2.7.6.5 【国外試験】腎機能が正常な被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした OP-07 の薬物動態試験（試験番号：PR001-CLN-005）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.5.1-1 に示した.

表 2.7.6.5.1-1 試験方法の概要（次頁に続く）

項 目	内 容
治験課題名	腎機能が正常な被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした OP-07 の薬物動態試験
治験の目的	(1) 腎機能の異なる被験者（腎機能が正常な被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者）におけるグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（以下，グルカルピダーゼ）の薬物動態パラメータを評価する (2) グルカルピダーゼが未変化体として尿中排泄されるかどうかを評価する (3) グルカルピダーゼの薬物動態が腎機能障害による影響を受けるかどうかを評価する (4) OP-07（グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤）の安全性及び忍容性を確認する
治験デザイン	健康な男女の被験者 8 名及び腎機能障害を有する男女の被験者 4 名に対して，OP-07 を 50 U/kg の用量で静脈内投与する非盲検，単施設での薬物動態試験.
治験の種類	薬物動態試験
対象	対象： 18 歳以上の男女で，腎機能が正常な（算出クレアチニンクリアランス（Creatinine clearance：CrCl）が 80 mL/min を超える）被験者，又は重度の腎機能障害（算出 CrCl が 30 mL/min 未満）を有する被験者 選択基準（腎機能が正常な被験者）： 以下の全ての条件を満たす者を対象とした. (1) 18 歳以上の男女で，本試験への参加について，文書による同意が得られた被験者 (2) 算出 CrCl が 80 mL/min を超える被験者 選択基準（腎機能障害を有する被験者）： 以下の全ての条件を満たす者を対象とした. (1) 18 歳以上の男女で，本試験への参加について，文書による同意が得られた被験者 (2) 算出 CrCl が 30 mL/min 未満の被験者 除外基準（腎機能が正常な被験者）： 以下の項目のいずれかに該当する者は除外した. (1) 指定された治験審査委員会が確立した基準を用いて，本試験への参加について，文書による同意を得ることができないと治験責任医師が判断した被験者 (2) 本試験の治験薬投与前 30 日以内に他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた被験者 (3) 重大な心機能障害がある（クラス 3 又は 4 の心不全，活発な不整脈，不安定冠動脈疾患，最近の心筋梗塞等）又は重大な肺機能障害がある（慢性閉塞性肺疾患，肺気腫等）被験者 (4) 肝機能検査，腎機能検査，又は血液学的検査の結果が基準値から逸脱している被験者 (5) 細菌又はウイルスに感染している被験者

表 2.7.6.5.1-1 試験方法の概要（続き）

対象	(6) 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠可能な女性（閉経後 1 年以上経過している又は子宮摘出術を受けている，のいずれの条件にも該当しない女性）の場合は，避妊法に関するガイドラインに従うことができない，又は，従う意思がない被験者．容認できる避妊法には以下が含まれた：ホルモン法（経口避妊薬，Depo-Provera®，Norplant®等），子宮内デバイス，ダブルバリア法及び両側卵管結紮術． (7) 治験実施計画書に規定した許容される予防薬（経口避妊薬，マルチビタミン，甲状腺ホルモン補充療法，ホルモン（エストロゲン及び/又はプロゲステロン）補充療法，低用量アスピリン（心疾患の既往がない場合））以外の薬剤を使用している被験者 (8) 1 日 10 本を超えて喫煙している，又は違法薬物を使用している被験者 除外基準（腎機能障害を有する被験者）： 以下の項目のいずれかに該当する者は除外した． (1) 指定された治験審査委員会が確立した基準を用いて，本試験への参加について，文書による同意を得ることができないと治験責任医師が判断した被験者 (2) 本試験の治験薬投与前 30 日以内に他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた被験者 (3) 重大な心機能障害がある（クラス 3 又は 4 の心不全，活発な不整脈，不安定冠動脈疾患，最近の心筋梗塞等）又は重大な肺機能障害がある（慢性閉塞性肺疾患，肺気腫等）被験者 (4) 米国国立がん研究所の共通毒性基準（National Cancer Institute Common Toxicity Criteria：NCI-CTC）の定義に基づき，Grade 2 以上の肝機能検査結果を有する被験者 (5) ヘモグロビン濃度が 9 g/dL 未満（輸血による維持を要する），白血球数が 2,500/mm^3 を超える，又は血小板数が基準値から逸脱している被験者 (6) 細菌又はウイルスに感染している被験者 (7) 何らかの手段による透析（腹膜又は血液透析）を受けている被験者 (8) グルカルピダーゼの腎クリアランスの評価のため，尿サンプルの適切な採取が可能となるだけの十分な尿が生成されていない被験者 (9) 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠可能な女性（閉経後 1 年以上経過している又は子宮摘出術を受けている，のいずれの条件にも該当しない女性）の場合は，避妊法に関するガイドラインに従うことができない，又は，従う意思がない被験者．容認できる避妊法には以下が含まれた：ホルモン法（経口避妊薬，Depo-Provera®，Norplant®等），子宮内デバイス，ダブルバリア法及び両側卵管結紮術． (10) 重度の腎機能障害の治療，又は重度の腎機能障害と一般的に関連する合併症（高血圧，糖尿病，高コレステロール血症等）の治療のために長期的に用いられる薬剤以外の薬剤を使用している被験者．治験実施計画書に規定した予防薬（経口避妊薬，マルチビタミン，甲状腺ホルモン補充療法，ホルモン（エストロゲン及び/又はプロゲステロン）補充療法，低用量アスピリン（心疾患の既往がない場合））については許容した． (11) 1 日 10 本を超えて喫煙している，又は違法薬物を使用している被験者
被験者数	計画時：腎機能が正常な被験者 8 名， 　　腎機能障害を有する被験者 4 名　　合計 12 名 解析時：腎機能が正常な被験者 8 名， 　　腎機能障害を有する被験者 4 名　　合計 12 名
投与方法・投与量及び投与期間	被験薬： OP-07 を 50 U/kg の用量で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 2.7.6.5.1-2 に示した．

表 2.7.6.5.1-1 試験方法の概要（続き）

評価項目	薬物動態： 血清中及び尿中グルカルピダーゼ濃度を測定し，算出された薬物動態パラメータにより，薬物動態を評価した． 安全性： 有害事象，12 誘導心電図，バイタルサイン，身体検査所見，臨床検査値及び抗グルカルピダーゼ抗体により安全性を評価した．
解析方法	薬物動態： (1) サンプル採取，並びに血清中及び尿中グルカルピダーゼ濃度の測定 全被験者を対象に，グルカルピダーゼの血清中濃度推移の評価を行った．OP-07 の静脈内投与開始前，5 分間の投与終了後，投与開始から 0.25，0.5，1，2，4，6，8，12，18，24，48，72 及び 96 時間後の時点で，各 7 mL の血液サンプルを採取した．2 種類の測定法，すなわち，酵素法（OP-07 の酵素活性に基づく測定法）及び酵素結合免疫吸着測定法（Enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）（グルカルピダーゼ濃度を定量する測定法）を用いて，血清中グルカルピダーゼ濃度を測定した． グルカルピダーゼの尿中排泄は，投与開始から 0～2 時間，2～4 時間，4～8 時間及び 8～24 時間（蓄尿）に得られた尿サンプルを用いて評価した．グルカルピダーゼ未変化体の尿中濃度について，ELISA のみを用いて測定した． (2) 薬物動態解析 酵素法及び ELISA のそれぞれから得られたグルカルピダーゼの血清中濃度を用いて，ノンコンパートメント法により，全被験者について以下の薬物動態パラメータを算出した． ・最高血清中濃度（C_{max}） ・最高血清中濃度到達時間（t_{max}） ・最終定量可能時点までの血清中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tz}$） ・無限大時間まで外挿した血清中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$） ・消失速度定数（λ_z） ・消失半減期（$t_{1/2}$） ・クリアランス（CL） ・定常状態での分布容積（$V_{d,ss}$） 被験者番号 02 を除く全被験者で，尿サンプル中のグルカルピダーゼ濃度は全て定量下限未満であった．被験者番号 02 においてのみ，グルカルピダーゼの尿中排泄量（Ae）及び尿中排泄率（Ae%）を評価した． (3) 薬物動態パラメータの統計解析 酵素法及び ELISA のそれぞれから得られた C_{max}，$AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，及び $t_{1/2}$ の自然対数変換値について分散分析（Analysis of variance：ANOVA）を行った．各薬物動態パラメータについて，腎機能が正常な被験者の平均値に対する重度の腎機能障害を有する被験者の平均値の比を算出した．また，情報提供のみを目的として，平均値の比の 90%信頼区間を算出した． 安全性： 被験者の登録時（Day 0）から試験完了時（Day 28）までの間に発現した有害事象について収集した．本試験中に有害事象は認められなかったため，有害事象の解析は実施しなかった． 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図パラメータについて，腎機能（正常又は重度の腎機能障害）及び評価時期別に，記述統計量を用いて要約した．個々の被験者における異常な臨床検査値及び身体検査所見について，一覧を作成した．全体及び腎機能別の抗グルカルピダーゼ抗体の発現割合について集計した．

表 2.7.6.5.1-1 試験方法の概要（続き）

医学専門家	[redacted]社（米国）
治験実施医療機関	[redacted]（米国） （治験責任医師：[redacted]）
治験期間	2004 年 7 月[redacted]日～2004 年 10 月[redacted]日

表 2.7.6.5.1-2　検査・観察・評価項目及びその時期

試験日	スクリーニング Day -14～-1*1	登録 Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 7	Day 14	試験完了 Day 28
試験の手順									
同意取得	X								
既往歴及び投薬歴	X								
身体検査	X	X							X
心電図*2	X								X
バイタルサイン*3	X	X*4	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査，血液生化学的検査及び電解質検査	X	X							X
尿検査	X	X							X
尿中薬物スクリーニング検査	X	X							
妊娠検査*5	X	X							
OP-07 投与*6		X							
グルカルピダーゼの薬物動態評価のための血清サンプル採取*7		X	X	X	X	X			
グルカルピダーゼの薬物動態評価のための尿サンプル採取*8		X	X						
有害事象の評価*9		X	X	X	X	X	X	X	X
抗グルカルピダーゼ抗体評価用の血清サンプル採取		X*10					X	X	X

＊1：スクリーニングは Day 0 前 14 日以内に実施した．
＊2：心電図は，仰臥位で 5 分間安静後に測定した．
＊3：バイタルサインには，血圧（座位で 5 分間安静後に測定），心拍数及び口腔温が含まれた．
＊4：Day 0 のバイタルサインは，ベースライン（投与開始前），並びに，投与開始から 5 分後，15 分後，30 分後，1 時間後及び 2 時間後に測定した．
＊5：妊娠検査は，妊娠可能な女性（閉経後 1 年以上経過している又は子宮摘出術を受けている，のいずれの条件にも該当しない女性）でのみ実施した．
＊6：OP-07 の用量（50 U/kg）は，投与当日の被験者の実際の体重を用いて算出した．
＊7：血清サンプルの採取は，投与開始前，5 分間の投与終了直後，並びに，投与開始から 0.25，0.5，1，2，4，6，8，12，18，24，48，72 及び 96 時間後に実施した．
＊8：尿サンプルの採取は，投与開始直前，並びに，投与開始から 0～2 時間，2～4 時間，4～8 時間及び 8～24 時間（蓄尿）に実施した．
＊9：有害事象の評価は，各薬物動態評価時点及び各フォローアップ来院時に実施した．
＊10：Day 0 のグルカルピダーゼ抗体評価用の血清サンプルは，ベースライン（投与開始前）に採取した．
引用元：5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 9.2-1

2.7.6.5.2　試験成績

2.7.6.5.2.1　被験者背景

2.7.6.5.2.1.1　被験者の内訳

本試験に登録された被験者は合計 12 名（腎機能が正常な被験者 8 名，腎機能障害を有する被験者 4 名）であった．全ての被験者が本試験を完了した．

2.7.6.5.2.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.2.1.2-1 に示した．

全 12 名の被験者のうち，9 名（腎機能が正常な被験者 6 名，腎機能障害を有する被験者 3 名）は男性，3 名（腎機能が正常な被験者 2 名，腎機能障害を有する被験者 1 名）は女性であった．被験者の年齢の範囲は 22～51 歳であり，腎機能が正常な被験者の平均年齢は 39 歳，腎機能障害を有する被験者の平均年齢は 41 歳であった．腎機能が正常な被験者の平均体重は 88.3 kg（範囲 : 67.4～114.7 kg），腎機能障害を有する被験者の平均体重は 89.2 kg（範囲 : 75.3～106.5 kg）であった．被験者の人種（自己報告による）は，9 名が黒人（腎機能が正常な被験者 6 名，腎機能障害を有する被験者 3 名），3 名が白人（腎機能が正常な被験者 2 名，腎機能障害を有する被験者 1 名）であった．

表 2.7.6.5.2.1.2-1　人口統計学的特性

項目	統計量	腎機能障害を有する被験者	腎機能が正常な被験者
年齢（歳）	n	4	8
	平均値	41	39
	標準偏差	7.8	10.2
	最小値	32	22
	中央値	41	42
	最大値	51	50
体重（kg）	n	4	8
	平均値	89.2	88.3
	標準偏差	15.74	18.44
	最小値	75.3	67.4
	中央値	87.5	83.4
	最大値	106.5	114.7
性別			
女性	n（%）	1 (25)	2 (25)
男性	n（%）	3 (75)	6 (75)
人種			
黒人	n（%）	3 (75)	6 (75)
白人	n（%）	1 (25)	2 (25)
民族			
ヒスパニック/ラテン系以外	n（%）	4 (100)	8 (100)

引用元：5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 14.1-1 から一部改変

被験者番号 12 を除き，腎機能が正常な被験者の中に，本試験への参加前に薬剤を使用していた被験者はいなかった．被験者番号 12 は，頭痛の治療のためアスピリンを使用していた．また，腎機能が正常な被験者の中に，本試験中に併用薬を使用した被験者はいなかった．

腎機能障害を有する被験者については，4 名全てが前治療薬及び併用薬を使用していた．前治療薬及び併用薬の使用理由のうち最も多かったのは高血圧（4 名）であり，次いで糖尿病（2 名），高コレステロール血症（2 名），悪心（2 名）及びサプリメント（2 名）であった．

2.7.6.5.2.1.3　治験実施計画書からの逸脱

本試験では，選択／除外基準又は治験薬投与に関連して，治験実施計画書からの逸脱が 3 件認められた．被験者番号 03（腎機能障害を有する被験者）は，スクリーニング時のヘモグロビン値が除外基準に該当する 8.4 g/dL であったが，治験依頼者の承認を得て本試験に登録された．被験者番号 04（腎機能が正常な被験者）は，スクリーニング時の算出 CrCl 値が 79.5 mL/min であり，選択基準を満たしていなかったが，治験依頼者の承認を得て本試験に登録された．被験者番号 06（腎機能が正常な被験者）では，投与液の調製時に，6 つのバイアルを誤った溶解液（5%ブドウ糖液）で混和したが，投与前に誤りに気付いたため，正しい溶解液（生理食塩水）で混和した別の 6 つのバイアルを投与に用いた．

上記の逸脱を除き，本試験は臨床面において治験実施計画書に従って実施された．

2.7.6.5.2.2　薬物動態の評価

本試験では，腎機能が正常な被験者及び腎機能障害を有する被験者におけるグルカルピダーゼの血清中薬物動態について，酵素法及び ELISA を用いて評価した．薬物動態パラメータの算出では，OP-07 の用量を 50 U/kg（114.5 μg/kg に相当），投与時間を 5 分間とした．ELISA はグルカルピダーゼに特異的な測定法であるため，ELISA から得られた結果を主解析結果として，試験結果の要約に用いた．

グルカルピダーゼ未変化体の尿中排泄は，ELISA のみを用いて検討した．被験者番号 02（腎機能障害を有する被験者）を除く全被験者で，グルカルピダーゼ未変化体の尿中濃度は定量下限（12 ng/mL）未満であった．被験者番号 02 では，投与開始から 0～2 時間及び 2～4 時間の尿サンプル中にそれぞれ 13.3 ng/mL 及び 15.0 ng/mL のグルカルピダーゼ未変化体が検出されたが，投与開始前，並びに投与開始から 4～8 時間及び 8～24 時間の時点では定量下限未満であった．被験者番号 02 におけるグルカルピダーゼ未変化体の Ae は 4.97 μg，Ae%は 0.000568%と算出された．

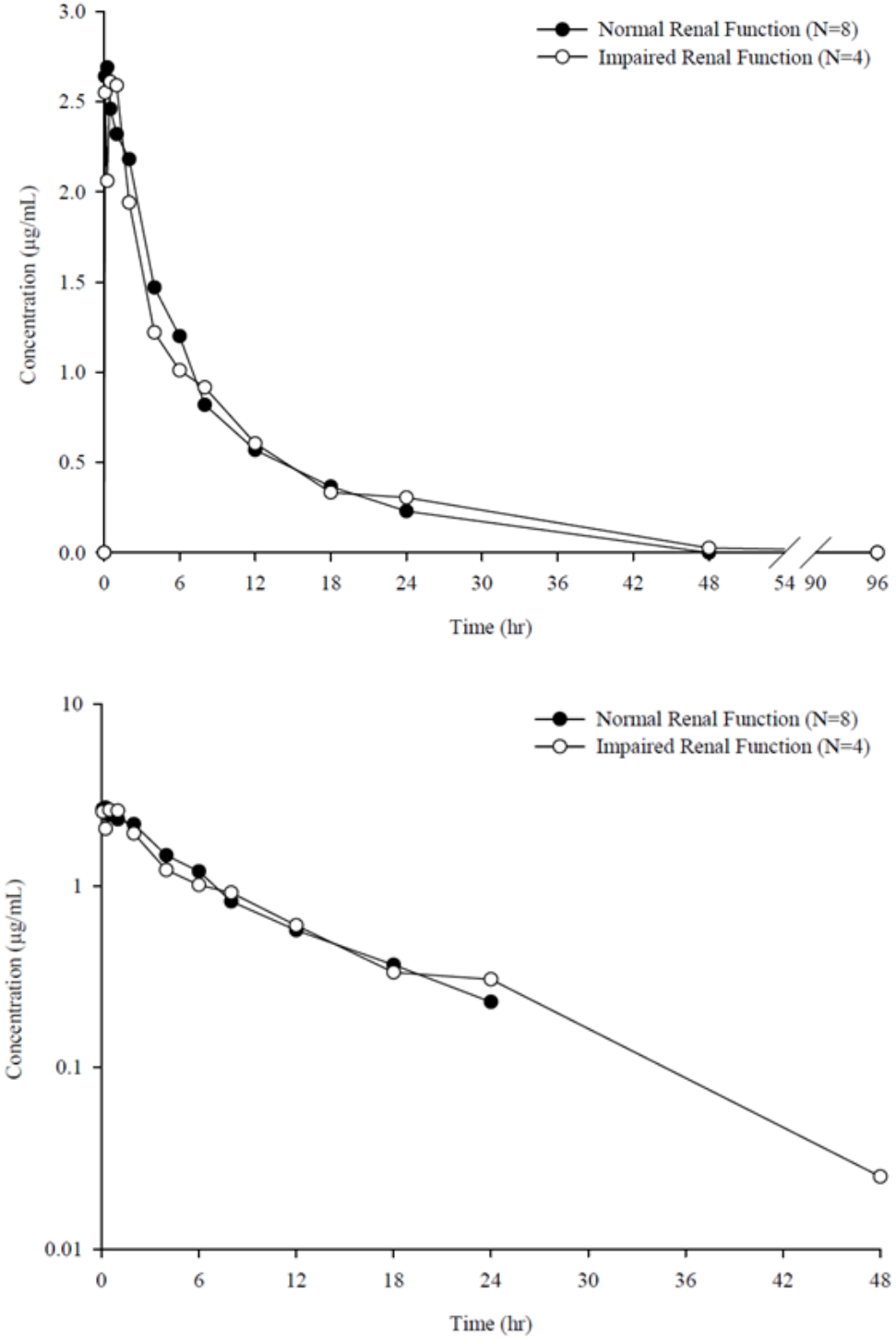
2.7.6.5.2.2.1　グルカルピダーゼの血清中薬物動態

ELISA を用いて測定したグルカルピダーゼの血清中濃度推移（平均値）を図 2.7.6.5.2.2.1-1 に，グルカルピダーゼの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5.2.2.1-1 に示した．

ELISA から得られた結果では，腎機能障害を有する被験者における C_{max} の平均値は，腎機能が正常な被験者と比較して約 7%低かった．しかしながら，腎機能障害を有する被験者におけるグルカルピダーゼの曝露量（$AUC_{0-\infty}$の平均値）は，腎機能が正常な被験者と比較してわずかに高かった（約 4%）．t_{max} の中央値は，腎機能が正常な被験者及び腎機能障害を

有する被験者のいずれにおいても短かったことから，短時間での静脈内投与完了後にグルカルピダーゼが速やかに平衡に達することが示された．$t_{1/2}$ の平均値には，腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者との間で差は認められなかった．腎機能障害を有する被験者では，$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ に特に大きなばらつきが認められ，1 名（被験者番号 01）では他の 3 名と比較して曝露量が高かった．しかしながら，このばらつきは，腎機能障害を有する被験者数が限られていたこと（n=4）が原因であると考えられた．

図 2.7.6.5.2.2.1-1　ELISA を用いて測定したグルカルピダーゼの血清中濃度推移（平均値）
（上：線形グラフ，下：片対数グラフ）



引用元：5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Fig 14.2.1-3 及び Fig 14.2.1-4

表 2.7.6.5.2.2.1-1　グルカルピダーゼの薬物動態パラメータの要約

測定法	薬物動態パラメータ*	腎機能障害を有する被験者（n=4）	腎機能が正常な被験者（n=8）
ELISA（グルカルピダーゼ未変化体の定量）	C_{max}（μg/mL）	2.86 (0.828)	3.08 (0.843)
	t_{max}（h）	0.550 (0.100, 1.00)	0.250 (0.100, 2.00)
	$AUC_{0\text{-}tz}$（μg·h/mL）	21.5 (10.49)	20.2 (5.22)
	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg·h/mL）	24.5 (9.43)	23.4 (6.85)
	$t_{1/2}$（h）	9.97 (2.061)	9.00 (3.180)
	CL（mL/min/kg）	0.0860 (0.02855)	0.0892 (0.03018)
	$V_{d,ss}$（mL/kg）	67.9 (29.64)	58.0 (18.08)
酵素法（グルカルピダーゼの酵素活性）	C_{max}（μg/mL）	2.76 (0.552)	3.29 (0.812)
	t_{max}（h）	0.550 (0.100, 4.00)	0.175 (0.100, 1.00)
	$AUC_{0\text{-}tz}$（μg·h/mL）	17.3 (4.32)	19.7 (7.12)
	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg·h/mL）	23.0 (5.78)	23.3 (7.24)
	$t_{1/2}$（h）	8.17 (2.591)	5.64 (0.662)
	CL（mL/min/kg）	0.0873 (0.02376)	0.0891 (0.02736)
	$V_{d,ss}$（mL/kg）	56.7 (14.02)	42.0 (11.98)

＊：t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示し，その他の薬物動態パラメータは全て平均値（標準偏差）を示す．
引用元：5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 11.4.1.1-1 から一部改変

2.7.6.5.2.2.2　薬物動態パラメータの統計学的な比較

腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者との間で，グルカルピダーゼの薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.6.5.2.2.2-1 に要約した．

ELISA から得られた薬物動態パラメータについての統計学的な比較から，腎機能障害を有する被験者では，腎機能が正常な被験者と比較して C_{max} が約 7%低く，$AUC_{0\text{-}\infty}$が約 4%高いことが示された．平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である 80～125%の範囲外であった．しかしながら，腎機能障害を有する被験者数が限られていたことを考慮して，この結果は注意深く解釈する必要がある．

以上，本試験の結果から，グルカルピダーゼの血清中薬物動態に対する腎機能障害の影響はわずかであることが示された．

表 2.7.6.5.2.2.2-1　グルカルピダーゼの薬物動態パラメータの統計学的な比較結果の要約

測定法	パラメータ	単位	試験群の平均値*1 （腎機能障害を有する被験者）	対照群の平均値*1 （腎機能が正常な被験者）	平均値の比 （試験群/対照群） *2	平均値の比の 90%信頼区間*3
ELISA （グルカルピダーゼ未変化体の定量）	ln（C_{max}）	μg/mL	2.77	2.97	93.1	67.3, 129
	ln（$AUC_{0\text{-}tz}$）	μg·h/mL	19.8	19.5	102	69.3, 150
	ln（$AUC_{0\text{-}\infty}$）	μg·h/mL	23.3	22.4	104	71.8, 150
酵素法 （グルカルピダーゼの酵素活性）	ln（C_{max}）	μg/mL	2.72	3.20	84.9	65.8, 109
	ln（$AUC_{0\text{-}tz}$）	μg·h/mL	16.9	18.6	91.0	62.6, 132
	ln（$AUC_{0\text{-}\infty}$）	μg·h/mL	22.5	22.4	101	72.0, 140

＊1：ANOVA により求めた最小二乗平均値．自然対数変換した薬物動態パラメータから算出した平均値を逆対数変換して算出した（幾何平均値）．
＊2：自然対数変換した薬物動態パラメータの平均値の比を逆対数変換し，百分率として示した．
＊3：自然対数変換した薬物動態パラメータの平均値の比の 90%信頼区間を逆対数変換し，百分率として示した．
引用元：5.3.3.1-2（pr001-cln-005）の Table 11.4.1.2-1 から一部改変

2.7.6.5.2.2.3　薬物動態の結論

本試験では，グルカルピダーゼの血清中及び尿中薬物動態について評価した．本試験の結果から，グルカルピダーゼの血清中薬物動態に対する腎機能障害の影響はわずかであることが示された．グルカルピダーゼ未変化体の尿中排泄は認められなかった．

2.7.6.5.2.3　安全性の評価

2.7.6.5.2.3.1　治験薬の曝露状況

12 名の全被験者が，50 U/kg の用量で OP-07 の単回静脈内投与を受けた．

2.7.6.5.2.3.2　有害事象

本試験中に有害事象は認められなかった．

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

本試験中に，死亡，重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった．

2.7.6.5.2.3.4　臨床検査

2.7.6.5.2.3.4.1　各臨床検査項目の評価

（1）血液生化学的検査

多くの被験者は，本試験への参加前から基準範囲外の値を有していた．基準範囲外の値のほとんどは，腎機能障害を有する被験者で認められた．それらの大多数は被験者の基礎疾患と一致しており，治験責任医師により臨床的に意義のある値ではないと判断された．ただし，重度の腎機能障害を有し，糖尿病を合併していた 1 名（被験者番号 02）におけるスクリーニング時の血糖値（19 mg/dL）は，低値かつ当該被験者の有する疾患と一致しており，治験責任医師により臨床的に意義のある値と判断された．なお，当該被験者における登録時の血糖値（494 mg/dL）は高値であったが，治験責任医師により臨床的に意義のある値ではないと判断された．また，当該被験者における試験完了時の血糖値（91 mg/dL）は基準範囲内であった．

（2）血液学的検査

数名の被験者では，いくつかの検査項目において基準範囲外の値が散発的に認められた．これらの基準範囲外の値はいずれも治験責任医師により臨床的に意義のある値ではないと判断された．

（3）尿検査

腎機能が正常な被験者 1 名において，登録時に基準範囲外の尿比重値が認められた．この値は治験責任医師により臨床的に意義のある値ではないと判断された．

2.7.6.5.2.3.4.2　臨床検査値の経時的変化

血液生化学的検査における明らかな傾向は認められなかった．腎機能障害を有する被験者 1 名及び腎機能が正常な被験者 3 名では，スクリーニング時／登録時には基準範囲内であったカリウム値が，試験完了時に高値となった．しかしながら，これらの基準範囲外の値は，治験責任医師により臨床的に意義のある値ではないと判断された．

血液学的検査における明らかな傾向は認められなかった. 腎機能障害を有する被験者 1 名及び腎機能が正常な被験者 4 名では，スクリーニング時/登録時には基準範囲内であった白血球分画が，試験完了時に基準範囲外となった（リンパ球の割合が高く，好中球の割合が低い，等）．しかしながら，これらの基準範囲外の値は，治験責任医師により臨床的に意義のある値ではないと判断された．

尿検査における明らかな傾向は認められなかった．

2.7.6.5.2.3.4.3　個々の被験者の変化

個々の被験者のいずれの臨床検査項目にも，臨床的に意義のある，予測されなかった変化は認められなかった．

2.7.6.5.2.3.4.4　個々の臨床的に意義のある異常

2.7.6.5.2.3.4.1（1）血液生化学的検査に記載した被験者番号 02 におけるスクリーニング時の血糖値を除き，本試験中のその他のいずれの臨床検査項目にも，治験責任医師により臨床的に意義があると判断された値はなかった．

2.7.6.5.2.3.5　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.5.2.3.5.1　バイタルサイン

本試験に登録されたいずれの被験者にも，臨床的に意義のあるバイタルサイン測定値又はバイタルサインの変化は認められなかった．投与開始後の時間経過に伴うバイタルサインの変化に，何らかの傾向は認められなかった．腎機能が正常な被験者と重度の腎機能障害を有する被験者との間で，バイタルサインに差は認められなかった．

2.7.6.5.2.3.5.2　身体的所見

被験者番号 11 を除くいずれの被験者においても，登録時から試験完了時までの期間をとおして，身体的所見に変化は認められなかった．被験者番号 11 の登録時の心血管系試験結果は正常であったが，Day 28 では頻繁な不整脈が認められた．この所見は，治験責任医師により臨床的に意義のある所見ではないと判断された．

2.7.6.5.2.3.5.3　12 誘導心電図

本試験で認められた異常な心電図所見は臨床的に意義のあるものではなく，洞調律における軽微な変動，又は，潜在的な心臓の異常若しくは心疾患を必ずしも示唆するものではな

い心電図におけるその他の様相を表すものであった. いずれの被験者にも，臨床的に意義のある異常な心電図所見は認められなかった.

2.7.6.5.2.3.5.4　抗グルカルピダーゼ抗体

抗グルカルピダーゼ抗体評価用の血液サンプルは，Day 0 における本試験への登録時（投与開始前），Day 7 及び Day 14 におけるフォローアップ来院時，並びに Day 28 における試験完了時に採取した.

本試験中に抗グルカルピダーゼ抗体が陽性となった被験者の割合は，全体では 58.3%（腎機能が正常な被験者では 62.5%，腎機能障害を有する被験者では 50.0%）であった．いずれの被験者も，Day 0 及び Day 7 の時点では，抗グルカルピダーゼ抗体は陰性であった．腎機能が正常な被験者 8 名のうち，2 名は Day 14 までに抗グルカルピダーゼ抗体陽性となり，3 名は Day 28 までに陽性となった．残りの 3 名では，抗グルカルピダーゼ抗体は試験期間全体をとおして陰性であった．腎機能障害を有する被験者では，1 名が Day 14 までに抗グルカルピダーゼ抗体陽性となり，別の 1 名が Day 28 までに陽性となり，残りの 2 名は試験期間全体をとおして陰性であった. 抗グルカルピダーゼ抗体の発現には，腎機能が正常な被験者と重度の腎機能障害を有する被験者との間で，臨床的に重要な違いはないと考えられた.

2.7.6.5.2.3.6　安全性の結論

本試験中に有害事象は認められなかった. 抗グルカルピダーゼ抗体の発現には，腎機能が正常な被験者と重度の腎機能障害を有する被験者との間で，臨床的に重要な違いはないと考えられた．臨床検査，バイタルサイン，心電図及び身体的所見の評価から，腎機能が正常な被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者において，OP-07 の 50 U/kg の用量での単回静脈内投与は安全であり，忍容性は良好であることが示された.

2.7.6.5.3　結論

本試験では，腎機能が正常な被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象として，グルカルピダーゼの薬物動態について評価した．腎機能が正常な被験者 8 名及び重度の腎機能障害を有する被験者 4 名に，それぞれ OP-07 50 U/kg（114.5 μg/kg に相当）を 5 分間かけて単回静脈内投与した. 本試験の結果から，グルカルピダーゼの血清中薬物動態に対する腎機能障害の影響はわずかであることが示された.

グルカルピダーゼ未変化体の尿中排泄は認められなかった.

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図及び身体的所見の評価から，腎機能が正常な被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者において，OP-07 の 50 U/kg の用量での単回静脈内投与は安全であり，忍容性は良好であることが示された.

2.7.6.6 【国外試験】健康男性被験者を対象としたロイコボリンの薬物動態に OP-07 が及ぼす影響を評価する試験（試験番号：PR001-CLN-010）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.6.1-1 に示した.

表 2.7.6.6.1-1 試験方法の概要（次頁に続く）

項 目	内 容
治験課題名	健康男性被験者を対象としたロイコボリンの薬物動態に OP-07 が及ぼす影響を評価する試験
治験の目的	【主要目的】 ・ロイコボリン（Leucovorin：LV）を反復投与したときの，LV の L-立体異性体（LV の活性体）（L stereoisomer of leucovorin：(6S)-LV）の薬物動態に OP-07（グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤）が及ぼす影響を評価する 【副次目的】 ・LV の D-立体異性体（LV の不活性体）（D stereoisomer of leucovorin：(6R)-LV）及び LV の活性代謝物である(6S)-5-メチルテトラヒドロ葉酸（L stereoisomer of 5-methyltetrahydrofolate：(6) L/S-5-MeTHF）の薬物動態に OP-07 が及ぼす影響を評価する ・健康男性被験者に LV との併用で OP-07 を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する 治験実施計画書の改訂 2 版に従って，LV の不活性代謝物である(6R)-5-メチルテトラヒドロ葉酸（D stereoisomer of 5-methyltetrahydrofolate：(6) D/R-5-MeTHF）の薬物動態についても，副次目的として評価した.
治験デザイン	二重盲検，プラセボ対照，無作為化，2 期，クロスオーバー試験
治験の種類	第 I 相臨床試験
対象	対象： 健康男性被験者 選択基準： 以下の全ての条件を満たす者を対象とした. (1) 18 歳以上 60 歳以下の男性（民族は問わない）で，体格指数（Body mass index：BMI）が 19～29 kg/m^2 の被験者 (2) 既往歴，身体検査所見，12 誘導心電図及び臨床検査値の評価により健康であると判断された被験者(先天的な非溶血性高ビリルビン血症の被験者は登録可とした) (3) 本試験への参加について文書による同意が得られ，試験の制限に従う意思がある被験者 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) 治験薬の初回投与時から試験終了後の来院の 1 ヵ月後まで，適切な避妊法（コンドーム，等）を使用する意思がない男性被験者 (2) 治験薬投与前 14 日以内に，全身又は局所に作用する処方薬を使用した被験者 (3) 当該薬剤の使用が試験手順の妨げにならない，又は安全性の評価を損なわないと治験責任医師が判断した場合を除き，治験薬投与前 7 日以内に，全身又は局所に作用する処方薬以外の薬剤を使用した被験者（ビタミン又はミネラルのサプリメントは除く） (4) 治験薬投与前 30 日以内に，薬物の吸収又は消失過程に長期的な影響を与えることが知られている薬剤を使用した被験者

表 2.7.6.6.1-1 試験方法の概要（続き）

対象	(5) 過去 4 ヵ月以内に治験薬（新規化学成分）を投与する他の臨床試験に参加した被験者，又は過去 3 ヵ月以内に市販薬を投与する他の臨床試験に参加した被験者 (6) OP-07 投与歴のある被験者 (7) 過去 1 ヵ月以内に血液，血漿若しくは血小板の献血を行った被験者，又は治験薬投与前 12 ヵ月以内に 3 回以上献血した被験者 (8) 重大な薬物アレルギー（特に，LV に対する過敏症）の既往歴がある被験者 (9) 臨床的に重大なアレルギー性疾患を有する被験者（非活動性の花粉症は除く） (10) スクリーニング時における座位の血圧及び脈拍数がそれぞれ 150/90 mmHg 及び 90 回/分よりも高い被験者，又はそれぞれ 100/50 mmHg 及び 40 回/分よりも低い被験者 (11) 週に 28 単位を超えるアルコールを消費する被験者，又は重大なアルコール依存症若しくは薬物乱用の既往歴がある被験者（1 単位のアルコールは，2 分の 1 パイント（285 mL）のビール若しくはラガー，グラス 1 杯（125 mL）のワイン，又は 6 分の 1 ジル（25 mL）の蒸留酒に相当する） (12) 1 日に 15 本を超えるタバコ又は同等の煙草を喫煙する被験者 (13) 神経（てんかん，等），消化管，腎臓，肝臓，心血管，精神，呼吸器，代謝，内分泌，血液（悪性貧血又はビタミン B_{12} 欠乏症，等）に関する臨床的に重大な疾患，若しくはその他の主要な疾患を有する被験者，又はそれらの既往歴を有する被験者 (14) 試験開始前 4 週間以内に，臨床的に重大な疾患に罹患した被験者 (15) 輸血後肝炎を有すること又は B 型肝炎表面抗原若しくは C 型肝炎抗体が陽性であることが確認されている被験者，並びに，ヒト免疫不全ウイルス（Human immunodeficiency virus：HIV）抗体検査が陽性であることが確認された被験者又は HIV 感染の「ハイリスク」グループであることが確認された被験者 (16) 本試験に参加するべきではないと，一般医師又は治験責任医師が判断した被験者 さらに，治験薬投与前の評価に基づき，以下の項目のいずれかに該当する者は除外した． ・尿中薬物検査又はアルコール呼気検査が陽性の被験者 ・バイタルサイン又は 12 誘導心電図において，臨床的に重大な所見が認められた被験者 ・併発疾患又は臨床的に重大な有害事象が認められた被験者 ・試験手順の妨げにならない，当該被験者の安全性の評価を損なわない，又は試験の結果に影響を及ぼすことはないと治験責任医師が判断した場合を除き，試験の制限からの逸脱が認められた被験者
被験者数	計画時：6 名 解析時：6 名（登録被験者，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	本試験における被験薬は OP-07，対照薬はプラセボ（生理食塩水）であった． OP-07 50 U/kg を単回静脈内投与（時期 1）後にプラセボを単回静脈内投与（時期 2）（以下，投与順 A），又はプラセボを単回静脈内投与（時期 1）後に OP-07 50 U/kg を単回静脈内投与（時期 2）（以下，投与順 B）のいずれかの投与順に，被験者を 1：1 の割合で無作為化した．いずれの時期においても，OP-07 又はプラセボの投与から 2，8，14，20 及び 26 時間後に，LV を 150 mg/m^2 の用量で静脈内投与した（6 時間ごとに計 5 回投与）． 時期 1 と時期 2 の間隔は 14 日間以上とした．
検査・観察・ 評価項目	検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.6.1-2 に示した．

表 2.7.6.6.1-1 試験方法の概要（続き）

評価項目	薬物動態： (6S)-LV，(6R)-LV，(6) L/S-5-MeTHF 及び(6) D/R-5-MeTHF の血漿中濃度，並びにグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（以下，グルカルピダーゼ）の血清中濃度を測定し，算出された薬物動態パラメータにより，薬物動態を評価した． 安全性： 有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査値，局所忍容性及び身体検査所見により安全性を評価した．
解析方法	解析対象集団を以下のとおりに定義した． (1) 薬物動態解析対象集団：無作為化され，両時期において LV の 1 回目投与後に評価可能な薬物動態データが得られた全ての被験者 (2) 安全性解析対象集団：無作為化され，OP-07 又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者（完了被験者であるか否かは問わない） 薬物動態： 薬物動態解析対象集団を対象として以下の解析を行った． (1) サンプル採取及び生物学的分析法 (6S)-LV，(6R)-LV，(6) L/S-5-MeTHF 及び(6) D/R-5-MeTHF の血漿中濃度測定用の血液サンプルは，表 2.7.6.6.1-2 に示す時点で各 7 mL 採取した．血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィー（High-performance liquid chromatography：HPLC）法を用いて測定した． グルカルピダーゼの血清中濃度測定用の血液サンプルは，表 2.7.6.6.1-2 に示す時点で各 2 mL 採取した．血清中濃度は 2 種類の測定法，すなわち，酵素法（グルカルピダーゼの酵素活性に基づく測定法）及び酵素結合免疫吸着測定法（Enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）（グルカルピダーゼ濃度を定量する測定法）を用いて測定した． (2) 薬物動態解析 (6S)-LV，(6R)-LV，(6) L/S-5-MeTHF 及び(6) D/R-5-MeTHF の血漿中濃度を用いて，適宜，ノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した． ・1 投与間隔の血中濃度—時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$） ・最高血中濃度（C_{max}） ・最高血中濃度到達時間（t_{max}） ・消失半減期（$t_{1/2}$） ・クリアランス（CL） ・終末相での分布容積（V_z） ・定常状態での分布容積（$V_{d,ss}$） ・$AUC_{0-\tau}$に基づく蓄積係数（RA_{AUC}） ・C_{max} に基づく蓄積係数（RA_{Cmax}） ・$AUC_{0-\tau}$に基づく代謝比（MR_{AUC}） ・C_{max} に基づく代謝比（MR_{Cmax}） 酵素法及び ELISA のそれぞれから得られたグルカルピダーゼの血清中濃度を用いて，ノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した． ・0 時間から最終定量可能時点までの血中濃度—時間曲線下面積（AUC_{0-tz}） ・0 時間から無限大時間までの血中濃度—時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） ・最終定量可能時点から無限大時間までの，外挿された AUC の割合（$\%AUC_{extrap}$） ・最高血中濃度（C_{max}） ・最高血中濃度到達時間（t_{max}） ・最終定量可能時点（t_z） ・消失半減期（$t_{1/2}$） ・クリアランス（CL）

表 2.7.6.6.1-1 試験方法の概要（続き）

解析方法	・終末相での分布容積（V_z） ・定常状態での分布容積（$V_{d,ss}$） (3) 薬物動態パラメータの統計解析 各薬物動態パラメータについて記述統計量を用いて要約した． 1回目投与時及び5回目投与時における(6S)-LV, (6R)-LV 及び(6) L/S-5-MeTHF（5 回目投与時のみ）の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$の自然対数変換値について分散分析（Analysis of variance : ANOVA）を行い，グルカルピダーゼ非存在下に対するグルカルピダーゼ存在下の最小二乗幾何平均値の比及びその 95%信頼区間を算出した． 安全性： 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象として実施した． 治験薬の初回投与日以降に発現した有害事象の発現者数及び発現割合について，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）version 8.1 を用いて，器官別大分類別及び基本語別に集計した．重症度別及び治験薬との因果関係別の集計も行った． 臨床検査値について，個々の被験者の基準範囲外の値の一覧を作成した．バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量について，記述統計量を用いて要約した．
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（英国） （治験責任医師：[redacted]）
治験期間	2006 年 3 月[redacted]日～2006 年 4 月[redacted]日

表 2.7.6.6.1-2　検査・観察・評価項目及びその時期（次頁に続く）

項目	スクリーニング	時期 1 及び 2		試験後（時期 2 の 5～7 日後）
		Day -1	Day 1～2	
選択/除外基準	X			
人口統計学的データ	X			
既往歴	X			
尿中薬物スクリーニング検査	X	X		
アルコール呼気検査	X	X		
血清学的検査	X			
同意取得	X			
実施医療機関への滞在状況：				
被験者の登録（入院）		X		
医師による診察後の退院			Day 2 の午後	
外来による来院				X
OP-07 又はプラセボの静脈内投与：			Day 1：0～5 分	
LV の静脈内投与：			Day 1～2：OP-07 又はプラセボの静脈内投与開始から 2，8，14，20 及び 26 時間後[*1]	
安全性及び忍容性：				
有害事象の記録			継続的に実施	X
局所忍容性			OP-07 又はプラセボの静脈内投与開始から 15 分後	
バイタルサイン（座位）及び口腔温	X		OP-07 又はプラセボの静脈内投与前及び投与開始から 15 分後，LV の静脈内投与から 15 分後（1 回目及び 2 回目投与時のみ），LV の静脈内投与から 6 時間後（5 回目投与時（最終投与時）のみ）	X
12 誘導心電図	X		LV の静脈内投与から 6 時間後（5 回目投与時（最終投与時）のみ）	X
臨床検査	X		OP-07 又はプラセボの静脈内投与前	X
身体検査	X[*2]			X
体重	X	X		

表 2.7.6.6.1-2　検査・観察・評価項目及びその時期（続き）

項目	スクリーニング	時期 1 及び 2		試験後（時期 2 の 5～7 日後）
		Day -1	Day 1～2	
薬物動態：				
採血（グルカルピダーゼ濃度及びグルカルピダーゼの酵素活性）			OP-07 又はプラセボ投与時：投与前，並びに，投与開始から 10 及び 60 分後，2[*3]，6[*3]，14[*3] 及び 26[*3] 時間後	
採血（(6S)-LV，(6R)-LV，(6) L/S-5-MeTHF 及び (6) D/R-5-MeTHF）			LV の 1 回目及び 5 回目投与時：投与前，並びに，投与から 3，5，10，15，30，45，60，90，120，180，240 及び 360 分後（1 回目投与から 360 分後の採血は 2 回目投与前の採血に相当する） LV の 2，3 及び 4 回目投与時：投与前及び投与 5 分後	

＊1：LV は 2 分 30 秒かけて静脈内投与した．
＊2：スクリーニングのための来院と時期 1 における投与前の評価の間に実施した．
＊3：(6S)-LV，(6R)-LV，(6) L/S-5-MeTHF 及び(6) D/R-5-MeTHF の薬物動態評価のための採血と同時に行った．
引用元：5.3.3.4-1 の Table 9.2 から一部改変

2.7.6.6.2　試験成績

2.7.6.6.2.1　被験者背景

2.7.6.6.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6.2.1.1-1 に示した．本試験に登録され，無作為化された被験者は合計 6 名であった．治験実施計画書（初版及び改訂版）及び無作為化された投与順に従って，6 名全員が本試験を完了した．

表 2.7.6.6.2.1.1-1　被験者の内訳

投与順	時期 1 の治験薬	時期 2 の治験薬	被験者番号
A （n=3）	OP-07 50 U/kg + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）	プラセボ + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）	2，4，5
B （n=3）	プラセボ + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）	OP-07 50 U/kg + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）	1，3，6

引用元：5.3.3.4-1 の Table 10-1

2.7.6.6.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

試験の実施又は試験結果の完全性に影響を与えると考えられる治験実施計画書からの逸脱はなかった．

2.7.6.6.2.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6.2.1.3-1 に示した．被験者は全て白人の男性であり，年齢の範囲は 20～57 歳（平均値：38 歳），BMI の範囲は 21～28 kg/m^2（平均値：25 kg/m^2）であった．

表 2.7.6.6.2.1.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	統計量	全体
被験者数		6
年齢（歳）	平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	38 16.6 39 20 57
性別 　男性		 6 (100%)
人種 　白人		 6 (100%)
体重（kg）	平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	76.2 8.53 77.6 63.2 85.1
身長（cm）	平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	175 2.6 175 173 179
BMI（kg/m^2）	平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	25 2.9 24 21 28

引用元：5.3.3.4-1 の 14.1 項の Table 1 から一部改変

2.7.6.6.2.2　薬物動態の評価

2.7.6.6.2.2.1　LV 反復静脈内投与時の(6S)-LV，(6R)-LV，(6) L/S-5-MeTHF 及び(6) D/R-5-MeTHF の薬物動態

2.7.6.6.2.2.1.1　(6S)-LV の薬物動態

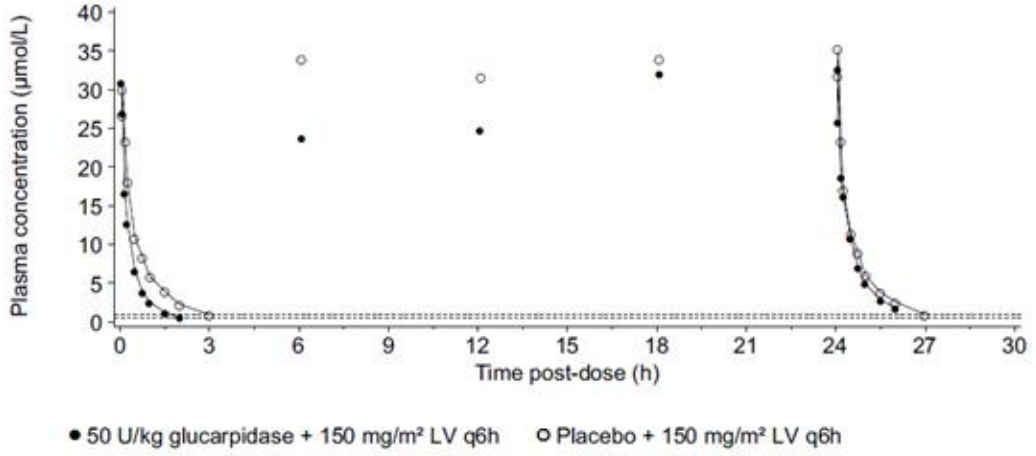
OP-07 又はプラセボとの併用で LV を 6 時間ごとに 5 回反復静脈内投与したときの(6S)-LV の幾何平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6.2.2.1.1-1 に，1 回目及び 5 回目投与時の(6S)-LV の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6.2.2.1.1-1 に示した．

プラセボとの併用（グルカルピダーゼ非存在下）では，(6S)-LV の薬物動態パラメータは 1 回目及び 5 回目投与時で同様であった．(6S)-LV の血漿中濃度はおおむね LV 投与から 5 分以内に C_{max} に到達し，その後は二相性の消失を示した．$t_{1/2}$ の平均値は約 0.8 時間であった．$AUC_{0-\tau}$及び C_{max} に基づく(6S)-LV の全身曝露量は 1 回目及び 5 回目投与時で同様であった．1 回目及び 5 回目投与時のいずれにおいても，(6S)-LV の分布は良好であり，消失は速やかであった．(6S)-LV の血漿中における蓄積は，ほとんど又は全く認められなかった．

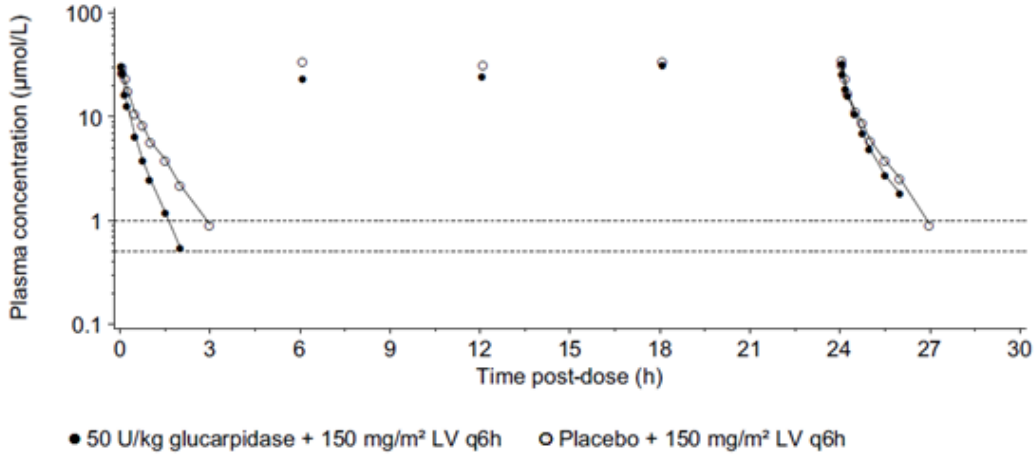
OP-07 との併用（グルカルピダーゼ存在下）では，(6S)-LV の血漿中濃度は LV 投与から約 10 分以内に C_{max} に到達し，その後は二相性の消失を示した．$t_{1/2}$ の平均値は，1 回目及び 5 回目投与時でそれぞれ 0.45 時間及び 0.63 時間であり，プラセボ併用時よりも短かった．この $t_{1/2}$ の短縮は，5 回目投与時（0.14 時間の短縮）よりも 1 回目投与時（0.36 時間の短縮）

に顕著であった．CL は OP-07 併用時に上昇し，5 回目投与時（28%の上昇）よりも 1 回目投与時（90%の上昇）に顕著な上昇が認められたが，分布容積は OP-07 併用時及びプラセボ併用時で同様であった．$AUC_{0-\tau}$及び C_{max} に基づく(6S)-LV の全身曝露量は OP-07 併用時に低下し，1 回目投与時の $AUC_{0-\tau}$（47%の低下）及び 5 回目投与時の C_{max}（32%の低下）において特に顕著な低下が認められた．統計学的解析の結果，1 回目及び 5 回目投与時の $AUC_{0-\tau}$並びに 5 回目投与時の C_{max} に，統計学的に有意な低下が認められた．ただし，C_{max} については，データのばらつきが $AUC_{0-\tau}$よりも大きかった．OP-07 併用時の $AUC_{0-\tau}$の低下は 5 回目投与時と比較して 1 回目投与時の方が大きく，低下率は 1 回目及び 5 回目投与時でそれぞれ 47%及び 22%であった．

図 2.7.6.6.2.2.1.1-1　OP-07 又はプラセボとの併用で LV を 6 時間ごとに 5 回反復静脈内投与したときの(6S)-LV の血漿中濃度推移（幾何平均値）
（上：線形グラフ，下：片対数グラフ）



Times relative to first dose of LV
- - - Lower limits of quantification (0.500 µmol/L) and (1.00 µmol/L)



Times relative to first dose of LV
- - - Lower limits of quantification (0.500 µmol/L) and (1.00 µmol/L)

引用元：5.3.3.4-1 の Fig 12-1 及び Fig 12-2

表 2.7.6.6.2.2.1.1-1　OP-07 又はプラセボとの併用で LV を反復静脈内投与したときの 1 回目及び 5 回目投与時の(6S)-LV の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ*	OP-07 50 U/kg + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）		プラセボ + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）		最小二乗平均値の比（OP-07 併用時/プラセボ併用時）及び 95%信頼区間	
	1 回目 (n=6)	5 回目 (n=6)	1 回目 (n=6)	5 回目 (n=6)	1 回目	5 回目
$AUC_{0-\tau}$（μmol·h/L）	10.9 (30.3)	16.3 (26.4)	20.7 (39.5)	20.9 (36.0)	0.528 (0.431, 0.648)	0.782 (0.638, 0.958)
C_{max}（μmol/L）	31.8 (34.5)	26.5 (50.5)	35.0 (58.5)	38.9 (47.7)	0.909 (0.670, 1.23)	0.679 (0.501, 0.922)
t_{max}（h）	0.0667 (0.0500, 0.0833)	0.0833 (0.0500, 0.183)	0.0583 (0.0500, 0.167)	0.0667 (0.0500, 0.0833)	NA	NA
$t_{1/2}$（h）	0.448 (18.3)	0.634 (5.62)	0.806 (14.0)	0.774 (11.0)	NA	NA
CL（mL/min）	859 (28.4)	577 (26.3)	451 (44.1)	451 (40.0)	NA	NA
V_z（L）	33.3 (17.0)	31.7 (23.0)	31.5 (48.3)	30.2 (44.3)	NA	NA
$V_{d,ss}$（L）	27.4 (24.3)	28.9 (37.9)	25.4 (57.4)	25.5 (50.8)	NA	NA
RA_{AUC}	NA	1.49 (19.4)	NA	1.01 (15.1)	NA	NA
RA_{Cmax}	NA	0.831 (34.3)	NA	1.11 (22.0)	NA	NA

＊：t_{max} は中央値（最小値, 最大値）を示し, その他の薬物動態パラメータは全て幾何平均値（変動係数（%））を示す.
引用元：5.3.3.4-1 の Table 12-1 から一部改変

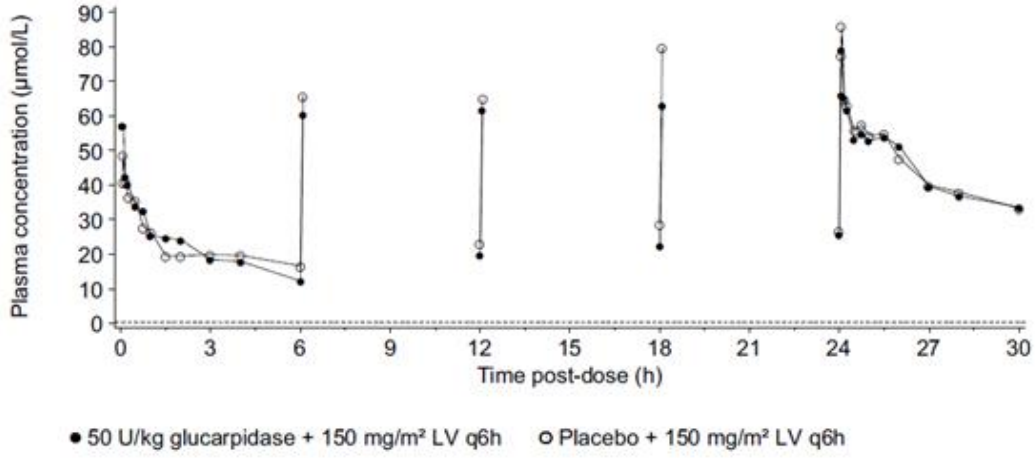
2.7.6.6.2.2.1.2　(6R)-LV の薬物動態

OP-07 又はプラセボとの併用で LV を 6 時間ごとに 5 回反復静脈内投与したときの(6R)-LV の幾何平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6.2.2.1.2-1 に，1 回目及び 5 回目投与時の(6S)-LV の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6.2.2.1.2-1 に示した.

プラセボとの併用（グルカルピダーゼ非存在下）では，(6R)-LV の血漿中濃度は 1 回目及び 5 回目投与時のいずれにおいても，おおむね LV 投与から 5 分以内に C_{max} に到達し，その後は多相性の消失を示した．$AUC_{0-\tau}$及び C_{max} に基づく(6R)-LV の全身曝露量は 1 回目投与時よりも 5 回目投与時のほうが高く，それぞれ 108%及び 60%の蓄積が認められた.

OP-07 併用時（グルカルピダーゼ存在下）の(6R)-LV の薬物動態パラメータは，プラセボ併用時の 1 回目及び 5 回目投与時それぞれの値と同様であった．(6R)-LV の血漿中濃度は LV 投与から約 5 分以内に C_{max} に到達し，その後は多相性の消失を示した．CL（5 回目投与時のみ評価可能であった）はプラセボ併用時と同様であった. $AUC_{0-\tau}$及び C_{max} に基づく(6R)-LV の全身曝露量は 1 回目投与時よりも 5 回目投与時のほうが高く, それぞれ 107%及び 18%の蓄積が認められた．統計学的解析の結果，1 回目及び 5 回目投与時の $AUC_{0-\tau}$及び C_{max} のいずれについても，プラセボ併用時と比較して統計学的に有意な差は認められなかった.

図 2.7.6.6.2.2.1.2-1　OP-07 又はプラセボとの併用で LV を 6 時間ごとに 5 回反復静脈内投与したときの(6R)-LV の血漿中濃度推移（幾何平均値）



Times relative to first dose of LV
- - - Lower limit of quantification (0.500 µmol/L)

引用元：5.3.3.4-1 の Fig 12-3

表 2.7.6.6.2.2.1.2-1　OP-07 又はプラセボとの併用で LV を反復静脈内投与したときの 1 回目及び 5 回目投与時の(6R)-LV の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ*	OP-07 50 U/kg + LV 150 mg/m²（6 時間ごと）		プラセボ + LV 150 mg/m²（6 時間ごと）		最小二乗平均値の比（OP-07 併用時/プラセボ併用時）及び 95%信頼区間	
	1 回目 (n=6)	5 回目 (n=6)	1 回目 (n=6)	5 回目 (n=6)	1 回目	5 回目
$AUC_{0-\tau}$（µmol·h/L）	128 (21.2)	265 (21.4)	129 (35.8)	269 (42.4)	0.988 (0.793, 1.23)	0.985 (0.791, 1.23)
C_{max}（µmol/L）	61.8 (23.7)	73.0 (29.2)	54.9 (41.6)	87.9 (42.7)	1.13 (0.929, 1.37)	0.831 (0.686, 1.01)
t_{max}（h）	0.0667 (0.0500, 0.0833)	0.125 (0.0833, 1.50)	0.0833 (0.0667, 0.500)	0.0667 (0.0500, 0.0833)	NA	NA
CL（mL/min）	NC	35.6 (20.8)	NC	35.0 (46.9)	NA	NA
RA_{AUC}	NA	2.07 (7.42)	NA	2.08 (23.3)	NA	NA
RA_{Cmax}	NA	1.18 (10.0)	NA	1.60 (18.7)	NA	NA

＊：t_{max} は中央値（最小値, 最大値）を示し, その他の薬物動態パラメータは全て幾何平均値（変動係数（%））を示す.

引用元：5.3.3.4-1 の Table 12-2 から一部改変

2.7.6.6.2.2.1.3 (6) L/S-5-MeTHF の薬物動態

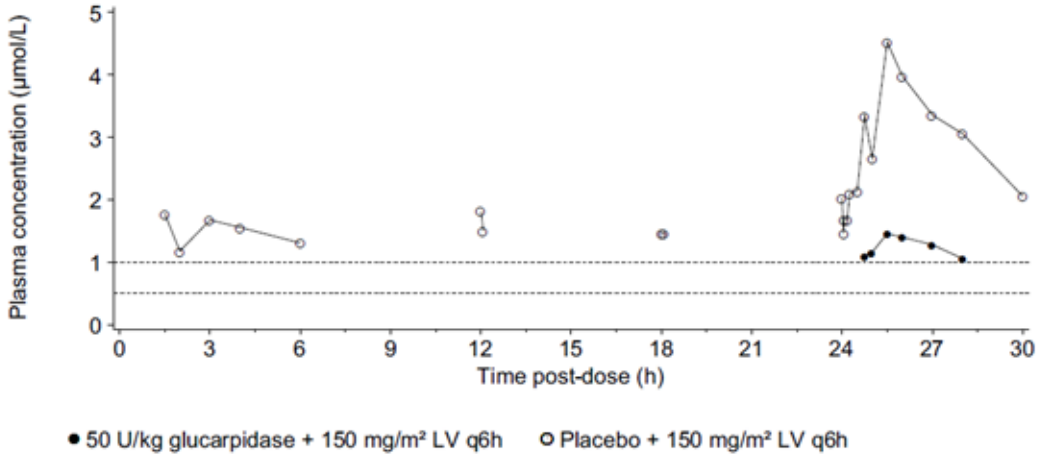
全ての血漿サンプルにおいて高濃度の(6R)-LV が存在していたことにより，(6R)-LV のより大きなピークのショルダー部分に(6) L/S-5-MeTHF の小さなピークが重なってしまい，正確な波形処理を行うことが困難であったため，(6) L/S-5-MeTHF の血漿中濃度を正確に定量することはできなかった．したがって，本項には推定された血漿中濃度に基づく(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態データを示した．

OP-07 又はプラセボとの併用で LV を 6 時間ごとに 5 回反復静脈内投与したときの(6) L/S-5-MeTHF の血漿中濃度推移（幾何平均値）を図 2.7.6.6.2.2.1.3-1 に，1 回目及び 5 回目投与時の(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6.2.2.1.3-1 に示した．

プラセボとの併用（グルカルピダーゼ非存在下）では，(6) L/S-5-MeTHF の血漿中濃度は，LV の 1 回目投与 15 分後まで全被験者で定量下限未満であった．1 回目投与 30 分後から 4 回目投与 5 分後までは，全被験者で定量下限以上の値が認められた 3 回目投与前を除き，1～3 名の被験者で定量下限未満であった．LV の 5 回目投与前から投与 6 時間後までは，被験者番号 2 を除く全被験者で，定量下限以上となった．(6) L/S-5-MeTHF の血漿中濃度は 1 回目及び 5 回目投与時のいずれにおいても，LV 投与の 1.5～3.0 時間後に C_{max} に到達した．$AUC_{0-\tau}$及び C_{max} に基づく(6) L/S-5-MeTHF の全身曝露量は 1 回目投与時よりも 5 回目投与時のほうが高く，それぞれ 107%及び 73%の蓄積が認められた．5 回目投与時における(6) L/S-5-MeTHF の $AUC_{0-\tau}$及び C_{max} は，親化合物である(6S)-LV のそれぞれ 47%及び 8%であった．

OP-07 との併用（グルカルピダーゼ存在下）では，(6) L/S-5-MeTHF の血漿中濃度は LV の 1 回目投与前から 4 回目投与 5 分後まで，全被験者で定量下限未満であった．また，5 回目投与前から投与 30 分後まで，並びに 5 回目投与 6 時間後の時点では，2～5 名の被験者で定量下限未満であった．5 回目投与 45 分後から 4 時間後までは，全被験者で定量下限以上の濃度が認められた．$AUC_{0-\tau}$及び C_{max} に基づく(6) L/S-5-MeTHF の全身曝露量は，プラセボ併用時よりも低下した．この低下は，(6) L/S-5-MeTHF の血漿中濃度が全て定量下限未満であった 1 回目投与時のほうが 5 回目投与時よりも顕著であり，$AUC_{0-\tau}$及び C_{max} は 5 回目投与時のみ算出可能であった．統計学的解析の結果，$AUC_{0-\tau}$については，プラセボ併用時と比較して統計学的に有意な低下が認められた．C_{max} については，個別値のばらつきが大きかったため，その低下が統計学的に有意であるかどうかの評価は困難であった．

図 2.7.6.6.2.2.1.3-1　OP-07 又はプラセボとの併用で LV を 6 時間ごとに 5 回反復静脈内投与したときの(6) L/S-5-MeTHF の血漿中濃度推移（幾何平均値）



Times relative to first dose of LV
(6) L/S-5-MeTHF plasma concentration data are estimated
- - - Lower limits of quantification (0.500 µmol/L) and (1.00 µmol/L)

各時点において，(6) L/S-5-MeTHF の血漿中濃度（幾何平均値）は個別値の 50%以上が定量下限以上であった場合にのみ算出した．幾何平均値の算出においては偏りを最小限にするため，定量下限未満の濃度値を定量下限値の半分の値で置換した．

引用元：5.3.3.4-1 の Fig 12-4 から一部改変

表 2.7.6.6.2.2.1.3-1　OP-07 又はプラセボとの併用で LV を反復静脈内投与したときの 1 回目及び 5 回目投与時の(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ*1	OP-07 50 U/kg + LV 150 mg/m²（6 時間ごと）		プラセボ + LV 150 mg/m²（6 時間ごと）		最小二乗平均値の比（OP-07 併用時/プラセボ併用時）及び 95%信頼区間
	1 回目 (n=6)	5 回目 (n=6)	1 回目 (n=6)	5 回目 (n=6)	5 回目
$AUC_{0-\tau}$（µmol·h/L）	NC	5.35 (28.4)	9.59*2 (34.3)	19.8*2 (35.8)	0.255 (0.162, 0.401)
C_{max}（µmol/L）	<1.0 (0)	1.56 (16.1)	2.02 (82.8)	3.19 (128)	0.490 (0.151, 1.59)
t_{max}（h）	NC	2.00 (1.50, 3.00)	3.00*2 (1.50, 3.00)	1.50*2 (1.50, 2.00)	NA

＊1：t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示し，その他の薬物動態パラメータは全て幾何平均値（変動係数（%））を示す．
＊2：要約統計量の算出には，血漿中濃度がほとんどの時点で定量下限未満だったためパラメータ値が算出できなかった被験者番号 2 を除く 5 名の値を用いた．
引用元：5.3.3.4-1 の Table 12-3 から一部改変

2.7.6.6.2.2.1.4　(6) D/R-5-MeTHF の薬物動態

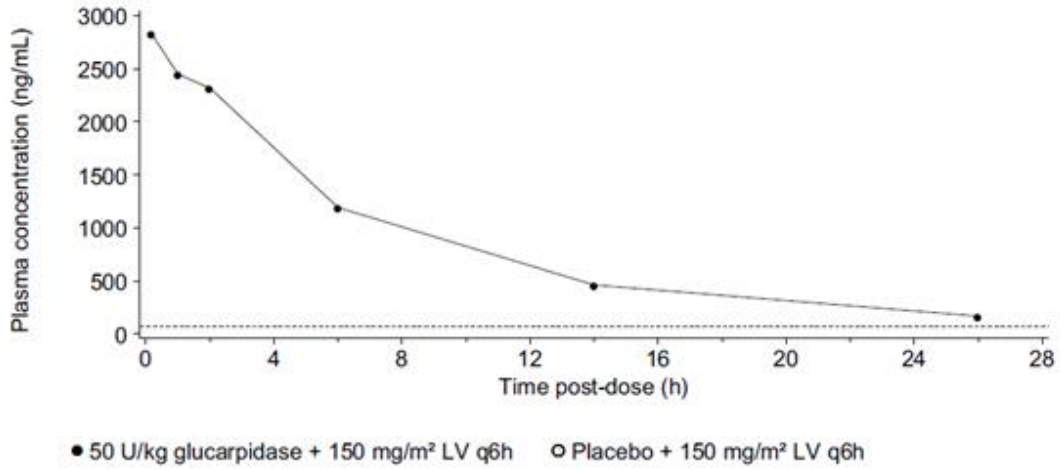
OP-07 又はプラセボとの併用で LV を 6 時間ごとに 5 回反復静脈内投与したときの(6) D/R-5-MeTHF の血漿中濃度は全て定量下限未満であった．したがって，(6) D/R-5-MeTHF の薬物動態パラメータの算出は行わなかった．

2.7.6.6.2.2.2　単回静脈内投与時のグルカルピダーゼの薬物動態

LV の反復静脈内投与（6 時間ごとに 5 回）との併用で OP-07 を単回静脈内投与したときの，ELISA を用いて測定したグルカルピダーゼの血清中濃度推移（幾何平均値）を図 2.7.6.6.2.2.2-1 に，グルカルピダーゼの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6.2.2.2-1 に示した．

グルカルピダーゼの血清中濃度はおおむね投与 0.167 時間後（投与 10 分後）に速やかに C_{max} に到達し，その後は一相性の消失を示した．

図 2.7.6.6.2.2.2-1　グルカルピダーゼの血清中濃度推移（幾何平均値）



引用元：5.3.3.4-1 の Fig 12-5

表 2.7.6.6.2.2.2-1　グルカルピダーゼの薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ*1	投与 OP-07 50 U/kg + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）*2 (n=6)
$AUC_{0\text{-}tz}$ （ng·h/mL）	20,976 (12.0)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ （ng·h/mL）	22,768 (11.2)
C_{max} （ng/mL）	2,836 (16.8)
t_{max} （h）	0.167 (0.167, 1.00)
$t_{1/2}$ （h）	7.13 (12.0)
CL （mL/min）	6.08 (14.8)
V_z （L）	3.75 (24.1)
$V_{d,ss}$ （L）	3.46 (22.7)

＊1：t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示し，その他の薬物動態パラメータは全て幾何平均値（変動係数（%））を示す.
＊2：OP-07 1 U/kg は OP-07 2,169.2 ng/kg に相当する.
引用元：5.3.3.4-1 の Table 12-4 から一部改変

2.7.6.6.2.2.3　薬物動態の結論

グルカルピダーゼの薬物動態パラメータは，先行する PR001-CLN-005 試験において健康男性被験者に LV 非存在下で OP-07 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータと同様であった（2.7.6.5.2.2.1 参照）．分布容積が小さいことから，グルカルピダーゼの分布は血漿中に限られ，組織又は細胞内への移行はないことが示唆された.

2.7.6.6.2.3　安全性の評価

2.7.6.6.2.3.1　治験薬の曝露状況

6 名の男性被験者が，OP-07 50 U/kg の単回静脈内投与，プラセボの単回静脈内投与，並びに LV 150 mg/m^2 の反復静脈内投与（各時期に 5 回ずつ，計 10 回）を受けた.

2.7.6.6.2.3.2　有害事象

2.7.6.6.2.3.2.1　有害事象の発現状況

有害事象の概略を表 2.7.6.6.2.3.2.1-1 に示した.

OP-07（50 U/kg）及び LV（150 mg/m^2，6 時間ごと）の忍容性は良好であった．有害事象は 6 名中 3 名に計 9 件認められたが，重症度はいずれも軽度であった．本試験中に中等度又は重度の有害事象は認められなかった．重篤と判断された有害事象はなかった．いずれの有害事象も，各時期の終了時までに処置なしで回復した．LV と因果関係がある有害事象の発現件数は，OP-07 併用時（2 件）及びプラセボ併用時（3 件）で同様であった．ま

た，OP-07 と因果関係がある有害事象（1 件）とプラセボと因果関係がある有害事象（1 件）の発現件数は，LV 併用下において同様であった．

表 2.7.6.6.2.3.2.1-1　有害事象の概略

投与	重症度	有害事象発現者数 (%) [発現件数]		
		因果関係を問わない有害事象	OP-07 又はプラセボと因果関係がある有害事象	LV と因果関係がある有害事象
OP-07 50 U/kg + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）(n = 6)	軽度	3 (50%) [3]	1 (17%) [1]	2 (33%) [2]
	中等度	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]
	重度	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]
	合計	3 (50%) [3]	1 (17%) [1]	2 (33%) [2]
プラセボ + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）(n = 6)	軽度	3 (50%) [6]	1 (17%) [1]	3 (50%) [3]
	中等度	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]
	重度	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]
	合計	3 (50%) [6]	1 (17%) [1]	3 (50%) [3]

引用元：5.3.3.4-1 の Table 11-1 から一部改変

2.7.6.6.2.3.2.2　有害事象の発現割合

器官別大分類及び基本語別の有害事象を表 2.7.6.6.2.3.2.2-1 に示した．

表 2.7.6.6.2.3.2.2-1　器官別大分類及び基本語別の有害事象

器官別大分類 基本語	有害事象発現者数（%）[発現件数]					
	OP-07 50 U/kg + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）(n = 6)			プラセボ + LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）(n = 6)		
	因果関係を問わない有害事象	OP-07 と因果関係がある有害事象	LV と因果関係がある有害事象	因果関係を問わない有害事象	プラセボと因果関係がある有害事象	LV と因果関係がある有害事象
神経系障害	2 (33%) [2]	0 (0%) [0]	2 (33%) [2]	2 (33%) [2]	0 (0%) [0]	2 (33%) [2]
味覚異常	2 (33%) [2]	0 (0%) [0]	2 (33%) [2]	2 (33%) [2]	0 (0%) [0]	2 (33%) [2]
全身障害および投与局所様態	1 (17%) [1]	1 (17%) [1]	0 (0%) [0]	1 (17%) [4]	1 (17%) [1]	1 (17%) [1]
疲労	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]	1 (17%) [2]	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]
注射部位知覚異常	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]	1 (17%) [1]	0 (0%) [0]	1 (17%) [1]
注射部位疼痛	1 (17%) [1]	1 (17%) [1]	0 (0%) [0]	1 (17%) [1]	1 (17%) [1]	0 (0%) [0]
合計	3 (50%) [3]	1 (17%) [1]	2 (33%) [2]	3 (50%) [6]	1 (17%) [1]	3 (50%) [3]

・本試験で認められた有害事象の重症度はいずれも軽度であった．
引用元：5.3.3.4-1 の Section 14.2.1 の Table 2，3.1 及び 3.2 から一部改変

2.7.6.6.2.3.2.3　治験薬と因果関係がある有害事象

OP-07 50 U/kg 及び LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）を投与したときの治験薬と因果関係がある有害事象を表 2.7.6.6.2.3.2.3-1 に，プラセボ及び LV 150 mg/m^2（6 時間ごと）を投与したときの治験薬と因果関係がある有害事象を表 2.7.6.6.2.3.2.3-2 に示した．

治験薬と因果関係がある有害事象はいずれも，OP-07 又はプラセボの投与から 2 時間以内

に発現した．4 件の味覚異常及び 1 件の注射部位知覚異常は，LV との関連が疑われると判断された．味覚異常は時期 1 及び時期 2 の両時期において同一被験者（被験者番号 4 及び 5）で発現した．また，同一被験者（被験者番号 1）で発現した 2 件の注射部位疼痛は，それぞれ OP-07 及びプラセボとの関連が疑われると判断された．

表 2.7.6.6.2.3.2.3-1　OP-07 50 U/kg 及び LV 150 mg/m²（6 時間ごと）を投与したときの治験薬と因果関係がある有害事象

被験者番号	基本語	投与から発現までの時間*（日：時間：分）	重症度	持続時間（日：時間：分）	OP-07 との因果関係	LV との因果関係	転帰
1	注射部位疼痛	0：00：32	軽度	不明	関連が疑われる	関連が疑われない	回復
4	味覚異常	0：01：42	軽度	1：00：30	関連が疑われない	関連が疑われる	回復
5	味覚異常	0：02：00	軽度	1：00：02	関連が疑われない	関連が疑われる	回復

＊：OP-07 投与から有害事象発現までの時間を示す．
引用元：5.3.3.4-1 の Table 11-3 から一部改変

表 2.7.6.6.2.3.2.3-2　プラセボ及び LV 150 mg/m²（6 時間ごと）を投与したときの治験薬と因果関係がある有害事象

被験者番号	基本語	投与から発現までの時間*（日：時間：分）	重症度	持続時間（日：時間：分）	プラセボとの因果関係	LV との因果関係	転帰
1	注射部位疼痛	0：00：30	軽度	不明	関連が疑われる	関連が疑われない	回復
1	注射部位知覚異常	0：02：00	軽度	0：18：03	関連が疑われない	関連が疑われる	回復
4	味覚異常	0：02：00	軽度	1：00：02	関連が疑われない	関連が疑われる	回復
5	味覚異常	0：02：00	軽度	1：00：02	関連が疑われない	関連が疑われる	回復

＊：プラセボ投与から有害事象発現までの時間を示す．
引用元：5.3.3.4-1 の Table 11-4 から一部改変

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

本試験中に，死亡，重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった．

2.7.6.6.2.3.3　局所忍容性

局所忍容性については，有害事象の評価に加えて，OP-07 又はプラセボの投与開始から 15 分後に投与部位所見の有無を評価した．投与部位所見が認められた被験者の一覧を表 2.7.6.6.2.3.3-1 に示した．

被験者番号 1（投与順 B）では，プラセボ投与後（時期 1）に注射部位疼痛及び注射部位知覚異常（いずれも有害事象）並びに軽度の紅斑（投与部位所見）が認められ，OP-07 投与

後（時期 2）には注射部位疼痛（有害事象）が認められた．当該被験者における 2 件の注射部位疼痛はそれぞれ OP-07 及びプラセボとの関連が疑われると判断されたが，注射部位知覚異常は LV との関連が疑われると判断された．被験者番号 4（投与順 A）では，プラセボ投与後（時期 2）のみに軽度の紅斑（投与部位所見）が認められた．

OP-07 又はプラセボの投与に伴う有害事象又は投与部位所見は，上記のほかには認められず，被験者番号 1 における OP-07 投与後の注射部位疼痛は転帰が「回復」であったことから，OP-07 を静脈内投与したときの，投与部位における局所忍容性はおおむね良好であると考えられた．

表 2.7.6.6.2.3.3-1　局所忍容性の評価において投与部位所見が認められた被験者の一覧

被験者番号	投与部位所見が認められた時点の治験薬	投与部位所見	投与に関連した徴候又は症状		
			腫脹	そう痒症	疼痛
1	プラセボ ＋ LV 150 mg/m²（6 時間ごと）［投与順 B，時期 1］	軽度の紅斑	なし	なし	あり
4	プラセボ ＋ LV 150 mg/m²（6 時間ごと）［投与順 A，時期 2］	軽度の紅斑	なし	なし	なし

引用元：5.3.3.4-1 の 16.2.2 項の Appendix 10 から一部改変

2.7.6.6.2.3.4　臨床検査

血液生化学的検査，血液学的検査又は尿検査のいずれにおいても，本試験中に治験薬投与に関連した傾向は認められなかった．いくつかの臨床検査項目では基準範囲外の値が認められたものの，それらは全般的に一過性であり，単発的に認められた．臨床的に重要と判断された臨床検査所見はなかった．

2.7.6.6.2.3.5　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.6.2.3.5.1　バイタルサイン

座位での収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数，並びに口腔温に，治験薬投与に関連した傾向は認められなかった．本試験で認められた血圧，脈拍数及び体温の変化は，一過性かつ単発的なものであり，いずれの所見も臨床的に重要なものではなかった．

2.7.6.6.2.3.5.2　12 誘導心電図

本試験中に，個々の被験者の心電図パラメータ又は心電図形態において，臨床的に重要な所見は認められなかった．

2.7.6.6.2.3.5.3　身体的所見

スクリーニング時に実施した身体検査において臨床的に意義のある所見は認められず，試験後の検査においても臨床的に意義のある変化は認められなかった．

2.7.6.6.2.3.6 安全性の結論

LV 150 mg/m^2 の 6 時間ごとの 5 回反復静脈内投与との併用下において，OP-07 50 U/kg の単回静脈内投与は安全であり，忍容性は良好であった．有害事象は 6 名中 3 名に認められたが，いずれも重篤又は重度の有害事象ではなかった．いずれの被験者においても，本試験中に，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，局所忍容性評価及び身体検査において，臨床的に重要な所見は認められなかった．

2.7.6.6.3 結論

・OP-07 併用時に(6S)-LV の全身曝露量は低下した．$AUC_{0-\tau}$及び C_{max} の平均値の低下率は，1 回目投与時（OP-07 投与から 2 時間後に LV を投与）ではそれぞれ 47%及び 9%，5 回目投与時（OP-07 投与から 26 時間後に LV を投与）ではそれぞれ 22%及び 32%であった．1 回目投与時の C_{max} を除いて，これらの低下は統計学的に有意であった．しかしながら，患者においては，LV と OP-07 は常にメトトレキサート（Methotrexate：MTX）と併用され，OP-07 の MTX に対する親和性は LV に対する親和性よりも 10 倍高い．したがって，OP-07 によって引き起こされる(6S)-LV の全身曝露量の低下は，患者ではかなり小さくなる可能性がある．

・(6S)-LV の $t_{1/2}$ の平均値は OP-07 併用時に短縮した．プラセボ併用時の $t_{1/2}$ の平均値が 0.8 時間であったのに対して，OP-07 併用時では，1 回目及び 5 回目投与時でそれぞれ 0.45 時間及び 0.63 時間であった．CL は OP-07 併用時に上昇した．この上昇は，5 回目投与時よりも 1 回目投与時に顕著であった．

・OP-07 併用時及びプラセボ併用時で，$AUC_{0-\tau}$及び C_{max} に基づく(6R)-LV の全身曝露量に差は認められなかった．

・OP-07 併用時に，代謝物である(6) L/S-5-MeTHF の全身曝露量は低下した．OP-07 の影響は LV の 5 回目投与時よりも 1 回目投与時のほうが顕著であり，1 回目投与後の血漿中濃度は全て定量下限未満であった．

・OP-07 併用時及びプラセボ併用時のいずれにおいても，LV の投与回数に関わらず，代謝物である(6) D/R-5-MeTHF の血漿中濃度は全て定量下限未満であった．

・LV 存在下でのグルカルピダーゼの薬物動態パラメータは，健康男性被験者に LV 非存在下で投与したときの過去のデータと一貫していた．

・健康男性被験者において，LV の 5 回反復静脈内投与との併用での OP-07 投与は安全であり，忍容性は良好であった．

・健康男性被験者において，OP-07 の忍容性は良好であった．OP-07 と因果関係がある有害事象は，被験者 1 名で認められた軽度かつ一過性の注射部位疼痛のみであり，当該有害事象は同一被験者においてプラセボ（生理食塩水）投与時にも認められた．

2.7.6.7　【国外試験】大量メトトレキサート投与を受けた患者を対象として，OP-07 投与下又は非投与下でのロイコボリンの薬物動態を評価する非盲検試験（試験番号：PR001-CLN-017）

2.7.6.7.1　試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.7.1-1 に示した.

表 2.7.6.7.1-1　試験方法の概要（次頁に続く）

項　目	内　容
治験課題名	大量メトトレキサート投与を受けた患者を対象として，OP-07 投与下又は非投与下でのロイコボリンの薬物動態を評価する非盲検試験
治験の目的	OP-07（グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤）の投与によって，ロイコボリン（Leucovorin：LV）及びその活性代謝物の曝露量が低下するか否かを，OP-07 非投与患者との比較により検討する．具体的には，以下により検討することとした. 主要目的： OP-07 投与下又は非投与下で大量メトトレキサート（High-dose methotrexate：HD-MTX）（1 g/m^2 以上）及び LV を投与したときの，LV の活性体（L-立体異性体，L stereoisomer of leucovorin：(6S)-LV）の薬物動態を評価する 副次目的： (1) OP-07 投与下又は非投与下で HD-MTX 及び LV を投与したときの，メトトレキサート（Methotrexate：MTX），LV の不活性体（D-立体異性体，D stereoisomer of leucovorin：(6R)-LV），並びに LV の代謝物（5-methyltetrahydrofolate：5-MeTHF）の活性体（L-立体異性体，L stereoisomer of 5-methyltetrahydrofolate：(6) L/S-5-MeTHF）及び不活性体（D-立体異性体，D stereoisomer of 5-methyltetrahydrofolate：(6) D/R-5-MeTHF）の薬物動態を評価する (2) OP-07 投与の安全性を更に評価する (3) 血漿及び赤血球中の葉酸濃度の変化を評価する
治験デザイン	HD-MTX 及び LV 投与を受けた患者を対象とした，非盲検，非無作為化，多施設共同での薬物動態試験．本試験は，腎機能障害があり，MTX の排泄遅延が認められ，OP-07 を投与された患者（Arm A）において，LV 及びその活性代謝物の薬物動態プロファイルを評価するためにデザインされた．OP-07 を必要としない患者（腎機能障害がなく，MTX の排泄遅延が認められない）を対照群とした（Arm B）.
治験の種類	第 I 相臨床試験
対象	対象： HD-MTX 療法（1 g/m^2 以上）を受け，LV 静脈内投与による救援療法（15 mg 以上又は 10 mg/m^2 以上，6 時間ごと）を必要とする患者 選択基準（Arm A）： 以下の全ての条件を満たす者を対象とした. (1) 体重 23 kg 以上の男女（年齢を問わない） (2) HD-MTX（1 g/m^2 以上）の投与を受け，MTX の毒性が発現した又は発現リスクがある患者で，腎機能障害及び MTX の排泄遅延のエビデンス（以下に定義する腎機能障害及び MTX 濃度に基づく）が認められる者 a. 骨肉腫患者の場合 i. 血漿中 MTX 濃度が，MTX 投与開始から 24 時間後以降に 50 μmol/L を超える，48 時間後以降に 5 μmol/L を超える，又は 12 時間後以降に平均消失曲線の 2 標準偏差を超える ii. 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

表 2.7.6.7.1-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><td>対象</td><td>
b. その他の患者の場合
i. 血漿中 MTX 濃度が，MTX 投与開始から 42 時間後以降に 10 μmol/L を超える，又は MTX 投与開始から 12 時間後以降に平均消失曲線の 2 標準偏差を超える
ii. MTX 投与開始から 12 時間後以降に，血清クレアチニンが基準値上限の 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
(3) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 0～2 の患者
(4) LV 静脈内投与による救援療法（15 mg 以上又は 10 mg/m^2 以上，6 時間ごと）を必要とする患者
(5) 治験審査委員会により承認された同意説明文書に署名した患者

選択基準（Arm B）：
以下の全ての条件を満たす者を対象とした．
(1) 体重 23 kg 以上の男女（年齢を問わない）で，HD-MTX（1 g/m^2 以上）の投与を受けている者
(2) MTX 投与開始から 24 時間以内に測定した血清クレアチニンが，以下に示す年齢及び性別に基づく上限値以下である患者

<table>
<tr><td rowspan="2">年齢</td><td colspan="2">血清クレアチニンの
上限値（mg/dL）</td></tr>
<tr><td>男性</td><td>女性</td></tr>
<tr><td>1 ヵ月以上 6 ヵ月未満</td><td>0.4</td><td>0.4</td></tr>
<tr><td>6 ヵ月以上 1 歳未満</td><td>0.5</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>1 歳以上 2 歳未満</td><td>0.6</td><td>0.6</td></tr>
<tr><td>2 歳以上 6 歳未満</td><td>0.8</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>6 歳以上 10 歳未満</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>10 歳以上 13 歳未満</td><td>1.2</td><td>1.2</td></tr>
<tr><td>13 歳以上 16 歳未満</td><td>1.5</td><td>1.4</td></tr>
<tr><td>16 歳以上</td><td>1.7</td><td>1.4</td></tr>
</table>

(3) ECOG PS が 0～2 の患者
(4) LV 静脈内投与による救援療法（15 mg 以上又は 10 mg/m^2 以上，6 時間ごと）を必要とする患者
(5) 治験審査委員会により承認されている同意説明文書に署名した患者

除外基準（Arm A）：
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 の添加剤（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

除外基準（Arm B）：
以下の項目のいずれかに該当する者は除外した．
(1) 高用量の LV による救援療法（25 mg/m^2 を超える）を必要とする患者
(2) 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
a. 骨肉腫患者の場合
血漿中 MTX 濃度が，MTX 投与開始から 24 時間後以降に 50 μmol/L を超える，48 時間後以降に 5 μmol/L を超える，又は 12 時間後以降に平均消失曲線の 2 標準偏差を超える
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.1-1　試験方法の概要（続き）

対象	b. その他の患者の場合 血漿中 MTX 濃度が，MTX 投与開始から 42 時間後以降に 10 μmol/L を超える，又は MTX 投与開始から 12 時間後以降に平均消失曲線の 2 標準偏差を超える
被験者数	計画時： 薬物動態評価可能例として 12 例以上 （Arm A 6 例，Arm B 6 例　合計 12 例） 解析時： 登録数 Arm A 11 例，Arm B 9 例　合計 20 例 安全性解析対象集団 Arm A 11 例，Arm B 9 例　合計 20 例 薬物動態解析対象集団 Arm A 8 例，Arm B 9 例　合計 17 例 抗体解析対象集団 Arm A 9 例（Arm A のみ対象）
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（Arm A のみ）． 対照薬： 該当なし． 試験治療： Arm A，Arm B の被験者とも，HD-MTX 投与後に LV 静脈内投与（用量は実施医療機関のがん治療ガイドラインの推奨に基づく）を行った．Arm A の被験者には，OP-07 50 U/kg の 5 分間での単回静脈内ボーラス投与も行った． Arm A の被験者への OP-07 投与は，適格基準に該当した後，治験薬と治験用検体採取キットが実施医療機関に届き次第，速やかに行った． Arm A の被験者に対する OP-07 投与後の最初の LV 静脈内投与，及び Arm B の被験者に対する MTX 投与後の最初の LV 静脈内投与を，LV 基準投与（Reference dose）と指定した． Arm A では，LV 静脈内投与による救援療法（15 mg 以上又は 10 mg/m^2 以上，6 時間ごと）を必要とする患者を適格とした．LV の投与スケジュールについては，OP-07 の投与前後 2～4 時間は LV 投与を行わないよう調整することを推奨した． Arm B では，必要とする LV 静脈内投与の用量が 25 mg/m^2 以下の患者のみを組み入れることとした． Arm A，Arm B の被験者とも，水分補給や尿アルカリ化などの補助療法を含めた標準療法を継続することとした．血液灌流や透析が補助療法として必要となった場合は実施した．
検査・観察・ 評価項目	検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.7.1-2 に示した．
評価項目	薬物動態： 主要評価項目は，LV 基準投与後の(6S)-LV の投与 0 時間から 3 時間の血中濃度―曲線下面積（$AUC_{0\text{-}3}$）とした． 副次評価項目は，LV 基準投与後の(6S)-LV の最高血中濃度（C_{max}），(6R)-LV 及び(6) L/S-5-MeTHF の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}3}$，並びに MTX の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}3}$ とした．各成分について，投与 0 時間及び投与 3 時間の血漿中濃度（それぞれ，C_0 及び C_3）も算出した． LV 由来成分の薬物動態データについて，LV 基準投与の用量（D_{LV}）及び OP-07 投与前（Arm A）又は LV 投与前（Arm B）のクレアチニンクリアランス（$CrCl_{pre}$）による補正を行い，これらの要素が各成分の曝露量のばらつきの要因であるか否かを評価した．同様に，MTX の薬物動態データについて，MTX の投与量（D_{MTX}）及び $CrCl_{pre}$ による補正を行った．活性型葉酸の合計曝露量は，(6S)-LV と(6) L/S-5-MeTHF の曝露量の合計として評価した．

表 2.7.6.7.1-1　試験方法の概要（続き）

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： 有害事象，バイタルサイン及び抗グルカルピダーゼ抗体により安全性を評価した．Arm A の被験者では，有害事象については OP-07 投与後 7 日間，重篤な有害事象については投与後 30 日間モニタリングを行った．Arm B の被験者では，有害事象については最後の治験関連手順（血液採取のための静脈穿刺）から 24 時間後，重篤な有害事象については同 7 日後までモニタリングを行った． 赤血球中の葉酸濃度の評価も実施予定であったが，測定方法の問題により実施しなかった．
解析方法	薬物動態： (6S)-LV，(6R)-LV，(6) L/S-5-MeTHF，(6) D/R-5-MeTHF 及び MTX の血漿中濃度測定のため，LV 基準投与前並びに投与 5 分後，30 分後，1 時間後，2 時間後及び 3 時間後に採血を実施した．血漿中濃度は，中央検査機関でバリデートされた蛍光高速液体クロマトグラフィー（High performance liquid chromatography with fluorescence detection：HPLC-F）により測定した．MTX の濃度が予想外に高かったため，治験依頼者は全ての被験者の検体について，バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析法（Liquid chromatography-mass spectrometry/mass：LC-MS/MS）を用いた MTX 濃度の再分析を実施した． Arm A と Arm B のいずれも，薬物動態解析対象集団の被験者のみ，(6S)-LV，(6R)-LV，(6) L/S-5-MeTHF 及び MTX の薬物動態パラメータを算出した．(6) D/R-5-MeTHF については，全ての検体で血漿中濃度が定量下限（0.01 μmol/L）未満であったため，薬物動態パラメータを算出しなかった．薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した． 薬物動態解析対象集団の個々の被験者における血漿中濃度推移，及び投与群ごとの平均値±標準偏差を線形及び片対数グラフで示した． 薬物動態パラメータの補正の影響は，記述統計量（補正前及び補正後の薬物動態パラメータ（個別値及び平均値）並びに補正後のパラメータの変動係数（Coefficient of variation：CV）及び CV 変化率）を用いて検討した．(6S)-LV，(6R)-LV，(6) L/S-5-MeTHF のデータは D_{LV} 及び $CrCl_{pre}$，MTX のデータは D_{MTX} 及び $CrCl_{pre}$ による補正を行った． 安全性： 有害事象は，米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events：NCI CTCAE）ver.3.0 に基づき重症度を評価した．有害事象は，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．重症度別及び治験薬との因果関係別の有害事象の集計も行った．試験中に報告された全ての重篤な有害事象及び死亡について，器官別大分類及び基本語別に要約した． 各評価時点におけるバイタルサインのベースラインからの変化量及び抗グルカルピダーゼ抗体評価結果の記述統計量を算出した．
医学専門家	[redacted], MD
治験実施医療機関	[redacted] ほか，9 施設（米国）
治験期間	2008 年 7 月 [redacted] 日～2009 年 7 月 [redacted] 日

表 2.7.6.7.1-2　検査・観察・評価項目及びその時期

項目	Arm A	Arm B
同意取得及びスクリーニング検査（人口統計学的特性，病歴（がん種，OP-07 投与歴），選択・除外基準，血清クレアチニン値を含む）	X	X
各薬剤の投与		
HD-MTX 投与	X	X
OP-07 投与前（Arm A）又は LV 投与前（Arm B）の血漿中 MTX 濃度の測定	X	X
OP-07 投与	X	
LV 投与	X	X
薬物動態評価用の採血*1	X	X
抗グルカルピダーゼ抗体評価用の採血*2	X	
葉酸濃度測定用の採血*3	X	X
バイタルサイン（血圧，心拍数及び呼吸数）*4	X	X
有害事象*5	X	X
併用薬*6	X	X

＊1：薬物動態評価のため，各被験者に対して 6 回の採血を実施した（LV 投与前，LV 投与から 5 分後，30 分後，1 時間後，2 時間後及び 3 時間後）．LV 投与前の検体は，LV 基準投与の直前に採取することとした．
＊2：Arm A の被験者に対して，5 回実施した（OP-07 投与前，OP-07 投与から 1～2 週間後，4～6 週間後，2～4 ヵ月後及び 5～7 ヵ月後）．
＊3：LV 投与前，LV 基準投与から 24 時間後及び 48 時間後の 3 回実施した．
＊4：LV 投与前，LV 基準投与から 5 分後，30 分後，1 時間後，2 時間後及び 3 時間後に実施した．
＊5：Arm A では，有害事象については OP-07 の投与から 7 日後まで，重篤な有害事象については同 30 日後まで収集した．Arm B では，有害事象については最後の治験関連手順（血液採取のための静脈穿刺）から 24 時間後まで，重篤な有害事象については同 7 日後まで収集した．
＊6：併用薬／薬剤以外の併用療法については，Arm A では同意取得から OP-07 投与の 30 日後まで，Arm B では最後の治験関連手順（血液採取のための静脈穿刺）から 7 日後まで記録した．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 2

2.7.6.7.2　試験成績

2.7.6.7.2.1　被験者背景

2.7.6.7.2.1.1　被験者の内訳

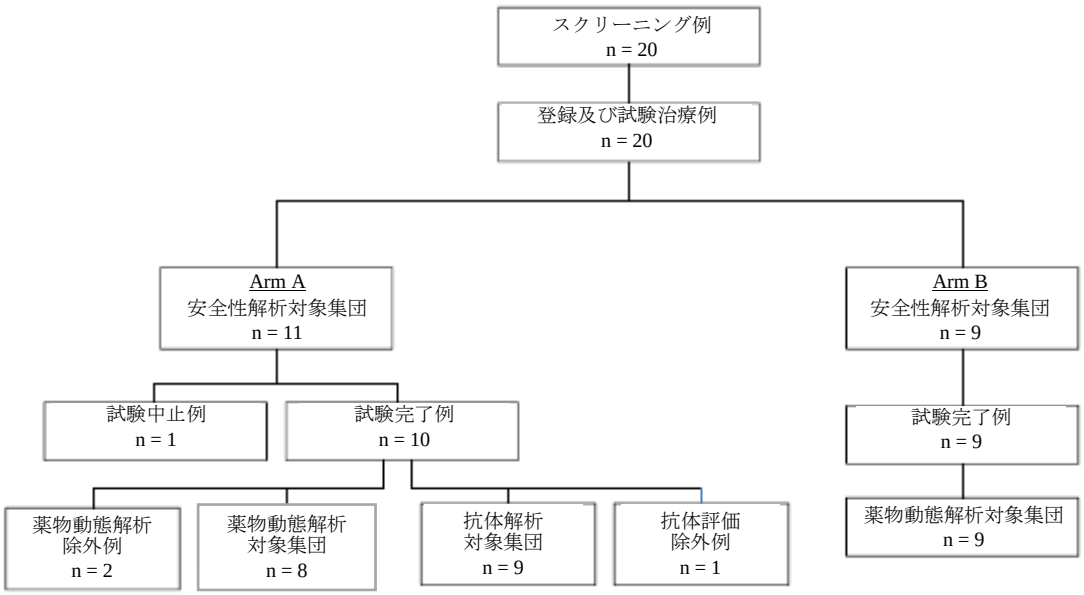
被験者の内訳を図 2.7.6.7.2.1.1-1 に示した．

合計 20 例の被験者がスクリーニングを受け，本試験に登録された．

Arm A では 11 例が登録され，全例が試験治療（HD-MTX，LV 及び OP-07）を受けた．そのうち 1 例が治験実施計画書違反のため試験を中止し，10 例が試験を完了した．安全性解析対象集団には登録された 11 例全例が含まれた．試験を完了した 10 例のうち，薬物動態解析対象集団からは 2 例，抗体解析対象集団からは 1 例が除外されたため，それぞれの解析対象集団には 8 例と 9 例が含まれた．

Arm B では 9 例が登録され，全例が試験治療（HD-MTX 及び LV）を受けた．安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に 9 例全例が含まれた．

図 2.7.6.7.2.1.1-1　被験者の内訳



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 1

2.7.6.7.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

薬物動態に関連した治験実施計画書違反又は逸脱が 5 例で確認された．詳細を表 2.7.6.7.2.1.2-1 に示した．被験者番号 13-0005，13-0001 及び 16-0004 は，薬物動態解析対象集団から除外された．

表 2.7.6.7.2.1.2-1　治験実施計画書違反/逸脱が認められた被験者の一覧

違反/逸脱	被験者番号/投与群	状況	薬物動態解析対象集団からの除外
違反 検体採取時間が治験実施計画書の規定外	13-0005*1 /Arm A	薬物動態評価用の全ての検体が，LV 基準投与前の濃度を測定したものであった．当該被験者から LV 投与後の検体は採取されなかった．	除外
逸脱 3 時間後の検体採取前に 2 回目の LV 投与を受けた	13-0001 /Arm A	3 時間後の検体の濃度は，2 時間後の濃度の 3 倍を超える値を示しており，2 回目の投与が LV 濃度に影響した可能性がある．	除外
逸脱 3 時間後の検体採取前に 2 回目の LV 投与を受けた	24-0006 /Arm A	2 回目の LV 投与による，3 時間後の血漿中濃度への明らかな影響は見られなかった．	除外せず
逸脱 3 時間後の検体採取時に 2 回目の LV 投与を受けた	29-0009 /Arm A	2 回目の LV 投与による，3 時間後の血漿中濃度への明らかな影響は見られなかった．	除外せず
逸脱 添付文書及び治験実施計画書の指示事項に反した LV 投与が行われた	16-0004*2 /Arm A	被験者は 37.5 mg の用量の LV 投与を受けたが，添付文書及び治験実施計画書で規定されている LV の用量は 150 mg 又は 15 mg の 2 通りである．	除外

＊1：当該被験者は，治験実施計画書違反のため本試験を完了しなかった．
＊2：当該被験者では，3 時間後の検体採取の前又は同時に 2 回目の LV 投与を受けたという治験実施計画書からの逸脱も認められたが，3 時間後の血漿中濃度への明らかな影響が見られなかったため，除外要因とはならなかった．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 4

2.7.6.7.2.1.3　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薬物動態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 2.7.6.7.2.1.3-1 に示した．

人口統計学的及び他の基準値の特性は，Arm A，Arm B 共に安全性解析対象集団と薬物動態解析対象集団との間で一致していた．

安全性解析対象集団で認められた被験者の特性は以下のとおりであった．

被験者の年齢は Arm A が Arm B よりも高く（中央値 Arm A : 18.0 歳，Arm B : 9.0 歳），BMI，体重，身長及び体表面積の中央値も Arm A が Arm B より高かった．Arm A では被験者の 55%が 18 歳以上であったのに対し，Arm B では被験者の 11%が 18 歳以上であった．人種及び性別では，両群間で重要な違いは認められなかった．最も多かったがん種は，Arm A では骨肉腫（45.5%），Arm B では急性リンパ性白血病（55.6%）であった．診断から HD-MTX 投与日までの期間では，両群間で顕著な差が認められた（中央値 Arm A : 6.29 週，Arm B：16.71 週）．

OP-07 投与前（Arm A）又は LV 投与前（Arm B）に測定した腎機能パラメータは，本試験の選択・除外基準に合致しており，Arm A では Arm B と比べて血清クレアチニンの平均値が高く，算出 CrCl の平均値が低かった．OP-07 投与前（Arm A）又は LV 投与前（Arm B）の血漿中 MTX 濃度（実施医療機関での測定値）は，Arm A が Arm B よりも高かった（中央値 Arm A：7.80 μmol/L，Arm B：1.10 μmol/L）．

表 2.7.6.7.2.1.3-1　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薬物動態解析対象集団）

項目	安全性解析対象集団			薬物動態解析対象集団		
	Arm A (n=11)	Arm B (n=9)	全被験者 (n=20)	Arm A (n=8)	Arm B (n=9)	全被験者 (n=17)
年齢（歳）						
n	11	9	20	8	9	17
平均値（SD）	26.4 (22.07)	12.6 (7.84)	20.2 (18.22)	22.5 (12.27)	12.6 (7.84)	17.2 (11.08)
中央値； 最小値，最大値	18.0; 10, 84	9.0; 7, 31	15.0; 7, 84	18.0; 12, 43	9.0; 7, 31	15.0; 7, 43
年齢層（歳），n (%)						
＜12	1 (9.1)	5 (55.6)	6 (30.0)	0	5 (55.6)	5 (29.4)
≧12～＜18	4 (36.4)	3 (33.3)	7 (35.0)	3 (37.5)	3 (33.3)	6 (35.3)
≧18～＜65	5 (45.5)	1 (11.1)	6 (30.0)	5 (62.5)	1 (11.1)	6 (35.3)
≧65	1 (9.1)	0	1 (5.0)	0	0	0
性別，n (%)						
男性	6 (54.5)	7 (77.8)	13 (65.0)	6 (75.0)	7 (77.8)	13 (76.5)
女性	5 (45.5)	2 (22.2)	7 (35.0)	2 (25.0)	2 (22.2)	4 (23.5)
人種，n (%)						
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	2 (18.2)	0	2 (10.0)	1 (12.5)	0	1 (5.9)
アジア人	1 (9.1)	0	1 (5.0)	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (9.1)	1 (11.1)	2 (10.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (11.8)
白人	6 (54.5)	7 (77.8)	13 (65.0)	5 (62.5)	7 (77.8)	12 (70.6)
その他	1 (9.1)	1 (11.1)	2 (10.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (11.8)
体表面積（m^2）*1						
n	11	9	20	8	9	17
平均値（SD）	1.93 (0.44)	1.33 (0.42)	1.66 (0.52)	1.96 (0.39)	1.33 (0.42)	1.63 (0.51)
中央値； 最小値，最大値	2.00; 1.2, 2.4	1.22; 0.9, 2.0	1.70; 0.9, 2.4	2.06; 1.2, 2.3	1.12; 0.9, 2.0	1.60; 0.9, 2.3
OP-07 投与前（Arm A）又は LV 投与前（Arm B）の算出クレアチニンクリアランス*1（mL/min）						
n	11	7	18	8	7	15
平均値（SD）	61.19 (21.76)	197.59 (55.04)	114.23 (77.65)	66.90 (20.82)	197.59 (55.04)	127.89 (77.91)
中央値； 最小値，最大値	59.71; 24.55, 111.04	185.63; 128.70, 269.10	74.50; 24.55, 269.10	61.82; 44.17, 111.04	185.63; 128.70, 269.10	111.04; 44.17, 269.10
がん種，n (%)						
急性リンパ性白血病	2 (18.2)	5 (55.6)	7 (35.0)	1 (12.5)	5 (55.6)	6 (35.3)
非ホジキンリンパ腫	3 (27.3)	1 (11.1)	4 (20.0)	3 (37.5)	1 (11.1)	4 (23.5)
骨肉腫	5 (45.5)	2 (22.2)	7 (35.0)	4 (50.0)	2 (22.2)	6 (35.3)
中枢神経系原発悪性リンパ腫	1 (9.1)	1 (11.1)	2 (10.0)	0	1 (11.1)	1 (5.9)
OP-07 投与前（Arm A）又は LV 投与前（Arm B）の血漿中 MTX 濃度（μmol/L）*2						
n	11	9	20	8	9	17
平均値（SD）	34.58 (48.59)	6.49 (11.00)	21.94 (38.71)	37.58 (56.08)	6.49 (11.00)	21.12 (41.14)
中央値	7.80	1.10	4.65	7.50	1.10	3.60
最小値，最大値	0.15, 158.12	0.20, 33.10	0.15, 158.12	0.15, 158.12	0.20, 33.10	0.15, 158.12

＊1：体表面積の記録がない場合は Mosteller 式を用いた.

＊2：実施医療機関での臨床検査による結果.

・ベースラインは 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：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 5 及び Table 14.1.2.1

2.7.6.7.2.1.4　MTX の投与状況

薬物動態解析対象集団における MTX の投与状況を表 2.7.6.7.2.1.4-1 に示した.

Arm A と Arm B では診断されたがん種の構成比に違いがあったことに対応して，MTX の用量の中央値は Arm A が Arm B より高く（Arm A：8.70 g/m^2，Arm B：5.00 g/m^2），静脈内投与時間の中央値は Arm A が Arm B より短かった（Arm A：4.08 時間，Arm B：24.33 時間）．Arm A では Arm B より骨肉腫の割合が高かったこと，及び骨肉腫患者には通常，他のがん種よりも高用量の MTX が使用されることから，MTX 用量の不均衡は想定される範囲内である.

表 2.7.6.7.2.1.4-1　HD-MTX の投与状況（薬物動態解析対象集団）

項目	Arm A (n=8)				Arm B (n=9)			
	n	平均値（SD）	中央値	最小値, 最大値	n	平均値（SD）	中央値	最小値, 最大値
MTX 用量（g/m^2）	8	8.16 (3.62)	8.70	2.20, 12.00	9	5.57 (4.19)	5.00	1.00, 12.40
MTX 静脈内投与時間（時間）	7*	9.63 (9.48)	4.08	4.0, 24.0	9	20.61 (13.17)	24.33	4.1, 36.3

＊：被験者 1 例（被験者番号 13-0007）では，症例報告書の投与記録で MTX 静脈内投与終了時間が「不明」であった.
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 6

薬物動態解析対象集団で認められた両群間での違いは，安全性解析対象集団でも認められた.

2.7.6.7.2.1.5　LV の投与状況

薬物動態解析対象集団における LV の投与状況を表 2.7.6.7.2.1.5-1 に示した.

D_{LV} の中央値は Arm A が Arm B より高かった（Arm A：150.00 mg，Arm B：15.00 mg，体表面積あたりではそれぞれ 89.88 mg/m^2，13.51 mg/m^2）．Arm A で薬物動態解析対象集団に含まれた 8 例のうち, 7 例では D_{LV} が 150 mg 以上であったが, 1 例（被験者番号 24-0006）では 15.00 mg であった．この被験者は腎機能障害がごく軽度であり（ベースラインの算出 CrCl が 111 mL/min），MTX 投与から OP-07 投与までの間隔が Arm A の他の被験者と比べて長い（当該被験者では MTX 投与から 8 日後であったのに対し，他の被験者 7 例では 2～5 日）という特性があった．当該被験者では，血清クレアチニン値がベースラインでは 0.6 mg/dL であったのに対し, OP-07 投与前の時点では 1.32 mg/dL で約 2 倍に増加していた.

LV 合計投与量の中央値は Arm A では 3.80 g，Arm B では 0.09 g であった.

表 2.7.6.7.2.1.5-1　LV の投与状況（薬物動態解析対象集団）

項目	Arm A (n=8)				Arm B (n=9)			
	n	平均値（SD）	中央値	最小値, 最大値	n	平均値（SD）	中央値	最小値, 最大値
LV 用量								
LV 基準投与（静脈内）の用量*1（mg）	8	186.63 (125.22)	150.00	15.00, 458.00	9	17.39 (5.93)	15.00	10.00, 30.00
LV 基準投与（静脈内）の用量*1（mg/m^2）	8	94.99 (52.28)	89.88	7.08, 195.21	9	13.14 (2.15)	13.51	10.17, 15.18
LV 合計投与量*2（g）	8	5.76 (4.54)	3.80	0.75, 14.44	9	0.12 (0.08)	0.09	0.03, 0.24
LV 合計投与量*2（g/m^2）	8	3.05 (2.68)	2.15	0.35, 9.05	9	0.08 (0.04)	0.07	0.03, 0.17
時間間隔								
OP-07 投与前の LV 投与開始から OP-07 投与までの間隔（時間）	8	4.32 (2.63)	3.78	0.75*3, 9.27	-	-	-	-
OP-07 投与から LV 基準投与開始までの間隔（時間）	8	2.53 (0.67)	2.21	2.03, 4.00	-	-	-	-
MTX 投与開始から MTX 投与後の初回 LV 投与開始までの間隔（時間）	-	-	-	-	9	37.97 (9.67)	42.00	24.00, 48.05

＊1：LV 基準投与は静脈内投与のみによる．
＊2：LV 合計投与量には，経口投与と静脈内投与による LV 投与量が含まれる．
＊3：この結果は，症例報告書（被験者番号 13-0007）において OP-07 投与前の LV 投与時刻が誤って記録されたことが原因で低い値となっている．実際は 0.75 ではなく 3.75 である（0:30 を 12:30 と記載したため，OP-07 投与時刻 13:15 の直前の LV 投与時刻が 9:30 であったにも関わらず 12:30 で計算された）．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 7

本試験の被験者 20 例の LV 投与情報の一覧を表 2.7.6.7.2.1.5-2 に示した．

Arm A では，11 例中 5 例で OP-07 投与前の最後の LV 投与から OP-07 投与までの間隔が 2～4 時間の範囲内であった．また，11 例全例で OP-07 投与から LV 基準投与までの間隔が 2～4 時間の範囲内であった．

表 2.7.6.7.2.1.5-2　LV 投与情報の一覧

投与群	被験者番号/年齢（歳）	LV 合計投与量（g）/（g/m²）	時間間隔（時間）	
			OP-07 投与前の最後の LV 投与から OP-07*1 投与までの間隔	OP-07[a] 又は MTX*2 投与から LV 基準投与までの間隔
Arm A	12-0001/1[redacted]	2.52/2.05	2.88	2.12
	13-0001/1[redacted]	1.56/1.34	4.20	2.30
	13-0005/8[redacted]	5.43/2.83	3.72	3.20
	13-0007/1[redacted]	14.44/9.05	0.75*3	2.25
	13-0008/4[redacted]	9.74/4.15	2.57	2.77
	13-0010/4[redacted]	7.73/3.31	6.58	2.83
	16-0004/1[redacted]	0.94/0.38	4.50	2.25
	16-0011/1[redacted]	3.51/1.75	3.57	2.03
	17-0003/1[redacted]	3.33/1.49	4.92	2.08
	24-0006/1[redacted]	0.75/0.35	9.27	2.17
	29-0009/1[redacted]	4.08/2.26	4.00	4.00
Arm B	13-0051/1[redacted]	0.24/0.17	-	24.00
	13-0052/[redacted]	0.05/0.04	-	42.00
	13-0053/3[redacted]	0.22/0.11	-	28.70
	13-0054/[redacted]	0.08/0.07	-	42.08
	13-0055/1[redacted]	0.09/0.06	-	42.80
	14-0059/[redacted]	0.03/0.03	-	41.98
	26-0058/[redacted]	0.14/0.12	-	24.13
	34-0056/[redacted]	0.06/0.06	-	48.05
	34-0057/1[redacted]	0.15/0.08	-	48.00

＊1：Arm A
＊2：Arm B
＊3：この結果は，症例報告書（被験者番号 13-0007）において OP-07 投与前の LV 投与時刻が誤って記録されたことが原因で低い値となっている．実際は 0.75 ではなく 3.75 である（0:30 を 12:30 と記載したため，OP-07 投与時刻 13:15 の直前の LV 投与時刻が 9:30 であったにも関わらず 12:30 で計算された）．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 8

2.7.6.7.2.1.6　OP-07 の投与状況

OP-07 は Arm A の被験者のみ投与を受けた．薬物動態解析対象集団に含まれた 8 例における OP-07 の用量の中央値は 50.05 U/kg（範囲：49.63～50.72 U/kg）であった．MTX 投与開始から OP-07 投与までの間隔の中央値は 90.26 時間（範囲：39.8～187.9 時間）であった．2 例が 2 回目の OP-07 投与を受け，その用量は 47.28 U/kg 及び 50.72 U/kg であり，1 回目と 2 回目の OP-07 投与の間隔は 50.4 時間及び 119.9 時間であった．

安全性解析対象集団のデータでは，薬物動態解析対象集団との顕著な違いは認められなかった．

2.7.6.7.2.1.7　前治療薬及び併用薬

安全性解析対象集団の 20 例全例が，本試験中に 1 種類以上の併用薬を使用していた．これらの被験者において前治療薬/併用薬として最も高頻度で使用されていた薬剤分類は，制吐薬（90%），全身用抗ヒスタミン薬（50%），抗不安薬（60%），他の鎮痛解熱薬（50%）及び口腔用製剤（50%）であった．併用薬として最も高頻度で使用されていた個々の薬剤は，オンダンセトロン（70%），ロラゼパム（55%），アセトアミノフェン（45%），塩化カリウム（40%），スルファメトキサゾール・トリメトプリム，ジフェンヒドラミン及び

フロセミド（各 30%），バンコマイシン，モルヒネ，メルカプトプリン，デキサメタゾン，フィルグラスチム，酸化マグネシウム及びグルコン酸カルシウム（各 25%）であった．

1 例（被験者番号 13-0005）は治験薬と併用で葉酸の投与を受けたが，この被験者は薬物動態解析対象集団に含まれなかったため，薬物動態解析への影響はなかった．

2.7.6.7.2.2　薬物動態の評価

薬物動態解析対象集団（Arm A : 8 例，Arm B : 9 例）を対象として，(6S)-LV，(6R)-LV，(6) L/S-5-MeTHF 及び MTX の薬物動態パラメータの評価を実施した．(6) D/R-5-MeTHF については，全ての検体で血漿中濃度が定量下限（0.01 μmol/L）未満であったため，薬物動態パラメータを算出しなかった．Arm A の 3 例は薬物動態解析対象集団から除外された．また，Arm B の 1 例（被験者番号 26-0058）は，MTX の薬物動態パラメータが評価不能であった．

2.7.6.7.2.2.1　(6S)-LV

(6S)-LV の薬物動態パラメータ，D_{LV} で補正した(6S)-LV の薬物動態パラメータ，及び $CrCl_{pre}$ で補正した(6S)-LV の薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.7.2.2.1-1，表 2.7.6.7.2.2.1-2 及び表 2.7.6.7.2.2.1-3 に示し，(6S)-LV の血漿中濃度推移（平均値）を図 2.7.6.7.2.2.1-1，(6S)-LV の $AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ を図 2.7.6.7.2.2.1-2 に示した．

薬物動態パラメータの結果から，(6S)-LV の曝露量は Arm A が Arm B より高いことが示された（表 2.7.6.7.2.2.1-1）．しかしながら，Arm A の被験者が受けた LV 用量は Arm B の被験者より高かったため（中央値で 6.7 倍），Arm A の被験者のみに OP-07 を投与したことがこれらのパラメータの数値の差の原因であるとは直接的に結論づけることはできない．そのため，両群の被験者共に個々の(6S)-LV の薬物動態パラメータの値を D_{LV}（単位：mg/m^2）で補正し，LV 用量が薬物動態パラメータ結果の解釈に及ぼす影響を是正した．

D_{LV} で補正した $AUC_{0\text{-}3}$（$AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$）の平均値は両群で同程度であり（表 2.7.6.7.2.2.1-2 及び図 2.7.6.7.2.2.1-2），D_{LV} で補正した C_{max}（C_{max}/D_{LV}）の平均値も同程度であった．D_{LV} で補正した C_3（C_3/D_{LV}）の平均値は，Arm B のデータが 1 例のみであったため（9 例中 8 例で定量下限未満），投与群間での比較はできなかった．D_{LV} で補正した C_0（C_0/D_{LV}）の平均値は，両群とも微量であった．D_{LV} で補正した薬物動態パラメータのばらつきは大きく，CV は 48.24～222.55%の範囲であった．

D_{LV} による補正は，両群間の LV 用量の差を是正することだけではなく，D_{LV} が(6S)-LV の薬物動態パラメータのばらつきの要因となる可能性を評価することを目的に実施した．各パラメータに対して $CrCl_{pre}$ による補正も実施し，$CrCl_{pre}$ が(6S)-LV の薬物動態パラメータのばらつきの要因となる可能性についても評価した（表 2.7.6.7.2.2.1-3）．$AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ 及び C_{max}/D_{LV} のばらつきは補正前と比べて減少しており，D_{LV} が(6S)-LV の $AUC_{0\text{-}3}$ 及び C_{max} のばらつきの要因であることが示唆された．$CrCl_{pre}$ は Arm B においてのみ，$AUC_{0\text{-}3}$ 及び C_{max} のばらつきの要因と考えられた．また，D_{LV} 及び $CrCl_{pre}$ は，Arm A において C_3 又は

C_0 のばらつきの重要な要因とは認められず，Arm B では C_3 及び C_0 がほとんど定量下限未満であったため評価不能であった．

表 2.7.6.7.2.2.1-1　(6S)-LV の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	Arm A		Arm B	
	n	平均値±SD（%CV）	n	平均値±SD（%CV）
$AUC_{0\text{-}3}$（μmol·h/L）	8	8.70±5.56 (63.85)	9	1.31±0.78 (59.43)
C_{max}（μmol/L）	8	13.26±15.22 (114.75)	9	2.48±1.41 (56.99)
t_{max}（h） *1	8	0.34 (0.08, 3.22)	9	0.50 (0.05, 0.70)
C_3（μmol/L）	6*2	9.02±19.65 (217.89)	1*2	0.07
C_0（μmol/L）	8	0.08±0.13 (161.27)	9	0.00 ±0.00

＊1：t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示した．
＊2：Arm A の 8 例中 2 例及び Arm B の 9 例中 8 例で，3 時間後の(6S)-LV が定量下限未満となった．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 9 より一部改変

表 2.7.6.7.2.2.1-2　(6S)-LV の薬物動態パラメータの要約：D_{LV} による補正値

薬物動態パラメータ	Arm A			Arm B		
	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*1	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*1
$AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ (μmol·h/L/(mg/m^2))×10^2	8	10.02±4.83 (48.24)	-24.45	9	9.79±5.18 (52.87)	-11.04
C_{max}/D_{LV} (μmol/L/(mg/m^2))×10^2	8	17.33±17.28 (99.71)	-13.11	9	18.79±9.75 (51.87)	-8.98
C_3/D_{LV} (μmol/L/(mg/m^2))×10^2	6*2	9.42±20.97 (222.55)	2.14	1*2	0.46	-
C_0/D_{LV} (μmol/L/(mg/m^2))×10^2	8	0.09±0.14 (154.86)	-3.97	9	0.00±0.00	-

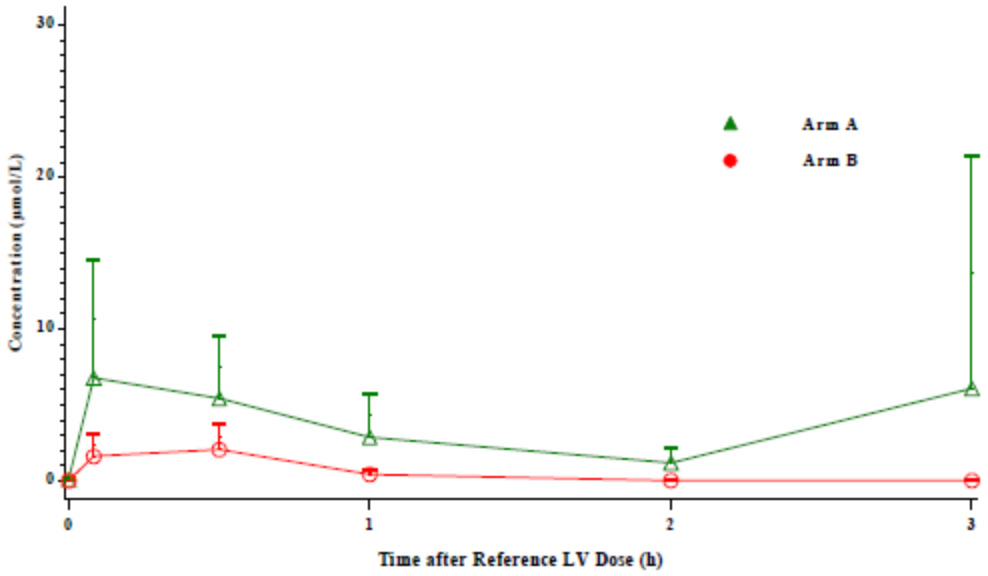
＊1：%CV 変化率 =（（補正後の薬物動態パラメータの CV – 補正前の薬物動態パラメータの CV）/補正前の薬物動態パラメータの CV）× 100
＊2：Arm A の 8 例中 2 例及び Arm B の 9 例中 8 例で，3 時間後の(6S)-LV が定量下限未満となった．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 10 より一部改変

表 2.7.6.7.2.2.1-3　(6S)-LV の薬物動態パラメータの要約：$CrCl_{pre}$ による補正値

薬物動態パラメータ	Arm A			Arm B		
	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*1	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*1
$AUC_{0\text{-}3}/CrCl_{pre}$ (μmol·h/L/(mL/min))×10^2	8	15.04±10.48 (69.71)	9.18	7	0.70±0.27 (39.45)	-33.62
$C_{max}/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	25.39±35.65 (140.42)	22.37	7	1.46±0.56 (38.59)	-32.29
$C_3/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	6*2	19.85±44.75 (225.46)	3.47	1*2	0.04	-
$C_0/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	0.14±0.21 (153.86)	-4.59	7	0.00±0.00	-

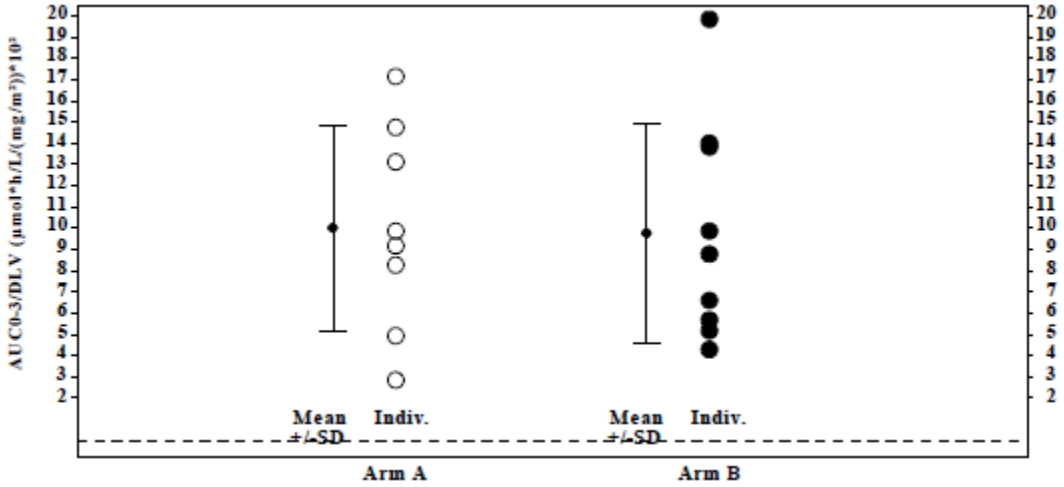
＊1：%CV 変化率 =（（補正後の薬物動態パラメータの CV – 補正前の薬物動態パラメータの CV）/補正前の薬物動態パラメータの CV）× 100
＊2：Arm A の 8 例中 2 例及び Arm B の 9 例中 8 例で，3 時間後の(6S)-LV が定量下限未満となった．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 11 より一部改変

図 2.7.6.7.2.2.1-1　LV 基準投与開始後の(6S)-LV の血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差，線形目盛）（薬物動態解析対象集団）



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 2

図 2.7.6.7.2.2.1-2　(6S)-LV の $AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$（個別値及び平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 6

2.7.6.7.2.2.2　(6R)-LV

(6R)-LV の薬物動態パラメータ，DL_V で補正した(6R)-LV の薬物動態パラメータ，及び $CrCl_{pre}$ で補正した(6R)-LV の薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.7.2.2.2-1，表 2.7.6.7.2.2.2-2 及び表 2.7.6.7.2.2.2-3 に示し，(6R)-LV の血漿中濃度推移（平均値）を図 2.7.6.7.2.2.2-1，(6R)-LV の AUC_{0-3}/DL_V を図 2.7.6.7.2.2.2-2 に示した．

(6R)-LV の薬物動態パラメータの平均値は，Arm A が Arm B より高かった（表 2.7.6.7.2.2.2-1 及び図 2.7.6.7.2.2.2-2）．

AUC_{0-3}/DL_V の平均値は，Arm A が Arm B より 3.08 倍高かった（Arm A：211.51 [μmol·h/L/mg/m^2]·10^2，Arm B：68.67 [μmol·h/L/mg/m^2]·10^2）（表 2.7.6.7.2.2.2-2）．C_{max}/DL_V の平均値は，Arm A が Arm B より 2.25 倍高かった（Arm A：97.02 [μmol/L/mg/m^2]·10^2，Arm B：43.21 [μmol/L/mg/m^2]·10^2）．C_3/DL_V 及び C_0/DL_V の平均値は，いずれも Arm A が Arm B より高かった．(6R)-LV のクリアランスは(6S)-LV より緩徐であること，及び Arm A の被験者は LV 基準投与の前にも LV の投与を受けている（Arm B の被験者は投与されていない）ことから，(6R)-LV の薬物動態パラメータの値が Arm A で高かったのは，以前の LV 投与の結果として(6R)-LV が蓄積していたことによるものと考えられる．

DL_V による補正の結果，AUC_{0-3} 及び C_{max} のばらつきは Arm A，Arm B 共に減少した（表 2.7.6.7.2.2.2-2 及び図 2.7.6.7.2.2.2-2）．C_3 及び C_0 のばらつきは Arm A では減少したが，Arm B では減少しなかった．DL_V で補正した薬物動態パラメータの CV は 11.33～300.00%の範囲であった．$CrCl_{pre}$ は，(6R)-LV の薬物動態パラメータのばらつきの一貫した要因とは認められなかった（表 2.7.6.7.2.2.2-3）．

表 2.7.6.7.2.2.2-1　(6R)-LV の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	Arm A		Arm B	
	n	平均値±SD（%CV）	n	平均値±SD（%CV）
$AUC_{0\text{-}3}$（μmol·h/L）	8	187.82±119.91 (63.85)	9	8.99±1.57 (17.44)
C_{max}（μmol/L）	8	86.31±50.65 (58.69)	9	5.68±1.22 (21.38)
t_{max}（h）*	8	0.46 (0.08, 3.22)	9	0.50 (0.05, 0.70)
C_3（μmol/L）	8	68.56±47.68 (69.54)	9	2.13±0.41 (19.36)
C_0（μmol/L）	8	40.30±20.76 (51.51)	9	0.01±0.02 (300.0)

＊：t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示した.
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 9 より一部改変

表 2.7.6.7.2.2.2-2　(6R)-LV の薬物動態パラメータの要約：D_{LV} による補正値

薬物動態パラメータ	Arm A			Arm B		
	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*
$AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ (μmol·h/L/(mg/m^2))×10^2	8	211.51±74.58 (35.26)	-44.78	9	68.67±7.78 (11.33)	-35.03
C_{max}/D_{LV} (μmol/L/(mg/m^2))×10^2	8	97.02±35.49 (36.58)	-37.67	9	43.21±6.37 (14.73)	-31.10
C_3/D_{LV} (μmol/L/(mg/m^2))×10^2	8	75.78±37.22 (49.12)	-29.36	9	16.42±3.03 (18.46)	-4.65
C_0/D_{LV} (μmol/L/(mg/m^2))×10^2	8	48.65±21.22 (43.62)	-15.32	9	0.04±0.12 (300.00)	0.00

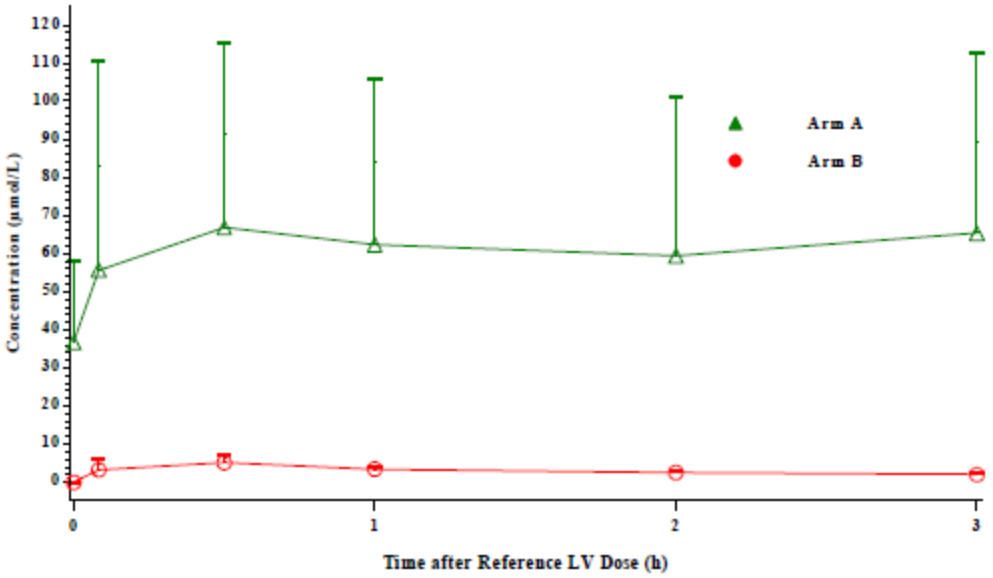
＊：%CV 変化率 =（（補正後の薬物動態パラメータの CV – 補正前の薬物動態パラメータの CV）/補正前の薬物動態パラメータの CV）× 100
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 10 より一部改変

表 2.7.6.7.2.2.2-3　(6R)-LV の薬物動態パラメータの要約：$CrCl_{pre}$ による補正値

薬物動態パラメータ	Arm A			Arm B		
	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*
$AUC_{0\text{-}3}/CrCl_{pre}$ (μmol·h/L/(mL/min))×10^2	8	311.39±182.43 (58.58)	-8.25	7	4.78±1.20 (25.10)	43.92
$C_{max}/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	150.18±100.46 (66.89)	13.97	7	3.15±0.56 (17.89)	-16.32
$C_3/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	121.43±98.85 (81.41)	17.07	7	1.18±0.37 (31.90)	64.77
$C_0/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	67.87±37.20 (54.82)	6.43	7	0.00±0.01 (264.58)	-11.81

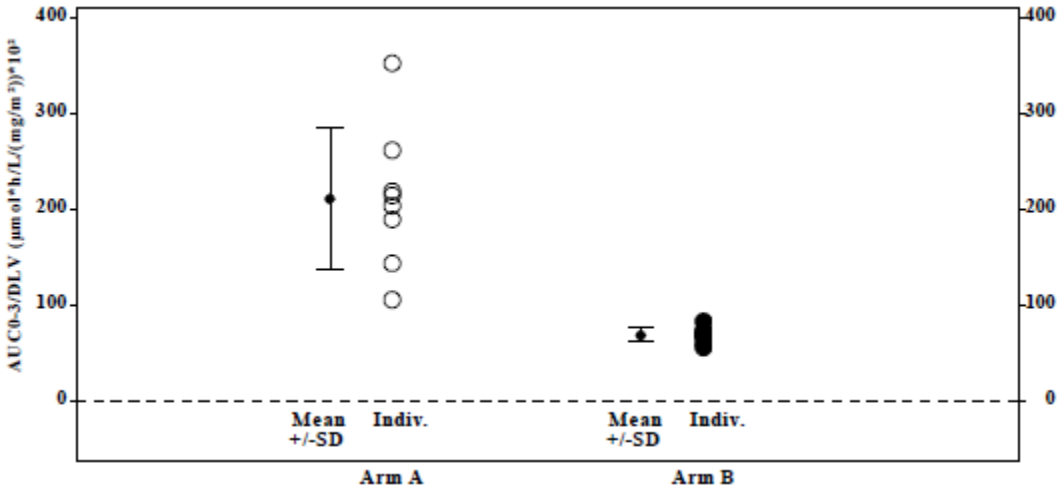
＊：%CV 変化率 =（（補正後の薬物動態パラメータの CV – 補正前の薬物動態パラメータの CV）/補正前の薬物動態パラメータの CV）× 100
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 11 より一部改変

図 2.7.6.7.2.2.2-1　LV 基準投与開始後の(6R)-LV の血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差，線形目盛）（薬物動態解析対象集団）



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 3

図 2.7.6.7.2.2.2-2　(6R)-LV の $AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$（個別値及び平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 7

2.7.6.7.2.2.3　(6) L/S-5-MeTHF

(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態パラメータ，D_{LV} で補正した(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態パラメータ，及び $CrCl_{pre}$ で補正した(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.7.2.2.3-1，表 2.7.6.7.2.2.3-2 及び表 2.7.6.7.2.2.3-3 に示し，(6) L/S-5-MeTHF の血漿中濃度推移（平均値）を図 2.7.6.7.2.2.3-1，(6) L/S-5-MeTHF の AUC_{0-3}/D_{LV} を図 2.7.6.7.2.2.3-2 に示した．

(6) L/S-5-MeTHF の AUC_{0-3}，C_{max} 及び C_3 の平均値は，両群で同程度であった．C_0 の平均値は，Arm A が Arm B より 13 倍高かった（Arm A : 0.13 μmol/L，Arm B : 0.01 μmol/L）（表 2.7.6.7.2.2.3-1）．

AUC_{0-3}/D_{LV}，C_{max}/D_{LV} 及び C_3/D_{LV} の平均値は，Arm B が Arm A よりそれぞれ 5.34 倍，5.91 倍及び 4.11 倍高かった（表 2.7.6.7.2.2.3-2）．C_0/D_{LV} の平均値は，Arm A が Arm B より 3.4 倍高かった．

AUC_{0-3}/D_{LV}，C_{max}/D_{LV} 及び C_3/D_{LV} のばらつきは，Arm B が Arm A より小さかった（表 2.7.6.7.2.2.3-2 及び図 2.7.6.7.2.2.3-2）．D_{LV} はいずれの群でも C_0 のばらつきの要因とは認められなかった．D_{LV} で補正した薬物動態パラメータのばらつきは大きく，CV は 25.66～159.58%の範囲であった．$CrCl_{pre}$ は，(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態パラメータのばらつきの一貫した要因とは認められなかった（表 2.7.6.7.2.2.3-3）．

表 2.7.6.7.2.2.3-1　(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	Arm A		Arm B	
	n	平均値±SD（%CV）	n	平均値±SD（%CV）
$AUC_{0\text{-}3}$（μmol·h/L）	8	0.68±0.63 (92.95)	9	0.73±0.26 (35.58)
C_{max}（μmol/L）	8	0.29±0.26 (90.47)	9	0.34±0.11 (32.84)
t_{max}（h）*	8	2.04 (0.35, 3.00)	9	1.00 (0.05, 1.25)
C_3（μmol/L）	8	0.24±0.25 (101.53)	9	0.19±0.09 (44.96)
C_0（μmol/L）	8	0.13±0.11 (85.52)	9	0.01±0.01 (153.20)

＊：t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示した.
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 9 より一部改変

表 2.7.6.7.2.2.3-2　(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態パラメータの要約：D_{LV} による補正値

薬物動態パラメータ	Arm A			Arm B		
	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*
$AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ (μmol·h/L/(mg/m^2))×10^2	8	1.04±1.15 (110.50)	18.88	9	5.55±1.69 (30.53)	-14.19
C_{max}/D_{LV} (μmol/L/(mg/m^2))×10^2	8	0.43±0.44 (104.06)	15.02	9	2.54±0.65 (25.66)	-21.86
C_3/D_{LV} (μmol/L/(mg/m^2))×10^2	8	0.35±0.37 (105.77)	4.18	9	1.44±0.58 (40.12)	-10.77
C_0/D_{LV} (μmol/L/(mg/m^2))×10^2	8	0.17±0.14 (83.05)	-2.89	9	0.05±0.07 (159.58)	4.16

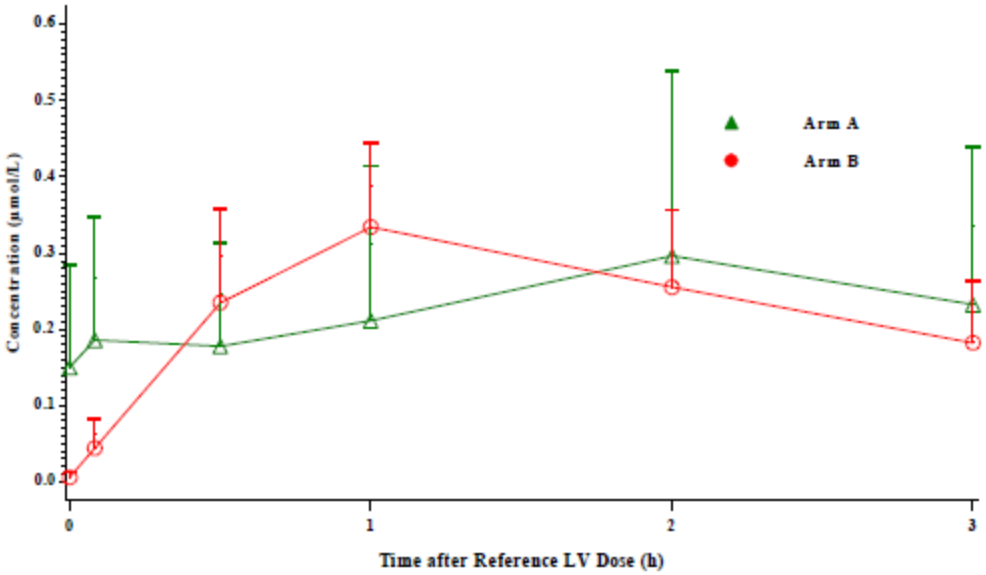
＊：%CV 変化率 =（（補正後の薬物動態パラメータの CV – 補正前の薬物動態パラメータの CV）/補正前の薬物動態パラメータの CV）× 100
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 10 より一部改変

表 2.7.6.7.2.2.3-3　(6) L/S-5-MeTHF の薬物動態パラメータの要約：$CrCl_{pre}$ による補正値

薬物動態パラメータ	Arm A			Arm B		
	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*
$AUC_{0\text{-}3}/CrCl_{pre}$ (μmol·h/L/(mL/min))×10^2	8	1.11±1.10 (99.51)	7.06	7	0.39±0.16 (41.26)	15.96
$C_{max}/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	0.47±0.45 (96.09)	6.21	7	0.18±0.06 (30.66)	-6.64
$C_3/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	0.40±0.43 (107.58)	5.96	7	0.10±0.06 (54.20)	20.55
$C_0/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	0.21±0.20 (92.36)	8.00	7	0.00±0.00 (175.82)	14.77

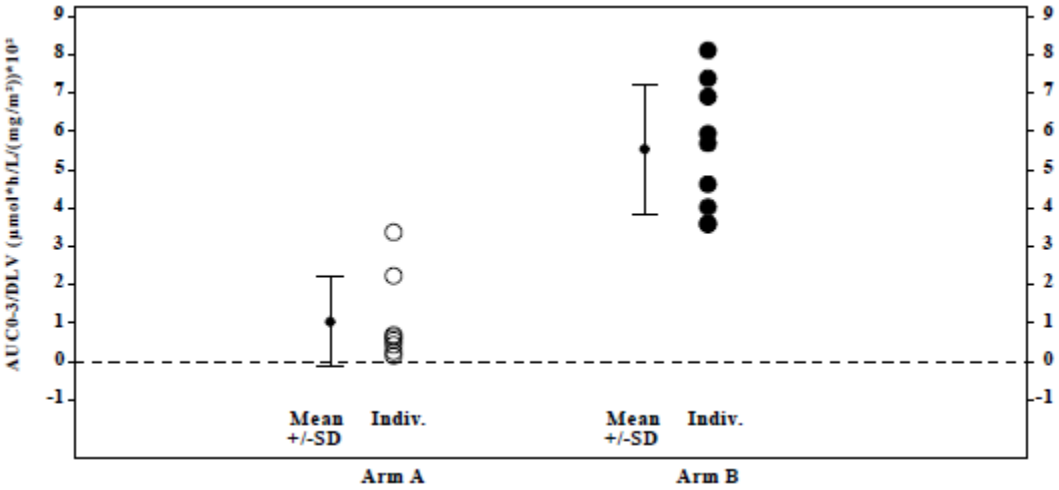
＊：%CV 変化率 =（（補正後の薬物動態パラメータの CV – 補正前の薬物動態パラメータの CV）/補正前の薬物動態パラメータの CV）× 100
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 11 より一部改変

図 2.7.6.7.2.2.3-1　LV 基準投与開始後の(6) L/S-5-MeTHF の血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差，線形目盛）（薬物動態解析対象集団）



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 4

図 2.7.6.7.2.2.3-2　(6) L/S-5-MeTHF の $AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$（個別値及び平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 8

2.7.6.7.2.2.4　活性型葉酸の合計曝露量

活性型葉酸の合計曝露量及び(6S)-LV 及び(6) L/S-5-MeTHF の割合を表 2.7.6.7.2.2.4-1 に示し，各被験者の(6S)-LV 及び(6) L/S-5-MeTHF の合計血漿中濃度推移を図 2.7.6.7.2.2.4-1，各被験者の活性型葉酸の合計 $AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ を図 2.7.6.7.2.2.4-2 に示した．

Arm A と Arm B では LV 用量に差があったため，D_{LV} による補正値を中心に活性型葉酸の合計曝露量を評価した．

活性型葉酸の合計 $AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ の平均値は，Arm A が Arm B より 27.9%低かった（Arm A：11.06 [μmol·h/L/mg/m^2]·10^2，Arm B：15.34 [μmol·h/L/mg/m^2]·10^2）（表 2.7.6.7.2.2.4-1）．これは主に，Arm A の(6) L/S-5-MeTHF の平均曝露量が Arm B より低かったことに起因している．活性型葉酸の合計 C_{max}/D_{LV} の平均値は，Arm A が Arm B より 16.74%低かった（Arm A：17.76 [μmol/L/mg/m^2]·10^2，Arm B：21.33 [μmol/L/mg/m^2]·10^2）．

両群間の LV 用量の差（中央値で 6.7 倍）にも関わらず，活性型葉酸の合計血漿中濃度推移（用量補正前）には重複部分が認められた（図 2.7.6.7.2.2.4-1）．

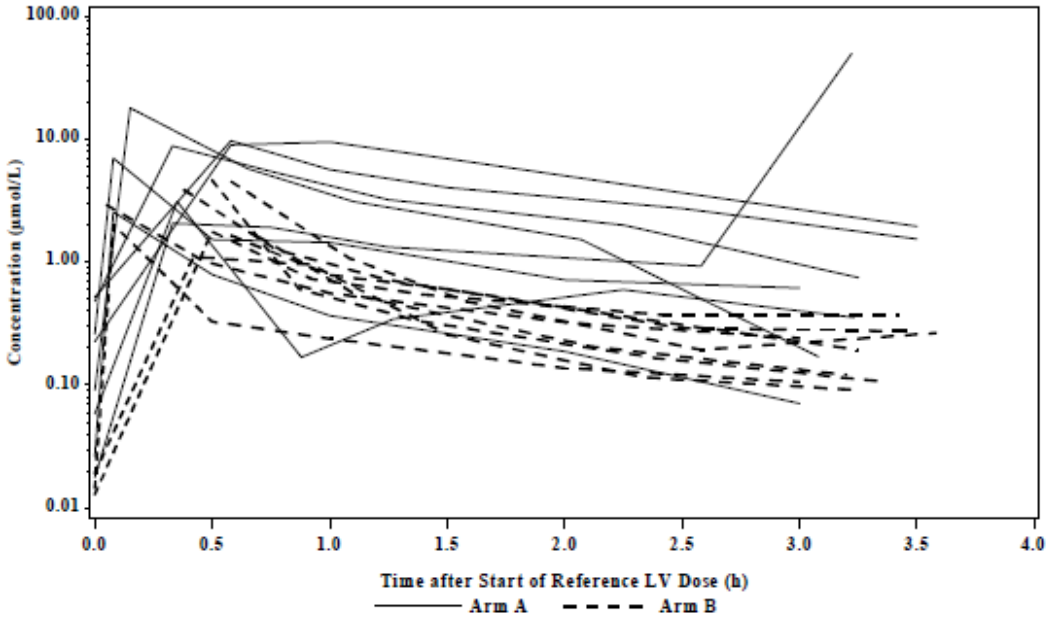
表 2.7.6.7.2.2.4-1　活性型葉酸の合計曝露量に占める(6S)-LV 及び(6) L/S-5-MeTHF の割合

$AUC_{0\text{-}3}$	Arm A (n=8)			Arm B (n=9)		
	$AUC_{0\text{-}3}$ (μmol·h/L) 平均値（%CV）	$AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ (μmol·h/L/mg/m^2)×10^2 平均値（%CV）	活性型葉酸の合計曝露量に占める割合*（%）	$AUC_{0\text{-}3}$ (μmol·h/L) 平均値（%CV）	$AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ (μmol·h/L/mg/m^2)×10^2 平均値（%CV）	活性型葉酸の合計曝露量に占める割合*（%）
(6S)-LV	8.70 (63.85)	10.02 (48.24)	90.60	1.31 (59.43)	9.79 (52.87)	63.82
(6) L/S-5-MeTHF	0.68 (92.95)	1.04 (110.50)	9.40	0.73 (35.58)	5.55 (30.53)	36.18
活性型葉酸の合計曝露量	9.38 (62.89)	11.06 (51.12)	100.00	2.04 (41.44)	15.34 (35.04)	100.00

C_{max}	Arm A (n=8)			Arm B (n=9)		
	C_{max} (μmol/L) 平均値（%CV）	C_{max}/D_{LV} (μmol/L/mg/m^2)×10^2 平均値（%CV）	活性型葉酸の合計曝露量に占める割合*（%）	C_{max} (μmol/L) 平均値（%CV）	C_{max}/D_{LV} (μmol/L/mg/m^2)×10^2 平均値（%CV）	活性型葉酸の合計曝露量に占める割合*（%）
(6S)-LV	13.26 (114.75)	17.33 (99.71)	97.58	2.48 (56.99)	18.79 (51.87)	88.09
(6) L/S-5-MeTHF	0.29 (90.47)	0.43 (104.06)	2.42	0.34 (32.84)	2.54 (25.66)	11.91
活性型葉酸の合計曝露量	13.55 (111.80)	17.76 (97.76)	100.00	2.82 (50.94)	21.33 (46.06)	100.00

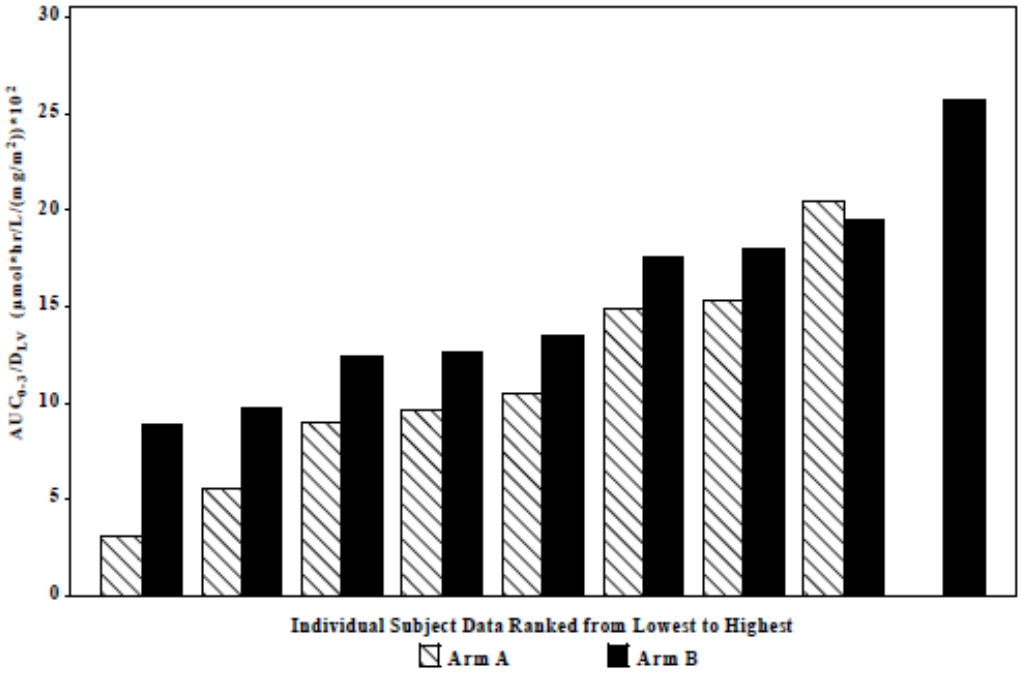
＊：D_{LV} による補正値に基づく割合．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 12

図 2.7.6.7.2.2.4-1　各被験者の(6S)-LV 及び(6) L/S-5-MeTHF の合計血漿中濃度推移（片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 10

図 2.7.6.7.2.2.4-2　各被験者の活性型葉酸の合計 $AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$（薬物動態解析対象集団）



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 9

2.7.6.7.2.2.5　MTX（LC-MS/MS 測定法）

MTX の薬物動態パラメータ，合計 D_{MTX} で補正した MTX の薬物動態パラメータ，及び $CrCl_{pre}$ で補正した MTX の薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.7.2.2.5-1，表 2.7.6.7.2.2.5-2 及び表 2.7.6.7.2.2.5-3 に示し，MTX の血漿中濃度推移（平均値）を図 2.7.6.7.2.2.5-1，MTX の AUC_{0-3}/D_{MTX} を図 2.7.6.7.2.2.5-2 に示した．

MTX の AUC_{0-3}，C_{max}，C_3 及び C_0 の平均値は，Arm A が Arm B より低く，OP-07 を投与したことによる MTX 濃度の急速な低下と一致していた（表 2.7.6.7.2.2.5-1）．

AUC_{0-3}/D_{MTX}，C_{max}/D_{MTX}，C_3/D_{MTX} 及び C_0/D_{MTX} の平均値は，Arm A が Arm B より低く，MTX の薬物動態評価に用いた検体が OP-07 投与による MTX 濃度の急速な低下後に採取されたことと一致していた（表 2.7.6.7.2.2.5-2 及び図 2.7.6.7.2.2.5-2）．CV 変化率から，D_{MTX} はいずれの群でも MTX の薬物動態パラメータのばらつきの重要な要因と考えられた．

$AUC_{0-3}/CrCl_{pre}$，$C_{max}/CrCl_{pre}$，$C_3/CrCl_{pre}$ 及び $C_0/CrCl_{pre}$ の平均値は，両群で同程度であった（表 2.7.6.7.2.2.5-3）．これらのパラメータのばらつきは，Arm A が Arm B より約 2 倍大きかった．$CrCl_{pre}$ は Arm B においてのみ，MTX の薬物動態パラメータのばらつきの重要な要因と考えられた．

表 2.7.6.7.2.2.5-1　MTX の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	Arm A		Arm B	
	n	平均値±SD（%CV）	n	平均値±SD（%CV）
$AUC_{0\text{-}3}$（μmol·h/L）	8	0.31±0.50 (162.26)	8	3.87 ± 7.84 (202.27)
C_{max}（μmol/L）	8	0.12±0.19 (155.87)	8	1.70±3.41 (200.33)
t_{max}（h）*	8	0.08 (0.00, 2.50)	8	0.58 (0.08, 0.92)
C_3（μmol/L）	8	0.08±0.15 (172.52)	8	1.01 ± 2.06 (204.65)
C_0（μmol/L）	8	0.12±0.19 (161.97)	8	1.53±3.32 (217.13)

＊：t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示した.
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 9 より一部改変

表 2.7.6.7.2.2.5-2　MTX の薬物動態パラメータの要約：D_{MTX} による補正値

薬物動態パラメータ	Arm A			Arm B		
	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*
$AUC_{0\text{-}3}/D_{MTX}$ (μmol·h/L/(g/m^2))×10^2	8	3.93±5.11 (129.96)	-19.91	8	55.96±57.27 (102.34)	-49.40
C_{max}/D_{MTX} (μmol/L/(g/m^2))×10^2	8	1.65±2.20 (132.97)	-14.69	8	25.47±25.45 (99.92)	-50.12
C_3/D_{MTX} (μmol/L/(g/m^2))×10^2	8	0.93±1.23 (132.82)	-23.01	8	14.23±14.75 (103.66)	-49.35
C_0/D_{MTX} (μmol/L/(g/m^2))×10^2	8	1.61±2.22 (138.16)	-14.70	8	20.07±24.91 (124.11)	-42.84

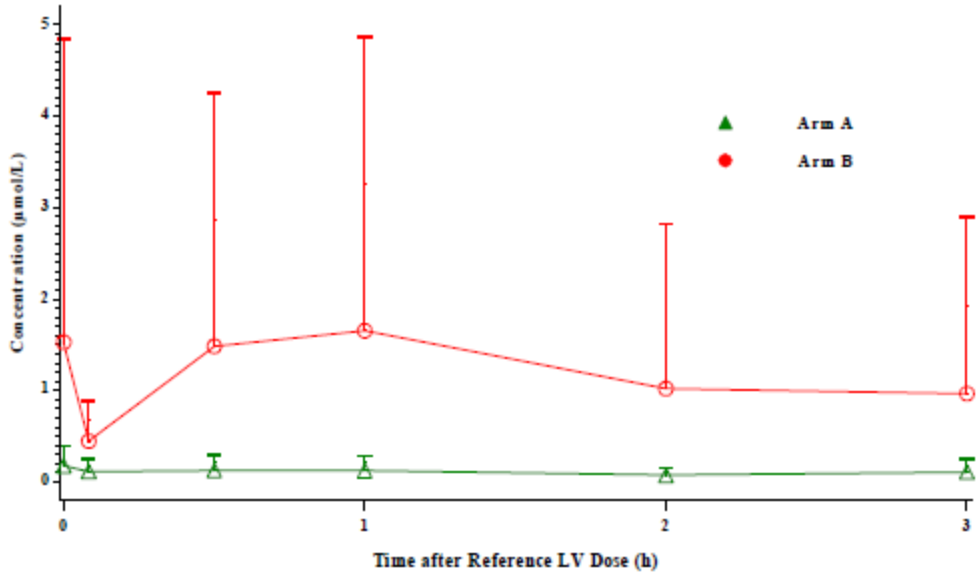
＊：%CV 変化率 =（（補正後の薬物動態パラメータの CV – 補正前の薬物動態パラメータの CV）/補正前の薬物動態パラメータの CV）× 100
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 10 より一部改変

表 2.7.6.7.2.2.5-3　MTX の薬物動態パラメータの要約：$CrCl_{pre}$ による補正値

薬物動態パラメータ	Arm A			Arm B		
	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*	n	平均値±SD（%CV）	%CV 変化率*
$AUC_{0\text{-}3}/CrCl_{pre}$ (μmol·h/L/(mL/min))×10^2	8	0.62±1.16 (186.99)	15.24	6	0.51±0.37 (73.62)	-63.60
$C_{max}/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	0.24±0.44 (180.73)	15.95	6	0.23±0.19 (80.65)	-59.74
$C_3/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	0.17±0.34 (195.98)	13.60	6	0.14±0.10 (73.28)	-64.19
$C_0/CrCl_{pre}$ (μmol/L/(mL/min))×10^2	8	0.24±0.44 (186.22)	14.97	6	0.16±0.15 (91.84)	-57.70

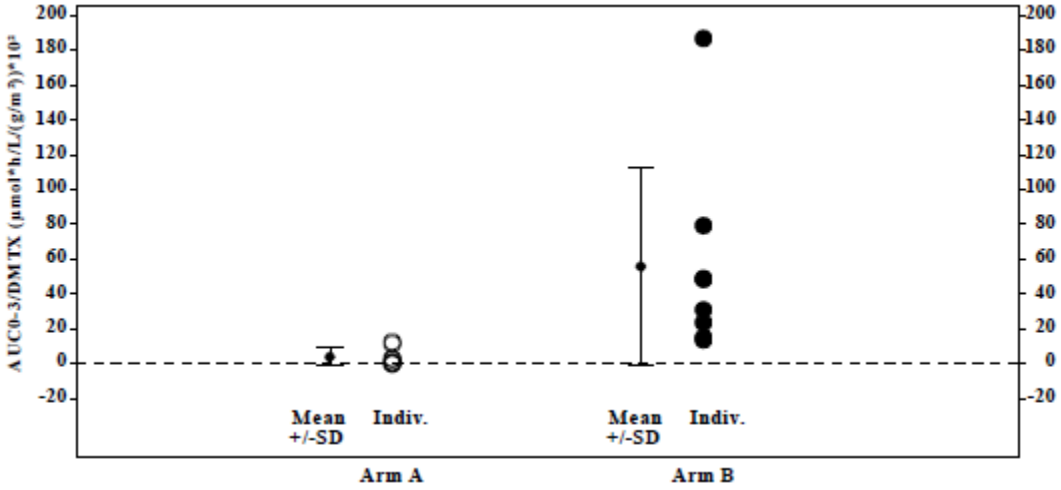
＊：%CV 変化率 =（（補正後の薬物動態パラメータの CV – 補正前の薬物動態パラメータの CV）/補正前の薬物動態パラメータの CV）× 100
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 11 より一部改変

図 2.7.6.7.2.2.5-1　LV 基準投与開始後の MTX の血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差，線形目盛）（薬物動態解析対象集団）



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 5

図 2.7.6.7.2.2.5-2　MTX の $AUC_{0\text{-}3}/D_{MTX}$（個別値及び平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）



引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Fig 11

2.7.6.7.2.2.6　薬物動態の結論

(6S)-LV の $AUC_{0\text{-}3}$ 及び C_{max} の平均値は Arm A が高かったが，D_{LV} による補正値では両群で同程度であった．

(6R)-LV の $AUC_{0\text{-}3}$ 及び C_{max} の平均値は，補正前及び D_{LV} による補正値のいずれも Arm A が Arm B より高く，これは Arm A の被験者のみが LV 基準投与の前にも LV 投与を受けていたためであった．(6R)-LV の薬理活性は(6S)-LV よりも低いため，この差は臨床的に意味がないものと考えられる．

(6) L/S-5-MeTHF の $AUC_{0\text{-}3}$ 及び C_{max} の平均値は両群で同程度であったが，D_{LV} による補正値では Arm B が Arm A より高かった．

活性型葉酸の合計血漿中濃度推移にはかなりの重複部分が認められ，活性型葉酸の合計曝露量の平均値は Arm A が Arm B より高かった．D_{LV} により補正した活性型葉酸の合計 $AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ 及び C_{max}/D_{LV} の平均値は，Arm A が Arm B よりそれぞれ 27.9%及び 16.74%低く，グルカルピダーゼによる既知の還元型葉酸代謝作用と一致していた．

D_{MTX} により補正した MTX の $AUC_{0\text{-}3}$，C_{max}，C_3 及び C_0 の平均値は，Arm A が Arm B より低く，OP-07 の投与による MTX 濃度の急速な低下と一致していた．

本試験の投与レジメンでは，OP-07 投与前の MTX 濃度に基づき LV の投与量を決定し，OP-07 50 U/kg の投与前後 2～4 時間の間隔を空けて LV 投与を実施した．腎機能障害による MTX の排泄遅延が認められ，OP-07 と LV の併用治療を受けた被験者と，腎機能が正常で OP-07 の投与を受けなかった被験者との比較において，D_{LV} により補正した(6S)-LV の $AUC_{0\text{-}3}$ 及び C_{max} が同程度であったことから，本試験の投与レジメンに問題はないと考えられた．

以上より，米国の添付文書の薬物相互作用の記述における推奨事項（すなわち，OP-07 の投与後少なくとも 48 時間においては，OP-07 投与前の MTX 濃度に基づき LV 用量を決定すべきであること）に従って，OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度に基づき LV の投与量を決定した場合，OP-07 投与下での適切な LV 救援療法の維持が可能と結論付けた．

なお，FDA による審査では，体表面積が両群で不均衡であったため，体表面積あたりの LV の投与量（mg/m^2）ではなく，基準 LV 用量（mg）により補正した薬物動態パラメータが算出された（表 2.7.6.7.2.2.6-1）．

米国の添付文書では，OP-07 と LV との相互作用について，これらの値を用いて以下のように記載されている．

大量メトトレキサート（≧1 g/m^2）投与及びロイコボリン救援療法を受けたがん被験者において，ロイコボリン投与 2 時間前に本剤 50 Units/kg を静脈内投与した結果，(6S)-ロイコボリンの $AUC_{0\text{-}3h}$ が 33%，C_{max} が 52%低下し，活性代謝物(6S)-5methyltetrahydrofolate の $AUC_{0\text{-}3h}$ が 92%，C_{max} が 93%低下した［薬物相互作用（7.1）参照］．

表 2.7.6.7.2.2.6-1　基準 LV 用量（mg）により補正した薬物動態パラメータ（FDA 審査官による解析）

分析物	薬物動態パラメータ	Arm A（n=8）	Arm B（n=9）	幾何平均の比率（90%信頼区間）Arm A /Arm B	減少率
(6S)-LV	$AUC_{0\text{-}3}$ (nmol·h/L)/(mg)	45.7 (69.9)	67.8 (68.9)	0.67 (0.39, 1.15)	33%
	C_{max} (nmol/L)/(mg)	61.8 (132.9)	128 (74.5)	0.48 (0.23, 0.99)	52%
(6) L/S-5-MeTHF	$AUC_{0\text{-}3}$ (nmol·h/L)/(mg)	3.3 (120.6)	41.5 (51.0)	0.08 (0.04, 0.15)	92%
	C_{max} (nmol/L)/(mg)	1.4 (124.2)	19.2 (51.1)	0.07 (0.04, 0.14)	93%

薬物動態パラメータ：幾何平均（CV%）
減少率 ＝（1－幾何平均の比率）×100（%）
引用元：5.4-5（FDA 審査資料 Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review）の 2.4.2.5 項 Table 14，Fig 10 及び Fig 11

2.7.6.7.2.3　安全性の評価

2.7.6.7.2.3.1　治験薬の曝露状況

合計 11 例の被験者が OP-07 の投与を受けた．投与回数は，9 例が 1 回，2 例が 2 回であった．初回投与量の中央値は 4,230 U（範囲：1,715～6,000 U）であった．体重により補正した初回投与量の中央値は 50 U/kg（範囲：48.86～50.72 U/kg）であった．MTX 投与開始から OP-07 初回投与までの間隔は 39.8～187.9 時間であった．2 例（被験者番号 13-0007 及び 16-0011）が 2 回目の OP-07 投与を受けた．被験者番号 13-0007 での 2 回目の用量は 2,800 U，初回投与からの間隔は 50.4 時間であった．被験者番号 16-0011 での 2 回目の用量は 4,000 U，初回投与からの間隔は 119.9 時間であった．

2.7.6.7.2.3.2　有害事象

2.7.6.7.2.3.2.1　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 2.7.6.7.2.3.2.1-1 に示した．

有害事象は全て Arm A の被験者に発現した．Arm A の 7 例（63.6%）に有害事象が認められた．このうち 3 例（27.3%）では，重篤な有害事象が報告された．1 例（被験者番号 17-0003）が OP-07 の投与から 38 日後に死亡したが，死亡日が重篤な有害事象の収集期間終了後であったため，有害事象として集計されなかった．

表 2.7.6.7.2.3.2.1-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Arm A (n=11)	Arm B (n=9)	全被験者 (n=20)
死亡に至った有害事象，n (%)	0*	0	0
重篤な有害事象，n (%)	3 (27.3)	0	3 (15.0)
有害事象，n (%)	7 (63.6)	0	7 (35.0)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象，n (%)	7 (63.6)	0	7 (35.0)
OP-07 との因果関係のある有害事象，n (%)	1 (9.1)	NA	1 (5.0)

＊：被験者番号 17-0003（OP-07 投与から 38 日後に死亡）は，死亡日が重篤な有害事象の収集期間終了後であったため，本表に含まれていない．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 13

2.7.6.7.2.3.2.2　有害事象の発現割合

器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.7.2.3.2.2-1 に示した．

有害事象は全て Arm A の被験者に発現した．安全性解析対象集団に含まれた Arm A の被験者 11 例中 7 例（63.6%）に有害事象が認められた．器官別大分類で最も多かったのは「血液およびリンパ系障害」で，11 例中 6 例（54.5%）に発現した．2 例以上に発現した有害事象は，好中球減少症 4 例（36.4%），白血球減少症，高血圧各 3 例（27.3%），発熱性好中球減少症，血小板減少症，ヘモグロビン減少，低カルシウム血症，低カリウム血症及び粘膜の炎症各 2 例（18.2%）であった．

表 2.7.6.7.2.3.2.2-1　有害事象の発現割合（Arm A，安全性解析対象集団）

器官別大分類 　基本語	Arm A (n=11) n (%)
有害事象発現例数	7 (63.6)
血液およびリンパ系障害	6 (54.5)
好中球減少症	4 (36.4)
白血球減少症	3 (27.3)
発熱性好中球減少症	2 (18.2)
血小板減少症	2 (18.2)
リンパ球減少症	1 (9.1)
血管障害	4 (36.4)
高血圧	3 (27.3)
潮紅	1 (9.1)
臨床検査	3 (27.3)
ヘモグロビン減少	2 (18.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)
血中クレアチニン増加	1 (9.1)
代謝および栄養障害	3 (27.3)
低カルシウム血症	2 (18.2)
低カリウム血症	2 (18.2)
アシドーシス	1 (9.1)
高血糖	1 (9.1)
高カリウム血症	1 (9.1)
低マグネシウム血症	1 (9.1)
低ナトリウム血症	1 (9.1)
低リン酸血症	1 (9.1)
胃腸障害	2 (18.2)
下腹部痛	1 (9.1)
下痢	1 (9.1)
悪心	1 (9.1)
口腔内痛	1 (9.1)
嘔吐	1 (9.1)
全身障害および投与局所様態	2 (18.2)
粘膜の炎症	2 (18.2)
発熱	1 (9.1)
神経系障害	2 (18.2)
灼熱感	1 (9.1)
感覚鈍麻	1 (9.1)
嗜眠	1 (9.1)
錯感覚	1 (9.1)
腎および尿路障害	2 (18.2)
腎不全	1 (9.1)
腎機能障害	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)
発疹	1 (9.1)
皮膚障害	1 (9.1)
心臓障害	1 (9.1)
徐脈	1 (9.1)
肝胆道系障害	1 (9.1)
肝障害	1 (9.1)
精神障害	1 (9.1)
錯乱状態	1 (9.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (9.1)
頻呼吸	1 (9.1)

・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．
・被験者は，各器官別大分類及び基本語において 1 回のみカウントした．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 14

2.7.6.7.2.3.2.3　有害事象の分析

（1）重症度別の有害事象

CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合を重症度別に表 2.7.6.7.2.3.2.3-1 に示した.

最も重い重症度で集計したところ，Arm A の被験者 11 例中 3 例（27.3%）に Grade 3 の有害事象が認められ，4 例（36.4%）に Grade 4 の有害事象が認められた．Grade 4 の有害事象は，好中球減少症 3 例（27.3%），白血球減少症 2 例（18.2%），高カリウム血症，低カリウム血症，低カルシウム血症，高血糖及び腎不全各 1 例（9.1%）であった.

なお，1 例（9.1%）（被験者番号 17-0003）が OP-07 投与 32 日後に Grade 5 の肝不全を発現したが，本事象は重篤な有害事象の収集期間終了後に発現したため，集計されていない.

表 2.7.6.7.2.3.2.3-1　Grade 3 以上の有害事象の発現割合：重症度別
（Arm A，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Arm A (n=11) n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3 以上 合計
有害事象発現例数	3 (27.3)	4 (36.4)	0	7 (63.6)
血液およびリンパ系障害	3 (27.3)	3 (27.3)	0	6 (54.5)
好中球減少症	1 (9.1)	3 (27.3)	0	4 (36.4)
白血球減少症	0	2 (18.2)	0	2 (18.2)
発熱性好中球減少症	2 (18.2)	0	0	2 (18.2)
血小板減少症	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
代謝および栄養障害	0	3 (27.3)	0	3 (27.3)
低カリウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	2 (18.2)
低カルシウム血症	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
高血糖	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
高カリウム血症	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
低リン酸血症	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
臨床検査	2 (18.2)	0	0	2 (18.2)
ヘモグロビン減少	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
血中クレアチニン増加	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
胃腸障害	2 (18.2)	0	0	2 (18.2)
下腹部痛	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
悪心	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
口腔内痛	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
全身障害および投与局所様態	2 (18.2)	0	0	2 (18.2)
粘膜の炎症	2 (18.2)	0	0	2 (18.2)
発熱	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
腎および尿路障害	1 (9.1)	1 (9.1)	0	2 (18.2)
腎不全	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
腎機能障害	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
血管障害	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
高血圧	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
神経系障害	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
嗜眠	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
肝胆道系障害	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)
肝障害	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)

・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有害事象が異なる重症度で複数回発現した場合，最も重い重症度で 1 回のみカウントした．
・被験者は，各器官別大分類及び基本語において 1 回のみカウントした．
・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：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 15 より一部改変

（2）治験薬との因果関係別の有害事象

1 例（被験者番号 13-0007）において，治験担当医師により OP-07 との因果関係ありと判断された複数の有害事象が発現した．当該被験者には，OP-07 の初回投与日に Grade 2 の潮紅，感覚鈍麻及び錯感覚，並びに Grade 1 の灼熱感が認められた．これらの事象は全て同日中に回復した．当該被験者は，OP-07 の初回投与から 2 日後に 2 回目の OP-07 投与を受けたが，2 回目の投与後に有害事象は認められなかった．

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

2.7.6.7.2.3.3.1　死亡

本試験で報告された死亡を表 2.7.6.7.2.3.3.1-1 に示した．

本試験で治験薬を投与された被験者のうち 1 例（9.1%）（被験者番号 17-0003）が死亡した．当該被験者は，OP-07 の投与から約 1 ヵ月後に重篤な肝不全を発現し，6 日後（OP-07 投与 39 日後）に死亡した．本事象は，治験担当医師によって OP-07 投与との因果関係なしと報告され，MTX の毒性によるものではないと判断された．本事象の重症度は Grade 5 と判定された．

表 2.7.6.7.2.3.3.1-1　死亡した被験者の一覧

被験者番号/性別/年齢/がん種	MTX 静脈内投与の用量（g/m^2）	OP-07 用量（U/kg）	MTX 静脈内投与終了から死亡までの日数/OP-07 投与から死亡までの日数	OP-07 との因果関係	死亡に至った有害事象（MedDRA 基本語）
17-0003/女性/1[redacted] 歳/前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病	2.20	50.00	39 日後/38 日後	なし	肝不全*

＊：発現日が OP-07 投与から 31 日以降であったため，本事象は有害事象として報告されなかった．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 16 より一部改変

2.7.6.7.2.3.3.2　重篤な有害事象

本試験の被験者に報告された重篤な有害事象を表 2.7.6.7.2.3.3.2-1 に示した．

重篤な有害事象は 3 例（27.3%）に 3 件認められた．1 例（被験者番号 17-0003）は，有害事象の収集期間終了後に重篤な有害事象である肝不全を発現し，死亡した（2.7.6.7.2.3.3.1 項）．他の 2 例に発現した重篤な有害事象はいずれも回復した．いずれの事象も，治験担当医師によって OP-07 投与との因果関係なしと判断された．被験者番号 13-0007 に発現した腎不全は，治験担当医師により MTX の毒性によるものと判断された．被験者番号 13-0008 では発熱性好中球減少症が発現したが，これは HD-MTX 投与後によく見られる事象である．

重篤な有害事象を発現した被験者の詳細（経過）を 2.7.6.7.4 に示した．

表 2.7.6.7.2.3.3.2-1　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧

被験者番号/性別/年齢/がん種	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現日*1	持続期間（日）	重症度（CTCAE Grade）	転帰	OP-07 との因果関係
13-0007/女性/1■歳/骨肉腫	腎不全*2	3	4	Grade 4	回復	なし
13-0008/男性/4■歳/びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，中枢神経系浸潤	発熱性好中球減少症	21	5	Grade 3	回復	なし
17-0003/女性/1■歳/前駆B細胞性急性リンパ性白血病，中枢神経系再発	肝不全	32	6	Grade 5	死亡	なし

＊1：OP-07 初回投与からの日数
＊2：治験担当医師により MTX の毒性によるものと判断された．
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 17

2.7.6.7.2.3.3.3　重要な有害事象

治験依頼者の医学的レビューによって，1 例（被験者番号 13-0007）に潜在的な急性のインフュージョン・リアクション（又は I 型過敏症）を示唆していると考えられる有害事象が認められた．当該被験者では，OP-07 初回投与後に一過性の感覚鈍麻，灼熱感，潮紅及び錯感覚が発現した．ベースライン及び OP-07 投与から 1～2 週間後の抗グルカルピダーゼ抗体は陰性であった（これ以降の抗グルカルピダーゼ抗体検査の結果は報告されていない）当該被験者は，初回投与から 2 日後に 2 回目の OP-07 投与を受けたが，同様の事象の再発は認められなかった．

2.7.6.7.2.3.4　臨床検査

本試験では，臨床検査による評価は実施しなかった．

2.7.6.7.2.3.5　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.7.2.3.5.1　バイタルサイン

Arm A の被験者で認められたバイタルサインでの注目すべき変化は，ベースラインで高血圧を有していた被験者における血圧上昇（被験者番号 13-0010），頻脈及び頻呼吸（被験者番号 16-0004）並びに頻脈（被験者番号 17-0003）の計 3 例であった．Arm B においても，2 例（被験者番号 13-0054 及び 14-0059）に著明な頻脈が認められた．

2.7.6.7.2.3.5.2　葉酸及びホモシステイン濃度

本試験では，赤血球中の葉酸濃度及び血漿中のホモシステイン濃度の測定用に血液検体を採取したが，血漿中及び酸性化血漿中の 5-MeTHF，葉酸及び DL-ホモシステインの測定方法を確立できなかったため（LC-MS/MS による分析をいくつか試みたが，酸性化血漿のアセトニトリル抽出物の使用が分離に使用した HPLC カラムの急速な劣化につながり，他

の抽出方法も不成功に終わった），これらを測定することができなかった.

2.7.6.7.2.3.5.3　抗グルカルピダーゼ抗体

抗体解析対象集団における抗グルカルピダーゼ抗体評価結果の要約を表 2.7.6.7.2.3.5.3-1 に示した.

抗体解析対象集団に含まれた Arm A の被験者 9 例中 8 例がベースラインの抗グルカルピダーゼ抗体評価データを有しており，これらの被験者ではいずれもベースライン及び OP-07 投与後の抗グルカルピダーゼ抗体は陰性であった．抗グルカルピダーゼ抗体は，投与から 1～2 週間後ではこれらの 8 例中 1 例, 4～6 週間後では 4 例, 2～4 ヵ月後では 1 例, 5～7 ヵ月後では 2 例で評価された．ベースラインの抗体評価データを有していない被験者 1 例（被験者番号 12-0001）は，投与から 1～2 週間後では抗グルカルピダーゼ抗体陰性，4～6 週間後では陽性，2～4 ヵ月後及び 5～7 ヵ月後では陰性となった.

表 2.7.6.7.2.3.5.3-1　抗グルカルピダーゼ抗体評価結果の要約（抗体解析対象集団）

評価時点 結果	Arm A，n (%)		
	全被験者*1 (n=9)*2	ベースライン （OP-07 投与前） 陰性例 (n=8)*2	ベースライン （OP-07 投与前） 陽性例 (n=0)*2
OP-07 投与後の陽性例	1 (11.1)	0	0
ベースライン			
陽性例	0	0	0
陰性例*3	8 (88.9)	8 (100.0)	0
欠測	1 (11.1)	0	0
投与 1～2 週後			
陽性例	0	0	0
陰性例*3	7 (77.8)	6 (75.0)	0
欠測	2 (22.2)	2 (25.0)	0
投与 4～6 週後			
陽性例	1 (11.1)	0	0
陰性例*3	7 (77.8)	7 (87.5)	0
欠測	1 (11.1)	1 (12.5)	0
投与 2～4 ヵ月後			
陽性例	0	0	0
陰性例*3	3 (33.3)	2 (25.0)	0
欠測	6 (66.7)	6 (75.0)	0
投与 5～7 ヵ月後			
陽性例	0	0	0
陰性例*3	3 (33.3)	2 (25.0)	0
欠測	6 (66.7)	6 (75.0)	0

＊1：抗体解析対象集団の被験者数.
＊2：百分率の算出の際の分母として用いた.
＊3：スクリーニング陰性及び陽性（未確認例）を含む.
引用元：5.3.3.4-2（pr001-cln-017）の Table 14.3.7 より一部改変

2.7.6.7.2.3.6　安全性の結論

Arm A の被験者 11 例中 7 例に有害事象が認められた．Arm B の被験者には有害事象は認められなかった．

1 例において，OP-07 の初回投与日に OP-07 との因果関係ありと判断された有害事象（Grade 2 の潮紅，感覚鈍麻及び錯感覚，並びに Grade 1 の灼熱感）が発現した．これらの事象は同日中に回復し，その後の OP-07 投与への影響はなかった．当該被験者は，OP-07 の初回投与から 2 日後に 2 回目の OP-07 投与を受けたが，2 回目の投与後に有害事象は認められなかった．

Arm A の 3 例に重篤な有害事象が認められた．うち 2 例では，重篤な有害事象は OP-07 の投与から 30 日以内に発現した．重篤な有害事象は，1 例では Grade 4 の腎不全，もう 1 例では Grade 3 の発熱性好中球減少症であった．いずれの事象も，治験担当医師によって OP-07 投与との因果関係なしと判断された．残りの 1 例では，OP-07 の投与から 32 日後に重篤な肝不全が発現し，投与 38 日後に本事象（記載事象名：進行性肝不全）により被験者は死亡した. 本事象は, 治験担当医師によって OP-07 投与との因果関係なしと判断された．そのほかに有害事象により本試験を中止した被験者はなかった．

臨床検査及び身体的所見の評価は実施しなかった．バイタルサインの変動は，いずれの群でも数例に認められた．Arm A で認められた変動と OP-07 投与との時間的関連性が低いこと，及び LV は血行動態に直接的な影響を及ぼさないことが分かっていることから，これらのバイタルサインの変動は併存する他の医学的又は環境的要因によるものであることが示唆される．

2.7.6.7.3　結論

(6S)-LV の $AUC_{0\text{-}3}$ 及び C_{max} の平均値は Arm A が高かったが, D_{LV} による補正値では両群で同程度であった．

(6R)-LV の $AUC_{0\text{-}3}$ 及び C_{max} の平均値は, 補正前及び D_{LV} による補正値のいずれも Arm A が Arm B より高く，これは Arm A の被験者のみが LV 基準投与の前にも LV 投与を受けていたためであった．(6R)-LV の薬理活性は(6S)-LV よりも低いため，この差は臨床的に意味がないものと考えられる．

(6) L/S-5-MeTHF の $AUC_{0\text{-}3}$ 及び C_{max} の平均値は両群で同程度であったが，D_{LV} による補正値では Arm B が Arm A より高かった．

活性型葉酸の合計血漿中濃度推移にはかなりの重複部分が認められ，活性型葉酸の合計曝露量の平均値は Arm A が Arm B より高かった．D_{LV} により補正した活性型葉酸の合計 $AUC_{0\text{-}3}/D_{LV}$ 及び C_{max}/D_{LV} の平均値は，Arm A が Arm B よりそれぞれ 27.9%及び 16.74%低く，グルカルピダーゼによる既知の還元型葉酸代謝作用と一致していた．

D_{MTX} により補正した MTX の $AUC_{0\text{-}3}$，C_{max}，C_3 及び C_0 の平均値は，Arm A が Arm B より低く，OP-07 の投与による MTX 濃度の急速な低下と一致していた．

本試験の投与レジメンでは，OP-07 投与前の MTX 濃度に基づき LV の投与量を決定し，

OP-07 50 U/kg の投与前後 2～4 時間の間隔を空けて LV 投与を実施した．腎機能障害による MTX の排泄遅延が認められ，OP-07 と LV の併用治療を受けた被験者と，腎機能が正常で OP-07 の投与を受けなかった被験者との比較において，D_{LV} により補正した(6S)-LV の AUC_{0-3} 及び C_{max} が同程度であったことから，本試験の投与レジメンに問題はないと考えられた．

以上より，米国の添付文書の薬物相互作用の記述における推奨事項（すなわち，OP-07 の投与後少なくとも 48 時間においては，OP-07 投与前の MTX 濃度に基づき LV 用量を決定すべきであること）に従って，OP-07 投与前の血漿中 MTX 濃度に基づき LV の投与量を決定した場合，OP-07 投与下での適切な LV 救援療法の維持が可能と結論付けた．

Arm A で抗グルカルピダーゼ抗体を評価した 9 例のうち，1 例のみが抗グルカルピダーゼ抗体陽性であった．

Arm A の被験者 11 例中 7 例に有害事象が認められた．このうち 1 例では，OP-07 の初回投与日に OP-07 との因果関係ありと判断された有害事象（Grade 2 の潮紅，感覚鈍麻及び錯感覚，並びに Grade 1 の灼熱感）が発現したが，これらの事象は同日中に回復した．3 例に重篤な有害事象が認められた．このうち 2 例（1 例は Grade 4 の腎不全，もう 1 例は Grade 3 の発熱性好中球減少症）では，重篤な有害事象は OP-07 の投与から 30 日以内に発現し，回復した．残りの 1 例では，OP-07 の投与から 32 日後に重篤な肝不全が発現し，投与 38 日後に本事象（記載事象名：進行性肝不全）により被験者は死亡した．重篤な有害事象は，いずれも治験担当医師によって OP-07 投与との因果関係なしと判断された．

本試験において，OP-07 の忍容性はおおむね良好であった．

2.7.6.7.4　重篤な有害事象の叙述

2.7.6.7.4.1　最終投与後に死亡に至った被験者

被験者番号：3
重篤な有害事象：肝不全
本被験者は，1[redacted] 歳ヒスパニック系白人女性であり，プレ B 細胞急性リンパ性白血病を有し，高用量メトトレキサートを使用する患者を対象とした，OP-07　併用又は非併用時におけるロイコボリンの薬物動態を評価する第 I 相非盲検試験である PR001-CLN-017 試験に組み入れられた．OP-07 投与約 1 カ月後に重篤な肝不全を発現し，7 日後に死亡した． 病歴は，原疾患の中枢神経での再発であった．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，Butt Cream，ウルソデオキシコール酸，アシクロビル，ロラゼパム，ムピロシン，炭酸カルシウム，電解質溶液，saccharomyces boulardii，ラクツロース，レベチラセタム，レボチロキシン，ミカファンギン，オンダンセトロン，フェノバルビタール，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，Granulex®，ピペラシリン・タゾバクタム及びビタミンであった． 20[redacted] 年 11 月 12 日，本試験前，血清クレアチニン値は，0.7 mg/dL（基準値：0.7～1.5 mg/dL）であった． 同年* 11 月 13 日，メトトレキサート（総用量 2.2 g/m^2，24 時間）の投与及びロイコボリン救援療法を受けた． 同年* 11 月 15 日，血清クレアチニン値が 2.4 mg/dL となり，OP-07 を 5,370 U（50.0 U/kg）投与した． 同年* 11 月 16 日，OP-07 投与 1 日後，非重篤の腎機能障害が発現し，　同年* 11 月 17 日に回復したと判断された． 同年* 11 月 20 日，OP-07 投与 5 日後，非重篤の肝障害（報告者が使用した用語：肝機能障害）及び粘膜炎（報告者が使用した用語：粘膜の炎症）が発現した．肝機能検査の結果の報告なし． 同年* 11 月 26 日，肝機能障害に続発した高ビリルビン血症の治療のためにウルソデオキシコール酸が投与された． 同年* 12 月 17 日（OP-07 投与 31 日以降），重篤な肝不全が発現し，入院となった．退院時要約によると，腸球菌敗血症，発熱，黄疸を伴う肝不全の増悪，心嚢液貯留，凝血異常及び低アルブミン血症を発現していた．肝不全の増悪及びアンモニア高値のため小児集中治療室に移動された． 同年* 12 月 23 日，進行性肝不全により死亡した．肝不全に対する特異的な治療についての追加情報は報告されていない．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師は，肝不全は OP-07 投与と「関連なし」と報告し，メトトレキサートの毒性ではないとし，Grade 5 と判断した.

2.7.6.7.4.2　最終投与後 30 日以内に発現した死亡以外の重篤例

被験者番号：7

重篤な有害事象：腎不全

過敏症に関する事象：インフュージョン・リアクション又はI型過敏症（潮紅，感覚鈍麻，錯感覚，灼熱感）

本被験者は，1■ 歳白人女性であり，骨肉種を有し，高用量メトトレキサートを使用する患者を対象とした，OP-07 併用又は非併用時におけるロイコボリンの薬物動態を評価する第 I 相非盲検試験である PR001-CLN-017 試験に組み入れられた．OP-07 投与 1 日目に非重篤の潮紅，感覚鈍麻，錯感覚及び灼熱感を発現し，OP-07 初回投与 3 日後に重篤な腎不全を発現した.

病歴及び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ジフェンヒドラミン塩酸塩，オンダンセトロン，ジオクチルソジウムスルホサクシネート，センノシド A+B，酸化マグネシウム，ヒドロコルチゾン，アセトアミノフェン，ガバペンチン，塩酸セルトラリン，Caphosol®，アルテプラーゼ，モルヒネ，ロラゼパム，グルコン酸カルシウム，フロセミド及びアルブミンであった.

20■ 年 4 月 20 日～5 月 2 日に前投与としてジフェンヒドラミン塩酸塩，　同年* 4 月 20～24 日まで詳細不明のアレルギー反応に対してヒドロコルチゾン，　同年* 4 月 20 日～5 月 10 日まで発熱予防としてアセトアミノフェンが投与された.

同年* 4 月 20 日，本試験前，血清クレアチニン値は，0.8 mg/dL（基準値：0.3～1.5 mg/dL）であった.

同年* 4 月 22 日，メトトレキサート（総用量 12 g/m^2，24 時間）の投与及びロイコボリン救援療法を受けた．血清クレアチニン値が 1.8 mg/dL となり，OP-07 を 2,800 U（50.7 U/kg）投与した.

同年*4 月24 日，血清クレアチニン値は，4.1 mg/dL となり，2 回目の OP-07 を2,800 U（50.7 U/kg）投与した.

同年* 4 月 22 日，OP-07 初回投与日，潮紅（報告者が使用した用語：両手の腫脹・紅潮），感覚鈍麻（報告者が使用した用語：身体しびれ感），錯感覚（報告者が使用した用語：ピリピリ感）及び灼熱感（報告者が使用した用語：手指灼熱感）が発現した．これらの事象に対する治療はなく，全ての事象は同日中に回復した.

同年* 4 月 24 日，2 回目の OP-07 投与後に事象の再発は認められなかった.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 4 月 25 日，OP-07 初回投与 3 日後，2 回目の OP-07 投与 1 日後，（適切な補液投与にもかかわらず）重篤な腎不全が発現した．報告された血清クレアチニン値は上記のとおり．化学療法実施中，肝酵素の上昇が認められた（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）3000 及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）2000）．

同年*4 月 25～29 日の 5 日間，メトトレキサート除去目的で透析を行った．点滴静脈内投与後のメトトレキサートの初期濃度は，1,690.86 であった．メトトレキサート濃度は 24 時間後に 327, 72 時間後には 8.85 まで低下した．透析後，メトトレキサート濃度は 0.42 に低下した．

同年* 4 月 29 日，腎不全は回復したと判断された．

同年* 5 月 1 日，クレアチニン値は 3.1，AST は 23，ALT は 78，メトトレキサートは 0.51 に改善した．入院中，血圧上昇（最大値：150 台/90 台 mmHg）のためにアムロジピンが投与された．

同年* 5 月 12 日に退院するまで補液投与及び非経口完全栄養が継続され，経口摂取が改善した．退院時，血中尿素窒素 38，クレアチニン 1.4，メトトレキサート 0.04 であった．治療のため，メトラゾン，フロセミド，ニフェジピン及び塩化カリウムが投与された．

治験責任医師は，潮紅，感覚鈍麻，錯感覚及び灼熱感は OP-07 投与と「おそらく関連あり」と判断した．腎不全は OP-07 投与と「関連なし」，メトトレキサートの毒性であると判断し，Grade 4 と判断した．潮紅，感覚鈍麻及び錯感覚を Grade 2，灼熱感を Grade 1 と判断した．

治験依頼者は，医学的レビューにより潮紅，感覚鈍麻，錯感覚及び灼熱感を潜在性のインフュージョン・リアクション又はⅠ型過敏症と判定した．

被験者番号：8

重篤な有害事象：好中球減少性発熱

本被験者は，4[redacted] 歳アメリカインディアン／アラスカ先住民の男性であり，中枢神経系への浸潤を伴うびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を有し，高用量メトトレキサートを使用する患者を対象とした，OP-07 併用又は非併用時におけるロイコボリンの薬物動態を評価する第Ⅰ相非盲検試験である PR001-CLN-017 試験に組み入れられた．OP-07 単回投与 21 日後に好中球減少性発熱を発現した．

病歴及び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，アセトアミノフェン，レベチラセタム，重炭酸ナトリウム，酸化マグネシウム及び塩化カリウムであった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20■ 年 5 月 28 日, 本試験前, 血清クレアチニン値は, 1.0 mg/dL（基準値: 0.3～1.5 mg/dL）であった. メトトレキサート（総用量 5.1 g/m2, 24 時間）の投与及びロイコボリン救援療法を受けた.

同年*6 月2 日, 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL となり, OP-07 を5,250 U（50.3 U/kg）投与した.

同年*6 月23 日, 重篤な好中球減少性発熱が発現した. 体温の報告なし. 白血球数は 0.1 x 109/L であった. 被験者は, 病院に血小板低値（2 x 103/mm3）及びヘモグロビン低値（6 g/dL）を報告し, 血小板 2 unit 及び濃厚赤血球 1 unit の輸血を受けた.

同年* 6 月24 日, 再来院した際に, 好中球減少症は継続していた. 濃厚赤血球輸血中に 101°F（38.3°C）の発熱があった. 好中球減少性発熱の精密検査のため, 入院した. 好中球減少性発熱に対し, 積極的補液, セフタジジム, バンコマイシン, フルコナゾール, アシクロビル, sargramostim, フィルグラスチム及びアセトアミノフェンが投与された.

ヘモグロビン>7 g/dL の処置として輸血が行われた. 血液培養は陰性であった.

同年* 6 月 28 日, 好中球減少性発熱は回復したと判断された.

治験責任医師は, 好中球減少性発熱は OP-07 投与と「関連なし」と報告し, メトトレキサートの毒性ではないとし, Grade 3 と判断した.

＊新薬承認情報提供時に置き換え