

目次

2.7.6.1 【国内試験】健康成人に対する OP-07 の安全性試験及び薬物動態試験（試験番号：CPG2-PI）	8
2.7.6.1.1 試験方法の概要	8
2.7.6.1.2 試験成績	11
2.7.6.1.2.1 被験者背景	11
2.7.6.1.2.2 薬物動態の評価	13
2.7.6.1.2.3 血清中葉酸値の変化	19
2.7.6.1.2.4 血中 5-MeTHF 値の変化	20
2.7.6.1.2.5 免疫原性評価（抗グルカルピダーゼ抗体）	21
2.7.6.1.2.6 安全性の評価	22
2.7.6.1.3 結論	33
2.7.6.2 【国内試験】大量メトトレキサート療法時に生じるメトトレキサート排泄遅延に対する OP-07 の有効性・安全性試験（試験番号：CPG2-PII）	35
2.7.6.2.1 試験方法の概要	35
2.7.6.2.2 試験成績	40
2.7.6.2.2.1 被験者背景	40
2.7.6.2.2.2 有効性の評価	43
2.7.6.2.2.3 安全性の評価	57
2.7.6.2.3 結論	88
2.7.6.2.4 重篤な有害事象の叙述	90
2.7.6.3 【国外試験】メトトレキサートの毒性に対する OP-07 の特例的使用を評価する試験（試験番号：PR001-CLN-006）	98
2.7.6.3.1 試験方法の概要	98
2.7.6.3.2 試験成績	103
2.7.6.3.2.1 被験者背景	103
2.7.6.3.2.2 有効性の評価	108
2.7.6.3.2.3 薬物動態の評価	121
2.7.6.3.2.4 安全性の評価	125
2.7.6.3.3 結論	152
2.7.6.3.4 付録	155
2.7.6.3.5 重篤な有害事象の叙述	161
2.7.6.3.5.1 死亡	161
2.7.6.3.5.2 死亡以外の重篤な有害事象及び重要な有害事象	177

2.7.6.4 【国外試験】メトトレキサートの毒性が発現した又は発現リスクがある患者を対象として、補助療法としての OP-07 の安全性を検討する非盲検試験(試験番号:PR001-CLN-016)	236
2.7.6.4.1 試験方法の概要.....	236
2.7.6.4.2 試験成績	240
2.7.6.4.2.1 被験者背景.....	240
2.7.6.4.2.2 有効性の評価.....	245
2.7.6.4.2.3 安全性の評価.....	246
2.7.6.4.3 結論	277
2.7.6.4.4 重篤な有害事象の叙述	279
2.7.6.4.4.1 死亡	279
2.7.6.4.4.2 死亡以外の重篤な有害事象及び重要な有害事象.....	316
2.7.6.5 【国外試験】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た OP-07 の薬物動態試験(試験番号:PR001-CLN-005)	339
2.7.6.5.1 試験方法の概要.....	339
2.7.6.5.2 試験成績	344
2.7.6.5.2.1 被験者背景.....	344
2.7.6.5.2.2 薬物動態の評価.....	345
2.7.6.5.2.3 安全性の評価.....	350
2.7.6.5.3 結論	352
2.7.6.6 【国外試験】健康男性被験者を対象としたロイコボリンの薬物動態に OP-07 が及ぼす影響を評価する試験(試験番号:PR001-CLN-010)	353
2.7.6.6.1 試験方法の概要.....	353
2.7.6.6.2 試験成績	359
2.7.6.6.2.1 被験者背景.....	359
2.7.6.6.2.2 薬物動態の評価.....	360
2.7.6.6.2.3 安全性の評価.....	368
2.7.6.6.3 結論	372
2.7.6.7 【国外試験】大量メトトレキサート投与を受けた患者を対象として、OP-07 投与下又は非投与下でのロイコボリンの薬物動態を評価する非盲検試験(試験番号:PR001-CLN-017)	373
2.7.6.7.1 試験方法の概要.....	373
2.7.6.7.2 試験成績	378
2.7.6.7.2.1 被験者背景.....	378
2.7.6.7.2.2 薬物動態の評価.....	384
2.7.6.7.2.3 安全性の評価.....	399
2.7.6.7.3 結論	407
2.7.6.7.4 重篤な有害事象の叙述	409
2.7.6.7.4.1 最終投与後に死亡に至った被験者	409

2.7.6.7.4.2 最終投与後 30 日以内に発現した死亡以外の重篤例.....	410
2.7.6.8 【国内試験】大量メトトレキサート療法時に生じるメトトレキサート排泄遅延に対する OP-07 の第 II 相臨床試験(試験番号:OP-07-001)	413
2.7.6.8.1 試験方法の概要.....	413
2.7.6.8.2 試験成績	417
2.7.6.8.2.1 被験者背景.....	417
2.7.6.8.2.2 有効性の評価.....	419
2.7.6.8.2.3 安全性の評価.....	424
2.7.6.8.3 結論	431
2.7.6.8.4 重篤な有害事象の叙述	434

略語等一覧

略語	英語	日本語
(6) D/R-5-MeTHF	D stereoisomer of 5-methyltetrahydrofolate	(6R)-5-メチルテトラヒドロ葉酸 (ロイコボリンの不活性代謝物)
(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)
(6R)-LV	D stereoisomer of leucovorin	ロイコボリンの D-立体異性体 (ロイコボリンの不活性体)
(6S)-LV	L stereoisomer of leucovorin	ロイコボリンの L-立体異性体 (ロイコボリンの活性体)
5-MeTHF	5-methyltetrahydrofolate	5-メチルテトラヒドロ葉酸 (ロイコボリン活性代謝物)
Ae	Amount of unchanged drug recovered in urine	尿中排泄量
Ae%	Percent of the administered dose recovered unchanged in urine	尿中排泄率
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
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-t}	Area under the curve over a dosing	1 投与間隔の血中濃度—時間曲線下面積
BLOQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CIR	Clinically important reduction	臨床的に重要な血中メトトレキサート濃度低下
CL	Clearance	クリアランス
CL _{tot}	Total clearance	全身クリアランス
C _{last}	Last observed concentration after the first dose of OP-07	OP-07 初回投与後、最後に測定された血漿中濃度
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CrCl _{pre}	Pre-OP-07 calculated CrCl, Pre-OP-07 (Arm A) or pre-LV (Arm B) creatinine clearance	OP-07 投与前のクレアチニンクリアランス, OP-07 投与前 (Arm A) 又は LV 投与前 (Arm B) のクレアチニンクリアランス
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性基準

略語	英語	日本語
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
CV	Coefficient of variation	変動係数
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）
DCF	Data collection form	データ収集フォーム
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
D _{LV}	Reference leucovorin dose	ロイコボリン基準投与の用量
D _{MTX}	Methotrexate dose	メトトレキサートの投与量
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen	B型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HD-MTX	High-dose methotrexate	大量メトトレキサート
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-F	High performance liquid chromatography with fluorescence detection	蛍光高速液体クロマトグラフィー
kel	Terminal rate constant	消失速度定数
Km 値	Michaelis constant	ミカエリス定数
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）
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
MR _{AUC}	Metabolic ratio based on AUC _{0-τ}	AUC _{0-τ} に基づく代謝比

略語	英語	日本語
MR _{Cmax}	Metabolic ratio based on C _{max}	C _{max} に基づく代謝比
MRT _{X-Y}	Mean residence time from X to Y	投与 X 時間から Y 時間までの平均滞留時間
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NA	Not applicable	該当せず
NC	Not calculated	算出せず
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria	米国国立がん研究所の共通毒性基準
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド抗炎症薬
OP-07	—	グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤
PCNSL	Primary central nervous system lymphoma	原発性中枢神経系リンパ腫
PPK-PD	Population pharmacokinetics-pharmacodynamics	母集団薬物動態—薬力学
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析集団
PS	Performance Status	—
PT	Preferred Term	基本語
PTT	Partial thromboplastin time	部分トロンボプラスチン時間
Q1	1st quartile	第1四分位
Q3	3rd quartile	第3四分位
RA _{AUC}	Observed accumulation ratio based on AUC _{0-τ}	AUC _{0-τ} に基づく蓄積係数
RA _{Cmax}	Observed accumulation ratio based on C _{max}	C _{max} に基づく蓄積係数
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
sCr	Serum creatinine	血清クレアチニン
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
STS	Serologic test for syphilis	脂質抗原検査（梅毒血清反応）
t _{1/2}	Time to half-life	消失半減期

略語	英語	日本語
$t_{1/2pre}$	Apparent terminal elimination half-life for the period between the end of MTX infusion and first OP-07 dose	MTX 投与終了から OP-07 初回投与までの期間の消失半減期
t_{first}	Time of first observed concentration after the first dose of OP-07	OP-07 初回投与後の血漿中濃度の初回測定時間
t_{max}	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TP	Treponema pallidum	梅毒トレポネーマ
t_z	Time of last quantifiable concentration	最終定量可能時点
$V_{d,ss}$ 又は V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
V_z	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相での分布容積
λ_z	Apparent terminal phase rate constant	消失速度定数
%AUC _{extrap}	Percentage of AUC that is due to extrapolation from t_z to infinity	最終定量可能時点から無限大時間までの、外挿された AUC の割合

2.7.6.1 【国内試験】健康成人に対する OP-07 の安全性試験及び薬物動態試験（試験番号：CPG2-PI）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示した。

表 2.7.6.1.1-1 試験方法の概要（次頁に続く）

項目	内容
治験課題名	健康成人に対する OP-07 の安全性試験及び薬物動態試験
治験の目的	<p>主要目的 日本人健康成人における OP-07（グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤）の安全性を確認し、OP-07 の体内薬物動態を評価する。</p> <p>副次目的 体内薬物の OP-07 による影響及び抗グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（以下、グルカルピダーゼ）抗体の産生について評価する。</p>
治験デザイン	<p>中央適格性確認による単施設の非比較オープン第 I 相試験</p> <p>OP-07 2 用量（20 U/kg, 50 U/kg）についてそれぞれ 8 名ずつのコホートを設定し、20 U/kg, 50 U/kg をそれぞれコホート 1, コホート 2 とした。コホート 1 で以下の基準に従って安全性が確認できた後にコホート 2 に移行する増量デザインを採用した。</p> <p>なお、薬物動態採血や管理上の問題及び安全性にも配慮し、1 回の投与人数が 6 名以上とならないように、それぞれのコホートで投与機会を 2 回以上に分けて実施した。また、コホート 1 の第 1 回目の投与は 3 名以内とした。</p> <p>【コホート 1 終了後の安全性確認の判断基準について】</p> <p>(1) 全被験者で用量制限毒性（Dose-limiting toxicity：DLT）が発現しなかった場合に安全性確認ができたとした。DLT が発現しなかったことについて、効果安全性評価委員会への諮問・承認は不要とした。ただし DLT が発現しない場合も、治験責任医師が問題と考える有害事象や試験実施上の問題がある場合は効果安全性評価委員会へ諮問することとし、承認が得られた場合に安全性確認とした。</p> <p>(2) 1 名以上で DLT が発現した場合は、治験責任医師は試験を一時中断し、研究代表者と相談して、DLT 発現被験者に対する詳細と試験継続の可否について検討した。DLT と治療との関連等から試験継続可能と考えた場合は、効果安全性評価委員会に諮問した。なお、この際に増量してコホート 2 に移行する事が適切と考え、了承が得られた場合に安全性確認とした。</p>
治験の種類	第 I 相試験
対象	<p>対象： 健康成人男性</p> <p>選択基準： 以下の全ての条件を満たす者を対象とした。</p> <p>(1) 日本人男性 (2) 年齢が 20 歳以上 45 歳以下 (3) 体重が 50.0 kg 以上 100.0 kg 未満で、かつ体格指数（Body mass index：BMI）が 18.5 以上 25.0 未満 (4) 6 日以内に薬剤投与の既往がない (5) 28 日以内のスクリーニング検査及びスクリーニング検査後に別に実施した入院時検査で臨床的に異常があるとはいえない。検査項目は「検査・観察・評価項目及びその時期」（表 2.7.6.1.1-2）を参照 (6) 臨床的に異常といえる自覚症状・他覚症状がない</p>

表 2.7.6.1.1-1 試験方法の概要（続き）

対象	<p>(7) 本試験参加について、スクリーニング検査前に被験者本人から文書による同意が得られており、試験参加のための入院後に同意を再確認している</p> <p>除外基準： 以下の項目のいずれかに該当する者は除外した。</p> <p>(1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題がある</p> <p>(2) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある</p> <p>(3) アルコール又は薬物依存がある</p> <p>(4) 感染症検査（B型肝炎ウイルス表面抗原（Hepatitis B surface antigen：HBs抗原）、C型肝炎ウイルス（Hepatitis C virus：HCV）抗体、梅毒検査（脂質抗原検査（梅毒血清反応）（Serologic test for syphilis：STS）、梅毒トレポネーマ（<i>Treponema pallidum</i>：TP）抗体）、ヒト免疫不全ウイルス（Human immunodeficiency virus：HIV）抗体）により異常を確認</p> <p>(5) 採血既往について以下のいずれかを満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング検査前1年以内に合計1200 mL以上の全血採血を行った ・スクリーニング検査時84日以内に合計400 mL以上の全血採血を行った ・スクリーニング検査時28日以内に合計200 mL以上の全血採血を行った ・スクリーニング検査時14日以内に成分採血を行った ・スクリーニング検査より後、入院時検査より前に全血採血及び成分採血を行った <p>(6) 120日以内及びスクリーニング検査以降に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた</p> <p>(7) 本剤投与前28日以内に他の医師からの医療行為を受けた</p> <p>(8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不適当と判断した（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）</p>
被験者数	<p>計画時：コホート1（20 U/kg）8名、コホート2（50 U/kg）8名 合計16名</p> <p>解析時： 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS） コホート1（20 U/kg）8名、コホート2（50 U/kg）8名 合計16名</p> <p>治験実施計画書に適合した解析集団（Per Protocol Set：PPS） コホート1（20 U/kg）8名、コホート2（50 U/kg）8名 合計16名</p>
投与方法・投与量及び投与期間	<p>被験薬：OP-07</p> <p>用量及び投与方法： OP-07の投与量は20 U/kg（コホート1）と50 U/kg（コホート2）の2用量とした。</p> <p>(1) 用量レベルに従った量のOP-07を1 mLの生理食塩水で溶解した後、生理食塩水で希釈して全量10 mLとし5分（120 mL/h）で静脈投与した。前後で生理食塩水5 mL以上を静脈注射した。</p> <p>(2) 46～50時間後にもう一度(1)を繰り返した。</p>
検査・観察・評価項目	<p>検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.1.1-2 に示した。 なお、(6) 身長及び(8) はスクリーニング検査のみとした。</p> <p>(1) 問診・観察項目 被験者背景：生年月日、性別、薬物に対する過敏症若しくは特異体質の有無及び内容、飲酒習慣の有無、喫煙習慣の有無、アルコール摂取の有無、薬物依存の有無、既往歴の有無及び内容、服薬歴、合併症の有無及び内容、合併症に対する処置の有無及び内容、1年以内の採血歴、治験参加歴、投与前28日以内の他の医師の医療行為の有無</p> <p>(2) 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、Cre、Na、K、Cl、Ca、総コレステロール、TG、グルコース（血糖）</p>

表 2.7.6.1.1-1 試験方法の概要（続き）

検査・観察・ 評価項目	<p>(3) 血液検査：白血球数，血小板数，血中ヘモグロビン濃度，赤血球数，ヘマトクリット値，白血球分画（好中球，好酸球，好塩基球，単球，リンパ球）</p> <p>(4) 尿検査：比重，pH，蛋白定性，糖定性，ウロビリノーゲン，ビリルビン，ケトン体，潜血</p> <p>(5) 標準 12 誘導心電図</p> <p>(6) バイタルサイン・身体計測：体重，身長，血圧，脈拍数（仰向けで測定），体温（脇の下で測定）</p> <p>(7) 臨床所見（Performance Status（PS），自他覚症状）</p> <p>(8) 感染症検査：HBs 抗原，HCV 抗体，梅毒検査（STS，TP 抗体），HIV 抗体</p> <p>(9) 評価項目</p> <p>採血：グルカルピダーゼ，葉酸，ロイコボリン活性代謝物（5-methyltetrahydrofolate：5-MeTHF），抗グルカルピダーゼ抗体</p>
評価項目	<p>主要評価項目： OP-07 による DLT の発現の有無</p> <p>副次的評価項目： (1) OP-07 による有害事象プロファイル (2) グルカルピダーゼの体内薬物動態，投与量との関係 (3) 抗グルカルピダーゼ抗体の産生割合 (4) 体内葉酸，5-MeTHF の変化</p>
解析方法	<p>有害事象発現割合を求める場合は，FAS を対象として実施した。参考として PPS を対象とした解析を実施し，FAS を対象とした解析の妥当性を評価することとしたが，FAS から除外された被験者はなく，FAS と PPS が同一であったため，解析結果は FAS のみ示した。</p> <p>(1) 主解析 DLT の発現の有無を確認するのみで，統計学的な解析を実施しなかった。</p> <p>(2) 副次的解析</p> <p>a グルカルピダーゼの薬物動態パラメータの中央値及び四分位値 FAS を対象に，グルカルピダーゼの各種薬物動態パラメータの要約統計量（中央値，及び四分位点など）を求めた。用量レベルごとにも集計した。</p> <p>b 血清中葉酸値及び血中 5-MeTHF 値の OP-07 投与前後の変動域 FAS を対象に，OP-07 投与前後の血清中葉酸値及び血中 5-MeTHF 値の要約統計量（中央値，及び四分位点など）を求めた。用量レベルごとにも集計した。</p> <p>c 有害事象発現割合及び副作用*発現割合 FAS を対象に，有害事象及び副作用について，種類，頻度，発現時期及び転帰の一覧表を作成した。必要に応じて発現割合を算出することとした。発現割合の区間推定を行う場合，二項分布に基づく正確な方法を用いて，両側 95%信頼区間を算出することとした。</p> <p>*：治験責任（分担）医師は，自らの判断に基づいて，有害事象と本剤との因果関係を「明確」，「たぶん，十中八九は」，「ありそうな」，「ありそうにない」及び「関係ない」に分類した。「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本剤による副作用とした。</p>
医学専門家	該当なし
治験実施医療機関	<p>国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター 探索的臨床研究部 (治験責任医師：梅村 和夫)</p>
治験期間	2012 年 1 月 ■ 日～2012 年 8 月 ■ 日

表 2.7.6.1.1-2 検査・観察・評価項目及びその時期

		STEP										事後検査								
		投与前 28日以内	入院期間(5泊6日)																	
投与タイミング		入院日 (投与前日)	投与前				投与1日後				投与2日後		投与3日後	投与4日後	観察終了時	4~6週後	2~4か月後	5~7か月後		
経過時間 (投与開始後)			投与前	0	5分後 (投与終了直前)	15分後	2時間後	8時間後	12時間後	24時間後	46~50時間後 2回目投与前	0	5分後 (投与終了直前)	8時間後	12時間後	24時間後	46~50時間後	7~10日後	28日目を日安	
治験参加の同意		○	○																	
治験薬を点滴																				
問診・診察		○	○	○						○	○ _{x1}				○	○	○			
バイタル	身長	○																		
	体重・BMI	○	○																	
	体温	○	○	○						○	○ _{x1}				○	○	○			
	血圧	○	○	○						○	○ _{x1}				○	○	○			
	脈拍	○	○	○						○	○ _{x1}				○	○	○			
PS	○	○	○						○	○ _{x1}				○	○	○				
臨床検査	血液・生化学	○	○							○	○ _{x2}				○	○	○			
	感染症	○																		
	12誘導心電図	○																		
	尿検査	○	○							○	○				○	○	○			
評価項目 採血	CPG2		○		○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○				
	葉酸		○																	
	5-MeTHF		○																	
	抗体検査		○																○	○ _{x4}
蓄尿																				

*1: 2回目投与の判断材料
 *2: 2回目投与直前に採血。結果確認は投与終了後で投与判断の材料にはしない
 *3: 投与4日の診断結果・バイタル・臨床検査を確認後退院
 *4: 4~6週後の抗体検査で陽性の場合、2~4か月後に追加検査を行い、再度陽性の場合、5~7か月後に追加検査を行う
 引用元: 5.3.3.1-1 (CPG2-PI 試験_CSR_161214) の表 9.5-1

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者背景

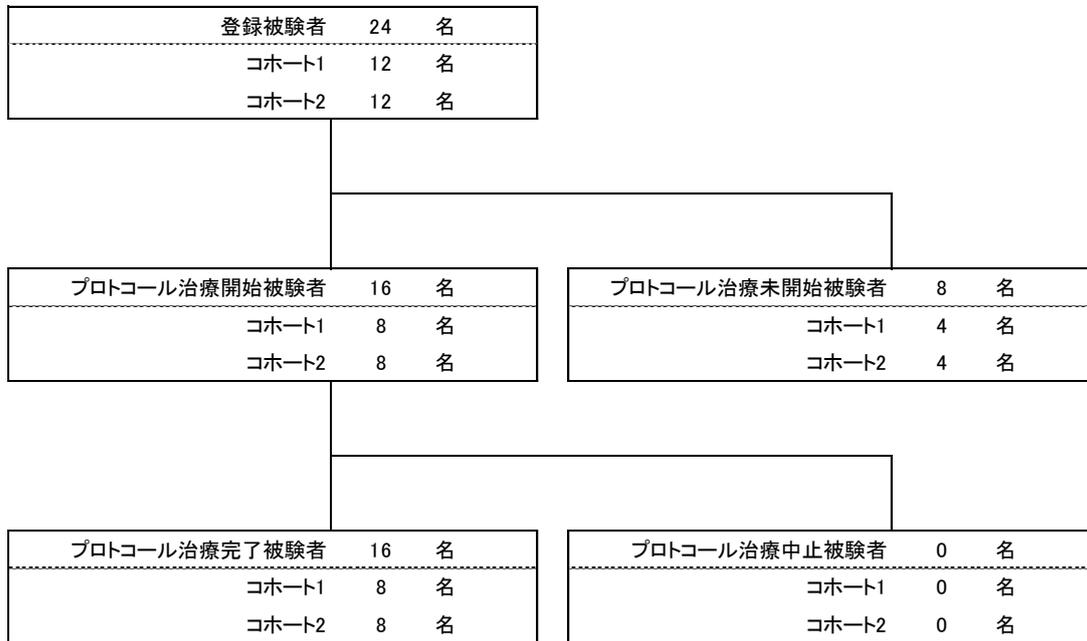
2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.2.1.1-1 に示した。

本試験への適格性確認が行われた被験者 24 名（各コホート 12 名ずつ）のうち、16 名（各コホート 8 名ずつ）をプロトコル治療開始被験者とし、本剤を投与した。試験期間中に中

止した被験者はなく、16名全ての被験者が試験を完了した。

図 2.7.6.1.2.1.1-1 被験者の内訳



引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR_161214）の図 10.1-1

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

本剤を投与された16名全ての被験者をFASとし、安全性及び薬物動態の解析に用いた。16名の被験者はいずれも本剤を2回投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱はなく、かつDLT評価期間に十分な有害事象発現の観察ができたため、PPSとFASは同一対象となった。

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1.2.1.3-1 に示した。

16名の被験者は全て男性であり、コホート別の年齢（平均値±標準偏差）はコホート1で28.0±7.6歳、コホート2で21.9±2.2歳、身長はそれぞれ168.00±4.32cm及び171.25±5.78cm、体重はそれぞれ61.11±5.09kg及び60.61±3.96kgであった。

薬物に対する過敏症、喫煙習慣、アルコール摂取（検査前24時間以内の飲酒）、薬物依存、既往歴・合併症を有する被験者はなく、飲酒習慣を有する被験者はコホート1で4名、コホート2で2名であった。

表 2.7.6.1.2.1.3-1 人口統計学的特性（FAS）

項目	区分	コホート 1	コホート 2	全体
性別	男	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (100.0%)
	女	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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 (最小-最大)	25.5 (21.0-43.0)	21.5 (20.0-27.0)	22.0 (20.0-43.0)
	Q1, Q3	23.0, 31.5	20.5, 22.0	21.0, 27.0
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 (最小-最大)	168.40 (162.60-174.20)	169.65 (166.10-184.80)	169.65 (162.60-184.80)
	Q1, Q3	163.95, 171.25	168.30, 171.60	166.30, 171.25
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 (最小-最大)	61.75 (54.60-66.90)	60.70 (54.30-66.70)	61.45 (54.30-66.90)
	Q1, Q3	55.95, 66.00	57.95, 63.30	56.85, 64.45

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

2.7.6.1.2.2 薬物動態の評価

2.7.6.1.2.2.1 血漿中グルカルピダーゼ濃度の推移

OP-07 の 2 用量 (20 U/kg (コホート 1) 及び 50 U/kg (コホート 2)) を 2 回静脈内投与したときの血漿中グルカルピダーゼ濃度の要約統計量を表 2.7.6.1.2.2.1-1 に、血漿中グルカルピダーゼ濃度の推移を図 2.7.6.1.2.2.1-1 に示した。

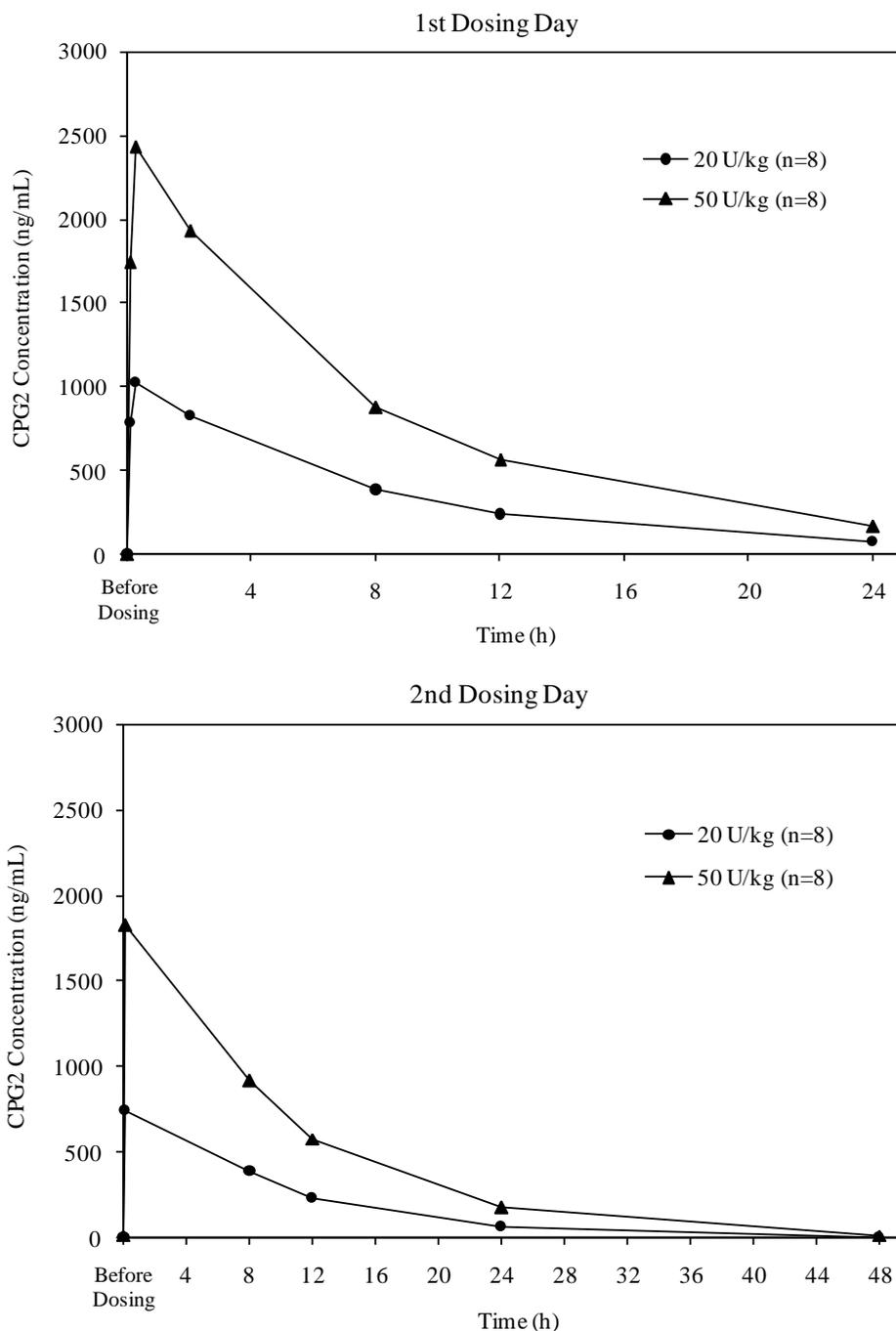
OP-07 の 1 回目投与後の血漿中グルカルピダーゼ濃度 (平均値±標準偏差) は、2 コホート共に投与開始 15 分後に最大血中濃度に到達し、コホート 1 で $1,025.86 \pm 97.95$ ng/mL、コホート 2 で $2,430.45 \pm 336.32$ ng/mL であった。その後、血漿中グルカルピダーゼ濃度は時間の経過と共に低下し、投与 24 時間後にコホート 1 で 76.67 ± 11.61 ng/mL、コホート 2 で 170.48 ± 33.16 ng/mL であった。OP-07 の 2 回目投与後の血漿中グルカルピダーゼ濃度は、2 コホート共に 1 回目投与後と類似した推移を示した。

表 2.7.6.1.2.2.1-1 血漿中グルカルピダーゼ濃度の要約統計量（FAS）

用量 コホート	血漿中グルカルピダーゼ濃度（ng/mL）													
	1回目投与								2回目投与					
	投与前	5分後	15分後	2時間後	8時間後	12時間後	24時間後	投与前 （1回目 投与の48 時間後）	5分後	8時間後	12時間後	24時間後	48時間後	
コホート 1	Mean	0.00	790.88	1,025.86	828.92	388.82	242.43	76.67	8.80	748.05	394.36	236.08	71.16	8.60
	SD	0.00	168.41	97.95	66.87	23.21	26.4	11.61	2.61	178.63	36.22	22.99	13.56	3.00
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
コホート 2	Mean	0.00	1,746.96	2,430.45	1,930.52	881.66	566.03	170.48	18.67	1,826.99	921.15	582.00	182.24	20.34
	SD	0.00	272.54	336.32	294.83	156.90	78.76	33.16	5.95	182.86	120.41	87.64	43.74	6.30
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

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

図 2.7.6.1.2.2.1-1 血漿中グルカルピダーゼ濃度の推移（平均値）（FAS）



引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR_161214）の図 11.4-1

2.7.6.1.2.2.2 薬物動態パラメータの解析

OP-07の2用量（20 U/kg（コホート1）及び50 U/kg（コホート2））を1回目及び2回目静脈内投与したとき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表2.7.6.1.2.2.2-1に示した。

OP-07の1回目投与後の C_{max} （平均値±標準偏差）は、コホート1で $1,025.86 \pm 97.95$ ng/mL,

コホート 2 で $2,430.45 \pm 336.32$ ng/mL, AUC_{0-24} はそれぞれ 8.64 ± 0.49 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 19.99 ± 2.94 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。OP-07 の 2 回目投与後の C_{max} は, コホート 1 で 748.05 ± 178.63 ng/mL, コホート 2 で $1,826.99 \pm 182.86$ ng/mL, AUC_{0-24} はそれぞれ 7.66 ± 0.70 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 18.55 ± 1.98 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。 C_{max} 及び AUC_{0-24} は, 2 回の投与共に投与量に応じて増加し, コホート 2 はコホート 1 と比較して, 曝露量は約 2.3~2.4 倍大きかった。一方, t_{max} は 2 コホートで同じ値であり, 消失半減期 ($t_{1/2}$), CL_{tot} 及び $V_{\text{d,ss}}$ は, コホート間並びに 1 回目投与及び 2 回目投与の間でほぼ同様であった。

表 2.7.6.1.2.2-1 グルカルピダーゼ薬物動態パラメータの要約統計量（FAS）

用量コホート		1回目投与							2回目投与						
		C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	AUC ₀₋₂₄	AUC _{0-∞}	CL _{tot}	V _{d,ss}	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	AUC ₀₋₂₄	AUC _{0-∞}	CL _{tot}	V _{d,ss}
		(ng/mL)	(min)	(h)	(μg·h/mL)	(μg·h/mL)	(mL/min)	(mL)	(ng/mL)	(min)	(h)	(μg·h/mL)	(μg·h/mL)	(mL/min)	(mL)
コホート 1	Mean	1,025.86	15	7.38	8.64	9.74	4.19	2,270	748.05	5	7.45	7.66	8.71	4.71	2,690
	SD	97.95	0	0.47	0.49	0.60	0.40	240	178.63	0	0.58	0.70	0.72	0.62	580
	Q1	971.04	NC	7.07	8.38	9.29	3.84	2,140	599.92	NC	6.95	7.21	8.29	4.08	2,230
	Median	1,015.42	NC	7.30	8.59	9.68	4.27	2,220	778.00	NC	7.45	7.62	8.71	4.82	2,720
	Q3	1,100.02	NC	7.59	8.94	10.26	4.55	2,390	886.56	NC	7.71	8.27	9.35	5.24	3,060
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
コホート 2	Mean	2,430.45	15	7.25	19.99	22.44	4.70	2,490	1,826.99	5	7.38	18.55	21.20	4.95	2,790
	SD	336.32	0	0.41	2.94	3.42	0.92	430	182.86	0	0.46	1.98	2.55	0.91	390
	Q1	2,186.88	NC	7.05	17.91	19.93	3.97	2,210	1,750.94	NC	7.21	17.00	19.17	4.13	2,600
	Median	2,284.00	NC	7.21	19.54	22.04	4.64	2,450	1,811.34	NC	7.49	18.79	21.33	4.81	2,710
	Q3	2,679.79	NC	7.44	22.06	24.91	5.47	2,850	1,926.60	NC	7.62	20.11	22.99	5.64	3,020
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI試験_CSR_161214）の表 11.4-2 から一部改変

2.7.6.1.2.2.3 母集団薬物動態解析

血漿中グルカルピダーゼ濃度に関して、Phoenix 64 NLME7.0 を用いて非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を実施した。

ベーシックモデルの構築の過程で、点滴静注 1 コンパートメントモデルが選択された。また、CL 及び $V_{d,ss}$ に対する共変量として、身長、体重及び体表面積（Body surface area : BSA）が選択された。

共変量を取り入れた母集団薬物動態解析のファイナルモデルを表 2.7.6.1.2.2.3-1 に示した。

共変量を含んだファイナルモデルは、CL (L/hr) が $0.0590 \times BSA^{3.23}$ (CV 3.15%)、 $V_{d,ss}$ (L) が $0.957 \times BSA^{2.25}$ (CV 6.38%) であった。

表 2.7.6.1.2.2.3-1 母集団薬物動態解析のファイナルモデル

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
tvV	0.957352	L	0.25863681	27.015853	0.44736137	1.4673426
tvCL	0.0589847	L/h	0.01754195	29.73983	0.024394767	0.093574633
dCl dBSA	3.22724	NA	0.54501376	16.887922	2.1525596	4.3019204
dV dBSA	2.25143	NA	0.5182374	23.018144	1.2295483	3.2733117
stdev0	0.170137	NA	0.031018865	18.231699	0.10897273	0.23130127

Label	nCL	nV	CV%
Omega	NA	NA	NA
nCL	0.000994931	NA	3.154253414
nV	0	0.004072996	6.382002585
Correlation	NA	NA	NA
nCL	1	NA	NA
nV	0	1	NA
Shrinkage	0.76967076	0.32161595	NA

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 11.4-23

共変量を取り入れたファイナルモデルによって算出した個別被験者の薬物動態パラメータの要約統計量及び 95%信頼区間を表 2.7.6.1.2.2.3-2 に示した。

ファイナルモデルの Posthoc より得られた健康成人男性における母集団薬物動態パラメータの平均値（95%信頼区間）は、CL 0.329 L/h (0.302, 0.356) 及び $V_{d,ss}$ 3.17 L (2.97, 3.36) と推定された。

表 2.7.6.1.2.2.3-2 母集団薬物動態パラメータ

Variable	n	Mean	SD	Min	Median	Max	CI 95% Lower Mean	CI 95% Upper Mean
CL	16	0.32865844	0.050827505	0.258334	0.327982	0.437116	0.30157437	0.3557425
V	16	3.166255	0.36568475	2.67627	3.234545	3.77464	2.9713953	3.3611147

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 11.4-25

体重あたりの母集団薬物動態パラメータの平均値は、CL 5.37577 mL/hr/kg (0.0896 mL/min/kg) 及び $V_{d,ss}$ 51.9454 mL/kg であった。

2.7.6.1.2.2.4 薬物動態の結論

日本人健康成人男性に OP-07 の 2 用量（20 U/kg 及び 50 U/kg）を 46～50 時間の間隔で 2 回静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、投与量に応じて増加し、コホート 2 での曝露量はコホート 1 より約 2.3～2.4 倍大きかった。 t_{max} は投与量によらず同様な値を示し、 $t_{1/2}$ 、 CL_{tot} 及び $V_{d,ss}$ について、投与量及び投与回数による違いは認められなかった。

2.7.6.1.2.3 血清中葉酸値の変化

血清中葉酸値の変動（要約統計量）を表 2.7.6.1.2.3-1 に、各被験者の血清中葉酸値の推移を表 2.7.6.1.2.3-2 に示した。

コホート 1 の血清中葉酸値（平均値±標準偏差）は、投与前 5.19±1.97 ng/mL、1 回目及び 2 回目の投与 48 時間後でそれぞれ 3.40±0.92 ng/mL 及び 3.54±0.85 ng/mL であった。コホート 2 では、それぞれ 4.19±0.98 ng/mL、2.86±0.87 ng/mL、3.04±0.78 ng/mL であり、コホート間で大きな違いはなかった。OP-07 の 1 回目及び 2 回目の投与 48 時間後の血清中葉酸値（平均値）は、2 コホート共に投与前と比較して 30% 前後低下した。

一方、各被験者の血清中葉酸の投与前値はコホート 2 の 1 名（登録番号 SC-041）を除いて、全て正常値（3.1 ng/mL 以上）であった。1 回目及び 2 回目投与で共に 48 時間後に低値を示した 5 名（コホート 1 の 1 名（登録番号 SC-001）、コホート 2 の 4 名（登録番号 SC-029, SC-034, SC-035, SC-041））は、経過観察 7～10 日後に正常（3 名）又はほぼ正常（2 名）に回復しており、OP-07 による葉酸濃度の変動は問題ないと考えられた。

表 2.7.6.1.2.3-1 血清中葉酸値の変動（FAS）

用量コホート	統計量	投与前	1 回目投与 48 時間後	2 回目投与 48 時間後
コホート 1	測定数	8	8	8
	平均値（標準偏差）	5.19 (1.97)	3.40 (0.92)	3.54 (0.85)
	中央値（最小-最大）	4.40 (3.6-9.8)	3.15 (2.3-5.1)	3.45 (2.1-5.1)
	Q1, Q3	4.20, 5.45	2.80, 3.95	3.25, 3.85
コホート 2	測定数	8	8	8
	平均値（標準偏差）	4.19 (0.98)	2.86 (0.87)	3.04 (0.78)
	中央値（最小-最大）	4.15 (3.0-5.5)	2.95 (1.8-4.3)	3.20 (1.9-4.2)
	Q1, Q3	3.25, 5.10	2.05, 3.40	2.35, 3.55
全体	測定数	16	16	16
	平均値（標準偏差）	4.69 (1.59)	3.13 (0.91)	3.29 (0.83)
	中央値（最小-最大）	4.30 (3.0-9.8)	3.10 (1.8-5.1)	3.40 (1.9-5.1)
	Q1, Q3	3.80, 5.25	2.50, 3.50	2.70, 3.65

単位：ng/mL

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR_161214）の表 11.4-3、5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）

表 2.7.6.1.2.3-2 各被験者の血清中葉酸値の推移

用量コホート	登録番号	投与前	1回目投与 48時間後	2回目投与 48時間後	経過観察 7~10日後
コホート1	SC-009	4.3	3.5	3.4	—
	SC-013	4.2	3.2	3.4	—
	SC-015	4.5	2.9	3.5	—
	SC-006	4.2	2.7	3.1	—
	SC-008	5.3	3.1	3.6	—
	SC-014	9.8	5.1	5.1	—
	SC-018	5.6	4.4	4.1	—
コホート2	SC-001	3.6	2.3	2.1	2.8
	SC-028	5.0	3.1	3.4	—
	SC-029	4.0	2.8	3.0	3.8
	SC-030	4.3	3.5	3.7	—
	SC-034	3.4	2.3	2.3	2.7
	SC-023	5.2	3.3	3.4	—
	SC-035	3.1	1.8	1.9	3.7
	SC-036	5.5	4.3	4.2	—
SC-041	3.0	1.8	2.4	4.6	

単位：ng/mL

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI試験_CSR陳述書_171226）の表1から一部改変

2.7.6.1.2.4 血中5-MeTHF値の変化

各被験者の血中5-MeTHF値の推移を表2.7.6.1.2.4-1に示した。

血中5-MeTHFはコホート1の投与前、1回目投与48時間後、2回目投与48時間後でそれぞれ8名中4名（50.0%）、8名中2名（25.0%）、8名中1名（12.5%）に検出され、いずれの被験者も投与前の葉酸値が4.5~9.8 ng/mLと高かった。コホート2の投与前は8名中2名（25.0%）に検出され、1回目投与48時間後及び2回目投与48時間後では検出されず、コホート1と同様にいずれの被験者も投与前の葉酸値が5.0~5.2 ng/mLと高かった。

以上の結果より、OP-07による血中5-MeTHF濃度の変動は問題ないと考えられた。

表 2.7.6.1.2.4-1 各被験者の血中 5-MeTHF 値の推移

用量コホート	登録番号	投与前	1回目投与 48時間後	2回目投与 48時間後
コホート1	SC-009	0	0	0
	SC-013	0	0	0
	SC-015	5.461	0	0
	SC-006	0	0	0
	SC-008	6.021	0	0
	SC-014	13.36	6.021	5.776
	SC-018	6.87	5.012	0
コホート2	SC-001	0	0	0
	SC-028	5.904	0	0
	SC-029	0	0	0
	SC-030	0	0	0
	SC-034	0	0	0
	SC-023	6.039	0	0
	SC-035	0	0	0
	SC-036	0	0	0
SC-041	0	0	0	

単位：ng/mL

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI試験_CSR陳述書_171226）の表2から一部改変

2.7.6.1.2.5 免疫原性評価（抗グルカルピダーゼ抗体）

グルカルピダーゼに対する抗体産生の有無を OP-07 投与 4～6 週後（28 日を目安）に確認し、陽性の場合は 2～4 ヶ月後に追加検査を行い、再度陽性の場合は 5～7 ヶ月後に追加検査を行った。

抗グルカルピダーゼ抗体の陽性率を表 2.7.6.1.2.5-1 に、抗体価を表 2.7.6.1.2.5-2 に示した。

投与前では全被験者が抗グルカルピダーゼ抗体陰性であった。投与 1, 3 及び 6 ヶ月後の抗グルカルピダーゼ抗体陽性率は、コホート 1 でそれぞれ 50.0%（4/8 名）、75.0%（3/4 名）、100.0%（3/3 名）、コホート 2 でそれぞれ 87.5%（7/8 名）、100.0%（7/7 名）、85.7%（6/7 名）であった。コホート 1 で 50.0～100.0%、コホート 2 で 85.7～100.0% であり、コホート 2 で高かった。

また、投与 1, 3 及び 6 ヶ月後の抗グルカルピダーゼ抗体価（幾何平均値±標準偏差）は、コホート 1 でそれぞれ 1.7±22.6 倍、0.9±22.7 倍、1.0±25.8 倍、コホート 2 でそれぞれ 10.3±6.5 倍、10.3±7.5 倍、4.5±12.3 倍であり、コホート 2 で多かった。

表 2.7.6.1.2.5-1 グルカルピダーゼに対する抗体産生の有無（FAS）

用量 コホート	投与前		1ヵ月後		3ヵ月後		6ヵ月後	
	抗体産生		抗体産生		抗体産生		抗体産生	
	無	有	無	有	無	有	無	有
コホート1	8	0	4	4	1	3	0	3
コホート2	8	0	1	7	0	7	1	6
全体	16	0	5	11	1	10	1	9

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI試験_CSR_161214）の表 11.4-4

表 2.7.6.1.2.5-2 グルカルピダーゼに対する抗体価（FAS）

用量コホート	統計量	投与前	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
コホート1	被験者数	0	8	8	8
	幾何平均値（標準偏差）	-	1.7 (22.6)	0.9 (22.7)	1.0 (25.8)
	中央値（最小-最大）	-	2.6 (0.1-80)	0.1 (0.1-80)	0.1 (0.1-80)
	Q1, Q3	-	0.1, 40.0	0.1, 30.0	0.1, 50.0
コホート2	被験者数	0	8	8	8
	幾何平均値（標準偏差）	-	10.3 (6.5)	10.3 (7.5)	4.5 (12.3)
	中央値（最小-最大）	-	20.0 (0.1-20)	15.0 (0.1-80)	10.0 (0.1-80)
	Q1, Q3	-	20.0, 20.0	10.0, 30.0	2.6, 25.0
全体	被験者数	0	16	16	16
	幾何平均値（標準偏差）	-	4.2 (14.2)	3.1 (16.8)	2.1 (18.2)
	中央値（最小-最大）	-	20.0 (0.1-80)	10.0 (0.1-80)	7.5 (0.1-80)
	Q1, Q3	-	0.1, 20.0	0.1, 30.0	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

2.7.6.1.2.6 安全性の評価

2.7.6.1.2.6.1 本剤の曝露状況

本試験では、OP-07の2用量（20 U/kg及び50 U/kg）を各8名、計16名の被験者に2回静脈内投与した。増量デザインにより、コホート1（20 U/kg）で、以下の基準に従って安全性が確認できた後にコホート2（50 U/kg）に移行した。2回目の投与は1回目の投与後46～50時間後に投与し、16名全員が本剤の1回目及び2回目の投与を受けた。また、累積投与量より、全ての被験者で治験実施計画書の規定どおりに2用量の本剤が2回投与されたことが確認され、投与遵守状況に問題は認められなかった。

安全性の観察期間は、OP-07投与日から観察終了時（投与終了7～10日後）までとした。

1回目のOP-07投与7～10日後（観察終了時）の治療期間評価までの期間に各被験者についてDLT発現の有無を確認した。以下のいずれかに該当する場合にはDLTと判定することとした。

- ・2日以上続く Grade 2（有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 by Japan Clinical Oncology Group : CTCAE v4.0-JCOG））以上の有害事象
- ・Grade 3, 4（CTCAE v4.0-JCOG）の有害事象
- ・原因によらない死亡

なお、上記のいずれにも該当しない場合にはDLTなしと判定した。ただし、適格性確認後OP-07の2回目投与完了までの間にプロトコル治療中止となった場合はDLT評価不能と判定することとした。

2.7.6.1.2.6.2 有害事象

有害事象は、CTCAE v4.0-JCOG に従って分類した後、ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J, MedDRA/J）version 20.1 に読み替えた。また、有害事象の重症度は CTCAE v4.0-JCOG に従って Grade 分類した。CTCAE v4.0-JCOG に規定がない臨床検査項目については、治験実施計画書に従い評価した。なお、投与前より異常が見られた場合は、当該事象の Grade が 1 段階以上悪化した時に有害事象として扱うこととした。

2.7.6.1.2.6.2.1 有害事象の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.1.2.6.2.1-1 に、DLT 発現割合を表 2.7.6.1.2.6.2.1-2 に、有害事象の発現者数を表 2.7.6.1.2.6.2.1-3 に示した。

本試験では、FAS の 16 名中 11 名（68.8%）に有害事象が認められたが、副作用及び DLT は全ての被験者で発現しなかった。コホート別の有害事象の発現者数は、コホート 1 で 8 名中 6 名（75.0%）、コホート 2 で 8 名中 5 名（62.5%）であった。また、2 名以上に認められた有害事象は、ヘマトクリット減少が 3 名（コホート 1：2 名、コホート 2：1 名）、貧血が 3 名（全てコホート 1）、蛋白尿が 3 名（コホート 1：1 名、コホート 2：2 名）、血小板数減少が 2 名（全てコホート 1）、急性腎障害が 2 名（コホート 1：1 名、コホート 2：1 名）であった。

表 2.7.6.1.2.6.2.1-1 有害事象及び副作用の発現状況（FAS）

	コホート 1 (8 名)			コホート 2 (8 名)			全体 (16 名)		
	発 現 者 数	(%)	正確な 95% 信頼区間	発 現 者 数	(%)	正確な 95% 信頼区間	発 現 者 数	(%)	正確な 95% 信頼区間
有害事象	6	75.0	34.9, 96.8	5	62.5	24.5, 91.5	11	68.8	41.3, 89.0
副作用	0	0.0	0.0, 36.9	0	0.0	0.0, 36.9	0	0.0	0.0, 20.6
死亡	0			0			0		
その他の重篤な 有害事象	0			0			0		

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

表 2.7.6.1.2.6.2.1-2 DLT 発現割合（FAS）

用量コホート	DLT 発現の有無		DLT 発現割合(%)及び 正確な両側 95%信頼区間
	なし	あり	
コホート 1	8	0	0.0 (0.0, 36.9)
コホート 2	8	0	0.0 (0.0, 36.9)
全体	16	0	0.0 (0.0, 20.6)

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR_161214）の表 12.2-2

表 2.7.6.1.2.6.2.1-3 有害事象の発現者数（FAS）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	コホート1 (8名)			コホート2 (8名)			全体 (16名)		
	発現者数	(%)	正確な 95%信頼区間	発現者数	(%)	正確な 95%信頼区間	発現者数	(%)	正確な 95%信頼区間
血液およびリンパ系障害	3	37.5	8.5, 75.5	0	0.0	0.0, 36.9	3	18.8	4.0, 45.6
貧血	3			0			3		
臨床検査	4	50.0	15.7, 84.3	2	25.0	3.2, 65.1	6	37.5	15.2, 64.6
血中ビリルビン増加	0			1			1		
ヘマトクリット減少	2			1			3		
血小板数減少	2			0			2		
白血球数減少	1			0			1		
代謝および栄養障害	2	25.0	3.2, 65.1	1	12.5	0.3, 52.7	3	18.8	4.0, 45.6
高カリウム血症	0			1			1		
高トリグリセリド血症	1			0			1		
低ナトリウム血症	1			0			1		
腎および尿路障害	2	25.0	3.2, 65.1	3	37.5	8.5, 75.5	5	31.3	11.0, 58.7
蛋白尿	1			2			3		
急性腎障害	1			1			2		

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

2.7.6.1.2.6.2.2 有害事象の分析

有害事象の重症度別発現者数を表 2.7.6.1.2.6.2.2-1 に、因果関係別発現者数を表 2.7.6.1.2.6.2.2-2 に、発現時期別発現者数を表 2.7.6.1.2.6.2.2-3 に、転帰別発現者数を表 2.7.6.1.2.6.2.2-4 に、背景因子別発現者数を表 2.7.6.1.2.6.2.2-5 に示した。

本試験で認められた有害事象の重症度はいずれも Grade 1 であり、全ての有害事象で本剤との因果関係は「関係ない」と判断された。有害事象の発現時期はいずれも 1 回目投与から 2～5 日目の間であった。有害事象の転帰は、ヘマトクリット減少、蛋白尿の各 2 名及び血中ビリルビン増加の 1 名が未回復、貧血、血小板数減少の各 1 名が軽快であったが、それ以外の有害事象は回復であった。背景因子別の有害事象の発現状況において、いずれの項目でも臨床的に意味のある分布の傾向は認められなかった。

表 2.7.6.1.2.6.2.2-1 有害事象の重症度別発現者数（FAS）

コホート	器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
		発現者数	発現者数	発現者数	発現者数	発現者数
コホート 1 (8名)	血液およびリンパ系障害					
	貧血	3	0	0	0	3
	臨床検査					
	ヘマトクリット減少	2	0	0	0	2
	血小板数減少	2	0	0	0	2
	白血球数減少	1	0	0	0	1
	代謝および栄養障害					
	高トリグリセリド血症	1	0	0	0	1
	低ナトリウム血症	1	0	0	0	1
	腎および尿路障害					
蛋白尿	1	0	0	0	1	
急性腎障害	1	0	0	0	1	
コホート 2 (8名)	臨床検査					
	血中ビリルビン増加	1	0	0	0	1
	ヘマトクリット減少	1	0	0	0	1
	代謝および栄養障害					
	高カリウム血症	1	0	0	0	1
	腎および尿路障害					
	蛋白尿	2	0	0	0	2
急性腎障害	1	0	0	0	1	
全体 (16名)	血液およびリンパ系障害					
	貧血	3	0	0	0	3
	臨床検査					
	血中ビリルビン増加	1	0	0	0	1
	ヘマトクリット減少	3	0	0	0	3
	血小板数減少	2	0	0	0	2
	白血球数減少	1	0	0	0	1
	代謝および栄養障害					
	高カリウム血症	1	0	0	0	1
	高トリグリセリド血症	1	0	0	0	1
	低ナトリウム血症	1	0	0	0	1
	腎および尿路障害					
	蛋白尿	3	0	0	0	3
急性腎障害	2	0	0	0	2	

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表 6

表 2.7.6.1.2.6.2.2-2 有害事象の因果関係別発現者数（FAS）

コホート	器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	因果関係					評価不能 発現者数
		明確 発現者数	たぶん、十中八九は 発現者数	ありそうな 発現者数	ありそうにない 発現者数	関係ない 発現者数	
コホート 1 (8名)	血液およびリンパ系障害						
	貧血	0	0	0	0	3	0
	臨床検査						
	ヘマトクリット減少	0	0	0	0	2	0
	血小板数減少	0	0	0	0	2	0
	白血球数減少	0	0	0	0	1	0
	代謝および栄養障害						
	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1	0
	低ナトリウム血症	0	0	0	0	1	0
	腎および尿路障害						
蛋白尿	0	0	0	0	1	0	
急性腎障害	0	0	0	0	1	0	
コホート 2 (8名)	臨床検査						
	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1	0
	ヘマトクリット減少	0	0	0	0	1	0
	代謝および栄養障害						
	高カリウム血症	0	0	0	0	1	0
	腎および尿路障害						
	蛋白尿	0	0	0	0	2	0
急性腎障害	0	0	0	0	1	0	
全体 (16名)	血液およびリンパ系障害						
	貧血	0	0	0	0	3	0
	臨床検査						
	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1	0
	ヘマトクリット減少	0	0	0	0	3	0
	血小板数減少	0	0	0	0	2	0
	白血球数減少	0	0	0	0	1	0
	代謝および栄養障害						
	高カリウム血症	0	0	0	0	1	0
	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1	0
	低ナトリウム血症	0	0	0	0	1	0
	腎および尿路障害						
	蛋白尿	0	0	0	0	3	0
急性腎障害	0	0	0	0	2	0	

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表7

表 2.7.6.1.2.6.2.2-3 有害事象の発現時期別発現者数（FAS）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	1回目投与日からの日数												
	1日目 発現者数	2日目 発現者数	3日目 発現者数	4日目 発現者数	5日目 発現者数	6日目 発現者数	7日目 発現者数	8日目 発現者数	9日目 発現者数	10日目 発現者数	11日～1ヵ月 発現者数	1ヵ月以上 発現者数	
コホート1 (8名)	血液およびリンパ系障害												
	貧血	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臨床検査												
	ヘマトクリット減少	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血小板数減少	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	白血球数減少	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	代謝および栄養障害												
	高トリグリセリド血症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎および尿路障害												
	蛋白尿	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	急性腎障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
コホート2 (8名)	臨床検査												
	血中ビリルビン増加	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	ヘマトクリット減少	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	代謝および栄養障害												
	高カリウム血症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎および尿路障害												
	蛋白尿	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	急性腎障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全体 (16名)	血液およびリンパ系障害												
	貧血	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臨床検査												
	血中ビリルビン増加	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	ヘマトクリット減少	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血小板数減少	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	白血球数減少	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	代謝および栄養障害												
	高カリウム血症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	高トリグリセリド血症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎および尿路障害												
	蛋白尿	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	急性腎障害	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI 試験_CSR 陳述書_171226）の表8

表 2.7.6.1.2.6.2.2-4 有害事象の転帰別発現者数（FAS）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	回復	軽快	未回復	軽快したが 後遺症あり	死亡	不明
	発現者数	発現者数	発現者数	発現者数	発現者数	発現者数
コホート1 (8名)						
血液およびリンパ系障害						
貧血	2	1	0	0	0	0
臨床検査						
ヘマトクリット減少	1	0	1	0	0	0
血小板数減少	1	1	0	0	0	0
白血球数減少	1	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
高トリグリセリド血症	1	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1	0	0	0	0	0
腎および尿路障害						
蛋白尿	0	0	1	0	0	0
急性腎障害	1	0	0	0	0	0
コホート2 (8名)						
臨床検査						
血中ビリルビン増加	0	0	1	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1	0	0	0
代謝および栄養障害						
高カリウム血症	1	0	0	0	0	0
腎および尿路障害						
蛋白尿	1	0	1	0	0	0
急性腎障害	1	0	0	0	0	0
全体 (16名)						
血液およびリンパ系障害						
貧血	2	1	0	0	0	0
臨床検査						
血中ビリルビン増加	0	0	1	0	0	0
ヘマトクリット減少	1	0	2	0	0	0
血小板数減少	1	1	0	0	0	0
白血球数減少	1	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
高カリウム血症	1	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1	0	0	0	0	0
腎および尿路障害						
蛋白尿	1	0	2	0	0	0
急性腎障害	2	0	0	0	0	0

引用元：5.3.3.1-1（CPG2-PI試験_CSR 陳述書_171226）の表9

表 2.7.6.1.2.6.2.2-5 有害事象の背景因子別発現者数（FAS）（次頁に続く）

項目	区分	コホート 1					コホート 2					全体				
		被験者数	有害事象発現の有無		有害事象発現割合(%) 及び両側 95%信頼区間		被験者数	有害事象発現の有無		有害事象発現割合(%) 及び両側 95%信頼区間		被験者数	有害事象発現の有無		有害事象発現割合(%) 及び両側 95%信頼区間	
			なし	あり				なし	あり				なし	あり		
性別	男	8	2	6	75.0	(34.9, 96.8)	8	3	5	62.5	(24.5, 91.5)	16	5	11	68.8	(41.3, 89.0)
	女	0	-	-	-		0	-	-	-		0	-	-	-	
薬物に対する過敏症 又は特異体質の有無	無	8	2	6	75.0	(34.9, 96.8)	8	3	5	62.5	(24.5, 91.5)	16	5	11	68.8	(41.3, 89.0)
	有	0	-	-	-		0	-	-	-		0	-	-	-	
既往歴	無	8	2	6	75.0	(34.9, 96.8)	8	3	5	62.5	(24.5, 91.5)	16	5	11	68.8	(41.3, 89.0)
	有	0	-	-	-		0	-	-	-		0	-	-	-	
合併症	無	8	2	6	75.0	(34.9, 96.8)	8	3	5	62.5	(24.5, 91.5)	16	5	11	68.8	(41.3, 89.0)
	有	0	-	-	-		0	-	-	-		0	-	-	-	
標準 12 誘導心電図	正常	8	2	6	75.0	(34.9, 96.8)	8	3	5	62.5	(24.5, 91.5)	16	5	11	68.8	(41.3, 89.0)
	異常	0	-	-	-		0	-	-	-		0	-	-	-	
	境界領域	0	-	-	-		0	-	-	-		0	-	-	-	
年齢 (歳)	<22	1	0	1	100.0	(2.5, 100.0)	4	0	4	100.0	(39.8, 100.0)	5	0	5	100.0	(47.8, 100.0)
	22<=, <27	3	0	3	100.0	(29.2, 100.0)	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	6	2	4	66.7	(22.3, 95.7)
	27<=	4	2	2	50.0	(6.8, 93.2)	1	1	0	0.0	(0.0, 97.5)	5	3	2	40.0	(5.3, 85.3)
身長 (cm)	<167	4	0	4	100.0	(39.8, 100.0)	1	0	1	100.0	(2.5, 100.0)	5	0	5	100.0	(47.8, 100.0)
	167<=, <171	1	0	1	100.0	(2.5, 100.0)	4	3	1	25.0	(0.6, 80.6)	5	3	2	40.0	(5.3, 85.3)
	171<=	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	3	0	3	100.0	(29.2, 100.0)	6	2	4	66.7	(22.3, 95.7)
体重 (kg)	<58	3	0	3	100.0	(29.2, 100.0)	2	2	0	0.0	(0.0, 84.2)	5	2	3	60.0	(14.7, 94.7)
	58<=, <63	2	1	1	50.0	(1.3, 98.7)	4	1	3	75.0	(19.4, 99.4)	6	2	4	66.7	(22.3, 95.7)
	63<=	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	5	1	4	80.0	(28.4, 99.5)
収縮期血圧 (mmHg)	<105	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	5	1	4	80.0	(28.4, 99.5)
	105<=, <113	3	0	3	100.0	(29.2, 100.0)	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	5	0	5	100.0	(47.8, 100.0)
	113<=	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	6	4	2	33.3	(4.3, 77.7)
アルブミン (g/dL)	<4.75	5	2	3	60.0	(14.7, 94.7)	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	7	2	5	71.4	(29.0, 96.3)
	4.75<=, <5.0	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	5	1	4	80.0	(28.4, 99.5)
	5.0<=	1	0	1	100.0	(2.5, 100.0)	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	4	2	2	50.0	(6.8, 93.2)

表 2.7.6.1.2.6.2.2-5 有害事象の背景因子別発現者数（FAS）（続き）

項目	区分	コホート1				コホート2				全体						
		被験者数	有害事象発現の有無		有害事象発現割合(%) 及び両側95%信頼区間	被験者数	有害事象発現の有無		有害事象発現割合(%) 及び両側95%信頼区間	被験者数	有害事象発現の有無		有害事象発現割合(%) 及び両側95%信頼区間			
			なし	あり			なし	あり			なし	あり				
ALT (IU/L)	<16	1	0	1	100.0	(2.5, 100.0)	4	1	3	75.0	(19.4, 99.4)	5	1	4	80.0	(28.4, 99.5)
	16<=, <21	4	1	3	75.0	(19.4, 99.4)	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	7	3	4	57.1	(18.4, 90.1)
	21<=	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	1	0	1	100.0	(2.5, 100.0)	4	1	3	75.0	(19.4, 99.4)
AST (IU/L)	<15	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	4	0	4	100.0	(39.8, 100.0)
	15<=, <18	2	1	1	50.0	(1.3, 98.7)	4	3	1	25.0	(0.6, 80.6)	6	4	2	33.3	(4.3, 77.7)
	18<=	4	1	3	75.0	(19.4, 99.4)	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	6	1	5	83.3	(35.9, 99.6)
γGTP (IU/L)	<17	1	0	1	100.0	(2.5, 100.0)	4	1	3	75.0	(19.4, 99.4)	5	1	4	80.0	(28.4, 99.5)
	17<=, <21	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	6	3	3	50.0	(11.8, 88.2)
	21<=	4	1	3	75.0	(19.4, 99.4)	1	0	1	100.0	(2.5, 100.0)	5	1	4	80.0	(28.4, 99.5)
Cre (mg/dL)	<0.79	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	2	1	1	50.0	(1.3, 98.7)	5	2	3	60.0	(14.7, 94.7)
	0.79<=, <0.84	3	0	3	100.0	(29.2, 100.0)	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	6	1	5	83.3	(35.9, 99.6)
	0.84<=	2	1	1	50.0	(1.3, 98.7)	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	5	2	3	60.0	(14.7, 94.7)
総コレステロール (mg/dL)	<155	4	0	4	100.0	(39.8, 100.0)	2	1	1	50.0	(1.3, 98.7)	6	1	5	83.3	(35.9, 99.6)
	155<=, <180	1	0	1	100.0	(2.5, 100.0)	4	1	3	75.0	(19.4, 99.4)	5	1	4	80.0	(28.4, 99.5)
	180<=	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	2	1	1	50.0	(1.3, 98.7)	5	3	2	40.0	(5.3, 85.3)
TG (mg/dL)	<48	2	1	1	50.0	(1.3, 98.7)	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	5	3	2	40.0	(5.3, 85.3)
	48<=, <60	3	0	3	100.0	(29.2, 100.0)	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	6	1	5	83.3	(35.9, 99.6)
	60<=	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	5	1	4	80.0	(28.4, 99.5)
グルコース (mg/dL)	<88	4	0	4	100.0	(39.8, 100.0)	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	6	0	6	100.0	(54.1, 100.0)
	88<=, <95	1	0	1	100.0	(2.5, 100.0)	4	2	2	50.0	(6.8, 93.2)	5	2	3	60.0	(14.7, 94.7)
	95<=	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	2	1	1	50.0	(1.3, 98.7)	5	3	2	40.0	(5.3, 85.3)
白血球数 (/μL)	<4750	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	5	1	4	80.0	(28.4, 99.5)
	4750<=, <6000	2	1	1	50.0	(1.3, 98.7)	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	5	2	3	60.0	(14.7, 94.7)
	6000<=	3	0	3	100.0	(29.2, 100.0)	3	2	1	33.3	(0.8, 90.6)	6	2	4	66.7	(22.3, 95.7)
好中球 (/μL)	<2600	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	3	0	3	100.0	(29.2, 100.0)	5	0	5	100.0	(47.8, 100.0)
	2600<=, <3200	4	2	2	50.0	(6.8, 93.2)	2	2	0	0.0	(0.0, 84.2)	6	4	2	33.3	(4.3, 77.7)
	3200<=	2	0	2	100.0	(15.8, 100.0)	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	5	1	4	80.0	(28.4, 99.5)
ヘモグロビン (g/dL)	<15.0	5	0	5	100.0	(47.8, 100.0)	1	1	0	0.0	(0.0, 97.5)	6	1	5	83.3	(35.9, 99.6)
	15.0<=, <15.4	1	1	0	0.0	(0.0, 97.5)	4	1	3	75.0	(19.4, 99.4)	5	2	3	60.0	(14.7, 94.7)
	15.4<=	2	1	1	50.0	(1.3, 98.7)	3	1	2	66.7	(9.4, 99.2)	5	2	3	60.0	(14.7, 94.7)

引用元：5.3.3.1-1 (CPG2-PI 試験_CSR_161214) の表 14.3-3

2.7.6.1.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.6.4 臨床検査値の評価**2.7.6.1.2.6.4.1 試験期間を通しての臨床検査値**

いずれの検査項目においても、臨床的に有意な変化は見られなかった。全ての被験者において、いずれかの項目で施設基準値からの逸脱が認められた。

なお、被験者ごとの臨床検査値の経時的な推移図を [5.3.3.1-1 \(CPG2-PI 試験_CSR16.2_161214\)](#) の 16.2.6 に示した。

2.7.6.1.2.6.4.2 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査異常値が認められた被験者 16 名のうち、11 名を有害事象と判断した。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の逸脱によるものであった。いずれも重症度は Grade 1 で、変動幅は生理的変動内と考えられるため、本剤との因果関係は「関係ない」と判断された。

本試験で認められた有害事象の転帰はほとんどが回復又は軽快であり、未回復はヘマトクリット減少及び蛋白尿（各 2 名）、血中ビリルビン増加（1 名）の 3 事象のみであったが、関連する検査値は以下のとおりいずれも軽微な変動であった。

ヘマトクリット減少では、ヘマトクリット（施設基準値（男性）：41.2～49.5%）の検査結果において、登録番号 SC-009（コホート 1）（スクリーニング時：42.4%、投与 2 日後：39.9%、投与 4 日後：40.5%へ）、及び登録番号 SC-023（コホート 2）（スクリーニング時：46.2%、投与 2 日後：41.0%）の 2 名で施設基準値からわずかな低下が認められた。

蛋白尿では、蛋白定性（尿）（施設基準値：（－））の検査結果において、登録番号 SC-006（コホート 1）及び登録番号 SC-030（コホート 2）の 2 名で、スクリーニング時の（－）から投与後の（±）又は（＋）への変化が見られた。

血中ビリルビン増加では、総ビリルビン（施設基準値：0.3～1.3 mg/dL）の検査結果において、登録番号 SC-029（コホート 2）（スクリーニング時：1.3 mg/dL、投与 3 日後及び投与 4 日後：1.5 mg/dL）の 1 名でわずかな増加が認められた。

また、腎機能に関わる検査項目のうち有害事象として認められたものは、蛋白尿 3 名、急性腎障害 2 名、高カリウム血症 1 名、低ナトリウム血症 1 名であった。蛋白尿は 3 名の被験者で認められ、3 名中 2 名は未回復だった。尿蛋白以外の検査項目については、施設基準値をわずかに逸脱するものであり、いずれも回復した。

2.7.6.1.2.6.5 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**2.7.6.1.2.6.5.1 体重、バイタルサイン及び心電図**

試験期間を通して、体重及びバイタルサインの大きな変化は認められず、バイタルサインの施設基準値からの逸脱もなかった。また、スクリーニング時及び観察終了時（投与 7 日～

10日後）に実施した標準12誘導心電図では全ての被験者で異常は認められなかった。

2.7.6.1.2.6.5.2 自他覚症状

試験期間を通して、全ての被験者で自他覚症状（錯感覚、潮紅、頭痛等）は認められなかった。

2.7.6.1.2.6.6 安全性の結論

本試験では、FASの16名中11名（68.8%）に有害事象が認められた。全ての被験者でDLTの発現は認められず、死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象も認められなかった。

本試験で2名以上に認められた有害事象は、ヘマトクリット減少、貧血、蛋白尿、血小板数減少及び急性腎障害であり、いずれも臨床検査値関連の有害事象であった。重症度はいずれもGrade1で、ほとんどの有害事象が回復又は軽快した。有害事象とされた臨床検査値の変動幅は生理的変動内と考えられるため、いずれの有害事象も本剤との因果関係は「関係ない」と判断された。

試験期間を通して、体重、バイタルサイン及び心電図に大きな変化は認められず、全ての被験者で自他覚症状（錯感覚、紅潮、頭痛等）は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

本試験では、日本人の健康成人男性にOP-07の2用量（20 U/kg及び50 U/kg）を2回静脈内投与したときのOP-07の安全性及び体内薬物動態を評価するとともに、体内葉酸及び5-MeTHFのOP-07による影響及び抗グルカルピダーゼ抗体の産生についても評価した。

グルカルピダーゼの薬物動態について、2用量間で薬物動態パラメータを比較した結果、 C_{max} 及びAUCは投与量に応じて約2.3~2.4倍に増加し、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL_{tot} 及び $V_{d,ss}$ は投与量による差が認められなかった。また、本試験で得られた50 U/kgのOP-07投与時の薬物動態パラメータ（投与1回目）は、欧米で健康成人を対象に50 U/kg（米国の承認用量）のOP-07を投与した薬物動態試験（PR001-CLN-005）で得られた薬物動態パラメータと類似した値を示した。

OP-07による葉酸濃度及び5-MeTHF濃度の変動は問題ないと考えられた。

抗グルカルピダーゼ抗体の産生について、投与1、3及び6ヵ月後の抗グルカルピダーゼ抗体陽性率は、20 U/kg投与で50.0~100.0%、50 U/kg投与で85.7~100.0%であり、50 U/kg投与で高かった。また、投与1、3及び6ヵ月後の抗体産生量（幾何平均値）は、20 U/kg投与で0.9~1.7倍、50 U/kg投与で4.5~10.3倍であり、50 U/kg投与で高かった。一方、欧米で実施された試験（PR001-CLN-016試験）では、OP-07投与後の抗グルカルピダーゼ抗体陽性率は4~6週間後で17.6%、2~4ヵ月後で9.4%、5~7ヵ月後で7.6%と比較的低値であり、投与後の時間経過に伴って低下傾向が見られた。これらのことから、今後、日本人患者における抗体陽性率及び抗体産生量については、更に検討する必要があると考えられる。

安全性を検討した結果、有害事象は16名中11名（68.8%）で認められたが、全ての被験者でDLTの発現は認められず、死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象も認められなかった。有害事象はいずれも臨床検査値の異常変動に由来するものであり、重症度はいずれもGrade 1で、ほとんどの有害事象が回復又は軽快した。有害事象とされた臨床検査値の変動幅は生理的変動内と考えられるため、いずれの有害事象も本剤との因果関係は「関係ない」と判断された。腎機能に関わる検査項目である蛋白定性（尿）、Cre、カリウム、ナトリウムで有害事象が認められ、中でも蛋白定性（尿）（有害事象名：蛋白尿）では3名の被験者で有害事象が認められ、3名中2名は未回復だった。メトトレキサート排泄遅延患者を対象として、OP-07投与の腎機能への影響について更に検討する必要がある。なお、OP-07関連の有害事象とされる自覚症状（錯感覚、紅潮、頭痛等）は見られなかったことから、忍容性は良好と考えられた。

以上の結果より、日本人の健康成人男性にOP-07の2用量（20 U/kg 及び 50 U/kg）を2回静脈内投与したときの忍容性は良好であり、本邦で実施する次相の臨床試験では米国の承認用量と同じ50 U/kgの用量を用いることが適切であると考えられた。

2.7.6.2 【国内試験】大量メトトレキサート療法時に生じるメトトレキサート排泄遅延に対する OP-07 の有効性・安全性試験（試験番号：CPG2-PII）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概要（次頁に続く）

項目	内容
治験課題名	大量メトトレキサート療法時に生じるメトトレキサート排泄遅延に対する OP-07 の有効性・安全性試験
治験の目的	<p>主要目的</p> <p>日本人の小児・成人でのメトトレキサート（Methotrexate：MTX）排泄遅延時の高 MTX 血症に対する OP-07（グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤）の MTX 低減効果を評価する。</p> <p>副次目的</p> <p>(1) MTX 排泄遅延時に生じる有害事象に対して、OP-07 による抑制効果を MTX 関連有害事象非発現割合にて評価する。</p> <p>(2) MTX 排泄遅延時に生じる有害事象の頻度及び程度（重症度と期間）を評価する。</p> <p>(3) MTX 排泄遅延時の小児・成人での OP-07 の薬物動態、MTX 及び MTX 代謝物（4-deoxy-4-amino-N¹⁰-methylpteroic acid：DAMPA）の血漿中濃度を検討する。</p> <p>(4) MTX 排泄遅延時の小児・成人での OP-07 投与下でのロイコボリン（Leucovorin：LV），LV 活性代謝物（5-methyltetrahydrofolate：5-MeTHF）の血漿中濃度を検討する。</p> <p>(5) OP-07 の安全性を評価する。</p>
治験デザイン	<p>中央登録制による多施設共同、単群の非比較オープン第 II 相試験</p> <p>被験者の登録後、ベースラインの薬物動態解析用採血を行った直後に OP-07 を 50 U/kg の用量で単回投与した。OP-07 の投与に際しては、体重の小数点 1 桁を四捨五入して 50 を乗じた値を投与量とし、1 バイアル 1,000 U を 1 mL の生理食塩水で溶解した後に投与量調整を行った。OP-07 初回投与 48 時間後の血漿中又は血清中（以下、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実施した。</p> <p>試験の実施期間は、OP-07 初回投与から 6 ヶ月後のグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（以下、グルカルピダーゼ）に対する抗体産生の有無確認までの 6 ヶ月間とした。</p>
治験の種類	第 II 相試験
対象	<p>対象：</p> <p>大量メトトレキサート（High-dose methotrexate：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）</p> <p>選択基準：</p> <p>以下の全ての条件を満たす者を対象とした。</p> <p>(1) 体表面積（Body surface area：BSA）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 の投与にかかった時間は問わない。</p>

表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概要（続き）

対象	<p>(2) 以下の a., b.のいずれかを満たす。</p> <p>a. OP-07 使用歴がなく以下の(a)~(g)のいずれかを満たす。</p> <p>(a) MTX 開始 22 時間以降の MTX 血中濃度 $\geq 50 \mu\text{mol/L}$</p> <p>(b) MTX 開始 40 時間以降の MTX 血中濃度 $\geq 5 \mu\text{mol/L}$</p> <p>(c) MTX 開始 46 時間以降の MTX 血中濃度 $\geq 2 \mu\text{mol/L}$</p> <p>(d) MTX 開始 40 時間以降の MTX 血中濃度 $\geq 1 \mu\text{mol/L}$, かつ, 急性腎不全徴候*</p> <p>(e) MTX 開始 46 時間以降の MTX 血中濃度 $\geq 0.4 \mu\text{mol/L}$, かつ, 急性腎不全徴候*</p> <p>(f) MTX 開始 70 時間以降の MTX 血中濃度 $\geq 0.1 \mu\text{mol/L}$ (MTX 投与量 $1 \sim 3.5 \text{ g/m}^2$ の時)</p> <p>(g) MTX 開始 70 時間以降の MTX 血中濃度 $\geq 0.3 \mu\text{mol/L}$ (MTX 投与量 $> 3.5 \text{ g/m}^2$ の時)</p> <p>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 $\geq 50 \mu\text{mol/L}$</p> <p>* : 急性腎不全徴候とは, 以下のいずれかを満たす。</p> <p>i MTX 投与開始 12 時間以降に, 血清クレアチニンが下表における上限値以上, 若しくはクレアチンクリアランスか糸球体濾過量 (Glomerular filtration rate : GFR) (いずれも計算値か実測値かは問わない) が 70 mL/min 未満である。</p> <p>ii MTX 治療開始前に比して血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇がある, 若しくは 1.5 倍以上が直近 2 回の採血で連続して見られ, かつ上昇している。</p> <table border="1" data-bbox="603 1048 1201 1308"> <thead> <tr> <th rowspan="2">年齢</th> <th colspan="2">血清クレアチニン上限値</th> </tr> <tr> <th>男性</th> <th>女性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 歳以上 2 歳未満</td> <td>0.6</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>2 歳以上 6 歳未満</td> <td>0.8</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>6 歳以上 10 歳未満</td> <td>0.9</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>10 歳以上 13 歳未満</td> <td>1.1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>13 歳以上 16 歳未満</td> <td>1.5</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16 歳以上</td> <td>1.7</td> <td>1.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 本試験参加について, 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。</p> <p>除外基準 :</p> <p>以下の項目のいずれかに該当する者は除外した。</p> <p>(1) HD-MTX 療法開始日以降に MTX の排泄・代謝に影響する薬剤 (ペニシリン系抗生剤, セファロスポリン系抗生剤, アミノグリコシド, テトラサイクリン系抗生剤, 非ステロイド抗炎症薬 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs), ループ利尿剤, サイアザイド系利尿剤, プロベネシドなど) を併用しており, 中止することが不能である。</p> <p>(2) グルカルピダーゼ若しくは添加剤 (乳糖, トリス塩酸緩衝液) に過敏反応の既往がある。乳糖不耐症であるかどうかは問わない。</p>	年齢	血清クレアチニン上限値		男性	女性	1 歳以上 2 歳未満	0.6	0.6	2 歳以上 6 歳未満	0.8	0.8	6 歳以上 10 歳未満	0.9	0.9	10 歳以上 13 歳未満	1.1	1	13 歳以上 16 歳未満	1.5	1.2	16 歳以上	1.7	1.2
年齢	血清クレアチニン上限値																							
	男性	女性																						
1 歳以上 2 歳未満	0.6	0.6																						
2 歳以上 6 歳未満	0.8	0.8																						
6 歳以上 10 歳未満	0.9	0.9																						
10 歳以上 13 歳未満	1.1	1																						
13 歳以上 16 歳未満	1.5	1.2																						
16 歳以上	1.7	1.2																						
被験者数	<p>計画時 : 18 例</p> <p>解析時 :</p> <p>最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)</p> <p>主解析対象 13 例, 副次解析対象 14 例</p> <p>治験実施計画書に適合した解析集団 (Per Protocol Set : PPS)</p> <p>主解析対象 13 例, 副次解析対象 14 例</p> <p>薬物動態解析対象集団 15 例</p> <p>安全性解析対象集団 15 例</p>																							

表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概要（続き）

投与方法・ 投与量及び 投与期間	<p>被験薬：OP-07 投与量及び投与方法： 被験者の登録後，ベースラインの薬物動態解析用採血を行った直後に OP-07 を 50 U/kg の用量で静脈内投与した。OP-07 の投与に際しては，体重の小数点 1 桁を四捨五入して 50 を乗じた値を投与量とし，1 バイアル 1,000 U を 1 mL の生理食塩水で溶解した後に投与量調整を行った。OP-07 初回投与 48 時間後の血中 MTX 濃度が 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった場合には，2 回目の OP-07 投与を 1 回目と同じ投与量及び投与方法で実施した。</p> <p>投与期間： 単回投与又は 2 回投与とし，2 回目の OP-07 投与は 1 回目の投与後 50 時間以上 52 時間以内に実施した。</p>
検査・観察・ 評価項目	検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.2.1-2 に示した。
評価項目	<p>主要評価項目： OP-07 投与後 5 日間（4 日後まで）全ての時点で，血漿中 MTX 濃度が 1 $\mu\text{mol/L}$ を超えない（すなわち，臨床的に重要な血漿中 MTX 濃度低下（Clinically important reduction：CIR））を維持できた被験者の割合（以下，CIR 達成割合）。</p> <p>副次評価項目： (1) MTX 関連有害事象の非発現割合 (2) MTX 関連有害事象（頻度，重症度，発現タイミングと期間） (3) グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ (4) MTX，DAMPA，LV 及び 5-MeTHF の血漿中濃度 (5) 有害事象の発現割合，OP-07 関連有害事象</p>
解析方法	<p>解析対象集団は以下のとおりに定義した。</p> <p>(1) FAS 本試験に登録された被験者のうち，一度でも治験薬が投与された被験者の集団とした。ただし，不適格例並びに重大な GCP 違反があった被験者は除外した。また，主要評価項目については，ベースラインである OP-07 投与前の直近の血漿中 MTX 濃度が 1 $\mu\text{mol/L}$ 未満の被験者は含めないこととした。</p> <p>(2) PPS FAS から以下の基準に該当する被験者を除いた集団とした。 a. 治験薬の過剰投与，併用療法違反など重大な治験実施計画書違反があった被験者 b. 観察不備により MTX 関連有害事象発現が判断できなかった被験者</p> <p>(3) 薬物動態解析対象集団 治験薬が投与され，評価可能な血漿中濃度データを有する被験者とし，血漿中薬物濃度の少なくとも一つの測定値を有する被験者の集団とした。</p> <p>(4) 安全性解析対象集団 治験薬が投与され，安全性評価が実施された被験者の集団とした。</p> <p>有効性の解析は FAS を対象に実施し，参考として PPS を対象に解析も実施した。副次解析 e. の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。</p> <p>(1) 主解析 OP-07 投与前の直近の血漿中 MTX 濃度が 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の被験者を対象として，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。</p>

表 2.7.6.2.1-2 検査・観察・評価項目及びその時期

	同意前	投与日							2日目		3日目	4日目	5日目	6日目	3ヶ月後	6ヶ月後	
		投与前	0分	20分	2時間	3時間	8時間	6-12時	1回目から1時間後	1回目から3-6時間後	48時間	72時間	96時間	観察終了			
同意取得	○																
大量MTX療法	○																
ロイコボリン	通常量/ 大量				大量					大量			2回目投与あり				
治験薬投与		○								◎			☆	☆	☆ 2回目投与なし		
問診・診察	○			○					○		○		○	○			
合併症、原病の状態などの調査	○																
測定	身長	○															
	体重・BMI	○	○(体重)						●(体重)		●(体重)		●(体重)	●(体重)			
	体温				○				○		○		○	○			
	血圧				○				○		○		○	○			
	活動性評価(PS)				○				○		○		○	○			
検査	血液・生化学	○	○						3日に1回以上測定								
	MTX(施設測定)	○						○			○		○		△		
	P・葉酸・尿検査		○						1週間に1回確認								
	臨床所見	○	○						3日に1回以上確認								
支持療法・併用療法	○																
薬物動態	CPG2		○		○	○		○			○	○					
	MTX		○		○	○		○			○	○	○	○			
	DAMPA		○		○			○			○						
	LV				○	○	○	○		○							
	5-MeTHF				○	○	○	○		○							
CPG2に対する抗体産生の有無		○												○ (4~6週後)	○	○	

☆:MTX 濃度 0.1 μ mol//L 以下になるまで継続する

△:MTX 濃度 0.1 μ mol//L 以下になるまで 1日に 1回(ただし初回 CPG2 投与 6 日目以降は 3日に 1回以上でよい)測定する。

◎:2 回目投与条件を満たした場合

●(体重):3日に1回以上確認

引用元 : 5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 9.5-1

2.7.6.2.2 試験成績

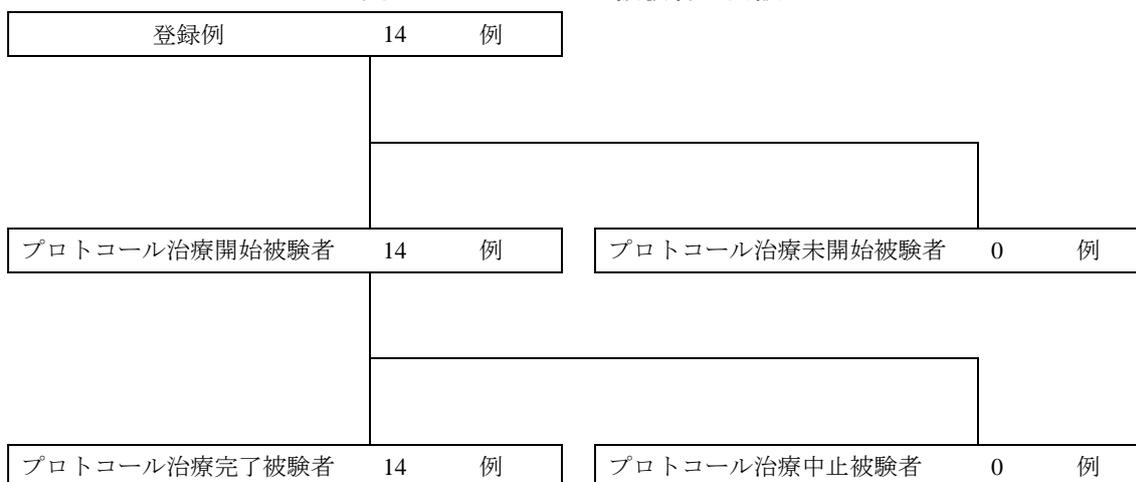
2.7.6.2.2.1 被験者背景

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.2.1.1-1 に示した。

本試験に登録された 14 例の被験者がプロトコル治療を開始した。試験期間中に治療が中止された被験者はなく、14 例全てが OP-07 の投与を 1 回又は 2 回受け、プロトコル治療を完了した。なお、14 例中 1 例は 2 回の登録（被験者識別コード 4 及び 5）が行われたため、実際に登録した例数は延べ 15 例であった。

図 2.7.6.2.2.1.1-1 被験者の内訳



引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の図 10.1-1

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

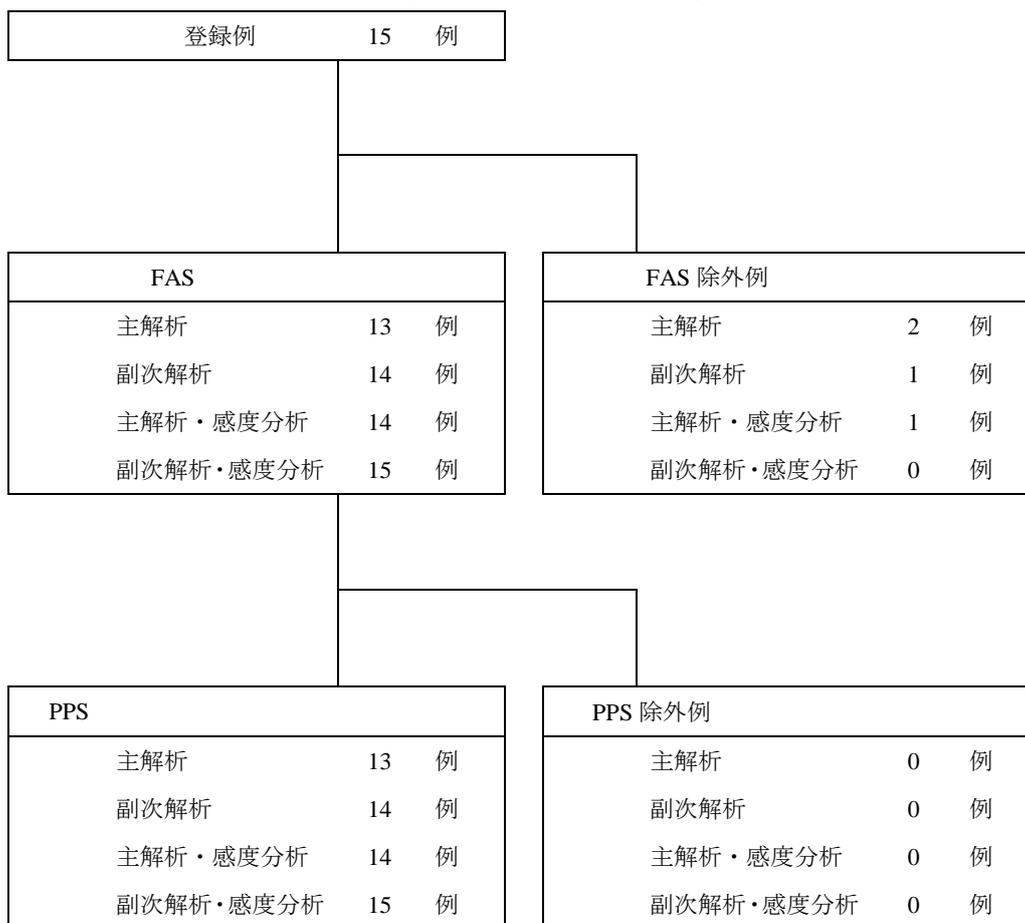
有効性解析対象集団を図 2.7.6.2.2.1.2-1 に示した。

本試験の登録例 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（被験者識別コード 5）及び OP-07 投与前の直近（ベースライン）での血漿中 MTX 濃度が $1 \mu\text{mol/L}$ 未満の 1 例を FAS 及び PPS の主解析対象から除外した。また、2 回の登録が行われた同一被験者の 2 回目の 1 例（被験者識別コード 5）のみを FAS 及び PPS の副次解析及び主解析の感度分析対象から除外した。

その結果、PPS と FAS は同一の解析対象集団となり、有効性の解析に用いた集団は、主解析が 13 例、副次解析及び主解析の感度分析が 14 例、副次解析の感度分析が 15 例であった。

また、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は登録例の全 15 例であった。

図 2.7.6.2.2.1.2-1 解析対象集団（有効性解析対象集団）



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

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の主解析対象での被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.2.1.3-1 に示した。

男性が 8 例（61.5%）、女性が 5 例（38.5%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 22.7±19.5 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、骨肉腫が 8 例（61.5%）で最も多く、次いで急性リンパ性白血病が 3 例（23.1%）、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（15.4%）であった。

MTX 排泄遅延診断時点での血中 MTX 濃度は 89.231±183.573 µmol/L であった。LV 最終投与時の LV の投与量は、15.7708±9.0742 mg/m² であった。

また、FAS の主解析対象 13 例のうち、既往歴のある被験者は 5 例（38.5%）で、合併症は 12 例（92.3%）で認められた。13 例全てが併用薬を使用していた。

表 2.7.6.2.2.1.3-1 人口統計学的特性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 小脳髄芽腫
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 18 歳以上	6 (46.2%) 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
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
	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
	最終時ロイコボリン 投与量 (mg/m ²)	測定数
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

2.7.6.2.2.2 有効性の評価

2.7.6.2.2.2.1 主要評価項目

FAS の主解析対象集団での CIR 達成割合を表 2.7.6.2.2.2.1-1 に、感度分析対象集団での CIR 達成割合を表 2.7.6.2.2.2.1-2 に示した。なお、血漿中 MTX 濃度は中央測定と施設測定で双方で測定したが、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。

主解析対象集団 13 例での CIR 達成割合は 76.9%（両側 95%信頼区間 46.2, 95.0）であった。また、主解析の感度分析対象集団 14 例での CIR 達成割合は 78.6%（両側 95%信頼区間 49.2, 95.3）であった。

表 2.7.6.2.2.2.1-1 OP-07 投与後の CIR 達成割合（FAS：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(%)及び 正確な両側 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

表 2.7.6.2.2.2.1-2 CIR 達成割合の感度分析（FAS：主解析の感度分析対象集団）

対象被験者数	OP-07 投与後の MTX 濃度の最大値		CIR(%)及び 正確な両側 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		
14	11	3	78.6 (49.2, 95.3)	42.9

*：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 11.4-2

主要評価項目における成人（17 歳以上）と小児（17 歳未満）被験者のサブグループの解析結果をそれぞれ表 2.7.6.2.2.2.1-3 及び表 2.7.6.2.2.2.1-4 に示した。

成人被験者 5 例での CIR 達成割合は、100.0%（両側 95%信頼区間 47.8, 100.0）であった。小児被験者 8 例での CIR 達成割合は、62.5%（両側 95%信頼区間 24.5, 91.5）であった。

表 2.7.6.2.2.1-3 成人被験者での OP-07 投与後の CIR 達成割合
(FAS : 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(%)及び 正確な両側 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

* : 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 2.7.6.2.2.1-4 小児被験者での OP-07 投与後の CIR 達成割合
(FAS : 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(%)及び 正確な両側 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 11.4-14

2.7.6.2.2.2 副次評価項目

2.7.6.2.2.2.1 MTX 関連有害事象の発現割合

FAS の副次解析対象での MTX 関連有害事象の発現割合を表 2.7.6.2.2.2.1-1 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 関連有害事象の非発現割合は 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。本試験は, MTX 関連有害事象の非発現割合について, 閾値 20%, 期待値 50% として実施した。本試験での MTX 関連有害事象の非発現割合は期待値に達しなかったが, 実地臨床では LV 大量療法でも MTX 関連有害事象を発現しない例はほとんど見られないため, MTX 排泄遅延時に生じる有害事象に対する OP-07 の抑制効果が示唆された。

表 2.7.6.2.2.2.1-1 MTX 関連有害事象の発現割合 (FAS : 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

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

事象別の MTX 関連有害事象発現割合を表 2.7.6.2.2.2.2.2-1 に、被験者ごとの MTX 関連有害事象を表 2.7.6.2.2.2.2.2-2 に示した。

事象別では、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、発熱性好中球減少症が 4 例、重症粘膜炎が 2 例、感染および寄生虫症が 1 例（アスペルギルス症）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症（1 例）、Grade 3 の事象は発熱性好中球減少症（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 2.7.6.2.2.2.2-1 事象別 MTX 関連有害事象発現割合（FAS：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%)
発熱性好中球減少症	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

表 2.7.6.2.2.2.2-2 被験者ごとの MTX 関連有害事象（FAS：副次解析対象集団）

被験者識別コード	MTX による有害事象				
	腎機能障害の進行	重症粘膜炎	発熱性好中球減少	発熱	感染および寄生虫症
1	あり	なし	あり (Grade 3)	あり (Grade 1)	なし
2	なし	なし	なし	なし	なし
3	あり	なし	なし	あり (Grade 1)	なし
4	なし	なし	なし	なし	なし
6	なし	なし	なし	なし	なし
7	あり	なし	なし	あり (Grade 1)	なし
8	あり	あり (Grade 3)	あり (Grade 3)	あり (Grade 2)	なし
9	あり	なし	なし	なし	なし
10	なし	あり (Grade 3)	あり (Grade 4)	あり (Grade 2)	あり (Grade 1)
11	あり	なし	あり (Grade 3)	あり (Grade 2)	なし
12	なし	なし	なし	なし	なし
13	あり	なし	なし	なし	なし
14	あり	なし	なし	なし	なし
15	なし	なし	なし	なし	なし

・発現がない場合は「なし」を、ある場合には「あり (Grade X)」(X は該当 Grade) と記載。腎機能障害の進行については、Grade は判定されない。

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 14.3-1 から一部改変

2.7.6.2.2.2.3 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評価した結果、以下のとおり改善が見られた。

安全性解析対象集団において、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。

2.7.6.2.2.2.4 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における、OP-07 投与開始後のグルカルピダーゼの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2.2.2.4-1 に示した。

血漿中グルカルピダーゼ濃度（平均値±標準偏差）は OP-07 投与 20 分後に最高血中濃度（ C_{max} ）（ $2,318.57 \pm 616.84$ ng/mL）に達した。以降、時間経過と共に徐々に低下し、OP-07 投与 48 時間後には 4.27 ± 3.33 ng/mL となった。

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 $15.05 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 及び $15.88 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 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。

表 2.7.6.2.2.2.4-1 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）

Test article	Patient code	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	CL_{tot} (mL/min)	$V_{d,ss}$ (mL)
OP-07 50 U/kg	01	2,098.97	20	6.05	15.52	16.56	5.11	1,880
	02	1,572.28	21	5.32	11.09	11.71	7.95	2,840
	03	2,383.22	21	6.01	20.27	21.71	4.05	1,610
	04	1,941.23	26	5.68	15.19	16.20	3.56	1,340
	05	1,738.09	20	6.14	12.98	13.87	4.03	1,520
	06	2,037.84	22	4.97	13.78	14.32	5.56	1,720
	07	2,523.05	20	6.68	16.22	17.44	6.41	2,490
	08	4,160.23	20	4.76	15.65	16.37	4.45	1,280
	09	2,019.79	20	5.68	14.07	14.69	8.76	2,900
	10	2,185.80	14	3.94	11.88	12.04	1.69	475
	11	2,814.73	25	5.98	20.86	22.06	0.85	281
	12	1,997.16	20	5.21	11.47	11.84	5.73	1,820
	13	2,181.58	20	5.53	11.72	12.12	3.08	950
	14	2,305.55	20	6.96	17.22	18.69	7.07	3,360
	15	2,819.10	20	5.22	17.82	18.64	6.00	1,920
Mean		2,318.57	21	5.61	15.05	15.88	4.95	1,760
SD		616.84	3	0.76	3.07	3.40	2.19	870
Q1		1,997.16	20	5.21	11.88	12.12	3.56	1,280
Median		2,181.58	20	5.68	15.19	16.20	5.11	1,720
Q3		2,523.05	21	6.05	17.22	18.64	6.41	2,490
n		15	15	15	15	15	15	15

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 11.4-18

OP-07 投与開始後のグルカルピダーゼの薬物動態パラメータについて、成人（17 歳以上、5 例）と小児（17 歳未満、10 例）被験者のサブグループの解析結果を表 2.7.6.2.2.2.4-2 及び表 2.7.6.2.2.2.4-3 に示した。

C_{max} （平均値±標準偏差）は、成人被験者及び小児被験者のそれぞれで 2,332.93±347.87 ng/mL 及び 2,311.40±733.43 ng/mL、以下同様に t_{max} （中央値）は 20 分及び 21 分、 AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$ （平均値）は、15.36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 16.26 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに 14.89 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 15.70 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ （平均値）は、5.95 時間及び 5.44 時間であり、OP-07 投与開始後のグルカルピダーゼの薬物動態パラメータは全体的に成人被験者と小児被験者でほぼ同様であった。

表 2.7.6.2.2.2.4-2 成人被験者での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）

Test article	Patient code	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL_{tot} (mL/min)	$V_{d,ss}$ (mL)
OP-07 50 U/kg	07	2,523.05	20	6.68	16.22	17.44	6.41	2,490
	09	2,019.79	20	5.68	14.07	14.69	8.76	2,900
	12	1,997.16	20	5.21	11.47	11.84	5.73	1,820
	14	2,305.55	20	6.96	17.22	18.69	7.07	3,360
	15	2,819.10	20	5.22	17.82	18.64	6.00	1,920
	Mean	2,332.93	20	5.95	15.36	16.26	6.79	2,500
	SD	347.87	0	0.82	2.60	2.96	1.21	650
	Q1	2,019.79	20	5.22	14.07	14.69	6.00	1,920
	Median	2,305.55	20	5.68	16.22	17.44	6.41	2,490
	Q3	2,523.05	20	6.68	17.22	18.64	7.07	2,900
n	5	5	5	5	5	5	5	

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-P11 試験_CSR_Ver.2）の表 11.4-19

表 2.7.6.2.2.2.4-3 小児被験者での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)

Test article	Patient code	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	CL _{tot} (mL/min)	V _{d,ss} (mL)
OP-07 50 U/kg	01	2,098.97	20	6.05	15.52	16.56	5.11	1,880
	02	1,572.28	21	5.32	11.09	11.71	7.95	2,840
	03	2,383.22	21	6.01	20.27	21.71	4.05	1,610
	04	1,941.23	26	5.68	15.19	16.20	3.56	1,340
	05	1,738.09	20	6.14	12.98	13.87	4.03	1,520
	06	2,037.84	22	4.97	13.78	14.32	5.56	1,720
	08	4,160.23	20	4.76	15.65	16.37	4.45	1,280
	10	2,185.80	14	3.94	11.88	12.04	1.69	475
	11	2,814.73	25	5.98	20.86	22.06	0.85	281
	13	2,181.58	20	5.53	11.72	12.12	3.08	950
	Mean	2,311.40	21	5.44	14.89	15.70	4.03	1,390
	SD	733.43	3	0.71	3.40	3.73	1.99	730
	Q1	1,941.23	20	4.97	11.88	12.12	3.08	950
Median	2,140.28	21	5.61	14.49	15.26	4.04	1,430	
Q3	2,383.22	22	6.01	15.65	16.56	5.11	1,720	
n	10	10	10	10	10	10	10	

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 11.4-20

2.7.6.2.2.2.5.5 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における、OP-07 投与開始後の MTX, DAMPA, LV 及び 5-MeTHF の薬物動態パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.2.2.2.5-1, 表 2.7.6.2.2.2.5-2, 表 2.7.6.2.2.2.5-3 及び表 2.7.6.2.2.2.5-4 に示した。また、各被験者別 MTX 血漿中薬物濃度の推移（対数プロット）を図 2.7.6.2.2.2.5-1 に示した。

(1) MTX

MTX 排泄遅延診断時点での血漿中 MTX 濃度（平均値±標準偏差）は 89.231 ± 183.573 μmol/L（表 2.7.6.2.2.1.3-1）であったが、OP-07 投与開始後に顕著に低下し、C_{max} は 27,200 ± 54,790 ng/mL (27.2 ± 54.79 μmol/L) であった。OP-07 投与開始後の t_{max}（中央値）は 2,940 分で、AUC₀₋₂₄、投与 0 時間から最終定量可能時点までの血中濃度—時間曲線下面積 (AUC_{0-tz}) 及び AUC_{0-∞} (平均値) は、それぞれ 197.2 μg·h/mL, 638.7 μg·h/mL 及び 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。

(2) DAMPA

OP-07 投与開始後の DAMPA の C_{max} (平均値) は 18,370 ng/mL, t_{max} (中央値) は 2,970 分で、AUC₀₋₂₄、AUC_{0-tz} 及び AUC_{0-∞} (平均値) は、それぞれ 120.3 μg·h/mL, 533.7 μg·h/mL 及び 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。

(3) LV

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-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$ （平均値）は、それぞれ 325.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 241.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 1,054 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。 $t_{1/2}$ は平均値, 中央値共に 65.74 時間であった。

(4) 5-MeTHF

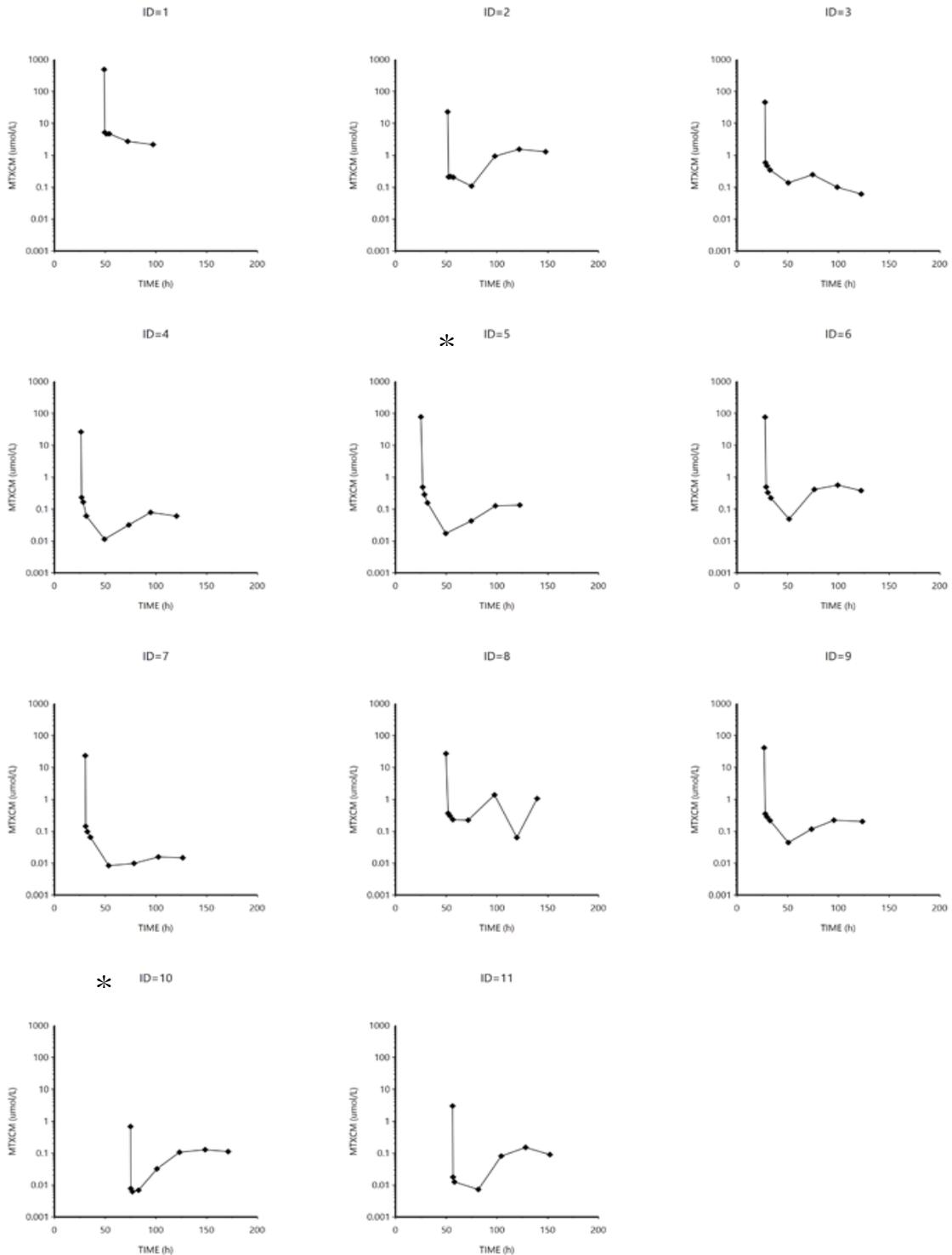
OP-07 投与開始後の 5-MeTHF の C_{max} （平均値）は 815.0 ng/mL, t_{max} の中央値は 1,137 分で、 AUC_{0-24} , AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$ （平均値）は、それぞれ 12.73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 8.114 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 38.39 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。 $t_{1/2}$ は平均値, 中央値共に 37.42 時間であった。

表 2.7.6.2.2.2.5-1 MTX の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

被験者 識別 コード	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-tz} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL_{tot} (mL/min)	$V_{d,ss}$ (mL)
01	220,900	2,940	26.50	1,298	5,557	5,564	42.83	119,900
02	10,370	3,078	NC	58.22	308.1	NC	NC	NC
03	20,760	1,654	23.66	216.9	298.4	299.4	1,022	1,588,000
04	11,860	1,565	26.27	131.0	160.9	162.0	1,533	2,264,000
05	35,080	1,495	24.52	405.5	473.4	475.5	522.3	719,000
06	34,450	1,660	53.21	358.6	508.9	522.1	517.2	950,000
07	10,550	1,825	32.61	99.89	163.1	163.4	1,428	2,387,000
08	12,220	2,980	62.77	70.86	340.4	383.7	291.0	1,070,000
09	18,670	1,604	34.94	201.1	266.8	271.4	675.6	1,119,000
10	309.2	4,498	NC	1.188	15.09	NC	NC	NC
11	1,358	3,368	NC	6.967	41.56	NC	NC	NC
12	824.4	2,936	121.51	4.852	21.99	25.52	13,060	61,290,000
13	3,191	3,040	NC	18.14	98.01	NC	NC	NC
14	2,800	3,213	NC	15.06	92.29	NC	NC	NC
15	24,620	5,956	42.20	71.43	1,235	1,238	191.1	1,122,000
Mean	27,200	2,787	44.82	197.2	638.7	910.5	1,928	7,263,000
SD	54,790	1,247	29.94	329.9	1,394.2	1,668.8	3,943	18,995,000
Q1	2,800	1,654	26.27	15.06	92.29	163.4	291.0	950,000
Median	11,860	2,940	33.78	71.43	266.8	341.6	599.0	1,121,000
Q3	24,620	3,213	53.21	216.9	473.4	522.1	1,428	2,264,000
n	15	15	10	15	15	10	10	10

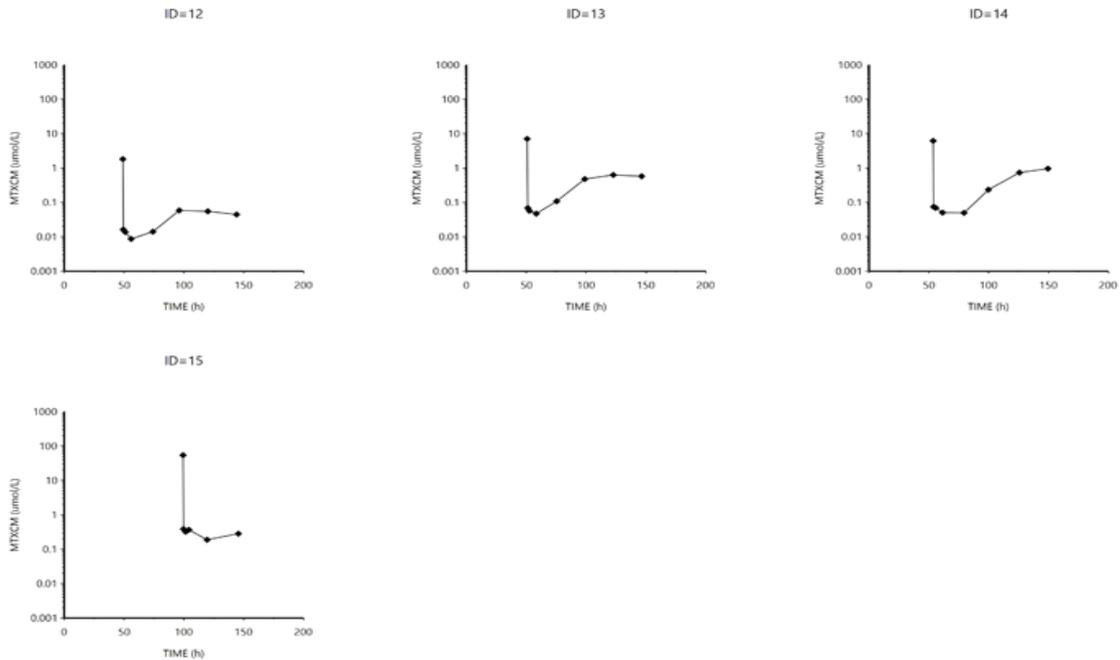
引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 11.4-5

図 2.7.6.2.2.2.5-1 各被験者別 MTX 血漿中薬物濃度の推移（対数プロット）
（次頁に続く）



* : 2回の登録が行われた同一被験者の2回目（被験者識別コード5）及びOP-07投与前の直近（ベースライン）での血漿中MTX濃度が1 µmol/L未満の1例（被験者識別コード10）を主解析対象から除外した。

図 2.7.6.2.2.2.5-1 各被験者別 MTX 血漿中薬物濃度の推移（対数プロット）（続き）



引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR16.1.10_Ver.2）母集団薬物動態解析報告書の図 15

表 2.7.6.2.2.2.5-2 DAMPA の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-tz} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
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

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

表 2.7.6.2.2.2.5-3 LV の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-tz} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
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

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

表 2.7.6.2.2.2.5-4 5-MeTHF の薬物動態パラメータ（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-tz} (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
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 11.4-12 から一部改変

2.7.6.2.2.2.6 母集団薬物動態解析

血漿中グルカルピダーゼ濃度に関して、Phoenix 64 NLME7.0 を用いて非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を実施した。

ベーシックモデルの構築の過程で、点滴静注 1 コンパートメントモデルが選択された。また、クリアランス（Clearance：CL）及び定常状態での分布容積（Volume of distribution at steady state：V_{d,ss}）に対する共変量として、身長、体重、BSA 及び年齢が選択された。

共変量を取り入れた母集団薬物動態解析のファイナルモデルを表 2.7.6.2.2.2.6-1 に示した。

共変量を含んだファイナルモデルは、本試験で CL (L/hr) が $0.238 \times \text{BSA}^{1.44}$ (CV 17.4%)、V_{d,ss} (L) が $1.20 \times \text{BSA}^{1.56}$ (CV 22.1%) であった。

表 2.7.6.2.2.2.6-1 母集団薬物動態解析のファイナルモデル

Parameter	Estimate	Units	Stdev	CV%	2.5% CI	97.5% CI
tvV	1.19984	L	0.067349091	5.6131726	1.065836	1.33
tvCL	0.237864	L/h	0.017355979	7.2965976	0.20333094	0.27
dVdBSA	1.56081	NA	0.085401991	5.4716455	1.3908863	1.73
dClIdBSA	1.43972	NA	0.16817253	11.680919	1.1051084	1.77
stdev0	0.100431	NA	0.031365267	31.230663	0.038023764	0.16

Label	nCL	nV	CV%
Omega	NA	NA	NA
nCL	0.030123623	NA	17.35615827
nV	0	0.048672977	22.061953
Correlation	NA	NA	NA
nCL	1	NA	NA
nV	0	1	NA
Shrinkage	0.14041054	0.023206268	NA

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 11.4-22

共変量を取り入れたファイナルモデルによって算出した個別被験者の薬物動態パラメータの要約統計量及び 95%信頼区間を表 2.7.6.2.2.2.6-2 に示した。

ファイナルモデルの post hoc より得られた腎機能低下患者を含む被験者における母集団薬物動態パラメータの平均値（95%信頼区間）は、CL が 0.380 L/h (0.289, 0.470)、V_{d,ss}

が 2.04 L (1.47, 2.60) と推定された。

表 2.7.6.2.2.2.6-2 母集団薬物動態パラメータ

Variable	n	Mean	SD	Min	Median	Max	CI 95% Lower Mean	CI 95% Upper Mean
CL	15	0.37961123	0.16399069	0.0729094	0.403498	0.646531	0.28879621	0.47042625
V	15	2.0372217	1.0186677	0.37751	2.16542	3.74737	1.4731023	2.601341

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 11.4-24

体重あたりの母集団薬物動態パラメータの平均値は、CL が 4.92937 mL/hr/kg (0.0822 mL/min/kg) , $V_{d,ss}$ が 55.9592 mL/kg であった。

また、非線形混合効果モデルを用いて、グルカルピダーゼと MTX の母集団薬物動態－薬力学 (Population pharmacokinetics-pharmacodynamics : PPK-PD) 解析を実施した。

ベーシックモデルの構築の過程で、ヒト血漿におけるグルカルピダーゼの MTX に対するミカエリス定数 (Michaelis constant : Km 値) が 86 μ M, 日本人での MTX コンパートメント間クリアランスが 0.0778 L/h の MTX 点滴静注 2 コンパートメントモデルを用いた。モデル最適化のための共変量として、CL には体重/血清クレアチニン比, 中心コンパートメント (V1) には体重/BSA 比, 末梢コンパートメント (V2) には体重を選択した。

共変量を取り入れた母集団薬物動態解析のファイナルモデルを表 2.7.6.2.2.2.6-3 に、ファイナルモデルによって算出した MTX の母集団薬物動態パラメータの要約統計量及び 95%信頼区間を表 2.7.6.2.2.2.6-4 に示した。

共変量を含んだファイナルモデルは、CL (L/hr) が $3.248 \times$ 体重/血清クレアチニン値/60 (CV 33.5%) , V1 (L) が $0.386 \times$ 体重/BSA (CV 29.1%) , V2 (L) が $3.05 \times$ 体重/60 (CV 90.6%) , Alfa (L/hr) が 6.54 (CV 79.8%) であった (Alfa は最大速度 $V_{max} = \text{Alfa} \times$ [グルカルピダーゼ] で表される変換係数であり, 患者固有の代謝クリアランスに相当する)。

ファイナルモデルの post hoc より得られた腎機能低下患者を含む被験者における MTX の母集団薬物動態パラメータの平均値 (95%信頼区間) は、CL が 2.424 L/h (1.755, 3.093) , V1 が 12.6 L (10.8, 14.3) , V2 が 2.15 L (1.60, 2.70) , Alfa が 813,138 L/hr (486,434, 1,139,843) と推定された。

表 2.7.6.2.2.2.6-3 グルカルピダーゼと MTX の PPK-PD 解析における母集団薬物動態解析のファイナルモデル

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
dMTXCLcrd	3.24786	L/h	0.73863387	22.742171	1.7834449	4.712275
tvMTXV1	0.385585	L	0.079185857	20.53655	0.22859116	0.542579
tvMTXV2	3.05161	L	0.68250275	22.365333	1.6984804	4.40474
tvQ	0.0778	L/h	0	0	0.0778	0.0778
tvALFA	6.54492	NA	1.4523429	22.190385	3.6655056	9.424334
tvKm	86	umol/L	0	0	86	86
stdev0	1.41371	NA	0.43826932	31.00136	0.54479746	2.282623

Label	nMTXCL	nMTXV1	nMTXV2	nAlfa	CV%
Omega	NA	NA	NA	NA	NA
hMTXCL	0.11201672	NA	NA	NA	33.468899
hMTXV1	0	0.084694758	NA	NA	29.10236382
hMTXV2	0	0	0.82133791	NA	90.62769499
hALFA	0	0	0	0.6369334	79.80810798
Correlation	NA	NA	NA	NA	NA
hMTXCL	1	NA	NA	NA	NA
hMTXV1	0	1	NA	NA	NA
hMTXV2	0	0	1	NA	NA
hALFA	0	0	0	1	NA
Shrinkage	0.34070602	0.50984846	0.1188275	0.1775901	NA

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 11.4-28

表 2.7.6.2.2.2.6-4 グルカルピダーゼと MTX の PPK-PD 解析における MTX の母集団薬物動態パラメータ

Variable	n	Mean	SD	Min	Median	Max	CI 95% Lower	CI 95% Upper
ALFA	15	813,138.33	589,951.7	122,072	783,332	2,730,290	486,434	1,139,843
Km	15	86	0	86	86	86	86	86
MTXCL	15	2.4237332	1.208237	0.784139	2.38561	5.4855	1.754634	3.092832
MTXV1	15	12.575646	3.189804	7.97988	11.7125	19.8226	10.80919	14.3421
MTXV2	15	2.1499598	0.998111	0.860447	1.81187	4.06443	1.597225	2.702695
Q	15	0.0778	0	0.0778	0.0778	0.0778	0.0778	0.0778

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 11.4-29

2.7.6.2.2.2.3 有効性の結論

主解析対象 13 例での CIR 達成割合は 76.9%であった。また、14 例を対象とした感度分析での CIR 達成割合は 78.6%であった。主要評価項目に関するサブグループの検討では、成人（17 歳以上、5 例）及び小児被験者（17 歳未満、8 例）での CIR 達成割合は、それぞれ 100.0%及び 62.5%であった。

副次解析対象 14 例での MTX 関連有害事象の発現割合は 64.3%（9/14 例）であった。事象別では、腎機能障害の進行発現例が 8 例で最も多く、次いで発熱が 6 例、発熱性好中球減少症が 4 例、重症粘膜炎が 2 例、感染および寄生虫症が 1 例であった。Grade 5 の事象はなく、Grade 4 の事象は発熱性好中球減少症（1 例）、Grade 3 の事象は発熱性好中球減少症（3 例）及び重症粘膜炎（2 例）であり、その他の事象は Grade 2 又は Grade 1 であった。

薬物動態解析対象 15 例では、OP-07 投与開始後の MTX 及び DAMPA の C_{max} （平均値±標準偏差，以下同様）はそれぞれ $27,200 \pm 54,790$ ng/mL 及び $18,370 \pm 46,560$ ng/mL， t_{max} （中央値）はそれぞれ 2,940 分及び 2,970 分で、 AUC_{0-24} はそれぞれ 197.2 ± 329.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 120.3 ± 271.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ， AUC_{0-tz} はそれぞれ $638.7 \pm 1,394.2$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $533.7 \pm 1,580.7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ， $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ $910.5 \pm 1,668.8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $537.4 \pm 1,588.1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、MTX 及び DAMPA の $t_{1/2}$ （平均値）はそれぞれ 44.82 時間及び 19.39 時間であった。血漿中 MTX 濃度（平均値）は、MTX 排泄遅延診断時点では 89.231 $\mu\text{mol/L}$ であったが、OP-07 投与開始後から顕著に低下し、 C_{max} は $27,200$ ng/mL (27.2 $\mu\text{mol/L}$) であった。

一方、OP-07 投与開始後の LV 及び 5-MeTHF の C_{max} はそれぞれ $27,480 \pm 34,040$ ng/mL 及び 815.0 ± 760.9 ng/mL， t_{max} （中央値）はそれぞれ 1,136 分及び 1,137 分， AUC_{0-24} はそれぞれ 325.6 ± 167.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 12.73 ± 12.43 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ， AUC_{0-tz} はそれぞれ 241.9 ± 192.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 8.114 ± 8.600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ， $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ $1,054 \pm 323$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 38.39 ± 16.89 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、LV 及び 5-MeTHF の $t_{1/2}$ （平均値）はそれぞれ 65.74 時間及び 37.42 時間であった。

血漿中グルカルピダーゼ濃度は OP-07 投与開始 20 分後に C_{max} ($2,318.57 \pm 616.84$ ng/mL) に達し、以降、時間経過と共に徐々に低下して OP-07 投与 48 時間後には 4.27 ± 3.33 ng/mL となった。 AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 15.05 ± 3.07 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 15.88 ± 3.40 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ， $t_{1/2}$ （平均値）は 5.61 時間であった。

さらに、血漿中グルカルピダーゼ濃度について、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析を実施した。OP-07 投与量 50 U/kg（15 例）における点滴静注 1 コンパートメントモデルでは、CL 及び $V_{d,ss}$ に対する共変量として身長、体重、BSA 及び年齢が選択された。ファイナルモデルの post hoc より得られた腎機能低下患者を含む被験者における母集団薬物動態パラメータの平均値は、CL が 0.380 L/h（95%信頼区間 0.289, 0.470）， $V_{d,ss}$ が 2.04 L（95%信頼区間 1.47, 2.60）と推定され、体重あたりの母集団薬物動態パラメータの平均値は、CL が 0.0822 mL/min/kg， $V_{d,ss}$ が 56.0 mL/kg であった。

また、OP-07 投与量 50 U/kg（15 例）におけるグルカルピダーゼと MTX の PPK-PD 解析では、ヒト血漿におけるグルカルピダーゼの MTX に対する K_m 値が 86 μM ，日本人での MTX コンパートメント間クリアランスが 0.0778 L/h の MTX 点滴静注 2 コンパートメントモデルを用い、モデル最適化のための共変量として、CL には体重/血清クレアチニン比、 V_1 には体重/BSA 比、 V_2 には体重を選択した。ファイナルモデルの post hoc より得られた腎機能低下患者を含む被験者における MTX の母集団平均薬物動態パラメータの平均値は、CL が 2.424 L/h（95%信頼区間 1.755, 3.093）， V_1 が 12.6 L（95%信頼区間 10.8, 14.3）， V_2 が 2.15 L（95%信頼区間 1.60, 2.70），Alfa が 813,138 L/hr（95%信頼区間 486,434, 1,139,843）と推定された。

2.7.6.2.2.3 安全性の評価

安全性の解析対象は、2回目の登録となった1例を含め、15例であった。

2.7.6.2.2.3.1 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団での OP-07 の1回目投与及び2回目投与を受けた被験者の集計結果を表 2.7.6.2.2.3.1-1 に、OP-07 の累積投与量の集計結果を表 2.7.6.2.2.3.1-2 に示した。

15例の被験者全てが1回目の OP-07 投与を受け、うち4例（26.7%）が2回目の OP-07 投与を受けた。OP-07 の累積投与量（平均値±標準偏差）は 2,986.7±1,800.7 U/body であり、全ての被験者で治験実施計画書の規定どおりに OP-07 投与が行われた。

表 2.7.6.2.2.3.1-1 各投与回での OP-07 投与例数（安全性解析対象集団）

投与回	あり	なし
1回目投与	15 (100.0%)	0 (0.0%)
2回目投与	4 (26.7%)	11 (73.3%)

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 12.1-1

表 2.7.6.2.2.3.1-2 OP-07 の累積投与量（安全性解析対象集団）

統計量	累積投与量
測定数	15
平均値（標準偏差）	2,986.7 (1,800.7)
中央値（最小-最大）	2,750.0 (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 12.1-2

2.7.6.2.2.3.2 有害事象

有害事象は、有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 by Japan Clinical Oncology Group：CTCAE v4.0-JCOG）に従って分類した後、ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J, MedDRA/J）version 18.0 に読み替えた。また、有害事象の重症度は CTCAE v4.0-JCOG に従って Grade 分類した。CTCAE v4.0-JCOG に規定がない臨床検査項目については、治験実施計画書（5.3.5.2-1, 16.1.1）「11-1 項 有害事象の評価」の【臨床検査値の異常変動】の表に従い評価した。なお、投与前より異常が見られた場合は、当該事象の Grade が1段階以上悪化した時に有害事象として扱うこととした。

有害事象及び副作用について、事象別及び重症度別発現割合を算出した。例数集計については、同一の被験者で同じ事象が複数回発現した場合は最も重い重症度を1例として計数した。

2.7.6.2.2.3.2.1 有害事象の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2.2.3.2.1-1 に、有害事象の発現割合を表 2.7.6.2.2.3.2.1-2 に、副作用の発現割合を表 2.7.6.2.2.3.2.1-3 に示した。

有害事象は安全性解析対象集団 15 例の全被験者で認められ、副作用は 15 例中 2 例 (13.3%) で認められた。

有害事象は、貧血 11 例 (73.3%) 12 件、低アルブミン血症 9 例 (60.0%) 12 件、血小板数減少 9 例 (60.0%) 9 件、好中球数減少 8 例 (53.3%) 10 件、白血球数減少 8 例 (53.3%) 9 件、低ナトリウム血症が 7 例 (46.7%) 8 件等であった。

副作用は、血中ビリルビン増加 1 例 (6.7%) 2 件及び過敏症 1 例 (6.7%) 1 件であった。

表 2.7.6.2.2.3.2.1-1 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	安全性解析対象集団(15 例)			
	例数	(%)	両側 95%信頼区間	件数
有害事象	15	100.0	78.2, 100.0	181
副作用	2	13.3	1.7, 40.5	3
死亡	0	0.0		0
その他の重篤な有害事象	5	33.3		11

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 12.2-1, 表 14.4-3, 表 14.4-18, 5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_補遺) の表 12.2-2b, 表 14.4-5b から一部改変

表 2.7.6.2.2.3.2.1-2 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

器官別大分類(SOC)		安全性解析対象集団(15例)			
基本語(PT)		例数	(%)	両側 95%信頼区間	件数
血液およびリンパ系障害		12	80.0	51.9, 95.7	16
	発熱性好中球減少症	4	26.7		4
	貧血	11	73.3		12
心臓障害		1	6.7	0.2, 31.9	1
	上室性頻脈	1	6.7		1
内分泌障害		1	6.7	0.2, 31.9	1
	抗利尿ホルモン不適合分泌	1	6.7		1
胃腸障害		9	60.0	32.3, 83.7	23
	悪心	3	20.0		3
	下痢	4	26.7		4
	口内炎	5	33.3		5
	腹痛	2	13.3		2
	便秘	3	20.0		3
	嘔吐	5	33.3		6
一般・全身障害および投与部位の状態		6	40.0	16.3, 67.7	9
	発熱	4	26.7		4
	限局性浮腫	2	13.3		2
	顔面浮腫	1	6.7		1
	粘膜障害	1	6.7		1
	浮腫	1	6.7		1
免疫系障害		1	6.7	0.2, 31.9	2
	過敏症	1	6.7		2
感染症および寄生虫症		2	13.3	1.7, 40.5	3
	アスペルギルス感染	1	6.7		1
	感染性小腸結腸炎	1	6.7		1
	敗血症	1	6.7		1
臨床検査		15	100.0	78.2, 100.0	55
	β2 ミクログロブリン増加	1	6.7		1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	6.7		1
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	6.7		1
	フィブリン分解産物増加	1	6.7		1
	リンパ球数減少	1	6.7		1
	血小板数減少	9	60.0		9
	血中クレアチニン増加	5	33.3		5
	血中クロール減少	1	6.7		2
	血中クロール増加	1	6.7		1
	血中ビリルビン増加	3	20.0		4
	好中球数減少	8	53.3		10
	総蛋白減少	1	6.7		1
	体重減少	5	33.3		5
	体重増加	1	6.7		1
	尿中 β2 ミクログロブリン増加	2	13.3		2
	尿量減少	1	6.7		1
	白血球数減少	8	53.3		9

表 2.7.6.2.2.3.2.1-2 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類(SOC)		安全性解析対象集団(15例)			
基本語(PT)		例数	(%)	両側 95%信頼区間	件数
代謝および栄養障害		13	86.7	59.5, 98.3	41
	低アルブミン血症	9	60.0		12
	低ナトリウム血症	7	46.7		8
	低カリウム血症	6	40.0		7
	低カルシウム血症	5	33.3		5
	低リン酸血症	4	26.7		4
	高カリウム血症	2	13.3		2
	食欲減退	2	13.3		2
	アシドーシス	1	6.7		1
神経系障害		4	26.7	7.8, 55.1	6
	頭痛	2	13.3		3
	浮動性めまい	1	6.7		1
	末梢性運動ニューロパチー	1	6.7		1
	末梢性感覚ニューロパチー	1	6.7		1
精神障害		1	6.7	0.2, 31.9	1
	不安	1	6.7		1
腎および尿路障害		3	20.0	4.3, 48.1	4
	急性腎不全	1	6.7		1
	血尿	1	6.7		1
	腎尿細管障害	1	6.7		1
	蛋白尿	1	6.7		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		5	33.3	11.8, 61.6	9
	しゃっくり	2	13.3		3
	咽頭の炎症	1	6.7		1
	咳嗽	2	13.3		2
	鼻出血	2	13.3		3
皮膚および皮下組織障害		4	26.7	7.8, 55.1	4
	ざ瘡様皮膚炎	1	6.7		1
	接触性皮膚炎	1	6.7		1
	脱毛症	1	6.7		1
	皮膚乾燥	1	6.7		1
血管障害		6	40.0	16.3, 67.7	6
	高血圧	6	40.0		6

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 12.2-1, 表 14.4-2, 表 14.4-3 から一部改変

表 2.7.6.2.2.3.2.1-3 副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類(SOC)		安全性解析対象集団(15例)			
基本語(PT)		例数	(%)	両側 95%信頼区間	件数
免疫系障害		1	6.7	0.2, 31.9	1
	過敏症	1	6.7		1
臨床検査		1	6.7	0.2, 31.9	2
	血中ビリルビン増加	1	6.7		2

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験 CSR_補遺）の表 12.2-2b, 表 14.4-4b, 表 14.4-5b から一部改変

2.7.6.2.2.3.2.2 有害事象の分析

有害事象の重症度別発現割合を表 2.7.6.2.2.3.2.2-1 に、発現時期別発現割合を表 2.7.6.2.2.3.2.2-2 に、因果関係別発現割合を表 2.7.6.2.2.3.2.2-3 に、転帰別発現割合を表 2.7.6.2.2.3.2.2-4 に示した。

(1) 重症度別

被験者ごとに最も重い重症度で集計した結果では、Grade 2 が 2 例（13.3%）、Grade 3 が 6 例（40.0%）、Grade 4 が 7 例（46.7%）であり、有害事象の全体において Grade 5 の有害事象は認められなかった。

Grade 4 の有害事象の発現例数は、血小板数減少が 6 例（40.0%）、好中球数減少が 5 例（33.3%）、白血球数減少が 4 例（26.7%）、低カリウム血症が 2 例（13.3%）、貧血、発熱性好中球減少症、敗血症、血中クレアチニン増加、リンパ球数減少及び低カルシウム血症が各 1 例（6.7%）であった。Grade 3 の有害事象の発現例は、15 例中貧血が 8 例（53.3%）、発熱性好中球減少症及び高血圧が 3 例（20.0%）、低カリウム血症が 2 例（13.3%）、口内炎、嘔吐、下痢、悪心、粘膜障害、感染性小腸結腸炎、好中球数減少、白血球数減少、尿量減少、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、末梢性運動ニューロパチー及び急性腎不全が各 1 例（6.7%）であった。

(2) 発現時期別

被験者ごとに最も投与日からの日数が短い事象で集計した結果では、本試験で最も発現割合が高かった貧血（11 例、73.3%）について、OP-07 の 1 回目投与の 2 日目及び 6 日目に各 3 例（20.0%）、3～5 日目、8 日目及び 10 日目に各 1 例（6.7%）であり、その他の有害事象についても、発現時期別の発現状況に一定の傾向は見られなかった。

(3) 因果関係別

被験者ごとに最も因果関係が強い事象で集計した結果では、本剤との因果関係が「明確」と判断された事象はなく、「たぶん、十中八九は」及び「ありそうな」が各 1 例（6.7%）、「ありそうにない」が 8 例（53.3%）、「関係ない」が 5 例（33.3%）であった。「たぶん、十中八九は」では過敏症が 1 例（6.7%）、「ありそうな」では血中ビリルビン増加が 1 例（6.7%）に認められた。また、「ありそうにない」と判断された主な事象（3 例以上に発

現)では低ナトリウム血症が5例(33.3%)、貧血、好中球数減少、白血球数減少、低アルブミン血症が各4例(26.7%)、血小板数減少、体重減少、低カルシウム血症、高血圧、嘔吐が各3例(20.0%)、「関係ない」と判断された主な事象では、貧血が7例(46.7%)、血小板数減少が6例(40.0%)、低アルブミン血症、低カリウム血症が各5例(33.3%)、好中球数減少、白血球数減少が各4例(26.7%)、発熱性好中球減少症、口内炎、下痢、発熱、血中クレアチニン増加、高血圧が各3例(20.0%)に認められた。

一方、MTXとの因果関係が「なし」と判断された事象は、低ナトリウム血症が4例(26.7%)、便秘が2例(13.3%)、嘔吐、過敏症、頭痛、鼻出血、上室性頻脈、血中クロール増加、低アルブミン血症、低カリウム血症、高カリウム血症、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、ざ瘡様皮膚炎及び皮膚乾燥が各1例(6.7%)であり、その他の事象は、いずれもMTXとの因果関係が「あり」と判断された。

(4) 転帰別

有害事象の転帰別集計結果では、転帰が死亡又はGrade4となった事象はなく、Grade3となった事象は、悪心、好中球数減少、白血球数減少が各1例(6.7%)、Grade2となった事象は貧血が8例(53.3%)、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少、低カルシウム血症及び高血圧が各1例(6.7%)で、その他の事象はいずれも消失又はGrade1の転帰であった。

表 2.7.6.2.2.3.2.2-1 有害事象の重症度別発現割合（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	Grade				
		1	2	3	4	合計
全体		0 (0.0%)	2 (13.3%)	6 (40.0%)	7 (46.7%)	15 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	計	0 (0.0%)	2 (13.3%)	8 (53.3%)	2 (13.3%)	12 (80.0%)
	貧血	0 (0.0%)	2 (13.3%)	8 (53.3%)	1 (6.7%)	11 (73.3%)
	発熱性好中球減少症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)
心臓障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	上室性頻脈	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
先天性、家族性および遺伝性障害	計	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	計	-	-	-	-	-
内分泌障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
眼障害	計	-	-	-	-	-
胃腸障害	計	1 (6.7%)	5 (33.3%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)
	口内炎	1 (6.7%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)
	嘔吐	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)
	下痢	3 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
	悪心	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)
	便秘	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)
	腹痛	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	計	1 (6.7%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)
	発熱	1 (6.7%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
	限局性浮腫	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	顔面浮腫	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	粘膜障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	浮腫	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
肝胆道系障害	計	-	-	-	-	-
免疫系障害	計	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	過敏症	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	計	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
	アスペルギルス感染	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	感染性小腸結腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	敗血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
傷害、中毒および処置合併症	計	-	-	-	-	-
臨床検査	計	3 (20.0%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	7 (46.7%)	15 (100.0%)
	血小板数減少	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	9 (60.0%)
	好中球数減少	0 (0.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	8 (53.3%)
	白血球数減少	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	8 (53.3%)
	血中クレアチニン増加	1 (6.7%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)
	体重減少	3 (20.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)
	尿中β2ミクログロブリン増加	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	フィブリン分解産物増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	リンパ球数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)

表 2.7.6.2.2.3.2.2-1 有害事象の重症度別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	Grade				
		1	2	3	4	合計
臨床検査	β2 ミクログロブリン増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	血中クロール減少	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	血中クロール増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	総蛋白減少	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	体重増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	尿量減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	計	6 (40.0%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	13 (86.7%)
	低アルブミン血症	5 (33.3%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)
	低ナトリウム血症	6 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	7 (46.7%)
	低カリウム血症	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	6 (40.0%)
	低カルシウム血症	0 (0.0%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)
	低リン酸血症	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
	高カリウム血症	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	食欲減退	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
アシドーシス	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	
筋骨格系および結合組織障害	計	-	-	-	-	-
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）	計	-	-	-	-	-
神経系障害	計	3 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
	頭痛	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	浮動性めまい	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	末梢性感覚ニューロパチー	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
妊娠、産褥および周産期の状態	計	-	-	-	-	-
精神障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	不安	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
腎および尿路障害	計	2 (13.3%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)
	急性腎不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	血尿	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	腎尿細管障害	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	蛋白尿	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
生殖系および乳房障害	計	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	計	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)
	しゃっくり	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	咳嗽	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	鼻出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	咽頭の炎症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	計	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
	ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	接触性皮膚炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	脱毛症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	皮膚乾燥	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)

表 2.7.6.2.2.3.2.2-1 有害事象の重症度別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	Grade				
		1	2	3	4	合計
社会環境	計	-	-	-	-	-
外科および内科処置	計	-	-	-	-	-
血管障害	計	1 (6.7%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)
	高血圧	1 (6.7%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)

- ・事象名（PT）の並びは合計の被験者数が多い順（同数の場合は事象名順）とする。
- ・器官別大分類（SOC）に事象が発現しなかった場合には、「-（半角ハイフン）」を記載する。
- ・%計算の母数は対象被験者数とする。

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-2

表 2.7.6.2.2.3.2.2-2 有害事象の発現時期別発現割合（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

安全性解析対象集団 n = 15

(1/4)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	1回目投与日からの日数												合計
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日～ 1ヵ月	1ヵ月 以上	
全体		6(40.0%)	6(40.0%)	2(13.3%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	15(100.0%)
血液およびリンパ系障害	計	0(0.0%)	3(20.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	2(13.3%)	2(13.3%)	0(0.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	12(80.0%)
	貧血	0(0.0%)	3(20.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	1(6.7%)	3(20.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	11(73.3%)
	発熱性好中球減少症	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	4(26.7%)
心臓障害	計	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	上室性頻脈	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
先天性、家族性および遺伝性障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
内分泌障害	計	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	抗利尿ホルモン不適合分泌	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
眼障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	計	3(20.0%)	2(13.3%)	2(13.3%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	9(60.0%)
	口内炎	0(0.0%)	2(13.3%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(33.3%)
	嘔吐	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(20.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	5(33.3%)
	下痢	0(0.0%)	2(13.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(26.7%)
	悪心	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(20.0%)
	便秘	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	3(20.0%)
	腹痛	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	計	0(0.0%)	2(13.3%)	3(20.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(40.0%)
	発熱	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(26.7%)
	限局性浮腫	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)
	顔面浮腫	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	粘膜障害	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
浮腫	計	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	浮腫	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
肝胆道系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫系障害	計	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	過敏症	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
感染症および寄生虫症	計	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)
	アスペルギルス感染	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	感染性小腸結腸炎	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	敗血症	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)

表 2.7.6.2.2.3.2.2-2 有害事象の発現時期別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

安全性解析対象集団 n = 15

(2/4)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	1回目投与日からの日数												合計
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日～1ヵ月	1ヵ月以上	
傷害, 中毒および処置合併症	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床検査	計	0(0.0%)	5(33.3%)	4(26.7%)	2(13.3%)	1(6.7%)	1(6.7%)	2(13.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	15(100.0%)
	血小板数減少	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)	2(13.3%)	2(13.3%)	2(13.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	9(60.0%)
	好中球数減少	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)	1(6.7%)	1(6.7%)	2(13.3%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	8(53.3%)
	白血球数減少	0(0.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	1(6.7%)	2(13.3%)	2(13.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	8(53.3%)
	血中クレアチニン増加	0(0.0%)	2(13.3%)	1(6.7%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(33.3%)
	体重減少	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)	0(0.0%)	5(33.3%)
	血中ビリルビン増加	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(20.0%)
	尿中β2ミクログロブリン増加	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	フィブリン分解産物増加	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	リンパ球数減少	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	β2ミクログロブリン増加	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	血中クロール減少	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	血中クロール増加	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	総蛋白減少	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	体重増加	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
尿量減少	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	
代謝および栄養障害	計	2(13.3%)	4(26.7%)	3(20.0%)	3(20.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	13(86.7%)
	低アルブミン血症	0(0.0%)	3(20.0%)	3(20.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	9(60.0%)
	低ナトリウム血症	0(0.0%)	1(6.7%)	2(13.3%)	2(13.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	7(46.7%)
	低カリウム血症	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	2(13.3%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(40.0%)
	低カルシウム血症	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(33.3%)
	低リン酸血症	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(26.7%)
	高カリウム血症	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)
	食欲減退	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)
アシドーシス	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	
筋骨格系および結合組織障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

表 2.7.6.2.2.3.2.2-2 有害事象の発現時期別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

安全性解析対象集団 n = 15

(3/4)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	1回目投与日からの日数												合計
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日～1ヵ月	1ヵ月以上	
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）	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経系障害	計	1(6.7%)	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(26.7%)
	頭痛	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)
	浮動性めまい	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	末梢性運動ニューロパチー	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	末梢性感覚ニューロパチー	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
妊娠、産褥および周産期の状態	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
精神障害	計	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	不安	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
腎および尿路障害	計	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(20.0%)
	急性腎不全	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	血尿	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	腎尿管障害	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	蛋白尿	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
生殖系および乳房障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	計	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(33.3%)
	しゃっくり	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)
	咳嗽	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	2(13.3%)
	鼻出血	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)
	咽頭の炎症	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
皮膚および皮下組織障害	計	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)	0(0.0%)	2(13.3%)	0(0.0%)	4(26.7%)
	ざ瘡様皮膚炎	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	接触性皮膚炎	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	脱毛症	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)
	皮膚乾燥	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)

表 2.7.6.2.2.3.2.2-2 有害事象の発現時期別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

安全性解析対象集団 n = 15 (4/4)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	1回目投与日からの日数												合計
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日～ 1ヵ月	1ヵ月 以上	
社会環境	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
外科および内科処置	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	計	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	6(40.0%)
	高血圧	1(6.7%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	6(40.0%)

- ・事象名（PT）の並びは合計の被験者数が多い順（同数の場合は事象名順）とする。
- ・器官別大分類（SOC）に事象が発現しなかった場合には、「-（半角ハイフン）」を記載する。
- ・同一被験者において同一の事象で複数の発現が認められた場合には、投与日数が最も早いものを発現1例と数える。
- ・%計算の母数は対象被験者数とする。

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-6

表 2.7.6.2.2.3.2.2-3 有害事象の因果関係別発現割合（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

安全性解析対象集団 n = 15

(1/3)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	本剤との因果関係						MTX との因果関係			
		関係ない	ありそうにない	ありそうな	たぶん、十中八九は	明確	評価不能	合計	なし	あり	合計
全体		5 (33.3%)	8 (53.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15 (100.0%)	0 (0.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	計	8 (53.3%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (80.0%)	0 (0.0%)	12 (80.0%)	12 (80.0%)
	貧血	7 (46.7%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (73.3%)	0 (0.0%)	11 (73.3%)	11 (73.3%)
	発熱性好中球減少症	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
心臓障害	計	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	上室性頻脈	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
先天性、家族性および遺伝性障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
内分泌障害	計	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	抗利尿ホルモン不適合分泌	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
眼障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	計	3 (20.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)	2 (13.3%)	7 (46.7%)	9 (60.0%)
	口内炎	3 (20.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
	嘔吐	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	5 (33.3%)
	下痢	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
	悪心	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
	便秘	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)
	腹痛	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	計	4 (26.7%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	6 (40.0%)
	発熱	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
	限局性浮腫	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
	顔面浮腫	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	粘膜障害	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	浮腫	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
肝胆道系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫系障害	計	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	計	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
	アスペルギルス感染	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	感染性小腸結腸炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	敗血症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
傷害、中毒および処置合併症	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2.2.3.2.2-3 有害事象の因果関係別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

安全性解析対象集団 n = 15

(2/3)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	本剤との因果関係							MTX との因果関係		
		関係ない	ありそうにない	ありそうな	たぶん、十中八九は	明確	評価不能	合計	なし	あり	合計
臨床検査	計	9 (60.0%)	5 (33.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15 (100.0%)	1 (6.7%)	14 (93.3%)	15 (100.0%)
	血小板数減少	6 (40.0%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)	9 (60.0%)
	好中球数減少	4 (26.7%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (53.3%)	0 (0.0%)	8 (53.3%)	8 (53.3%)
	白血球数減少	4 (26.7%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (53.3%)	0 (0.0%)	8 (53.3%)	8 (53.3%)
	血中クレアチニン増加	3 (20.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
	体重減少	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
	血中ビリルビン増加	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
	尿中β2 ミクログロブリン増加	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
	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 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	フィブリン分解産物増加	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	リンパ球数減少	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	β2 ミクログロブリン増加	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	血中クロール減少	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	血中クロール増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	総蛋白減少	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	体重増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	尿量減少	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	計	7 (46.7%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (86.7%)	2 (13.3%)	11 (73.3%)	13 (86.7%)
	低アルブミン血症	5 (33.3%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)	1 (6.7%)	8 (53.3%)	9 (60.0%)
	低ナトリウム血症	2 (13.3%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (46.7%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	7 (46.7%)
	低カリウム血症	5 (33.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	6 (40.0%)
	低カルシウム血症	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
	低リン酸血症	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
	高カリウム血症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
	食欲減退	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
アシドーシス	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
筋骨格系および結合組織障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	計 （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）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2.2.3.2.2-3 有害事象の因果関係別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

安全性解析対象集団 n = 15

(3/3)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	本剤との因果関係						MTX との因果関係			
		関係ない	ありそうにない	ありそうな	たぶん、十中八九は	明確	評価不能	合計	なし	あり	合計
神経系障害	計	1 (6.7%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)
	頭痛	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	末梢性感覚ニューロパチー	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
妊娠、産褥および産期の状態	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
精神障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	不安	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
腎および尿路障害	計	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
	急性腎不全	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	血尿	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	腎尿管障害	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	蛋白尿	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
生殖系および乳房障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	計	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	5 (33.3%)
	しゃっくり	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
	咳嗽	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
	鼻出血	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
	咽頭の炎症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	計	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)
	ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	接触性皮膚炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	脱毛症	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	皮膚乾燥	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
社会環境	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
外科および内科処置	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	計	3 (20.0%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	6 (40.0%)
	高血圧	3 (20.0%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	6 (40.0%)

- ・事象名（PT）の並びは合計の被験者数が多い順（同数の場合は事象名順）とする。
- ・器官別大分類（SOC）に事象が発現しなかった場合には、「-（半角ハイフン）」を記載する。
- ・同一被験者において同一の事象で複数の発現が認められた場合には、最も因果関係が強いものを発現1例と数える。
- ・%計算の母数は対象被験者数とする。

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 14.4-10

表 2.7.6.2.2.3.2.2-4 有害事象の転帰別発現割合（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

安全性解析対象集団 n =15

(1/3)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	転帰							合計
		消失	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	死亡	不明	
全体		0 (0.0%)	5 (33.3%)	7 (46.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	15 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	計	2 (13.3%)	2 (13.3%)	8 (53.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (80.0%)
	貧血	1 (6.7%)	2 (13.3%)	8 (53.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (73.3%)
	発熱性好中球減少症	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
心臓障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	上室性頻脈	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
先天性、家族性および遺伝性障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
内分泌障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
眼障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	計	6 (40.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)
	口内炎	3 (20.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)
	嘔吐	5 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)
	下痢	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
	悪心	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)
	便秘	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)
	腹痛	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	計	6 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)
	発熱	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
	限局性浮腫	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	顔面浮腫	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	粘膜障害	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	浮腫	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
肝胆道系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫系障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	過敏症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	計	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	アスペルギルス感染	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	感染性小腸結腸炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	敗血症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
傷害、中毒および処置合併症	計	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2.2.3.2.2-4 有害事象の転帰別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

安全性解析対象集団 n = 15

(2/3)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	転帰							
		消失	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	死亡	不明	合計
臨床検査	計	4 (26.7%)	8 (53.3%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	15 (100.0%)
	血小板数減少	4 (26.7%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)
	好中球数減少	6 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (53.3%)
	白血球数減少	6 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (53.3%)
	血中クレアチニン増加	1 (6.7%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)
	体重減少	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)
	血中ビリルビン増加	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)
	尿中β2 ミクログロブリン増加	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	フィブリン分解産物増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	リンパ球数減少	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	β2 ミクログロブリン増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	血中クロール減少	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	血中クロール増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	総蛋白減少	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	体重増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
尿量減少	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	
代謝および栄養障害	計	7 (46.7%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	13 (86.7%)
	低アルブミン血症	7 (46.7%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)
	低ナトリウム血症	5 (33.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	7 (46.7%)
	低カリウム血症	5 (33.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)
	低カルシウム血症	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)
	低リン酸血症	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
	高カリウム血症	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	食欲減退	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	アシドーシス	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
筋骨格系および結合組織障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
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)	計	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2.2.3.2.2-4 有害事象の転帰別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

安全性解析対象集団 n = 15

(3/3)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	転帰							合計
		消失	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	死亡	不明	
神経系障害	計	4 (26.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
	頭痛	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	浮動性めまい	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	末梢性運動ニューロパチー	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	末梢性感覚ニューロパチー	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
妊娠、産褥および周産期の状態	計	-	-	-	-	-	-	-	-
精神障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	不安	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
腎および尿路障害	計	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)
	急性腎不全	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	血尿	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	腎尿細管障害	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	蛋白尿	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
生殖系および乳房障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	計	4 (26.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)
	しゃっくり	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	咳嗽	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	鼻出血	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	咽頭の炎症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	計	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)
	ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	接触性皮膚炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	脱毛症	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	皮膚乾燥	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
社会環境	計	-	-	-	-	-	-	-	-
外科および内科処置	計	-	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	計	4 (26.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)
	高血圧	4 (26.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)

- ・事象名 (PT) の並びは合計の被験者数が多い順 (同数の場合は事象名順) とする。
- ・器官別大分類 (SOC) に事象が発現しなかった場合には、「- (半角ハイフン)」を記載する。
- ・同一被験者において同一の事象で複数の発現が認められた場合には、転帰が最も悪いものを発現1例と数える。
- ・%計算の母数は対象被験者数とする。

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 14.4-14

2.7.6.2.2.3.2.3 副作用の分析

副作用の重症度別発現割合を表 2.7.6.2.2.3.2.3-1 に、発現時期別発現割合を表 2.7.6.2.2.3.2.3-2 に、因果関係別発現割合を表 2.7.6.2.2.3.2.3-3 に、転帰別発現割合を表 2.7.6.2.2.3.2.3-4 に示した。

(1) 重症度別

被験者ごとに最も重い重症度で集計した結果では、Grade 1 及び Grade 2 の副作用が各 1 例（6.7%）であり、Grade 3 以上の副作用は認められなかった。Grade 2 の副作用は血中ビリルビン増加 1 例（6.7%）、Grade 1 の副作用は過敏症 1 例（6.7%）であった。

(2) 発現時期別

被験者ごとに最も投与日からの日数が短い事象で集計した結果では、血中ビリルビン増加の 1 例が OP-07 の 1 回目投与の 6 日目（9 日目にも発現）、過敏症の 1 例が OP-07 の 1 回目投与の 1 日目であった。

(3) 因果関係別

被験者ごとに最も因果関係が強い事象で集計した結果では、本剤との因果関係が「明確」と判断された事象はなく、「たぶん、十中八九は」と判断された副作用は過敏症の 1 例（6.7%）、「ありそうな」と判断された副作用は血中ビリルビン増加の 1 例（6.7%）であった。

一方、MTX との因果関係は、過敏症が「なし」、血中ビリルビン増加が「あり」と判断された。

(4) 転帰別

副作用の転帰別集計結果では、いずれの副作用（血中ビリルビン増加及び過敏症）も消失であった。

表 2.7.6.2.2.3.2.3-1 副作用の重症度別発現割合（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団 n = 15 (1/1)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	Grade				合計
		1	2	3	4	
全体		1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
血液およびリンパ系障害	計	-	-	-	-	-
心臓障害	計	-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	計	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	計	-	-	-	-	-
内分泌障害	計	-	-	-	-	-
眼障害	計	-	-	-	-	-
胃腸障害	計	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	計	-	-	-	-	-
肝胆道系障害	計	-	-	-	-	-
免疫系障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	過敏症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	計	-	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	計	-	-	-	-	-
臨床検査	計	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	計	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	計	-	-	-	-	-
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）	計	-	-	-	-	-
神経系障害	計	-	-	-	-	-
妊娠、産褥および周産期の状態	計	-	-	-	-	-
精神障害	計	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	計	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	計	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	計	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	計	-	-	-	-	-
社会環境	計	-	-	-	-	-
外科および内科処置	計	-	-	-	-	-
血管障害	計	-	-	-	-	-

- ・事象名 (PT) の並びは合計の被験者数が多い順（同数の場合は事象名順）とする。
- ・器官別大分類 (SOC) に事象が発現しなかった場合には、「-（半角ハイフン）」を記載する。
- ・%計算の母数は対象被験者数とする。

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験 CSR_補遺) の表 14.4-4b

表 2.7.6.2.2.3.2.3-2 副作用の発現時期別発現割合（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

安全性解析対象集団 n = 15

(1/2)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	1回目投与日からの日数												合計
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日～ 1ヵ月	1ヵ月 以上	
全体		1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
血液およびリンパ系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心臓障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
内分泌障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝胆道系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫系障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	過敏症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床検査	計	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
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)	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
妊娠、産褥および周産期の状態	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
精神障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
社会環境	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2.2.3.2.3-2 副作用の発現時期別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

安全性解析対象集団 n = 15

(2/2)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	1回目投与日からの日数												
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日～ 1ヵ月	1ヵ月 以上	合計
外科および内科処置	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- ・事象名 (PT) の並びは合計の被験者数が多い順 (同数の場合は事象名順) とする。
- ・器官別大分類 (SOC) に事象が発現しなかった場合には、「- (半角ハイフン)」を記載する。
- ・同一被験者において同一の事象で複数の発現が認められた場合には、投与日数が最も早いものを発現1例と数える。
- ・%計算の母数は対象被験者数とする。

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験 CSR_補遺) の表 14.4-8b

表 2.7.6.2.2.3.2.3-3 副作用の因果関係別発現割合（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

安全性解析対象集団 n = 15

(1/2)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	本剤との因果関係						MTX との因果関係			
		関係ない	ありそうにない	ありそうな	たぶん、十中八九は	明確	評価不能	合計	なし	あり	合計
全体		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
血液およびリンパ系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心臓障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
内分泌障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝胆道系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫系障害	計	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床検査	計	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
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）	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
妊娠、産褥および周産期の状態	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
精神障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2.2.3.2.3-3 副作用の因果関係別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

安全性解析対象集団 n = 15

(2/2)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	本剤との因果関係							MTX との因果関係		
		関係ない	ありそうにない	ありそうな	たぶん、十中八九は	明確	評価不能	合計	なし	あり	合計
皮膚および皮下組織障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
社会環境	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
外科および内科処置	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- ・事象名（PT）の並びは合計の被験者数が多い順（同数の場合は事象名順）とする。
- ・器官別大分類（SOC）に事象が発現しなかった場合には、「-（半角ハイフン）」を記載する。
- ・同一被験者において同一の事象で複数の発現が認められた場合には、最も因果関係が強いものを発現1例と数える。
- ・%計算の母数は対象被験者数とする。

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験 CSR_補遺）の表 14.4-12b

表 2.7.6.2.2.3.2.3-4 副作用の転帰別発現割合（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

安全性解析対象集団 n = 15

(1/2)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	転帰							合計
		消失	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	死亡	不明	
全体		2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
血液およびリンパ系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
心臓障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
内分泌障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
眼障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	計	-	-	-	-	-	-	-	-
肝胆道系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫系障害	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	過敏症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	計	-	-	-	-	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	計	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床検査	計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
	血中ビリルビン増加	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
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）	計	-	-	-	-	-	-	-	-
神経系障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
妊娠、産褥および周産期の状態	計	-	-	-	-	-	-	-	-
精神障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2.2.3.2.3-4 副作用の転帰別発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

安全性解析対象集団 n = 15

(2/2)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	転帰							
		消失	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	死亡	不明	合計
生殖系および乳房障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-
社会環境	計	-	-	-	-	-	-	-	-
外科および内科処置	計	-	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	計	-	-	-	-	-	-	-	-

- ・事象名（PT）の並びは合計の被験者数が多い順（同数の場合は事象名順）とする。
- ・器官別大分類（SOC）に事象が発現しなかった場合には、「-（半角ハイフン）」を記載する。
- ・同一被験者において同一の事象で複数の発現が認められた場合には、転帰が最も悪いものを発現1例と数える。
- ・%計算の母数は対象被験者数とする。

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII試験CSR_補遺）の表 14.4-16b

2.7.6.2.2.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.3.3.1 死亡

本試験では死亡例はなかった。

2.7.6.2.2.3.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.2.3.3.2-1 に示した。

本試験では、重篤な有害事象が5例に発現した。その内訳は、血小板数減少が3例、低カリウム血症及び貧血が各2例、高血圧、白血球数減少、敗血症及び好中球数減少が各1例であった。

これらの重篤な有害事象は、適切な薬物治療により消失又は軽快し、本剤との因果関係はいずれも「関係ない」と判断された。

表 2.7.6.2.2.3.3.2-1 重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）

被験者 識別コード	年齢 (歳)	症例報告書記載	発現日時	CTCAE Grade	処置
		CTCAE カテゴリ	転帰日時	重篤度	転帰
		事象名	持続日数(日)	治験薬との因果関係	
1	1	高血圧	20/12/9	Grade 3	あり
		血管障害	同年*/12/26	重篤	Grade 2
		高血圧	18	関係ない	
1	1	低カリウム血症	同年*/12/9	Grade 3	あり
		代謝および栄養障害	同年*/12/26	重篤	消失
		低カリウム血症	18	関係ない	
1	1	白血球数減少	同年*/12/7	Grade 4	なし
		臨床検査	同年*/12/26	重篤	Grade 3
		白血球数減少	20	関係ない	
1	1	貧血	同年*/12/7	Grade 4	あり
		血液およびリンパ系障害	同年*/12/26	重篤	Grade 2
		貧血	20	関係ない	
1	1	血小板数減少	同年*/12/9	Grade 4	あり
		臨床検査	同年*/12/26	重篤	Grade 1
		血小板数減少	18	関係ない	
2	1	血小板数減少	20/1/27	Grade 4	なし
		臨床検査	同年*/2/3	重篤	消失
		血小板数減少	8	関係ない	
8	1	貧血	20/10/5	Grade 3	あり
		血液およびリンパ系障害	同年*/10/15	重篤	Grade 2
		貧血	11	関係ない	
10	1	敗血症	20/2/4	Grade 4	あり
		感染症および寄生虫症	同年*/2/15	重篤	消失
		敗血症	12	関係ない	
15	7	低カリウム血症	20/11/14	Grade 4	あり
		代謝および栄養障害	同年*/11/27	重篤	消失
		低カリウム血症	14	関係ない	
15	7	血小板数減少	同年*/11/16	Grade 4	あり
		臨床検査	同年*/11/22	重篤	Grade 2
		血小板数減少	7	関係ない	
15	7	好中球数減少	同年*/11/18	Grade 4	あり
		臨床検査	同年*/11/24	重篤	消失
		好中球数減少	7	関係ない	

引用元：5.3.5.2-1 (CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2) の表 14.4-18

2.7.6.2.2.3.3.3 重要な有害事象

本試験では、海外の承認申請資料で重要な有害事象に挙げられた過敏症及び高血圧を重要な有害事象として検討した。

過敏症は1例に2件発現した。1件はOP-07投与開始約30分後に頭部の7ヵ所に膨隆疹が出現し、無処置にて約1時間後に消失した。重症度はGrade 1、本剤との因果関係は「たぶん、十中八九は」と判断された。もう1件の過敏症は1件目発現の6日後に発現したが、発現日当日に消失した。その重症度はGrade 2であり、濃厚血小板輸注に伴う有害事象と判断され、本剤との因果関係は「関係ない」と判断された。本試験で発現した2件の過敏症は、臨床的に大きな問題ではないと考えられた。

高血圧が6例に発現し、そのうちの1例では重篤な有害事象（因果関係：関係ない）と判断された。本剤との因果関係は「ありそうにない」が3例、「関係ない」が3例と判断された。

2.7.6.2.2.3.4 臨床検査値の評価

2.7.6.2.2.3.4.1 試験期間を通しての臨床検査値

OP-07投与後に白血球数、好中球数、血小板数、AST及びALTの平均値の低下が見られた。その他の検査値の要約統計量及び尿潜血の推移に臨床的に重要と考えられる変化は見られなかった。

2.7.6.2.2.3.4.2 個々の臨床的に重要な異常

本試験で認められた臨床検査値の異常のうち、有害事象として報告された高頻度（15例中5例以上）の異常は、血小板数減少、低アルブミン血症が各9例（60.0%）、好中球数減少、白血球数減少が各8例（53.3%）、低ナトリウム血症が7例（46.7%）、低カリウム血症が6例（40.0%）、血中クレアチニン増加、低カルシウム血症が各5例（33.3%）であった。

そのうち、血小板数減少3例、低カリウム血症2例、白血球数減少及び好中球数減少各1例が重篤な有害事象発現例として報告された。

2.7.6.2.2.3.5 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

2.7.6.2.2.3.5.1 体重、全身状態

OP-07投与15日後までの体重の平均値に臨床的に有意な変化は見られなかった。

個々の被験者では、5例に体重減少、1例に体重増加が見られ、いずれも軽度の有害事象として報告された。本剤との因果関係はそれぞれ「関係ない」及び「ありそうにない」と判断された。

試験期間を通して、Performance Status（PS）のカテゴリ別の分布状況に特に変化は見られなかった。

2.7.6.2.2.3.5.2 自他覚所見

本試験で認められた自他覚所見のうち、MTX との関連性が「あり」と判断された嘔気及び嘔吐の発現割合は、OP-07 投与前の時点でそれぞれ 40.0%（6/15 例）及び 26.7%（4/15 例）であり、嘔気は OP-07 投与後も 14.3～37.5%の割合で持続する傾向が見られ、嘔吐の発現割合は投与翌日から 5 日目まで 6.7～7.1%に低下したが、その後 12.5～37.5%で持続する傾向が見られた。

一方、下痢の発現割合は、OP-07 投与前の 6.7%（1/15 例）から投与翌日及び 2 回目の投与前（1 回目の投与 3 日後）共に 20.0%（3/15 例）となり、投与後に増加したが、投与 4 日目以後は著しく低下した。

2.7.6.2.2.3.5.3 免疫原性評価（抗グルカルピダーゼ抗体）

グルカルピダーゼに対する抗体産生の有無を OP-07 投与前、投与 1、3 及び 6 ヶ月後に確認した。抗グルカルピダーゼ抗体の有無を表 2.7.6.2.2.3.5.3-1 に、抗体価を表 2.7.6.2.2.3.5.3-2 に示した。

OP-07 投与前、投与 1、3 及び 6 ヶ月後のグルカルピダーゼに対する抗体産生率は、それぞれ 13.3%（2/15 例、被験者識別コード 6、9）、33.3%（5/15 例、被験者識別コード 3、6、7、9、11）、13.3%（2/15 例、被験者識別コード 7、8）及び 15.4%（2/13 例、被験者識別コード 7、8）であった。

また、OP-07 投与前、投与 1、3 及び 6 ヶ月後のグルカルピダーゼに対する抗体価の幾何平均値は、それぞれ 0.15、0.74、0.26 及び 0.28 であった。

表 2.7.6.2.2.3.5.3-1 グルカルピダーゼに対する抗体産生の有無（安全性解析対象集団）

時点	抗体産生		抗体産生率 (%) 及び 正確な 95%信頼区間
	無	有	
投与前	13	2	13.3 (1.7, 40.5)
1 ヶ月後	10	5	33.3 (11.8, 61.6)
3 ヶ月後	13	2	13.3 (1.7, 40.5)
6 ヶ月後	11	2	15.4 (1.9, 45.4)

引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 12.5-1

表 2.7.6.2.2.3.5.3-2 グルカルピダーゼに対する抗体価（安全性解析対象集団）

時点	統計量	値
投与前*	被験者数	14
	幾何平均値（±1SD の区間）	0.15 (0.04~0.60)
	中央値（最小-最大）	0.10 (0.1-20.0)
	Q1, Q3	0.10, 0.10
1 カ月後	被験者数	15
	幾何平均値（±1SD の区間）	0.74 (0.03~16.81)
	中央値（最小-最大）	0.10 (0.1-1,280.0)
	Q1, Q3	0.10, 20.00
3 カ月後	被験者数	15
	幾何平均値（±1SD の区間）	0.26 (0.02~3.57)
	中央値（最小-最大）	0.10 (0.1-1,280.0)
	Q1, Q3	0.10, 0.10
6 カ月後	被験者数	13
	幾何平均値（±1SD の区間）	0.28 (0.02~3.50)
	中央値（最小-最大）	0.10 (0.1-160.0)
	Q1, Q3	0.10, 0.10

単位：倍

*:被験者識別コード6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

2.7.6.2.2.3.6 安全性の結論

有害事象は安全性解析対象集団 15 例の全被験者で認められ、副作用は 15 例中 2 例（13.3%）で認められた。

有害事象は、貧血 11 例（73.3%）、低アルブミン血症及び血小板数減少が各 9 例（60.0%）、好中球数減少及び白血球数減少が各 8 例（53.3%）、低ナトリウム血症が 7 例（46.7%）等であった。

有害事象を被験者ごとに最も重い重症度で集計した結果では、Grade 2 が 2 例（13.3%）、Grade 3 が 6 例（40.0%）、Grade 4 が 7 例（46.7%）であり、有害事象の全体において Grade 5 の有害事象は認められなかった。

有害事象を被験者ごとに最も投与前からの日数が短い事象で集計した結果では、一定の傾向は見られなかった。

有害事象を被験者ごとに最も因果関係が強い事象で集計した結果では、本剤との因果関係が「明確」と判断された事象はなく、「たぶん、十中八九は」（過敏症）及び「ありそうな」（血中ビリルビン増加）が各 1 例（6.7%）、「ありそうにない」が 8 例（53.3%）、「関係ない」が 5 例（33.3%）であった。

有害事象の転帰別集計結果では、転帰が死亡又は Grade 4 となった事象はなく、Grade 3 となった事象は、悪心、好中球数減少、白血球数減少が各 1 例（6.7%）、Grade 2 となっ

た事象は貧血が 8 例（53.3%）、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少、低カリウム血症及び高血圧が各 1 例（6.7%）で、その他の事象はいずれも消失又は Grade 1 の転帰であった。

副作用は、血中ビリルビン増加及び過敏症が各 1 例（6.7%）であった。

死亡はなく、重篤な有害事象が 5 例で（血小板数減少 3 例、低カリウム血症及び貧血各 2 例、高血圧、白血球数減少、敗血症及び好中球数減少 各 1 例）認められたが、いずれも適切な薬物治療により消失又は軽快し、本剤との因果関係は「関係ない」と判断された。

重要な有害事象として、海外の承認申請資料で挙げられた過敏症及び高血圧について検討した。本試験で過敏症が 1 例に 2 件、高血圧が 6 例に 6 件発現した。本剤との因果関係は、過敏症の 1 例 1 件が「たぶん、十中八九は」、もう 1 件が「関係ない」、高血圧は 3 例 3 件が「ありそうにない」、残り 3 例 3 件が「関係ない」と判断された。過敏症 1 件目は発現 1 時間後に、2 件目は発現日当日にそれぞれ消失し、臨床的に大きな問題ではないと考えられた。

臨床検査値の評価では、OP-07 投与後に白血球数、好中球数及び血小板数の平均値の減少、AST 及び ALT の平均値の低下が見られたが、その他の検査値の推移に大きな変化は見られなかった。また、体重の平均値の推移及び PS のカテゴリ別の分布状況に特筆すべき変化は見られなかった。

2.7.6.2.3 結論

本試験は多施設共同医師主導試験として、HD-MTX 療法により MTX 排泄遅延が認められる患者を対象に OP-07 の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

有効性の主要評価について、主解析対象 13 例での CIR 達成割合は 76.9%（両側 95%信頼区間 46.2, 95.0）であった。また、感度分析 14 例での CIR 達成割合は 78.6%（両側 95%信頼区間 49.2, 95.3）であった。これらの CIR 達成割合は、国外で実施された PR001-CLN-006 の 45.5%（10/22 例）より高かった。

副次解析対象 14 例での 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）であり、閾値 20% に対し有意に高かった（ p 値 < 0.001）。腎機能障害の進行は 14 例中 8 例で最も多く発現した。その他、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 例で認められたが、半数以上の事象の重症度は Grade 2 又は Grade 1 であった。Grade 4 の事象は発熱性好中球減少の 1 例、Grade 3 の事象は発熱性好中球減少の 3 例及び重症粘膜炎の 2 例であり、Grade 5 の事象はなかった。また、MTX 関連有害事象の非発現割合は 35.7%（5/14 例）であり、期待値の 50%には達しなかったものの、MTX 排泄遅延時に生じる有害事象に対する OP-07 の抑制効果が示唆された。

安全性解析対象 15 例において、有害事象は全ての被験者で認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は 5 例で（血小板数減少 3 例、低カリウム血症及び貧血各 2 例、高血圧、白血球数減少、敗血症及び好中球数減少 各 1 例）認められたが、適切な薬物治療により消

失又は軽快し、本剤との因果関係はいずれも「関係ない」と判断された。

有害事象は、貧血（11例, 73.3%）、低アルブミン血症、血小板数減少（各9例, 60.0%）、好中球数減少、白血球数減少（各8例, 53.3%）及び低ナトリウム血症（7例, 46.7%）等であった。

副作用は15例中2例（13.3%）で認められた。本剤との因果関係について、「明確」と判断された事象はなく、過敏症（1例1件）が「たぶん、十中八九は」、血中ビリルビン増加（1例2件）が「ありそうな」と判断された。

臨床検査値の評価では、高頻度に報告された有害事象（15例中5例以上）として、血小板数減少、低アルブミン血症（各9例, 60.0%）、好中球数減少、白血球数減少（各8例, 53.3%）、低ナトリウム血症（7例, 46.7%）、低カリウム血症（6例, 40.0%）、血中クレアチニン増加及び低カルシウム血症（5例, 33.3%）が認められた。

体重の平均値に臨床的に有意な変化は見られなかった。また、PSのカテゴリ別の分布状況に特筆すべき変化はなかった。本試験の抗グルカルピダーゼ抗体の陽性率及び抗体価は、国内で実施した第I相試験で得られた値よりも低い値であった。

薬物動態の評価では、血漿中グルカルピダーゼ濃度（平均値）はOP-07投与20分後に最高値（2,318.57 ng/mL）に達し、以降、時間経過と共に徐々に低下し、OP-07投与48時間後には4.27 ng/mLであった。AUC₀₋₂₄及びAUC_{0-∞}（平均値±標準偏差）は、それぞれ15.05±3.07 µg·h/mL及び15.88±3.40 µg·h/mL、t_{1/2}（平均値）は5.61時間であった。

血漿中グルカルピダーゼ濃度について、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析を実施した。OP-07投与量50 U/kg（15例）における点滴静注1コンパートメントモデルでは、CL及びV_{d,ss}に対する共変量として身長、体重、BSA及び年齢が選択された。ファイナルモデルのpost hocより得られた腎機能低下患者を含む被験者における母集団薬物動態パラメータの平均値は、CLが0.380 L/h（95%信頼区間0.289, 0.470）、V_{d,ss}が2.04 L（95%信頼区間1.47, 2.60）と推定され、体重あたりの母集団薬物動態パラメータの平均値は、CLが0.0822 mL/min/kg、V_{d,ss}が56.0 mL/kgであった。

また、OP-07投与量50 U/kg（15例）におけるグルカルピダーゼとMTXのPPK-PD解析では、ヒト血漿におけるグルカルピダーゼのMTXに対するK_m値が86 µM、日本人でのMTXコンパートメント間クリアランスが0.0778 L/hのMTX点滴静注2コンパートメントモデルを用い、モデル最適化のための共変量として、CLには体重/血清クレアチニン比、V1には体重/BSA比、V2には体重を選択した。ファイナルモデルのpost hocより得られた腎機能低下患者を含む被験者におけるMTXの母集団平均薬物動態パラメータは、CLが2.424 L/h（95%信頼区間1.755, 3.093）、V1が12.6 L（95%信頼区間10.8, 14.3）、V2が2.15 L（95%信頼区間1.60, 2.70）、Alfaが813,138 L/hr（95%信頼区間486,434, 1,139,843）と推定された。

以上の結果から、日本人のMTX排泄障害又はMTX排泄遅延患者を対象としたOP-07 50 U/kgの単回又は2回の静脈内投与では、血漿中MTX濃度の低減効果が認められ、また、安全性上問題となるような事象は認められなかった。

2.7.6.2.4 重篤な有害事象の叙述

被験者番号：01（女性，1■歳，原疾患：骨肉腫）
重篤な有害事象：白血球数減少，貧血，低カリウム血症，高血圧，血小板数減少
<p>本被験者は，原疾患が骨肉腫の1■歳女性であり，HD-MTX療法時に生じるMTX排泄遅延に対するOP-07の有効性・安全性試験であるCPG2-PⅡ試験に組み入れられた。</p> <p>20■年12月6日，骨肉腫に対するHD-MTX療法（10 g/m²，14.3 g，6時間）後，MTX排泄遅延・急性腎不全となり入院しOP-07を投与した。</p> <p>同年*12月7日（OP-07投与1日後）に白血球数減少及び貧血を発現し，同年*12月9日（OP-07投与3日後）に高血圧及び血小板数減少を発現した。同年*12月10日（OP-07投与4日後）に低カリウム血症を発現した。同年*12月26日（OP-07投与20日後），いずれの事象についても軽快又は消失を確認した。</p> <p>合併症は高血圧症，原疾患に対する治療はHD-MTX，併用薬はロイコボリン注3 mg，ソルデム3A注，ダイアモックス注，濃厚赤血球及びアムロジンOD錠5 mgであった。</p> <p>低カリウム血症の経過：</p> <p>同年*12月6日（OP-07投与前），血清カリウム値は4.3 mEq/Lであった。</p> <p>同年*12月9日（当該事象発現日），血清カリウム値は3.4 mEq/Lであった。</p> <p>同年*12月10日，MTXの血中濃度低下に伴い，急性腎不全も改善傾向を示し利尿期に移行した。血清カリウム値は3.2 mEq/Lと低下したが症状はなかった。</p> <p>同年*12月12日及び13日，症状はなかったが血清カリウム値が2.8 mEq/LとGrade 3まで低下したため，同年*12月15日までの3日間，維持輸液（カリウム64 mEq含有）にKCl 60 mEq/日を混注した。</p> <p>同年*12月16日，血清カリウム値は3.4 mEq/Lと回復し，同年*12月26日（転帰確認日），血清カリウム値は3.7 mEq/L（基準値範囲内）と当該事象は消失した。</p> <p>高血圧の経過：</p> <p>同年*12月6日（OP-07投与前），入院時の血圧は111/92 mmHgと拡張期圧が高値だったが未処置で108/72 mmHgに低下した。</p> <p>同年*12月9日（当該事象発現日），濃厚赤血球2単位投与前110/93 mmHgの血圧が146/99 mmHg（Grade 3）へと上昇したため，アダラートカプセル10 mg 1 capを投与したが，127/102 mmHgと高値が続くため，アムロジンOD錠5 mg 1錠を投与したところ，122/84 mmHgへと低下した。</p> <p>同年*12月10日，午前中に血圧が143/99 mmHgと上昇したため，アムロジンOD錠5 mg 1錠を投与した。</p> <p>同年*12月11日，昼食後にアムロジンOD錠5 mg 1錠を投与したが，21時に129/100 mmHgまで上昇した。</p> <p>同年*12月12日，午前中に血圧が144/92 mmHgと上昇し高値が続くため，昼食後に</p>

アムロジン OD 錠 5 mg 2 錠に増量し投与した。20 時の時点で 135/91 mmHg であった。以後、アムロジン OD 錠 5 mg 2 錠/日で継続投与した。その後、血圧は 同年* 12 月 13 日に 130/96 mmHg, 同年* 12 月 14 日に 127/98 mmHg, 同年* 12 月 15 日に 122/93 mmHg, 同年* 12 月 16 日に 114/88 mmHg, 同年* 12 月 17 日に 122/80 mmHg, 同年* 12 月 18 日に 118/92 mmHg と低下し、いずれも自覚症状はなかった。

同年* 12 月 26 日（転帰確認日）に Grade 2 のレベルまで低下した。

白血球数減少、貧血、血小板数減少の経過：

同年* 12 月 6 日（OP-07 投与前）、白血球数は 3,300/mm³、ヘモグロビンは 7 g/dL、血小板数は 42×10³/mm³ であった。

同年* 12 月 7 日（白血球数減少、貧血の発現日）、白血球数は 1,700/mm³（Grade 3）、ヘモグロビンは 6.2 g/dL（Grade 4）、血小板数は 38×10³/mm³（Grade 4）であった。

同年* 12 月 9 日（血小板数減少の発現日）、白血球数は 600/mm³、ヘモグロビンは 6.2 g/dL、血小板数は 23×10³/mm³ であった。

同年* 12 月 26 日（転帰確認日）、白血球数は 1,200/mm³（Grade 3）、ヘモグロビンは 8.9 g/dL（Grade 2）、血小板数は 133×10³/mm³（Grade 1）であった。

治験責任医師のコメント：

（低カリウム血症）

治験責任医師は、利尿剤として投与しているダイアモックスが増悪因子となっていると考えられることから、当該事象と治験薬との因果関係は「関係ない」とした。

（高血圧）

治験責任医師は、自覚症状はなく、カルシウム拮抗剤でコントロールできており、大量の輸液、輸血が増悪因子と考えられることから、当該事象と治験薬との因果関係は「関係ない」とした。

（白血球数減少、貧血、血小板数減少）

治験責任医師は、MTX による有害事象と考えられることから、当該事象と治験薬との因果関係は「関係ない」とした。

被験者番号：02（男性，1■歳，原疾患：急性リンパ性白血病）

重篤な有害事象：血小板数減少

本被験者は、原疾患が急性リンパ性白血病の 1■歳男性であり、HD-MTX 療法時に生じる MTX 排泄遅延に対しての OP-07 の有効性・安全性試験である CPG2-PII 試験に組み入れられた。

20■年 1 月 15 日、MTX（5 g/m²，8 g，24 時間）の投与を開始した。

同年* 1 月 17 日、OP-07 を投与した。MTX の血中濃度は投与 48 時間後に 21 μmol/L であり、軽度腹痛以外の臨床症状なく、排尿も尿アルカリ化も良好であった。

同年* 1月27日（OP-07投与10日後），血小板数減少（Grade 4）を発現した。

同年* 2月3日（OP-07投与17日後）に当該事象の消失を確認した。

合併症はMTXクリスタル腎症，原疾患に対する治療はHD-MTX，併用薬はロイコボリン注，メイロン注7%，ソルデム3A注及びロイケリン散であった。

血小板数減少の経過：

下記の検査結果のような経過を経てMTXによる有害事象である腎症の軽快，血液毒性の増強及び軽快傾向が見られた。臨床症状は治験薬投与時からある腹痛（Grade 1前後，翌日にはほぼ消失）と口腔粘膜の浮腫（粘膜障害 Grade 1，現在も軽度続く）のみであった。PSは0で食欲不振もほぼ見られなかった。

検査日	白血球数	ヘモグロビン	血小板数	クレアチニン	MTX濃度
1月15日	2,100/mm ³	7.6 g/dL	11.6×10 ⁴ /mm ³	0.45 mg/dL	-
1月16日	-	-	-	-	137 µmol/L
1月17日	2,100/mm ³	7.7 g/dL	12.8×10 ⁴ /mm ³	1.68 mg/dL	21.8 µmol/L
1月18日	2,900/mm ³	8.2 g/dL	14.8×10 ⁴ /mm ³	1.9 mg/dL	0.96 µmol/L
1月19日	2,800/mm ³	7.5 g/dL	12.6×10 ⁴ /mm ³	2.05 mg/dL	0.98 µmol/L
1月20日	-	-	-	-	1.54 µmol/L
1月21日	1,700/mm ³	6.7 g/dL	10.6×10 ⁴ /mm ³	1.8 mg/dL	1.22 µmol/L
1月22日	-	-	-	-	0.74 µmol/L
1月23日	-	-	-	-	0.58 µmol/L
1月24日	1,500/mm ³	7.4 g/dL	5.6×10 ⁴ /mm ³	1.41 mg/dL	0.41 µmol/L
1月25日	1,400/mm ³	6.6 g/dL	3.4×10 ⁴ /mm ³	1.25 mg/dL	0.29 µmol/L
1月27日	1,700/mm ³	7.1 g/dL	1.8×10 ⁴ /mm ³	1.19 mg/dL	-
1月28日	1,600/mm ³	7.2 g/dL	1.8×10 ⁴ /mm ³	1.09 mg/dL	0.13 µmol/L
1月29日	1,700/mm ³	7.5 g/dL	2.3×10 ⁴ /mm ³	-	0.10 µmol/L
2月3日	-	-	18.8×10 ⁴ /mm ³	-	-

治験責任医師のコメント：

OP-07投与開始前のMTX高値（21 µmol/L；48時間値）での初期の曝露により，LV救療療法による中和が図れず，骨髄抑制を来たした結果の血小板数減少（Grade 4）と考える。OP-07に血小板数減少の有害事象が報告されているが，今回は，血小板数も1月21日頃から徐々に低下して11日後の1月27日に18,000/mm³でGrade 4となり，1月29日現在23,000/mm³と回復傾向に転じる経過であり，白血球数もMTX投与5日後の1月21日より1,700/mm³（Grade 3）に減少し，1月29日まで継続していることから，殺細胞性薬による骨髄毒性の典型的な経過として理解できる。血小板数減少のみGrade 4で入院の延長は不要だが，それに準じる重篤な有害事象と判断した。

治験責任医師は，MTXによる有害事象と考えられることから，当該事象と治験薬との因果関係は「関係ない」とした。

被験者番号：08（女性，1■歳，原疾患：Ph1 陽性急性リンパ性白血病）
重篤な有害事象：貧血
<p>本被験者は，原疾患が Ph1 陽性急性リンパ性白血病の 1■歳女性であり，HD-MTX 療法時に生じる MTX 排泄遅延に対しての OP-07 の有効性・安全性試験である CPG2-PII 試験に組み入れられた。</p> <p>20■年 9 月 30 日，Ph1 陽性急性リンパ性白血病に対して，15:00 より HD-MTX 療法（5 g/m²，6.7 g，24 時間）の投与を開始した。同年* 10 月 1 日，15:02 に MTX の投与を終了した。MTX の投与 24 時間後の血中濃度は 251 μmol/L であった。</p> <p>同年* 10 月 2 日，42 時間後血中 MTX 濃度が 51 μmol/L と MTX 排泄が遷延していたため，当院で本治験に入るため救急搬送となった。同意取得後，18:27 に OP-07 を投与した。ヘモグロビンは Grade 2 であった。</p> <p>同年* 10 月 4 日，OP-07 投与 46 時間後の MTX の血中濃度が 1.79 μmol/L (>1.0 μmol/L) のため，18:25 に OP-07 を投与（2 回目）した。ヘモグロビンは Grade 2 であった。</p> <p>同年* 10 月 5 日（OP-07 投与 3 日後），貧血（Grade 3）を発現した。</p> <p>同年* 10 月 15 日（OP-07 投与 13 日後）に当該事象は Grade 2 に軽快した。</p> <p>合併症はなく，原疾患に対する薬物治療は HD-MTX，イマチニブ，デカドロン，キロサイド，オンコビン及びハイドロコートン，併用薬はソルデム 3A 注，メイロン注 7%，ロイコボリン注，ダイアモックス注，オメプラゾール注射用，フェンタニル注射液，メロペネム注，ウルソ錠，エルカルチン錠，タケプロン OD 錠，ロペラミド及び生理食塩液注であった。</p> <p>貧血の経過：</p> <p>同年* 10 月 5 日，貧血（ヘモグロビン：7.3 g/dL，Grade 3）を発現した。</p> <p>同年* 10 月 7 日，貧血は Grade 3（ヘモグロビン：6.5 g/dL）を継続のため，RCC（赤血球濃厚液）の 2 単位を施行した。</p> <p>同年* 10 月 15 日に当該事象は Grade 2（ヘモグロビン：8.7 g/dL）に軽快した。</p> <p>治験責任医師のコメント：</p> <p>同年* 5 月発症の Ph1 陽性急性リンパ性白血病（強化療法後寛解）に対して，強化療法の続きとして，ESPhAll HR1* というレジメンを 10 月 1 日より開始。1 日目の HD-MTX により，42 時間値で血中 MTX 濃度が 50 μmol/L を超えていたため，当院転院後に本治験に参加した被験者であり，治験薬投与前からヘモグロビンが 8 g/dL 台で，前治療の影響による貧血が残る中，主に MTX による影響で貧血が進んだものと考え。貧血は Grade 3 が継続し，輸血が必要な水準となったため，重篤な有害事象と判断した。</p> <p>治験責任医師は，主に MTX による影響で貧血が進んだものと考え，当該事象と治験薬との因果関係は「関係ない」とした。</p>

ESPhAll HR1*：

前コースからイマチニブ 300 mg/m²の内服を継続しながら、デカドロン 20 mg/m²分3 を1日目から5日目まで内服、1日目にHD-MTX 5 g/m²とオンコビン 1.5 mg/m²（2 mg 上限）静注、MTX、キロサイド、ハイドロコートの3剤髄液注射を1日目に、2日目夜より1日2回でエンドキサシ 200 mg/m²の点滴を12時間後に5回、4日目に大量キロサイド（2 mg/m²、2回）、5日目にオンコビン 1.5 mg/m²とロイナーゼ 6,500 IU/m²を投与する治療法

被験者番号：10（女性、■歳10ヵ月、原疾患：びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫）

重篤な有害事象：敗血症

本被験者は、原疾患がびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の■歳10ヵ月の女性であり、HD-MTX療法時に生じるMTX排泄遅延に対してのOP-07の有効性・安全性試験であるCPG2-II試験に組み入れられた。

20■年1月14日、原疾患の治療のため、入院した。同年*1月26日、HD-MTX療法（3.1 g/m²、1.6 g、2.9時間）を実施した。

同年*1月29日、MTXの血中濃度が1.02 μmol/Lであったため、本試験参加について同意を取得し、OP-07を投与した。

同年*1月31日、MTXの血中濃度が0.13 μmol/Lであったため、OP-07の2回目投与は不可と判断した。

同年*2月2日、好中球数100/mm³となり、感染症と判断してシプロフロキサシン点滴静注120 mgを投与した。体温は日中37℃台で推移していたが、夜間に上昇した。CRPは5.57 mg/dLであった。

同年*2月3日、シプロフロキサシン点滴静注240 mgを投与した。MRSAも否定できず、テイコプラニン440 mgを投与した。CRPは9.38 mg/dL、体温は37.3～38.0℃、好中球は0×10⁴/mm³であった。

同年*2月4日（OP-07投与6日後）、敗血症（Grade 4）を発現した。

同年*2月15日（OP-07投与17日後）に当該事象の消失を確認した。

原疾患に対する薬物治療はHD-MTXであり、合併症と併用薬はなかった。

敗血症の経過：

同年*2月4日、血液培養（2月2日）よりMRSE（メチシリン耐性表皮ブドウ球菌）陽性を確認し、敗血症と診断した。シプロフロキサシン点滴静注240 mgとテイコプラニン200 mgを投与した。CRPは12.47 mg/dL、好中球は0×10³/mm³、体温は37.6～38.3℃であった。

同年*2月5日、シプロフロキサシン点滴静注240 mgとテイコプラニン400 mgを投与した。体温38.5℃に上昇し、尿培養より*Enterobacter cloacae*陽性、便培養より

Pseudomonas aeruginosa 陽性のため、アミカシン硫酸塩注射液 80 mg を追加投与した。CRP は 13.33 mg/dL、体温は 37.8～38.5℃であった。

同年* 2月 6日、シプロフロキサシン点滴静注 240 mg とアミカシン硫酸塩注射液 110 mg を投与した。CRP は 15.39 mg/dL、好中球は $0.01 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、体温は 38.1～39.1℃であった。テイコプラニンの血中濃度上昇が予測されたため、2月 7日までテイコプラニンの投与を中止した。

同年* 2月 7日、シプロフロキサシン点滴静注 240 mg とアミカシン硫酸塩注射液 110 mg を投与した。CRP は 14.91 mg/dL、好中球は $0.19 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、体温は 36.8～38.8℃であった。

同年* 2月 8日、シプロフロキサシン点滴静注 240 mg、テイコプラニン 120 mg 及びアミカシン硫酸塩注射液 80 mg を投与した。体温は 37.0～38.7℃であった。

同年* 2月 9日、テイコプラニン 100 mg を投与した。好中球数が $0.92 \times 10^3/\text{mm}^3$ と回復したため、シプロフロキサシン点滴静注とアミカシン硫酸塩注射液の投与を終了した。CRP は 12.26 mg/dL、体温は 36.5～38.1℃であった。

同年* 2月 10日、テイコプラニン 120 mg を投与した。体温は 37.6～38.9℃、好中球数は $1.53 \times 10^3/\text{mm}^3$ と改善した。

同年* 2月 11日、テイコプラニン 120 mg を投与した。CRP は 3.87 mg/dL、体温は 36.6～38.8℃であった。

同年* 2月 12日、テイコプラニン 120 mg を投与した。CRP は 2.69 mg/dL、体温は 37.3～39.4℃であった。

同年* 2月 13日、テイコプラニン 120 mg にて投与を終了した。体温は 36.7～38.7℃であった。

同年* 2月 14日、CRP は 2.03 mg/dL、体温は 36.9～38.6℃であった。

同年* 2月 15日、体温は 36.0～37.4℃であった。2月 10日に採取した血液培養にて菌を検出しなかった。

治験責任医師のコメント：

OP-07 投与後に発熱し、血液培養より MRSE が検出され、敗血症と診断した。

2月 15日には発熱が本事象発現前までに改善しており、2月 10日の血液培養より菌が検出されなかったため、回復と判断した。治験責任医師は、化学療法による好中球減少によるものと考え、当該事象と治験薬との因果関係は「関係ない」とした。

被験者番号：15（女性，7■歳，原疾患：右大腿骨遠位骨肉腫）

重篤な有害事象：低カリウム血症，血小板数減少，好中球数減少

本被験者は、原疾患が右大腿骨遠位骨肉腫の 7■歳女性であり、HD-MTX 療法時に生じる MTX 排泄遅延に対しての OP-07 の有効性・安全性試験である CPG2-PII 試験に組み入れられた。

20██年 11 月 9 日、XX がんセンターにて骨肉腫転移病変に対する HD-MTX 療法（12 g/m², 14.2 g, 4 時間）後、MTX 排泄遅延となり、急性腎障害・急性肝障害を併発した。

同年* 11 月 12 日、XX 大学病院へ転院し、血液透析及び血液吸着、LV 救援療法を施行した。

同年* 11 月 13 日、当科へ転院となり OP-07 を投与（初回）した。投与前カリウム値は 4.0 mEq/L、投与後カリウム値は 3.9 mEq/L であった。OP-07 投与前の血小板数は $6.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、好中球数は $7,392/\text{mm}^3$ であった。

低カリウム血症（Grade 4）は、同年* 11 月 14 日（OP-07 投与 1 日後）に発現し、同年* 11 月 27 日（OP-07 投与 14 日後）に消失した。

血小板数減少（Grade 4）は、同年* 11 月 16 日（OP-07 投与 3 日後）に発現し、同年* 11 月 22 日（OP-07 投与 9 日後）に Grade 4 に軽快した。

好中球数減少（Grade 4）は、同年* 11 月 18 日（OP-07 投与 5 日後）に発現し、同年* 11 月 24 日（OP-07 投与 11 日後）に消失した。

合併症は高血圧症、心房細動、逆流性食道炎、便秘症及び低アルブミン血症、原疾患に対する薬物治療は HD-MTX、併用薬はロイコボリン注、ダイアモックス、ソルデム 3A 輸液、メイロン静注、ニフェジピン CR 錠、ロペミンカプセル、ワソラン錠、ネキシウムカプセル、センノシド錠、トラマール OD 錠、メインテート錠、KCL 注、赤十字アルブミン 20% 静注、コントミン糖衣錠、プリンペラン注射液及びクラビット錠であった。

低カリウム血症、血小板数減少、好中球数減少の経過：

同年* 11 月 14 日、カリウム値が 3.1 mEq/L と低下した（自覚症状なし）。血小板数は $6.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ に低下し、好中球数は $3,128/\text{mm}^3$ と低下した（臨床症状なし）。

同年* 11 月 15 日、カリウム値は 2.7 mEq/L と低下した（自覚症状なし）。血小板数は $5.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ に低下し、好中球数は $1,386/\text{mm}^3$ であった（臨床症状なし）。

同年* 11 月 16 日、カリウム値が 2.4 mEq/L と最低値まで低下したため、KCL 注の投与を開始した。血小板数は $2.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ に低下し、好中球数は $2,656/\text{mm}^3$ であった（臨床症状なし）。

同年* 11 月 17 日、カリウム値は 2.7 mEq/L であった（自覚症状なし）。KCL 注を投与した。血小板数は $2.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ に低下し、好中球数は $2,184/\text{mm}^3$ であった（臨床症状なし）。

同年* 11 月 18 日、カリウム値は 2.7 mEq/L であった（自覚症状なし）。KCL 注を投与した。血小板数は $1.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ と最低値まで低下し、好中球数は $510/\text{mm}^3$ と低下した（臨床症状なし）。血小板輸血（10 U）を施行した。

同年* 11 月 19 日、カリウム値は 2.7 mEq/L であった（自覚症状なし）。KCL 注を投与した。血小板数は $3.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、好中球数は $180/\text{mm}^3$ と低下した（臨床症状なし）。

同年* 11 月 20 日、カリウム値は 2.9 mEq/L であった（自覚症状なし）。KCL 注を投

与した。血小板数は $3.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，好中球数は $150/\text{mm}^3$ と最低値まで低下した（臨床症状なし）。同年* 11月22日，カリウム値は 2.7 mEq/L であった（自覚症状なし）。KCL注を投与した。血小板数は $6.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，好中球数は $423/\text{mm}^3$ であった（臨床症状なし）。

同年* 11月24日，カリウム値は 3.1 mEq/L であった（自覚症状なし）。KCL注を投与した。血小板数は $11.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ に回復し，好中球数は $2,624/\text{mm}^3$ に回復した。

同年* 11月27日，カリウム値は 3.9 mEq/L に回復した。

治験責任医師のコメント：

（低カリウム血症）

前医で骨肉腫に対する HD-MTX 療法後，MTX 排泄遅延・急性腎不全となり，当院へ転院して OP-07 を投与した。OP-07 投与後，MTX の血中濃度低下に伴い急性腎不全も改善傾向にあり，利尿期に移行したこと，また，大量輸液の影響もあり，血清カリウムの低下が認められた。経過中，低カリウム血症による症状は認められなかった。

（血小板数減少）

適切に LV 救援療法を行っていたため，OP-07 の投与開始前の MTX の血中濃度高値の曝露から骨髄抑制を来したと思われる。血小板数減少に伴う出血傾向は認めなかったが，11月18日に $1.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで減少したため，出血予防のため，血小板輸血（10 U）を施行した。

（好中球数減少）

適切に LV 救援療法を行っていたため，OP-07 の投与開始前の MTX の血中濃度高値の曝露から骨髄抑制を来したと思われる。好中球数低値に伴い，明らかな感染症の発症はなかったが，感染予防にジールスタを皮下注射し，クラビットを内服した。11月24日に回復を確認した。

治験責任医師は，いずれの事象についても治験薬との因果関係は「関係ない」とした。