の発現前の併用薬は，アムロジピンのみであった．

20■ 年 9 月 20 日，メトトレキサート（2.0 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 21 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，OP-07 を 2,560 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 9 月 21 日，錯感覚（手）（報告者が使用した用語：手の灼熱感），潮紅，頭痛，感覚鈍麻（報告者が使用した用語：胸背部のしびれ感），錯感覚（指，つま先）（報告者が使用した用語：足指及び手指のピリピリ感の増大），錯感覚（口）（報告者が使用した用語：錯感覚（口囲））を発現した．

同年* 9 月 21 日，アセチルシステイン，水酸化アルミニウム，グルコン酸カルシウム，ジフェンヒドラミン塩酸塩，フロセミド，水酸化マグネシウム，オンダンセトロン，pantoprazole 及び simethicone による治療が行われた．同日，潮紅，頭痛，感覚鈍麻，錯感覚（指，つま先）及び錯感覚（口）は回復した．錯感覚（手）の転帰は報告されていない．

同年* 10 月 11 日，（メトトレキサートの毒性と考えられる Grade 1 の）非重篤の好中球減少症が発現し，同年* 10 月 14 日，Grade 3 に悪化した．

同年* 10 月 15 日，好中球減少症は Grade 4 に悪化し，重篤な事象とされた．フィルグラスチムが投与された．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．

同年* 10 月 18 日，好中球減少症は回復した．

同年* 10 月 17 日，重篤な咳嗽及び口腔咽頭痛（報告者が使用した用語：咽喉痛）が発現し，入院となった．咳嗽に対して併用薬が投与された（報告なし）．口腔咽頭痛の治療についての報告なし．

同年* 10 月 19 日，咳嗽及び口腔咽頭痛は回復した．

治験責任医師は，錯感覚（手），感覚鈍麻及び錯感覚（口）は，OP-07 投与と「関連あるかもしれない」，潮紅，頭痛，錯感覚（指，つま先）を「おそらく関連あり」，好中球減少症を「関連なし」と判断した．咳嗽及び口腔咽頭痛と 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，重篤な好中球減少症を Grade 4，潮紅を Grade 3，頭痛及び錯感覚（指，つま先）を Grade 2 と判断し，錯感覚（手），感覚鈍麻，錯感覚（口），咳嗽及び口腔咽

＊新薬承認情報提供時に置き換え

頭痛の重症度の評価は行わなかった.

治験依頼者は，医学的レビューにより錯感覚（口），頭痛，感覚鈍麻，錯感覚（手），錯感覚（指，つま先）及び潮紅を潜在性 I 型過敏症と判定した.

検査日	検査項目（Unit*1）；結果	
	白血球数（x10³）	Polys（%）
同年* 9 月 20 日*2	41.5	95.2
同年* 9 月 21 日	34.1	94.4
同年* 9 月 22 日	25.1	95.1
同年* 9 月 23 日	10.2	-
同年* 9 月 24 日	6	70.7
同年* 9 月 25 日	6.83	76.2
同年* 9 月 26 日	7.26	60.3
同年* 9 月 27 日	10.1	70.1
同年* 9 月 28 日	10.4	58.5
同年* 9 月 29 日	7.81	49.8
同年* 9 月 30 日	7.42	52.5
同年* 10 月 1 日	7.73	40.7
同年* 10 月 2 日	7.29	44.8
同年* 10 月 3 日	8.01	47.4
同年* 10 月 4 日	7.75	57.8
同年* 10 月 5 日	8.45	51.1
同年* 10 月 6 日	7.36	67.8
同年* 10 月 7 日	7.66	58.4
同年* 10 月 8 日	5.85	41
同年* 10 月 9 日	5.04	48
同年* 10 月 10 日	5.69	54.5
同年* 10 月 11 日	3.99	41.2
同年* 10 月 12 日	4.31	44.5
同年* 10 月 13 日	3.65	45.9
同年* 10 月 14 日	2.13	28.7
同年* 10 月 15 日	2.41	10
同年* 10 月 16 日	1.55	7.2
同年* 10 月 17 日	1.63	5.8
同年* 10 月 19 日	23.7	26
同年* 10 月 20 日	39.7	64

＊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：03-0289
重篤な有害事象：肝機能検査異常
本被験者 03-0289（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 投与日に重篤な肝機能検査異常を発現した．

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の報告なし．

20■ 年 11 月 19 日，メトトレキサート（8.0 g/m^2，4 時間）の点滴静脈内投与を受けた．ロイコボリン救援療法についての報告なし．

同年* 11 月 20 日，血清クレアチニン値が 0.8 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 1,250 U（47.89 U/kg）静脈内投与した．

同年* 11 月 20 日，メトトレキサートの毒性と考えられる重篤な肝機能検査異常が発現した（Grade 4）．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．

重篤な肝機能検査異常の転帰日は，同年* 11 月 21 日と記載されていたが，転帰は報告されていない．

治験責任医師は，重篤な肝機能検査異常は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 4 と判断した．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果	
	AST (U/L)	ALT (U/L)
NR	695	1024
同年*11 月 18 日*2	25	48
同年* 11 月 20 日	615	1024
同年* 11 月 22 日	94	507
同年* 11 月 23 日	53	341
同年* 11 月 24 日	84	275
同年* 11 月 25 日	161	290
同年* 11 月 26 日	100	220
同年*11 月 27 日	70	167
同年* 11 月 28 日	60	140
同年* 11 月 29 日	41	119
同年* 11 月 30 日	34	84
同年* 12 月 2 日	46	64
同年* 12 月 5 日	46	52
同年* 12 月 16 日	30	24

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07 投与前値．
NR：日付未報告．
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

エラーゼ.

被験者番号：03-0299
重篤な有害事象：口内炎
本被験者 03-0299（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．本被験者はバーキットリンパ腫を有し，OP-07 投与 3 日後に重篤な口内炎を発現した． 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，クロピドグレル，コレスチラミン，デスモプレシン，ジオクチルソジウムスルホサクシネート，エゼチミブ，フィルグラスチム，フロセミド，グリメピリド，グラニセトロン塩酸塩，ヘパリン，レボチロキシンナトリウム，リシノプリル，morniflumate，pantoprazole sodium，prednisone，prochlorperazine edisylate，ラスブリカーゼ，センナ，塩酸セルトラリン，セベラマー塩酸塩，シンバスタチン及び炭酸水素ナトリウムであった． 20■ 年 1 月 6 日，メトトレキサート（2.0 g/m^2，6 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 7 日，血清クレアチニン値が 1.9 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 1 月 9 日に OP-07 を 2,000 U（19.8 U/kg）静脈内投与した． 同年* 1 月 9 日，メトトレキサートの毒性と考えられる非重篤の口内炎が発現した（Grade 1）． 同年* 1 月 10 日，口内炎は Grade 2 に悪化した． 同年* 1 月 11 日，口内炎は Grade 3 に悪化した． 同年* 1 月 12 日，口内炎は Grade 4 に悪化し，重篤な事象とされた．関連する臨床検査値の報告なし．本事象の治療のために口腔用製剤が投与された． 同年* 1 月 14 日，口内炎は Grade 2 に軽減した． 同年* 1 月 16 日，口内炎は Grade 1 に軽減し，重篤な事象ではなくなった． 同年* 1 月 17 日，重篤な口内炎は回復したが，転帰は報告されていない． 治験責任医師は，重篤な口内炎は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 4 と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：03-0309

重篤な有害事象：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常，腎障害，肺障害

本被験者 03-0309（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 初回投与日に重篤なアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常及び腎障害，1 日後に肺障害を発現した．

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，アルブミン，ブメタニド及びフロセミドであった．

20[redacted] 年 2 月 17 日，メトトレキサート（12.5 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* 2 月 18 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 19 日に OP-07 を 2,000 U（44.94 U/kg）静脈内投与した．

同年* 2 月 19 日，血清クレアチニン値は 4.2 mg/dL であった．

同年* 2 月 20 日，2 回目の OP-07 を 2,000 U（44.94 U/kg）静脈内投与した．

同年* 2 月 19 日，メトトレキサートの毒性と考えられる重篤なアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常及び腎障害が発現した（両事象とも Grade 4）．関連する臨床検査値を以下の表に示す．両事象の治療についての報告なし．

同年* 2 月 20 日，重篤な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が，臨床検査値の上昇は続いた．

同年* 2 月 20 日，非重篤な血中ビリルビン異常が発現し（Grade 1），同年* 2 月 21 日に Grade 3 に悪化した．

血中ビリルビン異常の転帰日は，同年* 2 月 22 日と記載されていたが，転帰は不明であった．重篤な腎障害の転帰日も同日と記載されていたが，転帰は報告されなかった．

同年* 2 月 20 日，重篤な肺障害が発現した．本事象の治療に関する報告なし．

重篤な肺障害の転帰日は　同年* 2 月 22 日と記載されていたが，その後のデータ記録がないため転帰は不明であった．

治験責任医師は，重篤なアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常，腎障害及び肺障害は OP-07 投与に「関連なし」，Grade 4 と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

検査日	検査項目（Unit）；結果				
	AST (0-35 U/L)	ALT (0-35 U/L)	ビリルビン (0.3-1 mg/dL)	BUN*1 (mg/dL)	クレアチニン*1 (mg/dL)
NR	37	37	0.6	NA	NA
同年*2月17日 *2	NA	NA	0.6	14	1.0
同年*2月18日 *2	NA	NA	NA	30	3.0
同年*2月19日	4686	5171	4.1	32	4.2
同年*2月20日	1623	1644	1.4	8	1.4
同年*2月21日	3992	6738	6.6	3	1.1

＊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，NA：該当なし，NR：日付の報告なし.

被験者番号：03-0310

重篤な有害事象：膵炎

本被験者 03-0310（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 3 日後に重篤な膵炎を発現した.

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，アシクロビル，抗生剤，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，セフェピム，クリンダマイシン，フロセミド，モルヒネ，バンコマイシン及びバンコマイシン塩酸塩であった.

20[redacted] 年 2 月 16 日，10～15 分かけてメトトレキサート 460 mg の急速投与（記載データは 0.25 g/m^2）及びロイコボリン救援療法を受けた.

同年* 2 月 21 日，血清クレアチニン値が 3.3 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 2 月 24 日に OP-07 を 2,000 U（27.36 U/kg）静脈内投与した.

同年* 2 月 27 日，重篤な膵炎が発現し，入院となった．臨床検査値原資料に基づく関連する臨床検査値を以下の表に示す．併用薬による治療が行われた（報告なし）.

同年* 3 月 3～8 日及び 3 月 15～16 日，臨床検査値は Grade 1 で推移した.

同年* 4 月 10 日，重篤な膵炎は回復した.

膵炎と 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

医師は重篤な膵炎を Grade 2 と判断した.

検査日	検査項目（Unit*）；結果	
	アミラーゼ（不明）	リパーゼ（不明）
同年*2月26日	-	-
同年*2月27日	419	669
同年*2月28日	309	519
同年*3月1日	271	507
同年*3月2日	-	-
同年*3月9日	180	283
同年*3月13日	190	387
同年*3月20日	88	146
同年*3月27日	-	-
同年*3月30日	67	103
同年*4月3日	53	63

＊：基準値の報告なし.
-：報告なし.
Source：臨床検査値原資料.

被験者番号：03-0311

重篤な有害事象：好中球数減少

本被験者 03-0311（米国）は 2■ 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. 本被験者の原疾患の報告なし. 本被験者は，重篤な好中球数減少（報告者が使用した用語：好中球絶対数（ANC＝70.2））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 2 月 24 日，メトトレキサート（14,800 mg，24 時間）の点滴静脈内投与を受けた（身長の報告なしのため体表面積の計算不可）. ロイコボリン救援療法についての報告なし. メトトレキサート投与後の血清クレアチニン値の報告なし. OP-07 の静脈内投与の報告なし.

日付不明，重篤な好中球数減少が発現した.（重篤な有害事象の報告者が使用した用語以外の）関連する臨床検査値の報告なし. 本事象の治療及び転帰の報告なし.

治験責任医師は，好中球数減少は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 4 と判断した.

被験者番号：03-0316

重篤な有害事象：肝機能検査異常，腎障害

本被験者 03-0316（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，重篤な肝機能検査異常及び腎障害を発現した．

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の報告なし．

20[redacted] 年 4 月 18 日，メトトレキサート（12.0 g/m^2，3 時間）の点滴静脈内投与を受けた．ロイコボリン救援療法についての報告なし．

同年*4 月 19 日，血清クレアチニン値が 2.3 mg/dL（基準値：報告なし）となり，同年*4 月 20 日に OP-07 を 2,000 U（30.12 U/kg）静脈内投与した．

同年*4 月 21 日，血清クレアチニン値は 5.4 mg/dL であった．

同年*4 月 22 日，2 回目の OP-07 を 2,000 U（30.12 U/kg）が静脈内投与した．

同年*4 月 18 日（メトトレキサート投与日），メトトレキサートの毒性と考えられる肝機能検査異常及び腎障害が発現し（両事象は Grade 4），治験依頼者は医学的レビューにより両事象を重篤な事象と判断した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．両事象の治療及び転帰についての報告なし．

治験責任医師は，重篤な肝機能検査異常及び腎障害は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 4 と判断した．

検査日	検査項目（Unit）；結果				
	AST (0-35 U/L)	ALT (0-35 U/L)	ビリルビン (0.3-1 mg/dL)	クレアチニン* (mg/dL)	BUN* (mg/dL)
同年*4 月 18 日	28	28	0.5	0.5	6
同年*4 月 19 日	NA	NA	NA	2.3	20
同年*4 月 20 日	2595	3320	3.2	3.9	43
同年*4 月 21 日	NA	NA	NA	5.4	57
同年*4 月 22 日	696	1875	2.6	7.6	71
同年*4 月 23 日	281	1348	1.9	8.9	75
同年*4 月 24 日	134	955	1.6	9.6	84
同年*4 月 25 日	64	605	1.3	4.6	83
同年*4 月 26 日	42	400	1.2	5.6	33
同年*4 月 27 日	30	275	0.5	6.4	41

＊：基準値の報告なし．
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，NA：該当なし．

被験者番号：03-0317

重篤な有害事象：低血圧

本被験者 03-0317（米国）は■歳未満の男性であり，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．骨髄移植後に，移植片対宿主病（報告者の診断名：免疫系障害）予防のためにメトトレキサートの投与を受けていた本被験者は，OP-07 投与日に重篤な低血圧を発現した．

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，シクロスポリン，ドパミン，アドレナリン，フルコナゾール，顆粒球コロニー刺激因子，メロペネム，ミダゾラム，モルヒネ及びナイスタチンであった．

20■年 4 月 24 日，メトトレキサート（0.01 g/m^2，投与時間不明）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 25 日，血清クレアチニン値が 1.3 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 4 月 27 日に OP-07 を 175 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 4 月 27 日，重篤な低血圧を発現した．関連するバイタルサインを以下の表に示す．治療のため，バソプレシンが投与された．

同年* 5 月 2 日，低血圧は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

同年* 5 月 7 日，重篤な低血圧は回復した．　同年* 5 月 6 日より後のバイタルサインのデータ報告なし．

治験責任医師は，低血圧は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 4 と判断した．

検査日	血圧	
	収縮期（mmHg）（最小値／最大値）	拡張期（mmHg）（最小値／最大値）
同年* 4 月 24 日	59/80	33/49
同年* 4 月 25 日	60/83	32/41
同年* 4 月 26 日	51/78	32/55
同年* 4 月 27 日	51/74	30/40
同年* 4 月 28 日	55/77	30/40
同年* 4 月 29 日	72/79	38/41
同年* 4 月 30 日	60/79	31/42
同年* 5 月 1 日	60/90	31/53
同年* 5 月 2 日	76/120	43/69
同年* 5 月 3 日	82/113	44/66
同年* 5 月 4 日	87/98	52/59
同年* 5 月 5 日	75/91	36/58
同年* 5 月 6 日	73/97	36/50

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：03-0322

重篤な有害事象：低カリウム血症

本被験者 03-0322（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，非ホジキンリンパ腫を有し，OP-07 投与 7 日後に重篤な低カリ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についての報告なし．

20[redacted] 年 5 月 2 日，メトトレキサート（4.36 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* 5 月 3 日，血清クレアチニン値が 1.3 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 5 月 4 日に OP-07 を 2,000 U（28.69 U/kg）静脈内投与した．

同年* 5 月 11 日に治験責任医師がメトトレキサートの毒性と記録した低カリウム血症（Grade 4）は，医学的レビューで治験依頼者により重篤と判断された．関連する臨床検査値を以下の表に示す．本事象の治療についての報告なし．

同年* 5 月 12 日，低カリウム血症は回復したと判断された．

治験責任医師は，低カリウム血症は OP-7 投与と「関連なし」，重篤な低カリウム血症を Grade 4 と判断した．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果
	カリウム（mEq/L）
同年* 5 月 1 日*2	3.5
同年* 5 月 3 日*2	5.7
同年* 5 月 4 日	3.1
同年* 5 月 5 日	2.4
同年* 5 月 6 日	2.8
同年* 5 月 7 日	2.4
同年* 5 月 8 日	3.2
同年* 5 月 9 日	3.4
同年* 5 月 10 日	3.7
同年* 5 月 11 日	3.9
同年* 5 月 12 日	4.1
同年* 5 月 13 日	4.4
同年* 5 月 14 日	4.2
同年* 5 月 15 日	3.9

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07 投与前値．

被験者番号：03-0323
重篤な有害事象：腎不全
本被験者 03-0323（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，非ホジキンリンパ腫を有し，重篤な腎不全を発現した． 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 5 月 10 日，2～4 時間かけてメトトレキサート 7,070 mg（身長の報告なしのため体表面積の計算不可）の点滴静脈内投与を受けた．ロイコボリン救援療法についての報告なし．メトトレキサート投与後の血清クレアチニン値は，24.4 mg/dL（日付の報告なし）であった．OP-07 投与の報告なし． 日付不明，重篤な腎不全が発現した．関連する臨床検査値の報告なし．本事象の治療及び転帰の報告なし． 治験責任医師は，腎不全は OP-07 投与と「関連なし」，重篤な腎不全を Grade 4 と判断した．

被験者番号：03-0326
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 03-0326（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 投与後（日付不明）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についての報告なし． 20■ 年 5 月 19 日，メトトレキサート（12.0 g/m^2，4.37 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 20 日，血清クレアチニン値が 1.1 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 5 月 21 日に OP-07 を 2,000 U（50.63 U/kg）静脈内投与した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

日付不明，重篤なアラニン・アミノトランスフェラーゼ異常が発現し，同年*5月20日にメトトレキサートの毒性（Grade 4）と報告された．同日，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼがメトトレキサートの毒性（Grade 3）と記録された．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．

同年*5月22日，アラニン・アミノトランスフェラーゼはGrade 3に軽減し，重篤な事象ではなくなった．両検査値は，同年*5月31日までGrade 1～Grade 3の間で推移した．その後の臨床検査値の報告なし．本事象の転帰の報告なし．

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をGrade 4と判断した．

検査日	検査項目（Unit）；結果		
	ALT (0-35 U/L)	AST (0-35 U/L)	ビリルビン (0.3-1 mg/dL)
同年*5月20日*	1299	405	1.9
同年*5月21日	881	163	1.0
同年*5月22日	741	237	1.1
同年*5月26日	257	44	0.5
同年*5月27日	225	50	0.6
同年*5月28日	188	46	0.6
同年*5月31日	149	52	0.5

＊：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：03-0329

過敏症に関する事象：潮紅

本被験者03-0329（米国）は5■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．本被験者は未分化T細胞リンパ腫を有し，OP-07投与後30分以内に潮紅を発現した．

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■年6月28日，メトトレキサート（1.0 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*6月30日，血清クレアチニン値が2.02 mg/dL（基準値：報告なし）となり，OP-07を2,000 U（22.22 U/kg）静脈内投与した．

同年* 7 月 1 日，潮紅（報告者が使用した用語：潮紅，OP-07 投与後 30 分に顔面のほてり）が発現した．本事象に対する治療についての報告なし．

潮紅の転帰日は，　同年* 7 月 2 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：03-0334

重篤な有害事象：血中ブドウ糖異常

本被験者 03-0334（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 投与日に重篤な血中ブドウ糖異常を発現した．

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についての報告なし．

20■ 年 8 月 5 日，メトトレキサート（4.5 g/m^2，25.75 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 6 日，血清クレアチニン値が 2.0 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 8 月 9 日に OP-07 を 2,000 U（40.65 U/kg）静脈内投与した．

同年* 8 月 9 日，重篤な血中ブドウ糖異常が発現した．関連する臨床検査値の報告なし．本事象に対する治療についての報告なし．

同年* 8 月 10 日，血中ブドウ糖異常は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

同年* 8 月 13 日，血中ブドウ糖異常は Grade 1 に軽減し，　同年* 8 月 14 日，血中ブドウ糖異常は回復した．

治験責任医師は，血中ブドウ糖異常は OP-07 投与と「関連なし」，重篤な血中ブドウ糖異常を Grade 4 と判断した．

被験者番号：03-0342

重篤な有害事象：骨髄機能不全，好中球数異常

本被験者 03-0342（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

＊新薬承認情報提供時に置き換え

血病を有し，OP-07 投与 9 日後に重篤な骨髄機能不全及び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，シタラビン，ジアフェニルスルホン，デキサメタゾン，ジフェンヒドラミン，dolasetron，ファモチジン，フロセミド，顆粒球コロニー刺激因子，ヒドロコルチゾン，モルヒネ，オンダンセトロン，アセトアミノフェン及びフィトナジオンであった．

20■ 年 8 月 29 日，メトトレキサート（4.03 g/m^2，23.5 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 30 日，血清クレアチニン値が 1.1 mg%（基準値：報告なし）となり，同年*8 月 31 日に OP-07 を 1,150 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年*9 月 9 日，重篤な骨髄機能不全及び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．両事象の治療についての報告なし．

同年*9 月 10 日，重篤な好中球数異常は回復した．

同年*9 月 11 日，重篤な骨髄機能不全は回復した．

治験責任医師は重篤な骨髄機能不全及び好中球数異常は OP-07 投与と「関連なし」，骨髄機能不全及び好中球数異常を Grade 4 と判断した．

検査日	検査項目（Unit）；結果			
	ヘモグロビン (10.5-12.7 g/dL)	血小板 (204-405 x10^3/μL)	WBC (5.3-11.5 x10^3/μL)	Polys*1 (%)
同年*8 月 28 日 *2	8.9	373	42	40
同年*8 月 30 日 *2	8.3	394	10	85
同年*8 月 31 日	8.0	343	45	99
同年*9 月 1 日	7.5	372	28	78
同年*9 月 3 日	7.1	307	12.3	97
同年*9 月 4 日	6.9	273	4.4	89
同年*9 月 5 日	9.3	-	2.1	77
同年*9 月 6 日	10.2	156	4.4	89
同年*9 月 7 日	10.4	67	24	83
同年*9 月 9 日	8.9	43	1.2	16
同年*9 月 11 日	8.6	110	7.4	52
同年*9 月 20 日	9.6	367	8.8	96

＊1：基準値の報告なし．
＊2：OP-07 投与前値．
WBC：白血球，-：報告なし．

被験者番号： 03-0344

重篤な有害事象：口内炎
過敏症に関する事象：そう痒症

本被験者 03-0344（米国又はカナダ）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 4 日後に重篤な口内炎を発現した．また，OP-07 投与 5 日後に非重篤のそう痒症を発現した．

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についての報告なし．

20■ 年 9 月 15 日，メトトレキサート（12.0 g/m^2，4 時間）の点滴静脈内投与を受けた．ロイコボリン救援療法についての報告なし．

同年* 9 月 16 日，血清クレアチニン値が 3.9 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07（用量の報告なし）が静脈内投与された．

同年* 9 月 17 日，メトトレキサートの毒性と考えられる非重篤の口内炎（Grade 1）が発現した．

同年* 9 月 19 日，口内炎は Grade 4 に悪化し，重篤な事象とされた．本事象の治療に関する報告なし．

同年* 9 月 21 日，口内炎は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

同年* 9 月 28 日，本事象は回復した．

同年* 9 月 20 日，非重篤のそう痒症が発現した．本事象は，データ収集フォームにメトトレキサートの毒性と記載された．皮膚病変についての報告なし．そう痒症の治療についての報告なし．

同年* 9 月 21 日，そう痒症は回復した．

治験責任医師は，口内炎及びそう痒症は，OP-07 投与と「関連なし」，重篤な口内炎を Grade 4，そう痒症を Grade 2 と判断した．

治験依頼者は，医学的レビューによりそう痒症を潜在性Ⅲ型過敏症と判定した．

被験者番号： 03-0352
重篤な有害事象：駆出率減少，気管内挿管
本被験者 03-0352（米国）は 6■ 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 B 細胞性リンパ腫を有し，重篤な駆出率減少を発現し気管内挿管を要した．OP-07 投与についての報告なし．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

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 28 日，メトトレキサート（1.0 g/m^2，24 時間）の点滴静脈内投与を受けた．ロイコボリン救援療法についての報告なし．血清クレアチニン値の報告なし．OP-07 静脈内投与についての報告なし．

日付不明，重篤な駆出率減少（15%）が発現し，挿管が行われた．
日付不明，非重篤な水分過負荷が発現した．駆出率減少及び水分過負荷の治療に関する報告なし．両事象の転帰日及び転帰の報告なし．

駆出率減少，気管内挿管及び水分過負荷と 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．駆出率減少及び気管内挿管は Grade 4 とされた．水分過負荷の重症度は評価されなかった．

被験者番号：03-0353

重篤な有害事象：発熱，感染，低血圧

本被験者 03-0353（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 12 日後に重篤な発熱，感染及び低血圧を発現した．

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，エポエチンアルファ，ロラゼパム，モルヒネ，オンダンセトロン及びペチジンであった．

20■ 年 10 月 30 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 1 日，血清クレアチニン値が 1.4 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 3,060 U（50 U/kg）静脈内投与した．

同年* 11 月 13 日，重篤な発熱，感染及び低血圧が発現した．関連するバイタルサインを以下の表に示す．治療のためセフトリアキソン，ゲンタマイシン，バンコマイシン及びアセトアミノフェンが投与された．感染の転帰日及び転帰の報告なし．
同年* 11 月 15 日，低血圧が回復した．
同年* 11 月 16 日，発熱が回復した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

発熱，感染及び低血圧と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．発熱，感染及び低血圧の重症度は評価されなかった．

検査日	バイタルサイン		
	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	体温（℃）
同年*10月30日	101	53	36.6
同年*10月31日	104	62	36.9
同年*11月1日	90	38	36.6
同年*11月2日	98	49	36.7
同年*11月3日	108	63	36.5
同年*11月4日	109	53	36.8
同年*11月5日	110	62	36.7
同年*11月6日	92	56	36.7
同年*11月7日	101	66	36.7
同年*11月8日	112	64	36.3
同年*11月14日	88	62	38.1
同年*11月15日	106	54	38.1
同年*11月16日	110	61	37.1
同年*11月17日	108	67	36.3

被験者番号：03-0359

重篤な有害事象：腎障害

本被験者03-0359（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．本被験者は非ホジキンリンパ腫を有し，OP-07投与3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，ロペラミド，アセトアミノフェン及びゾルピデムであった．

20[redacted]年11月24日，メトトレキサート（1.59 g/m^2，23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24日，血清クレアチニン値が3.6 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07を2,000 U（25.00 U/kg）静脈内投与した．

同年*11月24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 3）が発現した．

同年*11月27日，腎障害はGrade 4に悪化し，重篤な事象とされた．関連する臨床

＊新薬承認情報提供時に置き換え

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．

重篤な腎障害の転帰日は，　同年* 12 月 2 日と記載されていたが，転帰の報告はされなかった．

治験責任医師は，重篤な腎障害は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 4 と判断した．

検査日	検査項目（Unit*）；結果	
	クレアチニン (mg%)	BUN (mg%)
同年* 11 月 24 日	3.6	57
同年* 11 月 25 日	4.0	64
同年* 11 月 26 日	4.4	74
同年* 11 月 27 日	4.7	75
同年* 11 月 28 日	3.7	30
同年* 11 月 29 日	2.9	34
同年* 11 月 30 日	3.4	43
同年* 12 月 1 日	2.7	31

＊：基準値の報告なし．
BUN：血中尿素窒素．

被験者番号：03-0366

重篤な有害事象：白血球減少症，血小板減少症，失語症

本被験者 03-0366（米国）は 5■ 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 初回投与 3 日後に血小板減少症，6 日後に白血球減少症，11 日後に失語症（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についての報告なし．

20■ 年 12 月 6 日，メトトレキサート（3.5 g/m^2，2 時間）の点滴静脈内投与を受けた．ロイコボリン救援療法についての報告なし．

同年* 12 月 6 日，血清クレアチニン値が 2.5 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07 を 2,000 U（25.32 U/kg）静脈内投与した．

同年* 12 月 7 日，血清クレアチニン値は 3.2 mg%であった．　同年* 12 月 12 日，2 回目の OP-07 2,000 U（25.32 U/kg）の静脈内投与を受けた．

同年* 12 月 6 日，メトトレキサートの毒性と考えられる非重篤の血小板減少症（Grade 3）が発現した．

同年* 12 月 9 日，血小板減少症は 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．本事象の治療に関する報告なし．

同年* 12 月 12 日，血小板減少症は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

同年* 12 月 14 日，血小板減少症は Grade 2 に軽減した．

同年* 12 月 17 日，血小板減少症は Grade 1 に軽減した．

同年* 12 月 23 日，血小板減少症は回復した．

同年* 12 月 12 日，メトトレキサートの毒性と考えられる重篤な白血球減少症（Grade 4）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* 12 月 13 日，白血球減少症は Grade 3 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

同年* 12 月 14 日，白血球減少症は Grade 2 に軽減した．

白血球減少症の転帰日は，同年* 12 月 17 日と記載されていたが，転帰は継続中であった．

同年* 12 月 17 日，重篤な失語症（Grade 4）が発現した．本事象の治療に関する報告なし．

同年* 12 月 27 日，失語症は Grade 2 に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

失語症の転帰日は，翌年* 1 月 11 日と記載されていたが，転帰は報告されなかった．

治験責任医師は重篤な白血球減少症，重篤な血小板減少症及び重篤な失語症は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 4 と判断した．

検査日	検査項目（Unit*1）；結果	
	血小板（x10³/μL）	白血球（x10³/μL）
同年* 12 月 4 日*2	87	2.2
同年* 12 月 5 日*2	57	1.6
同年* 12 月 6 日	44	1.7
同年* 12 月 7 日	27	1.7
同年* 12 月 9 日	16	2.0
同年* 12 月 10 日	14	1.6
同年* 12 月 11 日	NA	1.0
同年* 12 月 12 日	28	0.4
同年* 12 月 13 日	46	1.2
同年* 12 月 14 日	50	2.8
同年* 12 月 17 日	93	23.7
同年* 12 月 19 日	92	33.7
同年* 12 月 23 日	162	33.7
同年* 12 月 25 日	204	24.7
同年* 12 月 30 日	208	9.9
翌年* 1 月 1 日	207	9.8
翌年* 1 月 3 日	198	9.8

＊新薬承認情報提供時に置き換え