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（続き）

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
16-0379/1[redacted]歳/骨肉腫	蛋白尿	20[redacted]年 9 月 3 日/同年* 9 月 4 日	なし	2	同年* 8 月 30 日/同年* 9 月 1 日	なし	回復	III 型	III 型過敏症ではない，発現が早期及び一過性であり，III 型過敏症と一致しない.
16-0393/[redacted]歳/骨肉腫	末梢性浮腫	20[redacted]年 11 月 4 日/同年* 11 月 5 日	なし	1	同年* 11 月 2 日/同年* 11 月 3 日	なし	回復	I 型	I 型過敏症ではない，因果関係は「なし」
16-0418/7[redacted]歳/PCNSL	末梢性浮腫	20[redacted]年 1 月 29 日/同年* 2 月 4 日	なし	2	同年* 1 月 23 日/同年* 1 月 28 日	併用薬（詳細不明）	回復	I 型	I 型過敏症ではない，因果関係は「なし」
16-0431/8[redacted]歳/NHL	血尿	20[redacted]年 3 月 22 日/同年* 3 月 24 日	なし	1	同年* 3 月 7 日/同年* 3 月 10 日	入院	回復	III 型	潜在的 III 型過敏症，データは限定的
16-0432/4[redacted]歳/その他（軟骨肉腫）	息詰まり	20[redacted]年 3 月 14 日/同年* 3 月 14 日	なし	1	同年* 3 月 10 日/同年* 3 月 14 日	なし	回復	I 型	I 型過敏症ではない，因果関係は「なし」，「飲水時の息詰まり（choking on water）」
16-0434/8[redacted]歳/NHL	発疹	20[redacted]年 3 月 22 日/同年* 4 月 26 日	なし	2	同年* 3 月 16 日/同年* 3 月 21 日	併用薬（詳細不明）	回復	I 型	I 型過敏症ではない，因果関係は「なし」，持続時間が I 型過敏症と一致しない.

引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 12

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.4.2.3.3.3-2　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

被験者番号/ 年齢/がん種	有害事象名 （基本語）	CTCAE Grade	過敏症	発現日	処置	転帰
16-0039/I[redacted]歳 /骨肉腫	発疹	1	I 型過敏症	1 日目	併用薬	回復
16-0218/4[redacted]歳 /NHL	紅斑	1	I 型過敏症	1 日目	併用薬	回復
16-0345/6[redacted]歳 /NHL	蛋白尿	2	III 型過敏症	6 日目	なし	未回復
16-0431/8[redacted]歳 /NHL	血尿	1	III 型過敏症	13 日目	入院	回復

引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 13

2.7.6.4.2.3.4　治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における血漿中 MTX 濃度

治験実施計画書の改訂 2 以降は，OP-07 投与後の MTX 濃度が報告された．なお，OP-07 の投与後約 48 時間は，MTX 代謝物である 4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid（DAMPA）の干渉により，施設内測定での MTX 濃度測定結果の信頼性は低くなる．そのため，本試験で報告された OP-07 投与後の MTX 濃度は，実際の濃度より高いものとなっている可能性があることに留意が必要である．

安全性解析対象集団に含まれた治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における MTX 濃度の要約を表 2.7.6.4.2.3.4-1 に示した．

治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例 112 例において，OP-07 投与前の最後の MTX 濃度の中央値は 7.40 μmol/L であった．OP-07 投与後の最初の MTX 濃度の中央値は 0.80 μmol/L であり，低下率（OP-07 投与前と投与後最初の測定結果の比較）の中央値は -85.31%であった．OP-07 投与後の最高 MTX 濃度及びその低下率の中央値は，OP-07 投与後の最初の MTX 濃度での結果と同様であった．

OP-07 投与前の MTX 濃度の測定時間から OP-07 初回投与までの時間の中央値は 6.58 時間（範囲：0.02～127.27 時間）であり，OP-07 初回投与から OP-07 投与後の最初の MTX 濃度までの時間の中央値は 7.14 時間（範囲：0.05～48.00 時間）であった．OP-07 初回投与から OP-07 投与後の最高 MTX 濃度までの時間の中央値は 8.27 時間（範囲：0.05～115.20 時間）であり，それよりも若干長かった．

表 2.7.6.4.2.3.4-1　治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における MTX 濃度の要約（安全性解析対象集団）

項目	安全性解析対象集団 (n=112) n (%)
OP-07 投与前の最後の MTX 濃度（μmol/L）	
n	112
平均値（SD）	62.15 (141.73)
中央値	7.40
最小値，最大値	0.20, 658.40
OP-07 投与後の最初の MTX 濃度（μmol/L）	
n	110
平均値（SD）	6.07 (15.25)
中央値	0.80
最小値，最大値	0.00, 81.70
OP-07 投与前の MTX 濃度と比較した OP-07 投与後の最初の MTX 濃度の低下率（%）	
n	110
平均値（SD）	-80.65 (18.29)
中央値	-85.31
最小値，最大値	-100.00, 0.00
OP-07 投与後の最高 MTX 濃度（μmol/L）	
n	110
平均値（SD）	6.11 (15.24)
中央値	0.80
最小値，最大値	0.00, 81.70
OP-07 投与前の MTX 濃度と比較した OP-07 投与後の最高 MTX 濃度の低下率（%）	
n	110
平均値（SD）	-79.49 (18.86)
中央値	-84.70
最小値，最大値	-100.00, 0.00
OP-07 投与前の MTX 濃度の測定時間から OP-07 初回投与までの時間(時間)	
n	112
平均値（SD）	12.87 (18.12)
中央値	6.58
最小値，最大値	0.02, 127.27
OP-07 初回投与から OP-07 投与後の最初の MTX 濃度までの時間（時間）	
n	110
平均値（SD）	9.80 (9.58)
中央値	7.14
最小値，最大値	0.05, 48.00
OP-07 初回投与から OP-07 投与後の最高 MTX 濃度までの時間（時間）	
n	110
平均値（SD）	12.45 (17.12)
中央値	8.27
最小値，最大値	0.05, 115.20

・2 回目の OP-07 投与後及び 2 回目の MTX 投与後の測定は除外した.
・OP-07 投与前の最後の MTX 濃度は，MTX 投与後かつ OP-07 初回投与前の最後の非欠測値（non-missing assessment）と定義した.
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 14

2.7.6.4.2.3.5　治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例における血清クレアチニン濃度

治験実施計画書の改訂 2 では，腎機能モニタリング結果の症例報告書への記録が必要となった．血清クレアチニンの測定は，MTX 投与前，OP-07 投与前（ベースライン），OP-07 投与 7～10 日目，4～6 週間後，3 ヵ月後及び 6 ヵ月後に実施した．

治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例において，ベースラインの血清クレアチニンの中央値は 1.8 mg/dL（範囲：0.3～26.0 mg/dL，n=103）であった．OP-07 投与後のフォローアップ期間における血清クレアチニンの中央値はベースラインよりも低く，投与 1～2 週間後で 1.2 mg/dL（n=101），4～6 週間後で 0.7 mg/dL（n=85），2～4 ヵ月後で 0.5 mg/dL（n=57），5～7 ヵ月後で 0.6 mg/dL（n=39）であった．OP-07 初回投与後の血清クレアチニンの最高値，最低値及び最後の測定値のそれぞれの中央値は，いずれもベースライン値の中央値より低かった．

2.7.6.4.2.3.6　抗グルカルピダーゼ抗体反応

抗体解析対象集団における抗グルカルピダーゼ抗体反応及び中和抗体反応の結果を表 2.7.6.4.2.3.6-1 に示した．当該集団の被験者 205 例中 43 例（21.0%）が OP-07 投与後に 1 回以上の抗グルカルピダーゼ抗体陽性結果を得ており，22 例（10.7%）が中和抗体陽性であった．抗グルカルピダーゼ抗体陽性となった被験者の割合は，投与 1～2 週間後で 8.4%，4～6 週間後で 17.6%，2～4 ヵ月後で 9.4%，5～7 ヵ月後で 7.6%であった．中和抗体陽性となった被験者の割合は，投与 1～2 週間後で 1.6%，4～6 週間後で 9.1%，2～4 ヵ月後で 3.9%，5～7 ヵ月後で 2.5%であった．

表 2.7.6.4.2.3.6-1　抗グルカルピダーゼ抗体反応及び中和抗体反応（抗体解析対象集団）

評価時点*1	合計例数*2	抗グルカルピダーゼ抗体反応			中和抗体反応		
		陽性例数	陽性例の割合（%）	95%信頼区間	陽性例数	陽性例の割合（%）	95%信頼区間
OP-07 投与後	205	43	21.0	16.0, 27.1	22	10.7	7.2, 15.7
投与 1～2 週後	190	16	8.4	5.2, 13.2	3	1.6	0.5, 4.5
投与 4～6 週後	176	31	17.6	12.7, 23.9	16	9.1	5.7, 14.3
投与 2～4 ヵ月後	128	12	9.4	5.4, 15.7	5	3.9	1.7, 8.8
投与 5～7 ヵ月後	118	9	7.6	4.1, 13.9	3	2.5	0.9, 7.2

＊1：投与 1～2 週後=投与 2～14 日目，投与 4～6 週後=投与 15～56 日目，投与 2～4 ヵ月後=投与 57～126 日目，投与 5～7 ヵ月後=投与 127 日目以降
＊2：各評価時点の抗体評価結果を有する被験者数を百分率の算出の際の分母として用いた．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 15

OP-07 投与回数別の抗グルカルピダーゼ抗体反応及び中和抗体反応の結果を表 2.7.6.4.2.3.6-2 に示した．OP-07 投与回数が 1 回であった被験者では 176 例中 32 例（18.2%）が抗グルカルピダーゼ抗体陽性であったのに対し，投与回数が 2～3 回であった被験者では 29 例中 11 例（37.9%）が陽性であった．本結果には統計学的な有意差が認められた（抗グルカルピダーゼ抗体陽性例の割合の差=19.7（95%信頼区間：3.2，38.5，p=0.025，Fisher の正確検定））．また，OP-07 投与回数が 1 回であった被験者では 176 例中 14 例（8.0%）が

中和抗体陽性であったのに対し，投与回数が2～3回であった被験者では29例中8例（27.6%）が陽性であった．本結果においても統計学的な有意差が認められた（中和抗体陽性例の割合の差=19.6（95%信頼区間：5.8，38.0，p=0.005，Fisher の正確検定））．

表 2.7.6.4.2.3.6-2　OP-07 投与回数別の抗グルカルピダーゼ抗体反応及び中和抗体反応（抗体解析対象集団）

OP-07 の投与回数	合計例数* (n=205)	抗グルカルピダーゼ抗体陽性例の被験者数（%）	中和抗体陽性例の被験者数（%）
1	176	32 (18.2)	14 (8.0)
2	27	10 (41.7)	7 (25.9)
3	2	1 (50.0)	1 (50.0)

＊：本欄に記載の数字を全ての百分率の算出の際の分母として用いた．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 16

2.7.6.4.2.3.7　OP-07 の再投与

本試験に2回登録された5例が MTX の異なる2サイクルにおいて OP-07 の投与を受けた．詳細を表 2.7.6.4.2.3.7-1 に示した．

表 2.7.6.4.2.3.7-1　MTX の異なる 2 サイクルにおいて OP-07 を投与された被験者の一覧

被験者番号/性別/年齢/がん種	MTX 投与日	MTX 投与量 (g/m^2)	OP-07 投与量 (U/kg) [MTX 初回投与からの日数]	MTX 濃度の低下*1 (μmol/L) [%]	有害事象	初回投与後の抗体反応 [OP-07 初回投与からの日数]	MTX 投与日 [MTX 初回投与からの日数]	MTX 投与量 (g/m^2)	OP-07 投与量 (U/kg) [MTX 2 回目投与からの日数]	MTX 濃度の低下*1 (μmol/L) [%]	有害事象	2 回目投与後の抗体反応 [OP-07 初回投与からの日数]
16-0149/男性/[redacted]歳/骨肉腫	20[redacted]年 3 月 17 日	12	50 [4 日]	該当なし*3	なし*2	陰性 [8 日]，陽性 [42 日]，陰性 [97 日]	同年* 7 月 27 日 [133 日]	12	45 [4 日]	該当なし*3	なし*2	陰性 [186 日]，陰性 [299 日]
16-0338/男性/1[redacted]歳/骨肉腫	20[redacted]年 1 月 19 日	12	53 [3 日]	該当なし	なし	該当なし	同年* 2 月 25 日 [38 日]	8.4	35 [2 日]，53 [5 日]	該当なし	なし	該当なし
16-0365/女性/1[redacted]歳/骨肉腫	20[redacted]年 5 月 25 日	12	60 [3 日]	該当なし*3	なし*2	陰性 [8 日]，陰性 [29 日]	同年* 7 月 27 日 [64 日]	12	60 [2 日]	該当なし*3	なし*2	陰性 [63 日]，陰性 [76 日]，陰性 [105 日]，陰性 [159 日]，陰性 [242 日]
16-0366/女性/1[redacted]歳/骨肉腫	20[redacted]年 6 月 4 日	20	63 [2 日]	169→0.9 [99%]	高血圧（Grade 2），血中マグネシウム減少（Grade 1），粘膜の炎症（Grade 1），発熱（Grade 1），霧視（Grade 1）	陰性 [8 日]，陰性 [31 日]	同年* 7 月 27 日 [54 日]	13	63 [2 日]	該当なし	好中球減少症（Grade 2），白血球数減少（Grade 2），ヘモグロビン減少（Grade 1），リンパ球減少症（Grade 1），粘膜の炎症（Grade 1），発疹（Grade 1），血小板減少症（Grade 1）	陰性 [54 日]，陽性 [62 日]，陽性 [95 日]，陽性 [96 日]，陽性 [135 日]，陽性 [180 日]，陰性 [240 日]
16-0393/男性/[redacted]歳/骨肉腫	20[redacted]年 11 月 2 日	20	59 [2 日]	141→0.4 [99%]	AST 異常（Grade 1），ALT 異常（Grade 2），血中アルブミン減少（Grade 1），末梢性浮腫（Grade 1），発熱（Grade 1）	陰性 [8 日]，陰性 [42 日]，陰性 [90 日]	翌年* 3 月 21 日 [141 日]	20	59 [2 日]	74.9→0.5 [99%]	高ナトリウム血症（Grade 1）	陰性 [141 日]，陰性 [148 日]

*1：施設内測定による血清/血漿中 MTX 濃度．OP-07 投与前の最後の測定値からの，OP-07 投与 24 時間以上経過後の最初の測定値の低下．
*2：治験実施計画書に基づき，OP-07 との因果関係のある有害事象のみを記録した．
*3：治験実施計画書に基づき，OP-07 投与後の MTX 濃度の測定を実施していない．
引用元：5.3.5.2-3（pr001-cln-016_Final CSR_19Sep2014）の Table 17

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.4.2.3.8　安全性の結論

275 例の被験者が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，27 例は 1 サイクルの MTX 投与後に 2 回の OP-07 投与を受け，2 例は 1 サイクルの MTX 投与後に 3 回の OP-07 投与を受け，2 例は OP-07 の投与回数が不明であった. 加えて, 本試験に 2 回登録された被験者 5 例（被験者番号 16-0149, 16-0338, 16-0365, 16-0366 及び 16-0393）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 1～2 回の追加投与を受けており（データベース上ではこれらの被験者は 1 回のみカウントしている），合計すると OP-07 の投与を 2 回以上受けた被験者は 34 例であった．

MTX 静注開始から OP-07 初回投与までの間隔の中央値は 4 日であった．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）であり，229 例（83.3%）では OP-07 の初回投与量が 40～60 U/kg であった．安全性解析対象集団で 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）であり，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）であった．

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．最もよくみられた OP-07 との因果関係のある有害事象は嘔吐であり，3 例（1.1%）に認められた．OP-07 との因果関係のある有害事象の多くは Grade 1 又は 2 であった．多くの事象は OP-07 の投与から 2 日以内に発現し，数日中に回復した．

重要な有害事象として過敏症について検討したところ，4 例 4 件の有害事象が潜在的な過敏症と判定された．内訳は，潜在的な I 型過敏症が 2 例 2 件（発疹及び紅斑），潜在的な III 型過敏症が 2 例 2 件（蛋白尿及び血尿）であった．発疹を発現した被験者は，ベースライン，投与 7～10 日目及び 4～6 週間後の抗グルカルピダーゼ抗体が陰性であり，蛋白尿を発現した被験者は，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．紅斑又は血尿を発現した被験者は，抗グルカルピダーゼ抗体の評価データが得られなかった．

OP-07 の投与を 2 回以上受けた 34 例のうち，3 例において 2 回目又は 3 回目の OP-07 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．2 回目の投与後に，1 例は間欠性の高血圧，1 例は発疹を発現した．3 回目の投与後に，1 例（被験者番号 16-0390）が心停止，痙攣及び呼吸不全を発現した．

43 例の死亡が報告された．19 例は OP-07 の最終投与から 30 日後以内に死亡し，22 例は OP-07 の最終投与から 31 日後以降に死亡した．2 例は OP-07 の最終投与から起算した死亡までの日数が不明であった．死亡に至った重篤な有害事象は，疾患進行，MTX の毒性，あるいは MTX の毒性の後遺症によるものと考えられ，OP-07 との因果関係ありと報告されたものはなかった．

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．これらの事象は全て同一の被験者（被験者番号 16-0390）に発現した事象で，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.

抗体解析対象集団の被験者 205 例のうち，43 例（21.0%）が OP-07 投与後に 1 回以上の抗グルカルピダーゼ抗体陽性結果を得ており，22 例（10.7%）が中和抗体陽性であった. 被験者数が少数ではあるものの，2 回目の OP-07 投与後に抗グルカルピダーゼ抗体陽性を発現する確率は上昇している（p=0.025）.

抗体解析対象集団において，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%），陽性の被験者では 43 例中 5 例（11.6%）に OP-07 との因果関係のある有害事象が認められた. 統計学的な有意差は認められなかった（p=0.32）. 当該集団では，1 例（被験者番号 16-0390）のみに OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象（心停止，痙攣及び呼吸不全）が認められており，当該被験者は抗グルカルピダーゼ抗体陽性であった.

治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例において報告された有害事象の発現割合は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者（59.7%）と陽性の被験者（62.5%）で同程度であった. 治験実施計画書の改訂 2 以降の登録例において報告された重篤な有害事象の発現割合についても，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者（15.3%）と陽性の被験者（12.5%）で同程度であった.

死亡に至った有害事象の発現割合は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者（13.6%）よりも陽性の被験者（0%）の方が低かった（p=0.005）. この所見は，抗グルカルピダーゼ抗体の陰性と陽性の被験者間のベースライン特性（年齢，がん種など）の違いによるもので，臨床的な意義はないと考えられる.

2.7.6.4.3　結論

本試験の結果から以下の結論が得られた.

- 2007 年以降，本試験には 372 例の患者が登録され，297 例が OP-07 の投与を受けた. このうち，275 例が治験担当医師により記録された症例報告書データを有していた.
- OP-07 との因果関係のある有害事象は，OP-07 を投与された被験者の 6.2%に認められた. OP-07 との因果関係のある有害事象の多くは Grade 1 又は 2 であり，数日中に回復した. 1 例（被験者番号 16-0390）に OP-07 との因果関係のある重篤な有害事象が認められた. これらの重篤な有害事象は痙攣, 心停止及び呼吸不全であり, 3 回目の OP-07 投与から 4 日後に発現し，治験担当医師によって OP-07 投与との因果関係ありと判断された. OP-07 の臨床での使用経験の報告と一致して，潜在的な I 型過敏症（発疹及び紅斑）及び潜在的な III 型過敏症（蛋白尿及び血尿）が各 2 例に発現した.
- OP-07 投与後の 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のうち，21%に抗グルカルピダーゼ抗体陽性が認められ，11%に中和抗体が認められた. 被験者数が少数ではあるものの，2 回目の OP-07 投与後に抗グルカルピダーゼ抗体陽性を発現する確率は上昇している.
- 統計学的な有意差はなかったが, 抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者における OP-07 との因果関係のある有害事象の発現割合（6.2%）は，抗グルカルピダーゼ抗体陽性の

被験者（11.6%）と比較してわずかに低かった．治験実施計画書の改訂 2 以降に報告された有害事象の発現割合は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者（59.7%）と陽性の被験者（62.5%）で同程度であった．治験実施計画書の改訂 2 以降に報告された重篤な有害事象の発現割合についても，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者（15.3%）と陽性の被験者（12.5%）で同程度であった．死亡に至った有害事象の発現割合は，抗グルカルピダーゼ抗体陰性の被験者（13.6%）よりも陽性の被験者（0%）の方が低かった．この所見は，抗グルカルピダーゼ抗体の陰性と陽性の被験者間のベースライン特性（年齢，がん種など）の違いによるもので，臨床的な意義はないと考えられる．

・OP-07 の生物学的製剤承認申請（BLA）及び米国食品医薬品局（FDA）による承認後に，同製剤のベネフィット/リスクプロファイルに変更を生じるような新たな安全性の問題は，本試験では確認されなかった．

2.7.6.4.4　重篤な有害事象の叙述

2.7.6.4.4.1　死亡

被験者番号：16-0001
重篤な有害事象：疾患進行
本被験者 16-0001（米国）は，6■ 歳アフリカ系アメリカ人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）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 21 日後に死亡した． 病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし． 本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした． 20■ 年 5 月 26 日，4 時間かけてメトトレキサート 5.1 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた． 同年* 5 月 30 日，OP-07 を 5,000 U（60.98 U/kg）単回静脈内投与した． 同年* 6 月 8 日，退院した． 同年* 6 月 19 日，疾患進行により死亡した．治療のため詳細不明の「非薬物療法」が行われた． 治験責任医師は，疾患進行は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 5 と判断した．

被験者番号：16-0061
重篤な有害事象：薬物毒性
本被験者 16-0061（米国）は，2■ 歳白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，転移性小細胞肺癌を有し，メトトレキサートに対する薬物毒性を発現し，OP-07 投与 5 日後に死亡した． 病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし． 本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした． 20■ 年 10 月 11 日，4 時間かけてメトトレキサート 8.0 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた． 同年* 10 月 17 日，OP-07 を 5,000 U（36.23 U/kg）単回静脈内投与した． 同年* 10 月 12 日（メトトレキサート投与 1 日後，OP-07 投与前），重篤なメトトレキサートの薬物毒性が発現した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 10 月 21 日，有害事象により死亡した．

治験責任医師は，薬物毒性は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 5 と判断した．

被験者番号：16-0068

重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0068（米国）は，6■ 歳白人女性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，マントル細胞リンパ腫を有し，OP-07 投与 408 日後に死亡した．

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした．

20■ 年 11 月 12 日，24 時間かけてメトトレキサート 1 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた．

同年* 11 月 16 日，OP-07 を 3,900 U（50.0 U/kg）単回静脈内投与した．

同年* 11 月 30 日，退院した．

翌年* 1 月 8 日，幹細胞移植を受けるため，本試験を中止した．

翌年* 12 月 27 日，死亡した（原因不明）．

治験責任医師は，本事象の OP-07 投与との因果関係の判定及び重症度（CTCAE 毒性基準の Grade，以下同様）の評価を行わなかった．

被験者番号：16-0073

重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0073（米国）は，7■ 歳白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）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 97 日後に死亡した．

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした．

20■ 年 12 月 14 日，4 時間かけてメトトレキサート 4.7 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた．

同年* 12 月 19 日，OP-07 を 3,865 U（50.0 U/kg）単回静脈内投与した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 1 月 1 日，退院した．
翌年* 3 月 25 日，死亡した（原因不明）．

治験責任医師は，死亡は OP-07 投与と「関連なし」と判断し，重症度の評価を行わなかった．

被験者番号：16-0082

重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0082（米国）は，6■ 歳白人女性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）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 41 日後に死亡した．

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした．
20■ 年 1 月 17 日，メトトレキサート 8.0 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた（投与時間不明）．
同年* 1 月 30 日，OP-07 を 4,000 U（U/kg 不明，体重の報告なし）単回静脈内投与した．
同年* 2 月 20 日，退院した．
同年* 3 月 10 日，死亡した（原因不明）．

治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係を判定せず，重症度の評価も行わなかった．

被験者番号：16-0092

重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0092（米国）は，8■ 歳白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）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 62 日後に死亡した．

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準

*新薬承認情報提供時に置き換え

値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした.

20■ 年 3 月 21 日，メトトレキサート 7.0 g/m² の点滴静脈内投与を受けた（投与時間不明）.

同年* 3 月 24 日，OP-07 を 4,000 U（42.33 U/kg）単回静脈内投与した.

同年* 4 月 18 日，退院した.

同年* 5 月 24 日，死亡した（原因不明）.

治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係を判定せず，重症度の評価も行わなかった.

被験者番号：16-0093
重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0093（米国）は，3■ 歳白人女性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）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 31 日後に死亡した.

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし.

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした.

20■ 年 3 月 29 日，25 時間かけてメトトレキサート 6.96 g/m² の点滴静脈内投与を受けた.

同年* 4 月 4 日，OP-07 を 5,350 U（49.91 U/kg）単回静脈内投与した.

同年* 4 月 25 日，退院した.

同年* 5 月 4 日，死亡した（原因不明）.

治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係を判定せず，重症度の評価も行わなかった.

被験者番号：16-0106
重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0106（米国）は，6■ 歳白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，多形性神経膠芽細胞腫を有し，OP-07 投与 37 日後に死亡した.

*新薬承認情報提供時に置き換え

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした．

20■ 年 6 月 17 日，4 時間かけてメトトレキサート 8.0 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた．

同年* 6 月 26 日，OP-07 を 6,050 U（50.0 U/kg）単回静脈内投与した．

同年* 8 月 1 日，死亡した（原因不明）．

治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係を判定せず，重症度の評価も行わなかった．

被験者番号：16-0120

重篤な有害事象：急性腎不全

本被験者 16-0120（米国）は，6■ 歳白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を有し，OP-07 投与 3 日前に急性腎不全を発現し，14 日後に死亡した．

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした．

20■ 年 8 月 28 日，2 時間かけてメトトレキサート 2.5 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた．

同年* 9 月 2 日，OP-07 を 5,985 U（50 U/kg）単回静脈内投与した．

同年* 8 月 31 日（メトトレキサート投与 3 日後，OP-07 投与前），急性腎不全が発現し，重篤な有害事象（SAE）とされた．治療のため，詳細不明の非薬物療法が行われた．

同年* 9 月 15 日，SAE のため死亡した．

治験責任医師は，急性腎不全は OP-07 投与と「関連なし」と判断した．治験責任医師は，急性腎不全の重症度の評価を行わなかった．

被験者番号：16-0137

重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0137（米国）は，2■ 歳白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である

*新薬承認情報提供時に置き換え

PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）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 173 日後に死亡した．

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした．

20■ 年 1 月 8 日，25 時間かけてメトトレキサート 1 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた．

同年* 1 月 10 日，OP-07 を 4,200 U（50 U/kg）単回静脈内投与した．

同年* 1 月 27 日，退院した．

同年* 7 月 1 日，死亡した（原因不明）．

治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係を判定せず，重症度の評価も行わなかった．

被験者番号：16-0140

重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0140（米国）は，4■ 歳アフリカ系アメリカ人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，縦隔胚細胞癌を有し，OP-07 投与 5 日後に死亡した．

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした．

20■ 年 1 月 21 日（症例報告書のメトトレキサート点滴静脈内投与日の年は誤記載であった．治験実施施設で投与日が　前年* 1 月 21 日であったことを確認した．），10.50時間かけてメトトレキサート 8 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた．

前年* 1 月 24 日，OP-07 を 3,650 U（53.28 U/kg）単回静脈内投与した．

前年* 1 月 28 日，死亡した（原因不明）．

治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係を判定せず，重症度の評価も行わなかった．

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：16-0150
重篤な有害事象：脳の悪性新生物
本被験者 16-0150（米国）は，年齢■ヵ月の白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍を有し，敗血症性ショックを発現し，OP-07 投与 4 日後に死亡した． 病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし． 本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たさなかった． 20■ 年 3 月 20 日，4 時間かけてメトトレキサート 7.2 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた． 同年* 3 月 25 日，OP-07 を 1,000 U（188.68 U/kg）単回静脈内投与した． 同年* 3 月 25 日，脳の悪性新生物が発現し，重篤な事象（SAE）とされた． 同年* 3 月 28 日，SAE のため死亡した．治療は行われなかった． 治験責任医師は，脳の悪性新生物は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 5 と判断した．

被験者番号：16-0159
重篤な有害事象：死亡
本被験者 16-0159（米国）は，5■歳白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を有し，OP-07 投与 4 日後に死亡した． 病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし． 本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした． 20■ 年 5 月 11 日，3 時間かけてメトトレキサート 3.1 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた． 同年* 5 月 13 日，OP-07 を 3,000 U（44.51 U/kg）単回静脈内投与した． 同年* 5 月 17 日，死亡した（原因不明）． 治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係の判定及び重症度の評価を行わなかった．

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：16-0164
重篤な有害事象：死亡
本被験者 16-0164（米国）は，1■歳アラブ系女性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，大細胞型 B 細胞性リンパ腫を有し，OP-07 投与 2 日後に死亡した． 病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし． 本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たさなかった． 20■年 5 月 28 日，約 4 時間かけてメトトレキサート 3 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた． 同年* 6 月 6 日，OP-07 を 1,000 U（40.32 U/kg）単回静脈内投与した． 同年* 6 月 7 日，死亡した（原因不明）． 治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係の判定及び重症度の評価を行わなかった．

被験者番号：16-0169
重篤な有害事象：死亡
本被験者 16-0169（米国）は，6■歳白人女性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）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 最終投与 3 日後に死亡した． 病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし． 本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした． 20■年 6 月 19 日，2 時間かけてメトトレキサート 3 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた． 同年* 6 月 24 日，OP-07 を 4,000 U（51.95 U/kg）静脈内投与した． 同年* 6 月 26 日，2 回目の OP-07 を 4,000 U（51.95 U/kg）静脈内投与した． 同年* 6 月 28 日，死亡した（原因不明）． 治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係の判定及び重症度の評価を行わなか

*新薬承認情報提供時に置き換え

った.

被験者番号：16-0184

重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0184（米国）は，6■ 歳白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を併用投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，リンパ組織球増殖症を有し，OP-07 投与 77 日後に死亡した.

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし.

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした.

20■ 年 10 月 14 日，2 時間かけてメトトレキサート 3.5 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた.

同年* 10 月 18 日，OP-07 を 5,000 U（51.65 U/kg）単回静脈内投与した.

同年* 10 月 26 日，退院した.

同年* 11 月 18 日，試験を完了した.

翌年* 1 月 2 日，死亡した（原因不明）.

治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係の判定及び重症度の評価を行わなかった.

被験者番号：16-0209

重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0209（米国）は，6■ 歳白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，大細胞型 B 細胞性リンパ腫を有し，OP-07 投与 60 日後に死亡した.

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし.

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした.

20■ 年 2 月 10 日，24 時間かけてメトトレキサート 1 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた.

同年* 2 月 13 日，OP-07 を 5,000 U（59.31 U/kg）単回静脈内投与した.

同年* 3 月 14 日，試験を完了した.

同年* 4 月 14 日，死亡した（原因不明）.

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師は，死亡と OP-07 投与との因果関係の判定及び重症度の評価を行わなかった．

被験者番号：16-0214

重篤な有害事象：低酸素脳症

本被験者 16-0214（米国）は，年齢が■ヵ月の白人女性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，小児急性リンパ性白血病を有し，OP-07 投与 6 週間後に低酸素脳症を発現し，46 日後に死亡した．

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした．

20■ 年 2 月 24 日，24.5 時間かけてメトトレキサート 4.0 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた．

同年* 2 月 26 日，OP-07 を 430 U（50 U/kg）単回静脈内投与した．

同年* 4 月 8 日，重篤な低酸素脳症を発現した．治療は行われなかった．

同年* 4 月 12 日，死亡した．

治験責任医師は，低酸素脳症は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 5 と判断した．

被験者番号：16-0216

重篤な有害事象：バーキットリンパ腫による死亡

本被験者 16-0216（米国）は，5■ 歳白人男性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）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 投与後（日付不明）死亡した．

病歴，全身状態及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした．

メトトレキサート及び OP-07 の曝露状況に関する情報なし．

日付不明，死亡した（原因不明）．

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師は，バーキットリンパ腫による死亡と OP-07 投与との因果関係の判定及び死亡の重症度の評価を行わなかった．

被験者番号：16-0311

重篤な有害事象：多臓器不全

本被験者 16-0311（米国）は，4■ 歳白人男性であり，腎機能障害に伴うメトトレキサート排出遅延が見られた患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，T 細胞豊富型 B 細胞性リンパ腫の診断を受けていた．

病歴及び本有害事象発現前の併用薬についての情報なし．

20■ 年 9 月 7 日，3 時間かけて Cycle 2 のメトトレキサート 3.0 g/m^2 の投与を受けた．
同年* 9 月 14 日，OP-07 投与前のメトトレキサート濃度は，8.6 μmol/L であった．
同年* 9 月 14 日，OP-07 を 5,000 U（105.93 U/kg）静脈内投与した．

同年* 9 月 29 日，多臓器不全が発現し，死亡した．本事象が原因で入院したため，治験治療に関する措置は取られなかった．
治験責任医師は，本事象は OP-07 投与と「関連なし」と判断した．

被験者番号：16-0318

重篤な有害事象：リンパ腫，死亡

本被験者 16-0318（米国）は，5■ 歳白人女性であり，メトトレキサート毒性及び腎機能障害の患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた．本被験者は，T 細胞性リンパ腫を有し，OP-07 投与 4 日後昏睡状態に陥り，7 日後に死亡した．

本被験者は，20■ 年 10 月 6 日より両側性肺炎の増悪を発現していた．全身状態についての情報なし．本有害事象発現前の併用薬はミタゾラム，ジオクチルソジウムスルホサクシネート，フェニトイン，重炭酸ナトリウム，リン酸ナトリウム，フェンタニル，硫酸マグネシウム，バンコマイシン，スコポラミン及びグリコピロニウムであった．

本被験者は，メトトレキサート投与後 12 時間以上経過後の血清クレアチニン濃度基準値上限>1.5 倍又はクレアチニンクリアランス<60 mL/min の選択基準を満たした．
同年* 10 月 12 日，3 時間かけてメトトレキサート 3.0 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた．
同年* 10 月 16 日，OP-07 を 4,300 U（49.77 U/kg）単回静脈内投与した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 9 月 24 日，がん管理のため，集中治療室に入院となり，挿管が実施され，抗菌剤及び昇圧剤の投与が開始された．　同年*9 月24 日，呼吸不全の増悪が認められた．同年* 9 月29 日，小開胸が実施された．必要に応じて濃厚赤血球の輸血が行われた．術後に精神状態変化が認められたため，ハロペリドールによる治療が行われた．真菌性肺炎（アスペルギルス・ガラクトマンナン陽性）の治療にボリコナゾールが投与された．持続性発熱は継続し，中心静脈カテーテルに起因するコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が発現したため抜去となった．　同年* 10 月 8 日，腰椎穿刺，皮膚生検及び鼻腔内腫瘤生検，同年* 10 月 11 日に骨髄生検を実施した結果，上記メトトレキサート投与前に NK/T 細胞リンパ腫が認められた．

同年* 10 月 12 日，再度挿管が行われ，血液透析を要する腎不全を発現した．

同年* 10 月 13 日，心エコーにより駆出率 40%，トロポニン陰性にて新たな壁伝導障害が認められた．

同年* 10 月 16 日，OP-07 を含む治療が行われた．疼痛及び緩和ケアは継続された．

同年* 10 月 17 日，血液透析は持続的腎代替療法に変更された．持続性発熱及びショックの治療のためのセフトリアキソンはイミペネムに変更された．

同年* 10 月 19 日，てんかん発作様の動作が見られた．脳波検査が開始され，イミペネムは，ピペラシリン・タゾバクタムに変更された．

同年* 10 月 18 日（SAE 報告書では　同年* 10 月 20 日），昏睡（報告者が使用した用語：アルファ昏睡波形（脳波検査））に陥り，リンパ腫に起因する末期の多臓器不全が認められた．

同年* 10 月 21 日，被験者は蘇生処置を拒否し，　同年* 10 月 22 日，抜管となり，同年* 10 月 23 日，肺炎による敗血症と腎不全のため死亡した．

治験責任医師は，昏睡及び死亡は OP-07 投与と「関連なし」，Grade 5 と評価した．

被験者番号：16-0323
重篤な有害事象：呼吸不全
本被験者 16-0323（米国）は，5[redacted] 歳ヒスパニック系白人男性であり，腎機能障害に伴うメトトレキサート排出遅延が見られた患者を対象とし，OP-07 を投与するコンパッショネートユース試験である PR001-CLN-016 試験（静脈内投与試験）に組み入れられた． 病歴は，HIV（20[redacted] 年に診断），神経梅毒，脳転移を伴う転移性・治療抵抗性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，血小板減少症，高トリグリセリド血症，末梢性ニューロパチー，高脂血症，口内炎を伴う帯状疱疹，カンジダ性食道炎，ステロイド誘発性糖尿病，深部

*新薬承認情報提供時に置き換え

静脈血栓症，肺塞栓症，回旋筋腱板修復のための両肩の関節鏡手術，結腸内視鏡検査及び左前頭開頭であった．

併用薬は，レベチラセタム，ヒドロモルフォン，アバカビル，インスリン，ファモチジン，オランザピン，デキサメタゾン，ジオクチルソジウムスルホサクシネート，酸化マグネシウム，センナ，ジドブジン，グアイフェネシン／コデイン，サルブタール硫酸塩，イプラトロピウム及び simethicone であった．

4年後* 10月26日，2時間かけて Cycle 4 のメトトレキサート 7.9 g/m^2 の投与を受けた．

4年後* 11月2日，メトトレキサート濃度は 2.0 μmol/L であった．その後，メトトレキサート排出遅延が認められた．

4年後* 11月2日，メトトレキサートの毒性の治療のために OP-07 を 5,000 U（51.23 U/kg）静脈内投与した．

4年後* 12月，化学療法，5年後* 1月まで 22 回の全脳照射を受けた．

5年後* 1月5日，腎盂腎炎及び敗血症の治療後，リハビリ施設に退院となった．血中及び尿中検査では大腸菌が陽性であった．入院中，汎血球減少が認められ，抗凝血剤の投与は中止された．

5年後* 1月11日，精神状態が変化し，指示に対する反応が低下し，興奮状態が増し，歩行不能となった．

5年後* 1月13日，意識レベルの変化，疼痛及び微熱のため再入院となった．精神状態の変化は直近の鎮痛剤増量によるものであったため，ヒドロモルフォンは減量された．

臨床検査値は，白血球数 1.6，ヘモグロビン 8.3，絶対好中球数 1.4（単位及び基準値の提供なし），尿検査は陰性（蛋白+1，微量の赤血球）であった．胸部 X 線により肺門周囲浸潤を伴う初期の肺水腫が認められ，肺炎の可能性も除外されなかった．

5年後* 1月14日，体温は 101.6°F（38.7℃），室内気吸入酸素濃度 91%及び血圧 87/55 mmHg であった．血液培養によりグラム陰性桿菌が検出された．主な臨床検査データ（単位及び基準値の提供なし）は，白血球数 1.5，ヘモグロビン 8.0，血小板数 31,000 及びトリグリセリド 686 であった．身体検査中，覚醒はしていたものの眠気を催していた．静脈内輸液後，より覚醒し，血圧は 110/75 mmHg に上昇し，体温は 99.1°F（37.3℃）に低下した．身体所見では，白血球減少症，血小板減少症，貧血，低ナトリウム血症，高血糖，蛋白尿，精神状態の変化，鵞口瘡，口内炎，重度の嚥下痛及び敗血症が認められた．抗レトロウイルス薬は精神状態により中断された．

*新薬承認情報提供時に置き換え