 件以上報告された非重篤の副作用は，急性腎障害 8 件であった．

表 2.7.4.6-1 有害事象の発現件数

（米国の市販後使用経験，2012 年 1 月 17 日～2018 年 1 月 16 日）（次頁に続く）

	有害事象（件数）					副作用（件数）	
SOC PT	全 Grade	Grade 3 以上	全重篤	重篤（生命を脅かす）	重篤（死亡）	重篤	非重篤
発現件数	104	18	20	6	11	3	18
血液およびリンパ系障害	**1**					**0**	**0**
貧血	1					0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**42**	**5**	**7**	**1**	**6**	**3**	**5**
状態悪化	1					0	1
死亡	4	4	4	0	4	2	0
疾患進行	2		2	1	1	0	0
薬効低下	3					(-)	(-)
薬効遅延	1					(-)	(-)
薬効不十分	20					(-)	(-)
薬効欠如	3					(-)	(-)
熱感	1					0	1
粘膜の炎症	1					0	1
発熱	1					0	0
リバウンド効果	4	1	1	0	1	1	2
治療効果減弱	1					(-)	(-)
免疫系障害	**1**					**0**	**0**
過敏症	1					0	0
感染症および寄生虫症	**3**	**2**	**2**	**1**		**0**	**1**
帯状疱疹	1					0	1
髄膜炎	1	1	1	1		0	0
院内感染	1	1	1			0	0
傷害，中毒および処置合併症	**15**	**2**	**2**	**1**	**1**	**0**	**0**
規定量以上の投与	1					(-)	(-)
不適切な薬剤投与計画	1					(-)	(-)
誤用量投与	2					(-)	(-)
適応外使用	2					(-)	(-)
硬膜下血腫	2	2	2	1	1	0	0
過少量投与	7					(-)	(-)
臨床検査	**12**	**1**	**1**	**0**	**1**	**0**	**4**
血中クレアチニン増加	8	1	1	0	1	0	3
薬物濃度上下変動	1					0	0
検査結果偽陽性	1					0	0
好中球数減少	1					0	1
体重増加	1					0	0
代謝および栄養障害	**3**					**0**	**1**
電解質失調	1					0	0
水分過負荷	1					0	1
体液貯留	1					0	0

表 2.7.4.6-1 有害事象の発現件数

（米国の市販後使用経験，2012 年 1 月 17 日～2018 年 1 月 16 日）（続き）

	有害事象（件数）					副作用（件数）	
SOC PT	全 Grade	Grade 3 以上	全重篤	重篤（生命を脅かす）	重篤（死亡）	重篤	非重篤
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4**	**3**	**3**	**1**	**2**	**0**	**0**
白血性リンパ腫	1	1	1	1	0	0	0
リンパ腫	2	2	2	0	2	0	0
再発骨肉腫	1					0	0
神経系障害	**10**	**3**	**3**	**2**	**0**	**0**	**3**
運動失調	1					0	0
灼熱感	1					0	1
脳出血	1					0	0
構語障害	1					0	0
頭痛	1					0	1
水頭症	1	1	1	1	0	0	0
神経毒性	1					0	0
錯感覚	1					0	1
痙攣発作	1	1	1	1	0	0	0
てんかん重積状態	1	1	1			0	0
精神障害	**1**					**0**	**0**
精神状態変化	1					0	0
腎および尿路障害	**9**	**2**	**2**	**0**	**1**	**0**	**1**
急性腎障害	3					0	1
血尿	1					0	0
乏尿	1					0	0
腎不全	2	1	1	0	1	0	0
腎損傷	1	1	1			0	0
腎尿細管壊死	1					0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**2**					**0**	**2**
胸水	2					0	2
血管障害	**1**					**0**	**1**
潮紅	1					0	1

空欄：有害事象システムにデータなし， (-)：副作用ではない（Special situations） MedDRA ver.：21.0

表 2.7.4.6-2 有害事象の発現件数

（米国以外の自発報告，2012 年 1 月 17 日～2018 年 1 月 16 日）（次頁に続く）

	有害事象（件数）					副作用 （件数）	
SOC PT	全 Grade	Grade 3 以上	全重篤	重篤（生命を脅かす）	重篤（死亡）	重篤	非重篤
発現件数	61	10	10	0	4	5	19
血液およびリンパ系障害	**1**	**1**	**1**			**0**	**0**
骨髄機能不全	1	1	1			0	0
心臓障害	**2**	**1**	**1**		**1**	**1**	**0**
心停止	1	1	1		1	1	0
冠動脈疾患	1					0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**14**					**0**	**3**
薬効低下	2					(-)	(-)
薬効遅延	1					(-)	(-)
薬効不十分	6					(-)	(-)
注入部位反応	1					0	1
粘膜の炎症	1					0	0
発熱	1					0	1
リバウンド効果	2					0	1
感染症および寄生虫症	**2**	**1**	**1**			**0**	**0**
注射部位感染	1					0	0
肺炎	1	1	1			0	0
傷害，中毒および処置合併症	**9**	**1**	**1**			**0**	**0**
企図的製品誤用	2					(-)	(-)
企図的製品使用の問題	1					(-)	(-)
処方に基づく過少量投与	1					(-)	(-)
製品使用の問題	2					(-)	(-)
各種物質毒性	1	1	1			0	0
過少量投与	1					(-)	(-)
製品使用過程における誤った技法	1					(-)	(-)
臨床検査	**5**					**0**	**3**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1					0	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1					0	1
血中クレアチニン増加	2					0	1
肝酵素上昇	1					0	0
代謝および栄養障害	**2**	**1**	**1**	**0**	**1**	**1**	**0**
水分過負荷	1					0	0
低カリウム血症	1	1	1	0	1	1	0

表 2.7.4.6-2 有害事象の発現件数

（米国以外の自発報告，2012 年 1 月 17 日～2018 年 1 月 16 日）（続き）

	有害事象（件数）					副作用 （件数）	
SOC PT	全 Grade	Grade 3 以上	全重篤	重篤（生命を脅かす）	重篤（死亡）	重篤	非重篤
神経系障害	**6**					**0**	**3**
脳脊髄液漏	1					0	1
脳症	1					0	0
頭痛	2					0	1
記憶障害	1					0	0
痙攣発作	1					0	1
腎および尿路障害	**14**	**2**	**2**		**2**	**1**	**9**
急性腎障害	10	1	1		1	0	8
腎不全	2	1	1		1	1	1
腎臓痛	1					0	0
尿閉	1					0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1**					**0**	**0**
呼吸不全	1					0	0
皮膚および皮下組織障害	**2**	**2**	**2**			**2**	**0**
薬疹	1	1	1			1	0
皮膚反応	1	1	1			1	0
血管障害	**3**	**1**	**1**			**0**	**1**
深部静脈血栓症	1					0	1
高血圧	2	1	1			0	0

空欄：有害事象システムにデータなし， (-)：副作用ではない（Special situations） MedDRA ver.：21.0

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
有害事象発現例数	11 (68.8)	15 (100.0)	4 (100.0)	131 (87.9)	66 (58.9)	0	3 (50.0)	7 (63.6)
血液およびリンパ系障害	**3 (18.8)**	**12 (80.0)**	**1 (25.0)**	**33 (22.1)**	**19 (17.0)**	**0**	**0**	**6 (54.5)**
貧血	3 (18.8)	11 (73.3)	1 (25.0)	14 (9.4)	10 (8.9)	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	8 (5.4)	7 (6.3)	0	0	4 (36.4)
血小板減少症	0	0	0	8 (5.4)	8 (7.1)	0	0	2 (18.2)
白血球減少症	0	0	0	2 (1.3)	7 (6.3)	0	0	3 (27.3)
発熱性好中球減少症	0	4 (26.7)	0	3 (2.0)	2 (1.8)	0	0	2 (18.2)
血小板障害	0	0	0	11 (7.4)	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	5 (4.5)	0	0	1 (9.1)
白血球障害	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨髄障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血液障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨髄毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨髄機能不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**7 (4.7)**	**5 (4.5)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
頻脈	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.8)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
徐脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (9.1)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
結節性不整脈	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
心房細動	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
上室性頻脈	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
不整脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心室壁運動低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
内分泌障害	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
眼障害	**0**	**0**	**0**	**3 (2.0)**	**1 (0.9)**	**0**	**0**	**0**
霧視	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
胃腸障害	**0**	**9 (60.0)**	**2 (50.0)**	**79 (53.0)**	**22 (19.6)**	**0**	**0**	**2 (18.2)**
嘔吐	0	5 (33.3)	0	44 (29.5)	8 (7.1)	0	0	1 (9.1)
悪心	0	3 (20.0)	0	44 (29.5)	5 (4.5)	0	0	1 (9.1)
口内炎	0	5 (33.3)	0	41 (27.5)	3 (2.7)	0	0	0
下痢	0	4 (26.7)	1 (25.0)	25 (16.8)	3 (2.7)	0	0	1 (9.1)
腹痛	0	2 (13.3)	0	10 (6.7)	2 (1.8)	0	0	0
便秘	0	3 (20.0)	0	4 (2.7)	1 (0.9)	0	0	0
口腔内痛	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	1 (9.1)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口唇潰瘍	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)
血便排泄	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
膵炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
口唇炎	0	0	1 (25.0)	0	1 (0.9)	0	0	0
口腔障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**6 (40.0)**	**2 (50.0)**	**41 (27.5)**	**23 (20.5)**	**0**	**1 (16.7)**	**2 (18.2)**
発熱	0	4 (26.7)	2 (50.0)	9 (6.0)	10 (8.9)	0	0	1 (9.1)
粘膜の炎症	0	0	0	13 (8.7)	7 (6.3)	0	0	2 (18.2)
浮腫	0	1 (6.7)	0	5 (3.4)	4 (3.6)	0	0	0
疲労	0	0	0	4 (2.7)	4 (3.6)	0	0	0
死亡	0	0	0	5 (3.4)	2 (1.8)	0	0	0
疼痛	0	0	0	5 (3.4)	2 (1.8)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	2 (1.3)	3 (2.7)	0	0	0
限局性浮腫	0	2 (13.3)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
無力症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
粘膜障害	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
顔面浮腫	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
熱感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)
免疫系障害	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
過敏症	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (13.3)**	**0**	**12 (8.1)**	**9 (8.0)**	**0**	**0**	**0**
尿路感染	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0
敗血症	0	1 (6.7)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0
肺炎	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
気道感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
クロストリジウム感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アスペルギルス感染	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
術後血栓症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎損傷	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
臨床検査	**6 (37.5)**	**15 (100.0)**	**3 (75.0)**	**65 (43.6)**	**24 (21.4)**	**0**	**0**	**3 (27.3)**
血小板数減少	2 (12.5)	9 (60.0)	1 (25.0)	7 (4.7)	6 (5.4)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	5 (33.3)	0	11 (7.4)	5 (4.5)	0	0	1 (9.1)
白血球数減少	1 (6.3)	8 (53.3)	2 (50.0)	5 (3.4)	4 (3.6)	0	0	0
血中クレアチニン異常	0	0	0	11 (7.4)	3 (2.7)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	12 (8.1)	1 (0.9)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	5 (3.4)	6 (5.4)	0	0	2 (18.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	11 (7.4)	1 (0.9)	0	0	0
好中球数減少	0	8 (53.3)	2 (50.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
好中球数異常	0	0	0	9 (6.0)	1 (0.9)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.7)	0	2 (1.3)	6 (5.4)	0	0	1 (9.1)
ヘモグロビン異常	0	0	0	7 (4.7)	2 (1.8)	0	0	0
体重増加	0	1 (6.7)	0	5 (3.4)	2 (1.8)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.7)	0	2 (1.3)	3 (2.7)	0	0	1 (9.1)
血中カリウム減少	0	0	0	3 (2.0)	4 (3.6)	0	0	0
体重減少	0	5 (33.3)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	2 (1.3)	3 (2.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (6.3)	3 (20.0)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.7)	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0
血中ビリルビン異常	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
血中アルブミン異常	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
血中カリウム異常	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
ヘマトクリット減少	3 (18.8)	0	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
尿中 β2 ミクログロブリン増加	0	2 (13.3)	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血中クロール減少	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (6.7)	0	0	1 (0.9)	0	0	0
呼吸音異常	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
血液学的検査異常	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血中クレアチン異常	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血中ナトリウム	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
フィブリン分解産物増加	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿比重増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
糸球体濾過率異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
体温	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
エンテロコッカス検査陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脳スキャン異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心音異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
国際標準比異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
血中マグネシウム増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
心エコー像異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
総蛋白減少	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
シトロバクター検査陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
プロトロンビン時間異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中重炭酸塩異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿中白血球	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中尿素異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿量減少	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム異常	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
血中クロール増加	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
β2 ミクログロブリン増加	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	**3 (18.8)**	**13 (86.7)**	**1 (25.0)**	**26 (17.4)**	**27 (24.1)**	**0**	**0**	**3 (27.3)**
低カリウム血症	0	6 (40.0)	1 (25.0)	10 (6.7)	11 (9.8)	0	0	2 (18.2)
低カルシウム血症	0	5 (33.3)	0	7 (4.7)	5 (4.5)	0	0	2 (18.2)
低アルブミン血症	0	9 (60.0)	0	4 (2.7)	6 (5.4)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (6.3)	7 (46.7)	0	4 (2.7)	5 (4.5)	0	0	1 (9.1)
低マグネシウム血症	0	0	0	6 (4.0)	7 (6.3)	0	0	1 (9.1)
高血糖	0	0	0	2 (1.3)	9 (8.0)	0	0	1 (9.1)
低リン酸血症	0	4 (26.7)	0	2 (1.3)	4 (3.6)	0	0	1 (9.1)
食欲減退	0	2 (13.3)	0	5 (3.4)	4 (3.6)	0	0	0
高カリウム血症	1 (6.3)	2 (13.3)	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	1 (9.1)
低血糖	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
高尿酸血症	0	0	1 (25.0)	3 (2.0)	0	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
アシドーシス	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (9.1)
代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
過小食	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
脱水	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
電解質失調	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
代謝障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
体液平衡失調	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**4 (2.7)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
背部痛	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
リンパ腫	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
神経系障害	**0**	**4 (26.7)**	**1 (25.0)**	**32 (21.5)**	**14 (12.5)**	**0**	**2 (33.3)**	**2 (18.2)**
神経系障害	0	0	0	11 (7.4)	1 (0.9)	0	0	0
頭痛	0	2 (13.3)	1 (25.0)	5 (3.4)	2 (1.8)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	6 (4.0)	1 (0.9)	0	0	1 (9.1)
浮動性めまい	0	1 (6.7)	0	5 (3.4)	1 (0.9)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	3 (2.0)	3 (2.7)	0	0	0
傾眠	0	0	0	5 (3.4)	0	0	0	0
脳症	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (33.3)	0
嗜眠	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	1 (9.1)
振戦	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (9.1)
灼熱感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (9.1)

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
視野欠損	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
失語症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
水頭症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
血管原性脳浮腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
強直性間代性運動	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
昏睡	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
刺激無反応	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
精神障害	**0**	**1 (6.7)**	**1 (25.0)**	**13 (8.7)**	**3 (2.7)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
錯乱状態	0	0	0	3 (2.0)	3 (2.7)	0	0	1 (9.1)
不安	0	1 (6.7)	0	3 (2.0)	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
不眠症	0	0	1 (25.0)	2 (1.3)	0	0	0	0
激越	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
感情障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
失見当識	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	**5 (31.3)**	**3 (20.0)**	**0**	**62 (41.6)**	**7 (6.3)**	**0**	**0**	**2 (18.2)**
腎障害	0	0	0	58 (38.9)	0	0	0	0
蛋白尿	3 (18.8)	1 (6.7)	0	0	4 (3.6)	0	0	0
急性腎障害	2 (12.5)	1 (6.7)	0	0	2 (1.8)	0	0	0
腎不全	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	1 (9.1)
血尿	0	1 (6.7)	0	0	2 (1.8)	0	0	0
腎尿細管障害	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
失禁	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
膀胱痙縮	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
腎結石症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**5 (33.3)**	**0**	**20 (13.4)**	**15 (13.4)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
咳嗽	0	2 (13.3)	0	2 (1.3)	4 (3.6)	0	0	0
胸水	0	0	0	5 (3.4)	2 (1.8)	0	0	0
鼻出血	0	2 (13.3)	0	2 (1.3)	2 (1.8)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	1 (0.7)	4 (3.6)	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.8)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.8)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
肺浸潤	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
しゃっくり	0	2 (13.3)	0	0	0	0	0	0
息詰まり	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)
発声障害	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
呼吸性アシドーシス	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肺毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
咽頭の炎症	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
ラ音	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
誤嚥	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**4 (26.7)**	**0**	**12 (8.1)**	**5 (4.5)**	**0**	**0**	**2 (18.2)**
発疹	0	0	0	6 (4.0)	3 (2.7)	0	0	1 (9.1)
脱毛症	0	1 (6.7)	0	0	2 (1.8)	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (9.1)
そう痒症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**5 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**
濃厚赤血球輸血	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0
気管内挿管	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血管障害	**0**	**6 (40.0)**	**0**	**25 (16.8)**	**12 (10.7)**	**0**	**0**	**4 (36.4)**
高血圧	0	6 (40.0)	0	14 (9.4)	10 (8.9)	0	0	3 (27.3)
潮紅	0	0	0	5 (3.4)	1 (0.9)	0	0	1 (9.1)
低血圧	0	0	0	6 (4.0)	1 (0.9)	0	0	0
血栓症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
起立性高血圧	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

＊：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：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 5，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-2，5.3.5.2-4（OP-07-001_CSR）の表 14.3-1，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.1a，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.6，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 2，5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 14 から一部改変

表 2.7.4.7-2 副作用の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
副作用発現例数	0	2 (13.3)	1 (25.0)	20 (13.4)	17 (6.2)	0	1 (16.7)	1 (9.1)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
貧血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血小板障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
心停止	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
霧視	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**4 (2.7)**	**3 (1.1)**	**0**	**0**	**0**
嘔吐	0	0	0	2 (1.3)	3 (1.1)	0	0	0
悪心	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.7)	0	0	0
下痢	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**3 (1.1)**	**0**	**1 (16.7)**	**0**
疲労	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
熱感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
免疫系障害	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
過敏症	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
臨床検査	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**6 (4.0)**	**2 (0.7)**	**0**	**0**	**0**
白血球数減少	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-2 副作用の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血液学的検査異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
好中球数異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (0.7)**	**0**	**0**	**0**
低ナトリウム血症	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**8 (5.4)**	**5 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
錯感覚	0	0	0	6 (4.0)	2 (0.7)	0	0	1 (9.1)
頭痛	0	0	1 (25.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (9.1)
灼熱感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (9.1)
痙攣発作	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
振戦	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 2.7.4.7-2 副作用の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**4 (1.5)**	**0**	**0**	**0**
発疹	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**6 (4.0)**	**3 (1.1)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
潮紅	0	0	0	4 (2.7)	1 (0.4)	0	0	1 (9.1)
高血圧	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
低血圧	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 7，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験 CSR_補遺）の表 14.4-4b，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-2，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.3.1，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.1，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Table 11-3，Table 11-4，5.3.3.4-2（pr001-cln-017-e3-16-2-07）の Listing 16.2.3.1 から一部改変

表 2.7.4.7-3 Grade 3 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 *1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016 *1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 *3 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 *3 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
Grade 3 以上の有害事象発現例数	0	13 (86.7)	4 (100.0)	108 (72.5)	38 (33.9)	0	0	7 (63.6)
血液およびリンパ系障害	**0**	**10 (66.7)**	**1 (25.0)**	**26 (17.4)**	**13 (11.6)**	**0**	**0**	**6 (54.5)**
貧血	0	9 (60.0)	1 (25.0)	9 (6.0)	4 (3.6)	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	6 (4.0)	5 (4.5)	0	0	4 (36.4)
発熱性好中球減少症	0	4 (26.7)	0	3 (2.0)	2 (1.8)	0	0	2 (18.2)
白血球減少症	0	0	0	2 (1.3)	4 (3.6)	0	0	2 (18.2)
血小板減少症	0	0	0	3 (2.0)	4 (3.6)	0	0	1 (9.1)
血小板障害	0	0	0	6 (4.0)	0	0	0	0
白血球障害	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨髄毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血液障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨髄障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨髄機能不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**6 (4.0)**	**1 (0.9)**	**0**	**0**	**0**
心不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
徐脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心室壁運動低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
眼運動障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
胃腸障害	**0**	**3 (20.0)**	**0**	**32 (21.5)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**2 (18.2)**
嘔吐	0	1 (6.7)	0	15 (10.1)	0	0	0	0
悪心	0	1 (6.7)	0	13 (8.7)	0	0	0	1 (9.1)
口内炎	0	1 (6.7)	0	13 (8.7)	1 (0.9)	0	0	0
腹痛	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0
下痢	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (9.1)
口の錯感覚	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)
胃腸出血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0

表 2.7.4.7-3 Grade 3 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 *1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016 *1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 *3 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 *3 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**26 (17.4)**	**7 (6.3)**	**0**	**0**	**2 (18.2)**
粘膜の炎症	0	0	0	4 (2.7)	3 (2.7)	0	0	2 (18.2)
死亡	0	0	0	5 (3.4)	2 (1.8)	0	0	0
発熱	0	0	0	5 (3.4)	0	0	0	1 (9.1)
疲労	0	0	0	3 (2.0)	2 (1.8)	0	0	0
浮腫	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
無力症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
熱感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
粘膜障害	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
肝障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (13.3)**	**0**	**11 (7.4)**	**6 (5.4)**	**0**	**0**	**0**
敗血症	0	1 (6.7)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
腸球菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
クロストリジウム感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 Grade 3 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 *1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016 *1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 *3 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 *3 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
気道感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
術後血栓症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎損傷	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
臨床検査	**0**	**8 (53.3)**	**2 (50.0)**	**53 (35.6)**	**11 (9.8)**	**0**	**0**	**2 (18.2)**
血中クレアチニン増加	0	1 (6.7)	0	5 (3.4)	4 (3.6)	0	0	1 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	10 (6.7)	0	0	0	0
血小板数減少	0	6 (40.0)	0	2 (1.3)	2 (1.8)	0	0	0
白血球数減少	0	5 (33.3)	1 (25.0)	3 (2.0)	2 (1.8)	0	0	0
好中球数異常	0	0	0	8 (5.4)	0	0	0	0
好中球数減少	0	6 (40.0)	2 (50.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	7 (4.7)	0	0	0	0
血中クレアチニン異常	0	0	0	5 (3.4)	1 (0.9)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン異常	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.9)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	1 (9.1)
肝機能検査異常	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.8)	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血中カリウム異常	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
血中ビリルビン異常	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
国際標準比異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿比重増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 Grade 3 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 *1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016 *1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 *3 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 *3 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
体温	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脳スキャン異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心音異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心エコー像異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿量減少	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
エンテロコッカス検査陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸音異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
シトロバクター検査陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
糸球体濾過率異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血液学的検査異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿中白血球	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中ナトリウム	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中クレアチン異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中クロール減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中クレアチン増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**4 (26.7)**	**1 (25.0)**	**19 (12.8)**	**8 (7.1)**	**0**	**0**	**3 (27.3)**
低カリウム血症	0	4 (26.7)	1 (25.0)	6 (4.0)	5 (4.5)	0	0	2 (18.2)
低カルシウム血症	0	2 (13.3)	0	3 (2.0)	1 (0.9)	0	0	1 (9.1)

表 2.7.4.7-3 Grade 3 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 *1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016 *1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 *3 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 *3 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
低リン酸血症	0	0	0	0	3 (2.7)	0	0	1 (9.1)
低ナトリウム血症	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (9.1)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)
代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脱水	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
低血糖	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
体液平衡失調	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
電解質失調	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
代謝障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.3)**	**1 (0.9)**	**0**	**0**	**0**
側腹部痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
リンパ腫	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
神経系障害	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**15 (10.1)**	**7 (6.3)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
神経系障害	0	0	0	4 (2.7)	1 (0.9)	0	0	0
頭痛	0	0	0	4 (2.7)	1 (0.9)	0	0	0
傾眠	0	0	0	5 (3.4)	0	0	0	0
脳症	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.8)	0	0	0
嗜眠	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (9.1)
浮動性めまい	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
振戦	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 Grade 3 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 *1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016 *1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 *3 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 *3 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
味覚異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
失語症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
視野欠損	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
強直性間代性運動	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
昏睡	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
水頭症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
刺激無反応	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
血管原性脳浮腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
精神障害	**0**	**0**	**0**	**7 (4.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
精神状態変化	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
不安	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**43 (28.9)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**2 (18.2)**
腎障害	0	0	0	40 (26.8)	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	1 (9.1)
急性腎障害	0	1 (6.7)	0	0	2 (1.8)	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)
腎結石症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**16 (10.7)**	**4 (3.6)**	**0**	**0**	**0**
呼吸不全	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.8)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.8)	0	0	0
胸水	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
肺浸潤	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸性アシドーシス	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　Grade 3 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 *1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016 *1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 *3 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 *3 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
肺水腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肺毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ラ音	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
誤嚥	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**4 (2.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
発疹	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**5 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**
濃厚赤血球輸血	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0
気管内挿管	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血管障害	**0**	**3 (20.0)**	**0**	**14 (9.4)**	**4 (3.6)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
高血圧	0	3 (20.0)	0	7 (4.7)	4 (3.6)	0	0	1 (9.1)
低血圧	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

＊1：重症度が不明の有害事象を含めた．
＊2：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．
＊3：軽度，中等度及び重度をそれぞれ CTCAE の Grade 1，2，3 に読み替えた．
引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 6，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-2，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-1，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 26，Table 14.8.2a，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.2，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1, Table 1，及び 5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 15 から一部改変

表 2.7.4.7-4 Grade 3 以上の副作用の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
Grade 3 以上の副作用発現例数	0	0	0	7 (4.7)	3 (1.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
血小板障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
心停止	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
口の錯感覚	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**2 (0.7)**	**0**	**0**	**0**
熱感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**4 (2.7)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
白血球数減少	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
好中球数異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 Grade 3 以上の副作用の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
錯感覚	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
潮紅	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR16.2_161214）の 16.2.7，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験 CSR_補遺）の表 14.4-4b，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-2，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.3.3，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.3，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 1，5.3.3.4-2（pr001-cln-017-e3-16-2-07）の Listing 16.2.3.1 から一部改変

表 2.7.4.7-5 Grade 4 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006*1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
Grade 4 以上の有害事象発現例数	0	7 (46.7)	2 (50.0)	50 (33.6)	18 (16.1)	0	0	4 (36.4)
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (13.3)**	**0**	**12 (8.1)**	**3 (2.7)**	**0**	**0**	**3 (27.3)**
好中球減少症	0	0	0	5 (3.4)	1 (0.9)	0	0	3 (27.3)
白血球減少症	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	2 (18.2)
血小板障害	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.8)	0	0	0
白血球障害	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
貧血	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨髄毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血液障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
骨髄機能不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.3)**	**1 (0.9)**	**0**	**0**	**0**
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
口内炎	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**7 (4.7)**	**3 (2.7)**	**0**	**0**	**0**
死亡	0	0	0	5 (3.4)	2 (1.8)	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**3 (2.0)**	**4 (3.6)**	**0**	**0**	**0**
敗血症	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
気道感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0

表 2.7.4.7-5 Grade 4 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006*1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
臨床検査	**0**	**7 (46.7)**	**2 (50.0)**	**23 (15.4)**	**3 (2.7)**	**0**	**0**	**0**
血小板数減少	0	6 (40.0)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
好中球数異常	0	0	0	7 (4.7)	0	0	0	0
好中球数減少	0	5 (33.3)	2 (50.0)	1 (0.7)	0	0	0	0
白血球数減少	0	4 (26.7)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	2 (1.8)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
エンテロコッカス検査陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中クレアチニン異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**2 (13.3)**	**0**	**5 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**3 (27.3)**
低カリウム血症	0	2 (13.3)	0	2 (1.3)	0	0	0	1 (9.1)
低カルシウム血症	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (9.1)
高尿酸血症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)

表 2.7.4.7-5 Grade 4 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006*1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
リンパ腫	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**5 (3.4)**	**5 (4.5)**	**0**	**0**	**0**
神経系障害	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
水頭症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
昏睡	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脳症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
失語症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
振戦	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
精神障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
錯乱状態	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**12 (8.1)**	**1 (0.9)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
腎障害	0	0	0	11 (7.4)	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (9.1)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**4 (2.7)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
呼吸不全	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.8)	0	0	0
呼吸性アシドーシス	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肺毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
皮膚毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
気管内挿管	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-5　Grade 4 以上の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006*1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*1,2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
血管障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
低血圧	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

＊1：重症度が不明の有害事象を除いた.
＊2：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：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 6，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-2，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-1，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 26，Table 14.8.2a，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.7，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 1，5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 15 から一部改変

表 2.7.4.7-6 Grade 4 以上の副作用の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
Grade 4 以上の副作用発現例数	0	0	0	4 (2.7)	1 (0.4)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
血小板障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
心停止	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**3 (2.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**
白血球数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
好中球数異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR16.2_161214）の 16.2.7，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験 CSR_補遺）の表 14.4-4b，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-2，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.3.3，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Listing 16.3.1，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 1，5.3.3.4-2（pr001-cln-017-e3-16-2-07）の Listing 16.2.3.1 から一部改変

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（次頁に続く）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006*1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
重篤な有害事象発現例数	0	5 (33.3)	0	53 (35.6)	19 (17.0)	0	0	3 (27.3)
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (13.3)**	**0**	**13 (8.7)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
好中球減少症	0	0	0	5 (3.4)	0	0	0	0
貧血	0	2 (13.3)	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
血小板障害	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	1 (9.1)
白血球障害	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
骨髄毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨髄機能不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血液障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.3)**	**1 (0.9)**	**0**	**0**	**0**
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**3 (2.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**
口内炎	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**8 (5.4)**	**1 (0.9)**	**0**	**0**	**0**
死亡	0	0	0	5 (3.4)	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
肝不全	0	0	0	0	0	0	0	1 *3(9.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**4 (2.7)**	**5 (4.5)**	**0**	**0**	**0**
敗血症	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
気道感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006*1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
傷害，中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9)**	**0**	**0**	**0**
腎損傷	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
臨床検査	**0**	**3 (20.0)**	**0**	**24 (16.1)**	**1 (0.9)**	**0**	**0**	**0**
好中球数異常	0	0	0	7 (4.7)	0	0	0	0
血小板数減少	0	3 (20.0)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
白血球数減少	0	1 (6.7)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
好中球数減少	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中クレアチニン異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
シトロバクター検査陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
エンテロコッカス検査陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**2 (13.3)**	**0**	**5 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**
低カリウム血症	0	2 (13.3)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006*1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
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**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
リンパ腫	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**6 (4.0)**	**8 (7.1)**	**0**	**0**	**0**
神経系障害	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	3 (2.7)	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
傾眠	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
失語症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
振戦	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脳症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
昏睡	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
水頭症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
精神障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
錯乱状態	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**12 (8.1)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**
腎障害	0	0	0	11 (7.4)	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (9.1)
血尿	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
急性腎障害	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**5 (3.4)**	**2 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
呼吸不全	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.8)	0	0	0
肺障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸性アシドーシス	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肺毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
皮膚毒性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-7　重篤な有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006*1 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*2 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
気管内挿管	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血管障害	**0**	**1 (6.7)**	**0**	**2 (1.3)**	**1 (0.9)**	**0**	**0**	**0**
低血圧	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
高血圧	0	1 (6.7)	0	0	1 (0.9)	0	0	0

＊1：Grade 4 又は 5 の有害事象並びに重篤であると事後の医学的レビューで判断された有害事象.
＊2：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.
＊3：有害事象の収集期間終了後に重篤な有害事象である肝不全を発現しているため記載した.
引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 3，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-18，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-4，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.4a，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.9，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 1，5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 17 から一部改変

表 2.7.4.7-8 重篤な副作用の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
重篤な副作用発現被験者数	0	0	0	5 (3.4)	1 (0.4)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
血小板障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
心停止	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**3 (2.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**
好中球数異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
痙攣発作	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 3，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-18，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-5，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.5.1，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.4，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 1，5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 17 から一部改変

表 2.7.4.7-9　過敏症関連の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*1 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
心臓障害								
心停止	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
胃腸障害								
口内炎	0	5 (33.3)	0	41 (27.5)	3 (2.7)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
浮腫	0	1 (6.7)	0	5 (3.4)	4 (3.6)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	2 (1.3)	3 (2.7)	0	0	0
限局性浮腫	0	2 (13.3)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
顔面浮腫	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害								
過敏症	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
臨床検査								
血圧低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0	2 (13.3)	0	2 (1.3)	4 (3.6)	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.8)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
息詰まり	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	0	0	0	6 (4.0)	3 (2.7)	0	0	1 (9.1)
そう痒症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
外科および内科処置								
気管内挿管	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血管障害								
潮紅	0	0	0	5 (3.4)	1 (0.9)	0	0	1 (9.1)
低血圧	0	0	0	6 (4.0)	1 (0.9)	0	0	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，改訂 2 以降に組み入れられた 112 例で解析した．

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 5，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-2，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-8, 5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.1a, 5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.6，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 2，5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 14 から一部改変

表 2.7.4.7-10　過敏症関連の副作用の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
心臓障害								
心停止	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
免疫系障害								
過敏症	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管障害								
潮紅	0	0	0	4 (2.7)	1 (0.4)	0	0	1 (9.1)
低血圧	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 7，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験 CSR_補遺）の表 14.4-4b，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-2，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.3.1，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.6，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 2，5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 14 から一部改変

表 2.7.4.7-11　高血圧関連の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*1 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
臨床検査								
血圧上昇	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血管障害								
高血圧	0	6 (40.0)	0	14 (9.4)	10 (8.9)	0	0	3 (27.3)
起立性高血圧	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	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，改訂 2 以降に組み入れられた 112 例で解析した．

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 5，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-2，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-8，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.1a，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.6，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 2，5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 14 から一部改変

表 2.7.4.7-12　高血圧関連の副作用の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
血管障害								
高血圧	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 7，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験 CSR_補遺）の表 14.4-4b，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-2，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.3.1，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.1，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Table 11-3，Table 11-4，5.3.3.4-2（pr001-cln-017-e3-16-2-07）の Listing 16.2.3.1 から一部改変

表 2.7.4.7-13　腎機能障害関連の有害事象の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	CPG2-PII （n=15） n（%）	OP-07-001 （n=4） n（%）	PR001-CLN-006 （n=149） n（%）	PR001-CLN-016*1 （n=112） n（%）	PR001-CLN-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
臨床検査								
血中クレアチニン増加	0	5 (33.3)	0	11 (7.4)	5 (4.5)	0	0	1 (9.1)
血中クレアチニン異常	0	0	0	11 (7.4)	3 (2.7)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0
糸球体濾過率異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中尿素異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿量減少	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害								
腎障害*2	0	0	0	58 (38.9)	0	0	0	0
蛋白尿	3 (18.8)	1 (6.7)	0	0	4 (3.6)	0	0	0
急性腎障害	2 (12.5)	1 (6.7)	0	0	2 (1.8)	0	0	0
腎不全	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	1 (9.1)
腎尿細管障害	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)

＊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，改訂 2 以降に組み入れられた 112 例で解析した．
＊2：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．
引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 5，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-2，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-1，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.1a，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.6，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Section 14.2.1，Table 2，5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 14 から一部改変

表 2.7.4.7-14　腎機能障害関連の副作用の発現割合（8 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	CPG2-PI （n=16） n（%）	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-005 （n=12） n（%）	PR001-CLN-010 （n=6） n（%）	PR001-CLN-017 （n=11） n（%）
臨床検査								
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
腎および尿路障害								
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 7，5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_補遺）の表 14.4-4b，5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 14.3-2，5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.3.1，5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.1，5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.3-1a，5.3.3.4-1（pr001-cln-010）の Table 11-3，Table 11-4，5.3.3.4-2（pr001-cln-017-e3-16-2-07）の Listing 16.2.3.1 から一部改変

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 2.7.1「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 2.7.2「臨床薬理の概要」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 2.7.3「臨床的有効性の概要」で使用した参考文献.....3
2.7.5.4 2.7.4「臨床的安全性の概要」で使用した参考文献.....4

2.7.5　参考文献

2.7.5.1　2.7.1「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で使用した参考文献

1）Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004, 289, 1-16.

2）Widemann BC, Hetherington ML, Murphy RF, et al. Carboxypeptidase-G2 rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity. Cancer. 1995, 76, 521-526.

3）Widemann BC, Balis FM, Murphy RF, et al. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. J Clin Oncol. 1997, 15, 2125-2134.

4）Albertioni F, Pettersson B, Beck O, et al. Simultaneous quantitation of methotrexate and its two main metabolites in biological fluids by a novel solid-phase extraction procedure using high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Appl. 1995, 665, 163-170.

5）Cramer SM, Schornagel JH, Kalghatgi KK, et al. Occurrence and significance of D-methotrexate as a contaminant of commercial methotrexate. Cancer Res. 1984, 44, 1843-1846.

6）Green JM. Glucarpidase to combat toxic levels of methotrexate in patients. Ther Clin Risk Manag. 2012, 8, 403-413.

2.7.5.2　2.7.2「臨床薬理の概要」で使用した参考文献

1）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.

2）Kalghatgi KK, Bertino JR. Folate-degrading enzymes: A Review with Special Emphasis on Carboxypeptidase G. Enzymes as Drugs. John Wiley and Sons, Inc. 1981, 77-102

3）Pshezhetsky AV, Vinogradova MV, Elsliger MA, et al. Continuous spectrophotometric assay of human lysosomal cathepsin A/protective protein in normal and galactosialidosis cells. Anal Biochem. 1995, 230, 303-307.

4）Gingras R, Richard C, El-Alfy M, et al. Purification, cDNA cloning, and expression of a new human blood plasma glutamate carboxypeptidase homologous to N-acetyl-aspartyl-alpha-glutamate carboxypeptidase/prostate-specific membrane antigen. J Biol Chem. 1999, 274, 11742-11750.

5）Chen H, Jawahar S, Qian Y, et al. Missense polymorphism in the human carboxypeptidase E gene alters enzymatic activity. Hum Mutat. 2001, 18, 120-131.

6）Itoh K, Matsumoto A. Distribution of a human brain carboxypeptidase B capable of cleaving beta-amyloid precursor protein (APP) in normal and Alzheimer's diseased brain. Acta Histochem Cytochem. 2001, 34, 275-283.

7）Mahoney JA, Ntolosi B, DaSilva RP, et al. Cloning and characterization of CPVL, a novel serine carboxypeptidase, from human macrophages. Genomics. 2001, 72, 243-251.

8）Timblin B, Rehli M, Skidgel RA. Structural characterization of the human carboxypeptidase D gene and its promoter. Int Immunopharmacol. 2002, 2, 1907-1917.

9）Skidgel RA, Tan F, Balsitis S, et al. Identification of the side-chain binding and catalytic residues of human carboxypeptidase M (CPM). (Abstract) FASEB Journal. 2003, 17, 625.

10）Campbell W, Okada N, Okada H. Carboxypeptidase R is an inactivator of complement-derived inflammatory peptides and an inhibitor of fibrinolysis. Immunol Rev. 2001, 180, 162-167.

11）Reverter D, Maskos K, Tan F, et al. Crystal structure of human carboxypeptidase M, a membrane-bound enzyme that regulates peptide hormone activity. J Mol Biol. 2004, 338, 257-269.

12）Saito M, Majima M, Katori M, et al. Degradation of bradykinin in human urine by carboxypeptidase Y-like exopeptidase and neutral endopeptidase and their inhibition by ebelactone B and phosphoramidon. Int J Tissue React. 1995, 17, 181-190.

13）Mesters JR, Barinka C, Li W, et al. Structure of glutamate carboxypeptidase II, a drug target in neuronal damage and prostate cancer. EMBO J. 2006, 25, 1375-1384.

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

15）Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. Oncologist. 2006, 11, 694-703.

16）Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis. Cancer Manag Res. 2010, 2, 293-301.

17）Heston WD. Characterization and glutamyl preferring carboxypeptidase function of prostate specific membrane antigen: a novel folate hydrolase. Urology. 1997, 49, 104-112.

18）Rowsell S, Pauptit RA, Tucker AD, et al. Crystal structure of carboxypeptidase G2, a bacterial enzyme with applications in cancer therapy. Structure. 1997, 5, 337-347.

2.7.5.3　2.7.3「臨床的有効性の概要」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）Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. Cancer. 2004, 100, 2222-2232.

4) 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.

5）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.

6） Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. Oncologist. 2006, 11, 694-703.

7）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.

8）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.

9）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.

10） 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.

11） 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.

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

13） Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. J Clin Oncol. 1999, 17, 1589-1594.

2.7.5.4 2.7.4「臨床的安全性の概要」で使用した参考文献

該当なし