2.7.6.8　【国内試験】大量メトトレキサート療法時に生じるメトトレキサート排泄遅延に対する OP-07 の第 II 相臨床試験（試験番号：OP-07-001）

2.7.6.8.1　試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.8.1-1 に示した.

表 2.7.6.8.1-1　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療法時に生じるメトトレキサート排泄遅延に対する OP-07 の第 II 相臨床試験
治験の目的	急性リンパ性白血病，骨肉腫，悪性リンパ腫等の治療において，大量メトトレキサート（High-dose methotrexate : HD-MTX）療法時にメトトレキサート（Methotrexate : MTX）の排泄遅延が生じている被験者を対象とし，中央測定による血漿中 MTX 濃度の低下率を指標として先行して実施した臨床試験（CPG2-PII 試験）の血漿中 MTX 濃度（中央測定）低下率との類似性を確認する．併せて，有効性，安全性及び薬物動態を評価する．
治験デザイン	中央登録制による多施設共同試験，単群，非盲検，第 II 相試験 治験責任医師又は治験分担医師は，文書により同意取得した被験者の適格性を検討し，中央登録を行った．治験責任医師又は治験分担医師は，支持療法のロイコボリン（Leucovorin : LV）投与後 2 時間以上経過していることを確認し，治験薬［グルカルピダーゼ（遺伝子組換え），OP-07，CPG2］を 5 分間かけて静脈内投与した（Day 1）． 有効性評価期間（Day 1～5）に所定のスケジュールに従って，血漿中 MTX 濃度及び薬物濃度測定を含む観察・検査を実施し，追跡調査期間（Day 6～28 又は中止時）には安全性を中心に観察・検査を継続した． 有効性の主要評価項目を，治験薬投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率として評価した．また，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン（体重，体温，血圧，脈拍数），12 誘導心電図より安全性を評価した．
治験の種類	第 II 相試験
対象	対象： 選択基準の(1)かつ(2)を満たし，除外基準のいずれにも抵触しない，HD-MTX 療法時に MTX 排泄遅延を生じた日本人の患者 【選択基準】 (1) 本治験参加について，被験者本人若しくは代諾者から文書による同意が得られている (2) MTX 投与終了時から 15 時間以上が経過しており，以下の基準 1）から 4）のいずれかを満たしている 1) MTX 投与開始 22 時間以降において，施設測定による血漿中又は血清中（以下，血中）MTX 濃度が 50 μmol/L より高値 2) MTX 投与開始 40 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 5 μmol/L より高値 3) MTX 投与開始 46 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 2 μmol/L より高値 4) MTX 投与開始 40 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 1 μmol/L より高値，かつ，急性腎障害徴候*がある

表 2.7.6.8.1-1　試験方法の概要（続き）

対象	＊：急性腎障害徴候の定義とは，以下の a～c のいずれかを満たす． a. MTX 投与開始後の血清クレアチニン値が，施設における基準値（小児基準値がない場合は，「小児の臨床検査値基準値ポケットガイド（田中 敏章，じほう，第 2 版）」）の上限値より高値 b. MTX 投与開始後の血清クレアチニン値が，MTX 投与開始前より 1.5 倍以上増加 c. 48 時間以内に血清クレアチニン値が 0.3 mg/dL 以上増加 【除外基準】 (1) 添加剤（乳糖水和物，トロメタモール，酢酸亜鉛水和物及び塩酸）に過敏反応の既往がある．乳糖不耐症であるかどうかは問わない． (2) ループ利尿薬又はマンニトールを使用しており，投与を中止できない (3) 腎障害等により，血液透析又は血漿交換を行っており，中止できない (4) 静脈内投与による HD-MTX 投与終了後に，投与経路に関わらず MTX 投与を受けた (5) 治験薬（CPG2）の投与歴がある (6) 重篤な心疾患のある (7) 妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある，若しくは観察期間中に男女共に避妊を行えない (8) その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した
被験者数	計画時：少なくとも 3 例 解析時： 有効性解析対象集団　4 例 薬物動態解析対象集団　4 例 安全性解析対象集団　4 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	被験薬：OP-07 投与量及び投与方法： LV 投与後 2 時間以上経過していることを確認し，OP-07 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与した． 投与期間：単回投与
検査・観察・ 評価項目	検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.8.1-2 に示した．
評価項目	有効性： 主要評価項目では，治験薬投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率を評価した．副次評価項目では，治験薬投与開始後 2 時間から 96 時間までの血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率，血漿中 MTX 濃度の閾値（1 μmol/L）まで低下する時間，臨床的に重要な血漿中 MTX 濃度低下（Clinically important reduction：CIR）達成の有無，血漿中 4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid （DAMPA）濃度の推移，施設測定による血中 MTX 濃度の推移を検討した． 薬物動態： 最高血中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（t_{max}），24 時間までの血中濃度─時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）を含む薬物動態パラメータを評価した． 安全性： 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン（体重，体温，血圧，脈拍数），12 誘導心電図により安全性を評価した．

表 2.7.6.8.1-1 試験方法の概要（続き）

	有効性： 主要評価項目は，有効性解析対象集団を対象に，治験薬投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率（片側 90%信頼区間の下限）を算出した． $\frac{投与直前の血漿中MTX濃度 - 投与開始後\ 20\ 分の血漿中MTX濃度}{投与直前の血漿中MTX濃度} \times 100\ (\%)$ 副次評価項目は，以下の指標を算出した． （1）治験薬投与開始後 2 時間から 96 時間までの血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率 治験薬投与開始後の各時点の血漿中 MTX 濃度の治験薬投与直前値からの低下率を求めた． （2）血漿中 MTX 濃度（中央測定）が閾値（1 μmol/L）まで低下する時間 治験薬投与時刻から，中央測定による血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下となった時刻までの差を求めた． （3）CIR 達成の有無 治験薬投与後の規定されている全ての採血時点において，中央測定による血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下であるかどうかを判定した． （4）血漿中 DAMPA 濃度の推移 全ての採血時点の測定結果を表及び図に示した． （5）施設測定による血中 MTX 濃度の推移 全ての採血時点の測定結果を表及び図に示した．
解析方法	薬物動態： 血漿中 CPG2 濃度と採血時刻を用い，モーメント解析により，C_{max}，t_{max}，AUC_{0-24} を含む薬物動態パラメータを算出した． 安全性： 有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J，MedDRA/J）の最新版に従い読み替えを行い，器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Term：PT）別に症状名をまとめた． 以下について，SOC 及び PT 別に発現例数及び発現割合を算出し，重症度（Grade）が 3 以上の発現についても同様に発現例数及び発現割合を算出した．また，SOC 及び PT 別に重症度別発現例数を集計した．有害事象の例数集計において，同一被験者内で同一事象が複数回認められた場合，1 例として集計し，複数の同一事象のうち最重度の重症度（Grade）を採用して集計した． 有害事象の重症度（Grade）は有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 by Japan Clinical Oncology Group：CTCAE v5.0-JCOG）に基づいて判定した． ・有害事象 ・副作用 ・死亡及び重篤な有害事象 ・死亡及び重篤な副作用 ・死亡に至った有害事象 ・死亡に至った副作用 ・重要な有害事象 被験者ごとの有害事象の一覧を作成した．
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] [redacted] 他　計 5 施設 （治験責任医師：[redacted] [redacted] 他　計 5 名）
治験期間	2020 年 3 月 [redacted] 日～2020 年 11 月 [redacted] 日

表 2.7.6.8.1-2 検査・観察・評価項目及びその時期

					有効性評価期間						追跡期間	
					Day 1		Day 2	Day 3	Day 4	Day 5		
		同意取得前	ベースライン検査	登録	治験薬投与直前	0分	24時間	48時間	72時間	96時間	Day 6～27	Day 28（+3）、中止時*8
同意取得			○									
症例登録				○								
被験者背景*1			○									
MTX投与情報*2		○										
MTX排泄遅延リスク因子*3			○									
治験薬投与						○						
測定	身長		○									
	体重		○							○	■	○
	体温・血圧・脈拍数		○				○	○	○	○	■	○
検査	血液・生化学*4	○*5	○				◄·····►	○	·····►	○	■	○
	MTX（施設）	○*6					○	○	○	○		
	尿検査（尿潜血）		○				◄·····►	○	·····►	○	■	○
	心電図（12誘導）		○				○					○
	妊娠（尿中hCG）	○*7	○*7									○
併用療法			○			○	○	○	○	○	○	○
支持療法			○			○	○	○	○	○	○	○
併用薬剤			○			○	○	○	○	○	○	○
有害事象						○	○	○	○	○	○	○
薬物動態解析					下記参照							

薬物動態解析	治験薬投与開始後								
	Day 1					Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
	治験薬投与直前	0分（治験薬投与）	20分	2時間	8時間	24時間	48時間	72時間	96時間
CPG2	○		○	○		○	○		
MTX	○		○	○	○	○	○	○	○
DAMPA	○		○	○	○	○	○	○	○

◄·····► ：Day 3 ±1
■：Day 9 ±3、Day 16 ±3、Day 23 ±3

＊1：性別、生年月日、HD-MTX療法を実施した際の対象疾患名、薬剤アレルギーの有無及び内容、既往歴・合併症の有無及び内容、HD-MTX療法開始から登録までに投与した薬剤及び併用療法
＊2：MTX投与量（g/m^2）、投与日、投与開始時刻及び終了時刻、投与経路
＊3：HD-MTX療法開始前における、BMI（＞25 kg/m^2）、HD-MTX療法開始前の腎機能障害及び肝機能障害、体腔液、下痢の有無
＊4：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、好中球数、Na、K、Cl、Ca、BUN、β2MG、血清クレアチニン、AST、ALT、総ビリルビン、血清アルブミン
＊5：選択基準2）（4）に該当する場合は、MTX排泄遅延診断情報として、血清クレアチニン値及び採血日時の情報を収集する。
＊6：MTX排泄遅延診断情報として、血中MTX濃度及び採血日時の情報を収集する。
＊7：妊娠の可能性のある女性被験者のみに行う。同意取得前28日までに検査している場合、その結果を代用可能とする。
＊8：有効性評価期間（Day 1～5）の場合は、治験中止を判断した日から＋1日、追跡期間（Day 6～28）の場合には、治験中止を判断した日から＋3日を許容する。なお、検査をして治験を中止すると判断した場合には、その結果を使用しても良い。

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 9.5-2

2.7.6.8.2　試験成績

2.7.6.8.2.1　被験者背景

2.7.6.8.2.1.1　被験者の内訳

被験者の構成図を図 2.7.6.8.2.1.1-1 に示した.

同意取得後に観察・検査を実施し, 中央登録された被験者は 4 例であり, 全例が「適格例」と判断され, 「治験薬投与例」は 4 例であった.

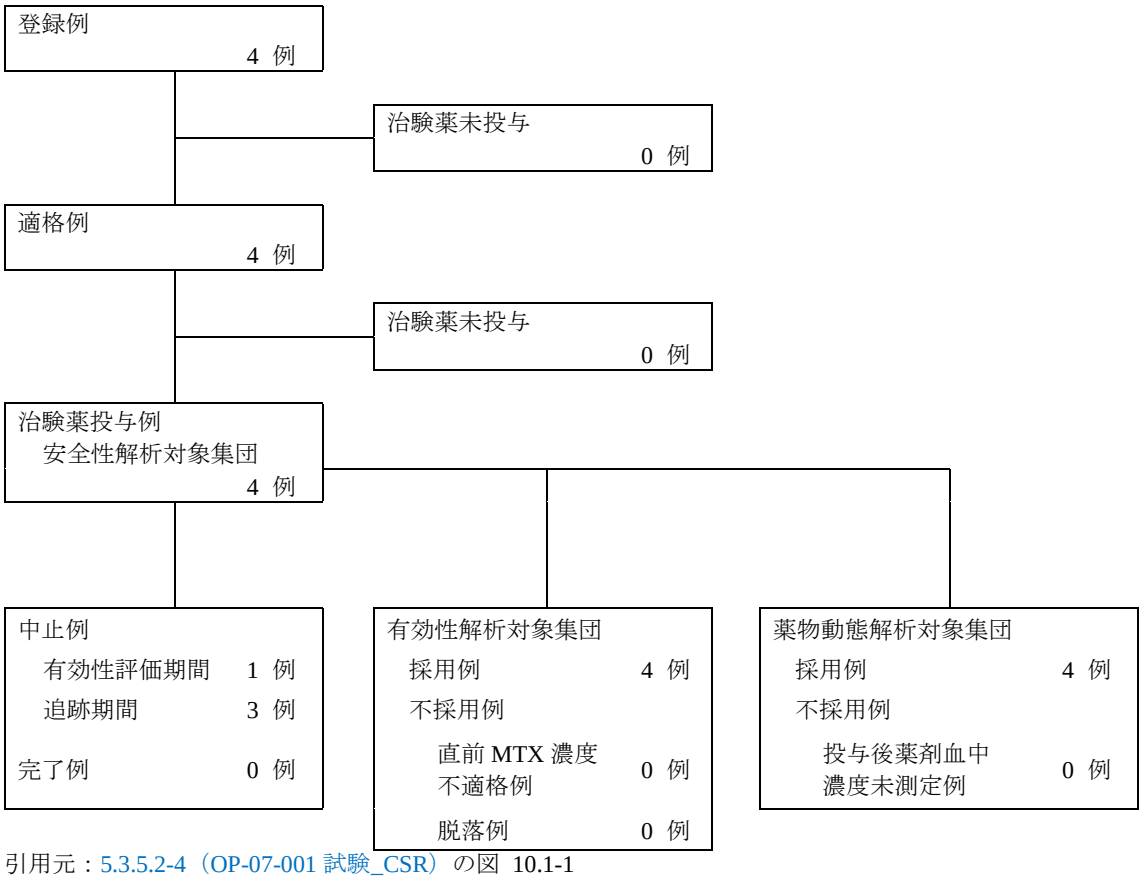
「治験薬投与例」は全て「安全性解析対象集団」とした.

「治験薬投与例」4 例のうち「中止例」は 4 例であり, 「完了例」はなかった. 「中止例」は有効性評価期間に 1 例, 追跡期間に 3 例認められた. 有効性評価期間中に中止した 1 例は, 治験薬投与開始 4 日目（Day 5）の観察・検査後, 被験者の都合で必要な観察, 検査の実施が出来なくなったため, 有効性評価期間中に中止となった. その他追跡期間中に中止した 3 例は, 対象疾患に対する治療を優先するため, 追跡期間中に中止となった.

「安全性解析対象集団」4 例は全て「有効性解析対象集団」として採用した.

また, 「安全性解析対象集団」4 例は全て「薬物動態解析対象集団」として採用した.

図 2.7.6.8.2.1.1-1　被験者の内訳



引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の図 10.1-1

2.7.6.8.2.1.2　解析対象集団

治験依頼者と医学専門家にて被験者の取扱いを検討し, 解析対象集団を決定した.

安全性解析対象集団，有効性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は，被験者識別コードOP07-01-01，OP07-01-02，OP07-02-01及びOP07-02-02で構成される同一集団とした．

2.7.6.8.2.1.3　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（有効性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.8.2.1.3-1 に示した．

対象被験者は，年齢が「[redacted]歳」2例，「1[redacted]歳」及び「7[redacted]歳」各1例であり，性別は「男性」3例，「女性」1例であった．

被験者識別コードOP07-01-01は，急性リンパ性白血病の治療において，HD-MTX療法時にMTXの排泄遅延が認められ，中央登録された．HD-MTX療法の状況では，MTXは3.0 g/m^{2}を投与し，MTX排泄遅延診断時の血中MTX濃度は2.28 μmol/Lであった．MTX排泄遅延リスク因子として，体格指数（Body mass index　：BMI）＞25 kg/m^{2}は「なし」，腎機能障害は「なし」，肝機能障害は「あり」，体腔液は「あり」，下痢は「なし」であった．

被験者識別コードOP07-01-02は，非ホジキンリンパ腫の治療において，HD-MTX療法時にMTXの排泄遅延が認められ，中央登録された．HD-MTX療法の状況では，MTXは3.5 g/m^{2}を投与し，MTX排泄遅延診断時の血中MTX濃度は2.52 μmol/Lであった．MTX排泄遅延リスク因子として，BMI＞25 kg/m^{2}は「なし」，腎機能障害は「あり」，肝機能障害，体腔液及び下痢はいずれも「なし」であった．

被験者識別コードOP07-02-01は，急性リンパ性白血病の治療において，HD-MTX療法時にMTXの排泄遅延が認められ，中央登録された．HD-MTX療法の状況では，MTXは5.0 g/m^{2}を投与し，MTX排泄遅延診断時の血中MTX濃度は2.68 μmol/Lであった．MTX排泄遅延リスク因子として，BMI＞25 kg/m^2，腎機能障害，肝機能障害，体腔液及び下痢はいずれも「なし」であった．

被験者識別コードOP07-02-02は，急性リンパ性白血病の治療において，HD-MTX療法時にMTXの排泄遅延が認められ，中央登録された．HD-MTX療法の状況では，MTXは5.0 g/m^{2}を投与し，MTX排泄遅延診断時の血中MTX濃度は，3.10 μmol/Lであった．MTX排泄遅延リスク因子として，BMI＞25 kg/m^2，腎機能障害，肝機能障害，体腔液及び下痢はいずれも「なし」であった．

4例はいずれも既往歴は「なし」，合併症は「あり」，薬剤アレルギーは「なし」であった．

表 2.7.6.8.2.1.3-1 OP-07-001 試験の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）

被験者識別コード	OP07-01-01	OP07-01-02	OP07-02-01	OP07-02-02
対象疾患名	急性リンパ性白血病	非ホジキンリンパ腫	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病
年齢（歳）	[redacted]	7[redacted]	[redacted]	1[redacted]
性別	男性	男性	女性	男性
体重（kg）	1[redacted].6	6[redacted].2	1[redacted].6	5[redacted].1
身長（cm）	8[redacted].0	16[redacted].0	8[redacted].1	16[redacted].2
BMI>25 kg/m^2	なし	なし	なし	なし
薬剤アレルギー有無	なし	なし	なし	なし
MTX 投与量 (g/m^2)	3.0	3.5	5.0	5.0
MTX 排泄遅延診断時血中 MTX 濃度* (μmol/L)	2.28	2.52	2.68	3.10
支持療法　有無	あり	あり	あり	あり
併用療法　有無	なし	あり	なし	なし
腎機能障害　有無	なし	あり	なし	なし
肝機能障害　有無	あり	なし	なし	なし
体腔液　有無	あり	なし	なし	なし
下痢　有無	なし	なし	なし	なし
既往歴　有無	なし	なし	なし	なし
合併症　有無	あり	あり	あり	あり
前治療薬　有無	あり	あり	あり	あり

＊：MTX 排泄遅延診断時の血中 MTX 濃度は施設測定値とする
引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.2-1 から一部改変

2.7.6.8.2.2 有効性の評価

2.7.6.8.2.2.1 主要評価項目：治験薬投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率

治験薬投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率を表 2.7.6.8.2.2.1-1 に示した．

有効性解析対象集団 4 例における低下率の中央値（最小値～最大値）は，98.83%（98.5～99.2%）であった．血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率の平均値は 98.85%で，片側 90%信頼区間の下限値 98.62%は，閾値 98.5%を上回った．この結果は，先行して行われた試験（CPG2-PII 試験）結果から期待された低下率 99%に極めて近いことから，CPG2-PII 試験での血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率との類似性が確認された．

表 2.7.6.8.2.2.1-1　治験薬投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率の要約（有効性解析対象集団）

	血漿中 MTX 濃度 低下率(%)
被験者数	4
平均値	98.85
標準偏差	0.28
最大値	99.2
中央値	98.83
最小値	98.5
片側 90%信頼区間の下限値	98.62
p 値（閾値 98.5%に対する片側 t 検定）	0.045

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-1

2.7.6.8.2.2.2　副次評価項目

2.7.6.8.2.2.2.1　治験薬投与開始後 2 時間から 96 時間までの血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率

治験薬投与開始後の各時点の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率を表 2.7.6.8.2.2.2.1-1 に示した．

有効性解析対象集団 4 例における低下率は，治験薬投与開始後 2 時間に 98.6～99.3%であり，平均値は 98.99%，中央値は 99.02%まで急速に低下した．その後は低下率を維持し，投与開始後 96 時間には 89.1～96.8%であり，平均値は 92.34%，中央値は 91.75%であった．

表 2.7.6.8.2.2.2.1-1　治験薬投与開始後 20 分から 96 時間までの血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率の要約（有効性解析対象集団）

	投与開始後 20 分	投与開始後 2 時間	投与開始後 8 時間	投与開始後 24 時間	投与開始後 48 時間	投与開始後 72 時間	投与開始後 96 時間
	低下率(%)	低下率(%)	低下率(%)	低下率(%)	低下率(%)	低下率(%)	低下率(%)
被験者数	4	4	4	4	4	4	4
平均値	98.85	98.99	99.06	97.82	95.91	93.67	92.34
標準偏差	0.28	0.34	0.45	1.41	1.13	2.05	3.83
最大値	99.2	99.3	99.3	98.7	96.9	96.7	96.8
中央値	98.83	99.02	99.28	98.42	96.20	92.81	91.75
最小値	98.5	98.6	98.4	95.7	94.3	92.4	89.1

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-2

2.7.6.8.2.2.2.2　血漿中 MTX 濃度（中央測定）が閾値（1 μmol/L）まで低下する時間

治験薬投与時刻から，中央測定による血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下となった時間の要約を表 2.7.6.8.2.2.2.2-1 に示した．

有効性解析対象集団 4 例は，全て血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）に低下し，低下するまでの推定時間の中央値（最小値～最大値）は，6.0 分（5～12 分）であった．

表 2.7.6.8.2.2.2.2-1　血漿中 MTX 濃度（中央測定）が閾値（1 μmol/L）まで低下する時間の要約（有効性解析対象集団）

	閾値（1 μmol /L）以下の血漿中 MTX 濃度が初めて測定されるまでの時間(min)	血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）に低下するまでの推定時間(min)	血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下に達しなかった被験者数
被験者数	4	4	0
平均値	21.5	7.3	-
標準偏差	1.9	3.3	-
最大値	24	12	-
中央値	21.0	6.0	-
最小値	20	5	-

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-3

2.7.6.8.2.2.2.3　CIR 達成の有無

治験薬投与後の規定されている全ての採血時点において，中央測定による血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下（CIR）を達成した状況を表 2.7.6.8.2.2.2.3-1 に示した．CIR 達成は有効性解析対象集団 4 例中 4 例（100.0%）であった．

表 2.7.6.8.2.2.2.3-1　CIR 達成の有無（有効性解析対象集団）

被験者識別コード	CIR 達成の有無
OP07-01-01	あり
OP07-01-02	あり
OP07-02-01	あり
OP07-02-02	あり
CIR 達成割合(%)	100.0

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-4

2.7.6.8.2.2.2.4　血漿中 DAMPA 濃度の推移及び血中 MTX 濃度（施設測定及び中央測定）の推移

有効性解析対象集団 4 例共に CPG2 投与後，血漿中 MTX 濃度（中央測定）は急速に低下した．一方，血漿中 DAMPA 濃度は血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下に伴い急激に増加し（平均の最大濃度到達時間は 20 分），その後緩やかに血漿中から消失した．施設測定の血中 MTX 濃度は，中央測定の結果と比較して，緩やかに血中から消失した．また，4 例における CPG2 投与後の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の減少の程度は，血漿中 DAMPA 濃度（中央測定）の増加の程度と類似していた．

2.7.6.8.2.2.3　治験薬の薬物動態

薬物動態解析対象集団 4 例について，採血時点ごとの血漿中 CPG2 濃度を表 2.7.6.8.2.2.3-1 に示した．また，血漿中 CPG2 濃度の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8.2.2.3-2 に示した．

CPG2 投与後の血漿中 CPG2 濃度は，初回の採血時点である投与開始後 20 分に C_{max}（平均値：1,914.915 ng/mL）を示し，以降，血漿中から 1 相性に消失した．血漿中からの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 5.72 時間，定常状態の分布容積（V_{ss}）の平均値は 2,290 mL 及びクリ

アランス（CL）の平均値は 5.27 mL/min であった．CPG2 の V_{ss} はほぼ血漿量に近く，CL は血流速度に比較して小さいことから，CPG2 は低分布容積かつ低クリアランスな薬剤であった．

表 2.7.6.8.2.2.3-1　採血時点ごとの血漿中 CPG2 濃度の要約（薬物動態解析対象集団）

項目	被験者識別コード	治験薬投与直前（0 分）	投与開始後 20 分	投与開始後 2 時間	投与開始後 24 時間	投与開始後 48 時間
血漿中 CPG2 濃度 (ng/mL)	OP07-01-01	BLQ	2,789.73	2,215.74	121.88	13.22
	OP07-01-02	BLQ	1,479.89	1,112.50	32.84	1.37
	OP07-02-01	BLQ	1,514.37	970.55	40.76	3.28
	OP07-02-02	BLQ	1,875.67	1,342.45	92.59	7.60
	被験者数	-	4	4	4	4
	平均値	-	1,914.915	1,410.310	72.018	6.368
	標準偏差	-	610.061	558.391	42.510	5.259
	最大値	-	2,789.73	2,215.74	121.88	13.22
	中央値	-	1,695.020	1,227.475	66.675	5.440
	最小値	-	1,479.89	970.55	32.84	1.37

BLQ: Below the limit of quantification
引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-5

表 2.7.6.8.2.2.3-2　血漿中 CPG2 濃度の薬物動態パラメーター一覧の要約（薬物動態解析対象集団）

項目 被験者識別コード	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	V_z (mL)	V_{ss} (mL)	CL (mL/mim)	kel (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)
OP07-01-01	2,789.73	20	20.48	21.78	542	497	1.00	0.1107	6.26	8.27
OP07-01-02	1,479.89	20	9.17	9.42	4,560	4,300	11.04	0.1453	4.77	6.50
OP07-02-01	1,514.37	24	8.84	9.23	1,150	1,020	2.36	0.1237	5.61	7.22
OP07-02-02	1,875.67	22	12.99	13.84	3,590	3,340	6.66	0.1114	6.22	8.36
被験者数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
平均値	1,914.92	22	12.87	13.56	2,460	2,290	5.27	0.1227	5.72	7.59
標準偏差	610.06	2	5.41	5.88	1,920	1,820	4.54	0.0162	0.70	0.89
最大値	2,789.73	24	20.48	21.78	4,560	4,300	11.04	0.1453	6.26	8.36
中央値	1,695.02	21	11.08	11.63	2,370	2,180	4.51	0.1175	5.91	7.74
最小値	1,479.89	20	8.84	9.23	542	497	1.00	0.1107	4.77	6.50

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-6 から一部改変

2.7.6.8.2.2.4 有効性の結論

有効性解析対象集団 4 例の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の治験薬投与直前値からの低下率の中央値（最小値～最大値）は，治験薬投与開始後 20 分には 98.83%（98.5～99.2%）であった．血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率の平均値は 98.85%で，片側 90%信頼区間の下限値 98.62%は，閾値 98.5%を上回った．この結果は，先行して行われた試験（CPG2-PII 試験）結果から期待された低下率 99%に極めて近いことから，CPG2-PII 試験での血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率との類似性が確認された．

有効性解析対象集団 4 例における血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率の中央値（最小値～最大値）は，治験薬投与開始後 2 時間には 99.02%（98.6～99.3%）まで急速に低下し，その後は低下率を維持し，投与開始後 96 時間には 91.75%（89.1～96.8%）であった．

治験薬投与後の規定されている全ての採血時点において，中央測定による血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下（CIR）を達成した例数は，4 例中 4 例（100.0%）であり，CIR 達成までの推定時間の中央値（最小値～最大値）は 6.0 分（5～12 分）であった．

CPG2 投与後の血漿中 CPG2 濃度は，初回の採血時点である投与開始後 20 分に C_{max}（平均値：1,914.915 ng/mL）を示し，以降，血漿中から 1 相性に消失した．$t_{1/2}$ の平均値は 5.72 時間，V_{ss} の平均値は 2,290 mL 及び CL の平均値は 5.27 mL/min であった．CPG2 の V_{ss} はほぼ血漿量に近く，CL は血流速度に比較して小さいことから，CPG2 は低分布容積かつ低クリアランスな薬剤であった．

一方，CPG2 投与後，CPG2 の効果により血漿中 DAMPA 濃度は血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下に伴い急激に増加し（平均の最大濃度到達時間は 20 分），その後緩やかに血漿中から消失した．また，4 例における CPG2 投与後の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の減少の程度は，血漿中 DAMPA 濃度（中央測定）の増加の程度と類似していた．

2.7.6.8.2.3 安全性の評価

2.7.6.8.2.3.1 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団 4 例中 2 例（2 例は年齢 2 歳，体重 12.6 kg で同じであった）に治験薬 650 U（50 U/kg）*を，1 例（年齢 79 歳，体重 62.2 kg）に 3,100 U（50 U/kg）*を，1 例（年齢 17 歳，体重 55.1 kg）に 2,750 U（50 U/kg）*を 5 分間かけて単回静脈内投与した．なお，治験薬投与開始前に LV 投与後 2 時間以上経過していることを確認した．

＊：体重の小数点 1 位を四捨五入して 50 を乗じた値を投与量とした．

2.7.6.8.2.3.2 有害事象

有害事象は MedDRA/J version.22.1 に従い SOC 及び PT に読み替えを行い，重症度は CTCAE v5.0-JCOG に基づく判定を実施した．治験薬との因果関係の評価は，有害事象報告に関する共通ガイドライン Ver1.1.1（発効 2019 年 5 月 10 日）に基づいて，その有害事象と治験薬との因果関係をコード 1～5（1. definite，2. probable，3. possible，4. unlikely，5. not related）で分類した．当該区分のうち，因果関係を否定できない場合（コード 1～3）を治験

薬による副作用とした.

有害事象の集計では，同一被験者内で同一事象が複数回認められた場合，最重度の重症度（Grade）を表示した.

SOC 及び PT 別に発現例数及び発現割合を算出し，重症度（Grade）が 3 以上の発現についても同様に発現例数及び発現割合を算出した．また，SOC 及び PT 別に重症度別発現例数を集計した．有害事象の例数集計において，同一被験者内で同一事象が複数回認められた場合に 1 例として集計し，複数の同一事象のうち最重度の重症度（Grade）を採用して集計した.

2.7.6.8.2.3.2.1　有害事象の発現状況

安全性解析対象集団 4 例について，有害事象の発現状況を表 2.7.6.8.2.3.2.1-1 に示した.

4 例中 4 例に計 15 件の有害事象が認められ，発現割合は 100.0%であった.

有害事象の SOC 別では，「臨床検査」4 例中 3 例（75.0%）で 5 件，「胃腸障害」4 例中 2 例（50.0%）で 3 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」4 例中 2 例（50.0%）で 2 件，「代謝および栄養障害」4 例中 1 例（25.0%）で 2 件，「血液およびリンパ系障害」，「精神障害」及び「神経系障害」が各 4 例中 1 例（25.0%）で 1 件発現した.

有害事象の PT 別では，発熱，好中球数減少及び白血球数減少が各 2 件，貧血，高尿酸血症，低カリウム血症，不眠症，頭痛，口唇炎，下痢，口腔障害及び血小板数減少が各 1 件であった.

表 2.7.6.8.2.3.2.1-1　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名*1		重症度(Grade)*2					発現例数	発現割合(%)	Grade 3 以上の発現	
器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	1	2	3	4	5			発現例数	発現割合(%)
全体		0	0	2	2	0	4	100.0	4	100.0
血液およびリンパ系障害	計	0	0	1	0	0	1	25.0	1	25.0
	貧血	0	0	1	0	0	1	25.0	1	25.0
代謝および栄養障害	計	0	0	1	0	0	1	25.0	1	25.0
	高尿酸血症	1	0	0	0	0	1	25.0	0	0.0
	低カリウム血症	0	0	1	0	0	1	25.0	1	25.0
精神障害	計	1	0	0	0	0	1	25.0	0	0.0
	不眠症	1	0	0	0	0	1	25.0	0	0.0
神経系障害	計	1	0	0	0	0	1	25.0	0	0.0
	頭痛	1	0	0	0	0	1	25.0	0	0.0
胃腸障害	計	0	2	0	0	0	2	50.0	0	0.0
	口唇炎	0	1	0	0	0	1	25.0	0	0.0
	下痢	0	1	0	0	0	1	25.0	0	0.0
	口腔障害	0	1	0	0	0	1	25.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	計	2	0	0	0	0	2	50.0	0	0.0
	発熱	2	0	0	0	0	2	50.0	0	0.0
臨床検査	計	0	1	0	2	0	3	75.0	2	50.0
	好中球数減少	0	0	0	2	0	2	50.0	2	50.0
	白血球数減少	0	1	1	0	0	2	50.0	1	25.0
	血小板数減少	1	0	0	0	0	1	25.0	0	0.0

＊1：MedDRA/J version.22.1 で集計
＊2：CTCAE v5.0-JCOG に基づく判定，同一被験者内で複数の同一事象が認められた場合，最重度の重症度(Grade)を採用
引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 12.2-1

2.7.6.8.2.3.2.2　有害事象の分析

（1）重症度別

Grade 3 以上の有害事象は 4 例中 4 例（100.0%）に認められ，好中球数減少 2 件，貧血，低カリウム血症及び白血球数減少が各 1 件であった．

（2）転帰別

有害事象の転帰は，「回復」が 8 件，「回復／後遺症あり」が 1 件，「未回復」が 6 件であった．

2.7.6.8.2.3.2.3　副作用の分析

副作用は 4 例中 1 例（25.0%）に 1 件（Grade 1 の頭痛）認められた．

2.7.6.8.2.3.3 死亡，その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

2.7.6.8.2.3.3.1 死亡

本試験では死亡例はなかった.

2.7.6.8.2.3.3.2 重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.6.8.2.3.3.3 重要な有害事象

安全性解析対象集団 4 例について，他の重要な有害事象として高血圧と過敏症（薬剤アレルギー）を設定し，MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）に基づき検索した.

高血圧及び過敏症（薬剤アレルギー）に関連した有害事象は認められなかった.

2.7.6.8.2.3.4 臨床検査値の評価

2.7.6.8.2.3.4.1 試験期間を通しての臨床検査値

安全性解析対象集団 4 例について，臨床検査値の要約を表 2.7.6.8.2.3.4.1-1 に示した.

白血球数（平均値±標準偏差，以下同様）はベースラインでは 4.328±3.011×10^3 /μL，中止時に 3.093±2.749×10^3 /μL で 4 例中 2 例に減少傾向が見られた．好中球数はベースラインでは 3.648±2.842×10^3 /μL，中止時に 2.268±2.570×10^3 /μL で 4 例中 2 例に減少傾向が見られた. 血小板数はベースラインでは 208.5±131.5×10^3 /μL, 中止時に 162.0±104.2×10^3 /μL で 4 例中 1 例に減少傾向が見られた.

ヘモグロビンはベースラインでは 8.50±1.24 g/dL，中止時に 8.68±1.67 g/dL で変動は見られなかった.

血清アルブミンはベースラインでは 3.45±0.74 g/dL，中止時に 3.58±0.98 g/dL で変動は見られなかった.

総ビリルビンはベースラインでは 0.43±0.26 mg/dL，中止時に 0.43±0.19 mg/dL であり，AST はベースラインでは 22.0±10.0 U/L，中止時に 22.8±10.7 U/L であり，ALT はベースラインでは 19.0±14.1 U/L，中止時に 15.8±7.9 U/L であることから，肝機能において臨床上重要な異常変動は認められなかった.

Na はベースラインでは 142.8±4.6 mEq/L，中止時に 142.5±4.2 mEq/L であり，K はベースラインでは 3.45±0.19 mEq/L，中止時に 3.73±0.46 mEq/L であり，Cl はベースラインでは 112.8±2.1 mEq/L，中止時に 108.8±3.5 mEq/L であり，Ca はベースラインでは 8.40±0.74 mg/dL，中止時に 8.75±0.91 mg/dL であり，血液中の電解質において臨床上重要な異常変動は認められなかった.

血中尿素窒素はベースラインでは 14.28±21.12 mg/dL，中止時に 12.30±16.11 mg/dL であり, 血清クレアチニンはベースラインでは 1.220±1.683 mg/dL, 中止時に 1.043±1.418 mg/dL であり，β2 マイクログロブリンはベースラインでは 3.103±2.872 mg/L，中止時に 3.310±

3.595 mg/L であり，腎機能において臨床上重要な異常変動は認められなかった.

尿潜血は臨床上重要な異常変動は認められなかった.

表 2.7.6.8.2.3.4.1-1　臨床検査値の要約（標準単位）（安全性解析対象集団）（次頁に続く）

項目		ベースライン	Day 3	Day 5	Day 9	Day 16	Day 23	Day 28	中止時
白血球数	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
($\times 10^3/\mu L$)	平均値	4.328	4.053	3.900	3.650	-	-	-	3.093
	標準偏差	3.011	3.823	2.152	3.748	-	-	-	2.749
好中球数	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
($\times 10^3/\mu L$)	平均値	3.648	3.485	3.163	2.830	-	-	-	2.268
	標準偏差	2.842	3.763	2.465	3.663	-	-	-	2.570
血小板数	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
($\times 10^3/\mu L$)	平均値	208.5	194.5	211.0	225.5	-	-	-	162.0
	標準偏差	131.5	116.5	62.4	10.6	-	-	-	104.2
ヘモグロビン	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(g/dL)	平均値	8.50	8.38	8.37	9.40	-	-	-	8.68
	標準偏差	1.24	0.90	0.87	0.99	-	-	-	1.67
血清アルブミン	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(g/dL)	平均値	3.45	3.40	4.00	4.35	-	-	-	3.58
	標準偏差	0.74	0.72	0.44	0.07	-	-	-	0.98
総ビリルビン	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(mg/dL)	平均値	0.43	0.48	0.47	0.45	-	-	-	0.43
	標準偏差	0.26	0.24	0.29	0.21	-	-	-	0.19
AST	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(U/L)	平均値	22.0	25.8	24.3	19.0	-	-	-	22.8
	標準偏差	10.0	15.3	13.6	8.5	-	-	-	10.7
ALT	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(U/L)	平均値	19.0	21.8	18.7	12.5	-	-	-	15.8
	標準偏差	14.1	16.4	7.2	2.1	-	-	-	7.9
Na	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(mEq/L)	平均値	142.8	142.8	140.3	144.0	-	-	-	142.5
	標準偏差	4.6	4.6	1.5	7.1	-	-	-	4.2
K	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(mEq/L)	平均値	3.45	3.68	4.07	3.45	-	-	-	3.73
	標準偏差	0.19	0.13	0.51	1.06	-	-	-	0.46

表 2.7.6.8.2.3.4.1-1　臨床検査値の要約（標準単位）（安全性解析対象集団）（続き）

項目		ベースライン	Day 3	Day 5	Day 9	Day 16	Day 23	Day 28	中止時
Cl	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(mEq/L)	平均値	112.8	113.0	108.3	106.0	-	-	-	108.8
	標準偏差	2.1	2.0	5.8	2.8	-	-	-	3.5
Ca	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(mg/dL)	平均値	8.40	8.58	9.03	9.35	-	-	-	8.75
	標準偏差	0.74	0.88	0.61	0.21	-	-	-	0.91
BUN	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(mg/dL)	平均値	14.28	14.28	4.50	5.50	-	-	-	12.30
	標準偏差	21.12	22.09	1.80	2.12	-	-	-	16.11
血清クレアチニン	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(mg/dL)	平均値	1.220	1.203	0.353	0.385	-	-	-	1.043
	標準偏差	1.683	1.622	0.240	0.247	-	-	-	1.418
β2MG	被験者数	4	4	3	2	0	0	0	4
(mg/L)	平均値	3.103	3.170	1.587	1.455	-	-	-	3.310
	標準偏差	2.872	2.897	0.280	0.134	-	-	-	3.595

引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 12.4-1

2.7.6.8.2.3.4.2 個々の臨床的に重要な異常

白血球数及び好中球数の減少が各 4 例中 2 例に見られ，血小板数の減少が 4 例中 1 例に見られたが，その他の臨床検査値は，臨床上重要な異常変動は認められなかった．

安全性解析対象集団 4 例について，臨床検査に関連した有害事象が 3 例 5 件（好中球数減少及び白血球数減少が各 2 件，血小板数減少 1 件）に認められたが，いずれも非重篤であり，治験薬との因果関係は否定されたことから，臨床的に重要な異常は見られなかった．

2.7.6.8.2.3.5 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

体重，体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び 12 誘導心電図に，臨床上重要な異常変動は認められなかった．

2.7.6.8.2.3.6 安全性の結論

安全性解析対象集団 4 例において，有害事象は全例（100.0%）に計 15 件発現した．治験薬との因果関係は 1 件（頭痛）を除き否定され，大多数は MTX に起因する事象であった．治験薬による副作用は頭痛 1 件であった．死亡を含め重篤な有害事象はなく，他の重要な有害事象として高血圧と過敏症（薬剤アレルギー）に関連した有害事象は認められなかった．

有害事象の SOC 別では，「臨床検査」4 例中 3 例（75.0%）で 5 件，「胃腸障害」4 例中 2 例（50.0%）で 3 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」4 例中 2 例（50.0%）で 2 件，「代謝および栄養障害」4 例中 1 例（25.0%）で 2 件，「血液およびリンパ系障害」，「精神障害」，「神経系障害」が各 4 例中 1 例（25.0%）で 1 件発現した．

有害事象の PT 別では，発熱，好中球数減少及び白血球数減少が各 2 件，貧血，高尿酸血症，低カリウム血症，不眠症，頭痛，口唇炎，下痢，口腔障害及び血小板数減少が各 1 件であった．このうち，頭痛 1 件は治験薬との因果関係は否定されず（治験薬との因果関係：possible，MTX との因果関係：有），副作用とした．Grade 3 以上の有害事象は 4 例中 4 例（100.0%）に認められ，好中球数減少 2 件，貧血，低カリウム血症及び白血球数減少が各 1 件であった．有害事象の転帰は，「回復」が 8 件，「回復／後遺症あり」が 1 件，「未回復」が 6 件であった．

臨床検査値では，白血球数及び好中球数の減少が各 4 例中 2 例に見られ，血小板数の減少が 4 例中 1 例に見られたが，その他の臨床検査値は，臨床上重要な異常変動は認められなかった．また，バイタルサイン（体重，体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）及び 12 誘導心電図に，臨床上重要な異常変動は認められなかった．

2.7.6.8.3 結論

本試験では急性リンパ性白血病，骨肉腫，悪性リンパ腫等の治療において，HD-MTX 療法時に MTX の排泄遅延が生じている被験者を対象とし，中央測定による血漿中 MTX 濃度の低下率を指標として先行して実施した臨床試験（CPG2-PII 試験）の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の推移との類似性を確認すると共に治験薬の有効性，安全性及び薬物動態を評価し

た．

有効性では，治験薬投与開始後 20 分の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の CPG2 投与直前値からの低下率は，中央値（最小値～最大値）が 98.83%（98.5～99.2%）であった．血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率の平均値は 98.85%で，片側 90%信頼区間の下限値 98.62%は，閾値 98.5%を上回った．この結果は，先行して行われた試験（CPG2-PII 試験）結果から期待された低下率 99%に極めて近いことから，CPG2-PII 試験での血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率との類似性が確認された．さらに治験薬投与開始後 2 時間には 99.02%（98.6～99.3%）まで急速に低下し，その後は低下率を維持し，投与開始後 96 時間には 91.75%（89.1～96.8%）であった．中央測定による血漿中 MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下（CIR）を達成した被験者は有効性解析対象集団 4 例中 4 例（100.0%）であった．

本試験では，免疫化学的な手法による MTX 濃度測定（施設測定），液体クロマトグラフィー質量分析法（Liquid chromatography-mass spectrometry/mass：LC-MS/MS）による MTX 濃度測定（中央測定），MTX のグルカルピダーゼによる代謝産物である DAMPA 濃度測定（LC-MS/MS 法，中央測定）を実施した．施設測定では，免疫化学的測定法を利用しており，MTX を認識する抗体が MTX の代謝産物の DAMPA も認識するために，正確な MTX 濃度を測定することができず，中央測定の結果と大きく異なっていた．CPG2 投与後の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の減少の程度は，血漿中 DAMPA 濃度（中央測定）の増加の程度と類似していた．したがって，CPG2 投与後に免疫化学的測定法を利用して施設で測定される MTX 濃度に関しては，正確に測定できない可能性が高いことに留意する必要があると考えられた．

安全性では，4 例（100.0%）に計 15 件の有害事象が発現した．発現した有害事象は，治験薬との因果関係は 1 件（頭痛）を除き否定され，大多数は MTX に起因する事象であった．治験薬による副作用は頭痛 1 件であった．死亡を含め重篤な有害事象はなく，他の重要な有害事象として高血圧と過敏症（薬剤アレルギー）に関連した有害事象は認められなかった．

有害事象の SOC 別では，「臨床検査」4 例中 3 例（75.0%）で 5 件，「胃腸障害」4 例中 2 例（50.0%）で 3 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」4 例中 2 例（50.0%）で 2 件，「代謝および栄養障害」4 例中 1 例（25.0%）で 2 件，「血液およびリンパ系障害」，「精神障害」，「神経系障害」が各 4 例中 1 例（25.0%）で 1 件発現した．

有害事象の PT 別では，発熱，好中球数減少及び白血球数減少が各 2 件，貧血，高尿酸血症，低カリウム血症，不眠症，頭痛，口唇炎，下痢，口腔障害及び血小板数減少が各 1 件であった．このうち，頭痛 1 件は治験薬との因果関係は否定されず（治験薬との因果関係：possible，MTX との因果関係：有），副作用とした．Grade 3 以上の有害事象は 4 例中 4 例（100.0%）に認められ，好中球数減少 2 件，貧血，低カリウム血症及び白血球数減少が各 1 件であった．有害事象の転帰は，「回復」が 8 件，「回復／後遺症あり」が 1 件，「未回復」が 6 件であった．

臨床検査値では，白血球数及び好中球数の減少が各 4 例中 2 例に見られ，血小板数の減少が 4 例中 1 例に見られたが，その他の臨床検査値は，臨床上重要な異常変動は認められなかった．また，バイタルサイン（体重，体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）及び 12

誘導心電図に，臨床上重要な異常変動は認められなかった.

以上のことより，CPG2 は治験薬投与後 20 分に血漿中 MTX 濃度を低下させ，全例とも CIR を達成した．また，本剤に起因する有害事象の発現状況から安全性に問題はなかった.

今回，血液サンプル中の本剤の酵素活性を停止させた手法を用いた結果，本剤は急速に血漿中 MTX 濃度を低下させ，その後も MTX 濃度を閾値（1 μmol/L）以下に維持できることが示された．本試験結果における血漿中 MTX 濃度（中央測定）低下率は，CPG2-PII 試験の MTX 濃度（中央測定）低下率と類似しており，CPG2-PII 試験での主要評価項目である CIR の結果に対する頑健性が示された.

2.7.6.8.4　重篤な有害事象の叙述

本試験では重篤な有害事象は認められなかった.