プララトレキサート

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

ムンディファーマ株式会社

目次

1　製品開発の根拠 10
1.1　末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL） 10
1.2　再発又は難治性の PTCL を対象とした開発の根拠となる科学的背景 16
1.3　プララトレキサートの臨床開発計画 16
1.3.1　海外での開発状況 18
1.3.2　国内での開発状況 18
1.4　臨床データパッケージ 20
2　生物薬剤学に関する概括評価 22
3　臨床薬理に関する概括評価 23
3.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 23
3.2　薬物動態プロファイル 24
3.2.1　吸収及び分布 24
3.2.2　代謝 25
3.2.3　排泄 26
3.2.4　単回投与後及び反復投与後の薬物動態 26
3.3　プララトレキサートの薬物動態に及ぼす内因性要因による影響 26
3.3.1　人種差 26
3.3.2　性差 29
3.3.3　年齢 29
3.3.4　腎機能障害の影響 29
3.3.5　肝機能障害の影響 29
3.4　プララトレキサートの薬物動態に及ぼす外因性要因による影響 29
3.4.1　食事の影響 29
3.4.2　薬物間相互作用 29
3.5　薬力学 30
3.5.1　潜在的な薬力学的相互作用 31
4　有効性の概括評価 32

4.1　海外第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）……32
4.2　評価資料に含めた臨床試験……32
4.2.1　試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性……34
4.2.2　有効性の結果……37
4.3　外国臨床成績の日本人患者集団への外挿……44
4.4　用法・用量の設定……44
4.5　有効性の結論……45
5　安全性の概括評価……47
5.1　安全性の評価に用いた臨床試験……47
5.2　安全性の評価方法……47
5.3　安全性解析対象集団……47
5.4　安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン時のその他の特性……47
5.5　全般的な曝露状況……47
5.6　安全性の評価結果……48
5.6.1　有害事象の要約……48
5.6.2　比較的よく見られる有害事象……49
5.6.3　死亡例……52
5.6.4　その他の重篤な有害事象……52
5.6.5　その他の重要な有害事象……55
5.6.6　部分集団及び特別な状況下における安全性……59
5.6.7　心電図及び QTc 間隔への潜在的影響……62
5.6.8　投与量及び投与期間と有害事象との関連性……63
5.6.9　市販後使用経験及び外国における規制上の措置……63
6　ベネフィットとリスクに関する結論……65
6.1　治療の背景……65
6.1.1　疾患又は症状……65
6.1.2　現行の治療……65
6.2　ベネフィット……65

6.3　リスク 67

6.4　ベネフィット・リスク評価 69

7　参考文献 71

表目次

表 2.5.1 - 1　成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類される疾患（WHO 分類第 4 版，2008 年）.....10

表 2.5.1 - 2　日本のリンパ系腫瘍に占める成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍の疾患別発現割合.....11

表 2.5.1 - 3　NCCN ガイドライン（Ver.2.2016）における PTCL の治療指針（抜粋）.....13

表 2.5.1 - 4　プララトレキサートの開発の経緯（臨床データパッケージに含めた試験）.....17

表 2.5.1 - 5　プララトレキサートの開発の経緯（臨床データパッケージに含めなかった試験）.....17

表 2.5.1 - 6　本申請での臨床データパッケージ.....21

表 2.5.3 - 1　日本人及び外国人患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 初回静脈内投与後の PDX-10a の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験）.....27

表 2.5.3 - 2　日本人及び外国人患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 反復静脈内投与後の PDX-10a の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験）.....27

表 2.5.3 - 3　日本人及び外国人患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 初回静脈内投与後の PDX-10b の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験）.....28

表 2.5.3 - 4　日本人及び外国人患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 反復静脈内投与後の PDX-10b の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験）.....28

表 2.5.4 - 1　IWC1999 規準での中央判定による最良治療効果の概要（PDX-008 試験，有効性解析対象集団）.....38

表 2.5.4 - 2　IWC1999 規準での中央判定による最良治療効果の概要（PDX-008 試験，有効性解析対象集団，再発又は難治性別）.....38

表 2.5.4 - 3　第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定による奏効割合（PDX-JP1 試験，有効性解析対象集団）.....39

表 2.5.4 - 4　第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定による奏効割合（PDX-JP1 試験，有効性解析対象集団，再発又は難治性別）.....39

表 2.5.5 - 1　有害事象発現状況の要約（PDX-008 試験）.....48

表 2.5.5 - 2　有害事象発現状況の要約（PDX-JP1 試験）.....49

表 2.5.5 - 3　類似有害事象のグループ化規準（PDX-008 試験）.....50

表 2.5.5 - 4　重篤な副作用の発現状況（PDX-008 試験，類似事象を再区分した場合）.....53

表 2.5.5 - 5　重篤な副作用の発現状況（PDX-JP1 試験）.....54

表 2.5.6 - 1　粘膜炎の発症状況に応じた用量調節.....68

表 2.5.6 - 2　骨髄抑制発症状況に応じた用量調節.....68

表 2.5.6 - 3　上記以外の副作用発症状況による用量調節.....68

図目次

図 2.5.1 - 1　日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドラインでの PTCL 治療に関するアルゴリズム 14

略号一覧

略号	日本語	英語
AITL	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
ALCL	未分化大細胞型リンパ腫	Anaplastic large cell lymphoma
ALK	未分化リンパ腫リン酸化酵素	Anaplastic lymphoma kinase
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）	Aspartate aminotransferase
ATL	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	Adult T-cell leukemia/ lymphoma
AUC_{inf}	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity
BCRP	乳癌耐性タンパク質	Breast cancer resistance protein
CCR4	－	CC chemokine receptor 4
CHOP	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾン	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone
$CL_{Crea}{}^{CG}$	Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{Crea}	Creatinine clearance calculated from Cockcroft-Gault formula
CL_{nonren}	腎外クリアランス	Non-renal clearance
CL_{ren}	腎クリアランス	Renal clearance
CL_{tot}	全身クリアランス	Total clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CT	－	Computed tomography
CR	完全奏効	Complete response
CRu	不確定完全奏効	Complete response unconfirmed
CTCAE	－	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTCL	皮膚 T 細胞リンパ腫	Cutaneous T-cell lymphoma
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	Diffuse large B-cell lymphoma
DLT	用量制限毒性	Dose-limiting toxicity
EATL	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	Enteropathy-associated T-cell lymphoma
ECOG PS	－	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glemerular filtration rate
ENKL	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
f_e	尿中未変化体排泄率	Percent of forodesine dose excreted unchanged in urine
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子	Granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子	Granulocyte/macrophage colony stimulating factor
Hcy	ホモシステイン	Homocysteine
HTLV	ヒト T 細胞白血病ウイルス	Human T-cell leukemia virus
IC_{50}	50%阻害濃度	Half maximum inhibitory concentration
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	International Conference on Harmonisation

略号	日本語	英語
IWC	－	International Workshop Criteria
K_m	ミカエリスメンテン定数	Michaelis-Menten constant
MedDRA	ICH 国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology
MMA	メチルマロン酸	Methylmalonic acid
MRP	多剤耐性関連タンパク質	Multidrug resistance associated protein
MTD	最大耐量	Maximum tolerated dose
NA	評価せず	Not assessed
NCI	－	National Cancer Institute
NCCN	－	National Comprehensive Cancer Network
NSAID	非ステロイド抗炎症薬	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
NSCLC	非小細胞肺癌	Non-small cell lung cancer
OAT	有機アニオントランスポーター	Organic anion transporter
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド	Organic anion transporting polypeptide
OCT	有機カチオントランスポーター	Organic cation transporter
ORR	客観的奏効割合	Objective response rate
OS	全生存期間	Overall survival
PD	病勢進行	Progressive disease
PFS	無増悪生存期間	Progression-free survival
P-gp	P-糖タンパク質	P-glycoprotein
PPK	母集団薬物動態	Population pharmacokinetic
PR	部分奏効	Partial response
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
PTCL-NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified
REAL	－	Revised European American Lymphoma
SD	病勢安定	Stable disease
SPD	二方向積和	Sum of the products of the greatest diameters
$t_{1/2}^{term}$	終末相消失半減期	Terminal phase elimination half-life
Vd_{ss}	定常状態での分布容積	Volume of distribution at steady state
UE/NE	評価不可能／評価不能	Unevaluable/Not evaluable
WHO	世界保健機関	World Health Organization

1　製品開発の根拠

プララトレキサートは，ジヒドロ葉酸還元酵素を競合的に阻害する葉酸類似化合物であり，日本での申請効能・効果は，「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

1.1　末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）は成熟した T 細胞／NK 細胞を起源とし，リンパ系腫瘍細胞による多彩な臓器浸潤を特徴とする多様な疾患群である。病理組織学的には，世界保健機関（WHO）分類第 4 版（Swerdlow 2008）において「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」に分類される（表 2.5.1 - 1）。「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」に分類される疾患の主な臨床所見は，リンパ節病変（節性病変），非リンパ系臓器病変（節外性病変），皮膚病変及び末梢血病変である。随伴症状として，全身のリンパ節腫脹，発熱，大量の寝汗（盗汗），体重減少，全身倦怠感や，貧血等の血球減少が挙げられる。「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」のうち，疾患単位が皮膚性である疾患は皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）とされ，それ以外の疾患は PTCL と分類されている（Zinzani 2016）。

表 2.5.1 - 1　　成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類される疾患（WHO 分類第 4 版，2008 年）

英語（略号）	日本語	CTCL/ PTCL
Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders	皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症	CTCL
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes ・Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma ・Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma ・Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoma	皮膚原発末梢 T 細胞リンパ腫，まれな亜型 ・皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫 ・皮膚原発 CD8 劇症型表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫 ・皮膚原発 CD4 陽性小型／中型 T 細胞リンパ腫	CTCL
Mycosis fungoides	菌状息肉腫	CTCL
Sezary syndrome	セザリー症候群	CTCL
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type（ENKL）	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	PTCL
Enteropathy-associated T-cell lymphoma（EATL）	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	PTCL
Hepatosplenic T-cell lymphoma	肝脾 T 細胞リンパ腫	PTCL
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	PTCL
Adult T-cell leukemia/ lymphoma（ATL）	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	PTCL
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma（AITL）	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	PTCL
Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified（PTCL-NOS）	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	PTCL
Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive（ALCL, ALK+）	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	PTCL
Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative（ALCL, ALK-）	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	PTCL
T-cell prolymphocytic leukemia	T 細胞前リンパ球性白血病	PTCL
T-cell large granular lymphocytic leukemia	T 細胞大顆粒リンパ球性白血病	PTCL
Aggressive NK cell leukemia/lymphoma	アグレッシブ NK 細胞性白血病／リンパ腫	PTCL
Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells	NK 細胞慢性リンパ増殖異常症	－*
Epstein-Barr virus (EBV) positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood ・Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood ・Hydroa vacciniforme-like lymphoma	小児 EBV 陽性 T 細胞リンパ球増殖症 ・小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症 ・種痘様水疱症類似リンパ腫	PTCL

ALK：anaplastic lymphoma kinase（未分化リンパ腫リン酸化酵素）
* 当該疾患に関して，参考文献（Zinzani 2016）には CTCL/PTCL の分類が明記されていない

日本と米国で造血器腫瘍の診断頻度を比較した研究（Chihara 2014）によると，2003～2008 年に診断された悪性リンパ腫に占める「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の割合は，米国の 6.8%に対し日本では 18.1%であった。日本の西南部に感染者の多いヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）を原因とする「成人 T 細胞白血病／リンパ腫」（ATL）を除くと，悪性リンパ腫に占める「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の割合は，米国 6.6%に対し日本は 9.8%であった。「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」は極めて稀な疾患であり，平成 26 年の患者調査（厚生労働省 2014）によれば，日本の ATL 患者数は約 2000 人，その他の「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の患者数は約 3000 人であった。

日本のリンパ系腫瘍に占める「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の疾患別発現割合を表 2.5.1 - 2 に示す。発現割合は ATL が最も高く，次いで「末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型」（PTCL-NOS），「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」（ENKL），「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」（AITL），及び「未分化大細胞型リンパ腫」（ALCL）の順となっている。

表 2.5.1 - 2　　日本のリンパ系腫瘍に占める成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍の疾患別発現割合

疾患名（WHO 分類第 4 版，2008 年）	LSGJP　2000 （単位：%）	Aoki　2008 （単位：%）
成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍　全体	24.92	25.49
成人 T 細胞白血病／リンパ腫	7.45	10.00
末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	6.67	4.51
節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	2.60	1.55
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	2.35	5.13
未分化大細胞型リンパ腫	1.53	1.99
菌状息肉腫／セザリー症候群	1.16	0.49
皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症	0.25	0.09
腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0.25	0.04
NK 細胞慢性リンパ増殖異常症	0.09	-
アグレッシブ NK 細胞性白血病／リンパ腫	0.09	-
肝脾型 T 細胞リンパ腫	0.06	0.04
T 細胞前リンパ球性白血病	0.06	-
T 細胞大顆粒リンパ球性白血病	0.06	-
皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0.06	-

悪性リンパ腫全般に対しては，病理組織学的分類のほか，臨床分類として，悪性度（進行の速さ）や活動性を考慮したいくつかの分類が提唱されている。このうち，5 年以上の生存が期待できるか否かによる臨床分類では，成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍のうち ATL のくすぶり型，並びに CTCL に分類される「菌状息肉症」及び「セザリー症候群」が「インドレント リンパ腫（5 年以上の生存が期待できる）」に，PTCL に分類される PTCL-NOS，「腸管症関連 T 細胞リンパ腫」（EATL），ALCL，「肝脾 T 細胞リンパ腫」，「アグレッシブ NK 細胞性白血病／リンパ腫」並びに ATL の急性型及びリンパ腫型が「アグレッシブリンパ腫（5 年以内の生存しか期待できない）」に分類される（日本血液学会 2013）。

このように，PTCL は進行度の高い臨床経過を辿り，予後は不良であることがわかっている。International T-Cell Lymphoma Project として約 1300 例を対象に行われた多国間共同レトロスペクティブ研究によると，PTCL について疾患別に調査された 5 年生存率は ATL で 14%，PTCL-NOS 及び AITL

で各 32%，ENKL で 42%，「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」（ALCL, ALK-）で 49%，「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」（ALCL, ALK+）で 70%であった（Vose 2008）。ALCL, ALK+は予後が良好であったが，これは他の疾患に比べて ALCL, ALK+が若年層に多く発症することが影響していると考えられる。40 歳以上の患者に限定し，ALCL, ALK+と ALCL, ALK-で生存率を比較した場合，差は認められなかったと報告されている（Savage 2008）。別の海外の疫学調査では，初回再発又は増悪後の PTCL 患者における全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）の中央値（以下同順）はそれぞれ 5.5 ヵ月及び 3.1 ヵ月であり，その中で初回再発又は増悪時に二次治療として化学療法を受けた患者に限定しても 6.5 ヵ月及び 3.7 ヵ月と，OS 及び PFS はほとんど延長しなかったと報告されている（Mak 2013）。

PTCL の治療については，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）による非ホジキンリンパ腫の治療ガイドライン（NCCN 2016）が広く用いられている。なお，国内では日本血液学会より造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年度版（日本血液学会 2013）が提供されている。

NCCN のガイドラインでは，「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の中では比較的発症頻度が高く，アグレッシブリンパ腫に分類される PTCL-NOS，AITL，ALCL 及び EATL を PTCL として包括的に治療指針が示されている。また，ENKL については，別途治療指針が示されている。一方，ATL 並びに CTCL に分類される「菌状息肉症／セザリー症候群」及び「原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖性疾患」については，PTCL とは区別して治療指針が示されている。NCCN ガイドラインにおける PTCL に対する治療指針を表 2.5.1 - 3 に示す。

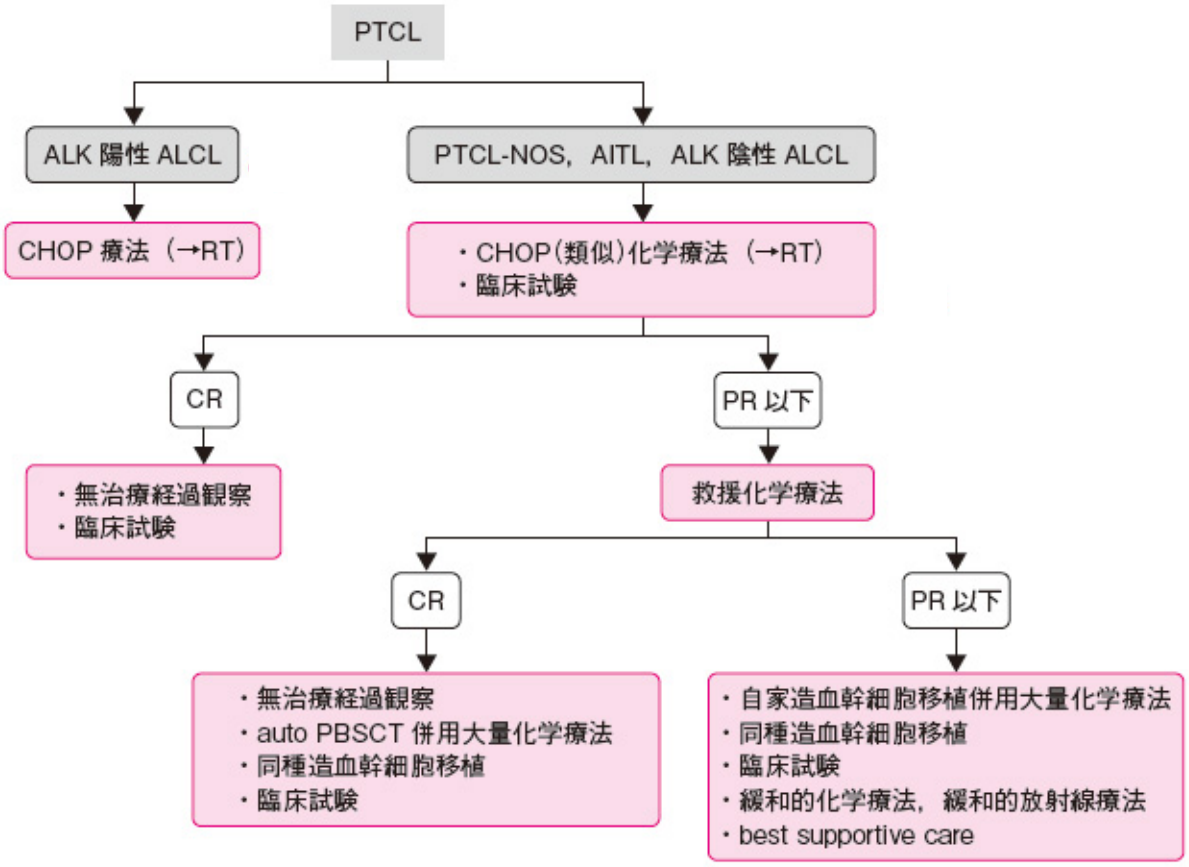
表 2.5.1 - 3　NCCN ガイドライン（Ver.2.2016）における PTCL の治療指針（抜粋）

疾患名		初回治療	地固め療法	二次治療（及びそれ以降の治療）	地固め療法
末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（PTCL-NOS） 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL） 未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性（ALCL, ALK-） 腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）		臨床試験（推奨） 多剤併用化学療法 ± 放射線療法 推奨化学療法：CHOEP，CHOP-14，CHOP-21，Dose-adjusted EPOCH 代替化学療法：CHOP followed by IVE alternating with intermediate-dose methotrexate（EATL のみで検討されたレジメン），Hyper CVAD alternating with high-dose methotrexate and cytarabine	初回治療が CR 臨床試験 造血幹細胞移植併用大量化学療法 経過観察	移植移行希望患者 臨床試験（推奨） 単独レジメン：Belinostat，ブレンツキシマブ ベドチン（CD30 陽性全身性 PTCL のみ），**プララトレキサート**，ロミデプシン 多剤併用レジメン：DHAP，ESHAP，GDP，GemOx，ICE 代替化学療法：単独レジメン（ベンダムスチン，ゲムシタビン，レナリドミド），多剤併用レジメン（GVD） 移植を望まない患者 臨床試験（推奨） 単独レジメン：Belinostat，ブレンツキシマブ ベドチン（CD30 陽性全身性 PTCL），**プララトレキサート**，ロミデプシン 代替化学療法：アレムツズマブ，ベンダムスチン，ボルテゾミブ，ゲムシタビン，レナリドミド，放射線療法	二次治療が PR 以上 臨床試験 同種幹細胞移植（骨髄非破壊的又は破壊的） 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
ALCL，ALK 陽性（ALCL, ALK+）		多剤併用化学療法 ±（Stage I 又は II のみ）放射線療法 推奨化学療法： CHOP-21 CHOEP	−		
節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型（ENKL）	Stage I 及び II の鼻型	化学療法不適合患者 臨床試験又は放射線単独療法 化学療法適合患者 臨床試験 化学療法と放射線療法の併用 化学療法後，放射線療法 化学療法サンドイッチ療法	−	初回治療で CR 又は PR（生検陰性） 経過観察 初回治療で PR（生検陽性）又は抵抗性 臨床試験，二次化学療法後造血幹細胞移植（適合例），緩和ケア	−
	Stage IV の鼻型 Stage I～IV の鼻外型	臨床試験 化学療法と放射線療法の併用 Pegaspargase based 併用化学療法±放射線療法		初回治療で CR 又は PR（生検陰性） 造血幹細胞移植を考慮 初回治療で PR（生検陽性）又は抵抗性 臨床試験，二次化学療法後造血幹細胞移植（適合例），緩和ケア	

CR：完全奏効，PR：部分奏効
多剤併用化学療法は以下のとおり。
CHOEP：シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，エトポシド，プレドニゾン
CHOP：シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾン
DHAP：デキサメタゾン，シスプラチン，シタラビン
ESHAP：エトポシド，メチルプレドニゾロン，シタラビン，シスプラチン
EPOCH：エトポシド，プレドニゾン，ビンクリスチン，シクロホスファミド，ドキソルビシン
GemOx：ゲムシタビン，オキサリプラチン
GVD：ゲムシタビン，vinorelbine，liposomal doxorubicin
Hyper CVAD：シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン，デキサメタゾン
ICE：イホスファミド，カルボプラチン，エトポシド
IVE：イホスファミド，エトポシド，エピルビシン

NCCN ガイドラインによる PTCL の初回治療及び二次治療は，ALCL, ALK+を除いて，いずれも臨床試験が最も推奨されており，OS や PFS を延長することができる標準療法は確立されていない。この背景として，PTCL は稀な疾患であることから，ランダム化比較試験が成立しにくく，臨床試験に基づく PTCL に対する治療エビデンスが蓄積されていないことが挙げられる（Foss 2011）。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインでも，同様に ALCL, ALK+に対してはシクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾンの併用療法（CHOP 療法）が推奨されているものの，PTCL-NOS，AITL 及び ALCL, ALK-に対する標準治療レジメンは確定しておらず，臨床試験が推奨されている（日本血液学会 2013，図 2.5.1 - 1）。

図 2.5.1 - 1　　日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドラインでの PTCL 治療に関するアルゴリズム



CHOP 療法等のアントラサイクリン系の薬剤（ドキソルビシン等）を含む多剤化学療法レジメンは，リツキサンが登場する以前は，アグレッシブリンパ腫の 80%を占める「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」（DLBCL）に対する標準療法であった。PTCL も同じアグレッシブリンパ腫に分類されるため，同様にアントラサイクリン系の多剤化学療法レジメンが標準療法として適用されてきた。しかし，レトロスペクティブな研究により，ALCL を除く全 PTCL の予後が DLBCL より不良であることが指摘された（Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project 1997）。CHOP 療法等に関する別のレトロスペクティブな解析によれば，PTCL-NOS 及び AITL に対し CHOP 療法等を施行した際の 5 年生存率は 30%～40%と報告されている（Vose 2008）。さらに別のレトロスペクテ

ィブな研究では，国際予後指標が低中間リスク以上（①年齢＞60 歳，②血清 LDH 値＞正常値上限，③Performance Status：2～4，④病期：III 又は IV，⑤節外病変数≧2 の予後不良因子のうち 2 つ以上が該当）かつ ALCL, ALK+以外の PTCL 患者においては，アントラサイクリン系薬剤を含む既存のレジメンの生存への寄与はみられず，新規治療の対象とすべきとされている（Schmitz 2010）。一方，ALCL, ALK+は予後が良好であったことから，同疾患に対しては CHOP 療法が推奨されている。

NCCN ガイドラインでは，二次治療で臨床試験に次いで推奨される治療として，本剤のほか，Belinostat，ブレンツキシマブ ベドチン，ロミデプシンといった新規薬剤での単独療法が挙げられている。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインでは，初回治療で部分奏効（PR）以下の患者については，治療選択に関するエビデンスは乏しいとされている（日本血液学会 2013）。NCCN ガイドラインに挙げられている新規薬剤は，日本国内ではブレンツキシマブ ベドチンが再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対する適応を取得しているのみであり，それ以外はいずれも未承認又は PTCL の適応を取得していない。ブレンツキシマブ ベドチンは再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対し 86%以上と非常に高い奏効率を示した（アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書 2015）。ただし，先に示した，成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍の疾患別発現割合（表 2.5.1 - 2）から，CD30 陽性 ALCL は PTCL の 10%にも満たないと推察され，治療対象となる患者は限られている。また，ブレンツキシマブ ベドチンに対して不応又は再発した場合の治療選択肢は限られている。なお，NCCN ガイドラインには掲載されていないが，日本では，新規薬剤である抗 CC chemokine receptor 4（CCR4）抗体のモガムリズマブが，再発又は難治性の CCR4 陽性 PTCL に対する承認を取得している。モガムリズマブの臨床試験において，直近の化学療法に不応であった治療抵抗例を除く，再発・再燃例における奏効率は 35.1%と報告されている（ポテリジオ®点滴静注 20mg 添付文書 2015）。PTCL における CCR4 の陽性率は 35%～65%と報告されており（Ishida 2004），残る 35%～65%の CCR4 陰性患者はモガムリズマブによる治療の対象外である。

また，造血幹細胞移植については，初回治療及び二次治療に反応した患者での地固め療法として挙げられているが，ALCL, ALK+を除く PTCL に対して CHOEP 療法後に自家造血幹細胞移植を施行した際の 5 年生存率は 51%と報告されており（Yared 2013），PTCL の治療における造血幹細胞移植の位置づけは今後の検討が待たれるところである。

以上に述べたとおり，既存治療の PTCL に対する有効性は十分ではなく，特に国内ではプララトレキサートのように二次治療として海外で使用されている新規薬剤が未承認又は PTCL に対する適応を取得していないため，再発又は難治性の PTCL の治療選択肢は限られている。また，現行の治療法は多剤化学療法レジメンが中心であり，持続点滴による長時間の身体的拘束や入院が必要となるなど，患者に身体的・精神的，また経済的な負担をもたらしている。そのため，再発又は難治性の PTCL に対し，より有効性及び安全性の高い治療薬の開発が医療現場より強く求められている。

1.2　再発又は難治性の PTCL を対象とした開発の根拠となる科学的背景

葉酸代謝拮抗薬は，急性リンパ芽球性白血病，悪性リンパ腫，乳癌，肺癌等の悪性腫瘍に有効な抗癌剤として確立されている（Walling 2006）。プララトレキサートは，すでに汎用されている葉酸代謝拮抗薬メトトレキサートの類似化合物である。メトトレキサートが最初に臨床導入されてから 40 年以上経過し，現在も複数の悪性腫瘍の治療薬として使用されている一方，メトトレキサートの有効な類似化合物はこれまでほとんど開発されていない。本邦では，メトトレキサートはその大量投与療法（1 回 30～100 mg/kg）にて「悪性リンパ腫の中枢神経系への浸潤に対する寛解」の適応を有するのみであり，PTCL の適応は取得していない。

プララトレキサートは，メトトレキサートの抗腫瘍活性のさらなる改善を目的とし，新規の葉酸誘導体として開発された。急性リンパ芽球性白血病細胞を用いた *in vitro* 試験で，プララトレキサートはメトトレキサートより 14 倍以上の速度で効率的に細胞内に取り込まれ，10 倍以上の速度でポリグルタミン酸化されることが示された（Sirotnak 1998）。細胞内取り込み量が増加し，ポリグルタミン酸化を受けた代謝物が効率的に生成されて細胞内により長く滞留した結果，プララトレキサートは急性リンパ芽球性白血病細胞に対してメトトレキサートより 30 倍高い細胞増殖阻害作用を示したと解釈される。現時点では十分に確立された PTCL の非臨床評価モデルはないが，5 種類のリンパ腫細胞株を *in vitro* で 5 日間連続曝露させたとき，プララトレキサートはメトトレキサートより 8～20 倍強力な細胞増殖阻害作用を示した。リンパ腫を異種移植した *in vivo* 腫瘍モデルでも，プララトレキサートのメトトレキサートよりも優れた抗腫瘍作用が確認された。

プララトレキサートの非臨床試験で得られた多様なデータ（要約は第 2.4 項参照）を基に，難治性リンパ腫及び固形癌の患者における有効性の有無を評価する臨床開発が開始された。再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者にプララトレキサートを投与した臨床試験（PDX-02-078 試験）で，特に T 細胞リンパ腫患者で良好な治療反応が見られたため，アグレッシブ T 細胞腫瘍における医療上のアンメットニーズを踏まえ，再発又は難治性の PTCL を対象とした臨床開発が開始された。

1.3　プララトレキサートの臨床開発計画

プララトレキサートの開発の経緯の概略を表 2.5.1 - 4 に示す。

また，本申請の臨床データパッケージに含めなかった本剤の臨床試験（実施中及び計画中の試験を含む）の概略についても参考として表 2.5.1 - 5 に示す。なお，海外では[redacted]が計画されている。

表 2.5.1 - 4　　プララトレキサートの開発の経緯（臨床データパッケージに含めた試験）

試験番号	治験総括報告書の項番号	試験内容	実施期間
T 細胞リンパ腫以外の癌患者を対象とした海外臨床試験			
PDX-007	第 5.3.3.2.1 項	治療歴を有する進行非小細胞肺癌患者を対象とした第 I 相試験。心電図（QT/QTc 間隔）への影響を検討	20[redacted] - 20[redacted]* （完了）
PDX-016	第 5.3.3.2.2 項	進行癌患者を対象とした海外試験。マスバランス試験	20[redacted] - 20[redacted] （完了）
PDX-019	第 5.3.3.3.1 項	各重症度の腎機能障害を有する再発又は難治性の進行性固形癌又は進行性リンパ腫・骨髄腫の患者を対象とした薬物動態及び安全性の検討	20[redacted] - 20[redacted] （完了）
PDX-99-083	第 5.3.3.4.1 項	進行癌患者を対象とした本剤とタキサンとの併用時の薬物相互作用の検討	19[redacted] - 20[redacted] （完了）
PDX-01-014	第 5.3.3.4.2 項	進行固形癌患者を対象とした本剤とプロベネシドとの併用時の薬物相互作用の検討	20[redacted] - 20[redacted] （完了）
PTCL 患者を含む造血器腫瘍患者を対象とした海外臨床試験			
PDX-02-078	第 5.3.5.4.1 項	再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者を対象とした第 I/II 相試験	20[redacted] - 20[redacted] （完了）
PDX-017	第 5.3.5.4.2 項	初発 PTCL 患者を対象とした CHOP 療法後のプララトレキサート維持療法群及び経過観察群の比較	20[redacted] - 20[redacted] （試験中止**）
再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験			
PDX-008	第 5.3.5.2.2 項	再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした有効性，薬物動態及び安全性を検討した海外試験	2006/8/24 - 20[redacted]* （完了）
医薬品[redacted]相談			20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相試験			
PDX-JP1	第 5.3.5.2.1 項	日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした有効性，薬物動態及び安全性を検討した国内試験	20[redacted] - 20[redacted]* （進行中）

* データカットオフ日

** 被験者の組入れが困難であったため試験中止。目標症例数 549 例に対し登録症例数 21 例（プララトレキサート維持療法群 14 例，経過観察群 7 例）。安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

表 2.5.1 - 5　　プララトレキサートの開発の経緯（臨床データパッケージに含めなかった試験）

試験番号	試験内容	実施期間
PDX-010	再発又は難治性の CTCL 患者を対象としたビタミン B_{12} 及び葉酸補充下のプララトレキサートの非盲検第 I 相試験	20[redacted] – 20[redacted]* （完了）
PDX-015	再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした，pralatrexate 単独群，非盲検，多施設共同第 II 相試験	20[redacted] – 20[redacted] （完了）
PDX-009	再発又は難治性のリンパ増殖性腫瘍患者を対象とした，ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下のプララトレキサート及びゲムシタビン併用，非盲検第 I/IIa 相試験	20[redacted] – 20[redacted] （完了）
PDX-018	再発又は難治性の CTCL 患者を対象とした，プララトレキサート及びベキサロテン併用，非盲検，用量設定第 I 相試験	20[redacted] – 20[redacted] （完了）
PDX-97-006	進行固形癌成人患者を対象としたプララトレキサートの第 I 相臨床薬理試験	19[redacted] – 20[redacted] （完了）
PDX-99-053	進行非小細胞肺癌患者を対象としたプララトレキサートの第 II 相試験	19[redacted] – 20[redacted] （完了）
PDX-01-076	切除不能な胸膜悪性中皮腫患者を対象としたプララトレキサートの第 II 相試験	20[redacted] – 20[redacted] （完了）
PDX-011	進行性・転移性再発膀胱移行上皮癌患者を対象としたプララトレキサートの第 II 相試験	20[redacted] – 20[redacted]* （完了）
PDX-012	プラチナ製剤の前治療が無効なステージ IIIB または IV の非小細胞肺癌患者を対象とした，プララトレキサートとエルロチニブのランダム化，多施設共同，第 IIb 相比較試験	20[redacted] – 20[redacted]* （完了）

試験番号	試験内容	実施期間
PDX-014	前治療歴のある進行性・転移性乳癌女性患者を対象としたプララトレキサートの第 II 相試験	20[redacted]（完了）
PDX-EXT	Allos 社が実施したプララトレキサート試験参加者への継続投与を行う多施設共同，非盲検，継続投与試験	20[redacted]（完了）
SPI-FOL-14-201（米国）	プララトレキサート投与に関連する Grade 2 以上の口内炎の発症抑制又は程度軽減に関するロイコボリンの効果の評価	（進行中）
SPI-FOL-14-101（米国）	初発 PTCL 患者を対象としたプララトレキサートと CHOP との併用療法でのプララトレキサートの最大耐量の検討	（進行中）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

* データカットオフ日

1.3.1　海外での開発状況

プララトレキサートは当初米国 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center が主体となって開発された。固形癌患者を対象とした臨床試験のうち，非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした試験から，本剤の単独投与としての有効性が示唆された。その後，2003 年に Memorial Sloan-Kettering Cancer Center から Allos Therapeutics, Inc.（Allos 社）に本剤のライセンスが移行され，再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫を対象とした第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）により，リンパ増殖性腫瘍患者に対する有効性が示唆された。この結果を受けて実施された，再発又は難治性の PTCL を対象とした第 II 相試験（PDX-008 試験）をピボタル試験として，プララトレキサートは，2009 年 9 月に再発又は難治性の PTCL の初の治療薬として米国で迅速承認された。その後，本剤は同じ適応症で韓国，スイス，オーストラリア等の世界 14 ヵ国で承認されている（2016 年 8 月時点）。なお，欧州委員会は，2012 年 6 月に本剤の販売を承認しない決定を下した。その理由は，安全性プロファイルは管理可能であるが，ピボタル試験（PDX-008 試験）が単群試験であり，対照群との PFS 又は OS の比較評価がなされていないことから，ベネフィットを確定するデータが不十分との判断によるものであった。

1.3.2　国内での開発状況

2011 年 5 月に Allos 社と MundiPharma International Corporation Limited との間にプララトレキサートの開発に関するライセンス契約が締結されたことに伴い，ムンディファーマ株式会社が日本国内での臨床開発を実施することとなった。

PTCL は極めて患者数が限られた希少疾病であるため，海外で実施された当該領域では最大規模の臨床試験（PDX-008 試験，有効性解析対象集団：109 例）と同規模の国内臨床試験を実施することは困難であることから，海外で実施された PDX-008 試験の成績を用いて国内の開発を進めることとした。

国内での臨床開発に先立ち，PDX-008 試験成績を日本人患者集団に外挿することの妥当性を検討するため，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]

[redacted]相談（[redacted]）を実施した。当該相談では，日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象とし，本剤の薬物動態，有効性及び安全性を検討する国内第 I/II 相試験のデザイン及び承認申請時の臨床データパッケージ（案）の妥当性について相談した。

当該相談にて独立行政法人医薬品医療機器総合機構からは，主に以下の助言を受けた。

【国内第 I/II 相試験計画について】

・提示された実施計画書案で示された被験者を本試験の対象とすることは可能。[redacted]がある。

・[redacted]がある。

・[redacted]を勧める。

・[redacted]は可能。

・[redacted]は可能。

・[redacted]がある。

【予定する臨床データパッケージについて】

・PTCL が希少疾病であること等を踏まえると，提示された臨床データパッケージで承認申請を行える可能性はある。

これらの助言を受け，国内第 I/II 相試験の試験デザインを改訂し，PDX-JP1 試験を 20[redacted] 年[redacted] 月から開始した。

今般，国内第 I/II 相試験から以下の成績が得られ，海外第 II 相試験である PDX-008 試験の成績との類似性が示された。

・第 I 相部分にて用量制限毒性（DLT）は認められず，本剤の日本人患者での推奨用量も PDX-008 試験で用いられた 30 mg/m^2 であることが示された

・有効性の主要評価項目である，第 II 相部分の IWC1999 規準を用いた画像評価委員会の Computed tomography（CT）画像評価に基づく客観的奏効割合（ORR）は 45.0%（9/20 例）（90%信頼区間：25.9～65.3%）であり，二項検定により本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（p<0.001）。

・本剤が投与された全 25 例で有害事象が発現し，その主なものは「口内炎」をはじめとする粘膜の炎症，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」をはじめとする肝機能検査異常，及び「血小板減少症」をはじめとする血液毒性であり，PDX-008 試験でもよく見られた事象であった。有害事象による投与中止は 6 例（24.0%）であり，全体として許容可能な安全性プロファイルが示された。

・本剤の 2 種のジアステレオマーであるプララトレキサート-10a（PDX-10a）及びプララトレキサート-10b（PDX-10b）の日本人患者での薬物動態プロファイルは PDX-008 試験で得られたものと類似していた。

以上，国内外で得られたプララトレキサートの有効性及び安全性の成績から，日本人再発又は難治性の PTCL 患者に対しても本剤投与により得られるベネフィットはリスクを上回ると考え，「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を申請効能・効果とする承認申請を行うこととした。

なお，[redacted]相談を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施し，[redacted]について了承された。

1.4　臨床データパッケージ

本申請での臨床データパッケージを表 2.5.1 - 6 に示した。

表 2.5.1 - 6　　本申請での臨床データパッケージ

試験の相 試験番号	実施 地域	試験の課題	資料区分			
			生物薬剤学	薬物動態	有効性	安全性
第 I/II 相 PDX-JP1	国内	日本人再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした PDX の第 I / II 相臨床試験		○	○	○
第 II 相 PDX-008	海外	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者でのプララトレキサート［(RS)-10-Propargyl-10-Deazaaminopterin］のビタミン B_{12} 及び葉酸補充下での多施設共同，第 II 相オープン試験		○	○	○
第 I 相 PDX-007	海外	治療歴のある進行非小細胞肺癌患者を対象にしたビタミン B_{12} 及び葉酸補充下での(RS)-10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (PDX)の第 I 相非盲検試験		△		△
第 I 相 PDX-99-083	海外	進行癌患者を対象に，タキサン（パクリタキセル又はドセタキセル）を併用した際の 10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (PDX)の第 I 相試験		△		
第 I 相 PDX-01-014	海外	進行固形腫瘍の成人患者を対象としたプロベネシドを併用した際の PDX の第 I 相薬理試験		△		
第 I 相 PDX-016	海外	進行癌患者でのプララトレキサートの排泄（マスバランス）及び薬物動態を検討する第 I 相臨床試験	△	△		
第 I 相 PDX-019	海外	軽度，中等度及び高度腎機能障害を有する再発又は難治性の進行固形癌患者又は進行リンパ腫／骨髄腫患者でのプララトレキサートの安全性及び薬物動態を検討する第 I 相非盲検試験		△		△
第 I/II 相 PDX-02-078	海外	再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者での 10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (PDX)の第 I/II 相非盲検試験		△	△	△
第 III 相 PDX-017	海外	CHOP 療法をベースとした初回化学療法で奏効を示した末梢性 T 細胞リンパ腫患者でのプララトレキサート維持療法への切替え例と経過観察例とを比較した多施設共同，無作為割付け，第 III 相臨床試験				△

○：評価資料，△：参考資料

再発又は難治性の PTCL 患者での本剤の有効性及び安全性の根拠となるデータは，主として評価資料に含めた国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）及び海外第 II 相試験（PDX-008 試験）から得られた 2 試験の成績を用いた。

本剤の用法・用量設定の根拠となるデータは，国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）成績に加え，PDX-JP1 試験での用法・用量を設定した際に参考にした海外第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）及び海外第 II 相試験（PDX-008 試験）の成績を用いた。

その他，本剤の薬物動態及び安全性をサポートするデータとして，軽度，中等度及び高度腎機能障害を有する再発又は難治性の進行固形癌患者又は進行リンパ腫／骨髄腫患者でのプララトレキサートの安全性及び薬物動態を検討した海外第 I 相試験（PDX-019 試験），本剤の心電図（QT/QTc 間隔）への影響を検討した海外第 I 相試験（PDX-007 試験）をはじめ，表 2.5.1 - 6 に示した各種臨床試験成績を参考資料としてパッケージに含めた。

なお，臨床データパッケージに含まれるすべての臨床試験は GCP を遵守して実施されたものである。

2　生物薬剤学に関する概括評価

プララトレキサート注射剤（20 mg/mL）は 7 週間を 1 サイクルとして，週 1 回 3～5 分かけて 6 週間静脈内投与する。プララトレキサート注射剤の処方は臨床開発を通じて変わることはなく，市販製剤は海外ピボタル第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内試験（PDX-JP1 試験）で用いられた治験薬と同じ成分，組成及び濃度であった。PTCL 患者を対象とした海外ピボタル第 II 相試験（PDX-008 試験）では 5 mL バイアルが用いられたが，国内試験（PDX-JP1 試験）及び市販製剤では 2 mL バイアルが用いられた。

開発過程で原薬及び製剤の製造過程に若干の変更があったものの，原薬の合成経路及び製剤の処方に著しい変更はなかったため，薬物動態又は臨床転帰にはいかなる影響もないと予想された（第 2.7.1.1.1 項）。臨床試験で用いられたすべてのプララトレキサート製剤及びその原薬バッチの一覧を第 2.7.1 項の表 2.7.1 – 1 に示す。

原薬は，炭素 10 位の不斉中心で *R*-ジアステレオマー体と *S*-ジアステレオマー体をほぼ等量で含むラセミ体, かつ炭素 19 位の不斉中心で[redacted]が *S*-アイソマーとなるように製造されている。

本剤は標準的な医薬品添加物を含む静脈内投与製剤であるため，*in vitro* 及び *in vivo* における製剤特性，食事の影響，バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性は本剤の申請資料では適用されない。

3　臨床薬理に関する概括評価

プララトレキサートは細胞毒性を有する抗癌剤であるため，健康被験者を対象にした試験は実施していない。なお，癌患者に対する治療以外でのプララトレキサートの使用は想定していない。

本申請には，日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象にした PDX-JP1 試験（第 5.3.5.2.1 項，第 I/II 相試験），外国人進行 NSCLC 患者を対象にした PDX-007 試験（第 5.3.3.2.1 項），外国人進行性癌患者を対象にした PDX-99-083 試験（第 5.3.3.4.1 項，以上第 I 相試験），外国人再発又は難治性の PTCL 患者を対象にした PDX-008 試験（第 5.3.5.2.2 項，第 II 相試験）で得られたプララトレキサートの 2 種類のジアステレオマーの薬物動態データを示す。さらに，外国人進行癌患者でのマスバランス試験（PDX-016 試験；第 5.3.3.2.2 項，第 I 相試験），外国人進行固形癌患者を対象にしたドセタキセルとの併用試験（PDX-99-083 試験；第 5.3.3.4.1 項），外国人進行固形癌患者を対象にしたプロベネシドとの併用試験（PDX-01-014 試験；第 5.3.3.4.2 項，第 I 相試験）及び外国人進行固形癌患者を対象にした腎機能試験（PDX-019 試験；第 5.3.3.3.1 項，第 I 相試験）の結果について記載した。第 I 相及び第 II 相の 3 試験（PDX-008 試験，PDX-007 試験及び PDX99-083 試験）で，投与 24～72 時間後までの薬物動態解析用の血漿採取を完了したすべての患者 54 例をノンコンパートメント解析の対象とした。また，PDX-JP1 試験，PDX-019 試験，PDX-007 試験，PDX-008 試験及び PDX99-083 試験で得られた 202 例のデータを用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施した（Integrated PK report，第 5.3.5.3.1 項及び PPK 報告書，第 5.3.3.5.1 項）。

癌患者を対象にした抗癌剤の臨床試験では，腎機能障害又は肝機能障害のある患者は除外されることが一般的であり，本剤も当初は腎機能障害又は肝機能障害のある患者を対象にした正式な試験は予定していなかった。しかし，腎排泄がプララトレキサートの主要排泄経路であることから，米国での迅速承認時に米国食品医薬品局（FDA）より実施を求められたため，腎機能障害を有する進行癌患者を対象にした試験を実施することとした（PDX-019 試験；第 5.3.3.3.1 項）。なお，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験では，プララトレキサートの肝代謝は認められていない（本項，第 3.1 章）。また，^{14}C-プララトレキサートを用いたマスバランス試験（PDX-016 試験；第 5.3.3.2.2 項）の結果からも，プララトレキサートが肝代謝を受けないことが明らかとなったため，肝機能障害を有する患者を対象にした臨床試験を別途実施する必要性はないと判断した。

薬物間相互作用試験は実施していないが，プロベネシドとの併用試験（PDX-01-014 試験；第 5.3.3.4.2 項），ドセタキセルとの併用試験（PDX-99-083 試験；第 5.3.3.4.1 項）及び本項で考察する他の試験で併用されていた薬剤の情報から，プララトレキサートで薬物相互作用が生じる可能性は低いと考え，追加試験を実施する必要性はないと判断した。

3.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

プララトレキサートのヒト血漿タンパク結合率について，^{14}C-プララトレキサートを用いた平衡透析法及びプララトレキサートを用いた限外濾過法で検討した（PDX-K-06029-U 試験；第 4.2.2.3.3 項及び PDX-K-08066-U 試験；第 4.2.2.3.4 項）。これらの試験の結果から，プララトレキサートの血漿タンパク結合率は中等度（67～86%）であることが示された。プララトレキサートと血漿タンパク結合性を有することが知られている他剤との間に競合阻害はみられなかった

（PDX-K-07043-U 試験；第 4.2.2.6.1 項及び PDX-K-07049-U 試験；第 4.2.2.6.2 項）。プララトレキサートの血球移行率は高くはなかった（PDX-K-08067-U 試験；第 4.2.2.3.5 項）。

プララトレキサートの代謝安定性について，ヒト肝細胞，肝ミクロソーム，S9 分画，発現系を用いた *in vitro* 試験系で検討した。これらの試験で，プララトレキサートの代謝物は検出されず，プララトレキサート及びプララトレキサートの各ジアステレオマーは広範な代謝を受けないことが明らかとなった（PDX-K-08061-U 試験；第 4.2.2.4.1 項，PDX-K-07030-U 試験；第 4.2.2.4.2 項，PDX-K-06028-U 試験；第 4.2.2.4.3 項及び PDX-K-08062-U 試験；第 4.2.2.4.4 項）。

プララトレキサートのラセミ体は，PDX-008 試験でみられた最高血漿中濃度（C_{max}）［約 46 µmol/L（平均約 13 µmol/L）］を上回る最大 100 µmol/L までの濃度で，シトクロム P450（CYP）1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害しなかった（PDX-K-07032-U 試験；第 4.2.2.6.3 項，PDX-K-07033-U 試験；第 4.2.2.6.4 項，PDX-K-07044-U 試験；第 4.2.2.6.5 項，PDX-K-11090-U 試験；第 4.2.2.6.6 項及び PDX-K-11089-U 試験；第 4.2.2.6.7 項）。ヒト肝細胞を用いて濃度 50 µmol/L で検討したとき，プララトレキサートは CYP1A2，CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導しなかった（PDX-K-08060-U 試験；第 4.2.2.6.8 項）。

プララトレキサートは，P-糖タンパク質（P-gp），有機カチオントランスポーター（OCT）2，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3 の基質ではないことが示された。プララトレキサートは，乳癌耐性タンパク質（BCRP），有機アニオントンスポーターポリペプチド（OATP）1B1，多剤耐性関連タンパク質（MRP）2，MRP3 の弱～中等度の親和性をもつ基質であることが示され，ミカエリスメンテン定数（K_m）値はそれぞれ 552.7，123，500 超及び 195.7 µmol/L であった。メトトレキサートと同様にプララトレキサートは OATP1B3 の基質であることが示されており，K_m 値は 62.2 µmol/L であった。プララトレキサートは 500 µmol/L 以下の濃度で P-gp を阻害しなかった。プララトレキサートは BCRP，OCT2，OAT1，OAT3，OATP1B3 の重大な阻害薬ではなかった［50%阻害濃度（IC_{50}）値 100 µmol/L 超］。プララトレキサートは，OATP1B1（100 µmol/L で阻害率 35%）及び MRP2（IC_{50} 値 43.5 µmol/L）の弱い阻害薬であり，MRP3（IC_{50} 値 0.3 µmol/L 未満）の強力な阻害薬であった（PDX-K-08059-U 試験；第 4.2.2.6.9 項，PDX-K-10078-U 試験；第 4.2.2.6.10 項，PDX-K-10081-U 試験；第 4.2.2.6.11 項，PDX-K-10080-U 試験；第 4.2.2.6.12 項，PDX-K-11088-U 試験；第 4.2.2.6.13 項，PDX-K-11084-U 試験；第 4.2.2.6.14 項）。

3.2　薬物動態プロファイル

3.2.1　吸収及び分布

PDX-JP1 試験では，日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象に薬物動態の評価を実施した。静脈内投与後の血漿中プララトレキサート濃度は，両ジアステレオマーともに第 1 サイクルの Visit 1（投与 1 回目）では投与終了直後で最高濃度に達し，その後速やかに減少した。第 1 サイクルの Visit 6（投与 6 回目）の各薬物動態パラメータ平均値及び範囲は概ね Visit 1 の値の範囲内であったことから，反復投与による蓄積性はないと考えられた。なお，第 1 サイクルの Visit 1 及び Visit 6 で，PDX-10b は PDX-10a の約 2 倍の時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）を示した。この傾向は PDX-008 試験の結果と一致していた。

また，PDX-008，PDX-007 及び PDX-99-083 試験の薬物動態データについて包括的なノンコンパートメント解析を行った。プララトレキサートの薬物動態試験で用いられたレジメンには，プララトレキサートの 3～5 分ボーラス投与及び 60 分間の持続投与が含まれた。単回投与又は反復投与（6 週間以内）の週 1 回／隔週 1 回反復投与でのプララトレキサートの投与量は，30～325 mg/m^2 であった。これらのレジメンで，ビタミン B_{12} 及び葉酸を補給投与した。データベースの例数は 54 例であった。

両ジアステレオマーの血漿中濃度は多相性の消失過程を経て緩やかな終末相に至った。これは，プララトレキサートが細胞内画分から排出されること及び／又は腸肝再循環を受けることを示していると考えられる。一方，初期の速やかな血漿中濃度の低下は腎排泄及び胆汁排泄によるものである。PDX-008 試験では，C_{max} の平均値（PDX-10a + PDX-10b の合計）は 6 μg/mL（約 13 μmol/L），C_{max} の最高値は 21.8 μg/mL（約 46 μmol/L，患者 012）であった。

投与 72 時間後までの PDX-10a 及び PDX-10b の尿中排泄量は，両ジアステレオマーでほぼ同様であり，尿中未変化体排泄率（f_e）は約 34%であった。すなわち，プララトレキサートの両ジアステレオマーの約 1/3 が未変化体のまま尿中に排泄された。腎クリアランス（CL_{ren}）と Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{Crea}（CL_{Crea}^{CG}）との関係からプララトレキサートが糸球体ろ過及び尿細管分泌を受けることが示唆され，腎外クリアランス（CL_{nonren}）からはプララトレキサートの肝抽出比が低いことが示唆された。プララトレキサートの全身クリアランス（CL_{tot}）には腎排泄が大きく寄与していることから，中等度～高度の腎機能障害を有する患者に投与する際には注意を要する。定常状態での分布容積（Vd_{ss}）が体重をやや上回ったことから，プララトレキサートの両ジアステレオマーは，組織に中等度に分布することが示された。

ヒトでは，PDX-10a より PDX-10b の方が CL_{ren}，CL_{nonren}，Vd_{ss} は約 50%小さく，そのため，全身曝露量は約 2 倍になる。一方，血漿中濃度推移は両ジアステレオマーで同様であり，終末相消失半減期（$t_{1/2}^{term}$）は両ジアステレオマーで同様であった。この立体選択性の理由については不明であるが，異性体における血漿タンパク結合率の違い，組織分布の違い，及び／又は腎臓や肝胆道系での輸送の違いによるものであると考えられる。

ヒトでは，プララトレキサートは幅広い用量範囲（30～325 mg/m^2）で用量比例性，すなわち線形を示した。また，両ジアステレオマーの薬物動態が投与時間非依存性であることと一致して，静脈内投与時間を 3～5 分間から 60 分間に延長しても CL_{tot} が大きく変化することはなかった。そのため，外来でも投与可能なように，より短い 3～5 分間投与の方が好ましいと判断された。

3.2.2　代謝

投与後の血漿中濃度推移は初期では血漿中放射能と血漿中未変化体で同様であったが，血漿中放射能の AUC_{inf} は未変化体に比べて 10 倍高かった。この結果から，循環血中に消失の遅い代謝物が存在することが示唆された。尿中放射能排泄率（32%）と fe（39%）が同様であったことから，尿中への代謝物の排泄はないと考えられた。糞中放射能排泄率は 34%で，糞中に脱グルタミン酸代謝物の存在が示唆された。

3.2.3　排泄

PDX-JP1 試験で，日本人再発又は難治性の PTCL 患者にプララトレキサート投与後の fe は両ジアステレオマーともに 20～30%であった。PDX-008 試験で，プララトレキサート（PDX-10a 及び PDX-10b）の fe は約 34%であった。PPK 解析の結果，CL_{tot} に影響を与える共変量は腎機能であった。すなわち，CL は腎機能の低下により小さくなり，腎機能の高度低下［推算糸球体濾過量（eGFR）<30］と正常又は高値（eGFR >=90）を比較すると，CL の推定値が PDX-10a と PDX-10b でそれぞれ 29.2%及び 32.1%減少した。なお，ヒトでのマスバランス試験では，^{14}C-プララトレキサートの尿中排泄率（32%）と fe（39%）はほぼ同様であった。糞中放射能排泄率は 34%であった。

3.2.4　単回投与後及び反復投与後の薬物動態

週 1 回又は隔週 1 回の投与スケジュールでは，最初の 6 回の投与で血漿中に顕著な薬物の蓄積はみられない。また，3～5 分ボーラス投与と 60 分持続投与との間に顕著な薬物動態の違いはみられなかった。

日本人再発又は難治性の PTCL 患者にプララトレキサートを，1 サイクルを 7 週間（週 1 回で 6 週間投与し，1 週間休薬）とし，30 mg/m^2 で週 1 回 3～5 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの投与 1 回目及び投与 6 回目の薬物動態パラメータにも顕著な差はみられず，投与 6 回目の値の範囲（最小値～最大値）が概ね投与 1 回目の値の範囲内であったことから，反復投与による蓄積性はないことが示唆された。

3.3　プララトレキサートの薬物動態に及ぼす内因性要因による影響

3.3.1　人種差

日本人再発又は難治性の PTCL 患者（PDX-JP01 試験）及び外国人再発又は難治性の PTCL 患者（PDX-008 試験）にプララトレキサートを，1 サイクルを 7 週間（週 1 回で 6 週間投与し，1 週間休薬）とし，30 mg/m^2 を週 1 回 3～5 分かけて静脈内投与した。初回投与後（第 1 サイクル Visit 1）及び反復投与後（第 1 サイクル Visit 6）の薬物動態パラメータを表 2.5.3 - 1～表 2.5.3 - 4 に示す。PDX-10a 及び PDX-10b ともに，それぞれの各薬物動態パラメータの範囲は PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験の間でおおよそ重複しており，大きな乖離はなかったことから，人種差はないと考えられた。また，PPK 解析でプララトレキサートの薬物動態に及ぼす人種の影響を検討したが，人種は重要な共変量とは判定されなかった。

表 2.5.3 - 1　　日本人及び外国人患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 初回静脈内投与後の PDX-10a の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験）

	日本人（PDX-JP1 試験）　N=6						外国人（PDX-008 試験）　N=10					
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)
平均値	2945	6	94500	367	102	1198	2478	9	93900	417	105	1078
標準偏差	2035	2	68300	170	138	954	1685	9	51663	257	79	1293
変動係数	69.1%	31.5%	72.3%	46.4%	136.2%	79.6%	68%	100%	55%	62%	75%	120%
最小値	628.3	4	47700	110	24.4	175	456	3	32702	154	6	153
最大値	6531	9	228000	587	382	2410	5406	33	195078	901	239	4348

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 11.5-1，Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1a

表 2.5.3 - 2　　日本人及び外国人患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 反復静脈内投与後の PDX-10a の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験）

	日本人（PDX-JP1 試験）　N=5						外国人（PDX-008 試験）　N=5					
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)
平均値	2729	6	75600	379	83.1	1398	1433	6	54640	549	177	899
標準偏差	1093	2	27500	115	58.2	855	874	1	11384	117	162	694
変動係数	40.0%	30.5%	36.4%	30.2%	70.0%	61.2%	61%	13%	21%	21%	92%	77%
最小値	1731	5	48000	260	25.8	184	382	5	41604	416	29	179
最大値	4144	9	108000	521	164	2355	2638	7	70716	724	422	1869

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 11.5-1，Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1a（一部再集計）

表 2.5.3 - 3　　日本人及び外国人患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 初回静脈内投与後の PDX-10b の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験）

	日本人（PDX-JP1 試験）　N=6						外国人（PDX-008 試験）　N=10					
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)
平均値	3888	11	178000	166	30.0	718	3337	9	173954	191	37	714
標準偏差	2094	11	78100	59.6	20.1	435	1367	9	71860	72	19	440
変動係数	53.8%	99.1%	43.9%	35.8%	67.1%	60.6%	41%	100%	41%	38%	53%	62%
最小値	868.6	4	115000	77.2	18.0	284	1574	3	82562	89	10	235
最大値	7190	33	324000	244	70.8	1221	5704	33	337522	334	81	1358

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 11.5-2，Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1b

表 2.5.3 - 4　　日本人及び外国人患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 反復静脈内投与後の PDX-10b の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験）

	日本人（PDX-JP1 試験）　N=5						外国人（PDX-008 試験）　N=5					
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)
平均値	3754	6	156000	173	34.6	1006	2528	6	129108	241	49	616
標準偏差	985.9	2	30600	32.6	18.4	503	1162	1	40889	64	33	361
変動係数	26.3%	30.5%	19.7%	18.9%	53.1%	50.0%	46%	13%	32%	27%	68%	59%
最小値	2552	5	111000	150	17.5	409	860	5	98251	143	26	310
最大値	5213	9	186000	226	60.9	1550	3849	7	195388	299	103	1240

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 11.5-2，Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1b（一部再集計）

3.3.2　性差

PPK 解析の結果，CL が男性より女性で若干大きくなる傾向がみられたが，これは理想体重による固定したアロメトリックスケールのためと考えられ，感度分析において理想体重の男女別の中央値を考慮した結果，若干女性の CL が高い傾向を示したもののほぼ同じ値であった。

3.3.3　年齢

18 歳未満の患者を対象にしたプララトレキサートの試験は，実施していない。PPK 解析対象集団（202 例）の平均年齢は，約 60 歳（範囲 21～85 歳）であった。年齢は多くの共変量と相関があり，共変量探索において一貫した結果が得られなかったため共変量候補とはしなかった。そのため，プララトレキサートの薬物動態への年齢の影響は不明である。

3.3.4　腎機能障害の影響

腎機能障害を有する癌患者を対象にした PDX-019 試験では，PDX-10a 及び PDX-10b の AUC_{inf} は腎機能障害の程度による大きな影響を受けなかった。高度腎機能障害患者では投与量を 15 mg/m^2 に減量することで，腎機能正常患者に 30 mg/m^2 で投与した時と同様の AUC_{inf} が得られたが，C_{max} は約 35%低下した。PPK 解析においても腎機能低下により CL が低下した。

プララトレキサートの CL_{tot} には腎排泄が大きく寄与しているため，中等度～高度の腎機能障害を有する患者にプララトレキサートを投与する際には注意を要する。

3.3.5　肝機能障害の影響

肝機能障害を有する患者を対象にしたプララトレキサートの正式な試験は実施していない。本項で述べたプララトレキサートの臨床試験では，除外基準により，高度な肝機能障害を有する患者は登録されなかった。PPK 解析ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ，AST）高値によるプララトレキサートの薬物動態への影響がみられたが，肝機能障害の臨床的な影響は少ないと考えられた。

3.4　プララトレキサートの薬物動態に及ぼす外因性要因による影響

3.4.1　食事の影響

プララトレキサートの投与経路は静脈内投与であるため，食事の影響は検討していない。

3.4.2　薬物間相互作用

プララトレキサートと他剤との薬物間相互作用の正式な臨床評価は実施していない。

プララトレキサートの主要排泄経路は尿中排泄であり，類薬であるメトトレキサートは尿酸排泄薬であるプロベネシドと併用すると，メトトレキサートの尿細管排泄量が減少し，メトトレキサートの血漿中濃度が上昇することが知られている（Aherne 1978）。そのため，プロベネシドの

併用がプララトレキサートの薬物動態に与える影響を検討する第 I 相臨床試験（PDX-01-014 試験）を実施した（Fury 2005）。メトトレキサートと同様に，プララトレキサートを尿酸排泄薬であるプロベネシドと併用すると，用量に依存してプララトレキサートの CL_{tot} は小さくなり，それに伴って血漿曝露量は大きくなり，消失半減期が延長した。

国際多施設共同試験（PDX-008 試験）では，再発又は難治性の PTCL 患者での併用療法は多くかつ多岐にわたっていた。プララトレキサートの CL_{tot} には腎臓が大きく関与していること，メトトレキサートやペメトレキセド等，他の葉酸アナログでの報告から，CL_{ren} が大きい薬剤又は腎機能に影響を与える可能性のある薬剤（NSAID，スルホンアミド，ペニシリン，利尿薬等）との併用によるプララトレキサートの薬物動態への影響が懸念されるが，いずれの薬剤とも重大な薬物間相互作用はみられなかった。しかし，併用頻度が比較的低いこと，NSAID や併用薬の実際の用量／投与期間の情報が欠如していたこと，単回投与後の薬物動態のみの解析であったことから，潜在的な薬物間相互作用が検出されなかったという可能性もある。

PDX-99-083 試験では，ドセタキセルと併用したときのプララトレキサートの薬物動態について検討した。検討例数は少なかった（6 例）が，ドセタキセルを併用しても，プララトレキサートの各ジアステレオマーの薬物動態に顕著な変化はみられなかった。本試験ではドセタキセルのみを投与した患者はいなかったため，プララトレキサートのドセタキセルの薬物動態に与える影響については正式な結論を導き出すことはできない。

プララトレキサートは，エトポシド，テニポシド，メトトレキサートの輸送を担うことが示唆されている肝トランスポーターである MRP3 の強力な阻害薬であることが判明しているため，プララトレキサートをこれらの薬剤と併用する際には注意を要する。

また，ビタミン C を補給すると尿 pH が低下する可能性があるが，これはいわゆるビタミン C 大量補給や実験におけるビタミン C 静脈内投与（10 g/日以上）以外では報告されていない。カルシウム結石患者の試験では 1～2 g を経口投与しても，尿 pH の変化はみられていない（Baxmann 2003）。プララトレキサートは主に尿中に排泄されるが，本申請の適用で用いられるプララトレキサートの用量は比較的低用量であることを踏まえると，ビタミン C の併用がプララトレキサートの尿中析出を招くとは考え難い。

3.5　薬力学

プララトレキサートの薬力学試験は実施していない。なお，非臨床薬理試験におけるプララトレキサートの評価で，プララトレキサートには中枢神経系，心血管系，呼吸器系，腎機能に関して直接の用量制限作用はないことが示された（第 2.6.2.4 項）。また，PDX-007 試験で評価可能な NSCLC 患者 14 例を対象に QTc の評価を行った。プララトレキサートが心再分極に与える影響は非常に小さいことが示され，QTc 間隔が薬剤誘発性不整脈のリスクに関して留意する必要のある閾値である 500 msec を上回った患者はいなかった。投与後の QTc の変化の最大値又は平均値とプララトレキサート曝露量（C_{max} 又は AUC_{inf}）との間に相関関係は認められなかった。190 mg/m^2 で投与した患者の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は，本申請の主要な臨床試験である PDX-008 試験でみられた平均値より約 5 倍高かった。また，PDX-008 試験での C_{max} 及び AUC_{inf} は日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした PDX-JP1 試験とほぼ同様であった。非臨床の結果も考慮する

と，これらの知見から，PTCL 患者にプララトレキサートを 30 mg/m^2 以下の用量で投与したときに心再分極が顕著に遅延する可能性は低いことが示唆された。

3.5.1　潜在的な薬力学的相互作用

プララトレキサートは，抗癌剤の使用に精通した医師によって，適応症である PTCL に対して単独療法として投与されることが想定されている。

4　有効性の概括評価

プララトレキサートは，海外第 I/II 相試験である PDX-02-078 試験において，再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者で評価された。この試験から，本剤を投与された T 細胞リンパ腫患者において好ましい治療反応性の徴候が明らかになった（第 5.3.5.4.1 項）。この結果を受け，再発性又は難治性の PTCL 患者におけるプララトレキサートの有効性評価を目的として，海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）を実施した。

4.1　海外第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）

PDX-02-078 試験は，再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者合計 72 例を組み入れた第 I/II 相試験であった。このうち「T/NK 細胞リンパ腫」が 36 例（50%），「B 細胞リンパ腫」が 25 例（35%），「ホジキンリンパ腫」が 8 例（11%），「T 細胞及び B 細胞複合リンパ腫」が 2 例（3%），「Richter's トランスフォーメーション」が 1 例（1%）であった。プララトレキサートを様々な投与スケジュールにより 30～270 mg/m^2 の用量で投与し［PDX-02-078 試験，治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Table 12.1］，少なくとも 2 サイクルの治療を受けた被験者を有効性解析対象集団に含めた。

本試験の第 I 相部分では，プララトレキサートの MTD が 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与であると確認され，計 27 例が，この用量及びスケジュールで投与を行った。

有効性評価可能であった被験者 39 例（すなわち，2 サイクルの治療を完了した被験者）のうち，13 例（33%）でプララトレキサートによる奏効が認められた［完全奏効（CR）6 例，不確定完全奏効（CRu）1 例，PR 6 例］。これら 13 例の奏効期間の中央値は，5 ヵ月（範囲：1 ヵ月未満から 18 ヵ月）であった。奏効となった被験者 13 例中 12 例は T 細胞リンパ腫であり，1 例は B 細胞リンパ腫であった。全体で T 細胞リンパ腫患者 36 例が試験に組み入れられ，そのうち 20 例で有効性評価が可能であった。結果として，この患者集団でプララトレキサートの高い有効性が示され，奏効割合は 60%（12/20 例）であった。

4.2　評価資料に含めた臨床試験

海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

PDX-008 試験は，再発又は難治性の PTCL 患者にビタミン B_{12} 及び葉酸補充下でプララトレキサートを投与したときの有効性，安全性及び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，第 II 相，単一群，非盲検，国際多施設共同試験であった。

本試験では，Revised European American Lymphoma（REAL）分類を更新した WHO 分類（REAL/WHO 分類）に基づき，以下の PTCL を対象とした。

・T/NK 細胞白血病／リンパ腫
・成人 T 細胞白血病／リンパ腫（HTLV-1 陽性）
・血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫

・芽球性 NK 細胞リンパ腫（皮膚病変，リンパ節病変又は内臓浸潤を伴う）
・未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型）
・末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型
・T/NK 細胞リンパ腫，鼻型
・腸管症型 T 細胞リンパ腫
・肝脾 T 細胞リンパ腫
・節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫，非特定型
・皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫
・形質転換菌状息肉症

本剤の投与は，ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下で 30 mg/m^2 を週 1 回 6 週連続投与した後 1 週休薬する，7 週間を 1 サイクルとしたスケジュール（6/7 週投与）とし，このサイクルを繰り返した。なお，有害事象により用量調整が必要な場合は，あらかじめ規定された規準に従い，20 mg/m^2/週への減量が認められた。

本試験の有効性の主要評価項目は奏効割合であり，副次評価項目は奏効期間，PFS，及び OS であった。

効果判定は，IWC1999 規準に従い，画像検査及び臨床データの中央判定に基づき評価した。奏効割合は，奏効が得られた被験者数（CR＋CRu＋PR）の有効性解析対象集団に占める割合とし，95%信頼区間を算出した。

被験者数の設定は Simon の 2 段階デザインを用いて算出した。閾値奏効割合（p_0）を 15%，期待奏効割合（p_1）を 27%と想定し，α エラー=0.022，1-β=0.843 と仮定した場合，第 1 段階で必要な症例数は 35 例, 第 2 段階で必要な症例数は 65 例となり, 全体の目標症例数は 100 例となった。

奏効期間は，最初に奏効（CR，CRu 及び PR）が確認された時点から，原因を問わず有効性評価が最初に病勢進行（PD）又は死亡となった時点までの日数（最初の PD 評価日又は死亡日－初めて奏効を示した日＋1）と定義し，奏効となった被験者のみを対象として Kaplan-Meier 法により算出した。PD 若しくは死亡前に造血幹細胞移植を含む後治療を受けた被験者，又はデータベース固定時点までに PD が記録されなかった被験者については，最後の評価可能な有効性評価時点で打ち切った。PFS は，本剤の投与開始日から最初の PD 又は死亡までの日数（最初の PD 判定日又は死亡日－投与開始日＋1）として，有効性解析対象集団全例を対象に Kaplan-Meier 法を用いて推定した。OS は，本剤の投与開始日から死亡又は打ち切り日までの日数（死亡日又は打ち切り日－投与開始日＋1）として, 有効性解析対象集団全例を対象に Kaplan-Meier 推定法を用いて算出した。生存していた被験者（死亡記録なし）又は追跡調査不能となった被験者については，最後に連絡がついた日で打ち切った。

国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

PDX-JP1 試験は，日本人再発又は難治性の PTCL 患者にビタミン B_{12} 及び葉酸補充下でプララトレキサートを投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討し，推奨用法・用量を決定す

ることを目的とした第 I 相部分と，第 I 相部分で決定された推奨用法・用量における有効性，安全性及び薬物動態を評価することを目的とした第 II 相部分で構成された，第 I/II 相，単一群，非盲検，多施設共同試験であった。

本試験では，WHO 分類第 4 版における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち以下の PTCL を対象とした。

・節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型
・腸管症関連 T 細胞リンパ腫
・肝脾 T 細胞リンパ腫
・皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫
・末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS
・血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
・未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性
・未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性
・形質転換菌状息肉症*

*本試験では，病理学的に細胞が大型化し腫瘤を形成している菌状息肉症を，形質転換菌状息肉症と定義

本剤の投与は，PDX-008 試験と同様にビタミン B_{12} 及び葉酸補充下で 30 mg/m^2 を週 1 回 6 週連続投与した後 1 週休薬する，7 週間を 1 サイクルとしたスケジュール（6/7 週投与）とし，このサイクルを繰り返した。用量は第 I 相部分のコホート 1 では 30 mg/m^2/週，コホート 2 では 20 mg/m^2/週とした。推奨用法・用量が 30 mg/m^2/週に決定された場合は第 II 相部分に移行し，同用量を投与することとした。なお，有害事象により用量調整が必要な場合は，あらかじめ規定された規準に従い，20 mg/m^2/週への減量が認められた。

本試験の有効性の主要評価項目は第 II 相部分の ORR であり，副次評価項目は，OS，PFS，奏効期間，投与持続期間及び奏効到達時間であった。

効果判定には，PDX-008 試験と同様に IWC1999 規準に従った評価基準を用い，画像評価委員会による独立中央判定に基づき評価した。ORR は PDX-008 試験と同じ定義とし，閾値奏効割合（10%）以下であるか否かを二項検定で検討した（有意水準片側 10%）。

被験者数の設定は，閾値奏効割合（p_0）を 10%，期待奏効割合（p_1）を 30%と想定し，α エラー 0.1（片側），β エラー0.2 と設定して，帰無仮説 H_0: $p = p_0$ versus 対立仮説 H_1: $p = p_1 > p_0$（p は本剤の真の奏効割合）を二項検定するのに必要な評価対象例数を 18 例と算出した。これに有効性評価除外症例が発生する可能性を考慮し，第 II 相部分の目標症例数を 20 例とした。OS，PFS 及び奏効期間については，PDX-008 試験と同じ規準で評価した。投与持続期間は，本剤の投与開始日から投与中止日（理由不問）又は死亡日までの期間とし，有効性解析対象集団全例を対象に Kaplan-Meier 法を用いて算出した。奏効到達時間は，本剤による奏効が最初に確認された時点の該当サイクルを各奏効例で算出した。

4.2.1　試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

PDX-008 試験の対象となった以下の 4 病型は PDX-JP1 試験の対象に含めなかった。

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（Adult T cell lymphoma /leukemia）

当該病型は以下の理由により PDX-JP1 試験の対象とはしなかった。

- PTCL に含まれる他の病型と異なる治療が実施されていること
- 当該病型に特化した有効性評価判定基準が提唱されていること
- 国内と欧米諸国の罹患率が著しく異なること［日本では悪性リンパ腫の 8.3%を占めるが，米国では 0.2%しか認められない（Chihara 2014）］。

T/NK 細胞白血病／リンパ腫（T/NK-cell leukemia/ lymphoma），節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫，非特定型（Extranodal peripheral T/NK-cell lymphoma- unspecified）

これらは REAL/WHO 分類及び WHO 分類第 4 版のいずれにも定義されておらず，PDX-008 試験で便宜的に設けられた病型であったため PDX-JP1 試験の対象とはしなかった。

芽球性 NK 細胞リンパ腫（皮膚病変，リンパ節病変または内臓浸潤を伴う）[Blastic NK lymphoma (with skin, lymph node, or visceral involvement)]

当該病型は，WHO 分類第 4 版では成熟 T/NK 細胞腫瘍ではなく，前駆リンパ球性腫瘍に分類されている。また，非ホジキンリンパ腫に対する化学療法への反応性が乏しく，急性白血病に準じた治療が選択されることがあるという臨床上の特徴（森茂郎 2004）を考慮し，PDX-JP1 試験の対象としなかった。

なお, PDX-JP1 試験の対象としなかったこれらの病型の海外での罹患率は低く, 実際に PDX-008 試験に組み入れられた上記 4 病型の合計被験者数は有効性解析対象集団 109 例のうち 6 例（5.5%）であったことから，2 試験間の対象病型の差異が全体の有効性評価に与える影響は少ないと考えられる。

以下に PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の被験者の人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性を示す。

4.2.1.1　　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

有効性解析対象集団 109 例の被験者の性別の内訳は男性 74 例（68%），女性 35 例（32%）であった。大多数の被験者（79 例，72%）が白人であり，そのほかに 2 例以上認められた人種は，黒人 13 例（12%），ヒスパニック系 9 例（8%），及びアジア人 6 例（6%）であった。被験者の年齢の中央値は 59.0 歳（範囲 21～85 歳）であり，患者の 64%が 65 歳未満であった。

先行治療歴（全身療法）のレジメン数は, 1 レジメンが 21%（23/109 例）, 2 レジメンが 27%（29/109 例），3 レジメンが 21%（23/109 例），4 レジメンが 13%（14/109 例），5 レジメン以上が 18%（20/109 例）であり，レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（1～11）であった。直近の先行治療による治療効果は，CR が 18%（20/109 例），PR が 18%（20/109 例），病勢安定（SD）が 13%（14/109 例），PD が 39%（43/109 例）及び評価せず（NA）が 11%（12/109 例）であった。

病型分類（中央診断）は，「末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型」が 59 例（54%），「未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型）」が 17 例（16%），「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」が 13 例（12%），「形質転換菌状息肉症」が 12 例（11%），「芽球性 NK 細胞リンパ腫」が 4 例（4%），「T/NK 細胞

リンパ腫，鼻型」が 2 例（2%），並びに「節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫，非特定型」及び「成人 T 細胞白血病／リンパ腫」がそれぞれ 1 例（1%未満）であり，ほとんどが現在利用されている WHO 分類第 4 版での PTCL に含まれる病型であった。Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）ベースライン時）は，0 が 39%（42/109 例），1 が 45%（49/109 例）及び 2 が 17%（18/109 例）であった。全例（109 例）が既往歴ありであった。

4.2.1.2　　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

有効性解析対象集団に含めた 23 例（第 I 相部分：3 例，第 II 相部分：20 例）の被験者の人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性を以下に述べる。

第 I 相部分の被験者はすべて男性（100%，3/3 例）であった。年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 58.0±5.3 歳，体重（投与開始時）は 69.03±4.79 kg，体表面積（投与開始時）は 1.790±0.075 m^2 であった。

先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）のレジメン数は，すべての被験者で 4 レジメン以上（100%，3/3 例）であった。同じくレジメン名（重複集計）は，化学療法が 100%（3/3 例），モノクローナル抗体及び副腎皮質ステロイド単独治療が各 66.7%（2/3 例）であった。直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果は，CR，SD 及び評価不可能／評価不能（UE/NE）が各 33.3%（1/3 例）であった。先行治療歴（放射線）有の被験者はいなかった（0.0%，0/3 例）。

病型分類（中央診断）は，「末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS」が 66.7%（2/3 例）及び「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」が 33.3%（1/3 例）であった。病期分類（Ann Arbor 分類）（形質転換菌状息肉症以外）は，Stage I～II はなく，Stage III が 66.7%（2/3 例）及び Stage IV が 33.3%（1/3 例）であった。ECOG PS（投与開始時）は，0 が 33.3%（1/3 例）及び 1 が 66.7%（2/3 例）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 33.3%（1/3 例）及び 100.0%（3/3 例）であった。

第 II 相部分の被験者は，男性が 65.0%（13/20 例）及び女性が 35.0%（7/20 例）であった。年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 68.8±11.0 歳，体重（投与開始時）は 54.31±8.09 kg，体表面積（投与開始時）は 1.547±0.163 m^2 であった。先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）のレジメン数は，1 レジメンが 20.0%（4/20 例），2 レジメンが 35.0%（7/20 例），3 レジメンが 10.0%（2/20 例）及び 4 レジメン以上が 35.0%（7/20 例）であり，レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～8）であった。同じくレジメン名（重複集計）は，化学療法が 100.0%（20/20 例），モノクローナル抗体が 15.0%（3/20 例），副腎皮質ステロイド単独治療が 30.0%（6/20 例）及び自家造血幹細胞移植が 10.0%（2/20 例）であった。直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果は，CR が 30.0%（6/20 例），PR が 15.0%（3/20 例），SD が 25.0%（5/20 例），PD が 5.0%（1/20 例）及び UE/NE が 25.0%（5/20 例）であった。先行治療歴（放射線）は有が 20.0%（4/20 例）であった。

病型分類（中央診断）は，「末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS」が 50.0%（10/20 例），「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」が 45.0%（9/20 例），「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」が 5.0%（1/20 例）であった。病期分類（Ann Arbor 分類）（形質転換菌状息肉症以外）は，Stage I が 10.0%（2/20 例），Stage II はなく，Stage III 及び Stage IV が各 45.0%（9/20 例）であった。ECOG PS（投与開始時）は，0 及び 1 が各 50.0%（10/20 例）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 60.0%（12/20 例）及び 100.0%（20/20 例）であった。

PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験に組み入れられた被験者背景は，PDX-008 試験に比べ PDX-JP1 試験では 65 歳以上の被験者の割合が高く［PDX-008 試験：36%，PDX-JP1 試験（第 I 相部分＋第 II 相部分，以下同様）：70%］，直近の先行治療に不応であった（SD 及び PD）被験者の割合がやや低かった（PDX-008 試験：52%，PDX-JP1 試験：30%）。それ以外の背景因子については，人種以外大きく異なることはなかった。病型別の被験者構成では，いずれの試験も各地域の罹患率の傾向を反映しており，WHO 分類 4 版に基づく末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS の被験者は全体の約半数であった（PDX-008 試験：54%，PDX-JP1 試験：50%）。このように，一部の被験者背景で 2 試験間の差異が認められたものの，被験者背景はいずれの試験も再発又は難治性の PTCL 集団の特徴を反映していた。

4.2.2　有効性の結果

海外第 II 相試験（PDX-008 試験）では，合計 111 例の被験者にプララトレキサートが投与され，そのうち 109 例で有効性評価が可能であったため，治験実施計画書に従って有効性解析対象集団とした。

国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）では，合計 25 例（第 I 相部分：3 例，第 II 相部分：22 例）に本剤が投与され，そのうち 23 例（第 I 相部分：3 例，第 II 相部分：20 例）で有効性評価が可能であったことから有効性解析対象集団とした。

4.2.2.1　有効性の主要評価

4.2.2.1.1　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

IWC1999 規準での中央判定による奏効割合は 29%（32/109 例）（95%信頼区間：21%～39%）であり，95%信頼区間の下限が閾値奏効割合とした 15%を明らかに上回った（表 2.5.4 - 1）。奏効例 32 例の内訳は CR 11 例（10%），CRu 1 例（1%），PR 20 例（18%）であった。SD と判定された被験者は 21 例（19%）であった。なお，SD となった被験者 5 例（5%）では，無増悪期間が 21 週間以上であった（第 3 サイクルの有効性評価時期と一致している）。中央判定による評価では，奏効例 32 例中 20 例（63%）は第 1 サイクル中に奏効を示した。

表 2.5.4 - 1　IWC1999 規準での中央判定による最良治療効果の概要（PDX-008 試験，有効性解析対象集団）

		有効性解析対象集団 (N=109)		
		n	(%)	(95%信頼区間)
IWC1999 規準での中央判定による最良治療効果	CR+CRu+PR	32	(29)	(21, 39)
	CR	11	(10)	
	CRu	1	(1)	
	PR	20	(18)	
	SD	21	(19)	
	PD	40	(37)	
	UE	2	(2)	
	Missing: off-treatment in cycle 1	14	(13)	

UE = 評価不可能
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 11.6

直近の先行治療による奏効が確認された，すなわち治療効果が CR，CRu 又は PR であった場合を「再発」とし，直近の先行治療による奏効が確認されなかった，すなわち治療効果が SD，PD 又は NA であった場合を「難治性」と定義し，IWC1999 規準での中央判定による奏効割合を再発又は難治性別に検討した。再発患者における奏効割合は 37.5%（15/40 例）（95%信頼区間：22.7%～54.2%）であり，難治性患者における奏効割合は 24.6%（17/69 例）（95%信頼区間：15.1%～36.5%）であった（表 2.5.4 - 2）。

表 2.5.4 - 2　IWC1999 規準での中央判定による最良治療効果の概要（PDX-008 試験，有効性解析対象集団，再発又は難治性別）

		再発患者 (N=40)			難治性患者 (N=69)		
		n	(%)	(95%信頼区間)	n	(%)	(95%信頼区間)
IWC1999 規準での中央判定による最良治療効果	CR+CRu+PR	15	(37.5)	(22.7, 54.2)	17	(24.6)	(15.1, 36.5)
	CR	6	(15.0)		5	(7.2)	
	CRu	1	(2.5)		0	(0.0)	
	PR	8	(20.0)		12	(17.4)	
	SD	9	(22.5)		12	(17.4)	
	PD	11	(27.5)		29	(42.0)	
	UE	0	(0.0)		2	(2.9)	
	Missing: off-treatment in cycle 1	5	(12.5)		9	(13.0)	

4.2.2.1.2　　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定による奏効割合は 45.0%（9/20 例）（90%信頼区間：25.9～65.3%）であり，二項検定により本剤の真の奏効割合が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（p<0.001，表 2.5.4 - 3）。奏効例 9 例の内訳は CR 2 例（10.0%），PR 7 例（35.0%）であった。SD と判定された被験者は 4 例（20.0%）であった。中央判定による評価では，奏効例 9 例全例が第 1 サイクル中に奏効を示した。

表 2.5.4 - 3　　第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定による奏効割合（PDX-JP1 試験，有効性解析対象集団）

FAS
第Ⅱ相

対象例数	CR （%）	CRu（%）	PR （%）	SD （%）	PD/RD （%）	NE （%）
20	2 （ 10.0）	0 （ 0.0）	7 （ 35.0）	4 （ 20.0）	7 （ 35.0）	0 （ 0.0）

客観的奏効（ORR）割合		
ORR （%）	90% 信頼区間	2項検定 片側p値 （*）
9 （ 45.0）	25.9 ～ 65.3	p<0.001

ORR：一度でもCR，CRuまたはPRと評価された被験者
*：帰無仮説：ORR≦10%（閾値奏効割合）
引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 11.4-1

直近の抗悪性腫瘍剤による奏効が確認された，すなわち治療効果が CR，CRu 又は PR であった場合を「再発」とし，直近の抗悪性腫瘍剤による奏効が確認されなかった，すなわち治療効果が SD，PD 又は UE/NE であった場合を「難治性」と定義し，第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定による奏効割合を再発又は難治性別に検討した。再発患者における奏効割合は 55.6%（5/9 例）（90%信頼区間：25.1%～83.1%）であり，難治性患者における奏効割合は 36.4%（4/11 例）（90%信頼区間：13.5%～65.0%）であった（表 2.5.4 - 4）。

表 2.5.4 - 4　　第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定による奏効割合（PDX-JP1 試験，有効性解析対象集団，再発又は難治性別）

		再発患者 (N=9)			難治性患者 (N=11)		
		n	(%)	(90%信頼区間)	n	(%)	(90%信頼区間)
IWC1999 規準での中央判定による奏効割合	CR+CRu+PR	5	(55.6)	(25.1, 83.1)	4	(36.4)	(13.5, 65.0)
	CR	2	(22.2)		0	(0.0)	
	CRu	0	(0.0)		0	(0.0)	
	PR	3	(33.3)		4	(36.4)	
	SD	1	(11.1)		3	(27.3)	
	PD/RD	3	(33.3)		4	(36.4)	
	NE	0	(0.0)		0	(0.0)	

IWC1999 規準での中央判定による奏効割合は，PDX-008 試験で 29%（32/109 例）（95%信頼区間：21%～39%），PDX-JP1 試験で 45.0%（9/20 例）（p<0.001，90%信頼区間：25.9～65.3%）であり，いずれの試験も奏効割合の信頼区間の下限が事前に規定した閾値奏効割合を上回ったことから，再発又は難治性の PTCL 患者に対するプララトレキサートの一貫した有効性が示された。

なお，PDX-JP1 試験で設定した閾値奏効割合は，PDX-008 試験での 15%より低い 10%と設定した。この理由は，PDX-JP1 試験の計画時に，再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした他の新規薬剤の単独投与時の臨床試験成績を公表論文に基づき調査した結果，奏効割合の 95%信頼区間下限値から，どの薬剤も少なくとも 10%以上の奏効が期待されたことから，これ以上の奏効が認められない場合は無効と考えたためである。

また，PDX-008 試験では 95%信頼区間が用いられたが，PDX-JP1 試験では 90%信頼区間を使用した。これは，PDX-008 試験が再発又は難治性の PTCL 対象の臨床試験としては最大規模（有効性解析対象集団 109 例）であり，有効性評価を含む当該試験成績によりプララトレキサートが米国で迅速承認されたこと，PTCL は希少疾病であり国内での患者数が限られているため PDX-JP1 試験に PDX-008 試験規模の被験者数を組み入れることは困難であることを考慮したためである（第 2.7.3.3.2.1 項）。

先に述べたとおり，いずれの試験も奏効割合の信頼区間の下限が事前に規定した閾値奏効割合を上回っており，PDX-JP1 試験では奏効割合（45.0%）が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された。さらに，PDX-JP1 試験の奏効割合は当初想定した期待奏効割合（30%）よりも高く，また信頼区間（90%信頼区間：25.9～65.3%）の下限値は PDX-008 試験で想定した閾値奏効割合（15%）よりも高い値であった。これらのことから，PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験で得られた結果は一貫しており，再発又は難治性の PTCL 患者に対するプララトレキサートの有効性が認められたものと考える。

部分集団別の奏効割合

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

IWC1999 規準での中央判定による奏効割合を，年齢別（65 歳未満／65 歳以上），人種別（白人／白人以外），性別で検討した。さらに，病型別，これまで実施した全身療法の数別及び直近の先行治療に対する最良治療効果別に奏効割合を解析した。

性別［男性 30%（22/74 例），女性 29%（10/35 例）］，人種別［白人 29%（23/79 例），白人以外 30%（9/30 例）］の部分集団では，中央判定による奏効割合にほとんど差は認められず一貫していた。65 歳以上の被験者では，65 歳未満の被験者と比較して奏効割合がわずかに高かった［65 歳以上 33%（13/39 例），65 歳未満 27%（19/70 例）］。病型別による奏効割合は，血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫以外は病型間で同様であった［末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型：32%（19/59 例），未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型）：35%（6/17 例），形質転換菌状息肉症：25%（3/12 例）］。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の被験者が少数（13 例）しか組み入れられず，そのうち奏効と判定された被験者が 1 例（被験者番号 086，CR，奏効期間 294 日，データカットオフ時点も奏効中）のみであったことから，奏効割合が 8%となった。先行治療歴（全身療法）のレジメン数が 3 以上

（30%，17/57 例），直近の先行治療による治療効果が SD/PD（25%，14/57 例）の部分集団でも一定の奏効割合が示された。一方，先行治療歴レジメン数が CHOP 療法の 1 レジメンのみであった被験者の奏効割合は 47%（7/15 例）であり，先行治療歴レジメン数が 2 レジメン以上の被験者の奏効割合［CHOP 療法歴あり 25%（15/61 例），CHOP 療法歴なし 36%（9/25 例）］よりも高かった。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

第 I 相と第 II 相を合計した IWC1999 規準での中央判定による奏効割合の背景因子による層別解析を行った。

性別による奏効割合に差は認められなかった［男性 50.0%（8/16 例），女性 42.9%（3/7 例）］。

限られた検討症例数ではあるが，年齢「65 歳未満」（71.4%，5/7 例），先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数「1」（75.0%，3/4 例），直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果「CR/CRu/PR」（60.0%，6/10 例），ECOG PS（投与開始時）「0」（72.7%，8/11 例）の部分集団で奏効割合が高い傾向を示した。一方，年齢「65 歳以上」（37.5%，6/16 例），先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数「4 以上」（30.0%，3/10 例），直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果「SD/PD」（42.9%，3/7 例），病期分類（Ann Arbor 分類）「Stage III」（63.6%，7/11 例），「Stage IV」（30.0%，3/10 例），LDH（投与開始時）「施設基準値上限超」（72.7%，8/11 例）と，予後不良あるいは治療抵抗性の因子を有する集団においても一定の奏効割合が示された。

病型分類（中央診断）「末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS」，「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」及び「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」では，それぞれ同じ程度の奏効割合（44.4～50.0%）であった。標的病変の二方向積和（SPD）（画像評価委員会判定，スクリーニング）「≦20.0 cm^2」「20.0 cm^2＜」の ORR（45.5～50.0%）も同じ傾向を示した。

PDX-JP1 試験では組み入れた被験者数が少数であることから（有効性解析対象例は 23 例），部分集団での検討から得られる情報も限られており，PDX-008 試験と PDX-JP1 試験の部分集団における結果の異同について検討することは難しい。

しかしながら，両試験ともに，予後不良あるいは治療抵抗性の因子を有する集団（年齢 65 歳以上，先行治療歴レジメン数が 3 又は 4 以上，直近治療による治療効果が SD/PD）を含む，検討したいずれの部分集団においても一定の奏効割合が示されたことは特筆すべきことであった。

なお，PDX-008 試験の病型別の奏効割合では「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」のみ 8%（1/13 例）と他の病型に比べて低かったが，PDX-JP1 試験での当該病型の奏効割合は 44.4%（4/9 例）であり，他の病型における奏効割合［末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS： 50.0%（6/12 例），未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性：50.0%（1/2 例）］と同じ程度であり，病型による差は認められなかった。このことから，プララトレキサートの血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に対する治療効果は，必ずしも低いとは言えないと考える。

4.2.2.2　　有効性の副次的評価項目

4.2.2.2.1　　被験者ごとの標的病変の最大縮小率

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

IWC1999 規準での中央判定によるベースライン時及びプララトレキサート投与後の標的病変の SPD データがある被験者を対象とし，標的病変の SPD のベースラインからの最大縮小率を検討した。

有効性解析対象集団 109 例のうち 88 例（81%）が対象となった。被験者の大半（67 例，本解析に含めた被験者の 76%）で，標的病変の SPD はベースライン時と比較してプララトレキサート投与後のほうが縮小していた。標的病変の SPD の最大縮小率は, 25 例の被験者で 75%を超えており，11 例で 50%～75%，15 例で 25%～50%未満，16 例で 0%～25%未満であった（第 2.7.3.3.2.2.1 項）。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

IWC1999 規準での中央判定による標的病変の SPD の最大縮小率を症例ごとに検討した。

第 I 相部分と第 II 相部分の有効性解析対象集団 23 例のうち，プララトレキサート投与後の CT 画像が存在しない第 II 相部分の 2 例を除く 21 例が対象となった。標的病変の SPD が縮小した症例の割合は 66.7%（14/21 例）であった。一方, 標的病変の SPD が増大した症例の割合は 33.3%（7/21 例）であった（第 2.7.3.3.2.2.1 項）。

プララトレキサート投与後に標的病変の SPD の縮小が認められた被験者の割合はいずれの試験も同程度（PDX-008 試験：76%，PDX-JP1 試験：66.7%）であり，両試験の結果は類似していた。

4.2.2.2.2　　奏効期間

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

IWC1999 規準での中央判定に基づき, Kaplan-Meier 法により推定した奏効例 32 例の奏効期間の中央値は 306 日（10.1 ヵ月）（95%信頼区間：103 日～推定不能）であり，範囲は 1～673 日であった。また，このうち 14 例は 6 ヵ月を超えて奏効が持続した。（第 2.7.3.3.2.2.2 項）。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

IWC1999 規準での中央判定に基づき，Kaplan-Meier 法により推定した第 II 相部分の奏効例 9 例の奏効期間の中央値はデータカットオフ時点で未達であり，範囲は 1～358 日であった。第 I 相部分と第 II 相部分を合計した奏効例 11 例の奏効期間の中央値も未達であり，範囲は 1～503 日であった。また，第 II 相部分の奏効例 9 例及び第 I 相部分と第 II 相部分を合計した奏効例 11 例の奏効持続率は，奏効後 148 日時点でそれぞれ 57.1%及び 58.3%であった（第 2.7.3.3.2.2.2 項）。

いずれの試験においても，本剤により奏効が得られた被験者では一定期間の奏効持続が認められた。

4.2.2.2.3　　無増悪生存期間（PFS）

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

IWC1999 規準での中央判定に基づき，Kaplan-Meier 法により推定した有効性解析対象集団 109 例の PFS の中央値は 106 日（3.5 ヵ月）（95%信頼区間：51～146 日）であり，範囲は 1～726 日であった（第 2.7.3.3.2.2.3 項）。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

IWC1999 規準での中央判定に基づき，Kaplan-Meier 法により推定した第 II 相部分の有効性解析対象集団 20 例の PFS の中央値は 150.0 日（95%信頼区間：43.0～183.0 日）であった。第 I 相部分と第 II 相部分を合計した有効性解析対象集団 23 例の PFS の中央値は 169.0 日（95%信頼区間：43.0～－日）であった（第 2.7.3.3.2.2.3 項）。

いずれの試験においても PFS の中央値は 3 ヵ月を超えており，PDX-JP1 試験では約 5 ヵ月とより長い値を示した。

PTCL の先行治療による PFS 及び奏効割合との比較

造血器腫瘍では，被験者が初回治療以降，段階的に後治療を受ける場合，より後ろの段階に進むほど奏効が得にくくなり，PFS が短縮することが知られている（Alici 2006; Schein 1975; Sehouli 2002）。PDX-008 試験は被験者数が当該領域の試験としては比較的多く，中央値で 3 種類の先行治療を受けていた集団であったことから，これまでの先行治療での PFS の推移と本剤投与時に得られた PFS を比較することが可能であった。そこで，プララトレキサート及び本試験参加前に受けた先行治療による治療効果及び PFS を予備的に検討するレトロスペクティブな探索的解析を実施した。

3 レジメン以上の先行治療歴（全身療法）を有する被験者 57 例のデータを解析した結果，各治療を受けるにつれて PFS は短くなり，奏効割合の低下がみられた。その一方で，本剤投与時にはその傾向が逆転し，直近の先行治療に比べて PFS の上昇及び奏効割合の改善が示された。

PDX-008 試験で本剤を投与された全 109 例の PTCL 患者を対象として，PFS 及び奏効割合を直近の先行治療とを比較したところ，プララトレキサート投与時に PFS のわずかな改善が認められ，奏効割合に変化はみられなかった（第 2.7.3.3.2.2.3 項）。

4.2.2.2.4　　全生存期間（OS）

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

IWC1999 規準での中央判定に基づき，Kaplan-Meier 法により推定した有効性解析対象集団 109 例における OS の中央値は 14.5 ヵ月間（95%信頼区間：10.6～22.5 ヵ月）であり，範囲は 1.0～24.1 ヵ月であった（第 2.7.3.3.2.2.4 項）。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

IWC1999 規準での中央判定に基づき，Kaplan-Meier 法により推定した第 I 相部分と第 II 相部分を合計した有効性解析対象集団 23 例の OS の中央値はデータカットオフ時点で未達であり，生存率はプララトレキサート投与開始後 295 日時点で 69.2%であった（第 2.7.3.3.2.2.4 項）。

いずれの試験においても，一定期間生存が維持されたことが示された。

本剤による奏効と生存期間の関連性

IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効と生存期間の関連性について，奏効例の非奏効例に対する相対死亡リスク（ハザード比）を算出し検討した。PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験ともに，奏効例では非奏効例と比較して死亡リスクが低下することが示された。

また，PDX-008 試験の治験責任医師の評価に基づく検討結果から，プララトレキサートによる奏効が得られた時期に関わらず，生存期間の延長との強い関係が示唆された。PDX-JP1 試験では IWC1999 規準での中央判定による奏効例と非奏効例の OS について，それぞれ Kaplan-Meier 法により推定値を算出した結果，非奏効例の OS の中央値 277.0 日に対し奏効例での OS の中央値は未達であったことから，奏効例での推定生存期間がより長いことが示唆された（第 2.7.3.3.2.2.4 項）。

4.3　外国臨床成績の日本人患者集団への外挿

日本人患者集団でのプララトレキサートの有効性，安全性及び薬物動態を評価する上で，これらの海外臨床試験成績を用いることについて以下の点を考察したところ，いずれに関しても国内外で大きく異なることはなく，類似した臨床試験成績が得られたことから，既に得られている海外臨床試験の成績を用いることは妥当であると考えた（第 2.7.3.3.2.3 項）。

1) 日本人患者と外国人患者での本剤の薬物動態が類似していること
2) 再発又は難治性の PTCL の治療の現状に国内外で重大な差が認められないこと
3) 本剤の有効性及び安全性の根拠となる国内外で実施した試験のデザイン，評価方法及び試験結果に重大な差が認められないこと

4.4　用法・用量の設定

悪性リンパ腫患者に対する本剤の推奨用法・用量の決定を目的として実施された海外第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）では，当初，固形癌（NSCLC）患者を対象とした海外試験で検討された投与スケジュール［135 mg/m^2 を週 1 回静脈内投与（1 時間），隔週投与］が用いられ，以下の所見が認められた。

- 触知可能な病変を有する被験者の多くで，投与 7 日目までに著しい腫瘍縮小を認めたが，投与 15 日目までには腫瘍がベースラインの大きさまで再増殖した。

- ホモシステイン（Hcy）及びメチルマロン酸（MMA）が高値を示す被験者で Grade 3～4 の口内炎が認められた。葉酸及びビタミン B_{12} の補充投与を行うと Hcy 及び MMA が低下し，プララトレキサートの再投与による口内炎の再発はみられなかった。

これらの所見に基づき，本剤の減量，より頻回な投与，ビタミン B_{12} 及び葉酸の併用が望ましいと判断され，新たな用法・用量を設定した第 I 相部分が実施された。その結果，ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下での本剤の推奨用法・用量は 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与であることが示された。

続いて，当該用法・用量を用いて海外第 II 相試験（PDX-008 試験）が実施され，再発又は難治性の PTCL に対し，本剤の有効性及び安全性が示された。

以上の海外試験成績を基に，日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）の第 I 相部分では 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与より開始し，第 1 サイクル中の DLT 発現状況により安全性を確認した。この結果，日本人再発又は難治性の PTCL 患者においても海外試験と同様，推奨用法・用量が 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与であることが示され，第 II 相部分へ移行した。第 II 相部分では，IWC1999 規準での中央判定による奏効割合は 45.0%（9/20 例）（90%信頼区間：25.9%～65.3%）であり，二項検定により本剤の真の奏効割合が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（p<0.001）。

PDX-JP1 試験にて，投与中止に至った有害事象は第 I 相部分で 33.3%（1/3 例，1 件），第 II 相部分では 22.7%（5/22 例，6 件）に発現し，減量に至った有害事象は第 I 相部分で 33.3%（1/3 例，1 件），第 II 相部分では 27.3%（6/22 例，6 件）に発現したが，試験全体として本剤の 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与の安全性プロファイルは許容可能なものであった。

以上のことから，本剤の申請用法・用量を「通常，成人にはプララトレキサートとして 1 日 1 回 30 mg/m^2（体表面積）を 3～5 分間かけて週 1 回静脈内投与する。これを 6 週連続で行い，7 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

なお，PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験ともに高度腎機能障害を有する患者は対象としなかったことから，これらの臨床試験では高度腎機能障害を有する再発又は難治性の PTCL 患者での本剤投与の経験はないが，米国での迅速承認時に実施が求められた腎機能障害患者対象の海外第 I 相試験（PDX-019 試験，第 5.3.3.3.1 項）の成績を基に，2016 年 5 月に本剤の米国添付文書が改訂された。この改訂により，高度腎機能障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満）での推奨用量を 15 mg/m^2/週とする旨の記載が追加された。

米国での対応を受け，日本での申請用法・用量でも高度腎機能障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満）における推奨用量を 15 mg/m^2/週とする予定である。

4.5　有効性の結論

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）にて，ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下で本剤 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与を 1 サイクル 7 週間として繰り返す投与スケジュールにて，IWC1999 規準での中央判定による奏効割合は，それぞれ 29%（95%信頼区間：21%～39%）及び 45.0%（p<0.001，90%信頼区間：25.9～65.3%）

であり，信頼区間の下限が各試験で設定した閾値奏効割合（15%及び 10%）を上回ったことから，本剤の有効性が示された。

両試験ともに，奏効例の多くが第 1 サイクル中（本剤投与開始から 7 週間以内）に奏効を示した。また，Kaplan-Meier 法により推定した奏効例の奏効期間から，いずれの試験でも本剤による奏効が一定期間持続することが示された。奏効期間の最大値は，PDX-008 試験では 673 日，PDX-JP1 試験では 503 日であった。また，PDX-008 試験では奏効例の約半数が 6 ヵ月を超えて奏効が持続した。

奏効割合を性別，年齢別，病型別，これまで実施した全身療法の数別及び直近の先行治療に対する最良治療効果別に解析した結果，PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験ともに，予後不良あるいは治療抵抗性の因子を有する集団（年齢 65 歳以上，先行治療歴レジメン数が 3 又は 4 以上，直近治療による治療効果が SD/PD）を含む，どの部分集団においても一定の奏効割合が認められた。PDX-008 試験では，先行治療歴レジメン数が CHOP 療法の 1 レジメンのみであった被験者で 47%（7/15 例），PDX-JP1 試験では，先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数「1」の被験者で 75.0%（3/4 例）と高い奏効割合を示した。PDX-008 試験では他の病型に比べて血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の奏効割合が低かったが，PDX-JP1 試験では当該病型と他の病型の奏効割合は同じ程度であり，差は認められなかった。

Kaplan-Meier 法により推定した PFS では，両試験ともに中央値が 3 ヵ月を超えており，PDX-JP1 試験では約 5 ヵ月とより長い値を示した。PDX-008 試験で実施した各先行治療及び本剤による治療効果に関するレトロスペクティブな探索的解析では，先行治療を重ねるほど，後で使用された先行治療は PFS が短くなり，奏効割合が低下する傾向が認められたが，本剤投与時にはこの傾向に歯止めがかかり，本剤の直前に使用した先行治療に比べて PFS の改善及び奏効割合の上昇が示唆された。

Kaplan-Meier 法により推定した OS により，いずれの試験においても一定期間生存が維持されたことが示された（PDX-008 試験：中央値 14.5 ヵ月間，PDX-JP1 試験：データカットオフ時点で中央値未達）。また，両試験ともに，奏効例の非奏効例に対する相対死亡リスクは低かった。PDX-JP1 試験では，非奏効例の OS の中央値 277.0 日に対し，奏効例の OS の中央値は未達であったことから，奏効例での推定生存期間がより長いことが示唆された。

ベースライン時及び本剤投与後の標的病変の SPD についてベースラインからの最大縮小率を検討した結果，PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験ともに約 6 割の被験者で標的病変の縮小が認められた。

このように，本剤は再発又は難治性の PTCL 患者に対する優れた有効性を示し，有望な治療選択肢の 1 つであることが示唆された。

5　安全性の概括評価

5.1　安全性の評価に用いた臨床試験

本申請資料の安全性評価では本申請の評価資料に含めた再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験，第 5.3.5.2.1 項）及び海外第 II 相試験（PDX-008 試験，第 5.3.5.2.2 項）の安全性データを主に用いて検討した。

その他，ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下でのプララトレキサート投与の心電図（QT/QTc 間隔）への影響を検討した海外第 I 相試験（PDX-007 試験，第 5.3.3.2.1 項）及び腎機能のプララトレキサートの薬物動態及び安全性に及ぼす影響を検討した海外第 I 相試験（PDX-019 試験，第 5.3.3.3.1 項）から得られた安全性データを参考資料として含めた。

5.2　安全性の評価方法

安全性の評価方法について，海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）との間で，因果関係判定のカテゴリーが異なっていた（第 2.7.4.1.1.2 項）。PDX-008 試験では，「関連なし」，「関連あるかもしれない」，「多分関連あり」及び「明らかに関連あり」の 4 段階の判定であったのに対し，PDX-JP1 試験では「関連なし」及び「関連あり」の 2 段階の判定であったが，いずれの試験でも「関連なし」以外の有害事象を副作用として取り扱ったため，集計上，影響はなかった。

症例報告書に記載された有害事象名は，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）によりコーディングして集計した。

有害事象の重症度については National Cancer Institute（NCI）- Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver. 3.0 を用いて判定した。

5.3　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は，いずれの試験もプララトレキサートが 1 回以上投与された被験者とし，PDX-008 試験では 111 例，PDX-JP1 試験では 25 例が対象となった。

5.4　安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン時のその他の特性

評価資料に含めた PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の安全性解析対象集団での人口統計学的特性及びベースライン時のその他の特性（性別，年齢，先行治療歴，病型分類等）について検討し，その内容については第 2.7.4.1.3 項に記載した。

5.5　全般的な曝露状況

PDX-008 試験での本剤の投与サイクル数［平均値±標準偏差，中央値（最小値～最大値），以下同様］は 3.0±3.0，2.0（1～14），総投与回数は 14.0±16.5 回，7.0 回（1～74 回），総投与量は 384.0±447.4 mg/m^2，207.9 mg/m^2（26.7～2108.8 mg/m^2）であった。投与期間の平均値は 121 日，中央値（範囲）は 70 日（1～696 日）であった。

PDX-JP1 試験での第 I 相部分と第 II 相部分の合計では，プララトレキサートの投与サイクル数［平均値±標準偏差，中央値（最小値～最大値），以下同様］は 3.4±3.1，2.0（1～11），総投与回数は 14.5±15.9 回, 7.0 回（1～49 回）, 総投与量は 410.0±465.9 mg/m^2, 160.0 mg/m^2（30～1440 mg/m^2），投与期間は 145.9±152.9 日，81.0 日（12～547 日）であった。平均投与量の区分別では「10 mg/m^2 超 20 mg/m^2 以下」が 14/25 例（56.0%）及び「20 mg/m^2 超 30 mg/m^2 以下」が 11/25 例（44.0%），投薬率は 72.42±16.79%，66.70%（50.0～100.0%）であった。

5.6　安全性の評価結果

5.6.1　有害事象の要約

5.6.1.1　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

有害事象は全例（100%）に発現した。副作用は 106 例（95%）に発現した。

発現した有害事象の最大重症度が Grade 3 であった被験者がもっとも多く，47 例（42%）であった。次いで，Grade 4 が 35 例（32%），Grade 2 が 24 例（22%）及び Grade 1 が 5 例（5%）であった。

発現した副作用の最大重症度が Grade 3 であった被験者がもっとも多く，42 例（38%）であった。次いで，Grade 4 が 29 例（26%），Grade 2 が 24 例（22%）及び Grade 1 が 11 例（10%）であった。

重篤な有害事象を発現した被験者は 51 例（46%）であった（うち被験者 1 例はデータカットオフ日以降に情報が得られたため，要約には含まれていない）。このうち，重篤な副作用を発現した被験者は 28 例（25%）であった。

投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 26 例（23%）であった。

試験期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 8 例（7%）であった。

有害事象発現状況の要約を表 2.5.5 - 1 に示した。

表 2.5.5 - 1　有害事象発現状況の要約（PDX-008 試験）

	安全性解析対象集団（111 例）	
	例	(%)
有害事象発現例数	111	(100)
副作用発現例数	106	(95)
発現した有害事象の最大重症度		
Grade 1	5	(5)
Grade 2	24	(22)
Grade 3	47	(42)
Grade 4	35	(32)
発現した副作用の最大重症度		
Grade 1	11	(10)
Grade 2	24	(22)

	安全性解析対象集団（111 例）	
	例	(%)
Grade 3	42	(38)
Grade 4	29	(26)
重篤な有害事象発現例数	50	(45)
重篤な副作用発現例数	28	(25)
投与中止に至った有害事象発現例数	26	(23)
試験期間中又は最終投与終了後 30 日以内の死亡例	8	(7)

引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 12.3, Table 12.4

5.6.1.2　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

有害事象及び副作用は，第 I 相部分と第 II 相部分の合計で，いずれも全例 100.0%（25/25 例）に発現した。

死亡は，第 II 相部分の 1 例のみ（4.5%，1/22 例）であった。

重篤な有害事象は，第 I 相部分で 33.3%（1/3 例），第 II 相部分で 50.0%（11/22 例）及び第 I 相部分と第 II 相部分の合計では 48.0%（12/25 例）に発現した（以下同順）。

投与中止に至った有害事象は 33.3%（1/3 例），22.7%（5/22 例）及び 24.0%（6/25 例），投与中断に至った有害事象は 66.7%（2/3 例），90.9%（20/22 例）及び 88.0%（22/25 例），減量に至った有害事象は 33.3%（1/3 例），27.3%（6/22 例）及び 28.0%（7/25 例）に発現した。

有害事象発現状況の要約を表 2.5.5 - 2 に示した。

表 2.5.5 - 2　有害事象発現状況の要約（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団

	第Ⅰ相 (3例)	第Ⅱ相 (22例)	合計 (第Ⅰ相＋第Ⅱ相) (25例)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
有害事象(TEAE)発現症例	3 (100.0)	22 (100.0)	25 (100.0)
副作用発現症例	3 (100.0)	22 (100.0)	25 (100.0)
死亡	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
重篤な有害事象発現症例	1 (33.3)	11 (50.0)	12 (48.0)
投与中止に至った有害事象発現症例	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
投与中断に至った有害事象発現症例	2 (66.7)	20 (90.9)	22 (88.0)
減量に至った有害事象発現症例	1 (33.3)	6 (27.3)	7 (28.0)

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 12.2 1

5.6.2　比較的よく見られる有害事象

有害事象の分析では，以下の類似事象を再区分した際の集計も実施した。本項では再区分した際の結果を示す。

PDX-008 試験での各区分に含めた有害事象の基本語を表 2.5.5 - 3 に示す。PDX-JP1 試験でも PDX-008 試験の基準に基づき再区分を実施した。PDX-JP1 試験での読み替え対応表は PDX-JP1 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）表 16.2.7-4 に示している。

再区分した事象

- 肝機能検査異常（Grouped）
- 粘膜の炎症（Grouped）
- 血小板減少症（Grouped）
- 浮腫（Grouped）
- 口内乾燥（Grouped）
- 消化不良（Grouped）
- 嚥下痛（Grouped）
- そう痒症（Grouped）
- 貧血（Grouped）
- 食欲不振（Grouped）
- 低カリウム血症（Grouped）
- 好中球減少症（Grouped）
- 白血球減少症（Grouped）

表 2.5.5 - 3　　類似有害事象のグループ化規準（PDX-008 試験）

類似有害事象の区分	区分に含めた事象（基本語）
肝機能検査異常（Grouped）	肝機能検査異常，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，トランスアミナーゼ上昇
粘膜の炎症（Grouped）	粘膜の炎症，口内炎，出血性口内炎，肛門の炎症，腟の炎症，直腸粘膜炎*，食道炎，口腔内潰瘍形成，口腔粘膜紅斑，咽頭の炎症，咽頭炎，歯肉炎，亀頭包皮炎
血小板減少症（Grouped）	血小板減少症，血小板数減少
浮腫（Grouped）	浮腫，末梢性浮腫，圧痕浮腫
口内乾燥（Grouped）	口内乾燥，口唇乾燥，咽喉乾燥
消化不良（Grouped）	消化不良，胃炎，胃食道逆流性疾患
嚥下痛（Grouped）	嚥下痛，食道痛
そう痒症（Grouped）	そう痒症，全身性そう痒症
貧血（Grouped）	貧血，ヘモグロビン減少
食欲不振（Grouped）	食欲不振，食欲減退
低カリウム血症（Grouped）	低カリウム血症，血中カリウム減少
好中球減少症（Grouped）	好中球減少症，好中球数減少
白血球減少症（Grouped）	白血球減少症，白血球数減少

*: 下層語
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Section 9.7.1.2

5.6.2.1　　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

有害事象は 111 例全例に発現した。25%を超えた有害事象は，「粘膜の炎症（Grouped）」が 71%（79/111 例），「悪心」が 41%（46/111 例），「血小板減少症（Grouped）」が 41%（45/111 例），「疲労」が 36%（40/111 例），「貧血（Grouped）」が 34%（38/111 例），「便秘」が 34%（38/111 例），「発熱」が 34%（38/111 例），「浮腫（Grouped）」が 31%（34/111 例），「咳嗽」が 29%（32/111 例），「鼻出血」が 26%（29/111 例），「好中球減少症（Grouped）」が 25.2%（28/111 例），「嘔吐」が 25.2%（28/111 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 74%（82/111 例）の被験者で発現した。最大重症度が Grade 3 であった被験者は 47 例（42%），Grade 4 であった被験者は 35 例（32%）であった。Grade 3 の有害事象のうち，発現頻度 10%以上の事象は「粘膜の炎症（Grouped）」が 18%（20/111 例），「貧血（Grouped）」が 16%（18/111 例），「血小板減少症（Grouped）」及び「好中球減少症（Grouped）」が各 14%（15/111 例）であった。Grade 4 の有害事象のうち，発現頻度 10%以上の事象は「血小板減少症（Grouped）」19%（21/111 例）のみであった。

副作用は 106 例（95%）の被験者に発現した。発現頻度が 25%を超えた副作用は，「粘膜の炎症（Grouped）」が 68%（76/111 例），「血小板減少症（Grouped）」が 40%（44/111 例），「悪心」が 33%（37/111 例），「貧血（Grouped）」が 32%（36/111 例），「疲労」が 30%（33/111 例）であった。Grade 3 以上の副作用は 64%（71/111 例）の被験者で発現した。最大重症度が Grade 3 であった被験者は 42 例（38%），Grade 4 であった被験者は 29 例（26%）であった。Grade 3 の副作用のうち，発現頻度 10%以上の副作用は「粘膜の炎症（Grouped）」が 18%（20/111 例），「血小板減少症（Grouped）」及び「好中球減少症（Grouped）」が各 14%（16/111 例），並びに「貧血（Grouped）」が 14%（15/111 例）であった。Grade 4 の副作用のうち，発現頻度 10%以上の事象は「血小板減少症（Grouped）」17%（19/111 例）のみであった。

5.6.2.2　　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

有害事象は 25 例全例に発現した。発現頻度 25%を超えた有害事象は，「粘膜の炎症（Grouped）」が 88.0%（22/25 例），「血小板減少症（Grouped）」が 68.0%（17/25 例），「肝機能検査異常（Grouped）」が 64.0%（16/25 例），「貧血（Grouped）」が 60.0%（15/25 例），「リンパ球減少症（Grouped）」が 56.0%（14/25 例），「好中球減少症（Grouped）」，「白血球減少症（Grouped）」及び「発熱」が各 44.0%（11/25 例），「倦怠感」及び「鼻咽頭炎」が各 36.0%（9/25 例）並びに「悪心」，「発疹」及び「嘔吐」が各 28.0%（7/25 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 96%（24/25 例）の被験者で発現した。最大重症度が Grade 3 であった被験者は 14 例（56.0%），Grade 4 であった被験者は 9 例（36.0%）であった。Grade 3 の有害事象のうち，発現頻度 20%以上の事象は「血小板減少症（Grouped）」が 32.0%（8/25 例），「リンパ球減少症（Grouped）」が 24.0%（6/25 例），「粘膜の炎症（Grouped）」及び「白血球減少症（Grouped）」が各 20.0%（5/25 例）であった。Grade 4 の有害事象は，「リンパ球減少症（Grouped）」が 28.0%（7/25 例）で最も多く，他の事象は 1～2 例の発現であった。Grade 5 の有害事象は，「肺炎」による死亡の 1 例（4.0%，1/25 例）のみであった。

副作用は 25 例全例に発現した。発現頻度が 25%を超えた副作用は，「粘膜の炎症（Grouped）」が 84.0%（21/25 例），「肝機能検査異常（Grouped）」及び「血小板減少症（Grouped）」が各 64.0%（16/25 例），「貧血（Grouped）」が 60.0%（15/25 例），「リンパ球減少症（Grouped）」が 52.0%（13/25 例），「好中球減少症（Grouped）」及び「白血球減少症（Grouped）」が各 44.0%（11/25 例）並びに「発熱」及び「鼻咽頭炎」が各 28.0%（7/25 例）であった。Grade 3 以上の副作用は 92%（23/25 例）の被験者で発現した。最大重症度が Grade 3 であった被験者は 15 例（60.0%），Grade 4 であった被験者は 8 例（32.0%）であった。Grade 3 の副作用のうち，発現頻度 20%以上の副作用は「血小板減少症（Grouped）」が 32.0%（8/25 例），「粘膜の炎症（Grouped）」，「リンパ球減少症（Grouped）」及び「白血球減少症（Grouped）」が各 20.0%（5/25 例）であった。Grade 4 の副作用は，「リンパ球減少症（Grouped）」が 28.0%（7/25 例）で最も多く，他の事象は 1～2 例の発現であった。

5.6.3　死亡例

5.6.3.1　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

プララトレキサート投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 8 例（7%）であった。1 例を除き，死因は PTCL の病勢進行であった。1 例の被験者（6[redacted] 歳，男性）は重篤な有害事象として，「尿路感染」及び「腹痛」（それぞれ投与開始後 63 日に発現），「好中球減少性発熱（基本語：発熱性好中球減少症）」及び「口腔粘膜炎（基本語：口内炎）」（それぞれ投与開始後 82 日に発現）並びに心肺停止（投与開始後 96 日に発現）を発現し，プララトレキサートの最終投与後 19 日に死亡した。治験責任医師は，心肺停止のプララトレキサート投与との関連性を完全には否定できず，因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。

5.6.3.2　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

死亡は第 II 相部分の 1 例のみであった。当該被験者（7[redacted] 歳，男性）は，Grade 5 の重篤な有害事象「肺炎」により死亡に至った。当該有害事象は原疾患の肺浸潤によるものと判断されたため，プララトレキサートとの因果関係は「関連なし」とされた。

5.6.4　その他の重篤な有害事象

5.6.4.1　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

重篤な有害事象は 51 例（46%）に発現した。なお，被験者 1 例で報告された重篤な有害事象はデータカットオフ日以降に情報が得られたため，集計表には含まれていない。

4 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象は「発熱」（8 例，7%），「粘膜の炎症（Grouped）」（6 例，5%），「発熱性好中球減少症」及び「敗血症」（各 5 例，5%）並びに「脱水」及び「呼吸困難」（各 4 例，4%）であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4-14）。

重篤な副作用は 28 例（25%）に発現した。

3 例以上の被験者で発現した重篤な副作用は「粘膜の炎症（Grouped）」（6 例，5%），「発熱」（5 例，5%），「発熱性好中球減少症」（4 例，4%）及び「血小板減少症（Grouped）」（3 例，3%）であった。

本剤投与期間中又は最終投与後 30 日以内に発現した重篤な副作用（類似事象を再区分した場合）の発現状況を表 2.5.5 - 4 に示した。

表 2.5.5 - 4　　重篤な副作用の発現状況（PDX-008 試験，類似事象を再区分した場合）

	安全性解析対象集団				
	（111 例）				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	計
	例　(%)	例　(%)	例　(%)	例　(%)	例　(%)
発現例数	1　(1)	6　(5)	12　(11)	9　(8)	28　(25)
粘膜の炎症（Grouped）	0　(0)	0　(0)	4　(4)	2　(2)	6　(5)
発熱	1　(1)	4　(4)	0　(0)	0　(0)	5　(5)
発熱性好中球減少症	0　(0)	0　(0)	4　(4)	0　(0)	4　(4)
血小板減少症（Grouped）	0　(0)	0　(0)	0　(0)	3　(3)	3　(3)
帯状疱疹	0　(0)	0　(0)	2　(2)	0　(0)	2　(2)
好中球減少症（Grouped）	0　(0)	1　(1)	1　(1)	0　(0)	2　(2)
肺炎	0　(0)	1　(1)	1　(1)	0　(0)	2　(2)
敗血症	0　(0)	0　(0)	0　(0)	2　(2)	2　(2)
心肺停止	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
呼吸困難	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
鼻出血	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
擦過傷	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
疲労	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
悪心	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
疼痛	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
汎血球減少症	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
肛門周囲紅斑	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
肺臓炎	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
肺塞栓症	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
皮膚潰瘍	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
腫瘍崩壊症候群	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
上気道感染	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
尿路感染	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
嘔吐	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 14.3.2.1.6

5.6.4.2　　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

重篤な有害事象は，第 I 相部分で 1 例（1/3 例，33.3%），第 II 相部分で 11 例（11/22 例，50.0%），第 I 相部分と第 II 相部分の合計では 12 例（12/25 例，48.0%）に発現した。

2 例以上の被験者で発現がみられた重篤な有害事象は「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」及び「発熱性好中球減少症」で，いずれも第 II 相部分で発現した（第 2.7.4 項，表 2.7.4-16）。他の事象はいずれも 1 例の発現であった。重篤な有害事象を発現した 12 例のうち，重篤な有害事象により 5 例がプララトレキサート投与を中止し（第 I 相で 1 例，第 II 相で 4 例），6 例がプララトレキサート投与を中断した（第 I 相部分で 1 例，第 II 相部分で 5 例）。

重篤な副作用は，第 I 相部分で 1 例（1/3 例，33.3%），第 II 相部分では 7 例（7/22 例，31.8%），第 I 相部分と第 II 相部分の合計で 8 例（8/25 例，32.0%）に発現した。

2 例以上の被験者で発現がみられた重篤な副作用は「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」及び「発熱性好中球減少症」であった。

第 I 相部分及び第 II 相部分で発現した重篤な副作用の発現状況を表 2.5.5 - 5 に示した。

表 2.5.5 - 5　　重篤な副作用の発現状況（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団

	第Ⅰ相 (3例) 例数 (%)	第Ⅱ相 (22例) 例数 (%)	合計 (第Ⅰ相＋第Ⅱ相) (25例) 例数 (%)
発現例数	1 (33.3)	7 (31.8)	8 (32.0)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	3 (13.6)	4 (16.0)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
敗血症	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	2 (9.1)	3 (12.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
血小板減少症	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
薬疹	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)

MedDRA ver. 18.1
引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 12.3-2

5.6.5　その他の重要な有害事象

5.6.5.1　　投与中止に至った有害事象

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

投与中止に至った有害事象は，26 例（23%）の被験者で発現した。投与中止に至った有害事象で最も多く発現した事象は「粘膜の炎症」であり，7 例に発現した。次いで多く発現した事象は「血小板減少症」（4 例），「好中球減少症」（2 例）であった。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

投与中止に至った有害事象は，第 I 相部分で 1 例（1/3 例，33.3%）に 1 件，第 II 相部分では 5 例（5/22 例，22.7%）に 6 件発現した。プララトレキサートとの因果関係はいずれも「関連あり」と判断された。このうち 4 例 4 件（敗血症，発熱性好中球減少症，口内炎及び腎機能障害が各 1 件）は安全性フォローアップ期間（プララトレキサート最終投与後 30 日±7 日）に回復が確認され，残りの 3 例 3 件（薬疹，腹膜炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 1 件）は安全性フォローアップ期間終了後に回復が確認された（重複集計）。

5.6.5.2　　減量に至った有害事象

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

減量に至った有害事象は，35 例（32%）の被験者で発現した。

減量に至った有害事象の大半は「粘膜の炎症（Grouped）」であり，25 例（23%）の被験者で発現した。減量に至ったその他の有害事象はいずれも被験者の 1～2 例での発現であった。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

減量に至った有害事象は，第 I 相部分で 1 例（1/3 例，33.3%）に 1 件，第 II 相部分では 6 例（6/22 例，27.3%）に 6 件発現した。

口内炎 6 件及び皮膚潰瘍 1 件が発現し，いずれもプララトレキサートとの因果関係は「関連あり」と判断され，投与中止には至らず回復が確認された。ただし，口内炎により減量した 1 例（被験者番号 JP1-[redacted]-07）は，回復後に再び口内炎が発現し，投与中止に至った。

5.6.5.3　　投与中断に至った有害事象

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

投与中断に至った有害事象は，76 例（68%）の被験者で発現した。

投与中断に至った有害事象の大半は「粘膜の炎症（Grouped）」であり，46 例（41%）の被験者で発現した。次いで多かった投与中断に至った有害事象は，「血小板減少症（Grouped）」（28 例，25%），「好中球減少症（Grouped）」（14 例，13%）の順であった。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

投与中断に至った有害事象は，第 I 相部分で 2 例（2/3 例，66.7%），第 II 相部分では 20 例（20/22 例，90.9%）に発現した。

最も多く認められた投与中断に至った有害事象は，「口内炎」（14/25 例，56.0%）であり，次いで「血小板減少症」（5/25 例，20%），「好中球減少症」及び「血小板数減少」（4/25 例，16.0%），「倦怠感」（3/25 例，12.0%）が多く，他の事象は第 I 相部分と第 II 相部分の合計で 1～2 例の発現であった。

5.6.5.4　　血液毒性（骨髄抑制）

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

PDX-008 試験で発現した主な血液毒性（発現頻度 10%以上）は，「血小板減少症（Grouped）」（45 例，41%），「貧血（Grouped）」（38 例，34%），「好中球減少症（Grouped）」（28 例，25%），「白血球減少症（Grouped）」（12 例，11%）であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 10）。これらのほとんどがプララトレキサートとの因果関係が否定できないものであり，副作用として報告されたものは，「血小板減少症（Grouped）」（44 例，40%），「貧血（Grouped）」（36 例，32%），「好中球減少症（Grouped）」（27 例，24%），「白血球減少症（Grouped）」（12 例，11%）であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 11）。

発現した血液毒性の有害事象（因果関係は問わない）で Grade 3 以上の事象は，「血小板減少症（Grouped）」（36 例，32%），「好中球減少症（Grouped）」（24 例，22%），「貧血（Grouped）」（20 例，18%），「白血球減少症（Grouped）」（8 例，7%）であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 10）。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

PDX-JP1 試験で発現した主な血液毒性（発現頻度 10%以上）は，「血小板減少症（Grouped）」（17 例，68.0%），「貧血（Grouped）」（15 例，60.0%），「リンパ球減少症（Grouped）」（14 例，56.0%），「好中球減少症（Grouped）」及び「白血球減少症（Grouped）」（各 11 例，44.0%）であった。これらの多くはプララトレキサートとの因果関係が否定できないものであり，副作用として報告されたものは，「血小板減少症（Grouped）」（16 例，64.0%），「貧血（Grouped）」（15 例，60.0%），「リンパ球減少症（Grouped）」（13 例，52.0%），「好中球減少症（Grouped）」及び「白血球減少症（Grouped）」（各 11 例，44.0%）であった。

発現した血液毒性の有害事象（因果関係は問わない）で Grade 3 以上の事象は，「リンパ球減少症（Grouped）」（13 例，48.0%），「血小板減少症（Grouped）」（10 例，40.0%），「白血球減少症（Grouped）」（7 例，28.0%），「好中球減少症（Grouped）」（6 例，24.0%），「貧血（Grouped）」（5 例，20.0%）であった。

5.6.5.5　　粘膜の炎症

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

「粘膜の炎症（Grouped）」を発現した被験者は 79 例（71%）であった。このうち，Grade 3 以上の「粘膜の炎症（Grouped）」を発現した被験者は 24 例（22%）であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 10）。「粘膜の炎症（Grouped）」の詳細（基本語）は，「口内炎」76 例（68%），「粘膜の炎症」10 例（9%），「咽頭の炎症」4 例（4%），「食道炎」3 例（3%），「亀頭包皮炎」2 例（2%）並びに「肛門の炎症」，「歯肉炎」，「口腔内潰瘍形成」，「口腔粘膜紅斑」及び「咽頭炎」各 1 例（1%）であっ

た（複数の事象を発現した被験者あり）。「粘膜の炎症（Grouped）」のほとんどはプララトレキサートとの因果関係が否定されなかった（76 例，68%）。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

「粘膜の炎症（Grouped）」を発現した被験者は 22 例（88.0%）であった。このうち，Grade 3 以上の「粘膜の炎症（Grouped）」を発現した被験者は 5 例（20.0%）であり，いずれも Grade 3 であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 12）。「粘膜の炎症（Grouped）」の詳細（基本語）は，「口内炎」21 例（84.0%），「歯肉炎」3 例（12.0%）並びに「咽頭炎」，「口腔内潰瘍形成」，「肛門の炎症」及び「亀頭包皮炎」各 1 例（4.0%）であった（複数の事象を発現した被験者あり）。「粘膜の炎症（Grouped）」のほとんどはプララトレキサートとの因果関係が否定されなかった（21 例，84.0%）。

5.6.5.6　　皮膚反応

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象は 71 例（64%）の被験者で発現した。最も多く発現した事象は「発疹」（17 例，15%）であり，次いで「そう痒症」（16 例，14%），「寝汗」（12 例，11%）の順で発現頻度が高かった。Grade 3 以上の事象は 7 例（6%）に発現した。いずれも Grade 3 の事象であり，その内訳は「皮膚潰瘍」及び「そう痒症」（各 2 例，2%）並びに「そう痒性皮疹」，「紅斑性皮疹」，「皮膚病変」及び「蕁麻疹」（各 1 例，1%）であった（複数の事象を発現した被験者あり，表 2.7.4 - 24）。皮膚関連副作用は 40 例（36%）の被験者で発現した。最も多く発現した副作用は「発疹」（12 例，11%）であり，次いで「そう痒症」（8 例，7%），「皮膚潰瘍」（6 例，5%）の順で発現頻度が高かった。Grade 3 以上の皮膚関連副作用は 6 例（5%）に発現した。いずれも Grade 3 の事象であり，複数の被験者で発現したものは「皮膚潰瘍」（2 例，2%）のみであった（複数の事象を発現した被験者あり，第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 25）。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象は 14 例（56.0%）の被験者で発現した。最も多く発現した事象は「発疹」（7 例，28.0%）であり，次いで「脱毛症」，「薬疹」，「皮膚乾燥」及び「そう痒症」が各 2 例（8.0%）に発現した。Grade 3 以上の事象は 3 例（12.0%）に発現した。いずれも Grade 3 の事象であり，その内訳は「薬疹」，「斑状丘疹状皮疹」及び「皮膚潰瘍」（各 1 例，4.0%）であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 26）。皮膚関連副作用は 10 例（40.0%）の被験者で発現した。最も多く発現した副作用は「発疹」（5 例，20.0%）であった。Grade 3 以上の皮膚関連副作用は 3 例（12.0%）に発現した。いずれも Grade 3 の事象であり，その内訳は「薬疹」，「斑状丘疹状皮疹」及び「皮膚潰瘍」（各 1 例，4.0%）であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 27）。

3)　臨床試験での重篤な皮膚関連有害事象報告

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 時点までに，悪性リンパ腫及び固形癌患者を対象としたプララトレキサートの全臨床試験において，689 例の被験者が本剤の投与を 1 回以上受け，安全性データが得られた。これら 689 例の被験者で器官別大分類が「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象（因果関係は問わない）を発現した被験者は 346 例（50%）であった。これらのうち発現頻度が高かった事象は，「脱毛症」（83 例，12%），「そう痒症」（51 例，7%）及び「発疹」（45 例，7%）であ

った。「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象の重症度の大半は軽度～中等度であった［Grade 1～2：319 例（46%），Grade 3：27 例（4%）］。プララトレキサートとの因果関係が否定されなかった皮膚関連有害事象，すなわち皮膚関連副作用を発現した被験者は 245 例（36%）であった。比較的発現頻度が高かった皮膚関連副作用は，「脱毛症」（69 例，10%），「剥脱性発疹」（35 例，5%）並びに「皮膚症」及び「発疹」（32 例，各 5%）であった。

Grade 3～5 の皮膚関連副作用は，23 例（3%）の被験者で認められた。2 例以上の被験者でみられた Grade 3～5 の皮膚関連副作用は，「皮膚疼痛」，「そう痒症」及び「皮膚潰瘍」が各 3 例（< 1%）並びに「剥脱性発疹」，「手掌・足底発赤知覚不全症候群」，「皮膚病変」及び「中毒性皮疹」が各 2 例（< 1%）であった。

Allos 社が実施した悪性リンパ腫及び固形癌患者を対象とした 6 つの臨床試験（PDX-02-078 試験，PDX-008 試験，PDX-009 試験，PDX-010 試験，PDX-99-053 試験及び PDX-011 試験）で，重要な皮膚関連有害事象（ただしこれらには重症度が Grade 3～5 に該当しないものも含まれていた）は 17 例の被験者で発現し，そのうち 2 例（Grade 5 の「剥脱性発疹」及び「全身落屑」を発現した被験者各 1 例）の転帰は死亡であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 28）。

5.6.5.7　　肝機能障害

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

「肝機能検査異常（Grouped）」を発現した被験者は 14 例（13%）であった。このうち，Grade 3 以上の「肝機能検査異常（Grouped）」を発現した被験者は 6 例（5%）であり，いずれも Grade 3 の事象であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 10）。「肝機能検査異常（Grouped）」のほとんどはプララトレキサートとの因果関係が否定されなかった（13 例，12%，第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 11）。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

「肝機能検査異常（Grouped）」を発現した被験者は 16 例（64.0%）であった。このうち，Grade 3 以上の「肝機能検査異常（Grouped）」を発現した被験者は 3 例（12.0%）であり，いずれも Grade 3 の事象であった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 10）。「肝機能検査異常（Grouped）」は全例がプララトレキサートとの因果関係が否定されなかった（第 2.7.4 項，表 2.7.4 - 11）。

5.6.5.8　　腫瘍崩壊症候群

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

PDX-008 試験では，「腫瘍崩壊症候群」が 2 例（2%）に発現した。重症度は Grade 2 及び Grade 3 が各 1 例であった。Grade 3 の腫瘍崩壊症候群はプララトレキサート投与開始後 51 日に発現し，重篤な有害事象として報告された。事象発現の 2 日前に直近のプララトレキサート投与が実施されており，治験責任医師は因果関係を「多分関連あり」と判定した。Grade 2 の事象はプララトレキサートとの因果関係は否定された。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

PDX-JP1 試験では，腫瘍崩壊症候群の発現はなかった。

3)　海外で実施されたその他の臨床試験

PDX-02-078 試験で，2 例の被験者で「腫瘍崩壊症候群」が発現した。1 例はプララトレキサート 46 mg/m^2 6/7 週投与例で（1/11 例），残る 1 例は 270 mg/m^2 2/4 週投与例（1/15 例）であった。このうち，270 mg/m^2 2/4 週投与例の 1 件はプララトレキサートとの因果関係が否定されない重篤な副作用として報告された。

5.6.6　部分集団及び特別な状況下における安全性

5.6.6.1　被験者背景の影響

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

有害事象の発現頻度は，各年齢層（65 歳未満と 65 歳以上）において同程度であった。65 歳未満の被験者に比べて 65 歳以上の被験者で 15%を超えて多く報告された有害事象は，「粘膜の炎症（Grouped）」（85% vs 63%，類似事象を再区分した集計）及び「鼻出血」（38% vs 20%）のみであった。

男女間で比較すると，有害事象の頻度に最も大きな性差が認められたのは，「血小板減少症」（男性：33% vs 女性：57%）及び貧血（男性：29% vs 女性：46%）であった。

白人患者と白人以外の患者との間で，有害事象の頻度に顕著な差は認められなかった。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

PDX-JP1 試験では 65 歳未満と 65 歳以上の被験者間で発現頻度が 2 倍以上の違いがみられた有害事象は，「貧血」（65 歳未満 14.3%，65 歳以上 72.2%，以下同順），「不眠症」（42.9%，16.7%）及び「倦怠感」（57.1%，27.8%）であった。

男女間で発現頻度が 2 倍以上の違いがみられた有害事象は，性別では「白血球減少症」（男性 17.6%，女性 37.5%，以下同順），「低カリウム血症」（17.6%，37.5%），「頭痛」（5.9%，37.5%），「発疹」（35.3%，12.5%）及び「発熱」（52.9%，25.0%）であった。

5.6.6.2　腎機能障害を有する患者での検討

腎機能障害を有する被験者に本剤を投与した際の安全性は，各重症度の腎機能障害を有する再発又は難治性の進行固形癌又は進行性リンパ腫・骨髄腫の患者を対象に検討した海外第 I 相試験（PDX-019 試験，第 5.3.3.3.1 項）の成績にて検討した。当該試験成績の概略は第 2.7.4.5.1.2 項に記載した。

プララトレキサートは開始用量として 30 mg/m^2（腎機能正常患者，軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者）又は 15 mg/m^2（高度腎機能障害患者）を週 1 回ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下で 6 週間連続投与し，その後 1 週間休薬する 1 サイクル 7 週間の投与を繰り返した。治験実施計画書で規定した減量規準に合致する場合，腎機能正常～中等度腎機能障害患者では 20 mg/m^2 まで，高度腎機能障害患者では 10 mg/m^2 まで減量可能とした。

全被験者（27 例）がプララトレキサート初回投与以後に発現した有害事象（TEAE）を 1 件以上発現し，そのうち 25 例（93%）は 1 件以上のプララトレキサートと関連あり（副作用）と判定された TEAE を発現した。腎機能の程度による TEAE の発現頻度は変わらなかった。

全体の 30%を超える被験者で発現した TEAE は,「口内炎」(24 例，89%),「貧血」(16 例，59%),「悪心」(16 例，59%),「疲労」(12 例，44%),「呼吸困難」(10 例，37%)，及び「便秘」(9 例，33%）であった。腎機能正常患者又は軽度若しくは中等度腎機能障害患者（コホート A～C）と比較して高度腎機能障害患者（コホート D）で発現頻度が高かった事象は「好中球減少症及び「血小板減少症」(各 3 例，50%）のみであった。主な副作用は,「口内炎」(23 例，83%),「悪心」(10 例，37%),「貧血」(7 例，26%）及び「疲労」(6 例，22%）であった。

Grade 3 又は Grade 4 の TEAE を発現した被験者は 23 例（85%）であり，このうち 19 例（70%）で発現した TEAE は治験責任医師により本剤と関連ありと判定された。

全体の 20%を超える被験者で発現した Grade 3 又は Grade 4 の TEAE は「口内炎」(15 例，56%）及び「貧血」(8 例，30%）であった。Grade 3 又は Grade 4 の TEAE の発現頻度はすべての群で 50%を超えており，高度腎機能障害患者では全例で Grade 3 又は Grade 4 の TEAE が発現したが，個々の事象の発現頻度にコホート間で差異はみられなかった。

重篤な TEAE を発現した被験者は 17 例（63%）で，このうち 12 例（44%）はプララトレキサートと関連のある重篤な TEAE を発現した。重篤な TEAE の発現頻度にコホート間で差はみられなかった。全体で最も多く発現した事象は「口内炎」(7 例，26%）であり，次いで「疾患進行」(5 例，19%）であった。

プララトレキサート最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 5 例であり，主な死因はすべて「疾患進行」であった。このうち腎機能正常患者 4 例及び軽度腎機能障害患者 1 例であった。腎機能正常患者の死亡例 1 例は重篤な有害事象である「内臓動脈虚血」を併発しており，治験責任医師はプララトレキサート投与との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。死亡と腎機能障害の程度に関連はみられなかった。

有害事象の発現によりプララトレキサートの投与を中止した被験者は 11 例（41%）であった。このうち 6 例ではプララトレキサートの投与と関連ありと判定された。

このように，高度腎機能障害患者に低用量（15 mg/m^2）のプララトレキサートを投与した結果，腎機能正常患者又は軽度若しくは中等度腎機能障害患者に 30 mg/m^2 を投与したときと TEAE の発現状況は大きく異ならなかった。また，PDX-019 試験で発現した TEAE はプララトレキサートを投与した他の臨床試験で認められた事象と同様であった（第 2.7.4.5.1.2 項)。

5.6.6.3　　肝機能障害を有する患者での検討

肝機能障害患者にプララトレキサートを投与した際の安全性を検討する試験は実施していない。

プララトレキサートの臨床試験では，投与後に肝機能検査異常の発現が認められている。肝機能検査異常が持続する場合は肝毒性が示唆され，プララトレキサートの投与中断や減量，投与中止が必要となる可能性がある。定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を観察することが推奨される。

5.6.6.4　　小児

これまでに実施されたプララトレキサートの海外臨床試験では 18 歳以上であることが，また，国内第 I/II 相試験では 20 歳以上であることが，適格基準として定められていた。したがって，プ

ララトレキサートの臨床試験には小児患者は含まれておらず，小児患者におけるプララトレキサートの安全性は確立されていない。また，特に幼若動物を使用した非臨床試験も実施されていない。

5.6.6.5　　妊婦及び授乳時の使用

プララトレキサートは，妊婦に投与したときに胎児に害を及ぼす可能性がある。プララトレキサートは，ラットにおいて妊娠 7～20 日目に 0.06 mg/kg/日以上を静脈内投与したとき，及びウサギにおいて妊娠 8～21 日目に 0.03 mg/kg/日以上を静脈内投与したときに胎児毒性を示した。プララトレキサートは，胎児奇形を引き起こさなかった。胚毒性の特徴として，早期又は全胚吸収による同腹児死亡，及び着床後胚損失が認められた。母体の無影響量及び母体生殖能の無影響量は，ラットで 0.03 mg/kg/日（0.18 mg/m^2/日），ウサギで 0.1 mg/kg/日（1.2 mg/m^2/日）と判断された（第 2.6.6.6 項）。妊婦を対象にしたプララトレキサートの臨床試験は，実施されていない。妊娠中の女性及び妊娠する可能性があるが避妊していない女性には，プララトレキサートを使用すべきではない。患者に対して妊娠しないように助言する必要がある。妊娠中にプララトレキサートが使用された場合又はプララトレキサート使用中に患者が妊娠した場合は，胎児に害が及ぶ可能性があることを患者に知らせなければならない。

プララトレキサート又はその代謝物がヒト乳汁中に排出されるか否かは，明らかになっていない。多くの薬物はヒト乳汁中に排出されることが確認されており，また授乳された乳児においてプララトレキサートによる重篤な副作用が発現する可能性があることから，乳児に対する授乳のベネフィットと，当該女性へのプララトレキサート治療のベネフィットを考慮したうえで，授乳を中止するか，プララトレキサート治療を継続／中止するかの決断を下さなければならない。

5.6.6.6　　長期投与時の安全性

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

本剤を投与された全被験者 111 例での本剤投与期間の中央値（範囲）は 70 日（1～696 日）であった。本剤の使用に伴う蓄積毒性のエビデンスは認められなかった。プララトレキサートの薬物動態は，反復投与サイクルを通して有意な変化を示さず，薬物の蓄積は認められなかった（第 2.7.2.3.3 項）。

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

本剤を投与された全被験者 25 例での本剤投与期間の中央値（範囲）は 81.0 日（12～547 日）であった。

本剤の使用に伴う蓄積毒性のエビデンスは認められなかった。プララトレキサートの薬物動態は，反復投与サイクルを通して有意な変化を示さず，薬物の蓄積は認められなかった（第 2.7.2.3.3 項）。

5.6.6.7　　過量投与，依存，反跳現象，又は薬物乱用

プララトレキサートの投与経路は静脈内投与のみであり，臨床では癌化学療法以外には使用されない。したがって，企図的過量投与が発生する可能性は非常に低い。ヒューマンエラーによって不注意による過量投与が引き起こされる可能性は否定できないが，一般に，細胞傷害性化学療法の静脈内投与により毒性が生じうることが知られており，通常は綿密な監視が行われることから，不注意による過量投与が発生する可能性は非常に低い。

過量投与が発生した場合，一般的な支持療法が推奨される。プララトレキサートの作用機序及びほかの葉酸代謝拮抗薬の臨床経験に基づき，迅速なロイコボリン投与，適切な輸液，及び尿のアルカリ化を考慮する。現在海外では本剤投与に関連する Grade 2 以上の口内炎の発症抑制又は重症度軽減に関するロイコボリンの効果を評価する臨床試験（SPI-FOL-14-201 試験）が進行中である。

過量投与時に予想される症状は，粘膜の炎症並びに骨髄抑制（主に血小板減少症，白血球減少症，好中球減少症，及び貧血）の重症化及び／又は期間延長である。

臨床又は非臨床において，プララトレキサートの著しい離脱症状又は反跳現象を示す所見は認められていない。プララトレキサートは，概ね週 1 回投与される化学療法剤であり，血漿中半減期が比較的短いため，離脱症状又は反跳現象が生じるような蓄積又は定常状態に達する可能性は低い。

プララトレキサートは，ある程度の毒性が認められる細胞傷害性化学療法であり，臨床診療において静脈内投与によってのみ投与され，多幸感や鎮静の作用は認められないため，乱用の可能性は極めて低い。

5.6.7　心電図及び QTc 間隔への潜在的影響

5.6.7.1　　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

PDX-008 試験では，プララトレキサート投与開始予定前 21 日以内に心電図が測定された。

2 例（2%未満）の被験者で，治験責任医師が臨床的意義ありと判断した心電図異常がスクリーニング時に認められた。被験者 019 は洞性頻脈を有してあり，おそらく左房異常と考えられた。この男性被験者で治験中に心臓関連の有害事象は認められなかった。被験者 093 は洞性頻脈を有しており，左前枝ブロックが認められた。この男性被験者は，治験中に失神，頻脈，頚動脈洞症候群，低血圧，及び起立性低血圧の有害事象が認められた。

5.6.7.2　　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団 25 例において，心電図がスクリーニング時「正常」から投与後に「異常」となった被験者はなかった。なお，プララトレキサート投与中止時及び最終投与 30 日後に「臨床的意義のない異常」となった被験者は各 1 例であった。

5.6.7.3　　海外第 I 相試験（PDX-007 試験）

NSCLC 患者を対象にした PDX-007 試験において，3～5 分又は 1 時間で 190 又は 230 mg/m^2 のプララトレキサートを隔週投与した 14 例の評価可能患者のサブグループを対象に，心拍数で補正した QT/QTc 評価が実施された。この NSCLC に対するプララトレキサートの用量（190～230 mg/m^2）は，PTCL に対して使用される用量（30 mg/m^2）に比べ高用量であった。

本試験で QTc 間隔が，薬剤誘発性不整脈リスクが懸念される閾値である 500 msec を超えた被験者は認められなかった。さらに，QTcF 間隔が 470 msec を超えた被験者も認められず，QTcF 間隔の絶対値が 450 msec を超えた被験者は 1 例のみであった。QTcF 間隔のベースライン時からの延長の絶対値が 30 msec を超えた被験者はいなかった。すべての用量コホートのデータを合わせると，投与終了時並びに投与終了後 1，3，及び 6 時間での投与前からの QTcF 間隔の平均変化の両側 90%信頼区間（それぞれ 4.9［2.0, 7.8］，4.2［0.9, 7.5］，1.5［−1.3, 4.4］及び 0.8［−1.6, 3.2］）において，すべての信頼区間の上限が 10 msec を下回ったため，10 msec 以上の平均変化が生じる可能性は否定された。

結論として，上記試験に基づき，プララトレキサートが心臓の再分極を顕著に遅延させる可能性は低いと考えられた。プララトレキサートは，特に最高用量において，再分極をわずかに遅延させたが，その影響の大きさは，臨床的に意味のあるものではないと考えられた（第 2.7.4.4.3 項）。

5.6.8　投与量及び投与期間と有害事象との関連性

再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫を対象とした海外第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験，参考資料，第 5.3.5.4.1 項）では，当初本剤の用量・用量は開始用量を 135 mg/m^2 の隔週投与とし，同一患者内で用量漸増する方法で開始された。この用量では，Hcy 濃度が 10 μmol/L 以上及び MMA 濃度が 200 nmol/L 以上の被験者に，予想以上の Grade 3 又は Grade 4 の口内炎が発現した。その後，本試験は第 I/II 相試験として，本剤の用法・用量を変更した。また，Hcy 及び MMA を正常化する目的でビタミン B_{12} 及び葉酸の補充の規定も追加した。変更後の第 I 相部分にて投与量を最高用量（45 mg/m^2/週の 6/7 週間投与）まで増加させた結果，本剤の MTD が 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与であることが確認された。このように，口内炎等の粘膜の炎症の発現について本剤の曝露量と関係していることが示されている。

5.6.9　市販後使用経験及び外国における規制上の措置

プララトレキサートは，2009 年 9 月 24 日に，再発性又は難治性の PTCL 患者の治療薬として米国で FDA から迅速承認を受けた。

海外の市販後の売り上げデータ（データロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から，全世界でプララトレキサートの投与を受けた推定累積患者数の範囲は 3,956～6,924 例である。

2009 年 9 月 24 日以降 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに全世界で報告された市販後の副作用情報は 645 件であり，これらのうち，重篤な副作用情報は 405 件であった。

プララトレキサートの臨床試験では報告されなかったが，市販後の使用中に報告された臨床的に重要な副作用は，中毒性表皮壊死融解症であった。この新たに報告された副作用によって，臨床試験結果から導き出されたリスク・ベネフィットの結論が大きく変化することはない。

本項，第 4.4 章で述べたとおり，各重症度の腎機能障害を有する進行固形癌患者又は進行リンパ腫／骨髄腫患者を対象に検討した海外第 I 相試験（PDX-019 試験，第 5.3.3.3.1 項）で，高度腎機能障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満）に対し，本剤の用量を他の群（腎機能正常患者，軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者）よりも減量した投与計画とした（20 mg/m^2 を週 1 回ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下で 6 週間連続投与し，その後 1 週間休薬する 1 サイクル 7 週間の投与を繰り返す）。その結果，腎機能の程度により有害事象の発現頻度は変わらなかった。

この試験成績を受け, 米国では, 本剤の添付文書の用法・用量の改訂が 2016 年 5 月に実施され, 高度腎機能障害患者（eGFR　15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者での推奨用量を 15 mg/m^2/週とする旨の記載が追加された。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

PTCL は成熟した T 細胞／NK 細胞を起源とし，リンパ系腫瘍細胞による多彩な臓器浸潤を特徴とする多様な疾患群である。

PTCL は，病理組織学的には，WHO 分類第 4 版において「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」のカテゴリに分類される。「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」に分類される疾患の主な臨床所見は，リンパ節病変（節性病変），非リンパ系臓器病変（節外性病変），皮膚病変及び末梢血病変である。随伴症状として，全身のリンパ節腫脹，発熱，大量の寝汗（盗汗），体重減少，全身倦怠感や，貧血等の血球減少が挙げられる。また，PTCL は進行度の高い臨床経過を辿り，予後は不良であることが知られている。

6.1.2　現行の治療

NCCN ガイドライン及び日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインともに PTCL の初回治療及び二次治療は，「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」を除いて，いずれも臨床試験が推奨されており，OS や PFS を延長することができる標準療法は確立されていない。また，日本国内では，海外で二次治療として用いられているロミデプシン等の新規薬剤は未承認又は PTCL の適応を取得しておらず，ブレンツキシマブ ベドチンが再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対する適応を取得しているのみである。ブレンツキシマブ ベドチンは当該疾患に対し 86%以上と非常に高い奏効率を示した（アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書 2015）。ただし，CD30 陽性 ALCL は PTCL の一部にすぎず，治療対象となる患者は限定される。また，ブレンツキシマブ ベドチンに対して不応又は再発した場合の治療選択肢は限られている。このほか，近年国内では再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 治療薬として，抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブが承認されているが，CCR4 陰性の患者は当該治療の対象外となる。また，モガムリズマブの国内臨床試験では対象が再発・再燃の PTCL に限定されており（ポテリジオ®点滴静注 20mg 添付文書 2015），直近の化学療法に不応であった治療抵抗例に対する有効性は確認されていない。このように再発又は難治性の PTCL 患者に対する治療選択肢は非常に限られており，新たな治療が求められている。

6.2　ベネフィット

臨床試験成績から示された，再発又は難治性の PTCL 患者に対し，標準的な用法・用量としてプララトレキサート 30 mg/m^2 を 6/7 週投与したときのベネフィットは以下のとおりである。

- IWC1999 規準を用いた中央判定による奏効割合は，海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）（以下同順）でそれぞれ，29%（32/109 例）（95%信頼区間：21%～39%）及び 45.0%（9/20 例）（p<0.001，90%信頼区間：25.9～65.3%）であり，いずれの試験も奏効割合の信頼区間の下限が事前に規定した閾値奏効割合（15%及び 10%）

を上回ったことから，再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤の一貫した有効性が示された（本項，第 4.2.2.1 章）。

- 海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）ともに，IWC1999 規準を用いた中央判定による奏効例の大半（PDX-008 試験：奏効例の 63%，PDX-JP1 試験：奏効例の 100%）は第 1 サイクル中，すなわち本剤投与開始から 7 週間以内に奏効を示した（本項，第 4.2.2.1 章）。
- 海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）でそれぞれ，IWC1999 規準を用いた中央判定による奏効割合を性別，年齢別，病型別，これまで実施した全身療法の数別及び直近の先行治療に対する最良治療効果別に解析した結果，PDX-008 試験では，先行治療歴レジメン数が CHOP 療法の 1 レジメンのみであった被験者で 47%（7/15 例），PDX-JP1 試験では，先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数「1」の被験者で 75.0%（3/4 例）と高い奏効割合を示した。さらに，予後不良あるいは治療抵抗性の因子を有する集団［年齢 65 歳以上：33%（13/39 例，PDX-008 試験）及び 37.5%（6/16 例，PDX-JP1 試験），先行治療歴レジメン数が 3 又は 4 以上：30%（17/57 例，PDX-008 試験：レジメン数 3 以上）及び 30.0%（3/10 例，PDX-JP1 試験：レジメン数 4 以上），直近治療による治療効果が SD/PD：25%（14/57 例，PDX-008 試験）及び 42.9%（3/7 例，PDX-JP1 試験）］を含む，どの部分集団においても一定の奏効割合が認められた。なお，PDX-008 試験では血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫における奏効割合が低かった（8%，1/13 例）が，PDX-JP1 試験では 44.4%（4/9 例）であり，他の病型の奏効割合と同じ程度であり，病型による差は認められなかった（本項，第 4.2.2.1 章）。
- 海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）における，IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効例の奏効期間は，PDX-008 試験では中央値 306 日（10.1 ヵ月）（95%信頼区間：103 日～推定不能）であり，範囲は 1～673 日であった。また，奏効例の約半数は 6 ヵ月を超えて奏効が持続した。PDX-JP1 試験では，第 II 相部分及び第 I 相部分と第 II 相部分の合計のいずれにおいても中央値は未達であり，奏効期間の範囲は 1～358 日及び 1～503 日であった。奏効持続率は奏効後 148 日時点でそれぞれ 57.1%及び 58.3%であった。両試験ともに奏効例で一定期間の奏効持続が認められた（本項，第 4.2.2.2.2 章）。
- 海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）ともに，ベースライン時及び本剤投与後の標的病変の SPD についてベースラインからの最大縮小率を検討したところ，いずれの試験でも約 6 割の被験者で標的病変の縮小が認められた（本項，第 4.2.2.2.1 章）。
- 海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）における，IWC1999 規準での中央判定に基づく OS は，PDX-008 試験では中央値 14.5 ヵ月間（95%信頼区間，10.6～22.5 ヵ月）であり，範囲は 1.0～24.1 ヵ月であった。PDX-JP1 試験ではデータカットオフ時点で中央値は未達であり，生存率は本剤投与開始後 295 日時点で 69.2%であった。いずれの試験においても一定期間生存が維持されたことが示された。
  また，本剤による奏効と生存期間との関係について検討した結果，両試験ともに奏効例の非奏効例に対する相対死亡リスク（ハザード比）は低いことが示された。PDX-008 試験の

治験責任医師の有効性評価に基づく検討結果から，本剤による奏効が得られた時期に関わらず，奏効と生存期間の延長との強い関係が示唆された。さらに，PDX-JP1 試験では，非奏効例の OS の中央値 277.0 日に対し奏効例での OS の中央値は未達であったことから，奏効例での推定生存期間がより長いことが示唆された（本項，第 4.2.2.2.4 章）。

- 海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）における，IWC1999 規準での中央判定に基づく PFS は，PDX-008 試験では中央値 106 日（3.5 ヵ月）（95%信頼区間：51～146 日）であり，範囲は 1～726 日であった。PDX-JP1 試験では，第 II 相部分は中央値 150.0 日（95%信頼区間：43.0～183.0 日）であり，第 I 相部分と第 II 相部分の合計では 169.0 日（95%信頼区間：43.0～－日）であった。両試験ともに PFS の中央値は 3 ヵ月を超えており，PDX-JP1 試験では約 5 ヵ月とより長い値を示した。
  また，PDX-008 試験で複数の先行治療歴を有する被験者を対象に，各先行治療及び本剤による治療効果についてレトロスペクティブな探索的解析を実施した結果，先行治療を重ねるほど，より後の段階で使用された治療では PFS が短くなり，奏効割合の低下がみられたが，本剤投与時にはこの傾向が逆転し，本剤の直前に使用した先行治療に比べて PFS の改善及び奏効割合の上昇が示唆された（本項，第 4.2.2.2.3 章）。

6.3　リスク

本申請資料及び海外製造販売後情報から得られた，再発又は難治性の PTCL 患者に対し，標準的な用法・用量としてプララトレキサート 30 mg/m^2 を 6/7 週投与したときのリスクは以下のとおりである。

- 本剤投与により，口内炎をはじめとする粘膜の炎症，血小板減少症，好中球減少症，貧血等の血液毒性及び肝機能検査異常が発現した（本項，第 5.6.2 章）。
- 本剤投与時に粘膜の炎症や感染症の重篤な有害事象が発現した。海外第 II 相試験（PDX-008 試験，4 例以上）で発現した重篤な有害事象は発熱，粘膜の炎症，発熱性好中球減少症，敗血症，脱水及び呼吸困難であり，国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験，2 例以上）で発現した重篤な有害事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び発熱性好中球減少症であった（本項，第 5.6.4 章）。
- 海外第 II 相試験（PDX-008 試験）では，主に粘膜の炎症，血小板減少症及び好中球減少症により本剤の投与中止に至った（本項，第 5.6.5.1 章）。
- 海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）では，主に口内炎を含む粘膜の炎症により本剤の減量に至った（本項，第 5.6.5.2 章）。
- 海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）では，主に口内炎を含む粘膜の炎症により本剤の投与中断に至った（本項，第 5.6.5.3 章）。
- 発現頻度は低いが，重要な有害事象として「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象及び腫瘍崩壊症候群が挙げられる。本剤の臨床試験で少数例において高度の皮膚反応が認められた。悪性リンパ腫及び固形癌患者を対象とした 6 つの海外臨床試験（PDX-02-078 試験，PDX-008 試験，PDX-009 試験，PDX-010 試験，PDX-99-053 試験及び PDX-011 試験）で重要な皮膚関連有害事象（ただしこれらには重症度が Grade 3～5 に該当しないものも含

まれていた）が 17 例の被験者で発現し，そのうち 2 例（Grade 5 の「剥脱性発疹」及び「全身落屑」を発現した被験者各 1 例）の転帰は死亡であった（本項，第 5.6.5.6 章）。
海外臨床試験 PDX-008 試験（安全性解析対象集団 111 例）及び PDX-02-078 試験（安全性解析対象集団 72 例）で腫瘍崩壊症候群がそれぞれ 2 例報告された（本項，第 5.6.5.8 章）

なお，本剤投与中に比較的よくみられる粘膜の炎症，血液毒性及びその他の毒性等の主なリスクを管理する方策として，米国の添付文書では発現した主要なリスクの程度に沿った本剤の用量調整のガイダンスを示している。本剤の用量調整に関する最新のガイダンスを表 2.5.6 - 1，表 2.5.6 - 2 及び表 2.5.6 - 3 に示す。

表 2.5.6 - 1　　粘膜炎の発症状況に応じた用量調節

本剤投与日の 粘膜炎の Grade 注)	措置	Grade 1 以下に回復後 投与再開時の用量	Grade 1 以下に回復後 投与再開時の用量 （重度腎機能障害患者の場合）
Grade 2	投与中断	投与中断直前の用量	投与中断直前の用量
Grade 2 再発	投与中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
Grade 3	投与中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
Grade 4	投与中止	－	－

表 2.5.6 - 2　　骨髄抑制発症状況に応じた用量調節

本剤投与日の 血液検査結果	左記検査値 の持続期間	措置	回復後 投与再開時の用量	回復後 投与再開時の用量 （重度腎機能障害患者）
血小板数 < 50,000 /μL	1 週間持続	投与中断	投与中断直前の用量	投与中断直前の用量
	2 週間持続	投与中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
	3 週間持続	投与中止	－	－
好中球数 500-1000 /μL (発熱なし)	1 週間持続	投与中断	投与中断直前の用量	投与中断直前の用量
好中球数 500-1000 /μL (発熱あり) 又は 好中球数 < 500/μL	1 週間持続	投与中断の上、 G-CSF 療法	G-CSF 療法を併用の上、 投与中断直前の用量で再開	G-CSF 療法を併用の上、 投与中断直前の用量で再開
	2 週間持続 又は再発	投与中断の上、 G-CSF 療法	G-CSF 療法を併用の上、 20 mg/m^2 で再開	G-CSF 療法を併用の上、 10 mg/m^2 で再開
	3 週間持続 又は 2 回目 の再発	投与中止	－	－

G-CSF=顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor）

表 2.5.6 - 3　　上記以外の副作用発症状況による用量調節

本剤投与日における 副作用の Grade 注)	措置	Grade 2 以下に回復後 投与再開時の用量	Grade 2 以下に回復後 投与再開時の用量 （重度腎機能障害患者）
Grade 3	投与中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
Grade 4	投与中止	－	－

注）National Cancer institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) version 3.0

6.4　ベネフィット・リスク評価

プララトレキサートは，海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）のいずれにおいても，再発又は難治性の PTCL に対し優れた有効性を示した。両試験ともに，組み入れられた被験者は濃厚な先行治療歴を有しており，30%～50%の被験者は直近治療に治療抵抗性であった。再発又は難治性の PTCL は確立された標準治療のない，進行性の予後不良な疾患であることを考慮すると，このような背景因子を有する被験者において本剤投与により約 30～45%の奏効割合が示され，奏効例の大半が本剤投与開始から 7 週間以内に奏効を示した臨床的意義は大きい。また，PDX-008 試験では約半数の奏効例で 6 ヵ月を超える奏効持続が認められ，両試験ともに 1 年超～2 年近くの長期奏効例が存在したことは，アグレッシブな経過をとる再発又は難治性の PTCL において特筆すべきことである。さらに，PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験（以下，同順）の PFS の中央値は 3.5 ヵ月及び 5 ヵ月，OS の中央値は 14.5 ヵ月及びデータカットオフ時点で未達（本剤投与開始後 295 日時点の生存率：69.2%）であり，Mak らのレトロスペクティブな研究（Mak 2013）では，初回治療後再発／増悪時に二次治療として化学療法を受けた PTCL 患者の PFS 及び OS の中央値が 3.7 ヵ月及び 6.5 ヵ月であったことを考慮すると，本剤の PFS 及び OS は良好であると考えられる。

これらの結果から，プララトレキサートが成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍の増殖を阻害することは明らかであり，本剤の投与経験がない又は少数である病理組織型の再発又は難治性の PTCL 患者においても，有効性が期待できると考える。

再発又は難治性の PTCL 患者は，全身のリンパ節腫脹，発熱，大量の寝汗，全身倦怠感等の原疾患の随伴症状により辛い思いをするだけでなく，現行の治療は多剤化学療法レジメンが中心であることから，悪心，嘔吐，下痢といった消化器症状，脱毛，末梢神経障害等の副作用に悩まされ，治療継続が困難となることもしばしばである。また，抗悪性腫瘍剤の持続点滴により長時間の身体的拘束や入院が必要となり，身体的・精神的，また経済的な負担を強いられている。これらの複合的な状況は患者の QoL（生活の質，quality of life）を著しく低下させる。プララトレキサートは，上記の副作用の発現頻度が極めて低い又はそのほとんどが Grade 2 以下である。また，本剤の投与時間は 3～5 分と短く外来で治療可能である。本剤により比較的早期に奏効が得られ，原疾患の随伴症状が改善されることは，再発又は難治性の PTCL 患者にとってベネフィットであると考える。

本邦では，ブレンツキシマブ ベドチンが「再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL」に対する適応を取得しているが，CD30 陽性 ALCL は PTCL の 10%に満たないと推察され，治療対象となる患者は限られている。当該疾患以外の再発又は難治性の PTCL 患者にとって，プララトレキサートは効果が期待される新しい治療法となる。また，米国 NCCN 治療ガイドラインには，再発又は難治性の PTCL 治療として，本剤及びブレンツキシマブ ベドチンの両方が同じ推奨カテゴリー「2A」として記載されており，両剤は作用機序も異なることから，日本の再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL 患者にとっても，この 2 剤は同じ位置づけの治療選択肢になるものと考える。

CCR4 陽性の再発又は難治性の PTCL の適応を有するモガムリズマブは，PTCL の 35%～65%を占める CCR4 陰性の患者は治療対象外となる。一方，プララトレキサートはその使用に際し特定

の膜タンパクの発現を必須としないため，いずれの再発又は難治性の PTCL 患者でも新たな治療として選択可能であり，患者にとって大きなメリットと言える。

本剤投与により発現する主な有害事象は，粘膜の炎症（口内炎等の関連事象を含む），血小板減少症，貧血等の血液毒性及び肝機能検査異常であり，投与中止に至った有害事象は PDX-008 試験で 23%（26/111 例），PDX-JP1 試験で 24%（6/25 例）認められた。造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとでこれらのリスクの発現を注意深く観察しながらプララトレキサートを使用することで，再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤のベネフィットはリスクを上回り，臨床上意義があるものと考える。

7　参考文献

- Aherne GW, Piall E, Marks V, et al. Prolongation and enhancement of serum methotrexate concentrations by probenecid. Br Med J 1978;1(6120):1097-9.　（第 5.4.1 項）
- Alici S, Bavbek S, Basaran M, Onat H. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma without complete response to first-line therapy. Adv Ther. 2006 Jul-Aug;23(4):534-42.（第 5.4.2 項）
- Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008 Mar;58(3):174-82.（第 5.4.3 項）
- Baxmann AC, De O G Mendonça C, Heilberg IP. Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. Kidney Int 2003;63(3):1066-71.　（第 5.4.5 項）
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244-53.（第 5.4.6 項）
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma, revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.（第 5.4.7 項）
- Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014 Feb;164(4):536-45.（第 5.4.8 項）
- Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, et al. Peripheral T-cell lymphoma. Blood. 2011 Jun 23;117(25):6756-67.（第 5.4.15 項）
- Fury MG, Krug LM, Azzoli CG, et al. A phase I clinical pharmacologic study of pralatrexate in combination with probenecid in adults with advanced solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol 2005:1-7.　（第 5.4.16 項）
- Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Clin Cancer Res. 2004 Aug 15;10(16):5494-500.（第 5.4.17 項）
- Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities. Pathol Int. 2000;50:696-702.（第 5.4.23 項）
- Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma After First Relapse or Progression: Spectrum of Disease and Rare Long-Term Survivors. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1970-6.（第 5.4.24 項）
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin’s Lymphomas Version 2.2016 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf（第 5.4.26 項）

- Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin’s lymphoma. Blood. 1997 Jun1;89(11):3909-18.（第 5.4.27 項）
- Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008 Jun 15;111(12):5496-504.（第 5.4.31 項）
- Schein PS, Chabner BA, Canellos GP, Y, et al. Results of combination chemotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer Suppl. 1975 Mar;2:465-73.（第 5.4.32 項）
- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.（第 5.4.33 項）
- Sehouli J1, Stengel D, Oskay G, et al. A phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy. Ann Oncol. 2002 Nov;13(11):1749-55.（第 5.4.34 項）
- Sirotnak F.M, DeGraw J.I, Colwell W.T, Piper J.R, A new analogue of 10- deazaaminopterin with markedly enhanced curative effects against human tumor xenografts in mice. Cancer Chemother Pharmacol. 1998;42(4):313-8.（第 5.4.35 項）
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.（書籍につき第 5 部へ添付せず）
- Vose J, Amitage J, Weisenburger D, International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008 Sep 1;26(25):4124-30.（第 5.4.40 項）
- Walling J, From methotrexate to pemetrexed and beyond. A review of the pharmacodynamic and clinical properties of antifolates. Invest New Drugs. 2006 Jan;24(1):37-77.（第 5.4.41 項）
- Yared J, Kimball A. The role of high dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: a review of the literature and new perspectives. Cancer Treat Rev. 2013 Feb;39(1):51-9.（第 5.4.42 項）
- Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, et al. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Cutaneous T-cell lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Mar;99:228-40.（第 5.4.47 項）
- アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書　2015 年 10 月改訂（第 3 版）（第 5.4.44 項）
- 厚生労働省．　平成 26 年患者調査 閲覧第 96 表 総患者数，傷病基本分類別 http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001141598（Web 公開資料につき第 5 部へ添付せず）
- 日本血液学会．　造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html（第 5.4.45 項）
- ポテリジオ®点滴静注 20 mg 添付文書　2015 年 5 月改訂（第 5 版）（第 5.4.46 項）

- 森茂郎　監修．新 WHO 分類による白血病・リンパ系腫瘍の病態学．2004.（書籍につき第 5 部へ添付せず）