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）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示した.

表 2.7.6.3.1-1 試験方法の概要（次頁に続く）

項 目	内 容
治験課題名	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
治験の目的	【主要目的】 本試験の主要目的は，OP-07（グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤）投与後の血漿中メトトレキサート（Methotrexate：MTX）濃度（特異的な高速液体クロマトグラフィー（High-performance liquid chromatography：HPLC）法を用いて測定）を評価することにより，OP-07 の有効性を確認するとともに，MTX の毒性が認められ，他の治療選択肢がない患者に，コンパッショネートユースとして OP-07 を提供することであった. 【副次目的】 本試験の副次目的は，OP-07 投与後に血漿中 MTX 濃度が持続的に低下することを示すこと，MTX 毒性と安全性に関してさらなるデータを収集すること，並びに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ことであった.
治験デザイン	前向き，非盲検，非無作為化，多施設共同，コンパッショネートユース試験 本試験では，大量 MTX（High-dose methotrexate：HD-MTX）療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延が認められる患者を対象として，OP-07 の安全性及び有効性を評価した．本試験への被験者登録の要請は米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）に対して行われた．NCI は要請した施設の参加を受理した後，治験実施計画書及び OP-07 を提供した．OP-07 静脈内投与前及び投与後における血漿中 MTX 濃度及び腎機能について観察した.
治験の種類	コンパッショネートユース試験
対象	対象： HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延が認められる患者 選択基準： MTX 毒性の徴候及び症状が認められ，血漿中 MTX 濃度及び腎機能評価結果が以下の基準を満たす患者（年齢は問わない） (1) 骨肉腫患者については，以下のいずれかの条件を満たす者を対象とした. a. MTX 投与開始から 24 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L を超える，又は MTX 投与開始から 48 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 5 μmol/L を超える患者 b. MTX 投与開始から 12 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が平均消失曲線の 2 標準偏差を超え，かつ，腎機能異常（血清クレアチニン（Serum creatinine：sCr）が MTX 投与前のベースライン値から 2 倍を超えて上昇することと定義）が認められる患者 (2) その他の患者については，以下のいずれかの条件を満たす者を対象とした. a. MTX 投与開始から 42 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 10 μmol/L を超える患者 b. MTX 投与開始から 12 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が平均消失曲線の 2 標準偏差を超え，かつ，腎機能異常（sCr が基準値上限の 1.5 倍を超える，又はクレアチニンクリアランス（Creatinine clearance：CrCl）が 60 mL/分未満であることと定義）が認められる患者

表 2.7.6.3.1-1 試験方法の概要（続き）

対象	除外基準： あらかじめ規定された除外基準はなかった.
被験者数	計画時： 本試験はコンパッショネートユース試験であるため，目標被験者数は設定しなかった. 解析時： 【登録例】184 例 【安全性解析対象集団】149 例 【MTX 濃度解析対象集団】134 例 【中央測定 MTX HPLC 解析集団】27 例 【施設内測定 MTX 解析集団】134 例 【腎機能評価可能集団】140 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	被験薬：OP-07 投与量及び投与方法： OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与した．投与回数及び投与量の設定方法は，以下のとおりであった. (1) OP-07 投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L 以下の被験者には，OP-07 を 1 回投与した．血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L を超える被験者には，OP-07 初回投与の 48 時間後に 2 回目の OP-07 投与を行ってもよいこととした. (2) 重度の肥満被験者（実際の体重が理想体重よりも 30%以上大きい被験者と定義）については，以下の式により算出した除脂肪体重に基づき，OP-07 の投与量を決定した. ［除脂肪体重］=［理想体重］+ 0.4（実際の体重 - 理想体重） なお，理想体重は，男性被験者は 50 kg，女性被験者は 45.5 kg を基本体重とし，身長が 5 フィートを上回る場合は 1 インチごとに 2.3 kg を基本体重に加算して算出した. (3) 2005 年 11 月以降は，1 回あたりの OP-07 の投与量の上限を体重に関わらず 2,000 U とした. 被験者は，OP-07 投与開始前からロイコボリン（Leucovorin : LV）の静脈内投与を継続的に受けていることとした．LV の用法・用量は，1,000 mg/m^2 を 6 時間ごと，又は試験実施国における標準的な用法･用量のいずれかであることとした. LV は，OP-07 投与の 2 時間前から投与 2 時間後までは投与しないこととした．OP-07 投与後は，LV 250 mg/m^2 を 6 時間ごとに合計 48 時間まで静脈内投与することとした．その後は，施設内で測定した血漿中 MTX 濃度に基づき，LV の投与量を調節可とした. 対照薬：該当なし
検査・観察・ 評価項目	検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.3.1-2 に示した.
評価項目	有効性： (1) 有効性の主要評価項目は，中央検査機関で HPLC 法を用いた測定（以下，中央測定）において，臨床的に重要な血中メトトレキサート濃度低下（Clinically important reduction : CIR）を達成した被験者の割合（以下，CIR 達成割合）であった．OP-07 投与後の施設内臨床検査室における MTX 測定（以下，施設内測定）は，グルカルピダーゼによる MTX 代謝物（4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid : DAMPA）による干渉を受けるため，主要評価項目の評価には中央測定で得られた血漿中 MTX 濃度データを用いた．OP-07 初回投与 8 日後まで全ての時点で血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下であった被験者を CIR 達成例とした.

表 2.7.6.3.1-1 試験方法の概要（続き）

評価項目	(2) 有効性の副次評価項目には，以下の項目が含まれた． a. OP-07 初回投与後の血漿中 MTX 濃度（中央測定及び施設内測定）及び血漿中 MTX 濃度のベースライン（OP-07 投与前と定義，以下同様）からの変化率 b. 施設内測定に基づく CIR 達成割合（すなわち，施設内測定での OP-07 初回投与後の血漿中 MTX 濃度が全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合）．OP-07 投与 1 日後以降の施設内で測定した血漿中 MTX 濃度（すなわち，OP-07 初回投与当日に得られた血漿中 MTX 濃度を除く）が全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合，並びに，OP-07 投与 2 日後以降の施設内で測定した血漿中 MTX 濃度（すなわち，OP-07 初回投与当日及びその翌日に得られた血漿中 MTX 濃度を除く）が全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合 c. 血漿中 MTX 濃度（中央測定）のリバウンド．リバウンドは，ある評価時点（以下，t_n）の濃度が t_n 以前に測定した OP-07 投与後の最低濃度の 2 倍を超えて上昇し，t_n における濃度と最低濃度との差が 1 μmol/L を超えることと定義した． d. MTX 投与前，ベースライン及び OP-07 初回投与後の特定評価時点における sCr 濃度，OP-07 初回投与後の sCr 濃度におけるベースラインからの変化量，並びに，sCr 濃度の共通毒性基準（Common Toxicity Criteria：CTC）に基づく Grade が Grade 2 以上から Grade 0 又は 1 まで回復した被験者の割合及び回復までの時間（MTX 投与開始からの時間，OP-07 初回投与からの時間，並びに sCr の最高濃度到達時点からの時間） 安全性： 安全性の評価には，MTX 毒性（有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Grade 1 以上）として収集された有害事象，OP-07 毒性として収集された有害事象，その他の有害事象，バイタルサイン及び臨床検査が含まれた．また，各被験者の原資料などに関する治験依頼者の医学的レビューから特定された有害事象の記録も含まれた． 潜在的な過敏症（Patients with Potential Hypersensitivity Reactions）の評価は，プログラム検索による潜在的な過敏症の選定（有害事象名，OP-07 の投与と発現時期との関連，治験担当医師による因果関係判定，及び当該事象がアレルギー反応か否かを考慮する）とその後の医学的レビュー（得られている全ての臨床的情報を考慮する）の 2 段階の過程により実施した． 本試験では抗グルカルピダーゼ抗体を測定したものの，使用された測定法は免疫グロブリンの全てのアイソタイプを検出できるものではなく，バリデーションが不適切であり，感度及び特異性が不明確であった．そのため，本報告では抗グルカルピダーゼ抗体データの解析を行わなかった．
解析方法	一般的事項： 連続変数の要約に用いた記述統計量は，被験者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値であり，カテゴリカル変数に関しては頻度分布（被験者数及び割合）であった． 解析対象集団： 解析対象集団を以下のとおりに定義した． (1) MTX 濃度解析対象集団：OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，血漿中 MTX 濃度（中央測定又は施設内測定のいずれか）を測定した全ての被験者．MTX 関連評価項目の解析には，以下の 2 つのサブ解析対象集団を用いた． a. 中央測定 MTX HPLC 解析集団：OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，血漿中 MTX 濃度（中央測定）を測定した全ての被験者 b. 施設内測定 MTX 解析集団：OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，血漿中 MTX 濃度（施設内測定）を測定した全ての被験者

表 2.7.6.3.1-1 試験方法の概要（続き）

解析方法	(2) 腎機能評価可能集団：OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，腎機能パラメータ（sCr 濃度又は CrCl 報告値）の評価を受けた全ての被験者 (3) 安全性解析対象集団：OP-07 の投与を少なくとも 1 回受けた（すなわち，OP-07 の投与量又は投与日時がデータ収集フォーム（Data collection form：DCF）に記録されている）又は OP-07 投与後の追跡記録を有する全ての被験者 有効性： 主要評価項目及び全ての副次評価項目について，記述統計量を算出した．主要評価項目（中央測定に基づく CIR 達成割合）については，CIR を達成した被験者数，並びに CIR 達成割合及びその 95%信頼区間を用いて要約した．中央測定 MTX HPLC 解析集団における血漿中 MTX 濃度のリバウンドは，記述統計量を用いて要約した． 施設内測定に基づく CIR 達成割合を算出した．さらに，OP-07 初回投与 1 日後以降の血漿中 MTX 濃度（施設内測定）が全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合，並びに，OP-07 初回投与 2 日後以降の血漿中 MTX 濃度（施設内測定）が全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合を算出した．血漿中 MTX 濃度（施設内測定）のベースラインからの変化率の経時的推移についても要約した． sCr 濃度及び sCr 濃度のベースラインからの変化量について，年齢層別に記述統計量を用いて要約した．sCr 濃度の CTC Grade がベースラインから変化した被験者の割合について要約し，sCr 濃度が最高値に達するまでの時間及びベースラインからの変化量の経時的推移について記述統計量を用いて評価した． 薬物動態： 濃度測定用の血漿中 MTX 及び DAMPA 濃度のサンプルは，1 回目の OP-07 投与開始前，投与後 15，30 分後，1，2，4，24，48，72，96，120，144，168，192，360 及び 528 時間後に採取可能な被験者から採取した．また，薬物動態パラメータ算出には，投与開始前，投与後 15，30 分後，1，2 時間後のデータを使用した．なお，中央検査機関で HPLC 法を用いて測定した血漿中濃度データを用いて，MTX 及び DAMPA の薬物動態パラメータを算出した．MTX については，施設内測定に基づく薬物動態パラメータも算出した．薬物動態パラメータは記述統計量を用いて評価した．薬物動態パラメータを MTX の投与量，ベースラインの血漿中 MTX 濃度及び CrCl を用いて標準化した場合の影響について，記述統計量を用いて示した． 安全性： 全ての安全性評価項目について，記述統計量を算出した．有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 13.0 を用いて器官別大分類別及び基本語別に集計し，CTCAE に基づく Grade 及び治験薬との因果関係を用いて分類した．潜在的な過敏症（I 型，II 型又は III 型過敏症）と判定された事象は，当該事象の合計件数，被験者数及び発現割合，過敏症分類，並びに OP-07 投与との因果関係を用いて要約した．全ての重篤な有害事象及び死亡は，器官別大分類及び基本語を用いて要約した．バイタルサインの測定値は記述統計量を用いて要約した．臨床検査値は，基準範囲との比較及び CTC Grade を用いて分類した．
医学専門家	[redacted]，Protherics 社（現 BTG 社）
治験実施医療機関	米国，カナダ及びオーストラリアにおける多施設で実施
治験期間	2004 年 6 月～2007 年 4 月

表 2.7.6.3.1-2　検査・観察・評価項目及びその時期

項目	MTX 投与前	OP-07 投与前	OP-07 投与後
被験者情報*1		X	
MTX 投与に関する情報		X	
臨床検査*2（血液生化学的検査，凝固検査，血液学的検査及び尿検査）	X	X	X
バイタルサイン*3		X	X
血漿中 MTX 濃度（施設内測定及び中央測定）		X	X
OP-07 投与に関する情報			X
血漿中 DAMPA 濃度（中央測定）		X	X
抗グルカルピダーゼ抗体		X	X*4
前治療薬/併用薬 治療薬 LV 投与 救援療法*5		 X X X	 X X X
有害事象		X	X*6

＊1：被験者情報には，年齢，身長，性別，体重，体格指数（Body mass index：BMI），performance status，がんに対する前治療（手術，放射線療法，免疫療法及び化学療法）及び腫瘍学的診断が含まれた．
＊2：血液生化学的検査には，BUN，sCr，CrCl，ナトリウム，カリウム，クロール，重炭酸塩，AST，ALT 及び総ビリルビンが含まれた．血液学的検査には，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球，絶対好中球数（白血球分画を含む）及び血小板数が含まれた．凝固検査には，プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間（Partial thromboplastin time：PTT）が含まれた．尿検査については，治験実施計画書に検査項目として記載されていたものの，DCF にはデータが収集されていなかった．治験実施計画書に従って，血液学的検査は骨髄機能が回復するまで（絶対好中球数が 1,500 /μL を超える，血小板数が 100,000 /μL を超えるまで）週 2 回実施することとした．BUN 及び sCr は OP-07 投与 1 週間後までは毎日測定することとし，その後は臨床的に必要な場合に腎機能が回復するまで（sCr が MTX 投与前のベースライン値に回復するまで）測定することとした．肝機能検査（AST，ALT 及びビリルビン）は OP-07 投与 2 週間後まで週 2 回実施することとした．凝固検査（プロトロンビン時間及び PTT）は OP-07 投与前及び投与 1 日後に実施することとした．CrCl 又は糸球体濾過量（Glomerular filtration rate：GFR）（同位体を用いて測定）は，腎機能の正常化を確認するため，OP-07 投与 6 週間後までに測定することとした．
＊3：体温，脈拍数，収縮期及び拡張期血圧，並びに呼吸数は OP-07 投与 2 時間後に測定し，その後は施設を退院するまで週 2 回測定することとした．
＊4：抗グルカルピダーゼ抗体評価用のサンプルは，2005 年 11 月の治験実施計画書の改訂まで，OP-07 投与前，並びに投与から約 7 日後，14 日後及び 21 日後に採取することとした．
＊5：救援療法には血液透析，血液濾過及び血液灌流が含まれた．
＊6：DCF の日誌上で，MTX 毒性（下痢，悪心/嘔吐，神経学的毒性，腎毒性，口内炎，その他）及び OP-07 毒性（アレルギー，その他）に該当する有害事象，並びにその他の有害事象を収集した．各事象の CTCAE version 3.0 に基づく Grade も収集した．全ての死亡及び死亡につながるおそれのある有害事象（CTCAE Grade 4 及び 5 の事象），Grade 2 及び 3 の予測されなかった有害事象，並びに入院が必要となる重篤な有害事象は，NCI の Adverse Event Expedited Reporting System（以下，AdEERS）を介して報告することとした．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 2 から一部改変

2.7.6.3.2　試験成績

2.7.6.3.2.1　被験者背景

2.7.6.3.2.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳及び解析対象集団を図 2.7.6.3.2.1.1-1 に示した.

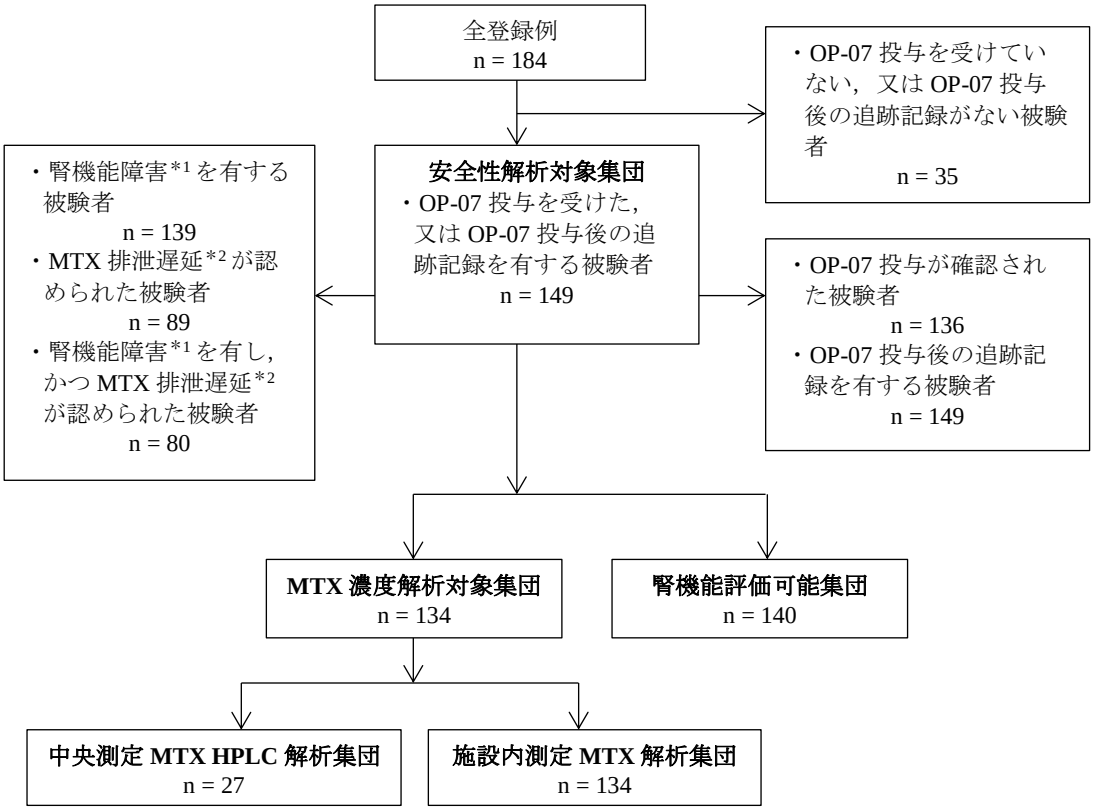
本試験に登録された被験者は合計 184 例であった．登録された被験者のうち，OP-07 投与を受けた被験者（OP-07 投与記録を有する被験者）又は OP-07 投与後の追跡記録を有する被験者（OP-07 投与記録の有無は問わない）は 149 例（81.0%）であり，これらの被験者を安全性解析対象集団とした.

当該集団の 149 例のうち，MTX 排泄遅延を確認可能な血漿中 MTX 濃度データのある被験者は 89 例（59.7%）であった．ベースラインの時点では，腎機能障害は 149 例中 139 例（93.3%）に認められ，MTX 排泄遅延と腎機能障害が共に認められた被験者は 149 例中 80 例（53.7%）であった.

OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，中央検査機関で HPLC 法を用いて血漿中 MTX 濃度を測定した被験者は 149 例中 27 例（18.1%）であり（中央測定 MTX HPLC 解析集団），施設内で血漿中 MTX 濃度を測定した被験者は 149 例中 134 例（89.9%）であった（施設内測定 MTX 解析集団）．OP-07 初回投与後に少なくとも 1 回，腎機能パラメータの評価を受けた被験者は 149 例中 140 例（94.0%）であり，これらの被験者を腎機能評価可能集団とした.

OP-07 投与後の追跡期間は被験者間で異なっていた．追跡期間の中央値は 20 日（範囲：4～523 日）であった.

図 2.7.6.3.2.1.1-1　被験者の内訳及び解析対象集団



＊1：腎機能障害は，骨肉腫を有する被験者においては sCr が MTX 投与前の値から 2 倍を超えて上昇すること，その他の被験者においては sCr が基準値上限の 1.5 倍を超える，又は算出 CrCl が 60 mL/分未満であることと定義した．
＊2：MTX 排泄遅延は，骨肉腫を有する被験者においては MTX 投与開始から 24 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L を超える，又は MTX 投与開始から 48 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 5 μmol/L を超えること，その他の被験者においては MTX 投与開始から 42 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 10 μmol/L を超えることと定義した．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Fig 1

2.7.6.3.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

本試験では，治験実施計画書からの逸脱は記録されなかった．

2.7.6.3.2.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.3.2.1.3.1　人口統計学的特性及び身体的特性

ベースラインの身体的特性及び診断名を表 2.7.6.3.2.1.3.1-1 に示した．

安全性解析対象集団では，年齢の中央値は 18 歳であり，被験者のうち小児（12 歳未満）は 20.1%，高齢者（65 歳以上）は 14.8%であった．診断名の内訳は，骨肉腫 29.5%，非ホジキンリンパ腫（Non-Hodgkin’s lymphoma：NHL）22.1%，急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukemia：ALL）22.8%, 原発性中枢神経系リンパ腫（Primary central nervous system lymphoma：PCNSL）18.1%，その他 6.0%であった．

人口統計学的特性及び身体的特性は全ての解析対象集団で類似していた．しかしながら，中央測定 MTX HPLC 解析集団では 12 歳未満の被験者の割合（27 例中 3 例，11.1%）が安全性解析対象集団（149 例中 30 例，20.1%）と比較して低かった．また，当該集団では，安全性解析対象集団と比較して ALL 患者の割合が低く，骨肉腫患者の割合が高かった．

表 2.7.6.3.2.1.3.1-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団及び中央測定 MTX HPLC 解析集団）

項目	安全性解析対象集団 (n=149)	中央測定 MTX HPLC 解析集団 (n=27)
年齢（歳）		
n	149	27
平均値（SD）	31.8 (24.33)	30.6 (24.29)
中央値	18.0	16.0
最小値，最大値	0, 85	5, 84
年齢層（歳），n（%）		
12 歳未満	30 (20.1)	3 (11.1)
12 歳以上 18 歳未満	42 (28.2)	11 (40.7)
18 歳以上 65 歳未満	55 (36.9)	9 (33.3)
65 歳以上	22 (14.8)	4 (14.8)
性別，n（%）		
女性	54 (36.2)	10 (37.0)
男性	94 (63.1)	17 (63.0)
不明	1 (0.7)	0
体重（kg）		
n	149	27
平均値（SD）	67.17 (29.65)	67.52 (21.27)
中央値	68.20	67.30
最小値，最大値	3.5, 155.4	24.8, 119.0
体表面積*（m^2）		
n	143	27
平均値（SD）	1.70 (0.48)	1.75 (0.32)
中央値	1.78	1.76
最小値，最大値	0.25, 2.70	0.94, 2.45
診断名，n（%）		
ALL	34 (22.8)	3 (11.1)
NHL	33 (22.1)	6 (22.2)
PCNSL	27 (18.1)	4 (14.8)
骨肉腫	44 (29.5)	12 (44.4)
その他	9 (6.0)	2 (7.4)
不明	2 (1.3)	0

＊：体表面積の報告値が欠測していた場合は，Mosteller 式を用いて算出した．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 4 から一部改変

2.7.6.3.2.1.3.2　MTX 投与

MTX 投与量の中央値は，安全性解析対象集団では 5.00 g/m^2，中央測定 MTX HPLC 解析集団では 8.00 g/m^2 であった．MTX 投与時間の中央値は，いずれの解析対象集団でも 4.0 時間であった．

2.7.6.3.2.1.3.3 ベースラインの血漿中 MTX 濃度及び腎機能

安全性解析対象集団におけるベースラインの血漿中 MTX 濃度の中央値は，施設内測定では 27.30 μmol/L（n=133），中央測定では 37.09 μmol/L（n=24）であった．中央測定 MTX HPLC 解析集団におけるベースラインの血漿中 MTX 濃度の中央値は，施設内測定では 44.94 μmol/L（n=27），中央測定では 37.09 μmol/L（n=24）であった．ベースラインの血漿中 MTX 濃度の中央値における解析対象集団間の差及び測定法間の差は，MTX 投与量の差及びベースライン評価時期の差を反映している，又は，被験者数の差若しくは解析対象集団におけるその他の要因に起因していると考えられた．ベースラインの血漿中 MTX 濃度は，施設内測定 MTX 解析集団，腎機能評価可能集団及び安全性解析対象集団の間で同様であった．

ベースラインにおける腎機能は，全ての解析対象集団で同様であった．いずれの解析対象集団でも，sCr 濃度の中央値は MTX 投与後に約 3～4 倍上昇し，算出 CrCl 及び CrCl 報告値の中央値は低下した．MTX 投与前の sCr 濃度の CTC Grade は，中央測定 MTX HPLC 解析集団及び安全性解析対象集団の 94%を超える被験者では Grade 0 又は 1 であったが，MTX 投与後，ベースラインにおける sCr 濃度の CTC Grade は，中央測定 MTX HPLC 解析集団及び安全性解析対象集団の 94%を超える被験者で Grade 2 以上となった．

2.7.6.3.2.1.3.4 診断名別のベースライン特性

安全性解析対象集団のベースライン特性を被験者の診断名別に集計した結果，年齢の中央値は，骨肉腫 14.0 歳（44 例），ALL 14.0 歳（34 例），NHL 43.0 歳（33 例），PCNSL 65.0 歳（27 例），その他 28.0 歳（9 例）であり，診断名が不明であった 2 例の年齢の中央値は 4.0 歳であった．

MTX 投与量の中央値は，骨肉腫（12.00 g/m^2）及びその他の腫瘍（11.94 g/m^2）で最も高かった．その他の診断名では MTX 投与量の中央値は同様であり，PCNSL 4.00 g/m^2，NHL 3.50 g/m^2，ALL 5.00 g/m^2 であった．診断名が不明であった 2 例の MTX 投与量の中央値は 4.40 g/m^2 であった．

骨肉腫患者では一般的に高用量の MTX が投与されることと一致して，ベースラインの最高血漿中 MTX 濃度（施設内測定）の中央値は，ALL（129.48 μmol/L），NHL（108.08 μmol/L），PCNSL（77.50 μmol/L），その他の腫瘍（149.95 μmol/L）及び診断名不明（336.96 μmol/L）と比較して骨肉腫（916.42 μmol/L）では約 5～9 倍高かった．ベースラインにおける血漿中 MTX 濃度（施設内測定）の中央値は，骨肉腫（122.41 μmol/L）では ALL（11.40 μmol/L），NHL（18.49 μmol/L），PCNSL（18.87 μmol/L）及びその他の腫瘍（5.74 μmol/L）と比較して 5 倍以上高く，診断名不明（51.38 μmol/L）と比較して約 2 倍高かった．一方，ベースラインにおける血漿中 MTX 濃度（中央測定）の中央値は ALL（11.20 μmol/L），PCNSL（9.11 μmol/L）及びその他の腫瘍（8.57 μmol/L）で同様であり，これらの診断名の被験者における濃度は骨肉腫（209.39 μmol/L）及び NHL（30.86 μmol/L）の被験者における濃度と比較してかなり低かった．

いずれの診断名の被験者においても，sCr 濃度の中央値は MTX 投与後に約 2～4 倍上昇し，算出 CrCl の中央値は低下した．

2.7.6.3.2.1.3.5　LV 投与

安全性解析対象集団における LV 投与が適切であったことを確認するため，OP-07 初回投与から 3 日以内の期間中に，一日投与量 1,200 mg 以上の LV 投与を 1 日又は 2 日以上受けた被験者の割合を評価した．OP-07 投与から 3 日以内の LV 投与状況の要約を表 2.7.6.3.2.1.3.5-1 に示した．

当該期間中，少なくとも 1 日分以上の LV 投与データがある被験者は 114 例であった．一日投与量 1,200 mg 以上の LV 投与を 1 日以上受けた被験者は 114 例中 82 例（71.9%）であり，安全性解析対象集団の被験者全体の 55.0%に相当した．

当該期間中，少なくとも 2 日分以上の LV 投与データがある被験者は 93 例であった．一日投与量 1,200 mg 以上の LV 投与を 2 日以上受けた被験者は 93 例中 57 例（61.3%）であり，安全性解析対象集団の被験者全体の 38.3%に相当した．

表 2.7.6.3.2.1.3.5-1　OP-07 投与から 3 日以内の LV 投与状況の要約
（安全性解析対象集団）

LV 投与の基準	年齢層	安全性解析対象集団 (n=149)		評価対象日の LV 投与データを有する被験者*1	
		n*2	n (%)	n*2	n (%)
一日投与量 1,200 mg 以上の LV 投与を 1 日以上受けた	16 歳未満	61	33 (54.1)	49	33 (67.3)
	16 歳以上	88	49 (55.7)	65	49 (75.4)
	合計	149	82 (55.0)	114	82 (71.9)
一日投与量 1,200 mg 以上の LV 投与を 2 日以上受けた	16 歳未満	61	25 (41.0)	44	25 (56.8)
	16 歳以上	88	32 (36.4)	49	32 (65.3)
	合計	149	57 (38.3)	93	57 (61.3)

＊1：OP-07 初回投与から 3 日以内の期間中，少なくとも 1 日又は 2 日分の LV 投与データを有する被験者を含む．
＊2：被験者の割合を算出する際の分母として用いた．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 9 から一部改変

2.7.6.3.2.1.3.6　救援療法の実施

救援療法（OP-07 投与，LV 投与，水分補給又はアルカリ化以外）の実施状況を表 2.7.6.3.2.1.3.6-1 に示した．

救援療法を実施した被験者の割合は，安全性解析対象集団及び中央測定 MTX HPLC 解析集団でそれぞれ 23.5%，29.6%であった．いずれの解析対象集団でも，最も多く実施された救援療法は血液透析であり，その実施割合はそれぞれ 14.1%，22.2%であった．

表 2.7.6.3.2.1.3.6-1　救援療法（OP-07 投与，LV 投与，水分補給又はアルカリ化以外）の実施状況（安全性解析対象集団及び中央測定 MTX HPLC 解析集団）

救援療法	安全性解析対象集団 (n=149)	中央測定 MTX HPLC 解析集団 (n=27)
救援療法を実施した被験者	35 (23.5)	8 (29.6)
血液透析	21 (14.1)	6 (22.2)
血液濾過	3 (2.0)	0
薬物治療	15 (10.1)	2 (7.4)
その他	1 (0.7)	0

引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 10 から一部改変

2.7.6.3.2.2　有効性の評価

2.7.6.3.2.2.1　主要評価項目

中央測定 MTX HPLC 解析集団における CIR 達成割合を表 2.7.6.3.2.2.1-1 に示した. また，個々の被験者における血漿中 MTX 濃度及びベースラインからの変化率の推移を表 2.7.6.3.4-1 に示した.

当該集団では 27 例中 14 例が CIR を達成し, CIR 達成割合（95%信頼区間）は 51.9%（34.0%, 69.3%）であった.

CIR を達成した 14 例の血漿中 MTX 濃度初回測定時間はいずれも OP-07 投与後 60 分以内であり，14 例中 7 例（50.0%）では OP-07 投与後 15 分以内であった．ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L 以下であった被験者は 16 例であり，そのうちの 13 例（81.3%）が CIR を達成した．ベースラインの血漿中 MTX 濃度が記録されなかった被験者は 3 例であり，そのうちの 1 例が CIR を達成した．ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L を超えていた 8 例はいずれも CIR を達成しなかったが，これらの 8 例の血漿中 MTX 濃度には，OP-07 投与後初期（投与後 60 分以内）の時点で 96.7%以上の低下が認められた.

当該集団の被験者のうちベースラインの血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L を超えていた被験者 20 例を対象として，主要評価項目の感度分析を実施した．感度分析の結果は主解析結果と一致しており，20 例中 10 例が CIR を達成し，CIR 達成割合（95%信頼区間）は 50.0%（29.9%，70.1%）であった.

表 2.7.6.3.2.2.1-1　主要評価項目：CIR 達成割合（中央測定 MTX HPLC 解析集団）

項目	中央測定 MTX HPLC 解析集団 (n=27)
CIR*1 達成例 　n（%） 　95%信頼区間*2	 14 (51.9) (34.0, 69.3)
血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下になり，その後も全て 1 μmol/L 以下だった場合の 1 μmol/L 以下になるまでの OP-07 初回投与後の時間（時間） 　n 　平均値（SD） 　中央値 　最小値，最大値	 25 32.73 (53.30) 0.98 0.3, 164.9

＊1：OP-07 初回投与後の血漿中 MTX 濃度が全て 1 μmol/L 以下となることと定義した.
＊2：Newcombe and Altman 法による信頼区間
・血漿中 MTX 濃度が 0.05 μmol/L 未満であった場合は，0.05 μmol/L として扱った.
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 11 から一部改変

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）による審査では，CIR を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（Rapid and sustained clinically important reduction：RSCIR）として評価した．評価に際し，中央測定 MTX HPLC 解析集団 27 例より適格基準に合致していない等を理由に 5 例を除外した 22 例を対象に有効性解析対象とした．これら 22 例における RSCIR 達成割合を表 2.7.6.3.2.2.1-2 に示した.

当該集団では 22 例中 10 例が RSCIR を達成し，RSCIR 達成割合（95%信頼区間）は 45.5%（26.9%，65.3%）であった．血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下になり，その後もすべて 1 μmol/L 以下だった場合の 1 μmol/L 以下になるまでの OP-07 初回投与後の時間は，最小値が 0.25 時間（15 分），最大値が 164.883 時間（6.87 日）であった.

表 2.7.6.3.2.2.1-2　RSCIR 達成割合（中央測定 MTX HPLC 解析集団）

項目	中央測定 MTX HPLC 解析集団*1 (n=22)
RSCIR*2 達成例 　n（%） 　95%信頼区間	 10 (45.5) (26.9, 65.3)
血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下になり，その後もすべて 1 μmol/L 以下だった場合の 1 μmol/L 以下になるまでの OP-07 初回投与後の時間（時間） 　n 　平均値（SD） 　中央値 　最小値，最大値	 20 40.7 (55.6) 0.783 0.25, 164.883

＊1：中央測定 MTX HPLC 解析集団 27 例より適格基準に合致していない等を理由に 5 例を除外.
＊2：OP-07 投与直後から 8 日後まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下することと定義した.
引用元：5.4-4（FDA 審査資料 Medical Review(s)）の 6.1.4，5.3.5.2-2（pr001-cln-006-e3-16-2-05）の Listing 16.4.3，5.3.5.2-2（pr001-cln-006-e3-16-2-06）の Listing 16.5.1.1，16.5.1.5 から算出した.

2.7.6.3.2.2.2　副次評価項目

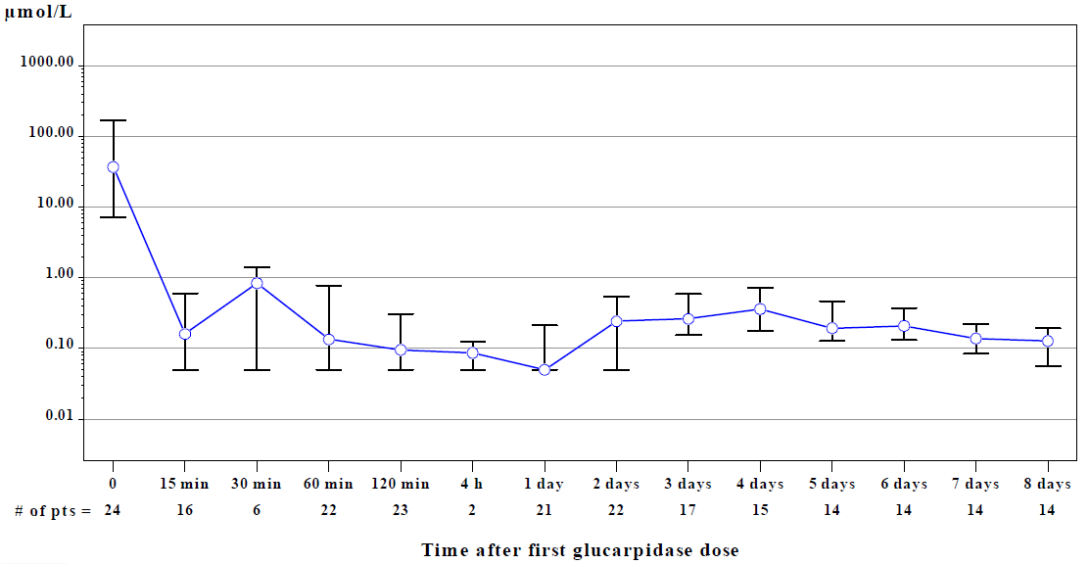
2.7.6.3.2.2.2.1　血漿中 MTX 濃度におけるベースラインからの変化（中央測定）

中央測定 MTX HPLC 解析集団における血漿中 MTX 濃度（中央値，四分位数）の経時的推移を図 2.7.6.3.2.2.2.1-1 に示した．また，個々の被験者における血漿中 MTX 濃度及びベースラインからの変化率の推移を表 2.7.6.3.4-1 に示した．

ベースラインの中央値は 37.09 µmol/L であった．OP-07 初回投与 15 分後の中央値は 0.16 µmol/L であり，血漿中 MTX 濃度のベースラインからの低下率（以下，MTX 低下率）の中央値は 99.30%であった．投与 15 分後以降（投与 30 分後から 8 日後まで）の全ての評価時点において，血漿中 MTX 濃度の中央値は 1 µmol/L 未満であり，MTX 低下率の中央値は 97.34%以上であった．

当該集団の被験者のうち，ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 1 µmol/L を超えていた被験者 20 例を対象とした感度分析の結果は，主解析結果と同様であった．

図 2.7.6.3.2.2.2.1-1　血漿中 MTX 濃度（中央値，四分位数）の経時的推移
（中央測定 MTX HPLC 解析集団）



引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Fig 3

中央測定 MTX HPLC 解析集団の個々の被験者における MTX 低下率を表 2.7.6.3.4-1 に示した．

当該集団の被験者のうち，ベースラインとベースライン後の両方の血漿中 MTX 濃度データを有する被験者 24 例では，OP-07 初回投与後の血漿中 MTX 濃度の初回評価時点（中央値：投与 0.28 時間後），最高濃度観測時点（中央値：投与 25.63 時間後），最低濃度観測時点（中央値：投与 23.96 時間後）及び最終評価時点（中央値：投与 182.52 時間後）において，MTX 低下率の中央値はいずれも 98%以上であった．このことから，OP-07 投与により血漿中 MTX 濃度は速やかにかつ著明に低下し，その効果は持続的であることが示された．

また，初回評価時点で MTX 低下率が 95%以上であった被験者は 20 例（83.3%），98%以上であった被験者は 19 例（79.2%）であった．最高濃度観測時点では，MTX 低下率が 95%以上であった被験者は 19 例（79.2%），98%以上であった被験者は 13 例（54.2%）であった．最低濃度観測時点では，MTX 低下率が 95%以上であった被験者及び 98%以上であった被験者はいずれも 20 例（83.3%）であった．最終評価時点では，MTX 低下率が 95%以上であった被験者は 19 例（79.2%），98%以上であった被験者は 18 例（75.0%）であった．

2.7.6.3.2.2.2.2　血漿中 MTX 濃度のリバウンド（中央測定）

中央測定 MTX HPLC 解析集団における血漿中 MTX 濃度のリバウンドの要約を表 2.7.6.3.2.2.2.2-1 に示した．

当該集団では 27 例中 4 例（14.8%）に血漿中 MTX 濃度のリバウンドが認められた．最大のリバウンドが認められるまでの時間の中央値は，OP-07 初回投与後 56.13 時間（範囲：48.75～72.08 時間）であった．OP-07 投与後の最低値からの最高上昇量（以下，本項において変化量とする）の中央値は 1.67 μmol/L（範囲：1.439～2.492 μmol/L）であった．

リバウンドが認められた 4 例のうち 3 例では，血漿中 MTX 濃度の変化量は 1～2 μmol/L であった．残りの 1 例では，血漿中 MTX 濃度の変化量は 2～5 μmol/L であった．また，4 例のうち 3 例では，リバウンドが最後に認められた時点以降での血漿中 MTX 濃度を測定していた．リバウンドが最後に認められた時点以降で最初に測定された血漿中 MTX 濃度（リバウンド後 1 日以内に測定）は，3 例のいずれの被験者においても 1 μmol/L 以下に低下していた．

表 2.7.6.3.2.2.2.2-1　血漿中 MTX 濃度のリバウンドの要約
（中央測定 MTX HPLC 解析集団）

項目	中央測定 MTX HPLC 解析集団 (n=27)
リバウンドが認められた被験者*1，n（%）	4 (14.8)
血漿中 MTX 濃度の最低値からの変化量*2（μmol/L）	
1 μmol/L を超えて 2 μmol/L 以下の被験者，n（%）	3 (11.1)
2 μmol/L を超えて 5 μmol/L 以下の被験者，n（%）	1 (3.7)
5 μmol/L を超える被験者，n（%）	0
平均値（SD）	1.82 (0.47)
中央値	1.67
最小値，最大値	1.439, 2.492
リバウンドまでの時間（時間）*3	
平均値（SD）	58.28 (11.44)
中央値	56.13
最小値，最大値	48.75, 72.08

＊1：リバウンドの定義は，OP-07 投与後に血漿中 MTX 濃度が低下した後，ある時点の濃度が最低濃度の 2 倍を超えて上昇し，当該時点の濃度と最低濃度との差が 1 μmol/L を超えることとした．
＊2：変化量は，OP-07 投与後の最低血漿中 MTX 濃度からの最高上昇量とした．
＊3：リバウンドまでの時間は，OP-07 初回投与からリバウンド基準に該当する血漿中 MTX 濃度が最初に認められるまでの時間とした．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 13 から一部改変

2.7.6.3.2.2.2.3　2 回目の OP-07 投与が血漿中 MTX 濃度に及ぼす効果（中央測定）

中央測定 MTX HPLC 解析集団における 2 回目の OP-07 投与が血漿中 MTX 濃度に及ぼす効果を表 2.7.6.3.2.2.2.3-1 に示した．治験実施計画書においては，OP-07 初回投与前の血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L を超える被験者を対象として，初回投与 48 時間後に 2 回目の OP-07 投与を実施することを推奨した．ただし，2 回目投与の実施を決定する際に，各被験者における OP-07 初回投与後の MTX 低下率を考慮することは必須としなかった．

当該集団では 6 例の被験者が OP-07 初回投与 48.0～49.5 時間後に 2 回目の OP-07 投与を受けた．これらの被験者のうち 4 例では 2 回目投与直前の血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L を超えて（範囲：2.025～3.295 μmol/L）おり，2 回目の OP-07 投与による効果を評価することが可能であった．4 例のいずれにおいても，2 回目投与後の初回評価時点で血漿中 MTX 濃度の低下が認められ，MTX 低下率の範囲は 14.7～41.7%であったが，血漿中 MTX 濃度は依然として 1 μmol/L を超えていた．

当該集団で 2 回目の OP-07 投与を受けた被験者の数が少ないことを考慮すると，この臨床データから 2 回目投与の是非は一定の見解が得られなかった．

表 2.7.6.3.2.2.2.3-1　2 回目の OP-07 投与が血漿中 MTX 濃度に及ぼす効果
（中央測定 MTX HPLC 解析集団）

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

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

2.7.6.3.2.2.2.4　血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下であった被験者の割合（施設内測定）

施設内測定 MTX 解析集団では 134 例中 62 例が CIR を達成し，CIR 達成割合（95%信頼区間）は 46.3%（38.1%，54.7%）であった．

OP-07 投与後の施設内臨床検査室における MTX 濃度測定は DAMPA による干渉を受けることが予測されたため，OP-07 投与 1 日後以降の施設内測定による血漿中 MTX 濃度，並びに OP-07 投与 2 日後以降の施設内測定による血漿中 MTX 濃度が，全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合についても更に評価を実施した．OP-07 投与 1 日後以降の血漿中 MTX 濃度が全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合（95%信頼区間）は 52.2%（43.8%，60.5%）であり，OP-07 投与 2 日後以降の血漿中 MTX 濃度が全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合（95%信頼区間）は 55.2%（46.7%，63.4%）であった．これらの被験者の割合は，中央測定 MTX HPLC 解析集団における CIR 達成割合（51.9%，95%信頼区間：34.0%，69.3%）と同様であった．

2.7.6.3.2.2.2.5　血漿中 MTX 濃度におけるベースラインからの変化（施設内測定）

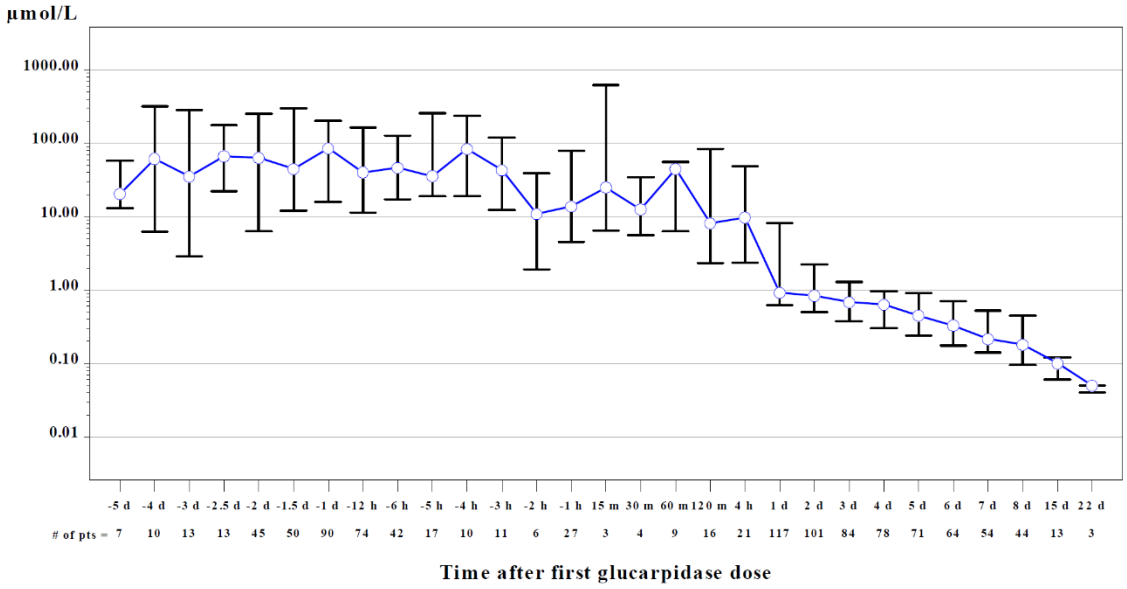
施設内測定 MTX 解析集団における血漿中 MTX 濃度（中央値，四分位数）の経時的推移を図 2.7.6.3.2.2.2.5-1 に示した．

当該集団におけるベースラインの血漿中 MTX 濃度の中央値は 27.30 μmol/L であった．OP-07 初回投与 15 分後，30 分後，60 分後，120 分後及び 4 時間後の血漿中 MTX 濃度の中央値はそれぞれ 25.00，12.63，44.90，8.15，9.79 μmol/L であり，MTX 低下率の中央値はそれぞれ 70.45，0.00，64.49，78.57，86.19%であった．当該集団におけるベースラインの被験者数は 131 例であったが（すなわち，131 例の被験者がベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点の濃度値を有していた），OP-07 初回投与 15 分後から 4 時間後までの時点での被験者数はわずか 3～21 例であり，被験者数が少なかったことが血漿中 MTX 濃度のより大きなばらつきの原因となった可能性が考えられた．さらに，これら早期の評価時点で

の MTX 濃度測定は DAMPA による干渉を受けることを考慮し，データを慎重に解釈する必要がある．

OP-07 初回投与 1 日後及び 2 日後の血漿中 MTX 濃度（施設内測定）の中央値は 1 μmol/L 未満であり，MTX 低下率の中央値はそれぞれ 92.19%，95.21%であった．その後の初回投与 22 日後までの全ての評価時点においても，血漿中 MTX 濃度（施設内測定）の中央値は 1 μmol/L 未満に維持された．

図 2.7.6.3.2.2.2.5-1　血漿中 MTX 濃度（中央値，四分位数）の経時的推移
（施設内測定 MTX 解析集団）



引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Fig 14.7.4.2

2.7.6.3.2.2.2.6　2 回目の OP-07 投与が血漿中 MTX 濃度に及ぼす効果（施設内測定）

施設内測定 MTX 解析集団における 2 回目の OP-07 投与が血漿中 MTX 濃度に及ぼす効果を表 2.7.6.3.2.2.2.6-1 に示した．

当該集団では，2 回目の OP-07 投与を受けた記録のある被験者は 29 例であった．OP-07 初回投与から 2 回目投与までの時間は，22 例では 45～50 時間，2 例では 24～25 時間，1 例では 70 時間であり，残りの 4 例の 2 回目投与時刻は記録されていなかった．

これらの被験者のうち 26 例では 2 回目投与前の血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L を超えて（範囲：2.1～1,205 μmol/L）おり，2 回目の OP-07 投与による効果を評価することが可能であった．26 例中 25 例では 2 回目投与後の初回評価時点で血漿中 MTX 濃度の低下が認められ，MTX 低下率の範囲は 2.0%～91.7%であったが，25 例中 23 例の血漿中 MTX 濃度は依然として 1 μmol/L を超えていた．

7 例の被験者（被験者番号 03-0366，03-0338，03-0244，03-0309，03-2660，03-0229 及び 03-0336）では，2 回目の OP-07 投与後の初回評価時点で血漿中 MTX 濃度に大きな低下（75%以上）が認められた．

表 2.7.6.3.2.2.6-1　2 回目の OP-07 投与が血漿中 MTX 濃度に及ぼす効果

（施設内測定 MTX 解析集団）

被験者番号	2 回目の OP-07 投与時間*1（時間）	2 回目投与前の血漿中 MTX 濃度*2（μmol/L）［測定から 2 回目投与までの時間（時間）］	2 回目投与後の血漿中 MTX 濃度*3（μmol/L）［2 回目投与から測定までの時間（時間）］	血漿中 MTX 濃度の変化率（%）
03-0366	-*4	6.97 [-]	0.58 [8.4]	-91.7
03-0338	48.0	7.515 [19]	0.91 [5]	-87.9
03-0244	48.0	74.0 [23]	9 [11]	-87.8
03-0309	24.0	1,205.0 [11.2]	148 [9.8]	-87.7
03-2660	-*4	51.7 [-]	7.34 [-]	-85.8
03-0229	48.0	53.8 [14]	8.9 [16]	-83.5
03-0336	48.22	38.99 [7.02]	8.44 [16]	-78.4
03-0360	48.0	3.0 [11.5]	0.86 [12.5]	-71.3
03-0257	48.25	28.4 [19.65]	8.9 [4.3]	-68.7
03-0308	-*4	49.0 [-]	16 [48]	-67.3
03-0340	70.0	0.51 [2.7]	0.25 [9.3]	-51.0
03-0378	48.0	8.12 [20.5]	4.31 [3.5]	-46.9
03-0301	46.75	2.1 [16.75]	1.44 [7.3]	-31.4
03-0367	-*4	9.64 [-]	6.88 [-]	-28.6
03-0377	24.88	7.67 [0.02]	6.11 [3.5]	-20.3
03-0282	48.0	9.99 [2.2]	8.25 [22]	-17.4
03-0394	47.25	73.86 [8.85]	61.56 [30.2]	-16.7
03-0392	48.0	0.57 [42.2]	0.51 [66.8]	-10.5
03-0384	48.0	9.25 [13]	8.29 [10.5]	-10.4
03-0245	48.02	76.82 [7.72]	69.28 [16.3]	-9.8
03-0252	48.23	9.36 [11.03]	8.51 [12.9]	-9.1
03-0228	49.5	9.8 [0.5]	9.1 [23.5]	-7.1
03-0243	48.3	75.51 [0.5]	70.62 [9]	-6.5
03-0316	48.0	66.0 [16.2]	62 [7.8]	-6.1
03-0285	45.98	9.94 [12.98]	9.5 [11]	-4.4
03-0241	48.0	9.36 [5.3]	9.04 [18.7]	-3.4
03-0293	48.0	36.0 [13.2]	35.0 [10.7]	-2.8
03-0287	45.0	0.98 [10.5]	0.96 [13.5]	-2.0
03-0224	48.17	82.74 [10.27]	88.77 [1.8]	+7.3

＊1：OP-07 初回投与からの時間
＊2：2 回目の OP-07 投与前に測定された最後の血漿中 MTX 濃度
＊3：2 回目の OP-07 投与後に測定されたことが確認された最初の血漿中 MTX 濃度
＊4：投与に関する情報が不完全であったため，OP-07 初回投与からの時間が算出できなかった．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 15

2.7.6.3.2.2.7　腎機能

腎機能は，腎機能評価可能集団を対象として評価した．

（1）sCr 濃度の経時的推移

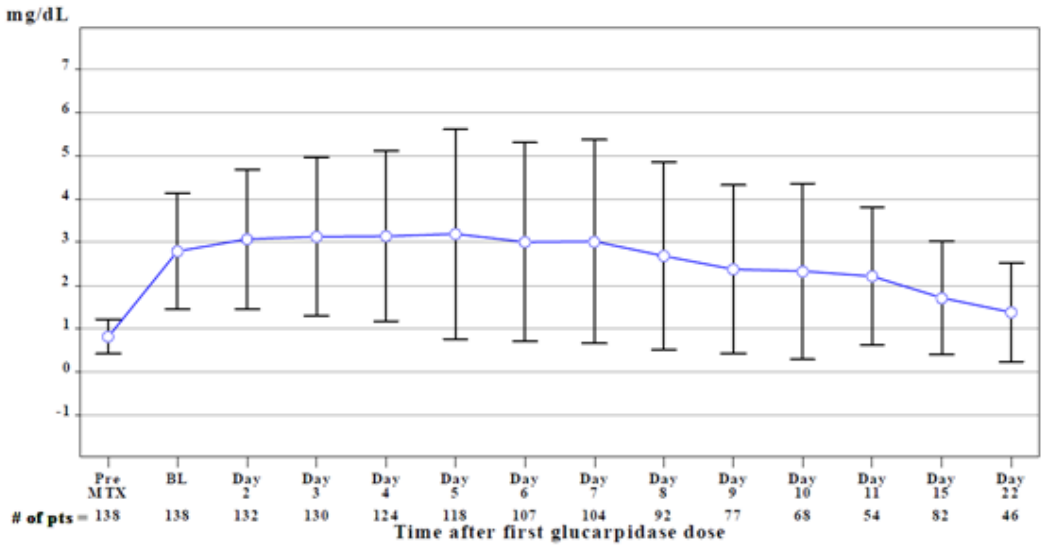
sCr 濃度（平均値±標準偏差）の経時的推移を図 2.7.6.3.2.2.7-1 に示した．

ベースラインの sCr 濃度の平均値は，MTX 投与前と比較して約 3.5 倍上昇していた．OP-07 投与後の sCr 濃度の平均値は，投与 5 日目（OP-07 初回投与日を投与 1 日目と定義，以下同様）までごくわずかに上昇した（ベースライン値 : 2.79 mg/dL，投与 5 日目 : 3.19 mg/dL）が，その後は低下し，投与 8 日目までにはベースライン値未満まで回復した（投与 8 日目 : 2.69 mg/dL）．その後，sCr 濃度の平均値は投与 22 日目まで持続的に低下した（投与 22 日

目の sCr 濃度の平均値は 1.38 mg/dL であり，ベースライン値と比較して約 50%低下した）．

sCr 濃度が最高値に到達するまでの時間の中央値は，MTX 投与を起点として算出した場合は 5 日（範囲：2～135 日），OP-07 投与を起点として算出した場合は 4 日（範囲：2～133 日）であった．

図 2.7.6.3.2.2.2.7-1　sCr 濃度（平均値±標準偏差）の経時的推移
（腎機能評価可能集団）



引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Fig 5

sCr 濃度のベースラインから投与 22 日目までの変化の年齢層別（12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上）の要約を表 2.7.6.3.2.2.2.7-1 に示した．

OP-07 投与後，12 歳未満及び 18 歳以上 65 歳未満の被験者における投与 22 日目の sCr 濃度の平均値は，ベースラインと比較して約 50%低下した．12 歳以上 18 歳未満の被験者では sCr 濃度の平均値により大きな低下が認められ（ベースラインと比較して約 70%の低下），高齢（65 歳以上）の被験者では sCr 濃度の平均値の低下は小さかった（ベースラインと比較して約 25%の低下）．ただし，高齢（65 歳以上）の被験者の sCr 濃度の平均値は 6 例のみのデータに基づくものであり，この結果は注意して解釈しなければならない．

表 2.7.6.3.2.2.2.7-1　sCr 濃度（mg/dL）のベースラインから投与 22 日目までの変化の年齢層別の要約（腎機能評価可能集団）

年齢層	n*1	ベースライン*2	投与 22 日目	投与 22 日目におけるベースラインからの低下率（%）
		平均値（SD）	平均値（SD）	
12 歳未満	8	1.89 (1.08)	0.88 (0.76)	53.4
12 歳以上 18 歳未満	13	3.05 (1.26)	0.99 (0.24)	67.5
18 歳以上 65 歳未満	19	3.00 (1.15)	1.58 (1.28)	47.3
65 歳以上	6	3.00 (1.02)	2.23 (1.81)	25.7
全被験者	46	2.82 (1.20)	1.38 (1.15)	51.1

＊1：ベースライン及び投与 22 日目の sCr 濃度データを有していた被験者数
＊2：ベースラインは，OP-07 初回投与前の最後の評価時点と定義した．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 17

（2）sCr 濃度の CTC Grade における経時的変化及び回復までの時間

ベースライン及び OP-07 投与後の少なくとも 1 時点の sCr 濃度値を有していた被験者 138 例のうち，ベースラインにおける sCr 濃度の CTC Grade が Grade 0 又は 1 であった被験者は 8 例（5.8%），Grade 2 又は 3 であった被験者は 128 例（92.8%），Grade 4 であった被験者は 2 例（1.4%）であった．

sCr 濃度の CTC Grade におけるベースラインから投与 22 日目までの変化を表 2.7.6.3.2.2.2.7-2 に示した．ベースライン及び投与 22 日目の sCr 濃度の CTC Grade データを有していた被験者 46 例のうち，38 例（82.6%）では投与 22 日目に 1 Grade 以上の改善が認められ，34 例（73.9%）では投与 22 日目に Grade 0 又は 1 への改善が認められた．

表 2.7.6.3.2.2.2.7-2　sCr 濃度の CTC Grade におけるベースラインから投与 22 日目までの変化（腎機能評価可能集団）

ベースライン*1		投与 22 日目	
CTC Grade	n*2	CTC Grade	n（%）
Grade 4	2	Grade 0	2 (100.0)
Grade 3	16	Grade 3	2 (12.5)
		Grade 2	4 (25.0)
		Grade 1	7 (43.8)
		Grade 0	3 (18.8)
Grade 2	27	Grade 3	1 (3.7)
		Grade 2	4 (14.8)
		Grade 1	11 (40.7)
		Grade 0	11 (40.7)
Grade 1	1	Grade 1	1 (100.0)

＊1：ベースラインは，OP-07 初回投与前の最後の評価時点と定義した．
＊2:ベースライン及び投与 22 日目の sCr 濃度の CTC Grade データを有していた被験者数．この被験者数を分母として投与 22 日目の被験者の割合を算出した．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 18 から一部改変

sCr 濃度の CTC Grade が MTX 投与後に Grade 2 以上となった被験者における OP-07 投与後の CTC Grade の回復状況について表 2.7.6.3.2.2.2.7-3 に要約した．

OP-07 投与後の少なくとも 1 時点の sCr 濃度値を有していた被験者 139 例のうち，sCr 濃度の CTC Grade が MTX 投与後に Grade 2 以上となり，ベースラインの時点でも依然として

Grade 2 以上であった被験者は 135 例（97.1%）であった．これらの被験者のうち，OP-07 投与後に Grade 0 に回復した被験者は 50 例（37.0%）であり，OP-07 投与から回復までの時間の中央値は 20.0 日であった．また，Grade 0 又は 1 に回復した被験者は 88 例（65.2%）であり，OP-07 投与から回復までの時間の中央値は 11.0 日であった．

表 2.7.6.3.2.2.7-3　sCr 濃度の CTC Grade が MTX 投与後に Grade 2 以上となった被験者における OP-07 投与後の CTC Grade の回復状況（腎機能評価可能集団）

	腎機能評価可能集団（n=140）				
	CTC Grade が回復した被験者				
	n/N*1（%）	OP-07 投与から回復までの時間（日）			
		n*2	平均値（SD）	中央値	（最小値, 最大値）
Grade 0 に回復した被験者	50/135 (37.0)	49	22.1 (14.00)	20.0	(5, 70)
Grade 0 又は 1 に回復した被験者	88/135 (65.2)	86	15.1 (17.25)	11.0	(2, 134)

＊1：N は sCr 濃度の CTC Grade が MTX 投与後に Grade 2 以上となり，ベースラインの時点でも依然として Grade 2 以上であった被験者数を示す.
＊2：n は回復までの時間が算出可能であった被験者数を示す.
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.7.4.4 から一部改変

（3）その他の腎機能パラメータ

算出 CrCl，CrCl 報告値及び尿素の平均値には，ベースラインから投与 22 日目までの間に経時的な改善が認められた．算出 CrCl の平均値（46 例のデータ）は，ベースラインでは 40.74 mL/分であったのに対して，投与 22 日目では 109.62 mL/分となった（MTX 投与前の値は 133.59 mL/分であった（138 例のデータ））．CrCl 報告値の平均値（5 例のデータ）は，ベースラインでは 46.94 mL/分であったのに対して，投与 22 日目では 91.46 mL/分となった（MTX 投与前の値は 107.31 mL/分であった（28 例のデータ））．尿素の平均値（40 例のデータ）は，ベースラインでは 30.49 mg/dL であったのに対して，投与 22 日目では 17.35 mg/dL となった（MTX 投与前の値は 13.41 mg/dL であった（113 例のデータ））．

2.7.6.3.2.2.3　有効性の結論

本試験における有効性の主要評価項目は，中央測定による血漿中 MTX 濃度に基づく CIR 達成割合であった．中央測定 MTX HPLC 解析集団では 27 例中 14 例が CIR を達成し，CIR 達成割合（95%信頼区間）は 51.9%（34.0%，69.3%）であった．CIR を達成した 14 例の血漿中 MTX 濃度初回測定時間はいずれも OP-07 投与後 60 分以内であり，14 例中 7 例（50.0%）では OP-07 投与後 15 分以内であった．なお，FDA の審査では，上記 27 例のうち，5 例を除いた 22 例での RSCIR 達成割合を評価した．当該集団では 22 例中 10 例が RSCIR を達成し，RSCIR 達成割合（95%信頼区間）は 45.5%（26.9%，65.3%）であった．OP-07 投与後に血漿中 MTX 濃度が最初に 1.0 μmol/L 以下に低下するまでの時間は，最小値が 0.25 時間（15 分），最大値が 164.883 時間（6.87 日）であった．

ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L 以下であった被験者は 16 例であり，そのうちの 13 例（81.3%）が CIR を達成した．一方，ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L

を超えていた 8 例はいずれも CIR を達成しなかった．ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L 以下であった被験者の CIR 達成割合は，血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L を超えていた被験者と比較してかなり大きく，ベースラインの血漿中 MTX 濃度は CIR 達成における重要な因子であると考えられた．しかしながら，ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L を超えていた 8 例においても，OP-07 投与後初期の時点で血漿中 MTX 濃度に 96.7%以上の低下が認められた．

ベースラインとベースライン後の両方の血漿中 MTX 濃度データ（中央測定）を有する被験者 24 例では，OP-07 初回投与後の血漿中 MTX 濃度の初回評価時点（中央値：投与 0.28 時間後）において，20 例（83.3%）の MTX 低下率は 95%以上であり，19 例（79.2%）の MTX 低下率は 98%以上であった．血漿中 MTX 濃度の最終評価時点（中央値：投与 182.52 時間後）においては，19 例（79.2%）の MTX 低下率は 95%以上であり，18 例（75.0%）の MTX 低下率は 98%以上であった．したがって，これらの結果から，OP-07 投与により大多数の被験者の血漿中 MTX 濃度は速やかにかつ著明に低下し，その効果は持続的であることが示された．

OP-07 投与後，27 例中 4 例（14.8%）の血漿中 MTX 濃度（中央測定）に OP-07 投与後の最低値からのリバウンドが認められた．変化量の範囲は 1.439～2.492 μmol/L であり，リバウンドまでの時間の範囲は OP-07 投与後 48.75～72.08 時間であった．リバウンドが認められた 4 例のうち 3 例では，リバウンドが最後に認められた時点以降での血漿中 MTX 濃度を測定していた．リバウンドが最後に認められた時点以降で最初に測定された血漿中 MTX 濃度は，3 例のいずれの被験者においても 1 μmol/L 以下に低下しており，リバウンドの有無に関わらず血漿中 MTX 濃度が著明に低下することが確認された．

施設内測定による血漿中 MTX 濃度を用いて，DAMPA が血中から消失した後の時点において，血漿中 MTX 濃度が全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合を算出した．OP-07 投与 1 日後以降では 52.2%，投与 2 日後以降では 55.2%であり，これらの被験者の割合は，中央測定 MTX HPLC 解析集団における CIR 達成割合（51.9%）と同様であった．

治験実施計画書においては，ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L を超える被験者を対象として，OP-07 初回投与 48 時間後に 2 回目の OP-07 投与を実施することを推奨した．本試験では合計 30 例が 2 回目の OP-07 投与を受けたが，中央測定 MTX HPLC 解析集団において 2 回目投与を受けた被験者は 6 例のみであった．2 回目投与後の血漿中 MTX 濃度の低下は，低下量及び低下率のいずれの点においても，おおむね初回投与時よりも小さかった．何例かの被験者では 2 回目投与による低下がそれほど認められなかったものの，その他の被験者では臨床的ベネフィットとなり得る大きな低下が認められた．中央測定に基づくこれらの結論は，2 回目の OP-07 投与を受け，血漿中 MTX 濃度を施設内測定した 29 例での結果により裏付けられた．2 回目投与による血漿中 MTX 濃度の低下にはばらつきがあるため，2 回目投与の是非について，この臨床データからは一定の見解が得られなかった．

MTX 投与により，ベースラインの sCr 濃度の平均値（2.79 mg/dL）は MTX 投与前（0.82 mg/dL）と比較して約 3.5 倍上昇した．OP-07 投与後の sCr 濃度の平均値は，投与 5 日

目（3.19 mg/dL）までごくわずかに上昇したがその後は低下し，投与 8 日目（2.69 mg/dL）までにはベースライン値未満まで回復した．その後，sCr 濃度の平均値は投与 22 日目（1.38 mg/dL）まで持続的に低下した. 腎機能の回復傾向は年齢層を通じて同様であったが，65 歳以上の被験者における投与 22 日目までの腎機能の回復の程度は，65 歳未満の被験者よりも小さかった．ただし，65 歳以上の被験者の結果は 6 例のみのデータに基づくものであり，注意して解釈しなければならない.

sCr 濃度の CTC Grade が MTX 投与後に Grade 2 以上となり，ベースライン時に依然として Grade 2 以上であった被験者は 135 例であった．これらの被験者のうち，OP-07 投与後に Grade 0 に回復した被験者は 50 例（37.0%）であり，OP-07 投与から回復までの時間の中央値は 20.0 日であった．また，Grade 0 又は 1 に回復した被験者は 88 例（65.2%）であり，OP-07 投与から回復までの時間の中央値は 11.0 日であった.

2.7.6.3.2.3 薬物動態の評価

薬物動態は，OP-07 初回投与後の血漿中濃度データを有していた中央測定 MTX HPLC 解析集団の 27 例及び施設内測定 MTX 解析集団の 134 例を対象として評価した.

2.7.6.3.2.3.1 MTX 及び DAMPA の薬物動態

中央測定に基づく MTX 及び DAMPA の薬物動態パラメータ, 並びに施設内測定に基づく MTX の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.2.3.1-1 に示した.

中央測定による MTX の OP-07 初回投与前の血漿中濃度（以下，C_0）の平均値（176.300 μmol/L）は，DAMPA の C_0 の平均値（0.210 μmol/L）と比較して 839.5 倍高く，通常の生理的条件下において DAMPA が MTX の微量代謝物であることと一致していた. 施設内測定による MTX の C_0 の平均値（156.690 μmol/L）は, 中央測定による値と同様であった.

OP-07 初回投与後, 中央測定による血漿中 MTX 濃度は, C_0 の平均値である 176.300 μmol/L から最初に測定された血漿中濃度（以下，C_{first}）の平均値である 1.140 μmol/L まで低下し，このときの低下率は 99.35%であった．OP-07 の作用機序と一致して，OP-07 初回投与後，血漿中 DAMPA 濃度の平均値は 0.210 μmol/L（C_0）から 108.300 μmol/L（C_{first}）に上昇した（上昇率 99.81%）．中央測定に基づく MTX 及び DAMPA の C_{first} 測定時間（以下，t_{first}）は同様であり（平均値はそれぞれ 0.540 時間，0.400 時間），これは MTX 及び DAMPA の血漿中濃度を同一のサンプルを用いて測定したためと考えられた．施設内測定による血漿中 MTX 濃度の平均値は，OP-07 初回投与後，156.690 μmol/L（C_0）から 42.030 μmol/L（C_{first}）に低下した（低下率 73.18%）．施設内測定に基づく t_{first} の平均値（9.370 時間）は，中央測定に基づく MTX 及び DAMPA の t_{first} の平均値と比較してそれぞれ 17 倍，23 倍長かった.

中央測定に基づく DAMPA の OP-07 初回投与 0 時間から 2 時間までの血中濃度―時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}2}$）の平均値（181.670 μmol·h/L）は，中央測定に基づく MTX の $AUC_{0\text{-}2}$ の平均値（36.210 μmol·h/L）と比較して 5.02 倍大きかった. 施設内測定に基づく MTX の $AUC_{0\text{-}2}$ の平均値（309.910 μmol·h/L）は，中央測定に基づく MTX の $AUC_{0\text{-}2}$ の平均値と比較して 8.56 倍大きかった.

中央測定に基づく DAMPA の OP-07 初回投与後の最高血中濃度（C_{max}）の平均値は，MTX の C_{max} の平均値と比較して 85 倍高かった．中央測定に基づく MTX 及び DAMPA の最高血中濃度到達時間（t_{max}）の平均値はそれぞれ 0.950 時間, 0.580 時間であり, MTX 及び DAMPA の t_{first} の平均値とそれぞれ同様であった．施設内測定に基づく MTX の C_{max} の平均値は 46.900 μmol/L，t_{max} の平均値は 17.480 時間であった.

施設内測定に基づく MTX の OP-07 初回投与後の消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値（51.980 時間）は，施設内測定に基づく MTX 投与終了から OP-07 初回投与までの期間の消失半減期（$t_{1/2pre}$）の平均値（11.240 時間）と比較して 4.62 倍長く，高用量で投与したときの MTX の通常の半減期（8～15 時間, 米国における MTX の添付文書）と比較して 3.47～6.50 倍長く，中央測定に基づく DAMPA の $t_{1/2}$ の平均値（10.270 時間）と比較して 5.06 倍長かった.

表 2.7.6.3.2.3.1-1 中央測定に基づく MTX 及び DAMPA の薬物動態パラメータ，並びに施設内測定に基づく MTX の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	統計量	中央測定		施設内測定
		MTX*	DAMPA	MTX
AUC_{0-2}（μmol·h/L）	n	15	24	4
	平均値（SD）	36.210 (50.01)	181.670 (347.84)	309.910 (565.58)
	%CV	138.12	191.47	182.50
C_2（μmol/L）	n	16	22	16
	平均値（SD）	0.900 (1.51)	88.000 (171.71)	81.830 (135.10)
	%CV	167.94	195.12	165.09
C_{max}（μmol/L）	n	19	24	107
	平均値（SD）	1.410 (1.86)	119.840 (198.87)	46.900 (147.90)
	%CV	132.08	165.95	315.32
t_{max}（h）	n	19	24	107
	平均値（SD）	0.950 (0.73)	0.580 (0.48)	17.480 (27.37)
	%CV	77.49	83.58	156.61
C_0（μmol/L）	n	19	24	107
	平均値（SD）	176.300 (240.55)	0.210 (0.58)	156.690 (321.00)
	%CV	136.45	273.17	204.86
C_{first}（μmol/L）	n	19	24	107
	平均値（SD）	1.140 (1.44)	108.300 (177.18)	42.030 (139.54)
	%CV	126.53	163.60	332.03
t_{first}（h）	n	19	24	107
	平均値（SD）	0.540 (0.52)	0.400 (0.23)	9.370 (7.89)
	%CV	96.86	57.14	84.20
AUC_{0-tz}（μmol·h/L）	n	NC	24	107
	平均値（SD）	NC	2,076.450 (3,870.21)	1,331.380 (2,687.17)
	%CV	NC	186.39	201.83
C_{last}（μmol/L）	n	NC	24	107
	平均値（SD）	NC	8.490 (19.63)	19.340 (117.46)
	%CV	NC	231.34	607.36
t_z（h）	n	NC	24	107
	平均値（SD）	NC	42.510 (38.54)	188.890 (183.99)
	%CV	NC	90.66	97.41
$t_{1/2}$（h）	n	NC	16	65
	平均値（SD）	NC	10.270 (5.40)	51.980 (36.01)
	%CV	NC	52.57	69.28
$AUC_{0-\infty}$（μmol·h/L）	n	NC	16	65
	平均値（SD）	NC	3,376.380 (4,877.35)	954.800 (2,192.26)
	%CV	NC	144.46	229.60
$t_{1/2pre}$（h）	n	NC	NC	33
	平均値（SD）	NC	NC	11.240 (7.05)
	%CV	NC	NC	62.75

C_0：OP-07 初回投与前の血漿中濃度
C_2：OP-07 初回投与開始から 2 時間後の血漿中濃度
NC：算出せず（HPLC 法を用いて中央測定した OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度は，大多数が定量下限未満であったため，一部の MTX の薬物動態パラメータは算出しなかった．）
＊：OP-07 初回投与 2 時間後までのデータに基づく薬物動態パラメータ
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.13.1 から一部改変

2.7.6.3.2.3.2 MTX の投与量，ベースラインの血漿中 MTX 濃度及び CrCl で標準化した薬物動態パラメータ

中央測定に基づく MTX 及び DAMPA の薬物動態パラメータ，並びに施設内測定に基づく MTX の薬物動態パラメータについて，MTX の投与量，C_0 及びベースラインの CrCl で標準

化した結果を，それぞれ表 2.7.6.3.2.3.2-1，表 2.7.6.3.2.3.2-2，
表 2.7.6.3.2.3.2-3 に示した．

標準化前の多くの薬物動態パラメータの変動係数が 150%を超えることから示されるように，MTX 及び DAMPA の薬物動態パラメータのばらつきは全体的に大きく（表 2.7.6.3.2.3.1-1），その大多数は MTX の投与量に起因するものではなかった（表 2.7.6.3.2.3.2-1）．一方，施設内測定に基づく MTX の薬物動態パラメータのばらつきには，ある程度の C_0 の寄与が認められた（表 2.7.6.3.2.3.1-1 及び表 2.7.6.3.2.3.2-2）．また，中央測定に基づく MTX の薬物動態パラメータにおいては，$AUC_{0\text{-}2}$ のばらつきに対してのみ C_0 の寄与が認められた（表 2.7.6.3.2.3.2-2）．ベースラインの CrCl は，中央測定に基づく MTX 及び DAMPA の薬物動態パラメータ，並びに施設内測定に基づく MTX の薬物動態パラメータのいずれのばらつきにも寄与していなかった．なお，薬物動態パラメータのばらつきは，MTX 投与後の MTX 及び DAMPA の血漿中濃度測定用サンプルの採取時間が統一化されていなかったことにも起因すると考えられた．

表 2.7.6.3.2.3.2-1　MTX の投与量で標準化した薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	統計量	中央測定		施設内測定
		MTX*1	DAMPA	MTX
$AUC_{0\text{-}2}/D_{MTX}$ ([μmol·h/L]/[g/m²])	n	15	24	4
	平均値（SD）	5.380 (9.24)	37.270 (119.88)	146.440 (288.15)
	%CV	171.77	321.68	196.76
	CV の変化率*2	24.36	68.01	7.81
C_2/D_{MTX} ([μmol/L]/[g/m²])	n	16	22	16
	平均値（SD）	0.200 (0.57)	19.100 (62.22)	13.710 (32.61)
	%CV	277.59	325.67	237.79
	CV の変化率*2	65.29	66.91	44.04
C_{max}/D_{MTX} ([μmol/L]/[g/m²])	n	19	24	107
	平均値（SD）	0.260 (0.53)	21.660 (59.78)	9.260 (32.96)
	%CV	205.51	275.96	355.89
	CV の変化率*2	55.60	66.29	12.87
C_0/D_{MTX} ([μmol/L]/[g/m²])	N	19	NA	107
	平均値（SD）	27.870 (57.15)	NA	22.100 (42.85)
	%CV	205.05	NA	193.87
	CV の変化率*2	50.27	NA	-5.36
C_{last}/D_{MTX} ([μmol/L]/[g/m²])	N	NA	24	107
	平均値（SD）	NA	0.800 (1.81)	2.010 (9.62)
	%CV	NA	227.36	478.43
	CV の変化率*2	NA	-1.72	-21.23

C_0：OP-07 初回投与前の血漿中濃度
C_2：OP-07 初回投与開始から 2 時間後の血漿中濃度
＊1：OP-07 初回投与 2 時間後までのデータに基づく薬物動態パラメータ
＊2：CV の変化率は以下の式を用いて算出した．
CV の変化率 =（標準化されたパラメータの CV－標準化されていないパラメータの CV）
/（標準化されていないパラメータの CV）×100
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.13.1 から一部改変

表 2.7.6.3.2.3.2-2 ベースラインの血漿中 MTX 濃度で標準化した薬物動態パラメータの要約

分析対象物質 薬物動態パラメータ	中央測定		施設内測定	
	n	平均値±SD （CV の変化率*1）	n	平均値±SD （CV の変化率*1）
MTX*2				
AUC_{0-2}/C_0	14	0.170 ± 0.05 (-77.27)	4	0.740 ± 0.77 (-42.58)
C_2/C_0	16	0.010 ± 0.02 (15.26)	16	0.290 ± 0.31 (-34.48)
C_{max}/C_0	18	0.020 ± 0.03 (46.39)	107	0.520 ± 1.27 (-22.94)
C_{last}/C_0	NA	NA	107	0.060 ± 0.12 (-66.69)

C_0：OP-07 初回投与前の血漿中濃度
C_2：OP-07 初回投与開始から 2 時間後の血漿中濃度
＊1：CV の変化率は以下の式を用いて算出した.
CV =（標準化されたパラメータの CV－標準化されていないパラメータの CV）
/（標準化されていないパラメータの CV）×100
＊2：OP-07 初回投与 2 時間後までのデータに基づく薬物動態パラメータ
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.13.1 から一部改変

表 2.7.6.3.2.3.2-3 ベースラインの CrCl で標準化した薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	統計量	中央測定		施設内測定
		MTX*1	DAMPA	MTX
$AUC_{0-2}/CrCl_{pre}$ （[μmol·h/L]/[mL/min]）	n	15	24	4
	平均値（SD）	1.520 (2.98)	7.080 (15.15)	9.890 (18.54)
	%CV	195.99	213.85	187.51
	CV の変化率*2	41.90	11.69	2.75
$C_2/CrCl_{pre}$ （[μmol/L]/[mL/min]）	n	16	22	16
	平均値（SD）	0.030 (0.05)	3.380 (7.08)	2.930 (4.72)
	%CV	162.87	209.65	161.12
	CV の変化率*2	-3.02	7.45	-2.40
$C_{max}/CrCl_{pre}$ （[μmol/L]/[mL/min]）	n	19	24	107
	平均値（SD）	0.050 (0.06)	4.800 (9.87)	1.920 (7.05)
	%CV	135.42	205.51	367.00
	CV の変化率*2	2.53	23.84	16.39
$C_0/CrCl_{pre}$ （[μmol/L]/[mL/min]）	n	19	NA	107
	平均値（SD）	7.350 (14.00)	NA	6.100 (14.29)
	%CV	190.32	NA	234.34
	CV の変化率*2	39.48	NA	14.39
$C_{last}/CrCl_{pre}$ （[μmol/L]/[mL/min]）	n	NA	24	107
	平均値（SD）	NA	0.360 (0.87)	0.970 (6.36)
	%CV	NA	240.83	655.85
	CV の変化率*2	NA	4.10	7.98

C_0：OP-07 初回投与前の血漿中濃度
C_2：OP-07 初回投与開始から 2 時間後の血漿中濃度
＊1：OP-07 初回投与 2 時間後までのデータに基づく薬物動態パラメータ
＊2：CV の変化率は以下の式を用いて算出した.
CV の変化率 =（標準化されたパラメータの CV－標準化されていないパラメータの CV）
/（標準化されていないパラメータの CV）×100
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.13.1 から一部改変

2.7.6.3.2.3.3 薬物動態の結論

中央測定による MTX の C_0 の平均値は DAMPA の C_0 の平均値と比較して高く，通常の生理的条件下において DAMPA が MTX の微量代謝物であることと一致していた．OP-07 初回

投与後約 15 分以内に, 中央測定による血漿中 MTX 濃度の平均値は大きく低下し（99.35%）, 血漿中 DAMPA 濃度の平均値は大きく上昇した（99.81%）. また, OP-07 初回投与後, 施設内測定による血漿中 MTX 濃度は大きく低下した.

施設内測定に基づく MTX の $AUC_{0\text{-}2}$ の平均値（309.910 μmol·h/L）は, 中央測定に基づく MTX の $AUC_{0\text{-}2}$ の平均値と比較して 8.56 倍大きかった. この結果は, 施設内における MTX 濃度測定が DAMPA による干渉を受けることと一致していた.

施設内測定に基づく MTX の $t_{1/2pre}$ の平均値（11.240 時間）は $t_{1/2}$ の平均値（51.980 時間）よりも短かった. この違いは, 施設内での MTX 濃度測定に対する DAMPA による干渉, 腎機能の悪化, 細胞内から血管コンパートメントへの MTX の再分布, 並びに血漿中 MTX 濃度の 2 相性の消失によるものと考えられた.

MTX の薬物動態パラメータのばらつきは用いた測定法に関わらず大きく, DAMPA の薬物動態パラメータのばらつきも大きかった. 施設内測定に基づく MTX の薬物動態パラメータのばらつきには, MTX の C_0 の寄与が認められた. しかしながら, MTX の投与量及びベースラインの CrCl は, 中央測定に基づく MTX 及び DAMPA の薬物動態パラメータ, 並びに施設内測定に基づく MTX の薬物動態パラメータのいずれのばらつきにも寄与していなかった.

2.7.6.3.2.4　安全性の評価

安全性は, 安全性解析対象集団の 149 例を対象として評価した.

2.7.6.3.2.4.1　OP-07 の曝露状況

安全性解析対象集団において, OP-07 投与（本試験では最大 2 回までとした）記録を有する被験者は 149 例中 136 例（91.3%）であった. これらの被験者のうち, OP-07 投与を 1 回受けた被験者は 106 例（77.9%）, 2 回受けた被験者は 30 例（22.1%）であった. 初回投与時の OP-07 の投与量の中央値は 48.73 U/kg（範囲：17.86～98.04 U/kg）であった.

MTX 投与開始から OP-07 初回投与までの時間を表 2.7.6.3.2.4.1-1 に示した. MTX 投与開始から OP-07 初回投与までの時間は, 136 例中 84 例（61.8%）では 3 日以内であり, MTX 投与開始から 3 日目に OP-07 初回投与を受けた被験者が最も多かった（136 例中 57 例, 41.9%）. MTX 投与開始から OP-07 初回投与までの時間の範囲は 1～13 日（中央値：3 日）であった.

表 2.7.6.3.2.4.1-1　MTX 投与開始から OP-07 初回投与までの時間（安全性解析対象集団）

OP-07 初回投与までの時間*	安全性解析対象集団 (n=149)
OP-07 投与に関する記録を有していた被験者数，n	136
1 日，n（%） 2 日，n（%） 3 日，n（%） 4 日，n（%） 5 日，n（%） 6 日，n（%） 7 日，n（%） 8 日以上，n（%）	3 (2.2) 24 (17.6) 57 (41.9) 30 (22.1) 12 (8.8) 1 (0.7) 3 (2.2) 6 (4.4)
中央値（日）	3

＊：OP-07 初回投与までの時間は「OP-07 初回投与日－MTX 投与日＋1」として算出した．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 8 から一部改変

2 回目の OP-07 投与を受けた被験者 30 例のうち，2 回目投与時の投与量に関する記録を有していた被験者は 29 例であった．2 回目投与時の投与量の中央値は 49.26 U/kg（範囲：17.86～98.04 U/kg）であった．初回投与から 2 回目投与までの時間（投与時刻の記録がある 25 例の被験者で算出可能であった）の中央値は 48.00 時間（範囲：24.0～70.0 時間）であった．

2.7.6.3.2.4.2　有害事象

安全性の評価における観察期間は，OP-07 の初回投与日から最終投与 30 日後までとした．本試験の有害事象データベースは，DCF の日誌上で収集された MTX 毒性（下痢，悪心/嘔吐，神経学的毒性，腎毒性，口内炎，その他）及び OP-07 毒性（アレルギー，その他）に該当する有害事象，その他の有害事象，並びに施設から提供された様々な記録（DCF のコメント欄，施設からの退院記録，ドクターレター，経過記録など）に関する治験依頼者の医学的レビューから特定された有害事象の記録を用いた．記録された有害事象の中には発現日又は治験薬との因果関係が不明のものも存在したため，全ての有害事象について，OP-07 投与後に発現したものか否かを判定することはできなかった．したがって，本試験では，記録された有害事象を全て含めた解析，並びに，発現日が不明かつ OP-07 との因果関係がない有害事象を除外した解析の 2 つの解析により有害事象を要約した．以下の項では，記録された有害事象を全て含めた解析の結果を示した．

2.7.6.3.2.4.2.1　有害事象の発現状況

有害事象の概略を表 2.7.6.3.2.4.2.1-1 に示した．

安全性解析対象集団では，149 例中 131 例（87.9%）に有害事象が認められた．重篤な有害事象は 53 例（35.6%）に認められた．死亡した被験者は 18 例（12.1%）であった．

表 2.7.6.3.2.4.2.1-1　有害事象の概略（安全性解析対象集団）

	安全性解析対象集団 (n = 149) n (%)
全ての有害事象	131 (87.9)
全ての重篤な有害事象	53 (35.6)
死亡	18 (12.1)

引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 24

2.7.6.3.2.4.2.2　有害事象の発現割合

安全性解析対象集団で認められた全有害事象を表 2.7.6.3.2.4.2.2-1 に，MTX 毒性及びその他の毒性に関する有害事象（発現割合 2%以上）を表 2.7.6.3.4-2 に示した．

当該集団では，149 例中 131 例（87.9%）に有害事象が認められた．最も発現割合の高かった有害事象は腎障害 58 例（38.9%）であり，次いで悪心 44 例（29.5%），嘔吐 44 例（29.5%），口内炎 41 例（27.5%）及び下痢 25 例（16.8%）であった．最も発現割合が高かった腎障害は本試験における被験者の選択基準の腎機能異常に関連するものであり，その他の発現割合の高かった有害事象の大多数は，MTX 毒性として収集された有害事象であった．

表 2.7.6.3.2.4.2.2-1 全有害事象（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 (n = 149) n (%)
有害事象発現例数	131 (87.9)
胃腸障害	79 (53.0)
悪心	44 (29.5)
嘔吐	44 (29.5)
口内炎	41 (27.5)
下痢	25 (16.8)
腹痛	10 (6.7)
便秘	4 (2.7)
口腔内痛	2 (1.3)
腹部不快感	1 (0.7)
腹部膨満	1 (0.7)
上腹部痛	1 (0.7)
嚥下障害	1 (0.7)
膵炎	1 (0.7)
口の錯感覚	1 (0.7)
臨床検査	65 (43.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	12 (8.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	11 (7.4)
血中クレアチニン異常	11 (7.4)
血中クレアチニン増加	11 (7.4)
好中球数異常	9 (6.0)
ヘモグロビン異常	7 (4.7)
血小板数減少	7 (4.7)
ヘモグロビン減少	5 (3.4)
体重増加	5 (3.4)
白血球数減少	5 (3.4)
血中ビリルビン異常	4 (2.7)
腎クレアチニン・クリアランス減少	4 (2.7)
肝機能検査異常	4 (2.7)
血中アルブミン異常	3 (2.0)
血中カリウム異常	3 (2.0)
血中カリウム減少	3 (2.0)
体温上昇	3 (2.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)
血中ビリルビン増加	2 (1.3)
血中クレアチン異常	2 (1.3)
血中ブドウ糖異常	2 (1.3)
血中マグネシウム減少	2 (1.3)
血中リン増加	2 (1.3)
血圧上昇	2 (1.3)
駆出率減少	2 (1.3)
血液学的検査異常	2 (1.3)
プロトロンビン時間延長	2 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)
血中重炭酸塩異常	1 (0.7)
血中カルシウム減少	1 (0.7)
血中クロール減少	1 (0.7)
血中リン減少	1 (0.7)
血圧低下	1 (0.7)
血中ナトリウム	1 (0.7)

表 2.7.6.3.2.4.2.2-1 全有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 (n = 149) n (%)
臨床検査（続き）	
血中ナトリウム異常	1 (0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.7)
血中尿素異常	1 (0.7)
体温	1 (0.7)
脳スキャン異常	1 (0.7)
呼吸音異常	1 (0.7)
シトロバクター検査陽性	1 (0.7)
心エコー像異常	1 (0.7)
エンテロコッカス検査陽性	1 (0.7)
ギャロップ・リズム陽性	1 (0.7)
糸球体濾過率異常	1 (0.7)
ＩＮＲ異常	1 (0.7)
好中球数減少	1 (0.7)
プロトロンビン時間異常	1 (0.7)
尿比重増加	1 (0.7)
体重減少	1 (0.7)
白血球数増加	1 (0.7)
尿中白血球	1 (0.7)
腎および尿路障害	62 (41.6)
腎障害	58 (38.9)
腎不全	3 (2.0)
膀胱痙縮	1 (0.7)
失禁	1 (0.7)
腎結石症	1 (0.7)
尿閉	1 (0.7)
全身障害および投与局所様態	41 (27.5)
粘膜の炎症	13 (8.7)
発熱	9 (6.0)
死亡	5 (3.4)
浮腫	5 (3.4)
疼痛	5 (3.4)
疲労	4 (2.7)
無力症	2 (1.3)
限局性浮腫	2 (1.3)
末梢性浮腫	2 (1.3)
悪寒	1 (0.7)
熱感	1 (0.7)
歩行障害	1 (0.7)
注入部位血管外漏出	1 (0.7)
多臓器不全	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	33 (22.1)
貧血	14 (9.4)
血小板障害	11 (7.4)
好中球減少症	8 (5.4)
血小板減少症	8 (5.4)
白血球障害	4 (2.7)
発熱性好中球減少症	3 (2.0)
白血球減少症	2 (1.3)
血液障害	1 (0.7)
骨髄障害	1 (0.7)

表 2.7.6.3.2.4.2.2-1 全有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 (n = 149) n (%)
血液およびリンパ系障害（続き）	
骨髄機能不全	1 (0.7)
骨髄毒性	1 (0.7)
汎血球減少症	1 (0.7)
神経系障害	32 (21.5)
神経系障害	11 (7.4)
錯感覚	6 (4.0)
浮動性めまい	5 (3.4)
頭痛	5 (3.4)
傾眠	5 (3.4)
痙攣	3 (2.0)
脳症	3 (2.0)
振戦	3 (2.0)
失語症	1 (0.7)
灼熱感	1 (0.7)
脳虚血	1 (0.7)
昏睡	1 (0.7)
意識レベルの低下	1 (0.7)
味覚異常	1 (0.7)
嗜眠	1 (0.7)
片頭痛	1 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7)
会話障害	1 (0.7)
強直性間代性運動	1 (0.7)
刺激無反応	1 (0.7)
血管原性脳浮腫	1 (0.7)
視野欠損	1 (0.7)
代謝および栄養障害	26 (17.4)
低カリウム血症	10 (6.7)
低カルシウム血症	7 (4.7)
低マグネシウム血症	6 (4.0)
食欲減退	5 (3.4)
低アルブミン血症	4 (2.7)
低ナトリウム血症	4 (2.7)
高リン酸塩血症	3 (2.0)
高尿酸血症	3 (2.0)
水分過負荷	2 (1.3)
高カルシウム血症	2 (1.3)
高血糖	2 (1.3)
低血糖症	2 (1.3)
低リン酸血症	2 (1.3)
脱水	1 (0.7)
電解質失調	1 (0.7)
体液平衡失調	1 (0.7)
高カリウム血症	1 (0.7)
栄養障害	1 (0.7)
代謝性アシドーシス	1 (0.7)
代謝障害	1 (0.7)
血管障害	25 (16.8)
高血圧	14 (9.4)
低血圧	6 (4.0)

表 2.7.6.3.2.4.2.2-1 全有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 (n = 149) n (%)
血管障害（続き）	
潮紅	5 (3.4)
深部静脈血栓症	1 (0.7)
起立性高血圧	1 (0.7)
血栓症	1 (0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (13.4)
胸水	5 (3.4)
急性呼吸窮迫症候群	2 (1.3)
咳嗽	2 (1.3)
呼吸困難	2 (1.3)
鼻出血	2 (1.3)
肺障害	2 (1.3)
肺浸潤	2 (1.3)
呼吸障害	2 (1.3)
呼吸不全	2 (1.3)
誤嚥	1 (0.7)
低酸素症	1 (0.7)
口腔咽頭痛	1 (0.7)
肺水腫	1 (0.7)
肺毒性	1 (0.7)
ラ音	1 (0.7)
呼吸性アシドーシス	1 (0.7)
低音性連続性ラ音	1 (0.7)
咽喉刺激感	1 (0.7)
咽喉絞扼感	1 (0.7)
精神障害	13 (8.7)
不安	3 (2.0)
錯乱状態	3 (2.0)
うつ病	3 (2.0)
精神状態変化	3 (2.0)
不眠症	2 (1.3)
感情障害	1 (0.7)
激越	1 (0.7)
失見当識	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	12 (8.1)
カンジダ症	2 (1.3)
肺炎	2 (1.3)
敗血症	2 (1.3)
副鼻腔炎	2 (1.3)
尿路感染	2 (1.3)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.7)
クロストリジウム感染	1 (0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.7)
感染	1 (0.7)
限局性感染	1 (0.7)
好中球減少性敗血症	1 (0.7)
気道感染	1 (0.7)
敗血症性ショック	1 (0.7)
腸球菌性尿路感染	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	12 (8.1)
発疹	6 (4.0)

表 2.7.6.3.2.4.2.2-1 全有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 (n = 149) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）	
そう痒症	2 (1.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.7)
光線過敏性反応	1 (0.7)
皮膚障害	1 (0.7)
皮膚毒性	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)
心臓障害	7 (4.7)
急性心筋梗塞	1 (0.7)
不整脈	1 (0.7)
心房細動	1 (0.7)
徐脈	1 (0.7)
心不全	1 (0.7)
うっ血性心不全	1 (0.7)
洞性徐脈	1 (0.7)
頻脈	1 (0.7)
心室壁運動低下	1 (0.7)
心室性頻脈	1 (0.7)
外科および内科処置	5 (3.4)
濃厚赤血球輸血	4 (2.7)
気管内挿管	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.7)
背部痛	2 (1.3)
関節痛	1 (0.7)
側腹部痛	1 (0.7)
眼障害	3 (2.0)
霧視	2 (1.3)
眼乾燥	1 (0.7)
眼運動障害	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)
高ビリルビン血症	1 (0.7)
免疫系障害	1 (0.7)
過敏症	1 (0.7)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.7)
大腿骨骨折	1 (0.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)
悪性新生物進行	1 (0.7)
コーディングなし	1 (0.7)
コーディングなし	1 (0.7)

＊：同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，当該器官別大分類では 1 例として集計した．
・器官別大分類は発現割合が高い順に示し，各器官別大分類における基本語別の有害事象も発現割合が高い順に示した．
・OP-07 初回投与前から発現していたことが確認され，OP-07 投与後に悪化が認められなかった有害事象，又は OP-07 最終投与 30 日後以降に発現した有害事象は，要約から除外した．発現日不明の有害事象は要約に含めた．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 14.8.1a から一部改変

2.7.6.3.2.4.2.3　重症度別の有害事象

2 例以上に認められた重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象を表 2.7.6.3.2.4.2.3-1 に示した.

重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象は，149 例中 108 例（72.5%）に認められた．最も発現割合の高かった重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象は腎障害 40 例（26.8%）であり，次いで嘔吐 15 例（10.1%），悪心及び口内炎各 13 例（各 8.7%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常 10 例（6.7%），貧血 9 例（6.0%）並びに好中球数異常 8 例（5.4%）であった．腎障害は本試験における被験者の選択基準の腎機能異常に関連するものであり，その他の発現割合の高かった重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象の大多数は，MTX 毒性として収集された有害事象であった.

表 2.7.6.3.2.4.2.3-1 2 例以上に認められた重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 n (%) 全被験者 (n = 149)
有害事象発現例数	108 (72.5)
胃腸障害	32 (21.5)
悪心	13 (8.7)
嘔吐	15 (10.1)
口内炎	13 (8.7)
腹痛	4 (2.7)
臨床検査	53 (35.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	10 (6.7)
血中クレアチニン異常	5 (3.4)
血中クレアチニン増加	5 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	7 (4.7)
好中球数異常	8 (5.4)
ヘモグロビン異常	3 (2.0)
血小板数減少	2 (1.3)
血中ビリルビン異常	2 (1.3)
ヘモグロビン減少	2 (1.3)
体重増加	2 (1.3)
白血球数減少	3 (2.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	4 (2.7)
肝機能検査異常	3 (2.0)
血中リン増加	2 (1.3)
血中カリウム異常	2 (1.3)
血中カリウム減少	2 (1.3)
駆出率減少	2 (1.3)
腎および尿路障害	43 (28.9)
腎障害	40 (26.8)
腎不全	3 (2.0)
全身障害および投与局所様態	26 (17.4)
粘膜の炎症	4 (2.7)
発熱	5 (3.4)
死亡	5 (3.4)
浮腫	3 (2.0)
疼痛	2 (1.3)
疲労	3 (2.0)
無力症	2 (1.3)
血液およびリンパ系障害	26 (17.4)
貧血	9 (6.0)
血小板障害	6 (4.0)
好中球減少症	6 (4.0)
血小板減少症	3 (2.0)
白血球障害	3 (2.0)
発熱性好中球減少症	3 (2.0)
白血球減少症	2 (1.3)
神経系障害	15 (10.1)
神経系障害	4 (2.7)
浮動性めまい	2 (1.3)
頭痛	4 (2.7)
傾眠	5 (3.4)
脳症	3 (2.0)
振戦	2 (1.3)

表 2.7.6.3.2.4.2.3-1　2 例以上に認められた重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象（安全性解析対象集団）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 n (%) 全被験者 (n = 149)
代謝および栄養障害	19 (12.8)
低カリウム血症	6 (4.0)
低カルシウム血症	3 (2.0)
食欲減退	2 (1.3)
高リン酸塩血症	3 (2.0)
高尿酸血症	3 (2.0)
水分過負荷	2 (1.3)
血管障害	14 (9.4)
高血圧	7 (4.7)
低血圧	4 (2.7)
潮紅	2 (1.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	16 (10.7)
胸水	3 (2.0)
急性呼吸窮迫症候群	2 (1.3)
呼吸困難	2 (1.3)
肺障害	2 (1.3)
肺浸潤	2 (1.3)
呼吸障害	2 (1.3)
呼吸不全	2 (1.3)
精神障害	7 (4.7)
うつ病	2 (1.3)
精神状態変化	3 (2.0)
不眠症	2 (1.3)
感染症および寄生虫症	11 (7.4)
肺炎	2 (1.3)
敗血症	2 (1.3)
副鼻腔炎	2 (1.3)
尿路感染	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (2.7)
発疹	2 (1.3)
外科および内科処置	5 (3.4)
濃厚赤血球輸血	4 (2.7)

＊：同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，当該器官別大分類では 1 例として集計した．

・本表には，2 例以上に認められた重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の基本語別の有害事象（及びその器官別大分類）を示した．

引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 26

2.7.6.3.2.4.2.4　治験薬と因果関係がある有害事象

OP-07 と因果関係がある有害事象を表 2.7.6.3.2.4.2.4-1 に示した．本試験では，DCF の日誌上で OP-07 毒性として収集された有害事象を「OP-07 との因果関係がある有害事象」とし，MTX 毒性として収集された有害事象及びその他の有害事象については「OP-07 との因果関係がない有害事象」とした．また，医学的レビューから特定された有害事象については，OP-07 との因果関係を definite（明確），probably（たぶん，十中八九は），possible（ありそうな），unrelated（関係ない）又は unknown（不明）のいずれかで評価し，「明確」，「たぶん，十中八九は」，「ありそうな」と評価された事象を「OP-07 との因果関係がある有害事象」とした．

計 20 例（13.4%）に OP-07 と因果関係がある有害事象が認められた．最も発現割合の高かった OP-07 と因果関係がある有害事象は錯感覚 6 例（4.0%）であり，次いで潮紅 4 例（2.7%）であった．重症度が Grade 3 以上の OP-07 と因果関係がある有害事象は計 7 例（4.7%）に認められた．最も発現割合の高かった Grade 3 以上の OP-07 と因果関係がある有害事象は白血球数減少及びヘモグロビン減少各 2 例（各 1.3%）であった．

表 2.7.6.3.2.4.2.4-1　OP-07 と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 (n = 149) n (%)	
	Grade 3 以上の 有害事象	全有害事象
有害事象発現例数	7 (4.7)	20 (13.4)
神経系障害	1 (0.7)	8 (5.4)
錯感覚	0	6 (4.0)
灼熱感	0	1 (0.7)
意識レベルの低下	1 (0.7)	1 (0.7)
頭痛	0	1 (0.7)
感覚鈍麻	0	1 (0.7)
傾眠	1 (0.7)	1 (0.7)
振戦	0	1 (0.7)
臨床検査	4 (2.7)	6 (4.0)
血小板数減少	1 (0.7)	3 (2.0)
白血球数減少	2 (1.3)	3 (2.0)
ヘモグロビン減少	2 (1.3)	2 (1.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.7)	1 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.7)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	2 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.7)	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.7)
血液学的検査異常	0	1 (0.7)
好中球数異常	1 (0.7)	1 (0.7)
血管障害	1 (0.7)	6 (4.0)
潮紅	1 (0.7)	4 (2.7)
低血圧	0	2 (1.3)
胃腸障害	0	4 (2.7)
悪心	0	2 (1.3)
嘔吐	0	2 (1.3)
下痢	0	1 (0.7)
口の錯感覚	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	1 (0.7)
血小板障害	1 (0.7)	1 (0.7)
心臓障害	1 (0.7)	1 (0.7)
心室性頻脈	1 (0.7)	1 (0.7)
全身障害および投与局所様態	0	1 (0.7)
熱感	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (0.7)
過敏症	0	1 (0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (0.7)
咽喉刺激感	0	1 (0.7)
咽喉絞扼感	0	1 (0.7)

＊：同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，当該器官別大分類では 1 例として集計した．

・OP-07 初回投与前から発現していたことが確認され，OP-07 投与後に悪化が認められなかった有害事象，又は OP-07 最終投与 30 日後以降に発現した有害事象は，要約から除外した．

引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 27

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

2.7.6.3.2.4.3.1　死亡

死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.3.2.4.3.1-1 に示した．

本試験では，計 18 例（12.1%）の被験者が死亡した．このうち 7 例が OP-07 投与後 30 日後までの死亡，2 例が OP-07 投与後の経過日数が不明の死亡であった．

死亡時期は OP-07 投与後 1 週間以内（7 日目まで）が 4 例，OP-07 投与 30 日後以降が 9 例であった．

死亡に至った有害事象のうち，原資料に OP-07 との因果関係の記録がなく依頼者により因果関係が「不明」とされたものはあったが，因果関係ありと判断された事象はなかった．

死亡した被験者の詳細（経過）を 2.7.6.3.5 に示した．

表 2.7.6.3.2.4.3.1-1　死亡した被験者の一覧（登録された全被験者）（次頁に続く）

被験者番号/年齢（歳）/腫瘍の種類	MTX の投与量（g/m²）	OP-07 の投与量（U/kg）[投与日]	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1 [死亡日]	OP-07 との因果関係	重篤な有害事象/重要な有害事象		
					MedDRA 基本語	致死的又は非致死的	OP-07 初回投与から重篤な有害事象又は有害事象が発現するまでの日数*1 [発現日]
OP-07 最終投与後 30 日以内に死亡した被験者							
03-0248/5[redacted]/PCNSL	3.50	50.14 [12/31/[redacted]]	24/22 [01/21/翌年*]	関係ない	神経系障害	非致死的	3 [01/02/翌年*]
				関係ない	腎障害	非致死的	3 [01/02/翌年*]
				関係ない	死亡	致死的	22 [01/21/翌年*]
03-0250/7[redacted]/PCNSL	3.00	50.00 [01/10/[redacted]]	6/4 [01/13/同年*]	関係ない	白血球数減少	非致死的	1 [01/10/同年*]
				関係ない	腎障害	非致死的	2 [01/11/同年*]
				関係ない	多臓器不全	致死的	4 [01/13/同年*]
03-0275/4[redacted]/NHL	1.00	52.63 [07/15/[redacted]]	8/5 [07/19/同年*]	関係ない	エンテロコッカス検査陽性	致死的	不明
				不明	心室壁運動低下	非致死的	不明
				不明	駆出率減少	非致死的	不明
				不明	精神状態変化	非致死的	不明
				関係ない	口内炎	非致死的	1 [07/15/同年*]
				不明	敗血症性ショック	非致死的	3 [07/17/同年*]
				関係ない	神経系障害	非致死的	3 [07/17/同年*]
				ありそうな	心室性頻脈	非致死的	3 [07/17/同年*]
				不明	好中球減少性敗血症	致死的	5 [07/19/同年*]
				不明	徐脈	非致死的	5 [07/19/同年*]
				不明	呼吸障害	非致死的	5 [07/19/同年*]
				不明	低血圧	非致死的	5 [07/19/同年*]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2.4.3.1-1　死亡した被験者の一覧（登録された全被験者）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/腫瘍の種類	MTX の投与量 (g/m^2)	OP-07 の投与量 (U/kg) [投与日]	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1 [死亡日]	OP-07 との因果関係	重篤な有害事象/重要な有害事象		
					MedDRA 基本語	致死的又は非致死的	OP-07 初回投与から重篤な有害事象又は有害事象が発現するまでの日数*1 [発現日]
OP-07 最終投与後 30 日以内に死亡した被験者（続き）							
03-0293/5[redacted]/骨肉腫	9.17	20.83 [12/10/[redacted]] [12/12/同年*]	17/6 [12/17/同年*]	関係ない 関係ない 関係ない 関係ない 関係ない 関係ない 関係ない 関係ない	血液障害 発熱性好中球減少症 口内炎 腎障害 呼吸性アシドーシス 悪性新生物進行 呼吸性アシドーシス 死亡	非致死的 非致死的 非致死的 非致死的 致死的 致死的 非致死的 致死的	1 [12/10/同年*] 1 [12/10/同年*] 1 [12/10/同年*] 1 [12/10/同年*] 1 [12/10/同年*] 8 [12/17/同年*] 8 [12/17/同年*] 8 [12/17/同年*]
03-0303/6[redacted]/NHL	18.00	不明 [01/22/[redacted]]	12/7 [01/28/同年*]	関係ない 関係ない 不明	骨髄障害 心房細動 死亡	非致死的 非致死的 致死的	1 [01/22/同年*] 3 [01/24/同年*] 7 [01/28/同年*]
03-0308/4[redacted]/骨肉腫	16.00	24.10 [02/11/[redacted]] [02/13/同年*]	16/11 [02/23/同年*]	不明	死亡	致死的	13 [02/23/同年*]
03-0328/7[redacted]/PCNSL	3.50	32.28 [06/21/[redacted]]	21/19 [07/09/同年*]	不明 不明 不明 関係ない	急性心筋梗塞 うっ血性心不全 敗血症 腎障害	致死的 致死的 致死的 致死的	19 [07/09/同年*]*2 19 [07/09/同年*]*2 19 [07/09/同年*]*2 19 [07/09/同年*]*2

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2.4.3.1-1　死亡した被験者の一覧（登録された全被験者）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/腫瘍の種類	MTX の投与量 (g/m^2)	OP-07 の投与量 (U/kg) [投与日]	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1 [死亡日]	OP-07 との因果関係	重篤な有害事象/重要な有害事象		
					MedDRA 基本語	致死的又は非致死的	OP-07 初回投与から重篤な有害事象又は有害事象が発現するまでの日数*1 [発現日]
OP-07 最終投与 30 日後以降に死亡した被験者							
03-0231/8■/NHL	3.36	50.61 [08/12/■]	130/125 [12/14/同年*]	不明	嚥下障害	非致死的	不明
				不明	腸球菌性尿路感染	非致死的	不明
				不明	嗜眠	非致死的	不明
				不明	誤嚥	非致死的	不明
				関係ない	口内炎	非致死的	1 [08/12/同年*]
				関係ない	腎障害	非致死的	1 [08/12/同年*]
				関係ない	深部静脈血栓症	非致死的	16 [08/27/同年*]
				関係ない	血中甲状腺刺激ホルモン増加	非致死的	27 [09/07/同年*]
				不明	高カルシウム血症	非致死的	30 [09/10/同年*]
				不明	死亡	致死的	125 [12/14/同年*]
03-0256/6■/その他（陰茎扁平上皮癌）	1.50	33.78 [02/14/■]	46/42 [03/27/同年*]	関係ない	悪性新生物進行	致死的	42 [03/27/同年*]
03-0270/■/骨肉腫	20.00	50.00 [6/16/■]	525/523 [11/20/翌年*]	関係ない	下痢	非致死的	5 [06/20/同年*]
				関係ない	悪心	非致死的	5 [06/20/同年*]
				関係ない	嘔吐	非致死的	5 [06/20/同年*]
				不明	死亡	致死的	523 [11/20/翌年*]
03-0277/2■/その他*3	1.25	49.73 [07/27/■]	88/85 [10/19/同年*]	関係ない	悪性新生物進行	致死的	85 [10/19/同年*]
03-0292/8■/PCNSL	8.00	39.60 [12/08/■]	82/82 [02/28/翌年*]*4	不明	死亡	致死的	82 [02/28/翌年*]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2.4.3.1-1　死亡した被験者の一覧（登録された全被験者）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/腫瘍の種類	MTX の投与量 (g/m^2)	OP-07 の投与量 (U/kg) [投与日]	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1 [死亡日]	OP-07 との因果関係	重篤な有害事象/重要な有害事象		
					MedDRA 基本語	致死的又は非致死的	OP-07 初回投与から重篤な有害事象又は有害事象が発現するまでの日数*1 [発現日]
OP-07 最終投与 30 日後以降に死亡した被験者（続き）							
03-0325/	6.00	26.56	153/151	関係ない	アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	非致死的	1 [05/20/同年*]
7■/PCNSL		[05/20/■]	[10/17/同年*]	関係ない	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	非致死的	1 [05/20/同年*]
				関係ない	血中ビリルビン異常	非致死的	1 [05/20/同年*]
				関係ない	ヘモグロビン異常	非致死的	5 [05/24/同年*]
				関係ない	血小板障害	非致死的	7 [05/26/同年*]
				不明	死亡	致死的	151 [10/17/同年*]
03-0357/	0.80	28.21	86/85	関係ない	腎障害	非致死的	1 [11/10/同年*]
5■/PCNSL		[11/10/■]	[02/02/翌年*]	関係ない	疲労	非致死的	1 [11/10/同年*]
				関係ない	背部痛	非致死的	4 [11/13/同年*]
				関係ない	神経系障害	非致死的	13 [11/22/同年*]
				不明	死亡	致死的	85 [02/02/翌年*]
03-0392/	12.00	52.63	272/268	関係ない	口内炎	非致死的	1 [04/16/同年*]
1■/骨肉腫		[04/16/■] [04/18/同年*]	[01/10/翌年*]	関係ない	下痢	非致死的	6 [04/21/同年*]
				不明	死亡	致死的	270 [01/10/翌年*]
03-2670/	8.00	49.71	67/63	関係ない	死亡	致死的	63 [08/08/同年*]
7■/PCNSL		[06/07/■]	[08/08/同年*]				
OP-07 投与から死亡までの日数が報告されていない被験者							
03-0343/	4.69	不明*5	- / -	関係ない	好中球減少症	非致死的	不明
5■/PCNSL			[09/21/■]	関係ない	限局性感染	致死的	不明
				関係ない	気道感染	非致死的	不明
				関係ない	神経系障害	非致死的	不明
				関係ない	腎障害	非致死的	不明
				関係ない	呼吸不全	非致死的	不明

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2.4.3.1-1　死亡した被験者の一覧（登録された全被験者）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/腫瘍の種類	MTX の投与量（g/m²）	OP-07 の投与量（U/kg）[投与日]	MTX 投与から死亡までの日数/OP-07 最終投与から死亡までの日数*1 [死亡日]	OP-07 との因果関係	重篤な有害事象/重要な有害事象		
					MedDRA 基本語	致死的又は非致死的	OP-07 初回投与から重篤な有害事象又は有害事象が発現するまでの日数*1 [発現日]
OP-07 投与から死亡までの日数が報告されていない被験者（続き）							
03-0348/[redacted]/NHL	5.00	不明*5	-/- [不明]	関係ない 関係ない 関係ない 関係ない	骨髄毒性 粘膜の炎症 肺毒性 皮膚毒性	致死的 致死的 致死的 致死的	不明 不明 不明 不明

＊1：日数は「死亡日－OP-07 の最終投与日＋1」又は「発現日－OP-07 の初回投与日＋1」として算出した.
＊2：重篤な有害事象又は有害事象の消失日のみ記録されていたため，OP-07 初回投与から消失日までの日数を算出した.
＊3：その他は，縦隔転移性非セミノーマ胚細胞腫瘍を示す.
＊4：被験者番号 03-0292 では，死亡日は DCF の試験終了の頁に注釈として記録されていた.
＊5：被験者は OP-07 投与後の追跡記録を有していたが，投与に関する情報が確認できなかった.
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 28 から一部改変

2.7.6.3.2.4.3.2　重篤な有害事象

2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.3.2.4.3.2-1 に示した.

重篤な有害事象は 149 例中 53 例（35.6%）に認められた．器官別大分類別では臨床検査が最も多く，その大多数は血液学的異常及び代謝異常であった．基本語別で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は腎障害（11 例，7.4%）であり，次いで好中球数異常（7 例），好中球減少症及び死亡（各 5 例）及び血小板障害（3 例）であった．腎機能障害は本試験における被験者の選択基準の腎機能異常に関連するものであった．全ての重篤な有害事象を評価した結果，重篤な有害事象の大多数は HD-MTX 療法関連の代表的な毒性，又は基礎疾患の悪化を示すものであった.

OP-07 と因果関係がある重篤な有害事象（副作用）は 5 例（3.4%）に計 10 件認められた（被験者番号 03-0242 : ヘモグロビン減少，血小板数減少及び白血球数減少，被験者番号 03-0244 : アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，被験者番号 03-0274 : 意識レベルの低下及び傾眠，被験者番号 03-0275 : 心室性頻脈，被験者番号 03-0373 : 血小板障害及び好中球数異常）．このうち骨髄抑制・肝機能・腎機能関連の事象は，MTX の毒性から予測されるものであった．いずれの事象も治験責任医師により OP-07 投与に関連あるかもしれない（原疾患，併用薬及び急性腎不全とは関連あるかもしれない又はおそらく関連あり）と判断された．心室性頻脈は OP-07 投与 2 日後に認められ，その 2 日後に発現した好中球減少性敗血症により本被験者は死亡した．いずれの被験者でも OP-07 の投与回数は 1 回であった.

重篤な有害事象を発現した被験者の詳細（経過）を 2.7.6.3.5 に示した.

表 2.7.6.3.2.4.3.2-1　2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 (n = 149) n (%)
有害事象発現例数	53 (35.6)
臨床検査	24 (16.1)
好中球数異常	7 (4.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	2 (1.3)
血小板数減少	2 (1.3)
白血球数減少	2 (1.3)
腎および尿路障害	12 (8.1)
腎障害	11 (7.4)
血液およびリンパ系障害	13 (8.7)
好中球減少症	5 (3.4)
血小板障害	3 (2.0)
白血球減少症	2 (1.3)
白血球障害	2 (1.3)
全身障害および投与局所様態	8 (5.4)
死亡	5 (3.4)
神経系障害	6 (4.0)
神経系障害	2 (1.3)
傾眠	2 (1.3)
代謝および栄養障害	5 (3.4)
高尿酸血症	2 (1.3)
低カリウム血症	2 (1.3)
胃腸障害	3 (2.0)
口内炎	2 (1.3)
血管障害	2 (1.3)
低血圧	2 (1.3)

＊：同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，当該器官別大分類では 1 例として集計した.
・OP-07 初回投与前から発現していたことが確認され，OP-07 投与後に悪化が認められなかった有害事象, 又は OP-07 最終投与 30 日後以降に発現した有害事象は, 要約から除外した. 発現日不明の有害事象は要約に含めた.
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 29 から一部改変

2.7.6.3.2.4.3.3 重要な有害事象

（1）過敏症

潜在的な過敏症の事象が認められる被験者（Patients with Potential Hypersensitivity Reactions）16 例をプログラム検索により特定した．これらの被験者を特定した後で，被験者のプロファイル及び原資料を用いて特定の基本語に関する医学的レビューを実施し，各被験者の発現した事象が I 型，II 型又は III 型過敏症を示唆するものであるか検討した．医学的レビューにより潜在的な過敏症と判定された事象が認められた被験者は 7 例（15 件）であり，その一覧を表 2.7.6.3.2.4.3.3-1 に示した．

潜在的な I 型過敏症は 6 例で認められた．これらの被験者のうち 5 例で認められた事象はいずれも OP-07 投与後 2 日以内に発現した．残りの 1 例（被験者番号 03-0279）では，潜在的な I 型過敏症（発疹及び潮紅）の発現日及び消失日の記録がなかった．潜在的な I 型過敏症は，被験者番号 03-0236 で認められた潮紅（報告された持続時間は 2 日間であった）を除き，発現日及び消失日の記録からいずれも速やかに回復したことが確認された．本試験で認められた潜在的な I 型過敏症（基本語別）は，咽喉刺激感，咽喉絞扼感，潮紅，悪心，低血圧，発疹，口の錯感覚，熱感，頭痛及び錯感覚であった．呼吸困難又はアナフィラキシーが認められた被験者はいなかった．

潜在的な I 型過敏症の発現日及び消失日に関する記録がある被験者 5 例のうち，4 例は OP-07 投与を 1 回受け，1 例は OP-07 投与を 2 回受けた．OP-07 投与を 2 回受けた被験者（被験者番号 03-0244）では，2 回目投与当日に潜在的な I 型過敏症が発現した．その他の 4 例では，OP-07 初回投与後に潜在的な I 型過敏症が発現した．

潜在的な II 型過敏症を発現したと判定された被験者はいなかった．1 例は潜在的な III 型過敏症を発現したと判定された．当該被験者では，HD-MTX 療法施行の 5 日後にそう痒症が発現し，1 日間持続した．そう痒症の事象は DCF 上では MTX 毒性に該当する有害事象として報告された．皮疹は認められなかった．治験依頼者の医学専門家は，詳細な情報がないため，本事象が OP-07 に対する III 型過敏症である可能性を合理的に否定することはできないと判断した．

表 2.7.6.3.2.4.3.3-1　潜在的な過敏症と判定された事象が認められた被験者の一覧

被験者番号/年齢（歳）/腫瘍の種類	プログラム検索により特定された有害事象（基本語）	発現日/消失日	因果関係	CTC Grade	MTX 投与日/OP-07 投与日	処置	転帰	プログラムによる分類	最終的な過敏症分類/コメント
03-0226/5[redacted]/NHL	咽喉刺激感 咽喉絞扼感	18 Jul[redacted]/18 Jul 同年* 18 Jul同年*/18 Jul 同年*	たぶん，十中八九は たぶん，十中八九は	1 1	16 Jul同年*/ 18 Jul 同年*	なし*1	回復 回復	I 型 I 型	潜在的な I 型過敏症
03-0236/2[redacted]/骨肉腫	潮紅	08 Sep[redacted]/10 Sep 同年*	たぶん，十中八九は	1	07 Sep同年*/ 08 Sep 同年*	なし*1	不明	I 型	潜在的な I 型過敏症
03-0244/1[redacted]/骨肉腫	悪心 低血圧	16 Nov [redacted]/17 Nov 同年* 16 Nov同年*/17 Nov 同年*	たぶん，十中八九は たぶん，十中八九は	1 1	12 Nov同年*/ （2 回投与）： 14 Nov同年*, 16 Nov 同年*	なし*1	回復 回復	I 型 I 型	潜在的な I 型過敏症
03-0279/1[redacted]/ALL	発疹 潮紅	記録なし/記録なし 記録なし/記録なし	不明 不明	不明 不明	29 Jul[redacted]/ 01 Aug 同年*	なし*1	不明 不明	I 型 I 型	潜在的な I 型過敏症
03-0284/1[redacted]/骨肉腫	口の錯感覚 熱感 頭痛 錯感覚 錯感覚 潮紅	21 Sep[redacted]/21 Sep 同年* 21 Sep同年*/21 Sep 同年* 21 Sep同年*/21 Sep 同年* 21 Sep同年*/記録なし 21 Sep同年*/21 Sep 同年* 21 Sep同年*/21 Sep 同年*	ありそうな ありそうな たぶん，十中八九は ありそうな たぶん，十中八九は たぶん，十中八九は	不明 不明 2 不明 2 3	20 Sep同年*/ 21 Sep 同年*	デキサメタゾン（05 Oct 05～06 Oct 05），ジフェンヒドラミン（21 Sep 05）	回復 回復 回復 回復 回復 回復	I 型 I 型 I 型 I 型 I 型 I 型	潜在的な I 型過敏症
03-0329/5[redacted]/NHL	潮紅	01 Jul[redacted]/02 Jul 同年*	たぶん，十中八九は	1	28-29 Jun同年*/ 30 Jun 同年*	なし*1	不明	I 型	潜在的な I 型過敏症
03-0344/1[redacted]/ALL	そう痒症	20 Sep[redacted]/21 Sep 同年*	関係ない	2	15 Sep同年*/ （2 回投与）： 16 Sep 同年* 29 Sep同年**2	なし*1	回復	III 型	潜在的な III 型過敏症

*1：「なし」はステロイド，抗ヒスタミン薬及び非ステロイド性抗炎症薬を使用しなかったことを示す．
*2：DCF の記録から，2 回目投与が確認された．
引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 30 から一部改変

（2）高血圧

安全性解析対象集団では，高血圧の有害事象が認められた被験者は 13 例（8.7%），血圧上昇の有害事象が認められた被験者は 1 例（0.7%），高血圧と血圧上昇の有害事象が共に認められた被験者は 1 例（0.7%）であった．これらの有害事象はいずれも非重篤な有害事象であり，OP-07 との因果関係はないと判断された．

OP-07 投与が高血圧関連の事象（高血圧又は血圧上昇）に関連していると明確に結論することはできないが，高血圧関連の事象が認められた 15 例の被験者の大多数には交絡要因がなかった．本試験の被験者の臨床的状況を考慮すると，これらの高血圧関連の事象のほとんどは水分過負荷に次いで起こったものである可能性が考えられた．これらの被験者における降圧剤の使用状況によると，治療をしなくても長期的には症状が落ち着き治まる性質のあるものであり，高血圧関連の事象は容易に対処可能なものであると考えられた．

2.7.6.3.2.4.4 臨床検査

2.7.6.3.2.4.4.1 試験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査項目（ヘモグロビン，白血球数，好中球数及び血小板数）には，一過性の骨髄抑制と一致する変化が認められた．ヘモグロビンにはほとんど変化がなかったが，白血球数，好中球数及び血小板数の平均値及び中央値は OP-07 投与後に減少し，その後は投与 22 日目までに回復（血小板数）又はベースラインの正常値付近に戻った．ベースラインの白血球数及び好中球数は上昇していたが，この上昇はステロイドの併用投与を反映していると考えられた．血液学的検査項目の減少及び回復の推移は，少し前に施行された HD-MTX 療法とおおむね一致していた．

電解質（ナトリウム，カリウム，クロール及び重炭酸塩）には，顕著な変化は認められなかった．

肝機能検査項目（ALT，AST 及びビリルビン）の平均値は，ベースラインの時点で上昇していた．OP-07 投与後，トランスアミナーゼの平均値に著しい上昇が認められたが，これらの値は投与 22 日目までに徐々にベースライン値まで回復した．肝機能検査項目のベースラインにおける中央値には，平均値と同程度の上昇は認められなかった．これらの所見は，一部の被験者で MTX 誘発性の化学性肝炎が発症したことと一致していた．

2.7.6.3.2.4.4.2 個々の臨床的に重要な異常

（1）血液学的検査項目の変化

血液学的検査項目の CTC Grade がベースラインと比較して 2 Grade 以上悪化した被験者の要約を表 2.7.6.3.2.4.4.2-1 に示した．

ヘモグロビン値が 2 Grade 以上悪化した 36 例中 19 例（52.8%），白血球数が 2 Grade 以上悪化した 51 例中 27 例（52.9%），好中球数が 2 Grade 以上悪化した 4 例中 3 例（75.0%），並びに血小板数が 2 Grade 以上悪化した 44 例中 19 例（43.2%）では，最終評価時点（OP-07 最終投与後 30 日以内に実施）においても，各血液学的検査項目の CTC Grade はベースライ

ン以下に回復しなかった.

表 2.7.6.3.2.4.4.2-1　血液学的検査項目の CTC Grade がベースラインと比較して 2 Grade 以上悪化した被験者の要約（安全性解析対象集団）

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

引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 32 から一部改変

（2）ALT，AST 及びビリルビンの変化

肝機能検査項目の CTC Grade がベースラインと比較して 2 Grade 以上悪化した被験者の要約を表 2.7.6.3.2.4.4.2-2 に示した.

ALT が 2 Grade 以上悪化した 13 例中 10 例（76.9%），AST が 2 Grade 以上悪化した 12 例中 7 例（58.3%），並びにビリルビンが 2 Grade 以上悪化した 7 例中 2 例（28.6%）では，最終評価時点（OP-07 最終投与後 30 日以内に実施）においても，各肝機能検査項目の CTC Grade はベースライン以下に回復しなかった.

表 2.7.6.3.2.4.4.2-2　肝機能検査項目の CTC Grade がベースラインと比較して 2 Grade 以上悪化した被験者の要約（安全性解析対象集団）

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

引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 33 から一部改変

（3）ナトリウム，カリウム及び重炭酸塩の変化

OP-07 投与後に電解質検査項目の CTC Grade がベースラインと比較して 2 Grade 以上悪化した被験者は，ナトリウムは 134 例中 8 例（6.0%），カリウムは 134 例中 42 例（31.3%），重炭酸塩は 133 例中 5 例（3.8%）であった．ナトリウムが 2 Grade 以上悪化した 8 例中 3 例（37.5%），カリウムが 2 Grade 以上悪化した 42 例中 6 例（14.3%），並びに重炭酸塩が 2 Grade 以上悪化した 5 例中 1 例（20.0%）では，最終評価時点においても，各電解質検査項

目の CTC Grade はベースライン以下に回復しなかった.

（4）凝固検査項目（プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間）

凝固検査項目であるプロトロンビン時間及び PTT の評価は，ベースライン及び OP-07 投与 24 時間後に実施した．両時点でプロトロンビン時間を評価した被験者は 80 例，PTT を評価した被験者は 76 例であった．プロトロンビン時間延長（ベースラインと比較して 3 秒以上の延長と定義）が認められた被験者は 8 例であり，これらの 8 例中 2 例では PTT 延長（ベースラインと比較して 10 秒以上の延長と定義）も認められた. また, 別の 1 例では PTT 延長のみ認められた．これらの被験者のうち少なくとも 8 例には，凝固プロファイル異常の原因となる交絡要因（併用薬，ヘパリン化又は肝機能異常）が確認された．9 例のいずれの被験者においても，凝血異常又は出血障害に該当する有害事象は認められなかった.

2.7.6.3.2.4.5　バイタルサイン

2.7.6.3.2.4.5.1　試験期間を通してのバイタルサイン

バイタルサインの各測定項目（心拍数，収縮期及び拡張期血圧，呼吸数，並びに体温）の MTX 投与前から投与 22 日目までの変化量の平均値又は中央値に，臨床的に重要な傾向は認められなかった．最終評価時点における平均値及び中央値は，MTX 投与前の値とほぼ同様であった.

2.7.6.3.2.4.5.2　個々の臨床的に重要な異常

記録されたバイタルサインデータから, OP-07 投与に関連した臨床的に重要な変化を示す確かなエビデンスは得られなかった．OP-07 投与により一過性の，治療可能かつわずかな血圧上昇が生じる可能性は否定できなかったものの，バイタルサインデータに認められた血圧上昇，並びに有害事象として報告された高血圧及び血圧上昇については，個々の被験者が有する臨床的要因から説明可能であった.

2.7.6.3.2.4.6　安全性の結論

安全性解析対象集団（149 例）のうち，OP-07 の投与量及び体重に関する記録を有していた被験者（132 例）では，初回投与時の OP-07 の投与量の中央値は 48.73 U/kg（範囲：17.86～98.04 U/kg）であった．OP-07 投与を 1 回受けた被験者は 106 例（77.9%），2 回受けた被験者は 30 例（22.1%）であった．MTX 投与開始から OP-07 初回投与までの時間の中央値は 3 日（範囲：1～13 日）であった.

当該集団では，149 例中 131 例（87.9%）に有害事象が認められた．最も発現割合の高かった有害事象は腎障害 (38.9%) であり, 次いで悪心 (29.5%) , 嘔吐 (29.5%) , 口内炎 (27.5%) 及び下痢（16.8%）であった．腎障害は本試験における被験者の選択基準の腎機能異常に関連するものであり，その他の発現割合の高かった有害事象の大多数は，MTX 毒性として収集された有害事象であった.

重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象は，149 例中 108 例（72.5%）に認められた．最も発現割合の高かった重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象は腎障害（26.8%）であり，次いで嘔吐（10.1%），悪心及び口内炎（各 8.7%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常（6.7%），貧血（6.0%）並びに好中球数異常（5.4%）であった．

OP-07 と因果関係がある有害事象は 149 例中 20 例（13.4%）に認められた．最も発現割合の高かった OP-07 と因果関係がある有害事象は錯感覚（4.0%）であり，次いで潮紅（2.7%）であった. 重症度が Grade 3 以上の OP-07 と因果関係がある有害事象は 149 例中 7 例（4.7%）に認められた. 最も発現割合の高かった Grade 3 以上の OP-07 と因果関係がある有害事象は白血球数減少及びヘモグロビン減少（各 1.3%）であった．

本試験では，計 18 例の被験者が死亡した．7 例は OP-07 最終投与後 30 日以内に死亡し，9 例は OP-07 最終投与 30 日後以降に死亡した．また，残りの 2 例については，OP-07 投与から死亡までの日数が不明であった．これらの被験者で認められた死に至った重篤な有害事象には，OP-07 との因果関係が不明と報告されたものが多かったが，OP-07 と因果関係ありと報告されたものはなかった．これらの死亡例に関して臨床的調査を実施したところ，大多数の被験者には死因の記録がなかった．記録があった被験者の死因は，悪性疾患の進行，癌治療の合併症，又は併発疾患のいずれかであった．

重篤な有害事象は 149 例中 53 例（35.6%）に認められた．最も発現割合の高かった重篤な有害事象は腎障害（7.4%）であり，HD-MTX 療法による毒性と考えられた．全ての重篤な有害事象を評価した結果, 重篤な有害事象の大多数は HD-MTX 療法関連の代表的な毒性，又は，基礎疾患の悪化若しくは基礎疾患の治療に関連した合併症を示すものであった．

重要な有害事象として本試験では過敏症及び高血圧を検討した．潜在的な過敏症が認められる被験者 16 例をプログラム検索により特定した．医学的レビューにより潜在的な I 型過敏症と判定された事象は，6 例で確認された（咽喉刺激感，咽喉絞扼感，潮紅，悪心，低血圧，発疹，口の錯感覚，熱感，頭痛及び錯感覚）．いずれの被験者にも呼吸困難又はアナフィラキシーは認められなかった．これらの 6 例のうち，5 例は OP-07 投与を 1 回受け，1 例は OP-07 投与を 2 回受けた．潜在的な II 型過敏症を発現したと判定された被験者はいなかった．潜在的な III 型過敏症と判定された事象は 1 例で確認された（そう痒症）．潜在的な過敏症は, 発現日及び消失日の記録からいずれも 3 日以内に回復したことが確認された．高血圧の有害事象は 13 例（8.7%）に，血圧上昇の有害事象は 1 例（0.7%）に，高血圧と血圧上昇の両方の有害事象は 1 例（0.7%）に認められた．これらの有害事象はいずれも非重篤な有害事象であり，OP-07 との因果関係はないと判断された．本試験の被験者の臨床的状況を考慮すると，高血圧関連の事象（高血圧又は血圧上昇）のほとんどは水分過負荷に次いで起こったものである可能性が考えられた．本試験で認められた高血圧関連の事象は，降圧剤の使用状況によると，治療をしなくても長期的には症状が落ち着き治まる性質のあるものであり，薬物治療により容易に対処可能であると考えられた．

臨床検査値の評価においては，血液学的検査項目（ヘモグロビン，白血球数，好中球数及び血小板数）に一過性の骨髄抑制と一致する変化が認められた．血液学的検査項目の減少及

び回復の推移は，少し前に施行された HD-MTX 療法とおおむね一致していた．肝機能検査項目（ALT，AST 及びビリルビン）の経時的推移は，一部の被験者で MTX 誘発性の化学性肝炎が発症したことと一致していた．電解質（ナトリウム，カリウム，クロール及び重炭酸塩）の平均値又は中央値には，MTX 投与前から投与 22 日目までの経時的変化において，臨床的に重要な傾向は認められなかった．これらの検査項目の最終評価時点における平均値及び中央値は，MTX 投与前の値と同様であった．

OP-07 投与後に臨床検査項目の CTC Grade の変化（悪化）が認められた被験者のうち，少なくとも 1 つの血液学的検査項目がベースラインと比較して 2 Grade 以上悪化した被験者は合計 86 例であった．86 例中 51 例では，最終評価時点においても，少なくとも 1 つの血液学的検査項目の CTC Grade はベースライン以下に回復しなかった．少なくとも 1 つの肝機能検査項目がベースラインと比較して 2 Grade 以上悪化した被験者は合計 23 例であった．23 例中 15 例では, 最終評価時点においても, 少なくとも 1 つの肝機能検査項目の CTC Grade はベースライン以下に回復しなかった．プロトロンビン時間及び PTT の評価は，OP-07 投与前及び OP-07 投与 24 時間後に実施した．これらの凝固検査項目について臨床的調査を実施した結果, 合計 9 例の被験者でプロトロンビン時間又は PTT に著しい延長が認められた．これらの 9 例のうち 8 例には，交絡要因が存在した．9 例のいずれの被験者においても，出血性素因と一致する有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.3　結論

本試験では，HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延が認められる患者へのコンパッショネートユースとして OP-07 を 50 U/kg 静脈内投与したときの有効性, 安全性を評価した．

中央測定 MTX HPLC 解析集団 27 例から FDA の審査時に 5 例を除いた 22 例での主要評価項目である RSCIR 達成割合（95%信頼区間）は，45.5%（26.9%，65.3%）であり，22 例中 10 例が RSCIR を達成した．OP-07 投与後に血漿中 MTX 濃度が最初に 1.0 μmol/L 以下に低下するまでの時間は，最小値が 0.25 時間（15 分），最大値が 164.883 時間（6.87 日）であった．

また，中央測定 MTX HPLC 解析集団 27 例における主要評価項目である CIR 達成割合（95%信頼区間）は，51.9%（34.0%，69.3%）であった．CIR を達成した 14 例の血漿中 MTX 濃度初回測定時間はいずれも OP-07 投与後 60 分以内であり，14 例中 7 例（50.0%）では OP-07 投与後 15 分以内であった．ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L を超えていた 8 例はいずれも CIR を達成しなかったが，ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 50 μmol/L 以下であった被験者は，16 例中 13 例（81.3%）が CIR を達成した．OP-07 投与後に CIR を達成可能であるか否かは, ベースラインの血漿中 MTX 濃度に依存すると考えられた．

有効性の副次評価項目の結果は以下のとおりであった．

1）血漿中 MTX 濃度：中央測定 MTX HPLC 解析集団のうち投与前後の値を有する被験

者において，OP-07 初回投与後の血漿中 MTX 濃度の低下率は，全ての評価時点（投与 15 分後から 8 日後まで）において 97.34%以上（中央値）であった．OP-07 投与により血漿中 MTX 濃度は速やかに低下し,その効果は持続的であることが示された．

2）CIR 達成割合（施設内測定 MTX 解析集団，134 例）: CIR 達成割合（95%信頼区間）は 46.3%（38.1%，54.7%）であった．OP-07 投与 1 日後以降（DAMPA が血中から消失した後）の血漿中 MTX 濃度が全て 1 μmol/L 以下であった被験者の割合（95%信頼区間）は 52.2%（43.8%，60.5%）であった．これらは，中央測定 MTX HPLC 解析集団における CIR 達成割合と同様であった．

3）血漿中 MTX 濃度のリバウンド（中央測定 MTX HPLC 解析集団，27 例）: OP-07 投与後の最低値からのリバウンドが認められたのは 4 例（14.8%）であり，変化量の範囲は 1.439～2.492 μmol/L であった．4 例のうち 3 例ではリバウンド後 1 日以内に血漿中 MTX 濃度が測定されており，いずれも 1 μmol/L 以下であった．

4）sCr 濃度（腎機能評価可能集団，140 例）: MTX 投与前と比較して約 3.5 倍上昇していた sCr 濃度は，OP-07 投与の 5 日目までごくわずかに上昇したが，その後低下し，投与 8 日目までにはベースライン値未満まで回復した．

5）CTC Grade による sCr 濃度の回復割合及び回復までの時間：MTX 投与後に Grade 2 以上となり，ベースラインの時点でも Grade 2 以上であった被験者 135 例のうち，Grade 0 に回復した被験者は 37.0%，回復までの中央値は 20.0 日であった．Grade 0 又は 1 に回復した被験者は 65.2%，回復までの中央値は 11.0 日であった．

安全性解析対象集団において，有害事象は 149 例中 131 例（87.9%）に認められた．重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象は 108 例（72.5%）に認められ，主な有害事象は腎障害，嘔吐，悪心及び口内炎などであった．腎障害は本試験における被験者の選択基準の腎機能異常に関連するものであり，その他の発現割合の高かった有害事象の大多数は，MTX 毒性として収集された有害事象であった．OP-07 と因果関係がある有害事象は 20 例（13.4%）に認められ，主な事象は錯感覚（4.0%）及び潮紅（2.7%）であった．重篤な有害事象は 53 例（35.6%）に認められ，主な事象は腎障害（7.4%）であった．OP-07 と因果関係がある重篤な有害事象は 5 例(3.4%)に認められた. 死亡例は 18 例(12.1%)であったが，OP-07 投与に起因する死亡は認められなかった．

重要な有害事象として過敏症及び高血圧を検討した．潜在的な過敏症と判定された事象は 7 例に認められ，そのうち重症度が重度の有害事象は潮紅の 1 例 1 件であった．発現日及び消失日の記録からいずれの潜在的な過敏症も 3 日以内に回復した．高血圧関連の事象は 15 例に認められた．本試験の被験者の臨床的状況を考慮すると，高血圧関連の事象のほとんどは水分過負荷に次いで起こったものである可能性が考えられた．また，降圧剤の使用状況から，高血圧関連の事象は容易に対処可能なものであると考えられた．

以上より，HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延が認められる患者において腎機能障害のため毒性レベルに上昇していた血漿中 MTX 濃度は，OP-07 投与により速や

かに低下し，その効果は持続的であった．本試験では，2 回目投与の是非について，血漿中 MTX 濃度の低下にばらつきがあったため一定の見解は得られなかった．また，OP-07 投与の忍容性はおおむね良好であった．

2.7.6.3.4　付録

表 2.7.6.3.4-1　血漿中 MTX 濃度及びベースラインからの変化率の推移（中央測定 MTX HPLC 解析集団）（次頁に続く）

被験者番号/年齢（歳）/腫瘍の種類	（OP-07 の投与回数）OP-07 の投与量（U/kg）	ベースラインの MTX 濃度（μmol/L）	HPLC 法を用いて測定した血漿中 MTX 濃度（μmol/L）（ベースラインからの変化率（%））15 分	30 分	60 分	120 分	4 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日
ベースラインの MTX 濃度（μmol/L）が 1 μmol/L を超える被験者															
03-0223/2■/NHL	(1) 50.36	50.376	1.667 (-96.7)	-	0.192 (-99.6)	0.206 (-99.6)	-	0.094 (-99.8)	0.219 (-99.6)	0.493 (-99.0)	0.558 (-98.9)	0.464 (-99.1)	0.579 (-98.9)	0.356 (-99.3)	0.211 (-99.6)
03-0224/1■/骨肉腫	(1) 50.00	708.351	-	3.58 (-99.5)	5.88 (-99.2)	4.59 (-99.4)	-	3.026 (-99.6)	3.295 (-99.5)	-	-	-	-	-	-
	(2) 50.00（1 回目の投与の 48.17 時間後）		2.81 (-99.6)	-	2.665 (-99.6)	2.903 (-99.6)	-	3.134 (-99.6)	3.833 (-99.5)	3.359 (-99.5)	-	-	-	-	-
03-0226*1/5■/NHL	(1) 50.28	40.245	-	0.337 (-99.2)	-	0.299 (-99.3)	0.124 (-99.7)	0.05 (-99.9)	0.35 (-99.1)	0.59 (-98.5)	0.374 (-99.1)	0.133 (-99.7)	0.134 (-99.7)	0.05 (-99.9)	0.05 (-99.9)
03-0228/4■/骨肉腫	(1) 50.42	361.694	-	-	4.643 (-98.7)	-	-	4.556*2 (-98.7)	3.228 (R) (-99.1)	-	-	-	-	-	-
	(2) 50.42（1 回目の投与の 49.5 時間後）		-	-	-	-	-	1.883*2 (R) (-99.5)	0.576*2 (-99.8)	0.301*2 (-99.9)	0.596*2 (-99.8)	0.663*2 (-99.8)	0.605*2 (-99.8) 0.434 (-99.9)	-	-
03-0232/1■/その他（筋線維芽細胞性腫瘍）	(1) 45.71	8.569	-	0.05 (-99.4)	0.05 (-99.4)	0.05 (-99.4)	-	0.05 (-99.4)	0.383 (-95.5)	0.294 (-96.6)	0.234 (-97.3)	0.307 (-96.4)	0.138 (-98.4)	0.181 (-97.9)	1.044 (-87.8)
03-0233*1/8■/PCNSL	(1) 50.00	6.156	0.05 (-99.2)	-	0.05 (-99.2)	0.052 (-99.2)	-	0.05*2 (-99.2)	0.05 (-99.2)	0.05 (-99.2)	-	-	-	-	-
03-0235*1/7■/PCNSL	(1) 50.00	41.662	0.067 (-99.8)	-	0.067 (-99.8)	0.06 (-99.9)	-	0.05 (-99.9)	0.05 (-99.9)	0.44 (-98.9)	0.531 (-98.7)	-	0.375 (-99.1)	0.05 (-99.9)	0.192 (-99.5)

表 2.7.6.3.4-1　血漿中 MTX 濃度及びベースラインからの変化率の推移（中央測定 MTX HPLC 解析集団）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/腫瘍の種類	（OP-07 の投与回数）OP-07 の投与量（U/kg）	ベースラインの MTX 濃度（μmol/L）	HPLC 法を用いて測定した血漿中 MTX 濃度（μmol/L）（ベースラインからの変化率（%））15 分	30 分	60 分	120 分	4 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日
03-0239/1■/骨肉腫	(1) 51.72	41.753	0.19 (-99.5)	-	0.186 (-99.6)	0.165 (-99.6)	-	0.05 (-99.9)	0.537 (-98.7)	1.489 (R) (-96.4)	1.301 (R) (-96.9)	0.751 (-98.2)	0.305 (-99.3)	0.113 (-99.7)	0.056 (-99.9)
03-0240*1/2■/骨肉腫	(1) 51.70	37.828	0.3 (-99.2)	-	0.341 (-99.1)	0.311 (-99.2)	-	0.212 (-99.4)	0.214 (-99.4)	0.18 (-99.5)	0.198 (-99.5)	0.128 (-99.7)	0.402 (-98.9)	0.209 (-99.4)	0.15 (-99.6)
03-0243/1■/骨肉腫	(1) 50.00	628.729	-	1.434 (-99.8)	2.033 (-99.7)	1.561 (-99.8)	-	-	2.025 (-99.7)	-	-	-	-	-	-
	(2) 50.00 (1 回目投与の 48.3 時間後)		-	-	1.643 (-99.7)	-	1.132 (-99.8)	0.358 (-99.9)	-	-	-	-	-	-	-
03-0244/1■/骨肉腫	(1) 52.08	507.417	0.869 (-99.8)	-	0.77 (-99.8)	1.106 (-99.8)	-	0.493 (-99.9)	0.406 (-99.9)	-	-	-	-	-	-
	(2) 52.08 (1 回目投与の 48.0 時間後)		0.476 (-99.9)	-	0.22 (-100.0)	0.348 (-99.9)	-	0.05 (-100.0)	0.181 (-100.0)	0.879 (-99.8)	0.428 (-99.9)	0.11 (-100.0)	0.05 (-100.0)	-	-
03-0252/2■/NHL	(1) 48.61	286.192	-	1.344 (-99.5)	0.929 (-99.7)	0.622 (-99.8)	-	0.093 (-100.0)	0.05*2 (-100.0)	-	-	-	-	-	-
	(2) 55.56 (1 回目投与の 48.23 時間後)		-	-	0.05 (-100.0)	0.05 (-100.0)	-	0.05 (-100.0)	0.05 (-100.0)	0.242 (-99.9)	0.214 (-99.9)	0.05 (-100.0)	-	-	-
03-0259*1/4■/ALL	(1) 39.41	11.195	0.05 (-99.6)	-	0.051 (-99.5)	0.096 (-99.1)	-	0.05*2 (-99.6)	0.056 (-99.5)	0.065 (-99.4)	0.143 (-98.7)	0.127 (-98.9)	0.101 (-99.1)	-	0.05 (-99.6)
03-0263*1/1■/ALL	(1) 50.00	36.35	0.34 (-99.1)	-	0.307 (-99.2)	0.297 (-99.2)	-	0.05*2 (-99.9)	0.274 (-99.2)	0.947 (-97.4)	0.726 (-98.0)	0.13 (-99.6)	0.159 (-99.6)	0.143 (-99.6)	-

表 2.7.6.3.4-1　血漿中 MTX 濃度及びベースラインからの変化率の推移（中央測定 MTX HPLC 解析集団）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/腫瘍の種類	（OP-07 の投与回数）OP-07 の投与量（U/kg）	ベースラインの MTX 濃度（μmol/L）	HPLC 法を用いて測定した血漿中 MTX 濃度（μmol/L）（ベースラインからの変化率（%））15 分	30 分	60 分	120 分	4 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日
03-0265*1/4■/NHL	(1) 51.47	21.476	0.131 (-99.4)	-	0.05 (-99.8)	0.05 (-99.8)	-	0.05 (-99.8)	0.05 (-99.8)	0.113 (-99.5)	0.05 (-99.8)	0.122 (-99.4)	-	0.05 (-99.8)	0.05 (-99.8)
03-0270*1/■/骨肉腫	(1) 50.00	8.116	0.05 (-99.4)	-	0.05 (-99.4)	0.05 (-99.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-0279*1/1■/ALL	(1) 50.00	3.902	0.05 (-98.7)	-	0.05 (-98.7)	0.05 (-98.7)	-	0.05 (-98.7)	0.05 (-98.7)	0.156 (-96.0)	0.146 (-96.3)	0.171 (-95.6)	0.105 (-97.3)	0.084 (-97.8)	0.119 (-97.0)
03-0280/1■/骨肉腫	(1) 50.30	57.078	0.2 (-99.6)	-	0.261 (-99.5)	0.237 (-99.6)	-	0.05 (-99.9)	1.613 (R) (-97.2)	2.542 (R) (-95.5)	1.641 (R) (-97.1)	0.613 (-98.9)	0.335 (-99.4)	0.222 (-99.6)	0.1 (-99.8)
03-0284/1■/骨肉腫	(1) 50.00	500.444	2.717 (-99.5)	-	3.25 (-99.4)	4.619 (-99.1)	-	1.692 (-99.7)	1.337 (-99.7)	2.089 (-99.6)	2.224 (-99.6)	2.116 (-99.6)	1.483 (-99.7)	0.87 (-99.8)	0.358 (-99.9)
03-2670*1/7■/PCNSL	(1) 49.71	12.069	0.095 (-99.2)	-	0.054 (-99.6)	0.068 (-99.4)	-	0.05 (-99.6)	0.05 (-99.6)	0.15 (-98.8)	0.244 (-98.0)	0.218 (-98.2)	0.239 (-98.0)	0.291 (-97.6)	0.185 (-98.5)
ベースラインの MTX 濃度（μmol/L）が 1 μmol/L 未満又は不明の被験者															
03-0236*1/2■/骨肉腫	(1) 50.52	0.05	-	-	0.05 (0.0)	0.05 (0.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-0245/1■/骨肉腫	(1) 48.78	不明	521.753*2 (-)	-	2.345 (-)	4.615 (-)	-	2.334 (-)	-	-	-	-	-	-	-
	(2) 48.78（1 回目投与の 48.02 時間後）		1.75 (-)	-	1.849 (-)	2.07 (-)	-	-	-	0.52 (-)	-	-	-	0.625*2 (-) 0.539 (-)	-
03-0249*1/7■/その他（軟骨肉腫）	(1) 50.00	不明	-	-	0.37*2 (-)	0.325 (-)	0.397 (-)	0.091 (-)	0.05 (-)	0.195 (-)	0.34 (-)	0.755 (-)	0.557 (-)	0.433 (-)	0.216 (-)
03-0255/1■/骨肉腫	(1) 50.63	不明	-	18.738*2 (-)	0.093 (-)	0.05 (-)	-	0.05 (-)	0.25 (-)	1.608 (R) (-)	1.079*2 (R) (-)	0.716 (-)	0.525 (-)	0.276 (-)	-

表 2.7.6.3.4-1　血漿中 MTX 濃度及びベースラインからの変化率の推移（中央測定 MTX HPLC 解析集団）（続き）

被験者番号/年齢（歳）/腫瘍の種類	（OP-07 の投与回数）OP-07 の投与量（U/kg）	ベースラインの MTX 濃度（μmol/L）	HPLC 法を用いて測定した血漿中 MTX 濃度（μmol/L）（ベースラインからの変化率（%））15 分	30 分	60 分	120 分	4 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日
03-0260/1■/NHL	(1) 50.00	0.05	3.47 (6840.0)	-	0.05 (0.0)	0.05 (0.0)	-	0.05 (0.0)	0.05 (0.0)	0.263 (426.0)	0.363 (626.0)	0.303 (506.0)	0.179 (258.0)	0.134 (168.0)	0.137 (174.0)
03-0268*1/1■/NHL	(1) 44.64	0.999	-	0.05 (-95.0)	-	0.05 (-95.0)	0.05 (-95.0)	0.235 (-76.5)	0.265 (-73.5)	0.202 (-79.8)	0.178 (-82.2)	-	-	-	-
03-0274*1/6■/PCNSL	(1) 49.63	0.656	0.05 (-92.4)	-	0.084 (-87.2)	0.057 (-91.3)	-	0.05 (-92.4)	0.05 (-92.4)	0.307*2 (-53.2)	-	0.105 (-84.0)	0.128 (-80.5)	0.12 (-81.7)	0.074 (-88.7)

(R)：リバウンド
＊1：CIR を達成した被験者
＊2：同じ時点で複数の MTX 濃度測定値がある場合，最も高い値のみを表示した．ただし，最終評価時点では全ての値を測定時間順に表示した．
・定量下限未満の測定値は，一律 0.05 μmol/L として表示した．
引用元：5.3.5.2-2 の Listing 16.2.2（pr001-cln-006-e3-16-2-04），16.4.3（pr001-cln-006-e3-16-2-05），16.5.1.1（pr001-cln-006-e3-16-2-06）から一部改変

表 2.7.6.3.4-2 MTX 毒性及びその他の毒性に関する有害事象：発現割合 2%以上（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 (n = 149) n (%)			
	MTX 毒性として収集された有害事象	MTX 毒性以外の有害事象		全有害事象
		OP-07 毒性又はその他の毒性として収集された有害事象	医学的レビューで特定された有害事象	
有害事象発現例数	103 (69.1)	50 (33.6)	67 (45.0)	131 (87.9)
胃腸障害	67 (45.0)	10 (6.7)	16 (10.7)	79 (53.0)
悪心	34 (22.8)	4 (2.7)	6 (4.0)	44 (29.5)
嘔吐	34 (22.8)	3 (2.0)	8 (5.4)	44 (29.5)
口内炎	40 (26.8)	0	1 (0.7)	41 (27.5)
下痢	23 (15.4)	1 (0.7)	3 (2.0)	25 (16.8)
腹痛	3 (2.0)	5 (3.4)	2 (1.3)	10 (6.7)
便秘	1 (0.7)	3 (2.0)	0	4 (2.7)
臨床検査	25 (16.8)	15 (10.1)	40 (26.8)	65 (43.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	7 (4.7)	3 (2.0)	2 (1.3)	12 (8.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	6 (4.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	11 (7.4)
血中クレアチニン異常	7 (4.7)	2 (1.3)	3 (2.0)	11 (7.4)
血中クレアチニン増加	2 (1.3)	0	9 (6.0)	11 (7.4)
好中球数異常	3 (2.0)	2 (1.3)	6 (4.0)	9 (6.0)
ヘモグロビン異常	5 (3.4)	2 (1.3)	1 (0.7)	7 (4.7)
血小板数減少	0	0	7 (4.7)	7 (4.7)
ヘモグロビン減少	0	0	5 (3.4)	5 (3.4)
体重増加	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (3.4)
白血球数減少	0	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (3.4)
血中ビリルビン異常	3 (2.0)	0	2 (1.3)	4 (2.7)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.7)	0	3 (2.0)	4 (2.7)
肝機能検査異常	4 (2.7)	0	0	4 (2.7)
血中アルブミン異常	0	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)
血中カリウム異常	1 (0.7)	2 (1.3)	0	3 (2.0)
血中カリウム減少	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
体温上昇	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
腎および尿路障害	57 (38.3)	2 (1.3)	5 (3.4)	62 (41.6)
腎障害	57 (38.3)	0	2 (1.3)	58 (38.9)
腎不全	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (2.0)
全身障害および投与局所様態	4 (2.7)	14 (9.4)	27 (18.1)	41 (27.5)
粘膜の炎症	1 (0.7)	1 (0.7)	11 (7.4)	13 (8.7)
発熱	0	5 (3.4)	4 (2.7)	9 (6.0)
死亡	0	1 (0.7)	4 (2.7)	5 (3.4)
浮腫	2 (1.3)	0	3 (2.0)	5 (3.4)
疼痛	0	5 (3.4)	0	5 (3.4)
疲労	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.7)
血液およびリンパ系障害	17 (11.4)	4 (2.7)	16 (10.7)	33 (22.1)
貧血	8 (5.4)	1 (0.7)	6 (4.0)	14 (9.4)
血小板障害	4 (2.7)	2 (1.3)	6 (4.0)	11 (7.4)
好中球減少症	7 (4.7)	1 (0.7)	0	8 (5.4)
血小板減少症	4 (2.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	8 (5.4)
白血球障害	3 (2.0)	0	1 (0.7)	4 (2.7)
発熱性好中球減少症	2 (1.3)	0	1 (0.7)	3 (2.0)

表 2.7.6.3.4-2　MTX 毒性及びその他の毒性に関する有害事象：発現割合 2%以上（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類* 基本語	安全性解析対象集団 (n = 149) n (%)			
	MTX 毒性として収集された有害事象	MTX 毒性以外の有害事象		全有害事象
		OP-07 毒性又はその他の毒性として収集された有害事象	医学的レビューで特定された有害事象	
神経系障害	15 (10.1)	12 (8.1)	10 (6.7)	32 (21.5)
神経系障害	10 (6.7)	0	1 (0.7)	11 (7.4)
錯感覚	0	6 (4.0)	1 (0.7)	6 (4.0)
浮動性めまい	2 (1.3)	3 (2.0)	0	5 (3.4)
頭痛	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (3.4)
傾眠	1 (0.7)	0	4 (2.7)	3 (2.0)
痙攣	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)
脳症	1 (0.7)	0	2 (1.3)	3 (2.0)
代謝および栄養障害	11 (7.4)	6 (4.0)	16 (10.7)	26 (17.4)
低カリウム血症	3 (2.0)	3 (2.0)	4 (2.7)	10 (6.7)
低カルシウム血症	4 (2.7)	0	4 (2.7)	7 (4.7)
低マグネシウム血症	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	6 (4.0)
食欲減退	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	5 (3.4)
低アルブミン血症	3 (2.0)	1 (0.7)	0	4 (2.7)
低ナトリウム血症	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.7)
高リン酸塩血症	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
高尿酸血症	0	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)
血管障害	11 (7.4)	11 (7.4)	6 (4.0)	25 (16.8)
高血圧	11 (7.4)	2 (1.3)	2 (1.3)	14 (9.4)
低血圧	0	4 (2.7)	2 (1.3)	6 (4.0)
潮紅	0	4 (2.7)	1 (0.7)	5 (3.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (5.4)	6 (4.0)	8 (5.4)	20 (13.4)
胸水	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (3.4)
精神障害	4 (2.7)	3 (2.0)	7 (4.7)	13 (8.7)
不安	0	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)
錯乱状態	3 (2.0)	0	0	3 (2.0)
うつ病	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (2.0)
精神状態変化	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.0)	4 (2.7)	5 (3.4)	12 (8.1)
発疹	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (2.0)	6 (4.0)

＊：同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，当該器官別大分類では 1 例として集計した．

・本表には，全有害事象の欄において発現割合が 2%以上の基本語別の有害事象（及びその器官別大分類）を示した．また，各有害事象について MTX 毒性として収集された有害事象及びその他の有害事象の発現例数（%）を示した．

引用元：5.3.5.2-2（pr001-cln-006）の Table 25 から一部改変

2.7.6.3.5 重篤な有害事象の叙述

2.7.6.3.5.1 死亡

被験者番号：03-0231
重篤な有害事象：死亡
本被験者 03-0231（米国）は 8■ 歳男性であり，大量メトトレキサート療法後にメトトレキサートの排泄が遅延した患者を対象とし，OP-07 を救援療法とする PR001-CLN-006 試験（コンパッショネートユース試験）に組み入れられた．本被験者は非ホジキン B 細胞性リンパ腫及び大細胞型 B 細胞性バーキットリンパ腫を有し，OP-07 投与 125 日後に原因不明により死亡した． 病歴の報告なし．全身状態についての報告なし．本有害事象発現前の併用薬についての報告なし． 20■ 年 8 月 6 日，メトトレキサート 1,116 mg の急速投与及び約 24 時間かけて 5,133.6 mg の点滴静脈内投与（総量 3.36 g/m²）及びロイコボリン救援療法を受けた． 同年* 8 月 11 日，血清クレアチニン値が 3.9 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 8 月 12 日に OP-07 を 3,750 U（50.61 U/kg）静脈内投与した． 同年* 12 月 14 日，原因不明により死亡した． 死亡と OP-07 投与との因果関係に関する治験責任医師による評価は入手していないため，治験依頼者は，本事象と治験薬との関連について「不明」と記録した．治験依頼者は，死亡を Grade 5 とした．

被験者番号：03-0248
重篤な有害事象：腎障害，神経系障害，死亡
本被験者 03-0248（米国）は 5■ 歳男性であり，大量メトトレキサート療法後にメトトレキサートの排泄が遅延した患者を対象とし，OP-07 を救援療法とする PR001-CLN-006 試験（コンパッショネートユース試験）に組み入れられた．本被験者は中枢神経系リンパ腫を有し，OP-07 投与 2 日後に重篤な詳細不明の腎障害及び詳細不明の神経系障害を発現し，21 日後に死亡した． 病歴の報告なし．全身状態についての報告なし．本有害事象発現前の併用薬は，フロセミド，ピペラシリン・タゾバクタム及びバンコマイシンであった． 20■ 年 12 月 29 日，メトトレキサート（3.5 g/m²，2 時間）の点滴静脈内投与及びロイコボリン救援療法を受けた．

同年* 12 月 30 日，血清クレアチニン値が 3.1 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年* 12 月 31 日に OP-07 を 3,500 U（50.14 U/kg）静脈内投与した．

同年* 12 月 30日，メトトレキサートの毒性である詳細不明の腎障害が発現した（Grade 2）．

同年* 12 月 31 日，腎障害は Grade 3 に悪化し，他のメトトレキサートの毒性である詳細不明の神経系障害が発現した．同日，両事象は非重篤な事象として報告された．

翌年* 1 月 2 日，腎障害及び神経系障害は，Grade 4 に悪化し，重篤な事象とみなされた．関連する臨床検査値を以下の表に示す．治療についての報告なし．

翌年* 1 月 4 日，神経系障害は Grade 2 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

翌年* 1 月 5 日，神経系障害は回復した．

翌年* 1 月 6 日，クレアチニン値 3.8 mg/dL で退院し，在宅ホスピスケアとなった．腎障害の転帰の報告なし．

翌年* 1 月 6 日より後の臨床検査値の報告なし．

翌年* 1 月 21 日，死亡した．治験責任医師は，死亡は菌状息肉症と「おそらく関連あり」，メトトレキサートによる腎障害と「関連あるかもしれない」と判断した．

治験責任医師は，腎障害，神経系障害及び死亡は，OP-07 投与と「関連なし」と判断し，重篤な腎障害及び神経系障害は Grade 4，死亡は Grade 5 と判断した．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果	
	クレアチニン (mg/dL)	血中尿素窒素 (mg%)
同年* 12 月 29 日*2	0.9	12
同年* 12 月 30 日*2	3.1	25
同年* 12 月 31 日	4.1	31
翌年* 1 月 1 日	5.4	36
翌年* 1 月 2 日	3.0	18
翌年* 1 月 3 日	3.0	14
翌年* 1 月 4 日	2.8	10
翌年* 1 月 5 日	2.7	9
翌年* 1 月 6 日	3.8	18

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07 投与前値．

被験者番号：03-0250

重篤な有害事象：白血球数減少，腎障害，多臓器不全

本被験者 03-0250（米国）は 7[redacted] 歳男性であり，大量メトトレキサート療法後にメトトレキサートの排泄が遅延した患者を対象とし，OP-07 を救援療法とする PR001-CLN-006 試験（コンパッショネートユース試験）に組み入れられた．本被験者は中枢神経系リンパ腫を有し，OP-07 投与日に白血球数減少，1 日後に腎障害，3 日後に多臓器不全（いずれも重篤な事象）を発現し，死亡した．

病歴の報告なし．全身状態についての報告なし．本有害事象発現前の併用薬は，デキサメタゾン及びフルコナゾールであった．20[redacted] 年 1 月 9 日に血小板輸血を受けた．

同年* 1 月 7 日，メトトレキサート（3.0 g/m^2，3 時間）の点滴静脈内投与及びロイコボリン救援療法を受けた．

同年* 1 月 9 日，血清クレアチニン値が 3.4 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年* 1 月 10 日に OP-07 を 4,680 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 1 月 10 日，重篤な白血球数減少が発現した．

同年* 1 月 11 日，（メトトレキサートの毒性と考えられる）詳細不明の重篤な腎障害が発現した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．

同年* 1 月 11 日に透析を開始した．

白血球数減少及び腎障害の転帰日は，同年* 1 月 12 日と記載されていたが，転帰は不明であった．

同年* 1 月 12 日，本被験者は米国からホンジュラスに帰国したと報告された．

同年* 1 月 13 日，重篤な多臓器不全を発現し，死亡した．治験責任医師は，死亡は明らかに原疾患と「関連あり」と報告した．

治験責任医師は，白血球数減少，腎障害及び多臓器不全は，OP-07 投与と「関連なし」，重篤な白血球数減少及び腎障害は Grade 4，多臓器不全は Grade 5 と判断した．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果				
	白血球数 (x10^3)	Polys (%)	クレアチニン (mg/dL)	クレアチニンクリアランス (不明)	血中尿素窒素 (mg%)
メトトレキサート投与前*2	-	-	1.6	51.12	-
メトトレキサート投与後*2	-	-	4.8	17.06	-
同年* 1 月 7 日*2	6.8	94	1.6	-	66
同年* 1 月 8 日*2	2.6	88	1.7	-	58

同年*1月9日*2	1.1	96	3.4	-	82
同年*1月10日	0.5	88 96	4.8	12.0	98
同年*1月11日	0.1	62 100	5.9	9.0	113
同年*1月12日	0.2	34	5.1	11.0	90

＊1：基準値の報告なし.
＊2：OP-07 投与前値.
-：報告なし.

被験者番号：03-0256

重篤な有害事象：悪性新生物進行

本被験者 03-0256（米国）は6■歳男性であり，大量メトトレキサート療法後にメトトレキサートの排泄が遅延した患者を対象とし，OP-07 を救援療法とする PR001-CLN-006 試験（コンパッショネートユース試験）に組み入れられた．本被験者は陰茎癌を有し，OP-07 投与 42 日後に悪性新生物進行により死亡した.

病歴の報告なし．全身状態についての報告なし．本有害事象発現前の併用薬の報告なし.

20■年2月10日，メトトレキサート（1.5 g/m², 4時間）の点滴静脈内投与及びロイコボリン救援療法を受けた.

同年*2月13日，血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL（基準値：報告なし）となり,同年*2月14日に OP-07 を 5,250 U（33.78 U/kg）静脈内投与した.

同年*3月27日，悪性新生物進行により死亡した.

治験責任医師は，悪性新生物進行は OP-07 投与と「関連なし」，死亡を Grade 5 と判断した.

被験者番号：03-0270

重篤な有害事象：死亡

本被験者 03-0270（米国）は■歳女性であり，大量メトトレキサート療法後にメトトレキサートの排泄が遅延した患者を対象とし，OP-07 を救援療法とする PR001-CLN-006 試験（コンパッショネートユース試験）に組み入れられた．本被験者は骨肉種を有し，OP-07 投与 523 日後に原因不明により死亡した.

病歴の報告なし．全身状態についての報告なし．本有害事象発現前の併用薬についての報告なし.

20■ 年 6 月 13 日，メトトレキサート（20.0 g/m², 約 4 時間）の点滴静脈内投与及びロイコボリン救援療法を受けた．

同年* 6 月 14 日，血清クレアチニン値が 1.6 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 6 月 16 日に OP-07 を 1,240 U（50 U/kg）静脈内投与した．

翌年* 11 月 20 日，原因不明により死亡した．

死亡と OP-07 投与との因果関係に関する治験責任医師による評価を入手していないため，治験依頼者は，治験薬との関係を「不明」と記録した．治験依頼者は，死亡を Grade 5 と判断した．

被験者番号：03-0275

重篤な有害事象：腸球菌感染，心室性頻脈，敗血症性ショック，好中球減少性敗血症

本被験者 03-0275（米国）は 4■ 歳男性であり，大量メトトレキサート療法後にメトトレキサートの排泄が遅延した患者を対象とし，OP-07 を救援療法とする PR001-CLN-006 試験（コンパッショネートユース試験）に組み入れられた．本被験者はバーキットリンパ腫を有し，腸球菌感染（発現日不明），OP-07 投与 2 日後に心室性頻脈及び敗血症性ショック，4 日後に好中球減少性敗血症（いずれも重篤な事象）を発現した．本被験者は生命維持中止後死亡した．

病歴の報告なし．全身状態についての報告なし．本有害事象発現前の併用薬の報告なし．

20■ 年 7 月 11 日，メトトレキサート（1.0 g/m², 24 時間）の点滴静脈内投与及びロイコボリン救援療法を受けた．

同年* 7 月 14 日，血清クレアチニン値が 3.5 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年* 7 月 15 日に OP-07 を 4,000 U（52.63 U/kg）静脈内投与した．

同年* 7 月 17 日，重篤な心室性頻脈及び敗血症性ショックが発現し，集中治療室に搬送された．日付不明，重篤な腸球菌感染（報告者が使用した用語：血液培養陽性，大便レンサ球菌感染）及び非重篤な心室壁運動低下及び駆出率減少（45%）が発現した．

同年* 7 月 17 日，バンコマイシンが投与された．日付不明，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，セフェピム，レボフロキサシン及びメトロニダゾールが投与された．

同年* 7 月 19 日，重篤な好中球減少性敗血症が発現した．同日，非重篤な徐脈，低

血圧及び呼吸障害が発現した. 同日, 肝機能検査の数値が上昇した（ビリルビン:2 mg/dL, アラニン・アミノトランスフェラーゼ：474 IU, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：2,069 IU）. 同日, 被験者の家族が生命維持中止を申し出た後, 死亡した.

治験責任医師は, 腸球菌感染はOP-07投与と「関連なし」, 心室性頻脈を「関連あるかもしれない」と判断した. 敗血症性ショック, 好中球減少性敗血症, 駆出率減少, 心室壁運動低下, 徐脈, 低血圧及び呼吸障害とOP-07投与との因果関係に関する治験責任医師による評価を入手していないため, 治験依頼者は, 治験薬との関係を「不明」と記録した.

治験責任医師は, 腸球菌感染及び好中球減少性敗血症をGrade 5, 心室性頻脈をGrade 4, と判断した. 治験責任医師による敗血症性ショック, 駆出率減少, 心室壁運動低下, 徐脈, 低血圧及び呼吸障害の重症度の評価は行われなかった.

被験者番号：03-0277
重篤な有害事象：悪性新生物進行
本被験者03-0277（米国）は2■歳男性であり, 大量メトトレキサート療法後にメトトレキサートの排泄が遅延した患者を対象とし, OP-07を救援療法とするPR001-CLN-006試験（コンパッショネートユース試験）に組み入れられた. 本被験者は胚細胞癌を有し, OP-07投与85日後に悪性新生物進行により死亡した. 病歴の報告なし. 全身状態についての報告なし. 本有害事象発現前の併用薬の報告なし. 20■年7月23日, メトトレキサート（1.25 g/m^2, 24時間）の点滴静脈内投与及びロイコボリン救援療法を受けた. 同年*7月26日, 血清クレアチニン値が6.3mg/dL（基準値：報告なし）となり, 同年*7月27日にOP-07を4,600 U（49.73 U/kg）静脈内投与した. 同年*10月19日, 悪性新生物進行により死亡した. 治験責任医師は, 悪性新生物進行はOP-07投与に「関連なし」と判断した. 治験依頼者は, 死亡をGrade 5と判断した.

被験者番号：03-0292
重篤な有害事象：死亡
本被験者03-0292（米国）は8■歳女性であり, 大量メトトレキサート療法後にメトト

レキサートの排泄が遅延した患者を対象とし，OP-07 を救援療法とする PR001-CLN-006 試験（コンパッショネートユース試験）に組み入れられた．本被験者は中枢神経系リンパ腫を有し，OP-07 投与 82 日後に死亡した．

病歴の報告なし．全身状態についての報告なし．本有害事象発現前の併用薬の報告なし．

20■ 年 12 月 5 日，メトトレキサート（8.0 g/m^2，約 5 時間）の点滴静脈内投与及びロイコボリン救援療法を受けた．

同年* 12 月 8 日，血清クレアチニン値が 2.7 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 2,000 U（39.6 U/kg）静脈内投与した．

翌年* 2 月 28 日，死亡した（原因不明）．

死亡と OP-07 投与との因果関係に関する治験責任医師による評価を入手していないため，治験依頼者は，治験薬との関係を「不明」と記録した．治験依頼者は死亡を Grade 5 と判断した．

被験者番号：03-0293

重篤な有害事象：腎障害，呼吸性アシドーシス（2 回），血液障害，悪性新生物進行，死亡

本被験者 03-0293（米国）は 5■ 歳男性であり，大量メトトレキサート療法後にメトトレキサートの排泄が遅延した患者を対象とし，OP-07 を救援療法とする PR001-CLN-006 試験（コンパッショネートユース試験）に組み入れられた．本被験者は骨肉種を有し，OP-07 投与日に腎障害，呼吸性アシドーシス及び詳細不明の血液障害を，OP-07 投与 7 日後に 2 回目の呼吸性アシドーシス（いずれも重篤な事象）を発現した．翌日，悪性新生物進行により死亡した．

病歴の報告なし．全身状態についての報告なし．本有害事象発現前の併用薬の報告なし．

20■ 年 12 月 1 日，メトトレキサート（9.17 g/m^2，4.5 時間）の点滴静脈内投与及びロイコボリン救援療法を受けた．

同年* 12 月 10 日，血清クレアチニン値が 5.7 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 2,000 U（20.83 U/kg）静脈内投与した．

同年* 12 月 12 日，血清クレアチニン値が 6 mg%となり，2 回目の OP-07 2,000 U（20.83 U/kg）の静脈内投与が行われた．