同年* 12 月 10 日，重篤な詳細不明の腎障害，呼吸性アシドーシス及び詳細不明の血液障害（いずれもメトトレキサートの毒性と考えられる）が発現した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．同日，（メトトレキサートの毒性と考えられる Grade 3 の）非重篤の発熱性好中球減少症が発現した．　同年* 12 月 10 日の体温は 36.2℃，　同年* 12 月 11 日の体温は，最大値の 38.4℃ となり，同日，カルシトリオール，セフェピム，フルコナゾール，フロセミド，ヒトインスリン及びナイスタチンの投与が開始された．

同年* 12 月 11 日，腎障害及び呼吸性アシドーシスは回復した．

同年* 12 月 12 日，発熱性好中球減少症は回復した．

同年* 12 月 13～15 日，透析を実施した．

同年* 12 月 16 日，血液障害は回復した．

同年* 12 月 17 日，重篤な呼吸性アシドーシスが発現し，同日，悪性新生物進行により死亡した．なお，症例報告書の有害事象記載ページには記載ミスにより，被験者の死亡の転帰日は翌日の　同年* 12 月 18 日と記載されている．

治験責任医師は，腎障害，呼吸性アシドーシス（2 回），血液障害及び悪性新生物進行は OP-07 投与と「関連なし」，悪性新生物進行を Grade 5 と判断したが，腎障害，呼吸性アシドーシス及び血液障害を Grade 4 と判断しなかった．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果		
	白血球数（不明）	クレアチニン（mg%）	血中尿素窒素（mg%）
同年* 12 月 1 日*2	13.9	1.2	12
同年* 12 月 10 日*2	1.1	5.7	67
同年* 12 月 11 日	0.3	6	78
同年* 12 月 12 日	0.4	6	90
同年* 12 月 13 日	0.5	5.4	102
同年* 12 月 14 日	0.6	4.9	83
同年* 12 月 15 日	1.0	3.8	63
同年* 12 月 16 日	1.9	3.2	49
同年* 12 月 17 日	6.2	3.5	62

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07 投与前値．

被験者番号：03-0303

重篤な有害事象：死亡

本被験者 03-0303（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．本被験者は中枢神経系リンパ腫を有し，OP-07 投与 6 日後に死亡した（原因の報告なし）．

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，グルコン酸カルシウム・炭酸水素ナトリウム（制酸薬），セフォタキシムナトリウム，ジルチアゼム，フロセミド，ヘパリン，ファモチジン及び塩化ナトリウムであった．

20■年1月17日，メトトレキサート（18.0 g/m^2，4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*1月21日，血清クレアチニン値が6.8 mg%（基準値：報告なし）となり，同年*1月22日に用量不明のOP-07が静脈内投与された．

同年*1月22日，メトトレキサートの毒性と考えられるGrade 1の非重篤な詳細不明の骨髄障害が発現した．

同年*1月24日，メトトレキサートの毒性と考えられるGrade 3の非重篤な心房細動が発現した．同日，骨髄障害はGrade 3に悪化した．心房細動及び骨髄障害がデータ収集フォームに記載されたのは，同年*1月25日が最後であった．それ以降のデータは記録されていない．

同年*1月28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．治験責任医師は，骨髄障害及び心房細動はOP-07投与と「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．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果			
	白血球数（不明）	Polys（%）	ヘモグロビン（不明）	血小板（不明）
同年*1月16日*2	6.3	69	15.1	199
同年*1月17日*2	5.5	57.5	14.5	190
同年*1月18日*2	11.9	69.2	13.4	172
同年*1月19日*2	9.2	82.3	12.6	164
同年*1月20日*2	11.7	90.9	12.7	150
同年*1月21日*2	10.0	93.0	11.3	117
同年*1月22日	3.3	94.7	10.5	89
同年*1月23日	1.0	80.4	10.4	59
同年*1月24日	0.6	59.6	9.5	61
同年*1月25日	0.7	66.7	9.6	45

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07投与前値．

被験者番号：03-0308
重篤な有害事象：死亡

本被験者 03-0308（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．本被験者は骨肉種を有し，OP-07 初回投与 12 日後に死亡した（原因不明）．

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 2 月 8 日，メトトレキサート（16.0 g/m^2，4 時間）の点滴静脈内投与を受けた．

同年* 2 月 10 日，血清クレアチニン値が 4.3 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 2 月 11 日に OP-07 を 2,000 U（24.1 U/kg）静脈内投与した．

同年* 2 月 12 日，血清クレアチニン値は 6 mg%に上昇し，同年* 2 月 13 日，2 回目の OP-07 を 2,000 U（24.1 U/kg）静脈内投与した．

同年* 2 月 16 日，Grade 4 の腎臓のメトトレキサート毒性が発現した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．

同年* 2 月 23 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，死亡を 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%)	血中尿素窒素 (mg%)
同年* 2 月 8 日*2	0.9	12
同年* 2 月 9 日*2	4	17
同年* 2 月 10 日*2	4.3	20
同年* 2 月 11 日	4.7	23
同年* 2 月 12 日	6	38
同年* 2 月 17 日	5.4	50
同年* 2 月 20 日	3.6	46
同年* 2 月 22 日	4.1	60

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07 投与前値．

被験者番号：03-0325

重篤な有害事象：死亡

本被験者 03-0325（米国）は 7■ 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 151 日後に死亡した（原因不明）．

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 5 月 18 日，メトトレキサート 5,700 mg の急速投与及び 2 時間かけて 5,700 mg の点滴静脈内投与（総量 6.0 g/m²）及びロイコボリン救援療法を受けた．
同年* 5 月 19 日，血清クレアチニン値が 2.07 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 5 月 20 日に OP-07 を 2,000 U（26.56 U/kg）静脈内投与した．

同年* 10 月 17 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：03-0328

重篤な有害事象：急性心筋梗塞，うっ血性心不全，敗血症，腎障害

本被験者 03-0328（米国）は 7■ 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 4 日後に腎障害を発現した．また，急性心筋梗塞，うっ血性心不全及び敗血症（いずれも重篤な事象）を発現した（日付不明）．OP-07 投与 19 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，アルブミン，クロトリマゾール，ドパミン，フロセミド，メトロニダゾール，モルヒネ，プロカルバジン，重炭酸ナトリウム及びバンコマイシンであった．
20■ 年 6 月 19 日，メトトレキサート（3.5 g/m²，3 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* 6 月 21 日，血清クレアチニン値が 2.4 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 2,000 U（32.28 U/kg）静脈内投与した．

同年* 6 月 24 日，メトトレキサートの毒性である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．
腎障害の転帰日は，　同年* 6 月 30 日と記載されていたが，転帰は不明であった．

日付不明，重篤な急性心筋梗塞，うっ血性心不全及び敗血症が発現した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．これらの事象に対する治療の報告なし．

同年* 7月9日，急性心筋梗塞，うっ血性心不全及び敗血症により死亡した．

治験責任医師は，腎障害はOP-07投与と「関連なし」と判断した．急性心筋梗塞，うっ血性心不全及び敗血症と 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，重篤な急性心筋梗塞，うっ血性心不全及び敗血症を Grade 5，重篤な腎障害を Grade 4 と判断した．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果		
	クレアチニン (mg%)	血中尿素窒素 (mg%)	白血球数 (不明)
同年* 6月19日*2	0.9	23	9.5
同年* 6月20日*2	1.7	34	16.9
同年* 6月21日*2	2.4	42	11.9
同年* 6月22日	2.7	48	11.7
同年* 6月23日	2.7	46	12.9
同年* 6月24日	2.8	51	12.9
同年* 6月25日	2.8	54	11.5
同年* 6月26日	2.5	49	15.5
同年* 6月27日	2.8	49	18.4
同年* 6月28日	2.7	49	12.6
同年* 6月29日	2.6	48	4.1
同年* 6月30日	2.5	47	3.0
同年* 7月1日	2.6	49	5.9
同年* 7月2日	2.7	50	13.0
同年* 7月3日	2.7	48	14.0
同年* 7月4日	2.5	48	14.4
同年* 7月5日	2.7	49	14.6
同年* 7月6日	2.8	54	20.6
同年* 7月7日	2.7	59	18.2
同年* 7月8日	3	67	1.6
同年* 7月9日	2.8	63	2.9

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07 投与前値．

被験者番号： 03-0343

重篤な有害事象：神経系障害，呼吸不全，腎障害，好中球減少症，気道感染，限局性感染

本被験者 03-0343（米国）は5[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 投与後（日付不明）に重篤な神経系障害，呼吸不全，腎障害，好中球減少症，気道感染を発現し，限局性感染（尿路感染及び気道感染を伴う敗血症）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．腎障害，好中球減少症，気道感染及び限局性感染発現前の併用薬は，エリスロポエチン，インスリン及び塩化カリウムであった．

20■年 9 月 11 日，メトトレキサート（4.69 g/m^2，2 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* 9 月 12 日，血清クレアチニン値が 1.89 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07（日付及び用量は不明）が静脈内投与された．

同年* 9 月 9 日，詳細不明の Grade 3 の神経系障害が発現した．本事象は，メトトレキサート投与前に発現したが，治験責任医師はメトトレキサートの毒性によるものと記載した．

同年* 9 月 12 日，神経系障害は Grade 4 に悪化し，重篤な事象とされた．

神経系障害は Grade 3～4 の間で推移し，　同年* 9 月 21 日まで継続した．

同年* 9 月 11 日，メトトレキサート投与後，重篤な呼吸不全が発現し，挿管が行われた．

同年* 9 月 15 日，抜管が行われたが，重篤な呼吸不全は継続した．

同年* 9 月 11 日，非重篤の尿路感染及びクロストリジウム感染（報告者が使用した用語：クロストリジウム・ディフィシレ感染による大腸炎）が発現した．

同年* 9 月 20 日，非重篤のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が発現した．

同年* 9 月 12 日，Grade 1 の血中尿素窒素（BUN）及び Grade 3 のクレアチニンを含むメトトレキサートの毒性である腎不全，及び非重篤の代謝性アシドーシスが発現した．BUN 及びクレアチニンの事象は継続した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．

同年* 9 月 16 日，重篤な腎障害（報告者が使用した用語：メトトレキサートの毒性と考えられる透析を要する腎不全）が発現した．

同年* 9 月 19 日まで透析を継続した．重篤な腎障害は継続した．

同年* 9 月 18 日，非重篤の限局性感染（報告者が使用した用語：呼吸器及び尿路感染症）が発現した．

同年* 9 月 20 日，重篤な好中球減少症，気道感染及び限局性感染（報告者が使用した用語：感染症，メトトレキサートの毒性と考えられる敗血症，尿路感染症，呼吸器感染症）が発現した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．

同年* 9 月 21 日，非重篤のアラニン・アミノトランスフェラーゼ異常（332，単位及び基準値の報告なし）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常（557，単位及び基準値の報告なし）が発現した．

同年* 9 月 21 日，限局性感染（Grade 5 の尿路感染）により死亡した．
治験責任医師は，感染は，「微生物学的臨床データでは好中球（ANC <1.0 x 10^9/L）Grade 3 又は Grade 4，尿路 NOS Grade 5 と記録されている」旨を指摘した．

治験責任医師は，神経系障害，呼吸不全，腎障害，好中球減少症，気道感染，尿路感染，代謝性アシドーシス，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び限局性感染は OP-07 投与と「関連なし」と判断し，アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常を「おそらく関連あり」と判断した．重篤な神経系障害，呼吸不全，腎障害，好中球減少症及び気道感染を Grade 4，非重篤のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，尿路感染，代謝性アシドーシス，アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常を Grade 3 と判断した．治験責任医師は，限局性感染を 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%)	血中尿素窒素 (mg%)	クレアチニンクリアランス (不明)	白血球数 (x10^3)	好中球 (%)
同年*9月9日*2	0.77	19	>60	9.61	15.7
同年*9月11日*2	1.18	17	>60	16.20	57.1
同年*9月12日*2	1.89	33	12	14.43	77.1
同年*9月13日	4.99	57	37	12.86	89.8
同年*9月14日	6.86	63	8	10.96	92.7
同年*9月15日	7.74	74	7	11.02	96.5
同年*9月16日	8.61	91	6	11.64	96.7
同年*9月17日	8.09	89	7	14.37	97.6
同年*9月18日	7.75	87	7	6.15	92.9
同年*9月19日	7.42	90	8	3.55	85.3
同年*9月20日	7.49	98	8	1.37	54.1
同年*9月21日	7.06	-	8	0.20	13.7

＊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：03-0348
重篤な有害事象：骨髄毒性，粘膜の炎症，肺毒性，皮膚毒性

本被験者 03-0348（米国）は■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 B 細胞性リンパ腫を有し，OP-07 投与後（日付不明）に重篤な骨髄毒性，粘膜の炎症，肺毒性及び皮膚毒性を発現し，OP-07 投与後に死亡した（日付不明）．

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 10 月 3 日，メトトレキサート（5.0 g/m^2，26.5 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．

日付不明，メトトレキサート投与後の血清クレアチニン値が 1 未満（持続的動静脈血液透析中）（基準値：報告なし）となり，OP-07（日付不明，用量の報告なし）が静脈内投与された．

日付不明，重篤な骨髄毒性，粘膜の炎症，肺毒性及び皮膚毒性が発現し，これらの事象により死亡した．治療に関する報告なし．

治験責任医師は，骨髄毒性，粘膜の炎症，肺毒性及び皮膚毒性は OP-07 投与と「関連なし」，メトトレキサートの毒性であると判断した．治験責任医師は，骨髄毒性，粘膜の炎症，肺毒性及び皮膚毒性を Grade 5 と判断した．

被験者番号：03-0357

重篤な有害事象：死亡

本被験者 03-0357（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 84 日後に死亡した（原因不明）．

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 11 月 9 日，メトトレキサート（0.8 g/m^2，4 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* 11 月 10 日，血清クレアチニン値が 1.9 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 2,000 U（28.21 U/kg）静脈内投与した．

同年* 11 月 11 日，血清クレアチニン値が 2.1 mg%に上昇し，同日 2 回目の OP-07 を

50 U（0.71 U/kg）静脈内投与した.

翌年* 2 月 2 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：03-0392

重篤な有害事象：死亡

本被験者 03-0392（米国）は 1■ 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 268 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報告なし.

20■ 年 4 月 13 日，メトトレキサート（12.0 g/m^2，4 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* 4 月 15 日，血清クレアチニン値が 2.33 mg%（基準値：報告なし）となり,同年* 4 月 16 日に OP-07 を 2,000 U（52.63 U/kg）静脈内投与した.

同年* 4 月 17 日，血清クレアチニン値は 2.3 mg%であり，　同年* 4 月 18 日，2 回目の OP-07 2,000 U（52.63 U/kg）静脈内投与が行われた.

翌年* 1 月 10 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：03-2670

重篤な有害事象：死亡

本被験者 03-2670（米国）は 7■ 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 63 日後に疾患に関連する原因により死亡した.

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は報告なし．

20■ 年 6 月 3 日，メトトレキサート（8.0 g/m^2，5 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* 6 月 6 日，血清クレアチニン値が 6.3 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年* 6 月 7 日に OP-07 を 4,250 U（49.71 U/kg）静脈内投与した．

同年* 8 月 8 日，疾患に関連する原因により死亡した．

治験責任医師は，死亡は OP-07 投与と「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．

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

被験者番号：03-0224

重篤な有害事象：血中クレアチニン増加

本被験者 03-0224（米国）は 1■ 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出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 初回投与 4 日後に重篤な血中クレアチニン増加を発現した．

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 7 月 2 日，メトトレキサート（12 g/m^2，4 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* 7 月 3 日，血清クレアチニン値が 1.9 mg/dL（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 2,750 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 7 月 4 日，血清クレアチニン値は 3.6 mg/dL であり，　同年* 7 月 5 日に 2 回目の OP-07 を 2,750 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 7 月 3 日，メトトレキサートによる毒性と考えられる非重篤の血中クレアチニン増加（Grade 2）が発現した．

同年* 7 月 4 日，Grade 3 の血中クレアチニン増加が発現した．

同年* 7 月 6 日，血中クレアチニン値は Grade 4 に悪化し，重篤と判断された．関連する臨床検査値を以下の表に示す．治療にはフロセミド及びヒドロクロロチアジドが使用された．

同年*7月13日，血中クレアチニン値は，Grade 3に軽減し，重篤ではなくなったと考えられた．

同年*7月17日，血中クレアチニン値は，Grade 2に軽減した．

血中クレアチニン増加の転帰日は　同年*7月18日と記載されていたが，更なる臨床検査値の報告がないため転帰は不明であった．

治験責任医師は，血中クレアチニン増加はOP-07投与と「関連なし」と判断し，重篤な血中クレアチニン増加をGrade 4とみなした．

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*7月3日*2	1.9	14
同年*7月4日	3.6	24
同年*7月5日	5.2	29
同年*7月6日	6.6	34
同年*7月7日	7.6	37
同年*7月8日	8.5	41
同年*7月9日	8.4	40
同年*7月10日	8.6	48
同年*7月11日	8.0	48
同年*7月12日	7.0	39
同年*7月13日	5.9	35
同年*7月14日	4.8	25
同年*7月15日	3.9	16
同年*7月16日	3.3	12
同年*7月17日	2.8	10

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07投与前値．

被験者番号：03-0226

過敏症に関する事象：咽喉刺激感，咽喉絞扼感

本被験者03-0226（米国）は5[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．本被験者はバーキットリンパ腫を有し，OP-07投与日に咽喉刺激感及び咽喉絞扼感を発現した．

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のみであった．

20[redacted]年7月16日，メトトレキサート2,388 mgの急速投与及び24時間かけて11,343

mg の点滴静脈内投与（総量 6.90 g/m²）及びロイコボリン救援療法を受けた.

同年* 7 月 18 日，OP-07 投与中に，咽喉刺激感（報告者が使用した用語：軽度の咽喉灼熱感）及び咽喉絞扼感（報告者が使用した用語：軽度の咽喉絞扼感）を発現したが，治療はなされなかった．両事象とも同日に回復した.

治験責任医師は，咽喉刺激感及び咽喉絞扼感は OP-07 投与と「おそらく関連あり」，両事象を Grade 1 と判断した.
治験依頼者は，医学的レビューにより咽喉刺激感及び咽喉絞扼感を潜在性 I 型過敏症と判定した.

被験者番号：03-0228

重篤な有害事象：昏睡，傾眠

本被験者 03-0228（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．本被験者は骨肉種を有し，OP-07 初回投与後に重篤な昏睡（継続期間不明）及び傾眠（継続期間 1 日）を発現した.

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アロプリノール，フロセミド，ガバペンチン，ロラゼパム，モルヒネ，オンダンセトロン，オキシコドン塩酸塩及びフィトナジオンであった.

20■ 年 7 月 19 日，メトトレキサート（10.2 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* 7 月 21 日，血清クレアチニン値が 5.4 mg/dL（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 6,000 U（50.42 U/kg）静脈内投与した.
同年* 7 月 22 日，血清クレアチニン値が 6.7 mg/dL に上昇し，　同年* 7 月 23 日，2 回目の OP-07 を 6,000 U（50.42 U/kg）静脈内投与した.

同年* 7 月 21 日，非重篤の傾眠が発現した（Grade 3）.
同年* 7 月 22 日，傾眠は Grade 4 に悪化し，重篤とされた．治療についての報告なし.
同年* 7 月 26 日，傾眠は回復したが，転帰は継続中とされた.

日付不明，昏睡が発現した（重要な医学的事象）．なお，　同年* 7 月 22 日，メトトレキサートによる毒性であるGrade 4 の詳細不明の神経障害が発現した.
同年* 7 月 23 日，非重篤の精神状態変化が発現し，　同年* 7 月 24 日に回復した.

同年* 7 月 24 日，非重篤の脳症，眼運動障害（報告者が使用した用語：軽度の非共同性眼球運動）及び刺激無反応が発現した．これらの事象に対する治療についての報告なし．

同年* 7 月 26 日，刺激無反応は回復した．昏睡は回復した（日付不明）．脳症及び眼運動障害の転帰は報告されていない．

治験責任医師は，傾眠及び昏睡は，OP-07 投与と「関連なし」と判断したが，精神状態変化，脳症，眼運動障害及び刺激無反応と 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，重篤な傾眠及び昏睡を Grade 4 と評価した．精神状態変化，脳症，眼運動障害及び刺激無反応について重症度（CTCAE 毒性基準の Grade，以下同様）の評価を行わなかった．　　同年*

被験者番号：03-0230

重篤な有害事象：好中球数異常

本被験者 03-0230（米国）は■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．本被験者は肉種を有し，OP-07 投与 10 日後に重篤な好中球数異常を発現した．

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，バシトラシン・ポリミキシン，ジオクチルソジウムスルホサクシネート，ヒドロキシジン塩酸塩，マクロゴール，モルヒネ，ナイスタチン，オンダンセトロン，オキシコドン及びラニチジンであった．

20■年 8 月 6 日，メトトレキサート（12 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* 8 月 8 日，血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 1,500 U（50.51 U/kg）静脈内投与した．

同年* 8 月 18 日，メトトレキサートによる毒性と考えられる重篤な好中球数異常が発現した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．事象に対する治療についての報告なし．

同年* 8 月 22 日，好中球数異常は Grade 3 に，　同年* 8 月 24 日には Grade 2 に軽減した．本事象の転帰は継続中と報告された．

治験責任医師は，好中球数異常はOP-07投与と「関連なし」，重篤な好中球数異常をGrade 4と判断した．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果		
	絶対好中球数 ($x10^3$/UL, [不明])	好中球 (%)	白血球数 ($x10^3$)
同年* 7月29日*2	4.0 [4096]	64	6.4
同年* 8月10日	4.1 [4350]	87	5
同年* 8月11日	3.6 [3680]	80	4.6
同年* 8月12日	2.046 [2046]	60	3.3
同年* 8月13日	4.5 [4697]	77	6.1
同年* 8月14日	3.3 [3552] 3.1	74	4.8 4.6
同年* 8月15日	1.8 [1904]	56	3.4
同年* 8月16日	[1728]	48	3.6
同年* 8月17日	[819]	39	2.1
同年* 8月18日	[175]	7	2.5
同年* 8月19日	[144]	6	2.4
同年* 8月20日	[84]	4	2.1
同年* 8月21日	[140]	5	2.8
同年* 8月22日	[504]	14	3.6
同年* 8月24日	[1736]	28	6.2
同年* 8月30日	-	70	11.6

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07投与前値．
-：未実施．

被験者番号：03-0232

重篤な有害事象：低マグネシウム血症（2回）

本被験者03-0232（米国）は1[redacted]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，炎症性筋線維芽細胞性腫瘍を有し，OP-07投与日に重篤な低マグネシウム血症を発現した．

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，ロラゼパム，モルヒネ，オンダンセトロン，アセトアミノフェン，ファモチジン，prednisone，及びプロメタジンであった．

20[redacted]年8月16日，メトトレキサート（12.0 g/m^2，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*8月17日，血清クレアチニン値は1.1 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年*

8月18日にOP-07を2,235 U（45.71 U/kg）静脈内投与した.

同年*8月18日，重篤な低マグネシウム血症（治験依頼者による医学的レビューではGrade 4）が発現した．本事象治療のため，併用薬が投与された（詳細不明）.

同年*8月28日，低マグネシウム血症はGrade 3に軽減し，重篤な事象ではなくなった.

同年*8月29日，低マグネシウム血症はGrade 4に悪化し，重篤な事象と報告された．本事象治療のため，併用薬が投与された（詳細不明）.

同年*8月31日，低マグネシウム血症はGrade 3に軽減し，重篤な事象ではなくなった.

同年*9月2日，低マグネシウム血症はGrade 2に軽減し，同年*9月3日にはGrade 3に悪化した．低マグネシウム血症は継続中と報告された.

低マグネシウム血症と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，本事象と治験薬との関連について「不明」と記録した．治験責任医師は，重篤な低マグネシウム血症をGrade 4と評価した.

被験者番号：03-0236

過敏症に関する事象：潮紅

本被験者03-0236（米国）は2[redacted]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，骨肉腫を有し，OP-07投与日に潮紅を発現した.

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[redacted]年9月7日，メトトレキサート（12.0 g/m^2，4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*9月8日，血清クレアチニンが1.3 mg/dL（基準値：報告なし）となり，OP-07を3,400 U（50.52 U/kg）静脈内投与した.

同年*9月8日，潮紅（報告者が使用した用語：顔面潮紅）を発現した．本事象の治療についての報告なし.

潮紅の転帰日は，同年*9月10日と記載されていたが，転帰は不明であった.

治験責任医師は，潮紅はOP-07投与と「おそらく関連あり」，Grade 1と判断した.

治験依頼者は，医学的レビューにより潮紅を潜在性Ｉ型過敏症と判定した．

被験者番号：03-0240

重篤な有害事象：アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常

本被験者 03-0240（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，骨肉腫を有し，OP-07 投与 1 日後に重篤なアラニン・アミノトランスフェラーゼ異常を発現した．

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，トリメトプリム／スルファメトキサゾール，炭酸カルシウム，クロルヘキシジングルコン酸塩，オンダンセトロン，オキシコドン，オキシコドン塩酸塩（放出制御製剤），塩化カリウム及びラニチジンであった．

20■年 10 月 11 日，メトトレキサート（12 g/m^2，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* 10 月 12 日，血清クレアチニン値が 2.1 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年* 10 月 13 日に OP-07 を 3,500 U（51.70 U/kg）静脈内投与した．

同年* 10 月 12 日，メトトレキサートの毒性であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（それぞれ，Grade 2 及び Grade 3）が発現した．

同年* 10 月 13 日，非重篤のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常（Grade 3）が発現した．

同年* 10 月 14 日，アラニン・アミノトランスフェラーゼは Grade 4 に悪化し，重篤なアラニン・アミノトランスフェラーゼ異常を発現した．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．

同年* 10 月 16 日，アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．両パラメータは，Grade 1 から Grade 3 の間で推移した．

同年* 10 月 23 日，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常は回復した．

同年* 11 月 1 日，アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常は回復した．

治験責任医師は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常は OP-07 投与と「関連なし」，重篤なアラニン・アミノトランスフェラーゼ異常は Grade 4 と判断した．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果		
	ALT (IU)	AST (IU)	ビリルビン (mg%)
同年* 10月10日*2	29	36	0.3
同年* 10月11日*2	26	24	0.3
同年* 10月12日*2	358	334	1.3
同年* 10月13日	753	660	0.7
同年* 10月14日	1960	1487	0.6
同年* 10月15日	1599	641	0.5
同年* 10月16日	1132	190	0.5
同年* 10月17日	852	139	0.6
同年* 10月18日	712	133	0.6
同年* 10月19日	564	130	0.5
同年* 10月20日	457	107	0.5
同年* 10月21日	373	116	0.8
同年* 10月22日	298	78	0.8
同年* 10月23日	221	59	0.7
同年* 10月24日	176	50	0.7
同年* 10月25日	152	47	0.5
同年* 10月27日	154	72	0.9
同年* 10月28日	123	58	0.6
同年* 10月29日	96	51	0.7
同年* 10月30日	92	83	0.8
同年* 11月1日	47	45	0.6
同年* 11月2日	49	35	0.6
同年* 11月4日	33	34	0.7

＊1：基準値の報告なし.
＊2：OP-07投与前値.
ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ.

被験者番号：03-0241

重篤な有害事象：白血球減少症，好中球減少症，腎障害

本被験者03-0241（米国）は5[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．本被験者はバーキットリンパ腫を有し，OP-07初回投与日に重篤な白血球減少症及び好中球減少症を発現し，2回目のOP-07投与日に腎障害を発現した.

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，シプロフロキサシン，ジオクチルソジウムスルホサクシネート，グラニセトロン塩酸塩，ロラゼ

パム，マクロゴール，モルヒネ，オンダンセトロン，オキシコドン塩酸塩，プロメタジン，witch hazel（生薬），ゾルピデム酒石酸塩であった．

20■年 10 月 13 日，メトトレキサート 1,200 mg/m^2 の 1 時間の急速投与及び 23 時間かけて 240 mg/m^2/時間の点滴静脈内投与（総量 6.72 g/m^2）及びロイコボリン救援療法を受けた．

同年* 10 月 16 日に OP-07 を 4,000 U（35.40 U/kg）静脈内投与する前，　同年* 10 月 15 日のメトトレキサート投与後の血清クレアチニン値は 5.2 mg/dL（基準値：報告なし）であった．

同年* 10 月 17 日，血清クレアチニン値は 7.8 mg/dL に上昇し，　同年* 10 月 18 日，2 回目の OP-07 4,000 U（35.40 U/kg）の静脈内投与が行われた．

同年* 10 月 15 日，メトトレキサートの毒性である腎障害（Grade 3）が発現した．

同年* 10 月 16 日，重篤な白血球減少症及び好中球減少症が発現した（メトトレキサートの毒性と考えられる）．関連する臨床検査値を以下の表に示す．治療に関する報告なし．

同年* 10 月 24 日，白血球減少症及び好中球減少症は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．両事象は，　同年* 10 月 25 日に回復した．

同年* 10 月 18 日，腎障害が悪化し，重篤な事象とされた（Grade 4）．関連する臨床検査値を以下の表に示す．治療に関する報告なし．

同年* 11 月 14 日，腎障害は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

同年*11 月 22 日，腎障害は回復した．

治験責任医師は，白血球減少症，好中球減少症及び腎障害は OP-07 投与と「関連なし」，重篤な白血球減少症，好中球減少症及び腎障害は Grade 4 と評価した．

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%)	白血球数 (x10^3)	好中球 (%)
同年* 10 月 13 日*2	1.2	20	-	-
同年* 10 月 15 日*2	5.2	39	-	-
同年* 10 月 16 日	5.9	51	0.2	62
同年* 10 月 17 日	7.8	63	0.7	53
同年* 10 月 18 日	9.1	68	0.1	91
同年* 10 月 19 日	7.6	54	0.5	78
同年* 10 月 20 日	9.2	78	0.5	73
同年* 10 月 21 日	9.1	75	0.4	73
同年* 10 月 22 日	10.5	90	0.8	73

同年* 10 月 23 日	8.2	65	0.9	59
同年* 10 月 24 日	9.8	85	1.8	47
同年* 10 月 25 日	11.2	93	7.1	63
同年* 10 月 26 日	8.0	64	16.7	78
同年* 10 月 27 日	9.5	76	15.3	78
同年* 10 月 28 日	7.3	52	13.3	75
同年* 10 月 29 日	9.2	71	14.9	70
同年* 10 月 30 日	7.2	49	13.5	71
同年* 10 月 31 日	8.5	59	14.4	84
同年* 11 月 1 日	9.9	69	14.2	72
同年* 11 月 2 日	7.1	39	10.6	84
同年* 11 月 3 日	8.4	45	13	83
同年* 11 月 4 日	6.7	29	10.6	76
同年* 11 月 5 日	7.9	37	10.6	75.5
同年* 11 月 6 日	6.4	27	9.1	71.6
同年* 11 月 7 日	7.7	37	-	-
同年* 11 月 8 日	8.8	50	-	-
同年* 11 月 9 日	6.8	36	7.6	71.1
同年* 11 月 10 日	8.1	53	8.3	72.8
同年* 11 月 11 日	6.0	37	8.2	72.4
同年* 11 月 12 日	6.8	58	8.7	88.6
同年* 11 月 13 日	7.2	82	10.2	94.9
同年* 11 月 14 日	4.5	51	7.5	96
同年* 11 月 15 日	4.4	60	7.3	97.7
同年* 11 月 17 日	3.0	68	4	96
同年* 11 月 22 日	2.2	28	-	-
同年* 11 月 25 日	1.9	-	-	-

＊1：基準値の報告なし.
＊2：OP-07 投与前値.
-：未実施.

被験者番号：03-0242

重篤な有害事象：ヘモグロビン減少，血小板数減少，白血球数減少

本被験者 03-0242（カナダ）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．本被験者は急性リンパ性白血病を有し，OP-07 投与 1 日後に重篤なヘモグロビン減少，6 日後に重篤な血小板数減少，7 日後に重篤な白血球数減少を発現した.

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，コデイン，エノキサパリン及びフィルグラスチムであった.

20■年 10 月 14 日，メトトレキサート（5.0 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* 10 月 17 日，血清クレアチニン値が 62 mmol/L（基準値：報告なし）となり，同年* 10 月 18 日に OP-07 を 770 U（50 U/kg）静脈内投与した.

同年* 10 月 19 日，重篤なヘモグロビン減少が発現した. 関連する臨床検査値を以下の表に示す. 本事象の治療に関する報告なし.

同年* 10 月 20 日，ヘモグロビン減少は回復した.

同年* 10 月 24 日，重篤な血小板数減少が発現した. 関連する臨床検査値を以下の表に示す. 本事象の治療に関する報告なし.

同年* 10 月 24 日，血小板数減少は回復したが，転帰は継続中とされた.

同年* 10 月 25 日，重篤な白血球数減少が発現した. 関連する臨床検査値を以下の表に示す. 本事象の治療に関する報告なし.

白血球数減少の転帰日は，同年* 10 月 25 日と記載されていたが，転帰は継続中とされた.

治験責任医師は，重篤なヘモグロビン減少，血小板数減少及び白血球数減少は OP-07投与と「関連あるかもしれない」，ヘモグロビン減少，血小板数減少及び白血球数減少は Grade 4 と評価した.

検査日	検査項目（Unit*1）；結果		
	ヘモグロビン (g/dL)	血小板 ($x10^3/\mu L$)	WBC ($x10^3/\mu L$)
同年* 10 月 17 日*2	8.1	293	8.94
同年* 10 月 18 日*2	7.7	303	6.08
同年* 10 月 19 日	4.5	378	68.3*3
同年* 10 月 20 日	9.9	333	31.6*3
同年* 10 月 21 日	9.6	132	18.6*3
同年* 10 月 22 日	9.5	78	5.96
同年* 10 月 23 日	9.8	34	1.30
同年* 10 月 24 日	9.1	18	0.99
同年* 10 月 25 日	8.6	58	0.63
同年* 10 月 26 日	8.8	36	1.52

＊1：基準値の報告なし.
＊2：OP-07 投与前値.
＊3：症例報告書の記録に基づく値.
WBC：白血球数.