＊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：03-0373

重篤な有害事象：好中球数異常，血小板数異常

本被験者 03-0373（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 投与後（日付不明）に重篤な好中球数異常及び血小板数異常を発現した.

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特定されなかった.

20[redacted] 年 12 月 20 日，メトトレキサート（9.5 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* 12 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，同年* 12 月 22 日に OP-07 を 2,000 U（26.67 U/kg）静脈内投与した.

治験依頼者による医学的レビューで，好中球数異常（報告者が使用した用語：好中球絶対数（ANC））及び血小板障害（報告者が使用した用語：血小板）が[redacted]の情報シートに記載された（発現日不明）．両事象について括弧内に「関連性あるかもしれない」と記載され，照会先は提供された原資料ではない AdEERS フォームとされた．両事象は Grade 4 であり，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．両事象の治療，転帰日及び転帰の報告なし.

治験責任医師は，重篤な好中球数異常及び血小板数異常は OP-07 投与と「関連あるかもしれない」，好中球数異常及び血小板数異常を Grade 4 と判断した.

なお，原資料ではないが AdEERS に「関連性あるかもしれない」の入力があることにより，治験依頼者の医学的レビューアーは，両事象を OP-07 投与と「関連あるかもしれない」と記載した．血小板数減少及び白血球数減少は報告されておらず，白血球分画を考慮に入れた場合，好中球減少症の兆候は認められない旨は注意すべき点である.

検査日	検査項目（Unit）；結果		
	血小板 (204-405	WBC 数 (5.3-11.5	Polys*1 (%)

	x10³/μL）	x10³/μL）	
同年*12月19日*2	583	7.2	69
同年*12月20日*2	532	13.1	81
同年*12月21日*2	374	27.8	99
同年*12月22日	340	28.1	100
同年*12月23日	295	23.1	99
翌年*1月7日	487	8.9	55
翌年*1月8日	469	8.5	56
翌年*1月12日	522	6.6	80

＊1：基準値の報告なし.
＊2：OP-07投与前値.
WBC：白血球.

被験者番号：03-0384

重篤な有害事象：血小板障害，ヘモグロビン異常，白血球障害

本被験者03-0384（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初回投与日に重篤なヘモグロビン異常，2日後に白血球障害及び血小板障害を発現した.

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セフトリアキソン及びオキシコドンであった.

20■年3月1日，メトトレキサート（5.0 g/m², 16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*3月2日，血清クレアチニン値が0.6 mg%（基準値：報告なし）となり，OP-07を50 U（1.95 U/kg）静脈内投与した.

同年*3月3日，血清クレアチニン値は1.8 mg%であり，同年*3月4日，2回目のOP-07を50 U（1.95 U/kg）静脈内投与した.

同年*3月2日，メトトレキサートの毒性と考えられる重篤なヘモグロビン異常（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*3月4日，ヘモグロビン異常はGrade 2に軽減し，重篤な事象ではなくなった.

同年*3月5日，ヘモグロビン異常はGrade 4に悪化し，重篤な事象とされた.

同年*3月6日，ヘモグロビン異常はGrade 2に軽減し，重篤な事象ではなくなった．

同年*3月8日，ヘモグロビン異常はGrade 3に悪化した．

同年*3月9日，ヘモグロビン異常は回復した．

同年*3月2日，メトトレキサートの毒性と考えられる非重篤な血小板障害が発現した（Grade 3）．

同年*3月4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．本事象の治療に関する報告なし．

同年*3月6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9日，血小板障害は回復した．

同年*3月2日，メトトレキサートの毒性と考えられる非重篤な白血球障害が発現した（Grade 2）．

同年*3月4日，白血球障害は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．本事象の治療に関する報告なし．

同年*3月6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．

同年*3月10日，白血球障害はGrade 2に軽減した．

同年*3月11日，白血球障害は回復した．

治験責任医師は，重篤な血小板障害，ヘモグロビン異常及び白血球障害はOP-07投与と「関連なし」，血小板障害，ヘモグロビン異常及び白血球障害はGrade 4と判断した．

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*3月1日*2	9.7	442	5.5
同年*3月2日	6.1	67	2.2
同年*3月3日	10.6	76	2.4
同年*3月4日	8.0	5	0.5
同年*3月5日	4.4	4	0.4
同年*3月6日	9.5	66	1.8
同年*3月7日	9.0	53	1.9
同年*3月8日	7.7	55	1.6
同年*3月10日	10.2	95	2.7
同年*3月11日	10.2	180	3.2
同年*3月14日	11.0	744	3.8
同年*3月15日	10.2	868	5.7

＊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：03-0394

重篤な有害事象：腎障害

本被験者 03-0394（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 初回投与 2 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，コレスチラミン，ペニシリン，ヒドロキシジン，isradipine，ロラゼパム，マンニトール，メルカプトプリン，ミダゾラム，モルヒネ，ナイスタチン，オンダンセトロン，塩化カリウム，クエン酸ナトリウム及びウルソデオキシコール酸であった．

20■年 4 月 18 日，メトトレキサート 450 mg の急速投与及び 23.5 時間かけて 4,050 mg 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* 4 月 19 日，血清クレアチニン値が 2.57 mg%（基準値：報告なし）となり，同年* 4 月 20 日に OP-07 を 1,175 U（49.37 U/kg）静脈内投与した．

同年* 4 月 20 日の血清クレアチニン値は，2.84 mg%であった．

同年* 4 月 22 日，2 回目の OP-07 を 1,175 U（49.37 U/kg）静脈内投与した．

同年* 4 月 22 日，メトトレキサートの毒性と考えられる重篤な腎障害（Grade 4）が発現した．関連する臨床検査値を以下の表に示す．本事象の治療のためにフロセミドが投与された．

同年* 4 月 26 日，腎障害は Grade 3 に軽減し，重篤な有害事象ではなくなった．

同年* 5 月 15 日，腎障害は回復した．

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*1）；結果	
	クレアチニン（mg%）	BUN（mg%）
同年* 4 月 18 日*2	0.59	2
同年* 4 月 19 日*2	2.57	10
同年* 4 月 20 日	2.84	12
同年* 4 月 21 日	4.45	22
同年* 4 月 22 日	8.04	33
同年* 4 月 23 日	7.14	49
同年* 4 月 24 日	7.66	60
同年* 4 月 25 日	5.12	37
同年* 4 月 26 日	4.44	33
同年* 4 月 28 日	2.98	18

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 4 月 28 日*3	3.53	24
同年* 4 月 29 日	2.86	16
同年* 4 月 30 日	3.81	21
同年* 5 月 1 日	3.18	18
同年* 5 月 2 日	2.95	14
同年* 5 月 3 日	2.63	13
同年* 5 月 4 日	3.7	22
同年* 5 月 5 日	4.09	28
同年* 5 月 7 日	5.11	37
同年* 5 月 14 日	2.66	30
同年* 5 月 21 日	1.44	29
同年* 5 月 23 日	1.3	27
同年* 5 月 31 日	1.07	13
同年* 6 月 4 日	0.86	17

＊1：基準値の報告なし.
＊2：OP-07 投与前値.
＊3：被験者のクレアチニンデータで重複，BUN 値は報告なしの日付.
BUN：血中尿素窒素.

2.7.6.4 【国外試験】メトトレキサートの毒性が発現した又は発現リスクがある患者を対象として，補助療法としての OP-07 の安全性を検討する非盲検試験（試験番号：PR001-CLN-016）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.4.1-1 に示した.

表 2.7.6.4.1-1 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が発現した又は発現リスクがある患者を対象として，補助療法としての OP-07 の安全性を検討する非盲検試験
治験の目的	主要目的 大量メトトレキサート（High-dose methotrexate：HD-MTX）（1 g/m^2 以上）の投与を受け，メトトレキサート（Methotrexate：MTX）の毒性が発現した又は発現リスクがある患者を対象として，コンパッショネートユースとしての OP-07（グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤）へのアクセスを可能とする. 治験実施計画書の 3 回目の改訂（2012 年 2 月 1 日）（以下，改訂 3）での変更：腎機能低下による MTX 排泄遅延患者に対する毒性的血漿中 MTX 濃度（1 μmol/L より高値）の治療として，Voraxaze®（OP-07 の米国での商品名）へのアクセスを提供する. 副次目的 OP-07 投与の安全性を更に評価する.
治験デザイン	HD-MTX 療法を受け，MTX の排泄遅延が認められる患者を対象とした，プロスペクティブ，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.
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 療法を受け，MTX の排泄遅延が認められる患者 選択基準： HD-MTX 療法を受け，毒性が発現した又は発現リスクがある患者（年齢を問わない）で，以下に定義する MTX の排泄遅延のエビデンスが認められる者を本試験の対象とした. 骨肉腫患者の場合 (1) 血漿中 MTX 濃度が以下に該当すること a. MTX 投与開始から 24 時間後以降に 50 μmol/L を超える，又は b. 同 48 時間後以降に 5 μmol/L を超える (2) 連続測定した血漿中 MTX 濃度により，MTX 投与開始から 12 時間後以降に MTX の排泄遅延（MTX 平均消失曲線の 2 標準偏差を超える）が確認されること (3) 以下の腎機能障害を有すること 血清クレアチニンが MTX 投与前のベースライン値から 2 倍を超える上昇 その他の患者の場合 (1) 血漿中 MTX 濃度が以下に該当すること MTX 投与開始から 42 時間後以降に 10 μmol/L を超える (2) 連続測定した血漿中 MTX 濃度により，MTX 投与開始から 12 時間後以降に MTX の排泄遅延（MTX 平均消失曲線の 2 標準偏差を超える）が確認されること (3) 以下の腎機能障害を有すること MTX 投与開始から 12 時間後以降に，血清クレアチニン値が基準値上限の 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/min 未満である

表 2.7.6.4.1-1　試験方法の概要（続き）

対象	治験実施計画書の改訂 3 での変更： 腎機能低下による MTX 排泄遅延が認められ，毒性的血漿中 MTX 濃度（1 μmol/L より高値）を有する男性又は女性（年齢を問わない）は，OP-07 の投与の対象として適格とした． 除外基準： 以下の項目のいずれかに該当する者は除外した． (1) グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（以下，グルカルピダーゼ）又は OP-07 の添加物（ラクトース，亜鉛含有 Tris-HCl 緩衝液）に対する過敏症が既知の患者 (2) ラクトースを含有する医薬品に対するアレルギー反応の既往がある患者．食物（例：乳製品）中のラクトースに対して不耐性である患者への OP-07 の投与は可能とする． (3) フルクトース不耐性，ガラクトース不耐性，ガラクトース血症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の希少遺伝性障害を有する患者
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のため，症例数をあらかじめ設定しなかった． 本試験では，年間で最大 100 例の被験者が治験薬の投与を受けることが見込まれた．本試験は OP-07 が市販されるまで継続する予定であった． 解析時： 登録数 372 例 （治験実施計画書の 2 回目の改訂（2010 年 9 月 16 日）（以下，改訂 2）以前の登録例 256 例，改訂 2 以降の登録例 116 例） 安全性解析対象集団 275 例 （治験実施計画書の改訂 2 以前の登録例 163 例，改訂 2 以降の登録例 112 例） 抗体解析対象集団 205 例 （治験実施計画書の改訂 2 以前の登録例 117 例，改訂 2 以降の登録例 88 例）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	被験薬： OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与した． 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 2.7.6.4.1-2 に示した．
評価項目	有効性： 本試験では有効性を評価しなかった． 安全性： 治験実施計画書の改訂 2 以前においては，有害事象は OP-07 との因果関係のある事象のみを収集することとした．有害事象の収集期間は，OP-07 の初回投与から最終投与の 7 日後までとした．OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象については，OP-07 の初回投与から最終投与の 30 日後まで収集した．抗グルカルピダーゼ抗体反応評価のため，OP-07 投与前，投与後 7～10 日，4～6 週，3 ヵ月及び 6 ヵ月の時点で採血を実施することとした． 治験実施計画書の改訂 2 以降は，被験者から収集する安全性情報の対象を以下に拡大した：全ての有害事象/重篤な有害事象（因果関係を問わない），OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度，血清クレアチニン値（MTX 投与前，OP-07 投与前，OP-07 投与後及びフォローアップ来院時），ロイコボリン（Leucovorin：LV）の投与情報（投与量，投与経路，投与日時），MTX の毒性に対して実施した他の治療・処置，及び入院・退院日． 治験実施計画書の改訂 3 以降は，30 日間のフォローアップ期間終了後に起きた死亡の報告，及び抗グルカルピダーゼ抗体反応評価のための採血を不要とした．また，以下のデータの収集を不要とした：血清クレアチニン値，LV の投与情報（投与量，投与経路，投与日時），MTX の毒性に対して実施した他の治療・処置． なお，治験実施計画書の 1 回目の改訂は 2007 年 9 月 4 日であった．

表 2.7.6.4.1-1　試験方法の概要（続き）

解析方法	各解析対象集団は以下のとおり定義した. 安全性解析対象集団：OP-07 の投与を受け，データベース上のデータ（同意取得日，MTX 投与日，OP-07 投与日，又は OP-07 投与後の抗グルカルピダーゼ抗体反応データ）を有する全ての被験者. 抗体解析対象集団：安全性解析対象集団に含まれた被験者のうち，OP-07 投与後に 1 回以上の抗グルカルピダーゼ抗体検査結果を有する被験者. 安全性： OP-07 との因果関係のある有害事象（治験実施計画書の改訂 2 以前）及び全ての有害事象（改訂 2 以降）を 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及び基本語別に要約した. OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象（改訂 2 以前）及び全ての重篤な有害事象（改訂 2 以降）を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約した. 死亡に至った全ての有害事象を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約した. 全ての死亡について，死因（判明している場合）と共に要約した. 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. 抗グルカルピダーゼ抗体反応データの記述統計量（抗グルカルピダーゼ抗体陽性被験者の割合（95%信頼区間）及び中和抗体陽性被験者の割合（95%信頼区間））を算出した. ＊：プログラム検索：I 型過敏症は MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries : SMQ）「アナフィラキシー反応」「血管浮腫」「口腔咽頭のアレルギー状態」及び「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態（狭域検索用語のみ）」に含まれる MedDRA 基本語を対象とし，II 型/III 型過敏症は，本試験で認められた全ての基本語のリストを 2 名の医学専門家がレビューして選定した基本語（上記 SMQ に含まれないもの）を対象とした．これらの基本語に該当した事象の中から，I 型過敏症は発現時期が OP-07 投与から 1 日以内で因果関係が「関連なし」以外のもの，II 型/III 型過敏症は発現時期が OP-07 投与から 3～30 日後であるもの（因果関係を問わない）を選定した．さらに，上記の基本語に該当しない事象であっても，治験担当医師がアレルギー反応と判断した事象で上記の発現時期に該当するもの（I 型過敏症では発現時期不明のものも含む）については，因果関係に関わらず当該過敏症として選定した.
医学専門家	[redacted], MD
治験実施医療機関	Brody School of Medicine at East Carolina University ほか，166 施設（米国）
治験期間	2007 年 5 月 [redacted] 日～2012 年 6 月 [redacted] 日

表 2.7.6.4.1-2　検査・観察・評価項目及びその時期

	OP-07 投与前	OP-07 の投与及びフォローアップ						
		1 日目	2～6 日目	7～10 日目	11～30 日目	4～6 週後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
適格性	X							
人口統計学的特性	X							
病歴	X							
MTX 投与	X							
血漿中 MTX 濃度	X*1	X*4						
血清クレアチニン値*5	X	X						
LV の投与情報*5								
MTX の毒性に対して実施した他の治療・処置*5								
OP-07 投与		X						
抗グルカルピダーゼ抗体反応評価用の血清サンプル採取*6	X*1			X		X	X	X
OP-07 との因果関係のある有害事象*2		X	X	X				
OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象*3		X	X	X	X			
退院		X						

＊1：MTX 投与後から OP-07 投与前までの間に採取した．
＊2：OP-07 との因果関係のある有害事象は，OP-07 の初回投与から最終投与の 7 日後まで収集した．治験実施計画書の改訂 2 以降は，全ての有害事象（因果関係を問わない）について，OP-07 の初回投与から最終投与の 7 日後まで収集した．
＊3：OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象は，OP-07 の初回投与から最終投与の 30 日後まで収集した．治験実施計画書の改訂 2 以降は，全ての重篤な有害事象（因果関係を問わない）について，OP-07 の初回投与から最終投与の 30 日後まで収集した．
＊4：治験実施計画書の改訂 2 以降において測定を必要とした．
＊5：治験実施計画書の改訂 2 においてのみ，MTX 投与前，OP-07 投与前，OP-07 投与後及びフォローアップ来院時の血清クレアチニン値の測定を必要とし，LV の投与情報及び MTX の毒性に対して実施した他の治療・処置について収集した．
＊6：治験実施計画書の改訂 3 では不要とした．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 2

2.7.6.4.2　試験成績

2.7.6.4.2.1　被験者背景

2.7.6.4.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.2.1.1-1 及び図 2.7.6.4.2.1.1-1 に示した.

本試験に登録された被験者は合計 372 例であった．そのうち 256 例は治験実施計画書の改訂 2 以前の登録例であり，116 例は改訂 2 以降の登録例であった．登録された 372 例のうち，275 例が OP-07 の投与を受け（治験依頼者の投与状況記録による），データベース上のデータ（同意取得日，MTX 投与日，OP-07 投与日，又は OP-07 投与後の抗グルカルピダーゼ抗体反応データ）を有していた．これらの 275 例の被験者を安全性解析対象集団に含めた．97 例はデータベース上のデータがなく，そのうち 22 例は OP-07 の投与を 1 回以上受け（治験依頼者の投与状況記録による），75 例は OP-07 の投与を受けなかった.

安全性解析対象集団に含まれた 275 例のうち，163 例は治験実施計画書の改訂 2 以前の登録例であり，112 例は改訂 2 以降の登録例であった.

安全性解析対象集団に含まれた 275 例のうち，32 例は 2007 年，44 例は 2008 年，41 例は 2009 年，52 例は 2010 年，71 例は 2011 年，33 例は 2012 年に OP-07 の投与を受けた．2 例（被験者番号 16-0182 及び 16-0216）はデータベースに投与時期が記録されていなかったが，治験依頼者の投与状況記録によると，それぞれ 2009 年及び 2010 年に投与を受けた．被験者番号 16-0393 及び 16-0408 は，OP-07 の初回投与を 2011 年，2 回目の投与を 2012 年に受けているが，2012 年の OP-07 投与例数にこれらの 2 例はカウントされていない.

安全性解析対象集団に含まれた被験者のうち，215 例（78.2%）が試験期間の最初の 30 日間を完了し，52 例（18.9%）は当該期間を完了せず，8 例（2.9%）は完了状況が不明であった．当該期間を完了しなかった理由で最も多かったのは死亡 27 例（9.8%）であり，次いで，その他 12 例（4.4%），同意撤回 5 例（1.8%），治験実施計画書違反及び追跡不能各 4 例（1.5%）の順であった.

安全性解析対象集団の被験者のうち, 5 例（被験者番号 16-0149, 16-0338, 16-0365, 16-0366 及び 16-0393）は本試験に 2 回登録された．これらの被験者は登録された各試験期間において HD-MTX 療法及び OP-07 投与を受けた．データベース上では，これらの被験者は 1 回のみカウントした.

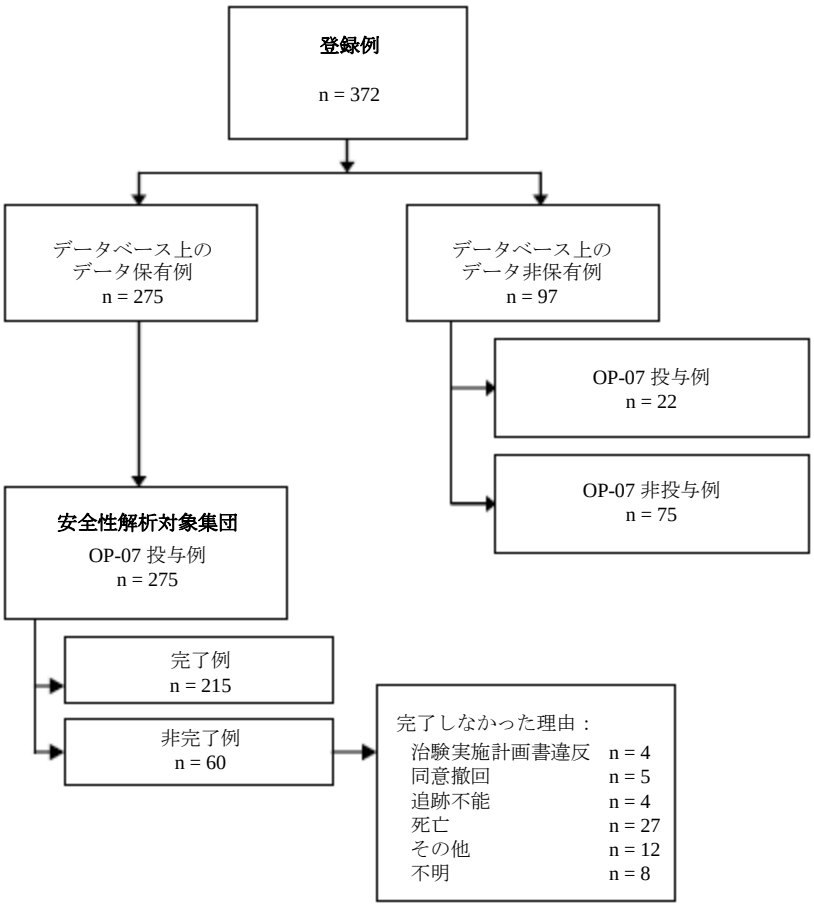
安全性解析対象集団の被験者のうち，205 例が抗体解析対象集団に含まれた.

表 2.7.6.4.2.1.1-1　被験者の内訳

	被験者数 n (%)
登録例	372
治験実施計画書の改訂 2 以前の登録例	256
治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例	116
データベース上のデータ保有例*1	275
安全性解析対象集団*2	275 (100.0)
治験実施計画書の改訂 2 以前の登録例	163 (59.3)
治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例	112 (40.7)
抗体解析対象集団*3	205 (74.5)
治験実施計画書の改訂 2 以前の登録例	117 (42.5)
治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例	88 (32.0)
試験期間の最初の 30 日間の完了例	215 (78.2)
試験期間の最初の 30 日間の非完了例	60*6 (21.8)
有害事象	0
効果不十分	0
治験実施計画書違反	4 (1.5)
同意撤回	5 (1.8)
追跡不能	4 (1.5)
死亡*4	27 (9.8)
その他	12 (4.4)
不明*6	8 (2.9)
データベース上のデータ非保有例*1	97 (100.0)
OP-07 投与例*5	22 (22.7)
OP-07 非投与例	75 (77.3)

＊1：同意取得日，MTX 投与日，OP-07 投与日，又は OP-07 投与後の抗グルカルピダーゼ抗体反応データを有する被験者をデータベース上のデータ保有例とした．
＊2：安全性解析対象集団には，OP-07 の投与（投与量を問わず，データベース上で「Dosed（投与）」又は「Emergency Use（緊急使用）」と表示されるもの）を受けた全ての被験者を含めた．
＊3：抗体解析対象集団には，安全性解析対象集団に含まれた被験者のうち，OP-07 投与後に 1 回以上の抗グルカルピダーゼ抗体検査結果を有する被験者を含めた．
＊4：症例報告書の「study completion（試験完了状況）」ページの記録による．
＊5：投与状況記録（「Dosed」及び「Emergency Use」の投与状況項目を含む）による確認．
＊6:症例報告書の「study completion」ページに最初の 30 日間の完了状況が記録されていない被験者 2 例，及び症例報告書の「study completion」ページが存在しない被験者 6 例からなる不明 8 例を含む．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 3 及び Listing 16.1.2.1 より改変

図 2.7.6.4.2.1.1-1　被験者の内訳



引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Fig 1

2.7.6.4.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

安全性解析対象集団の被験者のうち，36 例が治験実施計画書に規定した 1 つ以上の選択基準に合致しなかった又は除外基準に抵触していた．骨肉腫の被験者 1 例は，血漿中 MTX 濃度に関する選択基準及び血清クレアチニン値に関する選択基準のいずれにも合致せず，更に別の骨肉腫の被験者 4 例が血清クレアチニン値に関する選択基準に合致しなかった．他のがん種の被験者では，9 例が血漿中 MTX 濃度に関する選択基準に合致せず，27 例が血清クレアチニン値又は CrCl に関する選択基準に合致しなかった．

2.7.6.4.2.1.3　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抗体解析対象集団における被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.2.1.3-1 に示した．

安全性解析対象集団（275 例）では，年齢の中央値は 17.0 歳（範囲：0～85 歳）で，66 例（24.0%）は 12 歳未満であり，47 例（17.1%）は 65 歳以上であった．被験者の約 3 分の

2 に相当する 179 例（65.1%）が男性であった．体表面積の中央値は 1.78 m^2 であった．被験者の 216 例（78.5%）は白人であった．原疾患の診断は，骨肉腫 72 例（26.2%），急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukemia：ALL）89 例（32.4%），非ホジキンリンパ腫（Non-Hodgkin’s lymphoma : NHL）65 例（23.6%），原発性中枢神経系リンパ腫（Primary central nervous system lymphoma : PCNSL）35 例（12.7%）及びその他 13 例（4.7%）であり，1 例（0.4%）では診断されたがん種が不明であった．ALL 及び骨肉腫の被験者の年齢の中央値（いずれも 14.0 歳）は，NHL（56.0 歳）及び PCNSL（67.0 歳）よりも低かった．原疾患の診断から MTX 投与日までの期間の中央値は 11.00 週であった．

抗体解析対象集団（205 例）における人口統計学的及び他の基準値の特性は，安全性解析対象集団と同様であった．

治験実施計画書の改訂 2 以前と改訂 2 以降の登録例（安全性解析対象集団）では，ALL の割合（改訂 2 以前 : 27.6%，改訂 2 以降 : 39.3%）及び骨肉腫の割合（改訂 2 以前 : 31.9%，改訂 2 以降：17.9%）に違いがみられたことを除き，人口統計学的及び他の基準値の特性は同様であった．

表 2.7.6.4.2.1.3-1　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抗体解析対象集団）

項目	安全性解析対象集団 (n=275)	抗体解析対象集団 (n=205)
年齢（歳）		
n	275	205
平均値（SD）	31.3 (25.43)	26.9 (24.19)
中央値	17.0	16.0
最小値，最大値	0, 85	0, 85
年齢層（歳），n (%)		
＜12	66 (24.0)	60 (29.3)
≧12～＜18	74 (26.9)	61 (29.8)
≧18～＜65	88 (32.0)	57 (27.8)
≧65	47 (17.1)	27 (13.2)
性別，n (%)		
女性	96 (34.9)	76 (37.1)
男性	179 (65.1)	129 (62.9)
体表面積*（m^2）		
n	274	205
平均値（SD）	1.67 (0.54)	1.61 (0.55)
中央値	1.78	1.70
最小値，最大値	0.30, 2.81	0.30, 2.78
人種，n (%)		
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	2 (0.7)	2 (1.0)
アジア人（インドから日本にかけての地域）	11 (4.0)	10 (4.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	25 (9.1)	18 (8.8)
ハワイ又はその他太平洋諸島先住民	2 (0.7)	2 (1.0)
白人（ヨーロッパ系，中東系，北アフリカ系）	216 (78.5)	159 (77.6)
その他	14 (5.1)	11 (5.4)
不明	5 (1.8)	3 (1.5)
原疾患の診断，n (%)		
ALL	89 (32.4)	78 (38.0)
NHL	65 (23.6)	46 (22.4)
PCNSL	35 (12.7)	21 (10.2)
骨肉腫	72 (26.2)	55 (26.8)
その他	13 (4.7)	4 (2.0)
不明	1 (0.4)	1 (0.5)
原疾患の診断から MTX 投与日までの期間（週）		
n	256	193
平均値（SD）	28.69 (78.78)	31.52 (87.93)
中央値	11.00	11.14
最小値，最大値	0.14, 745.57	0.29, 745.57

＊：治験実施計画書の改訂 2 以前の登録例では Mosteller 式を用いた．改訂 2 以降の登録例では，症例報告書の記録に基づき体表面積を要約した（体表面積の記録がない被験者では Mosteller 式を用いた）．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 4

2.7.6.4.2.1.4　MTX の投与状況

安全性解析対象集団及び抗体解析対象集団における MTX の投与状況を，それぞれ表 2.7.6.4.2.1.4-1 及び表 2.7.6.4.2.1.4-2 に示した．

安全性解析対象集団の被験者 275 例のうち，274 例（99.6%）が MTX の投与記録を有していた．体表面積で補正した MTX の投与量の中央値は 5.00 g/m^2 であり，静注時間の中央値は 6.00 時間であった．OP-07 投与前に受けた MTX の投与サイクル数は，被験者 275 例中, およそ半数の 137 例（49.8%）が 1 サイクル, 54 例（19.6%）が 2 サイクル, 30 例（10.9%）が 3 サイクル，20 例（7.3%）が 4 サイクル，27 例（9.8%）が 5 サイクル以上であった．OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度の中央値は 10.30 μmol/L（範囲：0.10～1,295.90 μmol/L）であった．

抗体解析対象集団における MTX の投与状況は，安全性解析対象集団の被験者と同様であった．

表 2.7.6.4.2.1.4-1　MTX の投与状況（安全性解析対象集団）

項目	安全性解析対象集団 (n=275)			
	n	平均値（SD）	中央値	最小値，最大値
体表面積で補正した MTX 投与量（g/m^2）	274	7.13 (4.94)	5.00	0.70, 20.00
MTX 静注時間（時間）	253	13.13 (10.53)	6.00	0.03, 50.00
MTX 注入速度（mg/h）	257	1,654.20 (1,905.12)	400.00	1.80, 9,320.00
MTX 投与サイクル数（本試験での MTX 投与を含む）	268	-	1.0	1, 27
OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度（μmol/L）	267	77.31 (172.54)	10.30	0.10, 1,295.90

引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 5

表 2.7.6.4.2.1.4-2　MTX の投与状況（抗体解析対象集団）

項目	抗体解析対象集団 (n=205)			
	n	平均値（SD）	中央値	最小値，最大値
体表面積で補正した MTX 投与量（g/m^2）	204	7.17 (4.88)	5.00	0.70, 20.00
MTX 静注時間（時間）	195	14.17 (10.78)	12.00	0.03, 50.00
MTX 注入速度（mg/h）	196	1,555.81 (1,913.73)	350.85	3.75, 9,320.00
MTX 投与サイクル数（本試験での MTX 投与を含む）	200	-	2.0	1, 13
OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度（μmol/L）	204	78.77 (168.09)	11.20	0.10, 1,093.70

引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 6

2.7.6.4.2.2　有効性の評価

本試験では，有効性を評価しなかった．

2.7.6.4.2.3　安全性の評価

2.7.6.4.2.3.1　治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団における OP-07 の投与状況を表 2.7.6.4.2.3.1-1 に示した.

データベース上のデータを有する 275 例の被験者が，OP-07 の投与を 1 回以上受け，安全性解析対象集団に含まれた．このうち，244 例（88.7%）は 1 回の OP-07 投与を受けた．27 例（9.8%）は 1 サイクルの MTX 投与後に 2 回の OP-07 投与を受け，2 例（0.7%）は 1 サイクルの MTX 投与後に 3 回の OP-07 投与を受けた. また, 2 例（0.7%, 被験者番号 16-0182 及び 16-0216）は治験依頼者の投与状況記録によると OP-07 を投与されたが，投与情報に関するデータは不明であった.

体重により補正した OP-07 の初回投与量の中央値は 50.00 U/kg（範囲：5.78～188.68 U/kg）であった．229 例（83.3%）では，OP-07 の初回投与量は 40～60 U/kg の範囲であった．MTX 静注開始から OP-07 初回投与までの間隔は 2～14 日（中央値 4 日）であった.

1 サイクルの MTX 投与後に 2 回目の OP-07 投与を受けた 29 例において，2 回目の投与量の中央値は 50.31 U/kg（範囲：30.58～77.52 U/kg）であった．また，2 回目の投与までの間隔のデータがある被験者 27 例において, 初回投与から 2 回目投与までの間隔の中央値は 53.08 時間（範囲：20.75～142.27 時間）であり，これらの 27 例中 19 例（70.4%）では初回投与から 2 回目投与までの間隔が 48 時間以上であった.

本試験に 2 回登録された 5 例（被験者番号 16-0149, 16-0338, 16-0365, 16-0366 及び 16-0393）では，MTX の排泄遅延が再度認められたサイクルにおいて 2 回目の OP-07 が投与され，初回投与から 2 回目投与までの間隔は 5～20 週間の範囲であった.

合計として，34 例が OP-07 の投与を 2 回以上受けた．1 サイクルの MTX 投与後に，27 例が 2 回，2 例が 3 回の OP-07 投与を受けた．加えて，4 例がその後のサイクルの MTX 投与後（本試験の 2 回目の登録時）に 1 回の投与を受け，同様に 1 例が 2 回の投与を受けた.

表 2.7.6.4.2.3.1-1　OP-07 の投与状況（安全性解析対象集団）

項目	安全性解析対象集団 (n=275)			
	n	平均値（SD）	中央値	最小値，最大値
体重で補正した OP-07 の初回投与量（U/kg）	267	51.47 (11.54)	50.00	5.78, 188.68
OP-07 の初回投与量（U）	269	3,404.8 (1,652.12)	3,500.0	340, 9,000
体重で補正した OP-07 の 2 回目投与量（U/kg）	29	51.29 (7.89)	50.31	30.58, 77.52
OP-07 の初回投与から 2 回目投与までの間隔（時間）	27	64.64 (34.07)	53.08	20.75, 142.27

引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 7

抗体解析対象集団における OP-07 の投与状況を表 2.7.6.4.2.3.1-2 に示した.

OP-07 投与後の抗グルカルピダーゼ抗体評価結果を有する 205 例の被験者が抗体解析対象集団に含まれた. このうち, 180 例（87.8%）は 1 回の OP-07 投与を受けた. 23 例（11.2%）は 1 サイクルの MTX 投与後に 2 回の OP-07 投与を受け, 2 例（1.0%）は 1 サイクルの MTX 投与後に 3 回の OP-07 投与を受けた.

体重により補正した OP-07 の初回投与量の中央値は 50.00 U/kg（範囲：20.39～90.09 U/kg）であった．172 例（83.9%）では，OP-07 の初回投与量は 40～60 U/kg の範囲であった．

抗体解析対象集団のうち，1 サイクルの MTX 投与後に 2 回目の OP-07 投与を受けた 25 例において，2 回目の投与量の中央値は 50.00 U/kg（範囲：30.58～77.52 U/kg）であった．また，2 回目の投与までの間隔のデータがある被験者 24 例において，初回投与から 2 回目投与までの間隔の中央値は 67.73 時間（範囲：20.75～142.27 時間）であり，これらの 24 例中 17 例（70.8%）では初回投与から 2 回目投与までの間隔が 48 時間以上であった．

抗体解析対象集団のうち，本試験に 2 回登録された 4 例（被験者番号 16-0149，16-0365，16-0366 及び 16-0393）では，MTX の排泄遅延が再度認められたサイクルにおいて 2 回目の OP-07 が投与された．

表 2.7.6.4.2.3.1-2　OP-07 の投与状況（抗体解析対象集団）

項目	抗体解析対象集団 (n=205)			
	n	平均値（SD）	中央値	最小値，最大値
体重で補正した OP-07 の初回投与量（U/kg）	201	51.25 (6.83)	50.00	20.39, 90.09
OP-07 の初回投与量（U）	201	3,222.0 (1,654.00)	3,000.0	340, 9,000
体重で補正した OP-07 の 2 回目投与量（U/kg）	25	50.85 (8.39)	50.00	30.58, 77.52
OP-07 の初回投与から 2 回目投与までの間隔（時間）	24	66.64 (35.70)	67.73	20.75, 142.27

引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 8

2.7.6.4.2.3.2　有害事象

2.7.6.4.2.3.2.1　有害事象の発現状況

本試験で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.4.2.3.2.1-1 に示した．

安全性解析対象集団の被験者 275 例のうち，17 例（6.2%）に OP-07 との因果関係のある有害事象が認められた．1 例（被験者番号 16-0390）では，OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象が 3 件認められた（心停止，痙攣及び呼吸不全）．その他の被験者には，OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった．43 例の死亡が報告され，このうち 19 例は OP-07 の最終投与から 30 日後以内に死亡，22 例は最終投与から 31 日後以降に死亡と報告され，2 例は死亡日が不明であった（表 2.7.6.4.2.3.3.1-1）．

当該集団のうち治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例 112 例において，66 例（58.9%）に有害事象（因果関係を問わない）が認められ，19 例（17.0%）に重篤な有害事象（因果関係を問わない）が認められた．

表 2.7.6.4.2.3.2.1-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	安全性解析対象集団 (n=275) n (%)
死亡	43 (15.6)
OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象	1 (0.4)
OP-07 との因果関係のある有害事象	17 (6.2)

引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 9

2.7.6.4.2.3.2.2　有害事象の発現割合

（1）OP-07 との因果関係のある有害事象（全試験期間）

治験実施計画書の改訂 2 以前は，治験担当医師によって OP-07 との因果関係ありと判断された有害事象のみを収集した．OP-07 との因果関係のある有害事象の発現割合を表 2.7.6.4.2.3.2.2-1 に示した．

OP-07 との因果関係のある有害事象は 17 例（6.2%）に認められた．主な事象は，嘔吐 3 例（1.1%），疲労，高血圧，低ナトリウム血症，悪心，錯感覚及び発疹各 2 例（0.7%）であった．

投与状況については，OP-07 との因果関係のある有害事象を発現した被験者のうち，OP-07 の投与を 2 回以上受けたのは 17 例中 4 例であった（被験者番号 16-0178：高血圧，投与回数 2 回（投与間隔 2 日間），被験者番号 16-0331：潮紅，投与回数 2 回（投与間隔 4 日間），被験者番号 16-0366：発疹，投与回数 2 回（投与間隔 53 日間），並びに被験者番号 16-0390：心停止，痙攣及び呼吸不全，投与回数 3 回（初回投与と 2 回目投与との間隔 3 日間，初回投与と 3 回目投与との間隔 11 日間））．その他の被験者はいずれも OP-07 の投与回数は 1 回であった．17 例のうち，本試験の登録前（以前の化学療法サイクル中）に OP-07 の投与を受けた被験者はいなかった．

発現時期については，17 例中 12 例では因果関係のある事象は全て OP-07 の投与から 2 日後以内に発現した．OP-07 の投与から 3 日後以降に発現した事象及び時期は，被験者番号 16-0178：高血圧，2 回目投与から 6 日後（初回投与から 8 日後）に発現，被験者番号 16-0320：低ナトリウム血症，投与から 5 日後に発現，被験者番号 16-0347：浮腫，低アルブミン血症及び低血糖症，投与からそれぞれ 4，3 及び 6 日後に発現，被験者番号 16-0366：発疹，2 回目投与から 4 日後（初回投与から 57 日後）に発現，並びに被験者番号 16-0390：心停止，痙攣及び呼吸不全，3 回目投与から 4 日後（初回投与から 15 日後，2 回目投与から 12 日後）に発現した．

重症度については，被験者別に最も重い重症度で集計したところ，Grade 3 の事象を発現した被験者は 2 例（被験者番号 16-0345：疲労，被験者番号 16-0347：リンパ球減少症，血小板減少症, 血中クレアチニン増加, 低ナトリウム血症, 低リン酸血症及び高血圧）, Grade 4 の事象を発現した被験者は 1 例（被験者番号 16-0390：心停止及び呼吸不全）であった．

転帰については，被験者番号 16-0345 に発現した疲労（Grade 3），並びに被験者番号 16-0347 に発現した貧血（Grade 1），リンパ球減少症（Grade 3）及び蛋白尿（Grade 2）が

いずれも未回復であったことを除いて，その他の事象は全て回復であった．被験者番号 16-0390 に認められた OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象である心停止及び呼吸不全（いずれも Grade 4）は，回復したが後遺症が残った．多くの事象は数日中に回復した．最も持続期間が長かった事象は，被験者番号 16-0347 に認められた血小板減少症であり，42 日間持続した．

OP-07 の投与を 2 回以上受けた 34 例（1 サイクルの MTX 投与後に 2 回目又は 3 回目の OP-07 投与を受けた 29 例，及びその後のサイクルの MTX 投与後に 2 回目又は 3 回目の OP-07 投与を受けた 5 例）のうち，3 例において，2 回目又は 3 回目の投与後に OP-07 との因果関係のある有害事象が認められた（被験者番号 16-0178 : 間欠性の高血圧，2 回目投与後，被験者番号 16-0366：発疹，2 回目投与後，並びに被験者番号 16-0390：心停止，痙攣及び呼吸不全，3 回目投与後）．

表 2.7.6.4.2.3.2.2-1　OP-07 との因果関係のある有害事象の発現割合
（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=275) n (%)
治験薬との因果関係のある有害事象発現例数	17 (6.2)
神経系障害	5 (1.8)
錯感覚	2 (0.7)
痙攣	1 (0.4)
頭痛	1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.5)
発疹	2 (0.7)
紅斑	1 (0.4)
皮膚病変	1 (0.4)
胃腸障害	3 (1.1)
嘔吐	3 (1.1)
悪心	2 (0.7)
全身障害および投与局所様態	3 (1.1)
疲労	2 (0.7)
浮腫	1 (0.4)
発熱	1 (0.4)
血管障害	3 (1.1)
高血圧	2 (0.7)
潮紅	1 (0.4)
臨床検査	2 (0.7)
血中カルシウム減少	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (0.7)
低ナトリウム血症	2 (0.7)
低アルブミン血症	1 (0.4)
低カルシウム血症	1 (0.4)
低血糖症	1 (0.4)
低マグネシウム血症	1 (0.4)
低リン酸血症	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)
貧血	1 (0.4)
リンパ球減少症	1 (0.4)
血小板減少症	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.4)
心停止	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)
霧視	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)
筋力低下	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.4)
蛋白尿	1 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.4)
呼吸不全	1 (0.4)

・器官別大分類は発現割合の高い順に掲載した．基本語は，器官別大分類の区分内で発現割合の高い順に掲載した．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発現した場合，器官別大分類の合計で 1 回のみカウントした．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 10

（2）治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における有害事象

治験実施計画書の改訂 2 以降は，因果関係に関わらず，全ての有害事象を収集した．改訂 2 以降の登録例に認められた全ての有害事象の発現割合を表 2.7.6.4.2.3.2.2-2 に示した．

治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例 112 例のうち，66 例（58.9%）に有害事象が認められた．

最も発現割合が高かった器官別大分類は「代謝および栄養障害」27 例（24.1%）であった．最もよくみられた有害事象は低カリウム血症 11 例（9.8%）であり，次いで貧血，高血圧及び発熱各 10 例（8.9%），高血糖 9 例（8.0%），血小板減少症及び嘔吐各 8 例（7.1%），低マグネシウム血症，白血球減少症，粘膜の炎症及び好中球減少症各 7 例（6.3%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，ヘモグロビン減少，低アルブミン血症及び血小板数減少各 6 例（5.4%）の順であった．その他の有害事象は全て発現割合 5.0%未満であった．

治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例 112 例のうち，38 例（33.9%）に Grade 3 以上の有害事象が認められた．被験者別に最も重い重症度で集計したところ，Grade 3 の事象を発現した被験者は 20 例（17.9%），Grade 4 は 8 例（7.1%），Grade 5（致死的）は 10 例（8.9%）であった．

Grade 3 以上の有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」13 例（11.6%）であった．最もよく見られた Grade 3 以上の有害事象は低カリウム血症及び好中球減少症各 5 例（4.5%）であり，次いで貧血，血中クレアチニン増加，高血圧，白血球減少症及び血小板減少症各 4 例（3.6%），低リン酸血症及び粘膜の炎症各 3 例（2.7%）の順であった．その他の Grade 3 以上の有害事象はいずれも 2 例以下に認められた．

表 2.7.6.4.2.3.2.2-2　治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 (n=112) n (%)
有害事象発現例数	66 (58.9)
代謝および栄養障害	27 (24.1)
低カリウム血症	11 (9.8)
高血糖	9 (8.0)
低マグネシウム血症	7 (6.3)
低アルブミン血症	6 (5.4)
低カルシウム血症	5 (4.5)
低ナトリウム血症	5 (4.5)
食欲減退	4 (3.6)
低リン酸血症	4 (3.6)
高ナトリウム血症	2 (1.8)
高カリウム血症	1 (0.9)
低血糖症	1 (0.9)
過小食	1 (0.9)
臨床検査	24 (21.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (5.4)
ヘモグロビン減少	6 (5.4)
血小板数減少	6 (5.4)
血中クレアチニン増加	5 (4.5)
血中カリウム減少	4 (3.6)
白血球数減少	4 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.7)
血中カルシウム減少	3 (2.7)
血中クレアチニン異常	3 (2.7)
血中マグネシウム減少	3 (2.7)
血中アルブミン減少	2 (1.8)
ヘモグロビン異常	2 (1.8)
体重増加	2 (1.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.9)
血中カルシウム異常	1 (0.9)
血中カルシウム増加	1 (0.9)
血中クレアチン増加	1 (0.9)
血中マグネシウム増加	1 (0.9)
血中ナトリウム減少	1 (0.9)
呼吸音異常	1 (0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.9)
リンパ球数減少	1 (0.9)
好中球数異常	1 (0.9)
好中球数減少	1 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.9)
全身障害および投与局所様態	23 (20.5)
発熱	10 (8.9)
粘膜の炎症	7 (6.3)
疲労	4 (3.6)
浮腫	4 (3.6)
末梢性浮腫	3 (2.7)
死亡	2 (1.8)
疼痛	2 (1.8)
多臓器不全	1 (0.9)

表 2.7.6.4.2.3.2.2-2　治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 (n=112) n (%)
胃腸障害	22 (19.6)
嘔吐	8 (7.1)
悪心	5 (4.5)
下痢	3 (2.7)
口内炎	3 (2.7)
腹痛	2 (1.8)
上腹部痛	1 (0.9)
口唇炎	1 (0.9)
便秘	1 (0.9)
嚥下障害	1 (0.9)
鼓腸	1 (0.9)
胃腸出血	1 (0.9)
血便排泄	1 (0.9)
口唇潰瘍	1 (0.9)
口腔内潰瘍形成	1 (0.9)
血液およびリンパ系障害	19 (17.0)
貧血	10 (8.9)
血小板減少症	8 (7.1)
白血球減少症	7 (6.3)
好中球減少症	7 (6.3)
リンパ球減少症	5 (4.5)
発熱性好中球減少症	2 (1.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (13.4)
咳嗽	4 (3.6)
低酸素症	4 (3.6)
息詰まり	2 (1.8)
鼻出血	2 (1.8)
口腔咽頭痛	2 (1.8)
胸水	2 (1.8)
呼吸不全	2 (1.8)
発声障害	1 (0.9)
肺臓炎	1 (0.9)
神経系障害	14 (12.5)
痙攣	3 (2.7)
頭痛	2 (1.8)
意識レベルの低下	1 (0.9)
浮動性めまい	1 (0.9)
大発作痙攣	1 (0.9)
頭蓋内出血	1 (0.9)
水頭症	1 (0.9)
感覚鈍麻	1 (0.9)
嗜眠	1 (0.9)
神経系障害	1 (0.9)
末梢性ニューロパチー	1 (0.9)
錯感覚	1 (0.9)
てんかん重積状態	1 (0.9)

表 2.7.6.4.2.3.2.2-2　治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 (n=112) n (%)
血管障害	12 (10.7)
高血圧	10 (8.9)
潮紅	1 (0.9)
低血圧	1 (0.9)
血栓症	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	9 (8.0)
細菌性敗血症	1 (0.9)
カンジダ症	1 (0.9)
大腸菌性敗血症	1 (0.9)
帯状疱疹	1 (0.9)
髄膜炎	1 (0.9)
好中球減少性敗血症	1 (0.9)
口腔カンジダ症	1 (0.9)
肺炎	1 (0.9)
敗血症性ショック	1 (0.9)
尿路感染	1 (0.9)
腎および尿路障害	7 (6.3)
蛋白尿	4 (3.6)
血尿	2 (1.8)
急性腎不全	2 (1.8)
心臓障害	5 (4.5)
頻脈	2 (1.8)
急性心筋梗塞	1 (0.9)
上室性不整脈	1 (0.9)
心停止	1 (0.9)
結節性不整脈	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	5 (4.5)
発疹	3 (2.7)
脱毛症	2 (1.8)
皮膚病変	1 (0.9)
精神障害	3 (2.7)
錯乱状態	3 (2.7)
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.8)
術後血栓症	1 (0.9)
腎損傷	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.8)
筋力低下	1 (0.9)
四肢痛	1 (0.9)
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）	2 (1.8)
リンパ腫	2 (1.8)
眼障害	1 (0.9)
霧視	1 (0.9)

・器官別大分類は発現割合の高い順に掲載した．基本語は，器官別大分類の区分内で発現割合の高い順に掲載した．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発現した場合，器官別大分類の合計で 1 回のみカウントした．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.6

（3）抗グルカルピダーゼ抗体反応別の有害事象

抗体解析対象集団において，OP-07 との因果関係のある有害事象の発現割合及び重症度，並びに OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象の発現割合を検討した．

また，抗体解析対象集団において，治験実施計画書の改訂 2 以降に認められた全ての有害事象の発現割合及び重症度，並びに全ての重篤な有害事象の発現割合を検討した．当該集団の被験者 205 例のうち，88 例が治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例であった．

なお，有害事象を発現した被験者数が少なかったことから，抗グルカルピダーゼ抗体が陰性の被験者と陽性の被験者との間で，器官別大分類及び基本語レベルでの意味のある比較を行うことはできなかった．

a. OP-07 との因果関係のある有害事象の発現割合

OP-07 との因果関係のある有害事象は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者では 162 例中 10 例（6.2%）に認められ，陽性の被験者では 43 例中 5 例（11.6%）に認められた．統計学的な有意差は認められなかった（発現割合の差=5.5（95%信頼区間：-2.7，18.6，p = 0.32，Fisher の正確検定））．

OP-07 との因果関係のある有害事象の重症度は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者 10 例では Grade 1 が 9 例（5.6%），Grade 2 が 1 例（0.6%），Grade 3 が 1 例（0.6%）であり，陽性の被験者 5 例では Grade 1 が 4 例（9.3%），Grade 2 が 2 例（4.7%），Grade 4 が 1 例（2.3%）であった．

b. OP-07 との因果関係のある Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現割合

OP-07 との因果関係のある Grade 3 以上の重篤な有害事象は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者 162 例には認められず，陽性の被験者では 43 例中 1 例（2.3%）に認められた（被験者番号 16-0390）．統計学的な有意差は認められなかった（発現割合の差=2.3（95%信頼区間：-0.7，12.1，p=0.21，Fisher の正確検定））．被験者番号 16-0390 における該当事象は心停止及び呼吸不全であった．

c. OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象の発現割合

OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者 162 例には認められず，陽性の被験者では 43 例中 1 例（2.3%）に認められた（被験者番号 16-0390）．統計学的な有意差は認められなかった（発現割合の差=2.3（95%信頼区間：-0.7，12.1，p=0.21，Fisher の正確検定））．被験者番号 16-0390 における該当事象は心停止，痙攣及び呼吸不全であった．

d. 死亡に至った有害事象の発現割合

死亡に至った有害事象は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者では 162 例中 22 例（13.6%）に認められ，陽性の被験者 43 例には認められなかった．統計学的な有意差が認められた（発現割合の差= -13.6（95%信頼区間：-19.7，-4.3，p=0.005，Fisher の正確検定））．

e. OP-07 最終投与から 30 日後以内の死亡の発現割合

OP-07 最終投与から 30 日後以内の死亡は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験

者では 162 例中 6 例（3.7%）に認められ，陽性の被験者 43 例には認められなかった．統計学的な有意差が認められた（発現割合の差= -13.6（95%信頼区間 : -19.7, -4.3，p=0.005，Fisher の正確検定））．

f. 治験実施計画書の改訂 2 以降の有害事象の発現割合

治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例において，有害事象は抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者では 72 例中 43 例（59.7%）に認められ，陽性の被験者では 16 例中 10 例（62.5%）に認められた．統計学的な有意差は認められなかった（発現割合の差=2.8（95%信頼区間：-23.3，25.0，p=1.00，Fisher の正確検定））．

有害事象の重症度は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者 43 例では Grade 1 が 29 例（40.3%），Grade 2 が 23 例（31.9%），Grade 3 が 18 例（25.0%），Grade 4 が 8 例（11.1%），Grade 5（致死的）が 6 例（8.3%）であり，1 例（1.4%）における有害事象は重症度が不明であった．抗グルカルピダーゼ抗体陽性の被験者 10 例では Grade 1 が 6 例（37.5%），Grade 2 が 8 例（50.0%），Grade 3 が 5 例（31.3%），Grade 4 が 2 例（12.5%）であった．

g. 治験実施計画書の改訂 2 以降の Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現割合

治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例において，Grade 3 以上の重篤な有害事象は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者では 72 例中 9 例（12.5%）に認められ，陽性の被験者では 16 例中 2 例（12.5%）に認められた．統計学的な有意差は認められなかった（発現割合の差=0（95%信頼区間：-13.1，24.2，p=1.00，Fisher の正確検定））．

h. 治験実施計画書の改訂 2 以降の重篤な有害事象の発現割合

治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例において，重篤な有害事象は抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者では 72 例中 11 例（15.3%）に認められ，陽性の被験者では 16 例中 2 例（12.5%）に認められた．統計学的な有意差は認められなかった（発現割合の差= -2.8（95%信頼区間 : -16.3，21.6，p=1.00，Fisher の正確検定））．

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

2.7.6.4.2.3.3.1　死亡

本試験で死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.4.2.3.3.1-1 に示した．

安全性解析対象集団において 43 例（15.6%）の死亡が報告された．このうち 19 例（6.9%）が OP-07 最終投与 30 日後（31 日目）までの死亡（OP-07 の最終投与から 2～31 日目），2 例（0.7%）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 最終投与 7 日後（8 日目）までが 10 例，OP-07 最終投与 31 日後（32 日目）以降が 22 例（8.0%）であった（OP-07 最終投与から 34～408 日目）．

死亡に至った重篤な有害事象のうち，因果関係の記録なし（missing）はあったものの，OP-07 との因果関係ありと報告されたものはなかった．

OP-07 最終投与 30 日後までに死亡した 19 例の死因は，リンパ腫（3 例），多臓器不全，

急性腎不全（各 2 例），疾患進行，薬物（MTX）毒性，細菌性敗血症，好中球減少性敗血症，神経系障害（中枢神経系不全），頭蓋内出血及び脳の悪性新生物（各 1 例）で，5 例は死因が不明であった．OP-07 最終投与 31 日後以降に死亡した 22 例の死因は，疾患進行（4 例），誤嚥，バーキットリンパ腫，心肺停止，低酸素脳症，多臓器不全及び呼吸不全（各 1 例）で，12 例は死因が不明であった．

死亡した被験者のうち，OP-07 の投与回数が 2 回以上であった被験者は 2 例であり（被験者番号 16-0169：投与回数 2 回，最終投与から 2 日後に死亡，及び被験者番号 16-0331：投与回数 2 回，最終投与から 160 日後に死亡），その他の被験者はいずれも OP-07 の投与回数が 1 回であった．

表 2.7.6.4.2.3.3.1-1　死亡した被験者の一覧（次頁に続く）

被験者番号/年齢/がん種	MTX の投与量 (g/m^2)	OP-07 の投与量 (U/kg) /投与日	MTX 投与終了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	OP-07 との因果関係	重篤な有害事象	
					死亡に至った重篤な有害事象 MedDRA 基本語（記載事象名）	OP-07 初回投与から重篤な有害事象発現までの日数
OP-07 の最終投与から 30 日後（31 日目）以内に死亡した被験者*1						
16-0001/6[redacted] 歳/ PCNSL	5.1	60.98/ 20[redacted] 年 5 月 30 日	24 日目/21 日目	関係ない	疾患進行（疾患進行）	21 日目
16-0061/2[redacted] 歳/ その他*2	8	36.23/ 20[redacted] 年 10 月 17 日	10 日目/5 日目	関係ない	薬物毒性（MTX の毒性）	-5 日目
16-0093/3[redacted] 歳/ NHL	6.96	49.91/ 20[redacted] 年 4 月 4 日	36 日目/31 日目	記録なし	死亡*3（死亡）	31 日目
16-0120/6[redacted] 歳/ NHL	2.5	50/ 20[redacted] 年 9 月 2 日	19 日目/14 日目	関係ない*4	急性腎不全（急性腎不全）	-2 日目
16-0140/4[redacted] 歳/ その他*2	8	53.28/ 20[redacted] 年 1 月 24 日	-385 日目*5/5 日目	記録なし	死亡*3（死亡）	5 日目
16-0150/[redacted] 歳/ その他*2	7.2	188.68/ 20[redacted] 年 3 月 25 日	9 日目/4 日目	関係ない	脳の悪性新生物（非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍）	0 日目
16-0159/5[redacted] 歳/ NHL	3.1	44.51/ 20[redacted] 年 5 月 13 日	7 日目/5 日目	記録なし	死亡*3（死亡）	5 日目
16-0164/1[redacted] 歳/ NHL	3	40.32/ 20[redacted] 年 6 月 6 日	10 日目/2 日目	記録なし	死亡*3（死亡）	2 日目
16-0169/6[redacted] 歳/ PCNSL	3	51.95/ 20[redacted] 年 6 月 24 日及び同年* 6 月 26 日	10 日目/3 日目	記録なし	死亡*3（死亡）	5 日目
16-0311/4[redacted] 歳/ NHL	3	47.62/ 20[redacted] 年 9 月 14 日	23 日目/16 日目	関係ない	多臓器不全（多臓器不全）	16 日目
16-0318/5[redacted] 歳/ NHL	3	49.77/ 20[redacted] 年 10 月 16 日	12 日目/8 日目	関係ない	リンパ腫（リンパ腫）	4 日目
16-0343/6[redacted] 歳/ NHL	5	15.85/ 20[redacted] 年 2 月 3 日	19 日目/12 日目	関係ない	頭蓋内出血（頭蓋内出血）	10 日目
16-0345/6[redacted] 歳/ NHL	3	49.73/ 20[redacted] 年 2 月 12 日	34 日目/31 日目	関係ない	リンパ腫（リンパ腫）	31 日目

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.4.2.3.3.1-1　死亡した被験者の一覧（続き）

被験者番号/年齢/がん種	MTX の投与量 (g/m^2)	OP-07 の投与量 (U/kg) /投与日	MTX 投与終了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]	OP-07 との因果関係	重篤な有害事象	
					死亡に至った重篤な有害事象 MedDRA 基本語 (記載事象名)	OP-07 初回投与から重篤な有害事象発現までの日数
OP-07 の最終投与から 30 日後（31 日目）以内に死亡した被験者[*1]（続き）						
16-0371/6■ 歳/ PCNSL	5	5000 U[*7]/ 20■ 年 7 月 19 日	15 日目/10 日目	関係ない	神経系障害 (不全)	10 日目
16-0394/7■ 歳/ NHL	1.8	53.29/ 20■ 年 11 月 7 日	6 日目/3 日目	関係ない	多臓器不全 (多臓器不全の悪化)	0 日目
16-0397/8■ 歳/ NHL	4	45.18/ 20■ 年 11 月 16 日	12 日目/7 日目	関係ない	好中球減少性敗血症 (好中球減少性敗血症)	7 日目
16-0401/5■ 歳/ NHL	1	53.91/ 20■ 年 12 月 7 日	22 日目/19 日目	関係ない	急性腎不全 (急性腎不全の悪化)	8 日目
16-0404/6■ 歳/ PCNSL	3.5	50.85/ 20■ 年 12 月 11 日	14 日目/4 日目	関係ない	細菌性敗血症 (グラム陰性菌性敗血症)	2 日目
16-0410/7■ 歳/ PCNSL	15.5	50/ 20■ 年 1 月 8 日	27 日目/24 日目	関係ない	リンパ腫 (リンパ腫の合併症)	24 日目
OP-07 の最終投与から 31 日後（32 日目）以降に死亡した被験者						
16-0068/6■ 歳/ NHL	1	50/ 20■ 年 11 月 16 日	411 日目/408 日目	記録なし	死亡[*3] (死亡)	408 日目
16-0073/7■ 歳/ PCNSL	4.7	50/ 20■ 年 12 月 19 日	103 日目/98 日目	関係ない	死亡[*3] (死亡)	98 日目
16-0082/6■ 歳/ PCNSL	8	4000 U[*6]/ 20■ 年 1 月 30 日	54 日目/41 日目	記録なし	死亡[*3] (死亡)	41 日目
16-0092/8■ 歳/ NHL	7	42.33/ 20■ 年 3 月 24 日	65 日目/62 日目	記録なし	死亡[*3] (死亡)	62 日目
16-0106/6■ 歳/ その他[*2]	8	50/ 20■ 年 6 月 26 日	46 日目/37 日目	記録なし	死亡[*3] (死亡)	37 日目
16-0137/2■ 歳/ ALL	1	50/ 20■ 年 1 月 10 日	174 日目/173 日目	記録なし	死亡[*3] (死亡)	173 日目
16-0184/6■ 歳/ NHL	3.5	51.65/ 20■ 年 10 月 18 日	81 日目/77 日目	記録なし	死亡[*3] (死亡)	77 日目

表 2.7.6.4.2.3.3.1-1　死亡した被験者の一覧（続き）

被験者番号/年齢/がん種	MTX の投与量 (g/m^2)	OP-07 の投与量 (U/kg) /投与日	MTX 投与終了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	OP-07 との因果関係	重篤な有害事象	
					死亡に至った重篤な有害事象 MedDRA 基本語 (記載事象名)	OP-07 初回投与から重篤な有害事象発現までの日数
OP-07 の最終投与から 31 日後（32 日目）以降に死亡した被験者（続き）						
16-0209/6[redacted] 歳/ NHL	1	59.31/ 20[redacted] 年 2 月 13 日	63 日目/61 日目	記録なし	死亡*3 (死亡)	61 日目
16-0214/[redacted] 歳/ ALL	4	50/ 20[redacted] 年 2 月 26 日	47 日目/46 日目	関係ない	低酸素脳症 (低酸素性虚血)	42 日目
16-0323/5[redacted] 歳/ NHL	7.9	51.23/ 20[redacted] 年 11 月 2 日	86 日目/79 日目	関係ない	呼吸不全 (呼吸不全)	79 日目
16-0331/5[redacted] 歳/ NHL	8	50.88/ 20[redacted] 年 12 月 15 日及び 同年* 12 月 19 日	168 日目/161 日目	関係ない	死亡*3 (死亡)	165 日目
16-0337/6[redacted] 歳/ NHL	0.7	50/ 20[redacted] 年 1 月 21 日	291 日目/287 日目	関係ない	疾患進行 (疾患進行)	287 日目
16-0340/6[redacted] 歳/ PCNSL	2	53.29/ 20[redacted] 年 1 月 21 日	190 日目/187 日目	関係ない	誤嚥 (疾患進行による誤嚥)	187 日目
16-0347/8[redacted] 歳/ PCNSL	5.6	50/ 20[redacted] 年 2 月 22 日	108 日目/105 日目	関係ない	疾患進行 (疾患進行による死亡)	105 日目
16-0349/7[redacted] 歳/ その他*2	3.5	50/ 20[redacted] 年 3 月 4 日	60 日目/57 日目	記録なし	疾患進行 (疾患進行による死亡)	57 日目
16-0353/1[redacted] 歳/ ALL	5	49.16/ 20[redacted] 年 3 月 29 日	204 日目/201 日目	関係ない	死亡*3 (死亡)	201 日目
16-0362/5[redacted] 歳/ NHL	1.5	48.19/ 20[redacted] 年 5 月 9 日	74 日目/71 日目	関係ない	バーキットリンパ腫 (肝及び骨転移性バーキットリンパ腫)	68 日目
16-0380/[redacted] 歳/ その他*2	4	50/ 20[redacted] 年 9 月 2 日	97 日目/91 日目	記録なし	死亡*3 (死亡)	-
16-0391/4[redacted] 歳/ NHL	1.4	50/ 20[redacted] 年 10 月 18 日	60 日目/56 日目	関係ない	心肺停止 (心肺停止)	56 日目
16-0392/6[redacted] 歳/ ALL	1	51.47/ 20[redacted] 年 11 月 1 日	42 日目/39 日目	関係ない	多臓器不全 (多臓器不全)	36 日目

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.4.2.3.3.1-1　死亡した被験者の一覧（続き）

被験者番号/年齢/がん種	MTX の投与量 (g/m^2)	OP-07 の投与量 (U/kg) /投与日	MTX 投与終了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	OP-07 との因果関係	重篤な有害事象	
					死亡に至った重篤な有害事象 MedDRA 基本語 (記載事象名)	OP-07 初回投与から重篤な有害事象発現までの日数
OP-07 の最終投与から 31 日後（32 日目）以降に死亡した被験者（続き）						
16-0406/5[redacted] 歳/ NHL	6.3	55.43/ 20[redacted] 年 12 月 27 日	38 日目/34 日目	関係ない	疾患進行 (疾患進行)	34 日目
16-0420/1[redacted] 歳/ ALL	2.4	50.76/ 20[redacted] 年 2 月 4 日	69 日目/66 日目	記録なし	死亡*3 (死亡)	-
死亡日及び OP-07 との因果関係が不明（又は記録なし）の死亡した被験者						
16-0216/5[redacted] 歳/ NHL	4.5	不明	不明/不明	不明	死亡*3 (バーキットリンパ腫による死亡)	不明
16-0218/4[redacted] 歳/ NHL	3.25	50 20[redacted] 年 3 月 30 日	不明/不明	記録なし	死亡*3 (死亡)	不明

＊1：（死亡日－OP-07 最終投与日＋1）として日数を計算した．したがって，「OP-07 の最終投与から 30 日後以内の死亡」の日数は 31 日目以内となる．
＊2：被験者番号 16-0061 は転移性小細胞肺癌，被験者番号 16-0106 は再発性多形性神経膠芽細胞腫，被験者番号 16-0140 は縦隔胚細胞性腫瘍，被験者番号 16-0150 は非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍，被験者番号 16-0349 は芽球性形質細胞様樹状細胞性白血病，被験者番号 16-0380 は非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍．
＊3：死因不明．
＊4：治験担当医師によると，当該被験者は症例報告書の有害事象ページに OP-07 との因果関係のある有害事象の記録はなかった．そのため，本表において OP-07 との因果関係は「なし」と報告されている．
＊5：MTX 投与終了から死亡までの日数がマイナスとなっているのは，データの誤りである．この数値は集計表には含まれていない．本データは実施医療機関に照会が行われたが，2013 年 1 月のデータベースロック時点では未解決であった．
＊6：被験者番号 16-0082 は OP-07 4,000 U の投与を受けた．被験者の体重が記録されていなかったため，体重により補正した投与量は算出されなかった．
＊7：被験者番号 16-0371 は OP-07 5,000 U の投与を受けた．被験者の体重が記録されていなかったため，体重により補正した投与量は算出されなかった．
引用元：5.3.5.2.3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 11

2.7.6.4.2.3.3.2　重篤な有害事象

（1）OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象（全試験期間）

治験実施計画書の改訂 2 以前は，治験担当医師によって OP-07 との因果関係ありと判断された重篤な有害事象のみを収集した．当該期間において，OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった．

試験期間全体では，3 件の重篤な有害事象が，治験担当医師によって OP-07 との因果関係ありと判断された．OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.4.2.3.3.2-1 に示した．

これらの事象は全て同一の被験者（被験者番号 16-0390）に発現した．当該被験者は，3 回目の OP-07 投与から 4 日後に，心停止（Grade 4），痙攣（Grade 2）及び呼吸不全（Grade 4）を発現した．痙攣は回復し，心停止及び呼吸不全は回復したが後遺症が残った．

重篤な有害事象を発現した被験者の詳細（経過）を 2.7.6.4.4 に示した．

表 2.7.6.4.2.3.3.2-1　OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象の一覧

被験者番号/ 年齢/がん種	重篤な有害事象 （MedDRA 基本語）	発現日/転帰確認日	CTCAE Grade	因果関係	MTX 投与終了日/ OP-07 投与日	処置	転帰
16-0390/1[redacted] 歳/ ALL	心停止	20[redacted] 年 10 月 31 日/ 同年* 10 月 31 日	4	ありそうな (Possible)	同年* 10 月 14 日/ 同年* 10 月 16 日， 同年* 10 月 19 日， 同年* 10 月 27 日	併用薬，入院	回復したが 後遺症あり
	痙攣	同年* 10 月 31 日/ 同年* 10 月 31 日	2	ありそうな (Possible)		併用薬，入院	回復
	呼吸不全	同年* 10 月 31 日/ 同年* 10 月 31 日	4	ありそうな (Possible)		入院	回復したが 後遺症あり

引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Listing 16.1.2.3，Listing 16.2.1，Listing 16.2.2 及び Listing 16.3.1 より改変

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（2）治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例におけるその他の重篤な有害事象

治験実施計画書の改訂 2 以降は，因果関係に関わらず，全ての重篤な有害事象を収集した．改訂 2 以降の登録例に認められた全ての重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.6.4.2.3.3.2-2 に示し，これらの事象の一覧を表 2.7.6.4.2.3.3.2-3 に示した．

治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例 112 例のうち，16 例（14.3%）に Grade 3 以上の重篤な有害事象が認められた. Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類は「神経系障害」6 例（5.4%）であった．最もよくみられた Grade 3 以上の重篤な有害事象は，痙攣，リンパ腫及び呼吸不全各 2 例（1.8%）であった．その他の Grade 3 以上の重篤な有害事象はいずれも 1 例（0.9%）のみに認められた．

治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例 112 例のうち，19 例（17.0%）に重篤な有害事象が認められた．重篤な有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類は「神経系障害」8 例（7.1%）であった．最もよくみられた重篤な有害事象は，痙攣 3 例（2.7%）であり，次いでリンパ腫及び呼吸不全各 2 例（1.8%）であった．その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例（0.9%）のみに認められた．

表 2.7.6.4.2.3.3.2-2　治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における重篤な有害事象の発現割合（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=112) n (%)
重篤な有害事象発現例数	19 (17.0)
神経系障害	8 (7.1)
痙攣	3 (2.7)
意識レベルの低下	1 (0.9)
大発作痙攣	1 (0.9)
頭蓋内出血	1 (0.9)
水頭症	1 (0.9)
神経系障害	1 (0.9)
てんかん重積状態	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	5 (4.5)
細菌性敗血症	1 (0.9)
髄膜炎	1 (0.9)
好中球減少性敗血症	1 (0.9)
肺炎	1 (0.9)
敗血症性ショック	1 (0.9)
血液およびリンパ系障害	2 (1.8)
貧血	1 (0.9)
発熱性好中球減少症	1 (0.9)
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）	2 (1.8)
リンパ腫	2 (1.8)
腎および尿路障害	2 (1.8)
血尿	1 (0.9)
急性腎不全	1 (0.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.8)
呼吸不全	2 (1.8)
心臓障害	1 (0.9)
心停止	1 (0.9)
全身障害および投与局所様態	1 (0.9)
多臓器不全	1 (0.9)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.9)
腎損傷	1 (0.9)
臨床検査	1 (0.9)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)
血管障害	1 (0.9)
高血圧	1 (0.9)

・器官別大分類は発現割合の高い順に掲載した．基本語は，器官別大分類の区分内で発現割合の高い順に掲載した．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発現した場合，器官別大分類の合計で 1 回のみカウントした．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14.3.9

表 2.7.6.4.2.3.3.2-3　治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における重篤な有害事象の一覧（次頁に続く）

被験者番号/年齢/がん種	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現日/転帰確認日	CTCAE Grade	因果関係	MTX 投与終了日/OP-07 投与日	処置	転帰
16-0324/3[redacted] 歳/NHL	大発作痙攣	20[redacted] 年 11 月 13 日/同年* 11 月 13 日	2	関係ない	同年* 11 月 6 日/同年* 11 月 9 日	併用薬，入院	回復
16-0327/5[redacted] 歳/NHL	血中クレアチニン増加	20[redacted] 年 12 月 2 日/翌年* 1 月 20 日	4	関係ない	同年* 11 月 27 日/同年* 12 月 1 日	併用薬	回復
16-0343/6[redacted] 歳/NHL	頭蓋内出血	20[redacted] 年 2 月 12 日/同年* 2 月 14 日	5	関係ない	同年* 1 月 27 日/同年* 2 月 3 日	なし	死亡
16-0345/6[redacted] 歳/NHL	リンパ腫	20[redacted] 年 3 月 14 日/同年* 3 月 14 日	5	関係ない	同年* 2 月 9 日/同年* 2 月 12 日	なし	死亡
16-0350/1[redacted] 歳/ALL	高血圧	20[redacted] 年 3 月 13 日/同年* 3 月 15 日	2	関係ない	同年* 3 月 8 日/同年* 3 月 9 日	併用薬	回復
16-0351/1[redacted] 歳/骨肉腫	腎損傷	20[redacted] 年 3 月 20 日/同年* 4 月 1 日	3	関係ない	同年* 3 月 18 日/同年*3 月 20 日，同年* 3 月 21 日，同年* 3 月 22 日	併用薬，入院	回復
16-0356/[redacted] 歳/その他（髄芽腫）	髄膜炎	20[redacted] 年 4 月 19 日/同年* 5 月 11 日	4	関係ない	同年* 4 月 11 日/同年* 4 月 15 日，同年* 4 月 20 日	併用薬，入院	回復
	水頭症	20[redacted] 年 4 月 18 日/同年* 4 月 19 日	4	関係ない		非薬物療法，入院，その他（VP シャント）	回復
16-0362/5[redacted] 歳/NHL	敗血症性ショック	20[redacted] 年 5 月 10 日/同年* 5 月 22 日	4	関係ない	同年* 5 月 6 日/同年* 5 月 9 日	併用薬	回復
	呼吸不全	20[redacted] 年 5 月 10 日/同年* 6 月 10 日	4	関係ない		非薬物療法	回復したが後遺症あり
16-0371/6[redacted] 歳/PCNSL	神経系障害	20[redacted] 年 7 月 28 日/同年* 7 月 28 日	5	関係ない	同年* 7 月 14 日/同年* 7 月 19 日	なし	死亡
16-0377/5[redacted] 歳/NHL	てんかん重積状態	20[redacted] 年 9 月 16 日/同年* 9 月 18 日	3	関係ない	同年* 8 月 20 日/同年* 8 月 23 日	入院	回復
16-0381/8[redacted] 歳/PCNSL	発熱性好中球減少症	20[redacted] 年 9 月 13 日/同年* 9 月 19 日	3	関係ない	同年* 8 月 30 日/同年* 9 月 3 日	入院	回復

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.4.2.3.3.2-3　治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における重篤な有害事象の一覧（続き）

被験者番号/ 年齢/がん種	重篤な有害事象 (MedDRA 基本語)	発現日/転帰確認日	CTCAE Grade	因果関係	MTX 投与終了日/ OP-07 投与日	処置	転帰
16-0390/1[redacted] 歳/ ALL	心停止	20[redacted] 年 10 月 31 日/ 同年* 10 月 31 日	4	ありそうな (Possible)	同年* 10 月 14 日/ 同年* 10 月 16 日, 同年* 10 月 19 日, 同年* 10 月 27 日	併用薬，入院	回復したが 後遺症あり
	痙攣	同年* 10 月 31 日/ 同年* 10 月 31 日	2	ありそうな (Possible)		併用薬，入院	回復
	呼吸不全	同年* 10 月 31 日/ 同年* 10 月 31 日	4	ありそうな (Possible)		入院	回復したが 後遺症あり
16-0394/7[redacted] 歳/ NHL	多臓器不全	20[redacted] 年 11 月 7 日/ 同年* 11 月 9 日	5	関係ない	同年* 11 月 4 日/ 同年* 11 月 7 日	入院	死亡
16-0397/8[redacted] 歳/ NHL	好中球減少性敗血症	20[redacted] 年 11 月 22 日/ 同年* 11 月 22 日	5	関係ない	同年* 11 月 11 日/ 同年* 11 月 16 日	併用薬	死亡
16-0401/5[redacted] 歳/ NHL	痙攣	20[redacted] 年 12 月 13 日/ 同年* 12 月 15 日	3	関係ない	同年* 12 月 4 日/ 同年* 12 月 7 日	併用薬	回復
	意識レベルの低下	同年* 12 月 13 日/ 不明	4	関係ない		なし	未回復
	急性腎不全	同年* 12 月 14 日/ 同年* 12 月 25 日	5	関係ない		併用薬，その他 (OP-07)	死亡
16-0404/6[redacted] 歳/ PCNSL	細菌性敗血症	20[redacted] 年 12 月 12 日/ 同年* 12 月 14 日	5	関係ない	同年* 12 月 1 日/ 同年* 12 月 11 日	その他（詳細不明）	死亡
16-0410/7[redacted] 歳/ PCNSL	リンパ腫	20[redacted] 年 1 月 31 日/ 同年* 1 月 31 日	5	関係ない	同年* 1 月 5 日/ 同年* 1 月 8 日	なし	死亡
16-0426/6[redacted] 歳/ 骨肉腫	肺炎	20[redacted] 年 2 月 2 日/ 同年* 3 月 1 日	3	関係ない	同年* 2 月 7 日/ 同年* 2 月 10 日, 同年* 2 月 16 日	不明	回復
	痙攣	同年* 2 月 12 日/ 同年* 2 月 13 日	4	関係ない		併用薬	回復
16-0431/8[redacted] 歳/ NHL	貧血	20[redacted] 年 4 月 3 日/ 同年* 4 月 5 日	2	関係ない	同年* 3 月 7 日/ 同年* 3 月 10 日	入院	回復
	血尿	同年* 3 月 22 日/ 同年* 3 月 24 日	1	関係ない		入院	回復

引用元：5.3.5.2.3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Listing 16.1.2.3，Listing 16.2.1，Listing 16.2.2 及び Listing 16.3.1 より改変

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.4.2.3.3.3　重要な有害事象

潜在的な過敏症が認められる被験者（Patients with Potential Hypersensitivity Reactions）12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．これらの被験者の一覧を表 2.7.6.4.2.3.3.3-1 に，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の一覧を表 2.7.6.4.2.3.3.3-2 に示した．

プログラム検索により特定された被験者12例のうち，4例4件の有害事象が医学的レビューにより潜在的な過敏症と判定された．

2例（被験者番号16-0039：発疹，及び被験者番号16-0218：紅斑）は，潜在的なI型過敏症を発現したと判定された．いずれの被験者も，OP-07投与と同日中に有害事象を発現した．いずれも重症度は軽度（CTCAE Grade 1）であり，併用薬（詳細不明）により治療され，OP-07投与から3日以内に回復した．発疹を発現した被験者（被験者番号16-0039）は，ベースライン及び投与7～10日目（OP-07初回投与日を投与1日目と定義，以下同様）の抗グルカルピダーゼ抗体は陰性で，投与4～6週間後の検査結果は陽性であったが精査の結果は陽性ではなかった（これ以降の検査結果は報告されていない）．紅斑を発現した被験者（被験者番号 16-0218）は，抗グルカルピダーゼ抗体の評価データが報告されていない．

2例（被験者番号 16-0345：蛋白尿，及び被験者番号 16-0431：血尿）は，潜在的なIII型過敏症を発現したと判定された．蛋白尿（Grade 2）はOP-07投与から5日後に発現し，治療は施されず，未回復と報告された．血尿（Grade 1）はOP-07投与から12日後に発現し，被験者は入院となり，OP-07投与から14日後に事象は回復した．蛋白尿を発現した被験者（被験者番号 16-0345）は，ベースライン及び投与 7～10 日目の抗グルカルピダーゼ抗体が陰性であった．血尿を発現した被験者（被験者番号 16-0431）は，抗グルカルピダーゼ抗体の評価データが報告されていない．

表 2.7.6.4.2.3.3.3-1　プログラム検索により特定された潜在的な過敏症の事象を発現した被験者の一覧（次頁に続く）

被験者番号/年齢/がん種	プログラム検索により特定された有害事象名（基本語）	発現日/転帰確認日	因果関係	CTCAE Grade	MTX 投与終了日/OP-07 投与日	処置	転帰	プログラムによる過敏症分類	最終的な過敏症分類/所見
16-0039/1[redacted]歳/骨肉腫	発疹	20[redacted]年8月5日/同年*8月7日	ありそうな（Possible）	1	同年*8月3日/同年*8月5日	併用薬（詳細不明）	回復	I型	潜在的I型過敏症
16-0218/4[redacted]歳/NHL	紅斑	20[redacted]年3月30日/同年*3月31日	たぶん，十中八九は（Probable）	1	同年*3月24日/同年*3月30日	併用薬（詳細不明）	回復	I型	潜在的I型過敏症
16-0331/5[redacted]歳/NHL	潮紅	20[redacted]年12月15日/同年*12月15日	あり	1	同年*12月12日/同年*12月15日，同年*12月19日（2回投与）	なし	回復	I型	I型過敏症ではない，再投与時には発現せず，急性のインフュージョン・リアクションと最もよく一致する．
16-0345/6[redacted]歳/NHL	蛋白尿	20[redacted]年2月17日/不明	なし	2	同年*2月9日/同年*2月12日	なし	未回復	III型	潜在的III型過敏症，データは限定的
16-0359/[redacted]歳/ALL	咳嗽	20[redacted]年4月30日/不明	なし	2	同年*4月27日/同年*4月29日	両事象とも，併用薬（詳細不明）	未回復	I型	I型過敏症ではない
	発疹	同年*4月30日/不明	なし	2			未回復	I型	I型過敏症ではない，因果関係は「なし」，両事象の持続はI型過敏症と一致しない．
16-0362/5[redacted]歳/NHL	呼吸不全	20[redacted]年5月10日/同年*6月10日	なし	4	同年*5月6日/同年*5月9日	非薬物療法（詳細不明）	回復したが後遺症あり	I型	I型過敏症ではない，因果関係は「なし」

＊新薬承認情報提供時に置き換え