された．メトトレキサート投与後の数日間，低血圧，呼吸困難及び低酸素症が発現した．

同年* 12 月 3 日，血液透析を要する急性腎障害が発現し，内科集中治療室に転送され，挿管された．短期間の昇圧剤投与が必要になった．

同年* 12 月 5 日，抜管が可能となった．投与用量から期待される濃度よりも著しい高値のメトトレキサート濃度が続いた（用量の提供なし）．状態の悪化が継続し，その原因はメトトレキサートの毒性と考えられた．

入院中（日付不明），バイタルサインは，体温 101.7°F（38.7℃），脈拍 121，呼吸数 26，吸入酸素濃度 100%にて SpO_2 99%及び血圧 131/51 であった．身体検査にて，びまん性粘膜炎，ピーク時 2/6 度収縮期性心雑音を伴う頻脈及び不整脈，両側の粗い呼吸音，上気道を通る呼吸音，びまん性散在性斑状丘疹状皮疹，左肢の運動減少を伴う最小反応が確認された．臨床検査結果は，白血球数（WBC）0.2 B/L（基準値：4～11），ヘモグロビン（HGB）8.1 g/dL（基準値：14～17），血小板数（PLT）16 B/L（基準値：140～400），国際標準化比 1.66，部分トロンボプラスチン時間 33（基準値及び単位の提供なし）及び電解質の特記事項なしであった．メトトレキサートの投与後，心電図により洞性徐脈，胸部 X 線により両肺底部の無気肺，浸潤物，滲出を伴う肺水腫が認められ，経胸壁心エコー像により僧帽弁の収縮期前方運動，著明な重度の僧帽弁逆流，重度な左室肥大及び肺動脈圧上昇，気管支鏡検査により，血小板減少症及び粘膜炎に起因すると考えられる右肺上葉の凝血塊が認められた．

同年* 12 月 11 日の臨床検査結果は，メトトレキサート濃度 2.90 μmol/L であり，メトトレキサートの毒性治療として OP-07 を 4,500 U 単回投与した．同日，OP-07 による治療後，メトトレキサート濃度は 0.597 μmol/L に低下した．当初，顔面用酸素テントが使用され，呼吸及び血行動態は安定していたが，　同年* 12 月 12 日，状態が著しく悪化し，低血圧，挿管が必要な低酸素症及び多臓器不全が発現し，内科集中治療室に転送となった．昇圧剤による治療は継続され，ストレス用量のステロイドが追加された．

同年* 12 月 13 日，カテーテルにより右肺下葉の気管支肺胞洗浄が行われ，微量の上皮及び WBC，乳糖発酵菌 1000 organisms/mL 及び分離酵母 600 organisms/mL が検出された．関連する臨床検査値は，血液培養でグラム陰性エンテロバクター・クロアカエ杆菌陽性及び乳酸濃度 4.5 mmol/L（基準値：0.5～2.2）であった．グラム陰性敗血症の診断が確定され，抗菌スペクトルの拡大による治療が行われた．

同年* 12 月 14 日，$FIO_2$100%で，完全補助調整による換気補助が必要となったが，酸素吸入は十分ではなく，敗血症性ショックの状態であることが確定した．臨床検査の限界値は，ナトリウム 160 mmol/L （基準値：135～146），尿素窒素 47 mg/dL（基準値：10～26），クレアチニン 2.8 mg/dL （基準値：0.7～1.4），動脈血液ガス pH 7.05（基準値：

＊新薬承認情報提供時に置き換え

7.35～7.45），pCO_2 50 mmHg（基準値：34～45），pO_2 72 mmHg （基準値：83～108），重炭酸イオン 13 mmol/ L（基準値：22～27），酸素飽和度 90%（基準値：95～99），WBC 低下 0.3 B/L，HGB 5.0 g/ dL，ヘマトクリット（HCT）16.6%（基準値：42～52）及び PLT 30 B/L であった．家族と相談の結果，蘇生措置は行わない方針とした．抜管後まもなく昇圧補助療法が中止され，死亡した．

細菌性敗血症は，死亡に至ったため，重篤と判断された．治験責任医師は，治験薬との関係を「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：16-0406

重篤な有害事象：疾患進行

本被験者 16-0406 は，5■ 歳白人男性であり，20■ 年 1 月 29 日，OP-07 投与 33 日後，疾患進行を発現し，死亡した．本被験者は，末梢 T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫を有し，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．

前 年*12 月 26 日，OP-07 を 5 g 投与した．

病歴は，腎機能不全（5年前* 6 月），胆石症（5 年 前* 6 月），脾摘，胆嚢切除及び大網部分切除（5年前* 6 月），末梢性 T 細胞性リンパ腫及び T細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫を含む多様な表現型を有するリンパ腫（5年前* 6 月），黄斑変性及び網膜剥離（ 前年*4 月）であった．

併用薬は，シタラビン，デキサメタゾン，メトトレキサート，免疫グロブリン静注（IVIG）及びシクロスポリンであった．

5年前* ～ 前年*，疾患は進行し，非ホジキンリンパ腫及び T 細胞リンパ腫の中枢神経系への浸潤が見られた．治療過程は，外科的介入（脾臓摘出，大網部分切除），リツキシマブ（ 前年*7 月），prednisone，ビンクリスチン，シクロホスファミド，ドキソルビシン（ 前年* 7 月），リツキシマブ，高用量シタラビン，エトポシド（ 前年*9 月），高用量シタラビン，デキサメタゾン（ 前年* 8 月，11 月，12 月）及びメトトレキサートであった．

前年* 12 月 19 日，嗜眠の悪化及び精神状態変化（4 日間）の既往及び浮動性めまい及び平衡失調（1 日間）の既往後，検査入院となった．臨床検査結果は，白血球数（WBC）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

5.5 x 1000/ μL（基準値：4.0～10.0），ヘマトクリット（Hct）32.5%（基準値：40.0～52.0），血小板数（Plt）213 x 1000/μL（基準値：150～350），ナトリウム 132 mmol/L（基準値：135～145），クレアチニン 0.8 mg/dL（基準値：0.5～1.2）及びアルカリホスファターゼ 164 U/L（基準値：30～130）以外の肝酵素正常であった．腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）によりリンパ節症の改善が認められたが，オンマヤ槽の脳脊髄液から 53 個の有核細胞が認められ，そのうち 98%は異型リンパ球であり，リンパ増殖性障害が疑われた．脳の非造影磁気共鳴画像（MRI）では，脳室周囲及び白質深部の持続性両側性の融合性高信号，並びに小脳の異常信号が認められ，治療後の変化と考えられた．感染性の原因は特定できず，サイトメガロウイルス陰性，脳脊髄液の水疱性口内炎ウイルス，単純ヘルペスウイルス及びヒトヘルペスウイルス陰性であった．髄腔内へのシタラビンの投与が行われ，　前年* 12 月 22 日，メトトレキサートの全身投与が行われた．

前年* 12 月 26 日の臨床検査結果は，WBC 5.3 x 1000/μL，ヘモグロビン（Hgb）8.3 g/dL（基準値：14.0～18.0），Hct 25.7%，Plt 369 x 1000/μL，国際標準化比 0.86（基準値：0.80～1.15），プロトロンビン時間（PT）10.0 秒（基準値：10.1～12.7），部分トロンボプラスチン時間 24.3 秒（基準値：23.2～31.6），好中球 77%（基準値：38～71），ナトリウム 142 mmol/L，カリウム 3.7 mmol/L（基準値：3.5～5.0），グルコース 105 mg/dL（基準値：70～100），血中尿素窒素（BUN）29 mg/dL（基準値：7～20），クレアチニン 2.5 mg/dL，総重炭酸塩（CO_2）36.7 mmol/L（基準値：22.0～30.0），尿酸 8.5 mg/dL（基準値：3.5～7.0）であった．同日，OP-07 を 5 g 投与した．メトトレキサート濃度は，1.4 μmol/L（2:40），1.1 μmol /L（11:25）及び 0.97 μmol/L（23:30）であった．

前年* 12 月 27 日，メトトレキサート濃度は 0.66 μmol/L（11:15）及び 0.07 μmol/L（23:00）であった．フローサイトメトリーの結果は，WBC 及び増殖陰性であった．その後，好中球減少症，貧血及び血小板減少症となり，大型の胃腸出血が併発し，血小板及び赤血球の輸血に加え，顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の連日投与が必要となった．血球貪食性リンパ組織球症（HLH）の診断条件 9 つのうち 5-6 を満たした．その後，骨髄生検及び骨髄穿刺が実施され，散在性血球貪食性組織球を伴う骨髄細胞減少が認められた．精神状態は増悪と寛解を繰り返し，譫妄が認められた．

同年* 1 月 19 日，HLH の治療にデキサメタゾン，IVIG 及びシクロスポリンの投与が開始されたが，大きな変化はなかった．

同年* 1 月 24 日，血液培養にて，バンコマイシン耐性腸球菌が検出された．

比較的急速に状態が悪化し，　同年* 1 月 27 日の臨床検査結果は，WBC 10.8 x 1000/μL，Hgb 9.0 g/dL，Hct 26.3%，Plt 5 x 1000/μL，好中球 80%，ナトリウム 148 mmol/L，カリウム 3.5 mmol/L，グルコース 131 mg/dL，カルシウム 8.5 mg/dL（基準値：8.8～10.2），BUN

＊新薬承認情報提供時に置き換え

52 mg/dL，クレアチニン 0.9 mg/dL，CO_2 22.2 mmol/L，尿酸 5.5 mg/dL，アルブミン 2.2 g/dL（基準値：3.5～5.0），総ビリルビン 3.48 mg/dL（基準値：<1.20），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 25 U/L（基準値：0～34），アラニン・アミノトランスフェラーゼ 39 U/L（基準値：30～130），アルカリホスファターゼ 262 U/L，乳酸脱水素酵素 691 U/L（基準値：118～242）及びフェリチン 6410 ng/mL（基準値：18～370）であった．

本被験者の全体的な予後により，家族は緩和療法のみを継続することとした．

同年* 1 月 29 日，死亡した．

剖検が実施され，死亡の根本的な原因は心肺不全に至る血球貪食性リンパ組織球症を併発した T 細胞性リンパ腫であった．

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，治験薬との関係を「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：16-0410

重篤な有害事象：リンパ腫

本被験者 16-0410 は，7[redacted] 歳ヒスパニック系男性であり，20[redacted] 年 1 月 31 日，OP-07 投与 23 日後，リンパ腫による合併症を発現し，死亡した．本被験者は，中枢神経系びまん性大細胞型 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* 1 月 8 日，OP-07 を 5,650 U 投与した．

病歴は，重度の蛋白・熱量不足栄養障害，肺塞栓症，深部静脈血栓症（DVT），副腎皮質ステロイド誘発性糖尿病，原発性中枢神経系リンパ腫，胆石症，便秘，脳新生物，睡眠時無呼吸，冠動脈疾患，心筋梗塞，高脂血症及び高血圧であった．

併用薬は，ピペラシリン・タゾバクタム，バンコマイシン，メトプロロール酒石酸塩，速効型インスリン，エノキサパリンナトリウム及び化学療法剤であった．

前年* 12 月 19 日，B 細胞性リンパ腫の治療として Cycle 3 の大量メトトレキサート療法を受けるために入院した．退院前に発熱及び左下肢の DVT を発現した．ピペラシリン・タゾバクタム，バンコマイシン及び抗凝固療法（エノキサパリンナトリウム）による治療を受けた．抗凝固療法の 24 時間後，ヘマトクリット値は低下し，輸血が必要となった

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（詳細情報の提供なし）．食道胃十二指腸内視鏡検査及び結腸内視鏡検査が実施されたが，その結果，出血の所見は認められなかった．抗凝固療法は一時中断された．下大静脈フィルターが留置された．ヘマトクリット値は安定し，エノキサパリンナトリウムが再開された．その後，発熱も回復した．胸部 X 線にて，遠位右主気管支，右肺上葉，右肺下葉，肺動脈に塞栓が，両上葉に斑状浸潤が認められた（日付の提供なし）．

同年* 1 月 3 日，うつ状態となり，家族に対して危害を加える恐れがあったため精神科医の受診となった．フォローアップのため，精神科の受診は継続された．

同年* 1 月 5 日，入院期間延長のため，Cycle 4 の大量メトトレキサート療法が行われ，メトトレキサートの毒性及び急性腎機能不全を合併した．

同年* 1 月 7 日，メトトレキサート濃度は，22.92 に上昇した．その他の関連する臨床検査値はナトリウム 140，カリウム 3.2，血中尿素窒素（BUN）14 及びクレアチニン 1.68（基準値及び測定単位の提供なし）であった．高用量のロイコボリン救援療法が必要となった（日付不明）．

同年* 1 月 8 日，OP-07 を 5,650 U 投与した．合併症の発現はなかった．

同年* 1 月 9 日の臨床検査値は，メトトレキサート濃度 0.46 mmol/L，ナトリウム 138，カリウム 3.5，BUN 10 及びクレアチニン 1.85 であった．

同年* 1 月 13 日，胸部 X 線により少量の左胸水が疑われた．

同年* 1 月 19 日，脳の磁気共鳴画像（MRI）の再検査により，ガドリニウムで造影された右頭頂後頭部の腫瘤の顕著な縮小，シャントに隣接した周囲に中等度の浮腫を伴う右前頭葉の新たなシャントが認められ，明らかな新たな転移性疾患は認められなかった（ 前年*11 月 5 日の脳 MRI と比較）．

同年* 1 月 23 日，臨床検査値は，メトトレキサート濃度 0.1，BUN 8.0 及びクレアチニン 1.10 であった．同日，退院となり，精神科，血液専門科及び腫瘍科でのフォローアップの指示がなされた．

同年* 1 月 31 日，リンパ腫の合併症により自宅で死亡した．死亡証明書記載の死因は，リンパ腫の合併症であった．治験責任医師は，退院日から死亡日までの間，診察は行っていなかったため，詳細な情報は得られていない．

リンパ腫の合併症は，死亡に至ったため，重篤と判断された．治験責任医師は，治験薬との関係を「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：16-0420
重篤な有害事象：多臓器不全

＊新薬承認情報提供時に置き換え

本被験者 16-0420 は，1■ 歳白人男性であり，20■ 年日付不明，OP-07 投与約 2 ヵ月後，多臓器不全を発現し，死亡した．本被験者は，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* 2 月 4 日，OP-07 を 4,000 U 投与した．

病歴は，僧帽弁病変，僧帽弁逆流，播種性真菌症及び高血圧であった．

同年* 1 月 31 日，メトトレキサート 2.4 g/m^2 が投与された．
同年* 2 月 4 日 4:00，メトトレキサート血漿中濃度は，0.7 µmol/L であった．11:00，OP-07 の投与を受けた．同日 16:45，メトトレキサート血漿中濃度は 0.2 µmol/L であった．
同年* 2 月 5 日 4:00，メトトレキサート血漿中濃度は，0.1 µmol/L であった．
同年* 3 月 5 日，OP-07 投与 4 週間後，血清クレアチニン値は，0.8 mg/dL であった．

その後，入院となった（日付不明）．

入院中の治療には，アシクロビル，アルブミン，アムホテリシン B，アズトレオナム，シプロフロキサシン，ヒドロコルチゾン，レボチロキシン，ミカファンギン，pantoprazole，ペンタミジン，スクラルファート，バンコマイシン，ボリコナゾール，アセトアミノフェン，塩化カルシウム，硫酸マグネシウム，モルヒネ，オンダンセトロン，塩化カリウム，プロメタジン，リン酸ナトリウム，ドパミン，非経口完全栄養及びバソプレシンであった．

同年* 4 月 9 日，本被験者の多臓器不全及び白血病再発のため状態はこれ以上耐えきれないと判断された．症状は，昇圧剤に反応しない低血圧，血行動態不安定に伴う限外濾過不能の急性腎不全，進行性の肺水腫を伴う呼吸不全，過去 2 週間に及ぶ神経学的無反応であった．

同年* 4 月 9 日 00:00 の関連する臨床検査値は，動脈血液 pH 7.39（基準値：7.35～7.45），pCO_2 45.1（基準値：35～45），pO_2 83.2（基準値：80～100），HCO_3 26.7（基準値: 23～27）及び酸素飽和度 96.1（基準値：>94）であった．3:55 の関連する臨床検査値は，白血球数 81.7（基準値：4.5～11.0），ヘモグロビン 8.9（基準値：14.0～18.0），ヘマトクリット 26.6（基準値：40.0～54.0），血小板 104（基準値：150～450），骨髄球 7，前骨髄球 57，リンパ芽球 20，血中尿素窒素 27（基準値：6～10），クレアチニン 0.5（基準値：0.5～1.2），アルカリホスファターゼ 434（基準値：67～372），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 211（基準値：10～42）及びトリグリセリド 488（基準値：27～134）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

であった．11:45 の関連する臨床検査値は，動脈血液 pH 7.314，pCO_2 49.3，pO_2 65.7，HCO_3 24.5，酸素飽和度 91.1 であった．

その後，　同年*4 月 9 日 15:10，多臓器不全及び原疾患の白血病の再発により死亡した．

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，治験薬との関係を「関連なし」，Grade 5（死亡）と判断した．

2.7.6.4.4.2　死亡以外の重篤な有害事象及び重要な有害事象

被験者番号：16-0039

過敏症に関する事象：発疹

本被験者 16-0039（米国）は，1[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，転移性骨肉腫を有し，OP-07 投与日に発疹を発現した．

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[redacted] 年 8 月 2 日，3.8 時間かけてメトトレキサート 12.0 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた．

同年* 8 月 5 日，OP-07 を 2,000 U（29.72 U/kg）単回静脈内投与した．

同年* 8 月 5 日，発疹が発現した．バイタルサインデータの報告なし．発疹のため，詳細不明の併用薬の投与が行われた．

同年* 8 月 7 日，発疹は回復した．

同年* 8 月 10 日，退院した．

抗グルカルピダーゼ抗体（AGA）スクリーニング検査の結果，ベースライン時（同年* 8 月 5 日）及び Day 7～10（ 同年* 8 月 15 日）には陰性であった．Week 4～6（同年* 9 月 13 日），抗体スクリーニング検査は陽性であったが，確認結果は陽性ではなかった．その後の AGA データの報告なし．

治験責任医師は，発疹は OP-07 投与と「関連あるかもしれない」，Grade 1 と判断した．

治験依頼者は，医学的レビューにより発疹を潜在性 I 型過敏症と判定した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：16-0218
過敏症に関する事象：潮紅
本被験者 16-0218（米国）は，4■ 歳男性であり，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 投与日に潮紅を発現した． 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 24 日，3.5 時間かけてメトトレキサート 3.25 g/m^2 の点滴静脈内投与を受けた． 同年* 3 月 30 日，OP-07 を 4,900 U（50 U/kg）静脈内投与した． 同年* 3 月 30 日，潮紅（報告者が使用した用語：皮膚充血）が発現した．バイタルサインデータの報告なし．潮紅のために詳細不明の併用薬が投与された． 同年* 3 月 31 日，潮紅は回復した．抗グルカピダーゼ抗体のデータは入手されなかった． 同年* 4 月 10 日，退院した． 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：16-0300
過敏症に関する事象：感覚ニューロパチー（ピリピリ感）
本被験者 16-0300（米国）は，1■ 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．本被験者は，骨肉種を有し，OP-07 投与日に感覚ニューロパチー（ピリピリ感）を発現した． 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． 20■ 年 7 月 7 日，4 時間かけて Cycle 3 のメトトレキサート 12 g/m^2 の投与を受けた． 同年* 7 月 8 日，OP-07 を 2,000 U（54.95 U/kg）投与した． 同年* 7 月 8 日，軽度の感覚ニューロパチー（ピリピリ感）が発現した． 治験責任医師は，本事象は OP-07 投与と「おそらく関連あり」と評価した．本事象に

＊新薬承認情報提供時に置き換え

対する治療は行われず，試験治療の変更も行われなかった．本事象は，発現日に回復した．

治験依頼者は，医学的レビューにより感覚ニューロパチーを潜在性 I 型過敏症と判定した．

被験者番号：16-0324

重篤な有害事象：強直性間代性痙攣発作

本被験者 16-0324（米国）は，3[redacted] 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．

病歴は，バーキットリンパ腫の疑い，ガングリオン嚢胞切除（20[redacted] 年），片頭痛，胃食道逆流及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎陽性であった．アレルギーは，ペニシリン及びサルファ剤によるアナフィラキシー反応であった．

併用薬は，オキシコドン，ジヒドロコデイン・アセトアミノフェン，ロラタジン，ロラゼパム，ジオクチルソジウムスルホサクシネート及びセンナであった．

6年後* 11 月 5 日，バーキットリンパ腫が疑われ，治療のために入院となり，16 時間かけて Cycle 3 のメトトレキサート 5.0 g/m^2 の投与を受けた．入院 2 日目の投与 12 時間以内にクレアチニン値は，2 倍の 1.4（単位の提供なし）となったが症状は認められなかった．その時点でメトトレキサートの投与は中止となり，腎毒性の可能性があるため腎臓医の診察を受けた．

6年後* 11 月 6 日，メトトレキサート濃度は 120 µmol/L であった．

6年後* 11 月 9 日，メトトレキサート濃度は 2.60 及び 0.81 µmol/L（それぞれ OP-07 投与前，投与後）であった．同日，7 分かけて OP-07 を 5,000 U（49.02 U/kg）静脈内投与した．

6年後* 11 月 13 日，約 90 秒の短時間の強直性間代性痙攣発作が 2 回発現したが，薬物治療により良好に管理された．退院時，ロラゼパム 2 mg を 1 回目の発作後及び 2 回目の発作中の 2 回及びフェニトイン 200 mg 1 日 2 回の投与を受けていた．

6年後* 11 月 13 日，2 回目の発作後に，後遺症なしで回復した．

6年後* 11 月 13 日，脳の非造影磁気共鳴画像（MRI）により，皮質腫脹及び T2/FLAIR 画像異常が両側前頭，頭頂部，後頭部及び後側頭葉に対称性に認められた．メトトレキサートの毒性に関連する可逆性後白質脳症の変化の所見が認められた．制限拡散が見られなかったため，これらの所見が発作後の変化である可能性は低いと考えられた．

非造影 CT スキャンにより，急性頭蓋内異常は認められなかった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

6年後* 11月13日，臨床検査が複数回行われた（時間及び単位の提供なし）；カリウム3.4，2.9及び2.8（基準値：3.4～4.8），二酸化炭素31（全3回とも）（基準値：22～29），クレアチニン3.0，3.1及び3.1（基準値：0.6～1.1），グルコース95，112及び105（基準値：74～99），総ビリルビン1.9（基準値：0.3～1.2），白血球数4.67及び2.78（基準値：4.0～11.0），赤血球数3.23及び3.26（基準値：4.20～5.20），ヘモグロビン9.2及び9.2（基準値：12.0～16.0），ヘマトクリット26.2及び26.1（基準値：35.0～47.0），血小板29及び32（基準値：150～450），フェニトイン濃度9.0及び6.3（基準値：10～20），遊離フェニトイン 0.9 及び 0.7（基準値：1.00～2.00）及びメトトレキサート濃度 0.42 μmol/L.

6年後* 11月14日，臨床検査値は以下の通りであった（単位の提供なし）；カリウム3.1，二酸化炭素31，クレアチニン2.9，グルコース95，総ビリルビン1.5，ヘモグロビン8.8，ヘマトクリット25.4，血小板21，フェニトイン濃度11.3，遊離フェニトイン1.1．同日のメトトレキサート濃度は0.28 μmol/Lであった．

6年後* 11月15日に実施された脳波検査により，アルファ波の低電圧及び左半球の構造異常の可能性を示唆する背景活動が認められた．

6年後* 11月17日，退院となり，メトトレキサート濃度は0.10 μmol/Lであった．MRIの再実施が外来にて予定された．退院時にロイコボリン，フェニトイン，オキシコドン，ジヒドロコデイン・アセトアミノフェン，ロラタジン，ロラゼパム，ジオクチルソジウムスルホサクシネート，センナ及びオンダンセトロンが処方されていた．
日付不明，本事象は回復した．

強直性間代性痙攣発作は，発作を起こしやすい患者に発現したものではなかったため，治験責任医師により医学的に重要な有害事象とされ，重篤な有害事象と判断された．治験責任医師により，発作はGrade 2，中等度，OP-07と「関連なし」，メトトレキサートの毒性と「関連あり」と評価された．

被験者番号：16-0327
重篤な有害事象：血中クレアチニン増加
本被験者16-0327は，5[redacted]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，びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を有し，OP-07投与1日後に血中クレアチニン増加を発現した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

病歴は，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，胆嚢摘出後の状態及び三叉神経痛であった．

併用薬は，ロイコボリン，アロプリノール，デキサメタゾン及びアセトアミノフェン・オキシコドンであった．

2■ 年 11 月 26 日，1,700 mg/hour の速度で Cycle 1 のメトトレキサート 3.5 g/m^2 の投与を受け，　同年* 11 月 28 日，メトトレキサートの毒性に伴う急性腎不全を発現した．

同年* 11 月 30 日，関連する臨床検査値は，血清クレアチニン値 7.22 mg/dL（基準値の提供なし）であった．

同年* 12 月 1 日，メトトレキサートの毒性の治療のために OP-07 を 4,280 U 投与した．

同年* 12 月 2 日，OP-07 投与後に血清クレアチニン値は最大値 7.83 mg/dL に達した．治療のために他の併用薬（詳細不明）が投与された．その他の臨床検査値は，　同年* 12 月 9 日の血清クレアチニン値 3.67 mg/dL 及び　同年* 12 月 30 日の 1.93 mg/dL であった．その後の血清クレアチニン値は，低下傾向にあり，　翌年* 1 月 20 日には基準値範囲内となり，回復と判断された．

事象名は，血中クレアチニン増加とされ，治験責任医師により重篤と判断された．治験責任医師は，治験薬と「関連なし」，Grade 4（生命を脅かす）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：16-0350

重篤な有害事象：高血圧

本被験者 16-0350（米国）は，1■ 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）に組み込まれた．

病歴は，19■ 年 11 月 22 日に診断された急性リンパ性白血病及び 2 回目の寛解期（15年後*2 月 8 日）に発現した急性リンパ性白血病であった．

併用薬は，メトトレキサート，ロイコボリン，セフタジジム，フロセミド，メルカプトプリン，dronabinol，グラニセトロン，ヘパリン及びアジスロマイシンであった．

15年後* 3 月 7 日，入院となり，急性リンパ性白血病の化学療法の一環として 12 時間かけて Cycle 7 のメトトレキサート 5 g/m^2 の投与を受けた（AALL0433 intensification 2, Cycle 2, Week 42）．

15年後* 3 月 8 日，メトトレキサートクリアランスは遅延しメトトレキサート濃度は，127.84 μmol/L であった．ロイコボリン及び静脈内補液療法による治療を受けた．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

15年後*3月9日，メトトレキサート濃度は8.65 μmol/Lであったため，同日，OP-07を2,750 U（50.93 U/kg）投与した．
15年後*3月10日，血清クレアチニン値が最大値1.64（ベースライン値：0.6～0.7，単位及び基準値の提供なし）に達し，急性腎障害が発現した．

15年後*3月13日，頭頂部及び後頭部の両側に重度の頭痛が急性発現し，血圧は150/80～180/106 mmHgであった．治療には，モルヒネ4 mgの静脈内投与が行われたが，疼痛は緩和せず，その後の4 mg追加投与により疼痛の程度は10/10から8/10に低下した．この時の血圧は，140/86 mmHgであった．集中治療室が本被験者を評価し，更にモルヒネ4 mgの静脈内投与が行われた．脳の非造影CTスキャンの結果は正常であった．小児集中治療室に搬送され，ニフェジピンが投与された．

15年後*3月14日，脳の非造影磁気共鳴画像（MRI）が実施されたが特記事項はなしであった．尿排出量は，やや減少し，48時間の総水分量は過量で5.5 L，血清クレアチニン値は，1.07 mg/dLであった．臨床的に重要な全身性浮腫が認められ，フロセミドが投与された．ニフェジピンの投与が3回行われ，血圧は，120/74 mm/Hgに下がった．本被験者自身の頭痛の評価は，5/10であった．

15年後*3月15日，腎臓の複式超音波検査により，腎疾患に関連するエコー輝度の軽度な上昇が認められた．同日，高血圧及び頭痛は回復し，普通病棟に移動になった．高血圧は，メトトレキサートの毒性である急性腎障害によるものであった．
15年後*3月17日，退院した．

重篤な有害事象である高血圧は，小児集中治療室への搬送が必要となったため，医学的に重要な事象と判断された．治験責任医師は，本事象は治験薬と「関連なし」，Grade 2（中等度）と評価した．

被験者番号：16-0350

重篤な有害事象：リンパ球減少症

本被験者16-0350（米国）は，1[redacted]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）に組み込まれた．

病歴は，19[redacted]年11月22日に診断された急性リンパ性白血病及び2回目の寛解期（15年後*2月8日）に発現した急性リンパ性白血病であった．
併用薬は，メトトレキサート，ロイコボリン，セフタジジム，フロセミド，メルカプトプリン，dronabinol，グラニセトロン，ヘパリン及びアジスロマイシンであった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

15年後* 3月7日，入院となり，急性リンパ性白血病の化学療法の一環として12時間かけてCycle 7のメトトレキサート5 g/m²の投与を受けた（AALL0433 intensification 2, Cycle 2, Week 42）．

15年後* 3月8日，メトトレキサートクリアランスは遅延しメトトレキサート濃度は，127.84 μmol/Lであった．ロイコボリン及び静脈内補液療法による治療を受けた．

15年後* 3月9日，メトトレキサート濃度は8.65 μmol/Lであったため，同日，OP-07を2,750 U（50.93 U/kg）投与した．

15年後* 3月10日，血清クレアチニン値が最大値1.64（ベースライン値：0.6～0.7，単位及び基準値の提供なし）に達し，急性腎障害が発現した．

15年後* 3月10日，リンパ球減少症（数値の報告なし）が認められた．治験責任医師は本事象を，生命を脅かす，又は障害に陥るものと判断し，OP-07と関連なしと評価した．

15年後* 3月17日，退院した．

15年後* 3月21日に回復した．

治験責任医師は，リンパ球減少症は治験薬と「関連なし」，Grade 3（重度）と評価した．

被験者番号：16-0351

重篤な有害事象：腎障害

本被験者16-0351（米国）は，1■歳ヒスパニック系又はラテンアメリカ系男性であり，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）に組み込まれた．

病歴は，毛様細胞性星細胞腫（数年前の診断）及び右近位大腿骨骨肉種であった．

併用薬は，メトトレキサート，ロイコボリン，モルヒネ硫酸塩，ジフェンヒドラミン，パントプラゾール，ナイスタチン・ジフェンヒドラミン・リドカイン，塩化カルシウム，フロセミド，メロペネム及び炭酸水素ナトリウムであった．

20■年3月17日，化学療法を受けるために入院となり，その後メトトレキサートクリアランスが遅延となり，その結果，メトトレキサートの毒性の急性腎不全（Grade 4）が発現した．

同年* 3月18日，メトトレキサート濃度は834.360 μmol/Lであった．

同年* 3月19日，メトトレキサート濃度は7：15に701.350 μmol/L，17：50に575.640 μmol/Lであり，クレアチニン濃度は，3.20 mg/dLであった．

同年* 3月20日，OP-07を2,000 U（44.94 U/kg）静脈内投与した．メトトレキサート

＊新薬承認情報提供時に置き換え

濃度は 76.9 μmol/L に低下した.

同年*3 月 21 日, 2 回目の OP-07 を 2,000 U 投与した後, メトトレキサート濃度は 60.510 μmol/L であった.

同年* 3 月 22 日, 3 回目の OP-07 を 2,000 U 投与した後, メトトレキサート濃度は 9.890 μmol/L に低下した.

同年* 3 月 26 日, 酸素飽和度低下を伴う発作及び高血圧が発現した. メトトレキサート濃度は 2.040 μmol/L であった. 磁気共鳴画像により可逆性後白質脳症症候群が認められた. 可逆性後白質脳症症候群の原因は, 発作時に発現した腎障害に起因する高血圧及びメトトレキサートの毒性と推測された.

心電図により, QTc 間隔延長を伴う洞性不整脈が認められたが, その後の心電図では QTc 間隔は正常であった. 原因は, 電解質失調と考えられた. 電解質失調は, 退院前に回復した.

同年* 3 月 27 日までクレアチニン値は, 高値のままであったが, その後基準値（1.33 mg/dL）まで回復した. この時のメトトレキサート濃度は 0.930 μmol/L であった.

同年*4 月 1 日, メトトレキサート濃度は 0.26 μmol/L であり, 退院となった.

同年* 4 月 1 日, 腎障害は回復した. 退院時, ロイコボリン, アムロジピン, ビサコジル, ラニチジン及びナトリウム・リン酸カリウムが投与されていた. 本被験者は, 2.5 L/day 水分摂取を続け, フォローアップのため, 同年*4 月 4 日に来院するように指示を受けた. 重篤な有害事象である腎障害により入院が延長となった.

治験責任医師は, 本事象は治験薬と「関連なし」, Grade 3（重度）と評価した.

被験者番号：16-0356

重篤な有害事象：水頭症, 髄膜炎

本被験者 16-0356 は, ■ 歳ハワイ原住民男性であり, 20■ 年 4 月 18 日, OP-07 投与 3 日後に生命を脅かすと考えられる閉塞性水頭症及び髄膜炎を発現した. 本被験者は, 転移性髄芽腫を有し, 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*4 月 15 日及び 同年*4 月 20 日, OP-07 を 750 U 投与した.

病歴は, 脊髄円錐への転移が疑われる髄芽腫及び髄芽腫切除のための開頭術（日付の報告なし）であった.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

併用薬は，メトトレキサート，ロイコボリン，アルカリ性補水液の静脈内投与（炭酸水素塩を伴う D5/NS），ムピロシン，ポリエチレングリコール及びオンダンセトロンであった．

同年* 3 月 22 日，髄芽腫の治療のため入院となった．

同年* 4 月 12 日頃，メトトレキサートによる治療を受けた．

同年* 4 月 15 日，メトトレキサート排出遅延（メトトレキサート濃度 2.45）及び腎機能不全（クレアチニン 0.85 mg/dL 及び糸球体濾過率 66.6）が認められたため，OP-07 を 750 U 投与した．メトトレキサート濃度は，OP-07 投与後，0.93 に低下した．ロイコボリンの投与及びアルカリ性補水液の静脈内投与は継続した．

入院中の　同年* 4 月 18 日，閉塞性水頭症が発現した．理学療法実施中，切開部の脳室ドレナージ留置部位から透明の液体の漏出が認められた．全身検査の際，覚醒しており，意識清明であったが，易刺激的であった．外眼球運動正常，四肢運動あり，後頭下創傷部にわずかな膨隆が認められたが乾燥していた．尿排出量は良好．バイタルサインは，体温 31.8℃（89.3°F），血圧 124/69，脈拍数 116，呼吸数 24，SpO_2 99.00%であった．その後のバイタルサインは，体温 38.3℃（101°F），血圧 126/59，脈拍数 177，呼吸数 28，SpO_2 96.00%であった．右前頭部の脳室ドレナージからの液体は，透明な脳脊髄液と判明した．関連する臨床検査値は，白血球数 4.6 x 10^9 /L（基準値：6.0～17.0），赤血球数 2.46 x 10^{12}/L（基準値：3.5～5.5），ヘモグロビン 6.5 g/dL（基準値：11.0～14.0），ヘマトクリット 20.0% （基準値：33.0～39.0），血小板 281 x 10^9/L（基準値：204～405），絶対好中球 2.05 x 10^9/L（基準値：0.5～8.0），ナトリウム 137 mmol/L（基準値：136～145），カリウム 4.3 mmol/L（基準値：3.3～5.1）及びクレアチニン 0.56 mg/dL（基準値：0.20～0.70）であった．頭部非造影コンピュータ断層撮影スキャンの結果，前回の磁気共鳴検査（ 同年* 4 月 4 日）と比較して，4 つの脳室の全てで重度の脳室拡大／水頭症の進行が認められ，更に右小脳半球底面の進展性梗塞も認められた．担当医は，脳脊髄液の循環量が減少すれば，徐々にメトトレキサートが除去され，排出の遅延につながると判断した．胸部 X 線の結果，胸水は陰性，心臓及び肺に異常なしであった．治療のために濃厚赤血球輸血（詳細情報の提供なし），静脈内補液の継続，及び 3 時間ごとのロイコボリン 60 mg の投与が行われた．その日の夜，家族と相談し，右脳室腹腔シャントを行った．処置は合併症なく完了した．脳脊髄液は，培養検査室に送られた．手術中にはセファゾリンが使用された．

同年* 4 月 19 日，閉塞性水頭症は回復したと判断された．同日，進行性の激越及び体温の変化の増悪（104°F（40℃）まで上昇），血圧 117/75，脈拍数 151，呼吸数 26 及び SpO_2 98.00%を伴う髄膜炎が発現した．脳脊髄液中で黄色ブドウ球菌の増殖が始まった．明らかな細菌性髄膜炎の管理のため，小児集中治療室に転送された．検査時の主な所見

＊新薬承認情報提供時に置き換え

は，自傷行為のリスクを伴う極度の神経激越，限局性脳神経障害なし，頭皮に無傷切開痕のある正常頭蓋，乾燥のため目視で排液が確認できない他の最近の切開痕，瞳孔同大，対光反射あり，頻脈，毛細血管再充満時間 5 秒の足の冷えであった．激越のため，全項目の評価実施は困難であった．著しい頻脈，血流量低下及び血圧測定不能の時期があり，血行動態は不良であった．関連する臨床検査値は，ナトリウム 134 mmol/L，カリウム 3.8 mmol/L 及びクレアチニン 0.62 mg/dL，C—反応性蛋白上昇 46（基準値及び単位の提供なし）．治療には，8 時間ごとのメロペネム 300 mg，リネゾリド（腎機能障害を最小限に抑えるため），モルヒネ（術後の陽性反応の疼痛のため）及び後頭部手術創開口部にムピロシンカルシウムが投与された．その他，ロラゼパム，ジフェンヒドラミン及びフェンタニルが投与され，ロイコボリンの継続及び静脈内補液が行われた．血液培養を実施した．

メトトレキサート濃度は，翌日に 0.31 から 0.28 に低下した．バイタルサインは，体温 37.2～39.7℃，血圧 109～104/88～44，心拍数 180～120，呼吸数 18～36 及び SpO_2 98%であった．

同年* 4 月 20 日，AUC 上昇及び腎機能低下のため，2 回目の OP-07 を 750 U 投与した．点滴後，メトトレキサート濃度は 0.20 から 0.13 に低下した．その他の関連する臨床検査値は，白血球数（WBC）7.5 x 10^9 /L，赤血球数（RBC）3.35 x 10^{12}/L，ヘモグロビン 9.3 g/dL，ヘマトクリット 28.3%，血小板 532 x 10^9/L，ナトリウム 134 mmol/L，カリウム 3.1 mmol/L 及びクレアチニン 0.59 mg/dL であった．全血球計算及び肝機能検査結果ではメトトレキサートの影響が認められなかった．水頭症がメトトレキサートの蓄積の役割をし，メトトレキサート濃度上昇が持続した原因となった疑いがあった．

同年* 4 月 21 日，脳脊髄液検査の最終報告は，希少（1+）黄色ブドウ球菌及び RBC 低値（治療は上記の通り）であった．

同年* 4 月 24 日，最終血液培養報告結果は，細菌の増殖なしの陰性であった．

発熱は回復し，脳室ドレナージからの更なる排液は認められず，限局性脳障害も認められず，筋緊張は概ね良好で筋力が認められた．　同年* 5 月 6 日，脳脊髄液検査の最終再報告では，増殖は認められず WBC の上昇も認められなかった．状態は改善を続け，同年* 5 月 11 日，髄膜炎は回復し，同日に退院となった．

閉塞性水頭症及び髄膜炎は，両事象とも生命を脅かすと報告されたため，重篤と判断された．治験責任医師は，両事象は治験薬と「関連なし」，Grade 4（生命を脅かす）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：16-0377

＊新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象：てんかん重積状態

本被験者 16-0377 は，5■ 歳日系アメリカ人男性であり，20■ 年 9 月 16 日，OP-07 投与 25 日後に持続性部分てんかんを発現し，入院となった．本被験者は，中枢神経系，胃及び骨髄への浸潤を伴う末梢性 NK／T 細胞リンパ腫（特定不能／NOS）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* 8 月 23 日，OP-07 を 4,000 U 投与した．

病歴は，中枢神経系，胃及び骨髄への浸潤を伴う末梢性 NK/T 細胞リンパ腫 NOS，高血圧，胃食道逆流性疾患，消化性潰瘍疾患，トランスアミナイティスを伴う一過性高ビリルビン血症，慢性頭痛，乾癬，自動車事故及び労働災害後の頭部外傷，オンマヤ槽留置（ 翌年* 7 月），静脈ポート，胆嚢切除及び扁桃摘出であった．

併用薬は，アムロジピン，ジオクチルソジウムスルホサクシネート・センノシド，ビサコジル，ラコサミド，レベチラセタム，フェニトイン，オキシコドン，アスピリン，モルヒネ，ロラゼパム及びロイコボリンであった．

同年* 9 月 10 日，本被験者の姉（妹）が，最近の　同年* 9 月 1 日の退院からの錯乱の期間に気づき，本被験者は，緊急治療室を受診した．化学療法，大腸菌検出及び血液透析治療後に発現したメトトレキサート毒性のため入院となった．

退院後，非体位性の頭部フラフラ感が繰り返し起こり，その後 45 分から数時間の間，貧血が続いた．痙攣の訴えはなかったが，これらの事象には便失禁が伴った．また，最近，不安定感による転倒が数回起こり，直近の数日間，左視野の喪失及び左側の感覚消失が認められた．さらに，この 11 日間に錯乱状態による危険運転のために警察に 2 回逮捕された．その後，検査入院となった．脳波では，右半球に大きなてんかん発作の過程を示唆する頭頂側頭領域からの周期性一側性てんかん型放電を認めた．脳 MRI では多発性の硬膜の悪性病変の進行，中枢神経系へのメトトレキサートの影響によると考えられる持続性白質脳症が認められた．拡散強調画像では，皮質全体で信号の増強が認められ，見かけ上の拡散係数も上昇したが，皮質下白質は相対的に低信号であり，右側頭葉，頭頂葉及び後頭葉で信号の増強は認められなかった．オンマヤ槽からの脳脊髄液（CSF）には，リンパ球及び単球はほとんど認められず，悪性腫瘍陰性であった．頭部及び頸部の CT 血管造影では，解離，閉塞，動脈瘤の痕跡は認められなかった．レベチラセタムの投与が開始され，その後頭部フラフラ感の前兆及び健忘の発現はなかった．脳症を含むその他の神経脱落症候は改善した．

同年* 9 月 12 日，MRI 再検査によりわずかな改善が確認されたが，右側頭部，頭頂部及び後頭葉への制限は継続した．

同年* 9 月 13 日，脳波により，前回の記録と同様の右半球に準周期的なてんかん様放

＊新薬承認情報提供時に置き換え

電が認められた.

同年* 9 月 15 日，オンマヤ槽の CSF から少量の非定型 NK 細胞（5～10%）が検出されたが，末梢性 T 細胞性リンパ腫に対する再発／持続性 CNS の関与は排除できず，感染の兆候は認められなかった.

同年* 8 月 23 日の CSF 比較報告では，悪性細胞は認められなかった.

同年* 9 月 16 日，左顔面及び頸部の攣縮並びに錯乱を伴う持続性部分てんかんが発現した．レベチラセタム，ラコサミド，ジアゼパム，ロラゼパム・ホスフェニトイン及びデキサメタゾンの静脈内投与にもかかわらず，焦点性運動発作は継続した．持続脳波モニタリングより，右頭頂部の鋭波を伴う発作性周期性一側性てんかん型放電が認められた．脳波により，部分てんかんが認められ，脳疾患患者集中治療施設に転送された．バイタルサインは，心拍数 87，血圧 147/92，呼吸数 14 及び鼻カニューレ 2L の SPO_2 99%であった．臨床検査値は，白血球数 5.92 x 10^3/μL（基準値：3.20～10.60），ヘモグロビン 9.2 g/dL（基準値：14.6～17.8），ヘマトクリット 26.5%（基準値：40.8～51.9）及び血小板 176 x 10^3/μL（基準値：177～406）であった．血液生化学検査では，ナトリウム 139 mmol/L（基準値：136～144），カリウム 3.9 mmol/L（基準値：3.3～5.0），グルコース 88 mg/dL（基準値：64～128）及びクレアチニン 0.76 mg/dL（基準値：0.66～1.25）であった．ホスフェニトイン及びレベチラセタムが負荷用量を用いて投与された.

同年* 9 月 17 日，焦点性発作が依然として認められ，フェニトインの投与が開始された.

同年* 9 月 18 日，時折の左顔面攣縮はあるものの状態は安定した．発作の適切な管理のためレベチラセタム，フェニトイン及びラコサミドの経口投与に変更となった．同日，持続性部分てんかんは回復したと判断された．発作活動開始後，本被験者は蘇生処置拒否を選択し，更なる治療は行われなかった.

同年* 9 月 21 日，退院となり，ホスピスケアに切り替えられた.

持続性部分てんかんは，入院に至った事象のため，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 3（重度）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：16-0381

重篤な有害事象：発熱性好中球減少症

本被験者 16-0381 は，8[redacted] 歳白人男性であり，20[redacted] 年 9 月 13 日，OP-07 投与 10 日後，好中球減少性発熱を発現し，入院した．本被験者は，中枢神経系（CNS）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

＊新薬承認情報提供時に置き換え