被験者番号： 03-0243

重篤な有害事象：低カリウム血症，脳虚血，浮動性めまい，脳症，振戦，錯乱状態，腎障害

本被験者 03-0243（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．本被験者は骨肉種を有し，OP-07 初回投与 3 日後に腎障害，5 日後に浮動性めまい及び錯乱状態，6 日後に脳虚血，脳症及び振戦，10 日後に低カリウム血症（いずれも重篤な事象）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，アルブミン，炭酸カルシウム，コデイン，デキサメタゾン，複合ビタミン，ホスフェニトイン，ニフェジピン，オンダンセトロン，オキシコドン，プロメタジン，ラニチジン塩酸塩及びバンコマイシンであった．

20[redacted] 年 11 月 2 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* 11 月 3 日，血清クレアチニン値が 5.6 mg/dL（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 2,000 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 11 月 4 日の血清クレアチニン値が 5.2 mg/dL となり，同年* 11 月 5 日，2 回目の OP-07 を 2,000 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 11 月 3 日，メトトレキサートの毒性である非重篤の腎障害が発現した（Grade 3）．

同年* 11 月 6 日，腎障害は 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．本事象の治療のためにフロセミドが投与された．

同年* 11 月 12 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 14 日，腎障害は Grade 2 に，同年* 11 月 15 日には Grade 1 に軽減し，同年* 11 月 22 日に回復した．

同年* 11 月 3 日，非重篤の低カリウム血症が発現した（Grade 1）．同年* 11 月 7 日，低カリウム血症は Grade 3 に悪化した．

同年* 11 月 11 日，低カリウム血症は Grade 1 に軽減した．

同年* 11 月 12 日，低カリウム血症は Grade 3 に，同年* 11 月 13 日には 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．本事象の治療のため，塩化カリウムが投与された．

同年* 11 月 14 日，低カリウム血症は Grade 1 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

同年* 11 月 18 日，低カリウム血症は回復した．

同年*11月8日，メトトレキサートの毒性と考えられる重篤な浮動性めまい及び錯乱状態が発現した．錯乱状態の治療は行われず，浮動性めまいの治療についての報告なし．

同年*11月9日，重篤な浮動性めまい及び錯乱状態は回復した．

同年*11月9日，重篤な脳虚血，脳症及び振戦が発現した．脳症及び振戦もメトトレキサートの毒性と考えられた．治療のためにロラゼパム，ニフェジピン及びホスフェニトインが投与された．

同年*11月10日，脳症及び振戦は回復した．脳虚血の転帰は報告されていない．

治験責任医師は，重篤な腎障害，浮動性めまい，錯乱状態及び振戦はOP-07投与と「関連なし」と判断した．低カリウム血症及び脳虚血とOP-07投与との因果関係についての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．重篤な浮動性めまい，脳症，振戦，錯乱状態及び腎障害はGrade 4，生命を脅かすとみなされた重篤な脳虚血はGrade 3であった．低カリウム血症はGrade 4であった．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果			
	クレアチニン (mg/dL)	BUN (μmol/L)	ナトリウム (mEq/L)	カリウム (mEq/L)
同年*11月1日*2	NA	6	143	3.6
同年*11月3日	5.6	53	129	4.2
同年*11月4日	5.2	50	123	4.0
同年*11月5日	6.9	74	124	4.6
同年*11月6日	7.7	90	126	4.9
同年*11月7日	8.5	102	128	6.7
同年*11月8日	9.2	106	133	4.7
同年*11月9日	9.7	101	139	3.9
同年*11月10日	6.8	58	135	4.1
同年*11月11日	7.0	62	137	3.4
同年*11月12日	6.1	62	134	2.7
同年*11月13日	4.6	46	141	2.5
同年*11月14日	2.7	36	140	3.4
同年*11月15日	1.8	31	141	3.4
同年*11月16日	1.3	24	143	3.5
同年*11月17日	1.1	22	143	3.4
同年*11月18日	0.9	17	142	3.7
同年*11月19日	0.9	15	142	3.6
同年*11月22日	0.8	13	139	4.1
同年*12月1日	0.7	7	144	3.9

＊1：基準値の報告なし．

＊2：OP-07 投与前値.
BUN：血中尿素窒素．NA：該当なし.

被験者番号： 03-0244

重篤な有害事象：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，腎障害，発熱性好中球減少症

過敏症に関する事象：低血圧，悪心

本被験者 03-0244（オーストラリア）は 1[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．本被験者は骨肉種を有し，2 回目の OP-07 投与日に低血圧及び悪心を発現した．また，OP-07 初回投与翌日にアラニン・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，2 回目の OP-07 投与翌日に腎障害，2 回目の OP-07 投与 12 日後に発熱性好中球減少症（いずれも重篤な事象）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，セフトリアキソンのみであった.

20[redacted] 年 11 月 12 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* 11 月 13 日，血清クレアチニン値が 1.95 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年* 11 月 14 日に OP-07 を 2,500 U（52.08 U/kg）静脈内投与した.

同年* 11 月 15 日，血清クレアチニン値が 4.94 mg/dL に上昇した.

同年* 11 月 16 日，2 回目の OP-07 を 2,500 U（52.08 U/kg）静脈内投与した.

同年* 11 月 14 日（OP-07 投与日），非重篤の血中ビリルビン増加（同日に回復）が発現した.

日付不明，血中アルカリホスファターゼ増加（150 U/L，最大値は発現日不明の 180 U/L）が発現した.

同年* 11 月 15 日，重篤なアラニン・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が発現した．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．両事象は，同日に回復した．

同年* 11 月 16 日（2 回目の OP-07 投与日），低血圧及び悪心を発現したが治療は行われなかった．

同年* 11 月 17 日，両事象は回復した．

同年* 11 月 17 日，メトトレキサートの毒性と考えられ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* 11 月 22 日と記載されていたが，転帰は不明であった．

同年* 11 月 22～25 日，血液透析が行なわれた．

同年* 11 月 28 日，重篤な発熱性好中球減少症（報告者が使用した用語：好中球減少症に伴う発熱）が発現し入院の延長となった．

同年* 11 月 21 日より後の臨床検査値は報告されていない（　同年*11 月 21 日の白血球数は 5.3 x10^3）．本事象に対する治療が行われた（併用薬の報告なし）．発熱性好中球減少症の転帰は報告されていない．

治験責任医師は，腎障害は OP-07 投与と「関連なし」，低血圧及び悪心は「おそらく関連あり」，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は「関連あるかもしれない」と判断した．発熱性好中球減少症と 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は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，重篤なアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び腎障害は Grade 4，低血圧及び悪心を Grade 1 と判断し，重篤な発熱性好中球減少症の重症度は評価しなかった．

治験依頼者は，医学的レビューにより低血圧及び悪心を潜在性 I 型過敏症と判定した．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果				
	ALT (U/L)	AST (U/L)	ビリルビン (μmol/L)	クレアチニン (μmol/L)	BUN (mmol/L)
同年* 11 月 12 日*2	54	-	4	49	3.8
同年* 11 月 13 日*2	843	-	29	177	7.9
同年* 11 月 14 日	746	529	58	313	12.9
同年* 11 月 15 日	4330	3660	58	449	14.5
同年* 11 月 16 日	2792	1372	54	347	11.4
同年* 11 月 17 日	1843	-	37	288	9.5

同年* 11 月 18 日	1276	-	22	345	10.2
同年* 11 月 19 日	859	-	15	298	4.8
同年* 11 月 20 日	636	-	13	288	3.8
同年* 11 月 21 日	485	-	-	454	9.4

＊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，BUN：血中尿素窒素，-：未実施.

被験者番号：03-0245

重篤な有害事象：血中カリウム減少

本被験者 03-0245（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．本被験者は骨肉種を有し，OP-07 初回投与 10 日後に重篤な血中カリウム減少を発現した.

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，フロセミドのみであった.

20[redacted] 年 11 月 16 日，メトトレキサート（19.2 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 17 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，OP-07 を 3,000 U（48.78 U/kg）静脈内投与した.

同年* 11 月 18 日，血清クレアチニン値が 4.6 mg/dL に上昇した．同年* 11 月 19 日，2 回目の OP-07 を 3,000 U（48.78 U/kg）静脈内投与した.

同年* 11 月 22 日，Grade 1 の非重篤の血中カリウム減少が発現した.

同年* 11 月 25 日，血中カリウム減少は Grade 3 に，同年* 11 月 27 日には 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．本事象に対する治療については不明である.

同年* 11 月 29 日及び 12 月 3 日，血中カリウム減少は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった.

同年* 12 月 8 日，血中カリウム減少は回復した.

血中カリウム減少と 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．重篤な血中カリウム減少は Grade 4 と判断された.

検査日	検査項目（Unit*1）；結果

	カリウム (mEq/L)	ナトリウム (mEq/L)
同年* 11 月 15 日*2	4.4	141
同年* 11 月 17 日	4.8	137
同年* 11 月 18 日	5.3	127
同年* 11 月 19 日	5	131
同年* 11 月 20 日	4.2	130
同年* 11 月 21 日	3.6	128
同年* 11 月 22 日	3.2	129
同年* 11 月 23 日	3.1	132
同年* 11 月 25 日	3.2	128
同年* 11 月 27 日	2.5	138
同年* 11 月 29 日	2.9	138
同年* 12 月 1 日	2.8	140
同年* 12 月 2 日	3.6	136
同年* 12 月 3 日	2.8	136
同年* 12 月 8 日	4.2	134

＊1：基準値の報告なし.
＊2：OP-07 投与前値.

被験者番号：03-0249

重篤な有害事象：腎障害

本被験者 03-0249（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．本被験者は軟骨肉腫を有し，OP-07 投与 4 日後に重篤な腎障害を発現した．

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，アロプリノール，dexamethasone sodium succinate，フロセミド，グラニセトロン，ロラゼパム，マグネシウム・カリウム，ナイスタチン，pantoprazole，アセトアミノフェン及び口腔用製剤であった．

20[redacted] 年 1 月 3 日，メトトレキサート（12.0 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* 1 月 3 日，血清クレアチニン値が 1.1 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年* 1 月 5 日に OP-07 を 4,450 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 1 月 5 日，メトトレキサートの毒性と考えられる非重篤の腎障害（Grade 2）が発現した．

同年* 1 月 7 日，腎障害は Grade 3 に，同年* 1 月 9 日に 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．本事象の治療に関する報告

なし．本事象の転帰日及び転帰の報告なし．

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」，重篤な腎障害はGrade 4と判断した．

検査日	検査項目（Unit[a*1]）；結果	
	クレアチニン (mg/dL)	血中尿素窒素 (mg%)
同年*1月3日*2	1.1	15
同年*1月4日*2	1.1	20
同年*1月5日	2.1	39
同年*1月6日	3.4	47
同年*1月7日	5.2	47
同年*1月8日	7.2	57
同年*1月9日	8.8	57
同年*1月10日	9.5	65
同年*1月11日	10.5	69
同年*1月12日	9.1	44

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07投与前値．

被験者番号：03-0252

重篤な有害事象：好中球数異常

本被験者03-0252（米国）は2[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．本被験者はリンパ腫を有し，OP-07初回投与8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，アセタゾラミド，アルテプラーゼ，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，炭酸カルシウム，セフェピム，デキサメタゾン，ジフェンヒドラミン塩酸塩，エリスロポエチン，エトポシド，フロセミド，ヘパリン，イホスファミド，リドカイン，メスナ，オンダンセトロン，カリウム，塩化カリウム，プロポフォール，ラスブリカーゼ及びセベラマー塩酸塩であった．

20[redacted]年1月15日，メトトレキサート（8.0 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15日，血清クレアチニン値が1.3 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年*

1月16日にOP-07を3,500 U（48.61 U/kg）静脈内投与した.

同年*1月16日，血清クレアチニン値が1.6 mg/dLに上昇した.

同年*1月18日，2回目のOP-07を4,000 U（55.56 U/kg）静脈内投与した.

同年*1月23日，メトトレキサートの毒性と考えられる非重篤の好中球数異常（Grade 3）が発現した.

同年*1月24日，好中球数異常は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．本事象に対する治療についての報告なし.

同年*2月7日，好中球数異常はGrade 3に軽減し，重篤な事象ではなくなった．試験終了時，好中球数異常は継続中であった.

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はGrade 4と判断した.

検査日	検査項目（Unit*1）；結果
	絶対好中球数 （不明）
同年*1月16日*2	10200
同年*1月17日	7900
同年*1月18日	7000
同年*1月19日	7200
同年*1月20日	5800
同年*1月21日	4000
同年*1月22日	1900
同年*1月23日	600
同年*1月24日	200
同年*1月25日	100
同年*1月26日	200
同年*1月27日	0
同年*1月28日	0
同年*1月29日	100
同年*1月30日	100
同年*1月31日	0
同年*2月1日	100
同年*2月2日	0
同年*2月3日	0
同年*2月4日	100
同年*2月5日	100
同年*2月6日	200
同年*2月7日	500
同年*2月8日	NA
同年*2月9日	800

＊1：基準値の報告なし.

＊2：OP-07 投与前値.
NA：該当なし.

被験者番号：03-0253
重篤な有害事象：血小板数減少
本被験者 03-0253（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．本被験者は急性リンパ性白血病を有し，重篤な血小板数減少を発現した． 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の報告なし． 20■ 年 1 月 20 日，メトトレキサート（5.0 g/m^2，24 時間）の点滴静脈内投与を受けた．ロイコボリンの曝露状況についての報告なし． 同年* 1 月 20 日，メトトレキサート投与後の血清クレアチニン値は 0.8 mg/dL であった．OP-07 の投与量及び投与時間について不明． 日付不明，重篤な血小板数減少が発現した．関連する臨床検査値の報告なし．本事象の転帰日及び転帰の報告なし． 治験責任医師は，血小板数減少（重篤）は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 4 と判断した．

被験者番号：03-0258
重篤な有害事象：血小板障害，白血球障害
本被験者 03-0258（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．本被験者は急性リンパ性白血病を有し，OP-07 投与 9 日後に重篤な血小板障害及び白血球障害を発現した． 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，アムロジピンベシル酸塩，ジフェンヒドラミン塩酸塩，フルコナゾール，フロセミド，モルヒネ硫酸塩，ナイスタチン，アセトアミノフェン・リン酸コデイン及びフェキソフェナジン塩酸塩であった． 20■ 年 2 月 18 日，メトトレキサート（2.0 g/m^2，3.27 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 18 日，血清クレアチニン値が 0.6 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年* 2 月 20 日に OP-07 を 1,450 U（49.66 U/kg）静脈内投与した．

同年*2月24日，非重篤の血小板障害が発現した（Grade 1）．
同年*2月26日，血小板障害はGrade 2に悪化した．
同年*2月27日，血小板障害はGrade 3に悪化した．
同年*3月1日，血小板障害はGrade 4に悪化し，重篤な事象とされた．関連する臨床検査値を以下の表に示す．本事象の治療についての報告なし．
同年*3月2日，血小板障害はGrade 2に軽減し，重篤な事象ではなくなった．
同年*3月6日，血小板障害はGrade 1に軽減した．
本事象の転帰日の報告はないが，転帰は継続中とされた．

同年*3月1日，重篤な白血球障害が発現した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．本事象の治療についての報告なし．
同年*3月2日，白血球障害はGrade 3に軽減し，重篤な事象ではなくなった．
重篤な白血球障害の　同年*3月6日の転帰は未回復であった．

血小板障害及び白血球障害と 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．治験責任医師は重篤な血小板障害及び白血球障害をGrade 4と判断した．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果	
	血小板 ($x10^3$)	WBC ($x10^3$)
同年*2月17日*2	246	1.8
同年*2月20日	198	1.5
同年*2月22日	176	1.1
同年*2月23日	146	1.4
同年*2月24日	120	1.6
同年*2月25日	95	1.5
同年*2月26日	66	1.2
同年*2月27日	44	1.1
同年*2月28日	32	1.4
同年*3月1日	13	0.9
同年*3月2日	69	1.1
同年*3月3日	102	1.0
同年*3月4日	84	1.2
同年*3月5日	82	1.5
同年*3月6日	116	1.9

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07 投与前値．
WBC：白血球数．

被験者番号：03-0259
重篤な有害事象：シトロバクター検査陽性，高尿酸血症
本被験者 03-0259（米国）は4[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．本被験者は急性リンパ性白血病を有し，OP-07 投与 4 日後に重篤な高尿酸血症を，7 日後にシトロバクター検査陽性（報告者が使用した用語：血液培養陽性，シトロバクター・フロインディー）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，アスピリン，アロプリノール，水酸化アルミニウムゲル，アトルバスタチン，炭酸カルシウム・ビタミン D，クロピドグレル，ジフェンヒドラミン，フィルグラスチム，フロセミド，レボチロキシン，リシノプリル，ロラゼパム，水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム，硫酸マグネシウム，metolazone，メトプロロール及びオンダンセトロンであった． 20[redacted]年 3 月 22 日，メトトレキサート 3.02 g/m^2 の点滴静脈内投与（投与時間不明）及びロイコボリン救援療法を受けた． 同年* 3 月 22 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* 3 月 23 日に OP-07 を 4,000 U（39.41 U/kg）静脈内投与した． 同年* 3 月 23 日，非重篤の高尿酸血症が発現した（Grade 3）． 同年* 3 月 27 日，高尿酸血症は Grade 4 に悪化し，重篤とされた．本事象の治療についての報告なし． 同年* 3 月 31 日，高尿酸血症は Grade 3 に軽減し，重篤ではなくなった． 同年* 4 月 3 日，高尿酸血症は Grade 2 に軽減した． 本事象の転帰日の報告なしであったが，転帰は継続中とされた． 同年* 3 月 30 日，重篤なシトロバクター検査陽性が発現した．治療のためにレボフロキサシンが投与された． 日付不明，本事象は回復した． シトロバクター検査陽性及び高尿酸血症と 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は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．治験責任医師により，重篤な高尿酸血症は Grade 4 と判断された．シトロバクター検査陽性の重症度は報告されなかった．

被験者番号：03-0260

重篤な有害事象：好中球数異常

本被験者 03-0260（米国）は 1[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．本被験者はリンパ腫を有し，OP-07 投与 11 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，グルコン酸カルシウム，ジフェンヒドラミン塩酸塩，フェンタニル，フルコナゾール，フロセミド，ランソプラゾール，ロラゼパム，オンダンセトロン，アセトアミノフェン，ラニチジン，ラスブリカーゼ，エリスロシン・フッ化物，センナ，塩化ナトリウム，スクラルファート及びバラシクロビルであった．

20[redacted] 年 4 月 6 日，メトトレキサート（5.0 g/m^2，24.83 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 8 日，血清クレアチニン値が 2.4 mg/dL（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 3,100 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 4 月 13 日，非重篤の好中球数異常が発現した（Grade 3）．

同年* 4 月 19 日，好中球数異常は Grade 4 に悪化し，重篤な事象とされた．関連する臨床検査値を以下の表に示す．本事象の治療についての報告なし．

同年* 4 月 20 日，好中球数異常は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

同年* 4 月 25 日，好中球数異常は Grade 2 に軽減した．

本事象の転帰日及び転帰の報告なし．

好中球数異常と 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．重篤な好中球数異常は Grade 4 と判断された．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果		
	ANC (/UL)	WBC (x10^3)	Polys (%)
同年* 4 月 7 日*2	NA	NA	78
同年* 4 月 10 日	NA	3.4	85
同年* 4 月 11 日	NA	19.6	95
同年* 4 月 12 日	NA	5.6	83
同年* 4 月 13 日	945	2.7	66
同年* 4 月 14 日	560	1.6	35
同年* 4 月 16 日	NA	2.1	28

同年*4月17日	NA	2.3	43
同年*4月18日	NA	2.2	35
同年*4月19日	400	2.3	20
同年*4月20日	NA	2.3	31
同年*4月25日	NA	3.2	43
同年*4月27日	NA	3.1	37

＊1：基準値の報告なし.
＊2：OP-07投与前値.
ANC：絶対好中球数，NA：該当なし，WBC：白血球数.

被験者番号：03-0263

重篤な有害事象：好中球減少症

本被験者03-0263（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．本被験者は急性リンパ性白血病を有し，OP-07投与5日後に重篤な好中球減少症を発現した.

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，アミカシン，デキサメタゾン，グルコース・塩化ナトリウム，ジフェンヒドラミン，ジフェンヒドラミン塩酸塩，dolasetron，ドキソルビシン，フェンタニル，フルコナゾール，生薬・グルコース・塩化ナトリウム・塩化カリウム，ロラゼパム，マクロゴール，メルカプトプリン，ナロキソン，オンダンセトロン，オキシコドン，オキシコドン塩酸塩，アセトアミノフェン，タゾバクタム・ピペラシリン，ラニチジン，センナ，塩化ナトリウム及びビンクリスチン硫酸塩であった.

20■年4月16日，メトトレキサート（5.0 g/m^2，24.25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18日，血清クレアチニン値が4.4 mg/dL（基準値：報告なし）となり，OP-07を3,500 U（50 U/kg）静脈内投与した.

同年*4月20日，メトトレキサートの毒性と考えられる非重篤の好中球減少症が発現した（Grade 3）.

同年*4月23日，好中球減少症はGrade 4に悪化し，重篤な事象とされた．関連する臨床検査値を以下の表に示す．本事象の治療についての報告なし.

同年*4月28日，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.

同年*4月29日，好中球減少症はGrade 2に軽減した.

同年*4月30日，好中球減少症は回復した.

治験責任医師は，好中球減少症はOP-07投与と「関連なし」，重篤な好中球減少症を

Grade 4 と判断した.

検査日	検査項目（Unit*1）；結果
	ANC (mm^3)
同年* 4 月 15 日*2	1794
同年* 4 月 16 日*2	1152
同年* 4 月 17 日*2	1072
同年* 4 月 18 日	844
同年* 4 月 19 日	1025
同年* 4 月 20 日	738
同年* 4 月 21 日	710
同年* 4 月 22 日	741
同年* 4 月 23 日	118
同年* 4 月 24 日	136
同年* 4 月 25 日	71
同年* 4 月 26 日	NA
同年* 4 月 27 日	74
同年* 4 月 28 日	670
同年* 4 月 29 日	1462
同年* 4 月 30 日	2317
同年* 5 月 1 日	2430
同年* 5 月 2 日	2637
同年* 5 月 3 日	NA
同年* 5 月 4 日	2257
同年* 5 月 5 日	2258

＊1：基準値の報告なし.
＊2：OP-07 投与前値.
ANC：絶対好中球数，NA：該当なし.

被験者番号：03-0264

重篤な有害事象：血中クレアチニン異常

本被験者 03-0264（米国）は 4[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．本被験者は原発性中枢神経系リンパ腫を有し，OP-07 投与 3 日後に重篤な血中クレアチニン異常を発現した.

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，アロプリノール，酢酸カルシウム，シクロホスファミド，デキサメタゾン，エノキサパリン，エスシタロプラム，フロセミド，グラニセトロン，ヒドロコルチゾン，インスリン，ロラゼパム，酸化マグネシウム，硫酸マグネシウム，メチルプレドニゾロン，モルヒネ，ニフェジピン及び pantoprazole であった.

20■年4月27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*4月28日，血清クレアチニン値が2.5 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年*4月29日にOP-07を3,500 U（45.45 U/kg）静脈内投与した．

同年*4月29日，メトトレキサートの毒性と考えられる非重篤の血中クレアチニン異常が発現した（Grade 3）．

同年*5月2日，血中クレアチニン異常はGrade 4に悪化し，重篤な事象とされた．関連する臨床検査値を以下の表に示す．本事象の治療についての報告なし．

同年*5月6日，血中クレアチニン異常はGrade 3に軽減し，重篤な事象ではなくなった．本事象の転帰日と転帰は報告されていない．

治験責任医師は，血中クレアチニン異常はOP-07投与と「関連なし」，重篤な血中クレアチニン異常を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/dL)
同年*4月27日*2	1.1
同年*4月28日*2	2.5
同年*4月29日	4.6
同年*4月30日	6.1
同年*5月1日	7.2
同年*5月2日	7.9
同年*5月3日	9.2
同年*5月4日	8.6
同年*5月5日	7.1
同年*5月6日	4.7
同年*5月7日	5.7
同年*5月8日	3.7
同年*5月9日	5.1
同年*5月10日	6.2
同年*5月11日	6.0
同年*5月12日	5.8
同年*5月13日	5.3

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07投与前値．

被験者番号：03-0267

重篤な有害事象：貧血，好中球減少症

本被験者 03-0267（米国）は 1[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．本被験者は急性リンパ性白血病を有し，OP-07 投与 5 日後に重篤な貧血を，7 日後に重篤な好中球減少症を発現した．

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，アムロジピンベシル酸塩，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，セフェピム，フロセミド，イマチニブメチル塩酸塩，ラベタロール，モルヒネ及びオンダンセトロンであった．

20[redacted] 年 5 月 13 日，メトトレキサート（5.0 g/m^2，24.08 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* 5 月 14 日，血清クレアチニン値が 1.6 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年* 5 月 16 日に OP-07 を 2,400 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 5 月 19 日，非重篤の貧血が発現した（Grade 2）．

同年* 5 月 20 日，貧血は Grade 3 に悪化した．

同年* 5 月 21 日，貧血は Grade 4 に悪化し，重篤な事象とされた．関連する臨床検査値を以下の表に示す．本事象の治療についての報告なし．

同年* 5 月 22 日，貧血は Grade 2 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

同年* 5 月 23 日，貧血は Grade 1 に軽減した．

同年* 5 月 24 日，貧血は Grade 2 に悪化した．貧血は継続中と報告された．

同年* 5 月 23 日，重篤な好中球減少症が発現した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．本事象の治療のためにフィルグラスチムが投与された．

日付不明，好中球減少症は回復した．

貧血及び好中球減少症と 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．重篤な貧血及び好中球減少症はともに Grade 4 と判断された．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果	
	ヘモグロビン (g%)	WBC (x10^3)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同年*5月12日*2	10.3	13
同年*5月16日	11.6	16.8
同年*5月19日	8.6	20.8
同年*5月20日	7.9	5.1
同年*5月21日	7.4	0.7
同年*5月22日	9.9	0.8
同年*5月23日	10.1	0.9
同年*5月24日	9.8	0.5
同年*5月25日	9.6	0.7
同年*5月26日	9.8	1.1
同年*5月27日	10.2	2.5
同年*5月28日	10.0	10.4
同年*5月29日	10.0	19.6
同年*5月30日	9.6	15.8
同年*5月31日	9.7	12.9

＊1：基準値の報告なし.
＊2：OP-07投与前値.
WBC：白血球数.

被験者番号：03-0271

重篤な有害事象：好中球数異常

本被験者03-0271（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．本被験者は急性リンパ性白血病を有し，OP-07投与8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，アトバコン，フルチカゾンプロピオン酸エステル，フロセミド及びヒドロキシジン塩酸塩であった.

20■年6月29日，メトトレキサート（4.58 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*6月30日，血清クレアチニン値が1.5 mg/dL（基準値：報告なし）となり,同年*7月1日にOP-07を825 U（50.30 U/kg）静脈内投与した.

同年*7月2日，非重篤の好中球数異常が発現した（Grade 1）.
同年*7月3日，好中球数異常はGrade 3に悪化した.
同年*7月5日，好中球数異常はGrade 2に軽減した.
同年*7月7日，好中球数異常はGrade 3に悪化した.
同年*7月9日，好中球数異常はGrade 4に悪化し，重篤な事象とみなされた.
同年*7月11日，好中球数異常はGrade 3に軽減し，重篤な事象ではなくなった.

本事象の治療及び転帰の報告なし.

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	
	好中球（%）	白血球（x10^3）
同年*6月29日*2	41	2
同年*7月1日	81	-
同年*7月2日	76	2.1
同年*7月3日	54	1.3
同年*7月5日	67	2
同年*7月7日	37	1.5
同年*7月9日	30	1.2
同年*7月11日	41	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：03-0273

重篤な有害事象：高尿酸血症

本被験者03-0273（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．本被験者は急性リンパ性白血病を有し，OP-07投与日に重篤な高尿酸血症を発現した.

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，アセタゾラミド，エリスロポエチン，イトラコナゾール，レボフロキサシン，メチルプレドニゾロン，オンダンセトロン及びバラシクロビル塩酸塩であった.

20■年7月6日，メトトレキサート460 mgの急速投与及び24時間かけて1,840 mgの点滴静脈内投与（総量1.00 g/m^2）及びロイコボリン救援療法を受けた.

同年*7月7日，血清クレアチニン値が1.1 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年*7月8日にOP-07を4,940 U（49.9 U/kg）静脈内投与した.

同年*7月8日，重篤な高尿酸血症が発現した．治療にはアロプリノールが投与された．重篤な高尿酸血症の　同年*　7月　9日の転帰は未回復とされた.

高尿酸血症と 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

験責任医師は，重篤な高尿酸血症を Grade 4 とした．

被験者番号：03-0274
重篤な有害事象：意識レベルの低下，傾眠
本被験者 03-0274（米国）は 6[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 2 日後に重篤な意識レベルの低下及び重篤な傾眠を発現した． 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，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，グルコン酸カルシウム，エノキサパリンナトリウム，ヘパリンナトリウム，マグネシウム，メクリジン，ナイスタチン，オンダンセトロン，フェニトイン，塩化カリウム，プロカルバジン，プロクロルペラジン，ラニチジン，ビンクリスチン及びワルファリンであった． 20[redacted] 年 7 月 12 日，メトトレキサート（3.5 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* 7 月 14 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* 7 月 16 日に OP-07 を 4,000 U（49.63 U/kg）静脈内投与した． 同年* 7 月 18 日，重篤な意識レベルの低下及び傾眠が発現した．治療のためにバルプロ酸の静脈内投与及び経口投与が行われた． 同年* 7 月 22 日，意識レベルの低下及び傾眠は Grade 2 に軽減し，重篤な事象ではなくなった． 意識レベルの低下及び傾眠の転帰日は，　同年* 8 月 2 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，重篤な意識レベルの低下及び傾眠は OP-07 投与に「関係あるかもしれない」と判断した．なお，AdEERS による治験責任医師の OP-07 投与との因果関係についての評価は「おそらく関連なし」であり，これを臨床データベースでは「関連あるかもしれない」とした．治験責任医師は両事象を中枢神経系リンパ腫，バルプロ酸，ロイコボリン，フェニトイン及び急性腎不全に「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断した． 治験責任医師は，重篤な意識レベルの低下及び傾眠を Grade 3 と判断した．

被験者番号：03-0279

過敏症に関する事象：潮紅，発疹
本被験者 03-0279（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．本被験者は急性リンパ性白血病を有し，OP-07 投与後（日付不明）に潮紅及び発疹を発現した． 病歴の報告なし．全身状態についての報告なし．おそらく本有害事象発現前の使用と思われる併用薬は，ガバペンチン，ラニチジン塩酸塩，スクラルファート及びバラシクロビルであった． 20[redacted] 年 7 月 29 日，メトトレキサート 705 mg の急速投与及び 23.5 時間かけて 4.5 g/m^2 の点滴静脈内投与（総量 5.0 g/m^2）及びロイコボリン救援療法を受けた． 同年* 8 月 1 日，血清クレアチニン値が 1.3 mg/dL（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 2,255 U（50 U/kg）静脈内投与した． 日付不明，非重篤の潮紅（報告者が使用した用語：潮紅）及び発疹（報告者が使用した用語：腕の皮疹）が発現した．両事象の治療及び転帰に関する報告なし． 潮紅及び発疹と 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．治験責任医師による潮紅及び発疹の重症度の評価は行われなかった． 治験依頼者は，医学的レビューにより潮紅及び発疹を潜在性 I 型過敏症と判定した．

被験者番号： 03-0283
重篤な有害事象：好中球数異常
本被験者 03-0283（米国）は 4[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 1 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，セフェピムのみであった． 20[redacted] 年 8 月 28 日，メトトレキサート 2,604 mg の急速投与及び 24 時間かけて 11,978.4 mg 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* 8 月 30 日，血清クレアチニン値が 2.6 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年* 8 月 31 日に OP-07 を 4,800 U（49.48 U/kg）静脈内投与した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 8 月 31 日，メトトレキサートの毒性として好中球数異常が発現した（Grade 3）．

同年* 9 月 1 日，好中球数異常は Grade 4 に悪化し，重篤な事象とされた．関連する臨床検査値を以下の表に示す．本事象の治療についての報告なし．

同年* 9 月 3 日，好中球数異常は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．好中球数異常は Grade 1 から Grade 3 の間で推移し，回復した（日付不明）と判断された．

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

検査日	検査項目（Unit*1）；結果		
	Bands（%）	Polys（%）	白血球数（x10^3）
同年* 8 月 28 日*2	6	32	1
同年* 8 月 31 日	31	45	0.8
同年* 9 月 1 日	12	16	0.4
同年* 9 月 2 日	0	36	0.4
同年* 9 月 3 日	9	63	1
同年* 9 月 4 日	10	72	1.7
同年* 9 月 5 日	2	95	1.6
同年* 9 月 6 日	3	54	1.2
同年* 9 月 7 日	6	48	1.8
同年* 9 月 9 日	4	85	10.7

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07 投与前値．

被験者番号：03-0284

重篤な有害事象：好中球減少症，咳嗽，口腔咽頭痛

過敏症に関する事象：錯感覚（口），頭痛，感覚鈍麻，錯感覚（手），錯感覚（指，つま先），潮紅

本被験者 03-0284（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．本被験者は骨肉種を有し，OP-07 投与日に錯感覚（口），頭痛，感覚鈍麻，錯感覚（手），錯感覚（指，つま先）及び潮紅を発現した．また，OP-07 投与 24 日後に重篤な好中球減少症，26 日後に重篤な咳嗽及び口腔咽頭痛を発現した．

病歴の報告なし．全身状態についての報告なし．過敏症に関する事象発現前の併用薬は，硫酸マグネシウム，オンダンセトロン及び pantoprazole であった．重篤な有害事象