入院期間中，精神状態の変化による苦痛は継続した．バンコマイシン耐性腸球菌の尿路感染が認められ，CD-4 細胞数は，20（単位及び基準値の提供なし）であった．

5年後* 1 月 19 日，精神状態の変化は継続し，敗血症に起因する呼吸不全が発現した．弛緩熱は継続し，低血圧が認められた．

5年後* 1 月 19 日夜に本被験者が死亡するまで緩和ケアが行われた．

有害事象である呼吸不全は死亡を引き起こしたため重篤とされ，治験責任医師は治験薬との「関連なし」と判断した．

被験者番号：16-0331

重篤な有害事象：死亡

本被験者 16-0331 は，5[redacted] 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，非ホジキンリンパ腫を有し，OP-07 投与約 5 ヵ月後に死亡した．

20[redacted] 年 12 月 12 日，メトトレキサートの投与を受け，メトトレキサートの毒性を発現した．

同年* 12 月 13～29 日にロイコボリンの投与を受けた．

同年* 12 月 15 日及び 19 日にメトトレキサートの毒性の治療のため OP-07 の投与を受けた．

翌年* 5 月 28 日，死亡した．臨床経過及び死亡の原因についての報告なし．治験責任医師は，本事象は治験薬に「関連なし」，Grade 5（死亡）と判断した．

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0337

重篤な有害事象：疾患進行

20[redacted] 年 11 月 3 日，OP-07 投与約 40 週後に死亡に至った疾患進行を発現した本被験者 16-0337 は，6[redacted] 歳男性であり，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．

同年* 1 月 21 日，OP-07 を 5,800 U 投与した．

病歴は，バーキットリンパ腫，高脂血症，良性前立腺肥大症，冠動脈バイパス移植及

*新薬承認情報提供時に置き換え

び人工膝関節全置換であった.
併用薬についての情報なし.

同年* 11 月 3 日，疾患進行により死亡した．追加情報は提供されなかった.

疾患進行は，死亡に至ったため，重篤と判断された．治験責任医師は，死亡は治験薬と「関連なし」，Grade 5 と判断した.

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した.

被験者番号：16-0340

重篤な有害事象：誤嚥

本被験者 16-0340 は，19■ 年 3 月 21 日生まれ 6■ 歳白人男性であり，20■ 年 1 月 21 日に OP-07 を 6,000 U 投与した.

病歴は，原発性中枢神経系リンパ腫，裂孔ヘルニア，憩室症及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーであった.
併用治療は，　同年* 4 月 11 日実施の中枢神経系リンパ腫に対する化学療法であった.

同年* 1 月 21 日，治験薬の投与を受け，　同年* 7 月 7 日，6 ヵ月後の追跡調査来院を完了した.
同年* 7 月 12 日，ホスピスに入院しその後，全ての臨床検査を中止し，新たな薬物治療は開始されなかった.

同年* 7 月 26 日，誤嚥し，呼吸数は減少した．治療のためにアトロピン及びモルヒネ硫酸塩が投与された．同日，半昏睡状態に陥り，その後死亡した.

疾患進行による誤嚥は死亡に至ったため，重篤と判断された．治験責任医師は，本事象は Grade 5（死亡），OP-07 と「関連なし」と判断した.

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した.

被験者番号：16-0343

重篤な有害事象：頭蓋内出血

本被験者 16-0343（米国）は，6■ 歳白人女性であり，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.

*新薬承認情報提供時に置き換え

20■ 年 12 月 27 日，右膝及び他の身体部位のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫と診断された．病歴は，高血圧，冠動脈疾患及び変形性関節症であった．

翌年* 1 月 13 日，治療のためにリツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及び prednisone（R-CHOP 療法）が投与された．

翌年* 1 月 18 日，退院し介護施設に転移した．

翌年* 1 月 26 日，化学療法を受けるために病院に再入院となり，ロイコボリン併用下で，6 時間かけて Cycle 1 のメトトレキサート 5.0 g/m^2 の投与を受けた．クレアチニン値は，0.5 mg/dL（基準値：0.6～1.3 mg/dL）であった．

翌年* 1 月 27 日，メトトレキサート濃度の最大値 317.77 μmol/L 及びクレアチニン値 0.8 mg/dL にて，メトトレキサートの毒性が発現した．

翌年* 1 月 28 日，メトトレキサート濃度は 163 μmol/L，クレアチニン値は 2.0 mg/dL に上昇した．急性腎障害が発現したため腎臓内科を受診した．

翌年* 1 月 29 日，乏尿となり，混乱状態になり，メトトレキサート濃度は 94 μmol/L であった．

翌年* 1 月 31 日，6 時間ごとのロイコボリンの静脈内投与量は 15 mg から 200 mg に増量された．好中球減少となり，白血球数は<0.1 x 10^3/μL（基準値：3.8～10.5 x 10^3/ μL）となり，この数値が続いた．

翌年* 2 月 3 日，OP-07 投与前のメトトレキサート濃度は，15.9 μmol/L であった．同日，OP-07 を 1,000 U（15.85 U/kg）静脈内投与した．メトトレキサート濃度は 4.4 μmol/L に低下した．血小板数は，53 x 10^3/μL（基準値：160～370 x 10^3/μL）であった．精神状態の変化の増悪，発熱及び低酸素症により集中治療室に移動となった．血液培養が採取され，経験的にシプロフロキサシン，ミカファンギン，ピペラシリン・タゾバクタム及びバンコマイシンが投与された．

翌年* 2 月 7 日，血液培養はバンコマイシン耐性腸球菌陽性であった．シプロフロキサシン及びバンコマイシンの投与は中止され，ミカファンギン，ピペラシリン・タゾバクタムに加えてリネゾリド及びダプトマイシンが投与された．

血小板数は 7 x 10^3/μL であった．バンコマイシン耐性腸球菌による敗血症性ショックが発現し，ノルアドレナリンが投与された．

翌年* 2 月 8 日，上気道に出血を伴う重篤な粘膜炎が発現したため挿管となり，その後，気管切開が行われた．血小板数は 19 x 10^3/μL であった．

翌年* 2 月 11 日，血小板数は 12 x 10^3/μL であった．

翌年* 2 月 12 日，血小板数は，16 x 10^3/μL であった．非造影頭部 CT スキャンにより，正中線偏位を伴う左後頭部／頭頂部に大型の頭蓋内血腫及び鉤ヘルニア形成が認められ

*新薬承認情報提供時に置き換え

た．進行性脳虚血及び汎副鼻腔炎に続発したと考えられる両側大脳半球の分水嶺のびまん性低信号の他，散在する左側頭部及び前額部クモ膜下出血が認められた．

翌年*2月12日夜，反応が低下し，血小板数は4 x 10^3/μLであった．神経外科医を受診したが，救済措置は行われなかった．

翌年*2月14日8:10 am，死亡した．

頭蓋内出血は死亡に至ったため，重篤と判断され，治験責任医師により，Grade 5（死亡），OP-07投与と「関連なし」と評価された．

被験者番号：16-0345

重篤な有害事象：リンパ腫

本被験者16-0345は，6■歳白人女性であり（生年月日：19■年4月8日），PR001-CLN-016試験に組み込まれ，20■年2月12日，OP-07を2,750 U投与した．

病歴は，転移を伴うB細胞性リンパ腫，サルコイドーシス，脳内出血，心房細動，肺塞栓症，下大静脈フィルター留置，閉塞性睡眠時無呼吸，脊髄損傷，慢性背部痛，高血圧及びコデイン及びラテックスアレルギーであった．

併用薬は，メトトレキサート，フロセミド，塩化カリウム，アミオダロン，オメプラゾール，ポリエチレングリコール，ジオクチルソジウムスルホサクシネート，プロクロルペラジン，オンダンセトロン，アセトアミノフェン，オキシコドン・アセトアミノフェン，ビサコジル，センナ，シメチコン，インスリン，アテノロール及びデキサメタゾンであった．

同年*2月8日，化学療法を受けるために入院となり，リンパ腫の治療のためにメトトレキサートが投与され，その後，毒性が発現した．

同年*2月12日，メトトレキサートの毒性治療のため，OP-07を2,750 U投与した．

入院中，好中球減少症の治療に，血液透析，ロイコボリン（同年*2月10～18日），フィルグラスチム，敗血症を伴う大腸菌による細菌性尿路感染の治療に重炭酸ナトリウム・バンコマイシン・セフェピム・セファロジン，カンジダ症にフルコナゾール，症候性血小板減少症を伴う汎血球減少症に血小板及び赤血球，血圧管理のためにノルアドレナリン，閉塞性睡眠時無呼吸に酸素，心房細動にアミオダロン，低カリウム血症に塩化カリウム，慢性疼痛にヒドロモルフォン塩酸塩が投与された．

急性脳症を発現したが，入院期間中に改善が続いた．

安定状態が維持されたため，　同年*2月23日，リハビリ施設に転院となった．退院時にアセトアミノフェン，アセトアミノフェン・ジヒドロコデイン，ビサコジル，ヒドロコルチゾン，塩化カリウム，センナ，シメチコン，フロセミド及びインスリンが投与さ

*新薬承認情報提供時に置き換え

れていた.

同年* 2 月 26 日, 脱力, 疲労及び嗜眠により再入院となった. 入院時, 血圧 83/38 mmHg で低血圧であった.

同年* 3 月 4 日，老衰のため，長期介護施設に退院となった．退院時診断は，嗜眠，汎血球減少症，閉塞性睡眠時無呼吸，徐脈，悪性リンパ腫，うっ血性心不全，低血圧，脳転移，肺転移及び肺塞栓症であった.

同年* 3 月 14 日，原疾患であるリンパ腫により死亡した.

重篤な有害事象であるリンパ腫は，死亡に至ったため，重篤と判断された．治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」，Grade 5（死亡）と評価した.

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した.

被験者番号：16-0347

重篤な有害事象：疾患進行

本被験者 16-0347 は，8[redacted] 歳白人男性であり，20[redacted] 年 6 月 6 日，OP-07 投与 3 ヵ月後に重篤な疾患進行を発現し，死亡した．本被験者は，B 細胞性非ホジキンリンパ腫-原発性中枢神経系リンパ腫を有し，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 を併用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）に組み込まれ，　同年* 2 月 22 日，OP-07 を 4,485 U 投与した.

病歴は，高血圧，慢性心房細動，脂質異常症，膀胱癌（　前年*，化学放射線療法後の状態），糖尿病，膵炎，膵臓周囲膿瘍及び急性腎不全（血液透析後の状態）であった.

併用薬は，リシノプリル，ヒドロクロロチアジド，インスリングラルギン，デキサメタゾン，酢酸カルシウム，ロラゼパム，総合ビタミン剤，ゾルピデム，ヒドララジン，ベラパミル，トリメトプリム，スルファメトキサゾール，オンダンセトロン，リツキシマブ及びテモゾロミドであった.

同年* 2 月 16 日，化学療法を受けるために入院となった.

同年* 2 月 19 日，メトトレキサートの投与を受け，　同年* 2 月 20 日，メトトレキサート起因の結晶誘発性腎症に伴う急性尿細管壊死によると思われる急性腎不全が発現した.

同年* 2 月 19～26 日，ロイコボリンの投与を受けた.

同年* 2 月 22 日，クレアチニン値は，2.58 mg/dL（基準値の提供なし）であった．メ

*新薬承認情報提供時に置き換え

トトレキサート濃度は 5.3 μmol/L にて，OP-07 を 4,485 U 投与した．

同年* 2 月 23 日，OP-07 投与後のメトトレキサート濃度は 0.8 μmol/L（基準値の提供なし）であった．持続的腎代替療法による治療が行われ，同年* 2 月 26 日，血液透析を開始した．入院中に，高血圧，高リン血症及び肝機能検査値上昇が発現した．

同年* 2 月 28 日，臨床検査値は，血中尿素窒素 49.0 mg/dL 及びクレアチニン 4.54 mg/dL であった．同日，自宅退院となったが，週 3 回の血液透析が続けて必要であった．

同年* 3 月 15 日～5 月 17 日，定期通院のため来院した．

同年* 3 月 23 日，メトトレキサートの毒性の既往のため，リツキシマブの投与が開始された．

同年* 4 月 1 日，血液透析のため，テモゾロミドの減量が開始された．

同年* 4 月 26 日，透析が中止され，テモゾロミドが増量された．

同年* 5 月 17 日，病院に電話し，バランスの崩れ感及び白内障に関連する主に左目の視力低下を訴えた．身体検査では開脚歩行が認められたが，それ以外には明らかな異常は認められなかった．臨床検査では，ヘモグロビン 12.0 mg/dL 及び継続的なクレアチニン 1.53 mg/dL 以外の異常値は認められなかった．早々に磁気共鳴画像（MRI）を実施することとした（結果の提供なし）．

同年* 5 月 23 日，ホスピスに転院となったため，6 ヵ月後の試験完了時には来院しなかった．

同年* 6 月 6 日，疾患進行により死亡した．追加情報は得られていない．

本事象，疾患進行による死亡は，死亡に至ったため重篤と判断された．治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」，Grade 5（死亡）と評価した．

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0349

重篤な有害事象：疾患進行

被験者 16-0349 は，7[redacted] 歳白人男性であり，20[redacted] 年 4 月 29 日，OP-07 投与 56 日後に疾患進行を発現し，死亡した．本被験者は，芽球性形質細胞様樹状細胞白血病（blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm：BPDCN）を有し，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）に組み込まれた．

同年* 3 月 4 日，OP-07 を 3,865 U 投与した．

病歴は，BPDCN（同年* 1 月 31 日），冠動脈疾患，高血圧及びカニ肉アレルギーであった．

併用薬の報告なし．

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 3 月 1 日，メトトレキサート 3.5 g/m² の投与を受けた．

同年* 3 月 4 日 10:50，クレアチニン値は 4.59 mg/dL であった．同日，11:45，OP-07 投与前のメトトレキサートの血漿濃度は，3.5 μmol/L であった．17:49，OP-07 の投与を受けた．同日 19:00，OP-07 投与後のメトトレキサート濃度は 1.4 μmol/L であった．

同年* 3 月 5 日 6:00 のメトトレキサート濃度は 1.0 μmol/であった．

同年* 3 月 13 日 7:58，OP-07 投与 9 日後のクレアチニン値は 3.67 mg/dL であった．

同年* 4 月 14 日 12:25，クレアチニン値は 1.64 mg/dL であった．

同年* 4 月 17 日，好中球減少性発熱，下痢及び FTT（脱水や栄養障害など）のため病院を受診した．クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の治療を受けた（詳細情報の提供なし）．臨床経過では，重度の急性譫妄，食欲不振，下痢及び疼痛を合併した．家族と相談の結果，医療チームはケアの目的は緩和処置のみを行うこととした．その後緩和ケア施設に転院となった．譫妄及び疼痛は，ハロペリドールの静脈内投与及びヒドロモルフォン塩酸塩にて管理された．

同年* 4 月 29 日，死亡した．死因は，CNS 再発の BPDCN の疾患進行であった．

本事象，疾患進行は，死亡に至ったため重篤と判断された．治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」，Grade 5（死亡）と評価した．

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0353
重篤な有害事象：死亡
本被験者 16-0353 は，1[redacted] 歳白人女性であり，20[redacted] 年 10 月 15 日，OP-07 投与約 7 ヵ月後に移植後の後遺症により死亡した．本被験者は，高リスク急性リンパ性白血病を有し，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）に組み込まれた． 同年* 3 月 29 日，補液及びロイコボリンによる救援療法にもかかわらず，メトトレキサート値の高値が続いたため，OP-07 を 3,500 U 投与した．OP-07 による治療は，問題なく完了した． 病歴は，高リスク急性リンパ性白血病（診断： 前年* 12 月）であった． 併用薬の投与なし．

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 5 月 25 日，幹細胞移植が実施された．幹細胞移植の経過では，重度の移植片対宿主病，ステロイド誘発性高血糖，BK ウイルス感染及び移植後の合併症を併発した．また，非経口完全栄養を実施していた．

同年* 10 月 15 日，移植後の合併症により死亡した．臨床経過に関して追加情報はなかった．

本事象は死亡に至ったため，重篤とされた．治験責任医師は，本事象は治験薬と「関連なし」，Grade 5（死亡）と評価した．

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0362

重篤な有害事象：バーキットリンパ腫

本被験者 16-0362 は，5[redacted] 歳白人男性であり（生年月日：19[redacted] 年 5 月 13 日），PR001-CLN-016 試験に組み込まれ，20[redacted] 年 5 月 9 日，OP-07 を 4,000 U 投与した．

病歴は，非ホジキンリンパ腫，慢性 C 型肝炎，腰部脊柱管狭窄症，胃食道逆流性疾患及び甲状腺機能低下症であった．

併用薬は，メトトレキサート，ロイコボリン，モルヒネ，オンダンセトロン及びフェンタニルであった．

同年* 5 月 4 日，バーキットリンパ腫の治療のために入院となり，　同年* 5 月 5 日，メトトレキサートの投与を受けた．

同年* 5 月 8 日，メトトレキサート濃度は，16.4，2 回目は 11.3（単位及び基準値の報告なし）であった．メトトレキサート濃度の上昇は，腎毒性に対するイホスファミドを用いた治療によるものであり，その結果メトトレキサートの排泄が減少した．その後，化学療法（イホスファミド，シタラビン，エトポシド）は中断され，ロイコボリンは点滴静脈内投与に変更された．

同年* 5 月 9 日，メトトレキサート濃度は，1.46 となり，18:45，治療のために OP-07 を 4,000 U 投与した．入院中，低酸素による呼吸不全及び敗血症性ショックを合併した．

同年* 7 月 15 日，脱力が進行したため，老人ホームから再入院となった．補液，疼痛緩和のためのモルヒネ，悪心に対するオンダンセトロン及び詳細不明の抗生剤による経験的治療が行われた．

同年* 7 月 16 日，蘇生措置拒否となり，　同年* 7 月 18 日，死亡した．死因は肝臓及び骨転移のバーキットリンパ腫によるものであった．剖検実施の有無は不明であった．

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象である肝臓及び骨転移のバーキットリンパ腫は入院及び死亡に至ったため，重篤と判断された．治験責任医師は，本事象は治験薬と「関連なし」，Grade 5（死亡）と評価した．

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0371

重篤な有害事象：神経系障害

本被験者 16-0371 は，6[redacted] 歳白人男性であり，20[redacted] 年 7 月 28 日，OP-07 投与 9 日後に中枢神経系障害を発現し死亡した．本被験者は，原発性脳リンパ腫を有し，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）に組み込まれた．

病歴は，非限局性脱力，不安定歩行，言語障害，難治性の悪心，嘔吐，発作及び原発性脳リンパ腫であった．

併用薬は，デキサメタゾン，メトトレキサート，アルカリ性静脈注射用溶液，フォリン酸，ピペラシリン・タゾバクタム，アジスロマイシン及びミカファンギンであった．

同年* 6 月 29 日，精神状態の変化のため入院となった．脳 CT スキャンの結果，両半球と小脳に多発軽度増強病変が認められた．

同年* 7 月 6 日，表出性失語症の増大及び起立不能により，状態が悪化した．CT スキャンの結果，水頭症の発現が認められたため，後頭下開頭術（生検を含む）を行った．生検凍結切片より原発性脳リンパ腫が認められた．

同年* 7 月 12 日，精神状態が変化し，痛刺激にしか反応しない状態の時に失語症が認められた．その後の脳 CT スキャンで，閉塞性水頭症，術後漿液腫及び偽性髄膜瘤の改善が認められた．脊髄 CT スキャンでは，脊髄正常，限局性骨病変なし，軽度の多椎間変性が見られた．精巣及び骨盤の超音波では，多房性小精巣上体嚢胞が認められたが，その他に特記すべき所見はなかった．主な臨床検査結果は，クロール 114 mEq/L（基準値：98～107）及び血中尿素窒素（BUN）25 mg/dL（基準値：6～20）であった．

同年* 7 月 14 日，大量メトトレキサート療法が開始された．　同年* 7 月 16 日，クレアチニン値は 3.9 mg/dL（基準値：0.6～1.3）に上昇し，腎不全が発現した．メトトレキサート濃度の測定値は 64.68 μmol/L であった．呼吸異常となり，リンパ腫に起因する中枢神経系障害による精神状態の変化は続いた．血液培養にてクレブシエラが検出された．

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 7月17日，投与72時間後のメトトレキサート濃度は，11.17 μmol/Lであった．その他の主な臨床検査結果は，クロール124 mEq/L（基準値：98～107），クレアチニン4.6 mg/dL（基準値：0.6～1.3）及びBUN 82 mg/dL（基準値：6～20）であった．

同年* 7月19日11:00，OP-07が投与された．　同年* 7月20日，メトトレキサート濃度は，0.98 μmol/Lであった．

同年* 7月25日，本被験者は意思疎通はできなかったが，痛刺激にのみ反応し，多量の気管支分泌物のため頻回の吸引が必要であった．

原発性脳リンパ腫の進行が続き，腎機能は回復せず，　同年* 7月28日，原発性脳リンパ腫の急速進行性による中枢神経系障害のために死亡した．

重篤な有害事象である中枢神経系障害は，死亡に至ったため重篤と判断された．治験責任医師は，治験薬との関係については，「関連なし」，Grade 5（死亡）と評価した．

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0380
重篤な有害事象：死亡
本被験者16-0380は，1[redacted]ヵ月齢白人女性であり，20[redacted]年11月21日，OP-07投与81日後，非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍が悪化し，死亡した．本被験者は，Grade 4の非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍を有し，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）に組み込まれた． 同年* 9月2日，OP-07を520 U投与した． 病歴は，軟膜へのびまん性の浸潤及び水頭症を伴う減量術後のGrade 4の左側頭部非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍，メトトレキサートクリアランス低下，播種性単純ヘルペスウイルス（同年* 8月2日），毛細血管漏出症候群，培養陰性の敗血症性ショック，急性呼吸窮迫症候群（同年* 8月30日），腹壁破裂，7週間新生児集中治療による修復後の小結腸，ブロビアックカテーテル留置（複数回）後の状態，経鼻胃管挿管後の状態及び人工呼吸器／高流量オキシレータを要する全身性炎症反応症候群（同年* 8月30日）であった． 併用薬は，オンダンセトロン，アセタゾラミド，デキサメタゾン，アセトアミノフェ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ン，ジフェンヒドラミン，サルブタモール，レベチラセタム，ロラゼパム，ラニチジン，メトクロプラミド，ブデソニド及びアシクロビルであった．

同年* 8 月 30 日，非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍の治療入院中，急性呼吸窮迫症候群が発現し，新生児集中治療室に転送された．全身性浮腫が悪化したため，メトトレキサートが組織に累積していると考えられた（臨床検査結果の提供なし）．ロイコボリンは 3 時間ごとに 65 mg 増量し，5%ブドウ糖含有 0.45%生理食塩水（D5 1/2NS）による静脈内輸液が行われた．

同年* 8 月 31 日，メトトレキサート濃度は 0.18 μmol/L（基準値：48 時間後 <0.9 μmol/L）であった．その他の臨床検査値は，血中尿素窒素（BUN）9.0 mg/dL（基準値：8～20）及びクレアチニン 0.3 mg/dL（基準値：0.3～0.8）であった．

同年* 9 月 1 日，メトトレキサート濃度 0.30 μmol/L であった．静脈内輸液は炭酸水素ナトリウムを含む 1/4 NS に変更され，55 cc/hr で投与された．

同年* 9 月 2 日，OP-07 を 520 U 投与した．同日のメトトレキサート濃度は 0.05 μmol/L に低下した．

同年* 9 月 3 日，メトトレキサート濃度は，<0.02 μmol/L であった．その他の臨床検査値は，BUN 8.0 mg/dL 及びクレアチニン 0.3 mg/dL であった．

同年* 9 月 4 日，ロイコボリンが中止された．入院が延長された後，　同年* 10 月 6日，退院した．

同年* 11 月 16 日，水頭症治療のために一晩入院となり，軽度の脳室拡大が認められたが，急性過程は認められなかった（報告書の提供なし）．経鼻胃管が挿入され，粉ミルクの処方は乳児用 Neocate®から幼児用 Neocate®に変更され，自宅退院となった．

同年* 11 月 20 日，嗜眠の増大及び易刺激性を特徴とする原因不明の嘔吐再発及び精神状態変化のため，緊急治療室を受診し，引き続き入院となった．悪心及び嘔吐が継続していたため，エトポシドを経口投与された．嘔吐は，既往の腹壁破裂による消化管運動に関連すると考えられた．メトクロプラミドの追加及び経腸栄養法の変更によって状態は改善したが，直近の 24 時間，2 回嘔吐し，そのうち 1 回は経鼻胃栄養の注入速度の加速によるものであった．当初，乳児用から幼児用粉ミルクへの経管栄養法の変更が癇癪及び嘔吐の原因であると考えられた．

同年* 11 月 21 日，磁気共鳴画像（MRI）検査の結果，非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍悪化が認められた．頸部，胸部及び腰椎の MRI（造影剤あり及びなし）では，びまん性脊髄軟膜疾患に加え，異常な末梢分布を呈する馬尾の病変も認められ，これは既存のくも膜炎の影響と考えられた（同年* 9 月 22 日付報告書との比較による）．脳のMRI（造影剤あり及びなし）では，　同年*11 月16 日の脳MRI と比較し，側頭葉の切除腔の後面で，上衣下結節腫瘍の播種に関連する腫瘍が新たに造影され，疾患進行が確認され

*新薬承認情報提供時に置き換え

た．また，びまん性軟髄膜疾患及び軽度の側脳室の間隙の拡大が認められ，軟髄膜疾患に続発した水頭症と判断された．

同年* 11 月 23 日，家族と選択肢の詳細について話し合った結果，ホスピスのサービスによる緩和ケアを受けるために自宅退院となった．

同年* 12 月 1 日，非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍悪化及び進行性軟膜疾患の拡大により死亡した．

非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍悪化は，死亡に至ったため重篤と判断された．治験責任医師は，本事象である死亡は治験薬と「関連なし」，Grade 5（死亡）と評価した．

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0391

重篤な有害事象：心肺停止

本被験者 16-0391 は，4[redacted] 歳白人男性であり，20[redacted] 年 12 月 12 日，OP-07 投与 55 日後，心肺停止を発現し，死亡した．本被験者は，バーキットリンパ腫を有し，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）に組み込まれた．

同年* 10 月 18 日，OP-07 を 5,420 U 投与した．

病歴は，バーキットリンパ腫，喘息，高血圧，不安及びうつ病であった．
併用薬の情報なし．

最後の来院後（日付不明），敗血症性ショック及びてんかん重積状態が発現した．広域抗生物質，複数の昇圧剤及び抗てんかん薬が使用されていた．

同年* 12 月 12 日，心臓モニターで心静止が示された．検査では，言語的及び物理的刺激に対して無反応であり，固定瞳孔及び瞳孔拡張が認められ，心音なし，末梢血管脈拍なしであった．担当医は，医学的要因（敗血症性ショック及びてんかん重積状態）による全体的な予後不良と判断した．そのため，医学的に無益のため，心肺機能蘇生法及び二次心肺蘇生法は延期された．16:40，死亡が確認された．剖検は拒否され，更なる情報は得られなかった．

心肺停止は，死亡に至ったため，重篤と判断された．治験責任医師は，本事象と治験薬

*新薬承認情報提供時に置き換え

との関係を「関連なし」，Grade 5 と評価した．

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0392

重篤な有害事象：多臓器不全

本被験者 16-0392 は，6[redacted] 歳白人女性であり，20[redacted] 年 12 月 6 日，OP-07 投与 5 週間後，多臓器不全を発現し，死亡した．本被験者は，フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（ALL）（診断：　同年* 9 月）を有し，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）に組み込まれた．

同年* 11 月 1 日，OP-07 を 3,500 U 投与した．

病歴は，糖尿病，慢性閉塞性肺疾患，末期腎疾患及びフィラデルフィア染色体陽性 ALL であった．

併用薬は，イマチニブ，アシクロビル，プロクロルペラジン，ガバペンチン，glipizide，メトホルミン，ビタミン B 複合体／ビタミン C 及びロイコボリンであった．また，Hyper-CVAD 療法（スケジュール A：シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン及びデキサメタゾン，スケジュール B：メトトレキサート及びシタラビン）を受けていた．

同年* 10 月 27 日，Hyper-CVAD 療法の Cycle1B のために入院となり，メトトレキサートの毒性による急性腎不全を発現した．急性腎不全の治療のために血液透析及びロイコボリン 180 mg の静脈内投与が 4 時間ごとに行われた．

同年* 11 月 1 日，OP-07 を 3,500 U 静脈内投与した．

同年* 11 月 15 日，退院となり，週 3 回の外来血液透析が行われた（月水金）．

同年* 12 月 6 日，疼痛管理の問題，重度の粘膜炎及び好中球減少症（絶対好中球数：0.3）（単位及び基準値の報告なし）のため入院となった．さらに，経口摂取の減少及び皮膚発疹が認められた．多臓器不全の診断がなされた．

同年* 12 月 8 日，反応はわずかであり，症状管理補助のためホスピスを受診した．治療のためにヒドロモルフォン塩酸塩の点滴が継続され，ロラゼパムが投与された．汎血球減少が認められ，呼吸困難悪化により，臨床状態は低下した．家族との話し合いの結果，蘇生処置拒否となり，ホスピスに転院となった．ヒドロモルフォン塩酸塩及びロラゼパムは　同年* 12 月 9 日に本被験者が多臓器不全で死亡するまで継続された．剖検は行われなかった．

*新薬承認情報提供時に置き換え

多臓器不全は，死亡に至ったため，重篤と判断された．治験責任医師は，本事象と治験薬との関係を「関連なし」，Grade 5（死亡）と評価した．

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0394

重篤な有害事象：多臓器不全

本被験者 16-0394 は，7[redacted] 歳女性であり，20[redacted] 年 11 月 7 日，OP-07 投与日，多臓器不全の悪化を発現し，死亡した．本被験者は，バーキットリンパ腫（診断： 同年* 8 月 5 日）を有し，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）に組み込まれた．

同年* 11 月 7 日，OP-07 を 3,000 U 投与した．

病歴は，C 型肝炎，気管支肺胞癌，血小板減少症，高血圧，発作性頻脈，右肺葉切除及び貧血であった．

併用薬は，メトプロロール，総合ビタミン剤，オンダンセトロン，プロクロルペラジン，アミオダロン，シプロフロキサシン，アセトアミノフェン，塩化カルシウム，グルコン酸カルシウム，クロルヘキシジン，ジフェンヒドラミン，ジオクチルソジウムスルホサクシネート，etomidate，ファモチジン，フェンタニル，フィルグラスチム，フロセミド，ヒドロコルチゾン，ラクツロース，ロイコボリン，ロラゼパム，水酸化マグネシウム，硫酸マグネシウム，メロペネム，pantoprazole，フィトナジオン，ピペラシリン・タゾバクタム，塩化カリウム，ロクロニウム，センナ，リネゾリド，モルヒネ，重炭酸ナトリウム，クエン酸ナトリウム，ゾルピデム，ノルアドレナリン，アドレナリン及びバソプレシンであった．

同年* 11 月 2 日，化学療法実施のため，入院となった．

同年* 11 月 4 日 4:10 am の臨床検査結果はナトリウム 134 mmol/L（基準値：136～148），カリウム 3.0 mmol/L（基準値：3.5～5.1），クロール 96 mmol/L（基準値：98～108），二酸化炭素 31 mmol/L（基準値：21～32），アニオンギャップ 7（基準値：6～16），グルコース 177 mg/dL（基準値：60～100），血中尿素窒素（BUN）11 mg/dL（基準値：3～21），クレアチニン 0.70 mg/dL（基準値：0.60～1.00），カルシウム 8.5 mg/dL（基準値：8.5～10.1），総タンパク 6.4 g/dL（基準値：6.4～8.2），アルブミン 3.1 g/dL（基準値：3.4～5.0），総ビリルビン 1.2 mg/dL（基準値：0.2～1.0），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）103 U/L（基準値：10～37）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ

*新薬承認情報提供時に置き換え

（ALT）101 U/L（基準値：12～78）であった．2:30 pm の尿検査の結果は pH 7.5（基準値：5.0～8.0）であった．5:30 pm，メトトレキサート点滴静脈内投与（1.8 g/m^2）完了直後，低血圧及び意識消失となり，集中治療室に転院となった．ピペラシリン・タゾバクタム及びリネゾリドによる広域抗生物質療法，昇圧剤治療及び急速輸液が行われた．2 セットの血液培養から大腸菌及びサルモネラ属細菌，尿培養から大腸菌が検出された．脳脊髄液培養，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検視培養（鼻孔）及び 迅速クロストリジウム・ディフィシレ検査は，陰性であった．

同年* 11 月 5 日 4:18 am の臨床検査結果は，ナトリウム 129 mmol/L カリウム 2.1 mmol/L，クロール 77 mmol/L，二酸化炭素 38 mmol/L，アニオンギャップ 14，グルコース 432 mg/dL，BUN 23 mg/dL，クレアチニン 2.20 mg/dL，カルシウム 6.1 mg/dL，総タンパク 4.3 g/dL，アルブミン 2.1 g/dL，総ビリルビン 2.5 mg/dL，AST 322 U/L 及び ALT 172 U/L であった．4:18 am の静脈血ガス分析では，pH 7.51（基準値：7.32～7.43），pCO_2 40 mmHg（基準値：40～60），pO_2 35 mmHg（基準値：30～55），重炭酸塩 32 mmol/L（基準値：22～27）及び酸素飽和度（SO_2）67%（基準値：40～85）であった．11:49 am の尿検査の結果は，pH 6.5 であった．5:30 pm の臨床検査結果は，ヘモグロビン（HGB）8.6 g/dL（基準値：12.0～16.0），ヘマトクリット（HCT）24%（基準値：36～48）及びメトトレキサート濃度 42.12 µmol/L，6:45 pm の臨床検査結果は，国際標準化比（INR）1.62（基準値：0.80～1.20），時間不明の臨床検査結果は，白血球数（WBC）0.2 x 10^3 未満（基準値：4.0～10.6）であった．急性の腎機能の悪化のため，腎臓医の受診となった．診察時のバイタルサインは，血圧 86/45，脈拍数 133，呼吸数 40～45/分及び SO_2 94%/3L であった．診断は，低血圧及びグラム陰性敗血症を併発するメトトレキサートの腎毒性に伴う急性腎障害であった．合併症は，重度汎血球減少症，低ナトリウム血症，低カリウム血症及び代謝性アルカローシスで，予後不良であった．治療には，メトトレキサートの腎毒性を低下させ，尿 pH 正常値 7～8 を維持するための重炭酸ナトリウム，フロセミド投与，昇圧剤の継続投与，平均動脈圧を 60 mmHg 以上に維持するための静脈内補液及び積極的なカリウム補給が行われた．さらに，血小板及び赤血球の輸血が行われた．

同年* 11 月 6 日朝，急性呼吸不全が発現し，挿管及び人工呼吸器が必要となった．4:15 am の臨床検査結果は，クレアチニンピーク値 3.30 mg/dL 及び乳酸ピーク値 25.4 mmol/L（基準値：0.4～2.0）であった．7:50 am，100%酸素下での動脈血液ガス分析では，pH 7.13（基準値：7.39～7.42），pCO_2 43 mmHg（基準値：32～40），pO_2 132 mmHg（基準値：64～84），重炭酸塩 14 mmol/L（基準値：18～26），SO_2 97%（基準値：86～97），塩基欠乏 14.4 mEq/L（基準値：0～0.50）及び肺胞・動脈酸素分圧較差 413 mmHg（基準値：0～20）であった．乏尿性腎不全のため，右内頸静脈にバスキャス留置後，腎代替療法が必要となった．さらに，左側に三管式中心静脈カテーテル留置及び左橈骨動脈ライン留置を行った．状態は悪化し，虚血性肝障害，脳症及び難治性低血圧を伴うと考えられる多臓器不全を発現した．平均動脈圧を維持するため，次第に 4 種類の血管作動性薬剤が

*新薬承認情報提供時に置き換え

必要となった．さらに，重度の代謝性アシドーシス及び無尿腎不全のため持続低効率血液透析が行われ，また，ストレス用量のステロイドが投与された．ウイルス性肝炎検査は，B 型肝炎抗原陰性及び C 型肝炎抗体反応性であった．5:20 pm，メトトレキサート濃度は 29.82 μmol/L，尿検査では，pH 8.0 であった．

同年* 11 月 7 日 1:45 am の臨床検査結果は，WBC 0.2 x 10^3 未満，HGB 7.3 g/dL，HCT 20%及び血小板数（PLT）5 x 10^3（基準値：150～400）であった．5:10 am の臨床検査結果は，ナトリウム 135 mmol/L，カリウム 4.7 mmol/L，クロール 86 mmol/L，二酸化炭素 23 mmol/L，アニオンギャップ 26，グルコース 76 mg/dL，BUN 30 mg/dL，クレアチニン 2.60 mg/dL，カルシウム 7.8 mg/dL，総蛋白 4.7 g/dL，アルブミン 2.8 g/dL，総ビリルビン 6.7 mg/dL，AST 6890 U/L，ALT 2867 U/L，乳酸 19.4 mmol/L，マグネシウム 1.5 mg/dL（基準値：1.6～2.5）及び INR 2.16 であった．2 セットの血液培養から 3 日間増殖なし．メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検視培養（鼻孔）陰性．OP-07 を 3,000 U 投与した．7:53 pm，メトトレキサート濃度は 16.10 μmol/L であった．多臓器不全は悪化していると判断された．

同年* 11 月 8 日 7:30 am，メトトレキサート濃度は 5.24 μmol/L であった．測定の結果，改善の兆候は見られず，依然として深刻な多臓器不全に苦しんでいた．夜には蘇生処置不要とされた．

同年* 11 月 9 日 5:20 am の臨床検査結果は，WBC 0.2 x 10^3 未満，HGB 7.8 g/dL，HCT 22%，PLT 3 x 10^3，ナトリウム 129 mmol/L，カリウム 3.8 mmol/L，クロール 90 mmol/L，二酸化炭素 23 mmol/L，アニオンギャップ 16，グルコース 125 mg/dL，BUN 32 mg/dL，クレアチニン 2.00 mg/dL，カルシウム 8.1 mg/dL，総蛋白 3.5 g/dL，アルブミン 2.2 g/dL，総ビリルビン 13.7 mg/dL，AST 469 U/L，ALT 961 U/L，マグネシウム 1.5 mg/dL 及び INR 2.15 であった．被検者の家族は生命維持装置を外す決断を下し，緩和ケアが施された．抜管が行われ，血管作動性薬剤は中止された．その直後の 4:50 pm，死亡した．病院の死亡診断書の死因は，多臓器不全を伴う大腸菌及びサルモネラ（非チフス性）による敗血症性ショックとされた．追加診断は，以下の通りであった．（1）メトトレキサートの毒性及び汎血球減少症を伴う化学療法後の状態であるバーキットリンパ腫，（2）C 型肝炎の既往，（3）細気管支肺胞上皮癌の既往のための右肺葉切除後の状態，（4）メトトレキサートの毒性による急性腎障害及び敗血症性ショックによる急性腎尿細管壊死，（5）虚血性肝炎，（6）播種性血管内凝固，（7）急性呼吸窮迫症候群による急性呼吸不全，（8）発作性上室性頻脈．

多臓器不全の悪化は死亡に至ったため，重篤と判断された．治験責任医師は，本事象と治験薬との関係を「関連なし」，Grade 5（死亡）と評価した．

*新薬承認情報提供時に置き換え

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0397
重篤な有害事象：好中球減少性敗血症
本被験者 16-0397 は，8■ 歳黒人／アフリカ系アメリカ人女性であり，20■ 年 11 月 22 日，OP-07 投与 6 日後，好中球減少性敗血症を発現し，死亡した．本被験者は，進行性リンパ形質細胞性リンパ腫（診断：12年前*）を有し，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）に組み込まれた． 同年* 11 月 16 日，OP-07 を 3,000 U 投与した． 病歴は，2 型糖尿病，高血圧及び末梢血管疾患であった． 併用薬は，ジルチアゼム，フィルグラスチム，フルコナゾール，オメプラゾール，インスリングラルギン，フロセミド，天然植物由来の便秘薬成分，モルヒネ，スコポラミン，アセトアミノフェン，セフェピム，チアミン，chlorambucil，リツキシマブ，ボルテゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンであった． 同年* 11 月 9 日，精神状態変化，低血糖，高カリウム血症及び急性腎機能不全の発現後，入院となった．当初，精神状態変化は改善が見られたものの継続していた．診断検査で，脳脊髄液に進行性軟膜リンパ腫が認められた． 同年* 11 月 11 日，デキサメタゾンの投与が開始され，高用量のメトトレキサート 4 g/m^2 が単回投与された．臨床検査結果は，血中尿素窒素（BUN）32 mg/dL 及びクレアチニン 1.3 mg/dL であった． 同年* 11 月 14 日，精神状態が更に悪化し，言葉による指示や物理的刺激に無反応であった．臨床検査結果は，メトトレキサート濃度上昇 49.79 µmol/L（基準値：0.1～10.0），BUN 50 mg/dL 及びクレアチニン 1.9 mg/dL であった．治療のため，フィルグラスチムが投与された． 同年* 11 月 16 日，OP-07 を 3,000 U 投与されたが急性毒性は伴わなかった．OP-07 投与 6 時間後，メトトレキサート濃度は 0.97 µmol/L に低下した．その後の臨床検査の結果は，白血球数（WBC）8.9 x 10^3（基準値：3.2～9.8），クレアチニン 1.8 mg/dL 及び BUN 54 mg/dL で腎機能は安定していた． 同年* 11 月 18 日，言葉による指示に対し，目を開けるなど精神状態のわずかな改善が見られた．臨床検査結果は，メトトレキサート濃度 0.72 µmol/L，WBC は　同年* 11 月 19 日に 2.4 x 10^3，　同年* 11 月 21 日に 0.9 x 10^3 に低下した． 同年* 11 月 21 日，頻呼吸の悪化及び低酸素症を伴い反応が更に低下した．腰椎穿刺

*新薬承認情報提供時に置き換え

の再検査により，脳脊髄液中の WBC 増加を伴う進行性軟膜リンパ腫が認められた．臨床検査結果は，メトトレキサート 0.44 μmol/L，BUN 49 mg/dL 及びクレアチニン 1.8 mg/dL であった．

同年* 11 月 22 日，敗血症性ショックの症状が発現し，反応が低下した．微生物検査の結果，尿培養で緑膿菌及びエンテロコッカス属菌陽性，血液培養で緑膿菌陽性であった．臨床検査結果は，WBC 減少 0.8 x 10^3, BUN 安定 53 mg/dL 及びクレアチニン 1.8 mg/dL であった．治療のため，セフェピムの投与が開始された．以前の本被験者との話で生命維持装置の使用は希望しない旨が示唆されていた．家族は同意し，緩和ケアが開始された．緩和のために酸素及びモルヒネが使用された．

同年* 11 月 22 日 20:16，無呼吸，脈なしであることが判明し，メトトレキサートに伴う好中球減少症に起因する敗血症による死亡が確認された．

好中球減少性敗血症は，死亡に至ったため，重篤と判断された．治験責任医師は，本事象と治験薬との関係を「関連なし」，Grade 5（死亡）と評価した．

報告者は，因果関係を「関連なし」と評価した．

被験者番号：16-0404

重篤な有害事象：細菌性敗血症

本被験者 16-0404 は，6[redacted] 歳白人男性であり，20[redacted] 年 12 月 12 日，OP-07 投与 1 日後，グラム陰性敗血症を発現し，死亡した．本被験者は，B 細胞性リンパ腫を有し，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）に組み込まれた．

同年* 12 月 11 日，OP-07 を 4,500 U 投与した．

病歴は，B 細胞性リンパ腫（診断： 同年* 11 月 21 日），乾癬，不安及び喫煙歴（50 箱／年）であった．

併用薬は，重炭酸ナトリウム，ノルアドレナリン，ボリコナゾール，バソプレシン，ジゴキシン，ロイコボリン，バルプロ酸，バンコマイシン，プロポフォール，アミオダロン及びセフタジジムであった．

同年* 11 月 18 日，1 週間続いた不明瞭発語の既往のため病院を受診した．頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにて，頭蓋内腫瘤が認められ，脳診断生検により B 細胞性リンパ腫が認められた． 同年* 11 月 21 日，頭蓋内腫瘤の治療のため，開頭術が実施された．術後の 同年* 11 月，B 細胞性リンパ腫は，大量メトトレキサート療法にて治療

＊新薬承認情報提供時に置き換え