込まれた.

同年* 9 月 3 日，OP-07 を 3,350 U 投与した.

病歴は，直腸腺癌，深部静脈血栓症（DVT），高血圧，甲状腺機能低下症，高脂血症，良性前立腺肥大症，痛風，一過性脳虚血発作の疑い，肺炎，末梢性ニューロパチー，ヘルニア修復，扁桃摘出及び脳生検であった.

併用薬は，アムロジピン，アトルバスタチン，クロニジン，デキサメタゾン，グリコピロニウム，ヒドララジン，hydrocodone・アセトアミノフェン，ロイコボリン，レベチラセタム，レボチロキシン，メトプロロール，ミルタザピン，ポリエチレングリコール，リバスチグミン，エノキサパリン，スコポラミン，メトトレキサート及びラスブリカーゼであった.

同年* 8 月 22 日，2 ヵ月に及ぶ体重減少及び嚥下障害を伴う顔面非対称のため入院となった. 頭部及び頸部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャン，頭部磁気共鳴画像（MRI），陽電子放出断層撮影（PET）スキャンを含む複数回の診断検査により，二次原発性直腸腺癌による中枢神経系（CNS）リンパ腫が認められた. また，ドプラ法により両腕尺側皮静脈に一部閉塞性急性表在 DVT が確認された. 更なる診断法として，脳生検，骨髄穿刺・骨髄生検及び結腸内視鏡検査・生検が実施された.

同年* 8 月 31 日，原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫の治療のため，メトトレキサート 3,500 mg/m^2（6,370 mg）の点滴静脈内投与が開始され，メトトレキサート投与完了 24 時間後のロイコボリン 50 mg 静脈内投与，又それに続く 20 mg の静脈内投与が 6 時間ごとに行われた. その後，メトトレキサートの排泄が困難であったため，急性腎不全を発現した.

同年* 9 月 3 日，メトトレキサートの毒性に対して，OP-07 を 3,350 U 静脈内投与した. さらに，ラスブリカーゼ投与，積極的な補液，ロイコボリンの継続投与が行われ，メトトレキサート濃度を観察した.

同年* 9 月 13 日，水分が摂取できるようになり，栄養補給管を中止した. また，理学療法により自宅退院は問題ないと判断された. 主な臨床検査結果は，メトトレキサート濃度低下 1.8 x 10^{-7} mol/L（基準値 : 50 mg/kg 投与 48 時間後 5.0 x 10^{-7} 未満），尿酸 7.1 mg/dL（基準値 : 4～7），クレアチニン安定 2.24 mg/dL（基準値 : 0.8～1.4），糸球体濾過率（GFR）28 mL/min/1.73 m^2（基準値 : 59 以上）及び血小板数増加 99 x 10^3/mm^3（基準値 : 150～450）であった. その後，退院した.

同年* 9 月 14 日，本被験者は，救命士に連絡をとり，前日の夜 9:30 pm の体温 101.5°F（38.6℃）及び悪寒を発現後，好中球減少性発熱のために入院となった. 頭痛，排尿困難，

＊新薬承認情報提供時に置き換え

咳嗽，下痢，便秘，四肢のしびれ感及びピリピリ感の訴えはなかったが，頻尿，悪寒，冷感，食欲なしの訴えがあった．体温は，35.8，心拍数徐脈 65，呼吸数 18，血圧 135/64，体重 65.9 kg，急迫症状なし，浮腫なし，両側肺聴診により異常なし，平坦・軟腹部，腹部圧痛なし，腸音ありであった．主な臨床検査値は，白血球数（WBC）1.4 x 10^3/mm^3（基準値：4.5～11.5），ヘモグロビン（Hgb）9.4 g/dL（基準値：14～18），ヘマトクリット（Hct） 27.6%（基準値：40～54），血小板数 196 x 10^3/mm^3，好中球数 0.9 x 10^3/mm^3（基準値：2.3～8.6），絶対好中球数 900，血中尿素窒素（BUN）24 mg/dL（基準値：5～20），クレアチニン 2.34 mg/dL 及び eGFR27 mL/min/1.73 m^2 であった．血液及び尿培養陰性，胸部 X 線で急性の異常は認められなかった．治療のため腎臓調整用量のバンコマイシン，ピペラシン・タゾバクタム，エノキサパリン，積極的な補液投与，顆粒球コロニー刺激因子投与及びロイコボリンが継続投与された．

同年* 9 月 15 日，主な臨床検査値は，メトトレキサート濃度 1.2 x 10^{-7} mol/L，WBC 1.3 x 10^3/mm^3, Hgb 8.8 g/dL, Hct 25.5%, 血小板数 279 x 10^3/mm^3 及び好中球数 0.7 x 10^3/mm^3 であった．

同年* 9 月 16 日，主な臨床検査値は，メトトレキサート濃度 1.4 x 10^{-7} mol/L，WBC 2.6 x 10^3/mm^3，Hgb 8.8 g/dL，Hct 25.5%，血小板数 360 x 10^3/mm^3，好中球数 1.4 x 10^3/mm^3，BUN 19 mg/dL，クレアチニン 2.22 mg/dL 及び eGFR 29 mL/min/1.73 m^2 であった．

同年* 9 月 19 日，主な臨床検査値は，WBC 22 x 10^3/mm^3，クレアチニン 1.81 mg/dL 及びメトトレキサート濃度 7 x 10^{-8} mol/L であった．熱はなく，タゾバクタムナトリウム・ピペラシンナトリウムの静脈内投与ではなく，抗生剤アモキシシリン・クラブラン酸の経口投与を受けた．ロイコボリンは中止された．本事象は，回復したと判断され，自宅退院となった．

発熱性好中球減少症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，本事象と治験薬との関係を「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：16-0390

重篤な有害事象：心停止，呼吸不全，痙攣

本被験者 16-0390 は，1[redacted] 歳アジア人男性であり，20[redacted] 年 10 月 31 日，OP-07 最終投与 4 日後，生命を脅かすと考えられる心停止及び呼吸不全，並びに発作を発現し，入院延長となった．本被験者は，前駆 B 細胞急性リンパ芽球性白血病（ALL）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．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

病歴は，前駆 B 細胞 ALL，腎機能障害，クロストリジウム・ディフィシレ腸炎，しぶり及び発熱であった．

併用薬は，6-メルカプトプリン，ビンクリスチン，メトトレキサート，フロセミド，メトロニダゾール，ロイコボリン，オンダンセトロン，sevelamer carbonate，オキシコドン，炭酸カルシウム，硫酸マグネシウム，ジフェンヒドラミン，セフトリアキソン，アセトアミノフェン及びグルコン酸カルシウムであった．

同年* 10 月 13 日，ALL 管理のためのメトトレキサート 5 g/m^2 の投与後，小児集中治療室に入院を要する腎不全が発現した．

同年* 10 月 14 日，顔面感覚異常及び両手テタニーが発現した．臨床検査の結果，低カルシウム血症が明らかとなり，塩化カルシウム及びグルコン酸カルシウムが投与された．

同年* 10 月 15 日，臨床検査の結果，低ナトリウム血症及び低カリウム血症（ナトリウム 130[前回の値：137]及びカリウム 2.6）であった（基準値及び単位の提供なし）．

同年*10 月16 日，小児集中治療室に転送された．臨床検査値は，カルシウム4.9 及びイオン化カルシウム 0.72 であり，心電図（EKG）によりQTc 間隔延長507 が認められた．

同年* 10 月 16 日，メトトレキサート濃度は 58.38 μmol/L（基準値：0.00～0.04）であったが，OP-07 を 3,700 U 投与したことにより，メトトレキサート濃度は 8.32 μmol/L に低下した．

同年*10 月19 日，透析後に2 回目の OP-07（4,000 U）が投与され，同年*10 月27日には 3 回目の投与（3,430 U）が行われた．

同年* 10 月 27 日，臨床検査結果により，低マグネシウム血症が明らかになった．

同年* 10 月 31 日，心室性頻脈／心室細動停止後，心電図により QTc 間隔 406 が認められ，ごく局所的な心エコー（ECHO）により左心室機能の軽度低下（左室駆出率（LVEF）53.2%（基準値：> 55%））が認められたが，心外膜液は認められなかった．蘇生後わずかな痙攣が 2 回発現した．

同年*10 月31 日，3:00 am 頃，本被験者は安定していたものの覚醒しており，がんの診断に不安を示していた．テタニー様痙攣が手に発現した．約30 分後の臨床検査結果は，メトトレキサート濃度 0.21 μmol/L，カリウム 2.6 mEq/L（基準値：3.5～5.3），クレアチニン 1.56 mg/dL（基準値：≦1.34），マグネシウム 1.1 mg/dL（基準値1.6～2.3），吸入酸素 21%，静脈血pH7.63（基準値：7.32～7.43），静脈血 pCO_2 42 mmHg（基準値：38～50）及び静脈血pO_2 29 mmHg（基準値：35～45）であった．4:00 am 頃，心室性頻脈が認められた．5:30 am 頃，不安の治療のためにジアゼパム 5 mg が経口投与された．05:40 am，無呼吸となり，酸素飽和度は 74%に低下した．心室性頻脈／心室細動が認められ，5:41 am

＊新薬承認情報提供時に置き換え

に心停止となった．直ちに心肺蘇生法が開始され，本被験者が挿管されていた 12 分の間にアドレナリンが 5 回投与され，除細動が 3 回行われ，効果が示された．5:55 am，脈拍正常及びかん流にて自発心調律が認められた．蘇生後のバイタルサインは，血圧 146/75 及び心拍数 96，胸部 X 線では気管内チューブ留置が確認されたが異常なしだった．臨床検査結果は，静脈血 pH 6.78，静脈血 pCO_2 95 mmHg 及び静脈血 pO_2 43 mmHg であった．緊急に頭部，胸部，腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンが実施された．CT スキャンの直前に継続時間 10 秒の短い発作が起き，ロラゼパム 2 mg の静脈内投与による治療がなされた．CT スキャンの結果は正常，神経学的検査結果は反応なし，瞳孔の拡張は均一で緩慢反応，刺激に対し除脳硬直ありであった．小児血液腫瘍担当医は，発作活動は低酸素障害による疑いありと指摘したが，神経学的検査は，心停止の直後に実施されたので，発作の原因は特定できなかった．48 時間以内の損傷の評価のため磁気共鳴画像が予定された．神経保護効果を有する低体温療法が開始された．その後，発作の発現はなかった．発作の治療には，ホスフェニトイン及びレベチラセタムが投与された．心停止前の心室性頻脈は重大であったと判断された．アシドーシスが心臓の異所性興奮に至るという仮説がなされたが，その機序は明らかではない．また，カリウム及びマグネシウムの低値が，心臓の易刺激性に起因するか否かについても明らかではない．血圧は回復し，昇圧薬は不要であった．心機能は，軽度から中等度に低下し，収縮機能が 20 台後半になったためミルリノンの投与開始となった．8:56 am の臨床検査結果は，動脈血 pH 7.62（基準値：7.35～7.45），動脈血 pCO_2 32 mmHg（基準値：35～45）及び動脈血 pO_2 217 mmHg（基準値：80～95）であった．9:10 am の臨床検査結果は，マグネシウム 2.1 mg/dL，カリウム 2.7 mEq/L 及びクレアチニン 1.63 mg/dL であった．追加の治療薬は，ドパミン，硫酸マグネシウム，リドカイン，塩化カリウム，グルコン酸カルシウム，重炭酸ナトリウム及びフェンタニルであった．発作は回復，心停止及び呼吸不全は後遺症を伴う回復と判断された．人工呼吸器は継続された．

同年* 11 月 1 日，ECHO では，左心室機能に顕著な変化は認められなかった（LVEF 51.8%）．心電図にて QTc 間隔延長が 488 ms 超が認められた．CT スキャンにて可逆性後白質脳症症候群（PRES）の右頭頂後頭と比較し左頭頂後頭がわずかに低吸収域の PRES の変化の可能性が認められた．その他の梗塞又は急性出血は認められなかった．

同年* 11 月 2 日，興奮が見られ，闘争的であったため，レベチラセタムの減量を行い，抗てんかん薬をトピラマートに変更した．夜間にロラゼパムが投与され，本被験者は落ち着いた．

同年* 11 月 3 日 7:15 am，臨床検査値は，21%酸素吸入下で静脈血 pH 7.43，静脈血 pCO_2 39 mmHg，静脈血 pO_2 38 mmHg であった．10:00 am の臨床検査結果は，マグネシウム 1.6 mg/dL，カリウム 4.0 mEq/L 及びクレアチニン 0.83 mg/dL であった．身体検査で酸素

＊新薬承認情報提供時に置き換え

飽和度 100%にて室内気吸入時での抜管が確認された．断続的に血圧の高値が続いた（161/106 及び 143/73）．特に興奮時には高血圧となった．覚醒しており，意識ある状態であったが，構語不能，常に指示に従うことはできなかった．侵害刺激に対して左脚の屈曲反射があったが，完全な随意屈曲も認められた．その他の四肢は全て十分な強度で対称に且つ反射的に動いた．小児神経医は，心停止後に通常見られる脳症が発現している疑いがあると判断した．PRES が疑われたが，CT スキャンでは確証が得られなかった．神経系作用薬による併用療法が脳症の原因因子であった可能性が考えられた．脳波の再検査では発作の焦点は認められず，若干の改善が認められた．血圧の目標値は，虚血性イベントの発現有無によって異なった．虚血性イベントが発現した場合は，脳かん流圧を維持する必要があった．一方，PRES は高血圧が原因で悪化する可能性があった．虚血障害とメトトレキサートに起因する損傷及び高血圧性脳症の関連性について説明するために心停止後 7 日以内の MRI 実施が推奨された．

また，　同年* 11 月 3 日，ECHO の再検査では，心臓が構造的に問題のないこと及び基準内低値の LVEF（55.1%）が示され，心停止以降の全体的な改善が認められたが，3 ヵ月前の状態には戻っていなかった．リドカインは 1 日前に中止していた．ミルリノンは強心剤として継続された．QT 間隔延長が以前から発症していたか否かは不明であった．電解質は正常になりつつあり，クレアチニン値の改善も認められた．以降の異所性興奮は認められなかった．追加薬剤は，デクスメデトミジン，アテノロール，ピリドキシン，ラベタロール及びミダゾラムであった．

心停止及び呼吸不全は，生命を脅かす事象のため重篤と判断された．痙攣は入院期間延長に至ったために重篤と判断された．治験責任医師は，各事象は治験薬との関係を「関連あるかもしれない」，心停止及び呼吸不全の Grade 4（生命を脅かす），痙攣を Grade 2（中等度）と判断した．

報告者は，因果関係を「関係あるかもしれない」と評価した．

被験者番号：16-0426

重篤な有害事象：痙攣，肺炎

本被験者 16-0426 は，6[redacted] 歳白人女性であり，20[redacted] 年 2 月 12 日，OP-07 投与 2 日後，生命を脅かす発作を発現し，　同年*2 月22 日，医学的に重要な院内肺炎を発現した．本被験者は，右外側脛骨にステージ I（T1N0M0）のハイグレード骨肉腫を有し，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* 2 月 10 日及び　同年* 2 月 16 日，OP-07 を 2,725 U 投与した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

病歴は，右外側脛骨のハイグレード骨肉腫，好中球減少性発熱，抗腫瘍療法による潰瘍性粘膜炎，化学療法に伴う血小板減少症，低カリウム血症，胸やけ，タバコ使用障害及びツベルクリン反応陽性であった．

併用薬は，アセトアミノフェン，ダルテパリン，デキサメタゾン，グラニセトロン，ロイコボリン，リドカイン，ロラゼパム，メトトレキサート，オキシコドン，塩化マグネシウム，オメプラゾール，ポリエチレングリコール，塩化カリウム，プロクロルペラジン，センナ・ジオクチルソジウムスルホサクシネート，重炭酸ナトリウム，塩化ナトリウム，ジフェンヒドラミン・リドカイン・アルミニウム／マグネシウム・シメチコン，メトプロロール酒石酸塩，ナイスタチン及び化学療法剤（ドキソルビシン，シスプラチン，メトトレキサート）であった．

同年* 2 月 7 日，患肢温存の一環として，大量メトトレキサート療法のために入院となった．メトトレキサート点滴静脈内投与の間，不注意で炭酸水素ナトリウムが点滴投与されなかったため酸性尿となり尿量が減少した．また，著しくクレアチニン値が悪化し，急性腎障害が発現した．メトトレキサート点滴静脈内投与 24 時間後，メトトレキサート濃度は 819.55 μmol/L（目標値<50 μmol/L）となり，高用量のロイコボリンの投与が開始された（3 時間ごとに 500 mg/m^2）．

同年* 2 月 10 日，OP-07 を 2,725 U 投与し，メトトレキサート濃度は 24 時間以内に 64.21 μmol/L に低下した．

軽度の粘膜炎，下痢，錯乱及び低頻度のミオクローヌス性単収縮などの重大な副作用が始まった．

同年* 2 月 12 日，心臓モニターにアーチファクト又は心室性頻脈の疑いが認められ，看護スタッフが本被験者を確認したところ，前のめりになってよだれを垂らしていた．脳卒中患者運搬チームに連絡が取られ，徐々に本被験者は更に覚醒してきたが，コミュニケーションはとれず，指示に従うことはできなかった．そのすぐ後に約 2 分間継続したミオクローヌス活動を特徴とする発作が発現し，全身性強直性間代性発作とされた．バイタルサインは，血圧 132/94 mmHg，鼻カニューレ 2L で酸素飽和度 88%であった．酸素はその後鼻カニューレ 6L に流量を増加させた．心電図記録に発作活動に起因するアーチファクトが認められた．治療には，ジアゼパムが静脈内投与され，発作活動は中断した．また，負荷用量のレベチラセタムの静脈内投与も行われた．発作活動後のバイタルサインは，体温 37.0℃，呼吸数 19/分，収縮期血圧 148/132 mmHg，人工呼吸器使用下での酸素飽和度 99%であった．脳神経検査では，眼球彷徨，自発的な開眼継続不可であった．これらの所見は脳の両側の機能障害によるものであった．嘔吐が発現したため，気道保護及び頭部コンピュータ断層撮影（CT）実施のために挿管及び鎮静が必要と考えられた．直ちに頭部 CT 及び磁気共鳴画像（MRI）が実施され，所見は，メトトレキサート脳症と同様であっ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

た．腰椎穿刺も実施されたが，感染性髄膜炎の兆候は認められなかった．臨床検査値は，白血球数（WBC）9.0 x 10^3/μL（基準値：3.8～10.5），ヘモグロビン 10.5 g/dL（基準値：1.6～15.6），ヘマトクリット 31%（基準値：34～46），血小板数 194 x 10^3/μL（基準値：160～370）及び国際標準化比 1.3 秒であった．血液生化学検査結果は，ナトリウム138 mmol/L（基準値：135～144），カリウム 3.6 mmol/L（基準値：3.5～4.6），クレアチニン 3.2 mg/dL（基準値：0.55～1.05），血中尿素窒素 44 mg/dL（基準値：7～20），アルブミン 2.3，マグネシウム 1.5 mg/dL（基準値：1.7～2.3），トロポニン 0.02，アルカリホスファターゼ 235，アラニン・アミノトランスフェラーゼ 189，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 54（基準値及び測定単位の提供なし）であった． 同年* 2 月 13 日，2 回目の強直性間代性発作が発現し約 30 秒から 1 分継続した．発作は自己限定的であったが，発作活動後にロラゼパムが投与され，発作は，回復したと考えられた． 同年* 2 月 14 日，挿管された鎮静状態の本被験者に脳電図（EEG）が実施され，EEG 検査中，鎮静状態及び反応が薄い背景活動の徐波化を伴う異常活動が認められた．この異常活動は，代謝毒性，無酸素症，感染症又は発作後の経過に関連する可能性のある神経生理的機能障害である．検査中，臨床的攣縮が断続的に認められたが，EEG に相関するものではなく，EEG の背景の変化は認められなかった．また，検査中，限局性の遅れ，てんかん型放電及び発作活動のある領域は認められなかった．

同年* 2 月 16 日，メトトレキサート濃度は，上昇のまま 8.32 μmol/L であり，2 回目の OP-07 を 2,725 U 投与した．メトトレキサート濃度は，24 時間以内に 0.93 μmol/L に低下した．48 時間後，抜管が行われ，集中治療室から一般病棟に転送され，ゆっくりと改善を続けた．

同年* 2 月 22 日，低酸素症，軽度の発熱，譫妄及びミオクローヌス活動の増加が認められ臨床的に状態が悪化した．再度行われた頭部 CT では，急性の変化は認められなかった．EEG により，中等度から重度の異常が認められ，デルタ～中間シータ帯域に明らかな側性化又はてんかん型放電を伴わない非反応性の背景の徐化が認められ，びまん性且つ持続的な両半球機能障害が示唆された．胸部 X 線にて院内肺炎が確認された．胸部 X 線の結果，肺水腫の悪化及び両肺底部の斑状の混濁が確認され，これらは無気肺又は誤嚥の併発の可能性を示すものであった．WBC のピーク値は 9.6 x 10^3/μL であった．治療には，バンコマイシン，ピペラシリン及びタゾバクタムが静脈内投与された．また，会陰蜂窩織炎及び酵母菌感染が発現し，治療のために局所ステロイド及び抗真菌薬（詳細情報の提供なし）が使用された．

同年* 2 月 29 日，胸部X 線にて右内側基底及び右肺上葉の前区に持続する限局性の混濁と持続する少量の胸水を伴う肺水腫の著しい改善が認められた．これらの所見は，無気肺又は肺炎の残存を示している可能性を示していた．クレアチニン値はピーク値の 4.8 mg/dL から 2.0 mg/dL まで緩徐に改善し，精神状態はベースラインまで回復した．また，

＊新薬承認情報提供時に置き換え

積極的な電解質の補充が必要とされた（カリウム 2.8 mmol/L）．　同年* 3 月 1 日，院内肺炎は回復したと判断された．退院時の投薬は，経口ロイコボリン，カリウム及びマグネシウムであり，同日，自宅に退院となった．

発作は，生命を脅かす事象である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 4（生命を脅かす）と判断した．院内肺炎は，医学的に重要な事象であったため，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 3（重度）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：16-0431

重篤な有害事象：貧血

本被験者 16-0431 は，8[redacted] 歳白人男性であり，20[redacted] 年 4 月 3 日，OP-07 投与 24 日後，貧血を発現した．本被験者は，最近，大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫と診断され，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 10 日，OP-07 を 4,400 U 投与した．

病歴は，高血圧，右眼球の外転を伴う第四脳神経麻痺，基底細胞癌，B 細胞性非ホジキンリンパ腫，中枢神経系リンパ腫，僧帽弁逸脱，ステージ III 慢性腎疾患，良性前立腺肥大，アレルギー性鼻炎，複視，再発腎結石症，僧帽弁修復，前立腺摘除，ヘルニア修復，両側腎臓ステント留置，右胸ポート留置，脳生検及び多発性腎結石除去であった．

併用薬は，アスピリン，アゼラスチンスプレー式点鼻薬，ロラタジン，デキサメタゾン，魚油，フルチカゾンスプレー式点鼻薬，テラゾシン，プレガバリン，オオバコ，メトプロロール，重炭酸ナトリウム，アムロジピン，クロトリマゾール，レベチラセタム，pantoprazole，ゾルピデム及びラベタロールであった．

同年* 4 月 3 日，14 回目の放射線療法のため病院を受診した．その際，全身脱力，浮動性めまい及び不安定を訴えた．当初のバイタルサインは，血圧（BP）67/46 mmHg 及び脈拍数（PR）82 であった．手動の血圧計による立位の BP は 76/44 mmHg であった．精査及び治療のため，救急科に紹介された．救急科到着時の関連する所見は，体温 97，BP 範囲 105～136/61～98 mmHg，PR 範囲 70～86，呼吸数（RR）16，室内気吸入時酸素飽和度（O_2 SAT）99%，起立時バイタルサイン陽性，不安定及び軽度の両足の浮腫であった．数日間の脱力の既往により入院となったが，本被験者はこの日はこれまでに最もつ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

らく感じると説明した．胸痛，呼吸困難，動悸，頭痛，悪心及び嘔吐はなかった．その他に排便後に少量の血便（3 日間）が認められた．臨床検査結果は，ヘモグロビン（Hgb）9.1 g/dL（基準値：13.0～17.5），血小板（Plt）29,000/mm^3（基準値：140～450）及び便潜血陽性であったため，テレメトリーユニット（心電図モニター付き病室）に入院となった．その他の関連する臨床検査値及び診断所見は，白血球数（WBC）3.9 x 10^3/mm^3（基準値：4.5～11.0），赤血球数（RBC）2.98 x 10^6/mm^3（基準値：4.50～6.00），ヘマトクリット（Hct）26.1%（基準値：40.0～52.0），プロトロンビン時間（PT）11.3 秒（基準値：9.6～12.7），部分トロンボプラスチン時間（PTT）29.0 秒（基準値：23.5～36.9）及び国際標準化比（INR）1.0，グルコース 121 mg/dL（基準値：70～110），血中尿素窒素（BUN）43.9 mg/dL（基準値：5～21），クレアチニン 1.86 mg/dL（基準値：0.60～1.20），ナトリウム 141 mEq/L（基準値：135～145），カリウム 4.3 mEq/L（基準値：3.5～5.0）及びトロポニン I 0.01 ng/mL（基準値：0.04～0.80）であった．その後の診断検査結果は，尿検査陰性，心電図検査では ST-T 波変動なしで洞調律異常なし，胸部 X 線検査では，右側横隔膜挙上ありであった．

治療には，生理食塩水（NS）300 cc の急速静脈注入に続き，NS 75 mL/hr 及びデキサメタゾンの投与が 3 回／日から 2 回／日に減量して投与された．アスピリン，メトプロロール及びテラゾシンの投与は継続された．その日の夜，バイタルサインは，仰臥位 BP 118/69，PR 60，座位 BP 127/59，PR 60，立位 BP 105/30 台，PR 69 であった．また，BP 範囲 140～149/60～71 mm/Hg，PR 範囲 69～70 及び O_2 SAT 97%（酸素 2L）であった．

当初の所見は，改善しつつある低血圧，血小板減少症，腎機能障害，ステージ III 慢性腎疾患，貧血に伴う脱力及び癌に伴う胃腸出血であった．

同年* 4 月 4 日，1 U の濃厚赤血球輸血及び静脈内輸液に対して良好に反応し，Hgb は 10.4 g/dL に上昇し，頭部ふらふら感及び浮動性めまいの症状は完全に回復した．バイタルサインは，体温 98.4，BP 範囲 141～149/75～92 mmHg，PR 範囲 70～73，RR 範囲 16～20 及び O_2SAT 99%であった．更なる臨床検査の結果は，WBC 3.4 x 10^3/mm^3，RBC 3.49 x 10^6/mm^3，HCT 30.2%，plt 23 x 10^3/mm^3，グルコース 77 mg/dL，BUN 36 mg/dL，クレアチニン 1.67 mg/dL，ナトリウム 146.0 mEq/L 及びカリウム 4.0 mEq/L であった．治療として NS 75 mL/hr 静脈注入の継続及び血小板 1 U が投与された．直腸出血の評価のための外科受診により，活動性の出血を伴わない直腸周囲 3 箇所の皮膚紅斑，刺激感，潰瘍が明らかになった．治療には，バシトラシン軟膏が用いられた．腎臓医受診時の所見は，体液量減少に伴う急性腎不全及びクレアチニン値が 1.86 から 1.67 mg/dL 減少し緩徐に回復しつつある急性腎尿細管壊死，B 細胞性リンパ腫の再発及び最近の放射線治療，直腸出血に伴う悪性腫瘍におそらく関連すると思われる汎血球減少症であった．入院は継続したが，貧血は回復したと判断された．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同年*4月5日，バイタルサインはBP 149/88 mmHg，PR 71，RR 20，体温98.1にて安定し，歩行可能であった．関連する臨床検査値は，WBC 3.3 x 10^3/mm^3，RBC 3.12 x 10^6/mm^3，Hgb 9.3 g/dL，Hct 27.1%，plt 50 x 10^3/mm^3，PT 12.1秒，PTT 28.7秒，INR 1.1，BUN 32 mg/dL及びクレアチニン1.78 mg/dLであった．本被験者の状態は引き続き安定しており，自宅に退院となった．

貧血は，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，治験薬との関係を「関連なし」，Grade 2（中等度）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：16-0431

過敏症に関する重篤な有害事象：血尿

本被験者16-0431は，8[redacted]歳白人男性であり，20[redacted]年3月22日，OP-07投与12日後，血尿を発現し，入院となった．本被験者は，血尿を有していた．最近，中枢神経系リンパ腫と診断され，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10日，OP-07を4,400 U投与した．

病歴は，高血圧，右眼球の外転を伴う第四脳神経麻痺，基底細胞癌，B細胞性非ホジキンリンパ腫，中枢神経系リンパ腫，僧帽弁逸脱，ステージIII慢性腎疾患，良性前立腺肥大，アレルギー性鼻炎，複視，再発腎結石症，僧帽弁修復，前立腺摘除，ヘルニア修復，両側腎臓ステント留置及び右胸ポート留置であった．
併用薬は，アスピリン，アゼラスチン，ロラタジン，デキサメタゾン，魚油，フルチカゾン，テラゾシン，プレガバリン，オオバコ，メトプロロール，重炭酸ナトリウム，アムロジピン，クロトリマゾール，レベチラセタム，pantoprazole，ゾルピデム及びラベタロールであった．

同年*3月22日，4回目の放射線治療後，緊急治療室を受診し，（下着に血痕が認められた）血尿，頻尿及び夜間頻尿を発現していたため入院となった．発熱及び悪寒の訴えはなかった．ただし，最近の既往として化学療法が原因と考えられる血小板減少症が認められた．バイタルサインは，98.2°F（36.8℃），心拍数69，呼吸数18及び血圧131/68 mmHgであった．尿検査にて少量の鮮血が認められた．臨床検査結果は，ヘモグロビン（Hgb）10.3 g/dL（基準値：13.0～17.5），ヘマトクリット（Hct）30.3%（基準値：40.0

＊新薬承認情報提供時に置き換え

～52.0），血小板 51 x 10^3/mm^3（基準値：140～155），プロトロンビン時間（PT）12.2 秒（基準値：9.6～12.7），部分トロンボプラスチン時間（PTT）28.2 秒（基準値：23.5～36.9），国際標準化比（INR）1.1，血中尿素窒素（BUN）49 mg/dL（基準値：5～21）及びクレアチニン 2.40 mg/dL （基準値：0.60～1.20）であった．

同年* 3 月 23 日，血尿の発現は 1 回のみであり，無症状が続いた．診断検査は，腎臓及び膀胱超音波検査では，以前確認された両側の非定型嚢胞性腫瘤が確認され，腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）では左尿管末端に水腎症の兆候を伴わない 3 mm の石灰化部分及び散在性の肺結節が認められた．治療として静脈内補液及び心モニタリングが行われた．

同年* 3 月 24 日，一過性の血尿は，ストレスによるものと考えられ，細胞要素の安定が見られ，その他の症状は認められなかった．臨床検査結果は，Hgb 10.1g/dL，Hct 29.2%，血小板 51 x 10^3/mm^3，BUN 42 mg/dL 及びクレアチニン 2.11 mg/dL であった．血尿は回復したと判断され，自宅に退院となった．

血尿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，治験薬との関係を「関連なし」，Grade 1（軽度）と判断した．

治験依頼者は，医学的レビューにより，OP-07 投与と事象の時間的関連性から，血尿を潜在性Ⅲ型過敏症と判定した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え